



Volume 21
Numero 9 - Supplemento 1 - 2008
ISSN 0394-9303

Notiziario

SUPPLEMENTO AL

del Istituto Superiore di Sanità

Malattie rare e farmaci orfani

a cura del Centro Nazionale Malattie Rare

Numero 5

Centro Nazionale Malattie Rare



CNMR

Editoriale

Focus: la medicina traslazionale

Il coordinamento nazionale dei Registri delle MC

GENESKIN: un network europeo per le genodermatosi

L'esperienza della Regione Lazio

Due storie dal database del CNMR

SOMMARIO

Editoriale	3
Focus	
La medicina traslazionale	5
Centro Nazionale Malattie Rare	
Il coordinamento nazionale dei Registri delle malformazioni congenite	9
Ricerca scientifica	
GENESKIN: un network europeo per le genodermatosi	14
Rete nazionale malattie rare	
L'esperienza della Regione Lazio	18
Medicina narrativa	
Due storie dal database del Centro Nazionale Malattie Rare	24
Esperienze internazionali	26
Appuntamenti & News	28
Per saperne di più...	30
La voce delle Associazioni (Insero)	i



Attività, iniziative, progetti del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) sono disponibili sul portale del CNMR (www.iss.it/cnmr) e sui siti in esso contenuti

Malattie rare e farmaci orfani. Supplemento al Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità

Comitato Scientifico:

Responsabile: Domenica Taruscio, Centro Nazionale Malattie Rare

Fabrizio Bianchi - *Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa*

Elisa Calzolari - *Università di Ferrara*

Silvio Garattini - *Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano*

Steven Groft - *Office for Rare Diseases, National Institute of Health, Bethesda, USA*

Walter Marrocco - *Federazione Italiana Medici di Famiglia, Roma*

Gaia Marsico - *Università di Padova*

Dario Roccatello - *Centro Multidisciplinare di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Torino*

Giorgio Tamburlini - *Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico "Burlo Garofolo", Trieste*

Gianfranco Tarsitani - *Università degli Studi "Sapienza", Roma*

Con la collaborazione del Ministero della Salute e dell'Agenzia Italiana del Farmaco

Coordinamento redazionale: Paola De Castro

Redazione, impaginazione e grafica:

Anna Maria Rossi, Giovanna Morini, Alessandro Spurio (Settore Attività Editoriali)

Giulia Bertagnolio, Fabiola Gnassi, Tania Lopez, Daniela Pierannunzio, Davide Vari (Centro Nazionale Malattie Rare)

Distribuzione: Patrizia Mochi, Sara Modigliani, Giorgio Vincenti

Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 - Roma

Tel: +39-0649904017 - Fax +39-0649904370

Per richiedere questo supplemento inviare una mail a: notiziario.rare@iss.it

Numero chiuso in redazione il 20 ottobre 2008 Stampa: Tipografia Facciotti s.r.l. Roma

L'Istituto Superiore di Sanità

è il principale ente di ricerca italiano per la tutela della salute pubblica.

È organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale e svolge attività di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica.

L'organizzazione tecnico-scientifica dell'Istituto si articola in Dipartimenti, Centri nazionali e Servizi tecnico-scientifici

Dipartimenti

- Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria
- Biologia Cellulare e Neuroscienze
- Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare
- Farmaco
- Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate
- Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare
- Tecnologie e Salute

Centri nazionali

- AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro HIV/AIDS
- Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
- Malattie Rare
- Ricerca e Valutazione dei Prodotti Immunobiologici
- Sangue
- Sostanze Chimiche
- Trapianti

Servizi tecnico-scientifici

- Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale
- Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali

Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: Enrico Garaci

Redattore capo: Paola De Castro

Redazione: Anna Maria Rossi, Giovanna Morini

Progetto grafico: Alessandro Spurio

Impaginazione e grafici: Giovanna Morini

Distribuzione: Patrizia Mochi, Sara Modigliani

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

Redazione del Notiziario

Settore Attività Editoriali

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel: +39-0649902260-2427

Fax +39-0649902253

e-mail: pubblicazioni@iss.it

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988.

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2008



Medicina traslazionale, coordinamento nazionale delle malformazioni congenite (MC) e network europeo per le genodermatosi, sono alcuni degli argomenti affrontati nel quinto numero del Supplemento del *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*.

Particolare interesse per il mondo delle malattie rare (MR) riveste proprio la medicina traslazionale, una disciplina finalizzata a integrare e trasferire i risultati della ricerca scientifica alla pratica clinica, creando un flusso bidirezionale da laboratorio a paziente: una sfida che coinvolge la medicina nel suo complesso. L'ambizione, infatti, è quella di unire e far dialogare l'enorme quantità di informazioni provenienti dalla ricerca scientifica e dalla clinica per migliorare le terapie e l'approccio medico in generale.

Per quel che riguarda le MR, non c'è dubbio che la medicina traslazionale rappresenti un modello di riferimento che consente di unire le molte conoscenze scientifiche, importanti per la comprensione dei meccanismi eziopatogenetici, alla pratica clinica.

Per quanto riguarda le MC, il Centro Nazionale Malattie Rare è impegnato nell'attività di coordinamento dei registri regionali delle MC, che consente di effettuare analisi e sorveglianza, di organizzare attività scientifiche e formative e, infine, di coordinare un dialogo con gli organismi scientifici e le istituzioni sugli studi e sulle iniziative da intraprendere più utili alle decisioni di sanità pubblica.

Per quanto riguarda il consueto spazio dedicato alle attività delle diverse realtà regionali rispetto alle MR, questo quinto numero ospita la Regione Lazio. Ma un confronto fondamentale e necessario è quello con gli altri Paesi europei. In questa occasione verrà dunque presentata l'esperienza della Spagna, che dal 1999 è attiva sulle MR con particolare riguardo ai settori della ricerca scientifica e della sanità pubblica.

Infine, la parola alle persone con MR. Spazio dunque alla medicina narrativa, che in questo numero apre con il pensiero della filosofa spagnola Maria Zambrano: "Scrivere è difendere la solitudine in cui ci si trova: è un'azione che scaturisce soltanto da un isolamento effettivo ma comunicabile, nel quale, proprio per la lontananza da tutte le cose concrete, si rende possibile una scoperta dei rapporti tra esse". ■

Domenica Taruscio
Responsabile del Centro Nazionale Malattie Rare

Translational medicine, national coordination of congenital malformations and European Network on Genodermatoses are some of the topics included in this issue of the Supplement of *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*.

There is a great interest in the world of rare diseases about translational medicine. This discipline is aimed at creating a direct relationship between laboratories and patients: a huge challenge involving scientific research and medicine at large. The purpose is to bring together the large amount of information coming from research and clinical practice and to improve the communication between different fields in order to increase the quality of treatments and the whole medical practice.

Translational medicine undoubtedly represents a model of reference in the area of rare diseases, allowing the bridging of clinical practice with several fields of scientific knowledge crucial to understand aetiological and pathogenetical aspects. Eventually this can help to improve diagnosis and treatment.

The National Centre for Rare Diseases carries out, among other things, the coordination of registries for congenital malformations (CM). This activity includes: analysis and surveillance of CM, the organisation of scientific and training activities, facilitating communication with scientific and governmental bodies on interventions and studies to support public health decisions.

In this fifth issue, the section dedicated to the activities carried out by regional health authorities in the field of rare diseases, is focused on the Lazio Region. However, confronting experiences with other European countries represents a crucial and essential factor: the activities carried out in Spain, that has been playing an active role in the research about rare diseases and public health since 1990, are presented.

A section is finally devoted to rare diseases patients. The Narrative Medicine section opens with Maria Zambrano's, a Spanish philosopher, words: "Writing means defending our solitude: it is the consequence of a real but communicable isolation which allows to discover relationships among all concrete things that are distant from us." ■

Domenica Taruscio
Responsible of the National Centre for Rare Diseases

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR)
dell'Istituto Superiore di Sanità presenta



per partecipare

- leggere attentamente il regolamento
- inviare la propria opera e la scheda di partecipazione (come indicato dal regolamento)

il termine per l'invio delle opere è il

1° novembre 2008

informazioni

telefono (9.00-13.00): **06. 4990 6005**
e-mail: concorsopegaso@iss.it
sito del CNMR: www.iss.it/cnmr

Concorso artistico-letterario

Il Volo di Pègaso

Raccontare le malattie rare:
parole e immagini



Pegaso è il cavallo alato caro a Zeus. È la forza di librarsi da terra e intraprendere il viaggio verso l'alto, verso l'ignoto. Ponte tra due universi, il cielo e la terra, Pegaso ha la facoltà di generare sorgenti d'acqua, elemento primario della vita. Ma Pegaso è soprattutto un essere raro, un essere prezioso. Da qui la scelta del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) di dedicare al suo mito il primo concorso artistico letterario sulle malattie rare: "Il Volo di Pègaso". Forse può apparire una contraddizione, eppure queste malattie, benché singolarmente rare, sono davvero tante: la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), la neurofibromatosi, alcune forme di autismo, la narcolessia (solo per citarne alcune) e le persone colpite sono migliaia, milioni.

La letteratura si è spesso nutrita della malattia. Marcel Proust, Franz Kafka, Fedor Dostoevskij e Giacomo Leopardi hanno fatto della propria malattia un'occasione straordinaria di introspezione, di viaggio tra le pieghe della propria anima, delle proprie paure e delle proprie speranze. Le paure e le speranze dell'Uomo.

Non solo letteratura, però. Numerosi artisti hanno infatti trasformato l'intima dimensione della sofferenza in forza espressiva, tocco e nergico in grado di scuotere le corde emotive. Vincent Van Gogh, Claude Monet ed Edvard Munch sono solo alcuni esempi di pittori che hanno portato sulla tela e reso universale la propria condizione attraverso nuovi linguaggi espressivi.

Un viaggio nella malattia come metafora della vita, dunque. Come forza di interrogarsi sul senso più profondo dell'esistenza. Ma quella delle malattie rare è anche una storia di diritti negati che coinvolge milioni di persone impegnate in un'importante battaglia di civiltà.

I candidati (bambini, ragazzi e adulti) sono dunque invitati a presentare la propria opera (racconto, poesia, disegno, pittura, scultura, fotografia) ispirata al tema delle malattie rare intese come esperienza di vita, affermazione del diritto e condivisione sociale.

Nel corso della giornata europea delle malattie rare saranno presentate le pubblicazioni contenenti le migliori opere artistiche e letterarie e sarà allestita una mostra delle opere di arte visiva.

I ricavati finanzieranno una borsa di studio per la ricerca sulle malattie rare.

Il Regolamento del Concorso è disponibile online all'indirizzo www.iss.it/cnmr



LA MEDICINA TRASLAZIONALE

IN BRIEF**Focus. Translational medicine.**

New developments in science are deeply influencing basic and clinical research and medicine. This has led to the emergence of multiple opportunities and challenges at many levels in biomedicine and other fields. Translational medicine is an integrated approach of innovative pharmacology tools, biomarkers, clinical methods, clinical technologies and study designs used to improve disease understanding, embedded in a socio-economical environment. Although the implementation of translational medicine is facing many obstacles, some of its goals have already been part of new programmes in local institutions and in medical or scientific societies.

Il rapido progresso della scienza, alimentato da nuove tecnologie e strumenti per la ricerca medica di base e clinica, ha consentito un continuo aggiornamento di procedure diagnostiche e terapeutiche che contengono e integrano elementi provenienti da diversi settori scientifici.

Se da un lato il grande numero di informazioni scientifiche acquisite da diversi settori clinici, sperimentali e tecnologici, ha consentito la creazione di un network molto sviluppato e in costante rapida crescita, dall'altro ha posto il problema di quale sia il modo migliore per integrare tutte queste informazioni.

Nel 2008 è stata effettuata un'analisi degli *outcomes* provenienti dalla medicina genomica. In particolare, negli ultimi anni si sono verificati importanti passi avanti nei risultati raggiunti e si è parallelamente assistito a un crescente entusiasmo della comunità scientifica nei confronti della genetica e del suo impatto. A fronte di questo crescente successo è però importante valutare gli elevati costi della ricerca e soprattutto il suo reale impatto pratico sul miglioramento delle cure, delle malattie e, non ultimo, della qualità della vita dei pazienti.

L'integrazione della ricerca scientifica e clinica sta pertanto diventando un aspetto determinante in tutta la comunità scientifica.

Cos'è la medicina traslazionale?

La medicina traslazionale consiste nel trasferimento dei risultati della ricerca di base in utili impieghi clinici.

La medicina traslazionale non si limita al solo approccio tradizionale secondo cui è necessario fornire una terapia per una malattia, ma si concentra anche sulla ricerca orientata al paziente al fine di comprendere i meccanismi della malattia e del suo specifico trattamento.

La medicina traslazionale rappresenta una disciplina finalizzata ad aumentare il valore delle nuove scoperte da parte della ricerca scientifica sulle malattie e a meglio indirizzare i ricercatori clinici verso l'identificazione di ipotesi alternative nella pratica clinica. Il risultato di questo processo è la creazione di un flusso bidirezionale tra paziente e laboratorio, inteso ad accelerare il trasferimento delle informazioni e le conoscenze acquisite tramite la ricerca scientifica alla pratica clinica e migliorare le condizioni dei pazienti (*from bench to bedside* cioè "dal laboratorio al paziente").

In particolare, il ruolo della medicina traslazionale è quello di creare strumenti di interpretazione comune per l'analisi dei dati provenienti da diverse sorgenti (Figura). Infatti, se da un lato la ricerca di base ha portato all'acquisizione di innumerevoli osservazioni relative alla natura molecolare degli eventi da cui scaturisce una patologia, dall'altro le osservazioni cliniche (quali ad esempio, decorsi e risposte a trattamenti clinici o a nuovi farmaci) hanno consentito una migliore classificazione delle patologie in gruppi e sottogruppi.

La medicina traslazionale rappresenta un'integrazione tra innovativi strumenti farmacologici, biomarcatori, protocolli clinici e tecnologie avanzate, ►

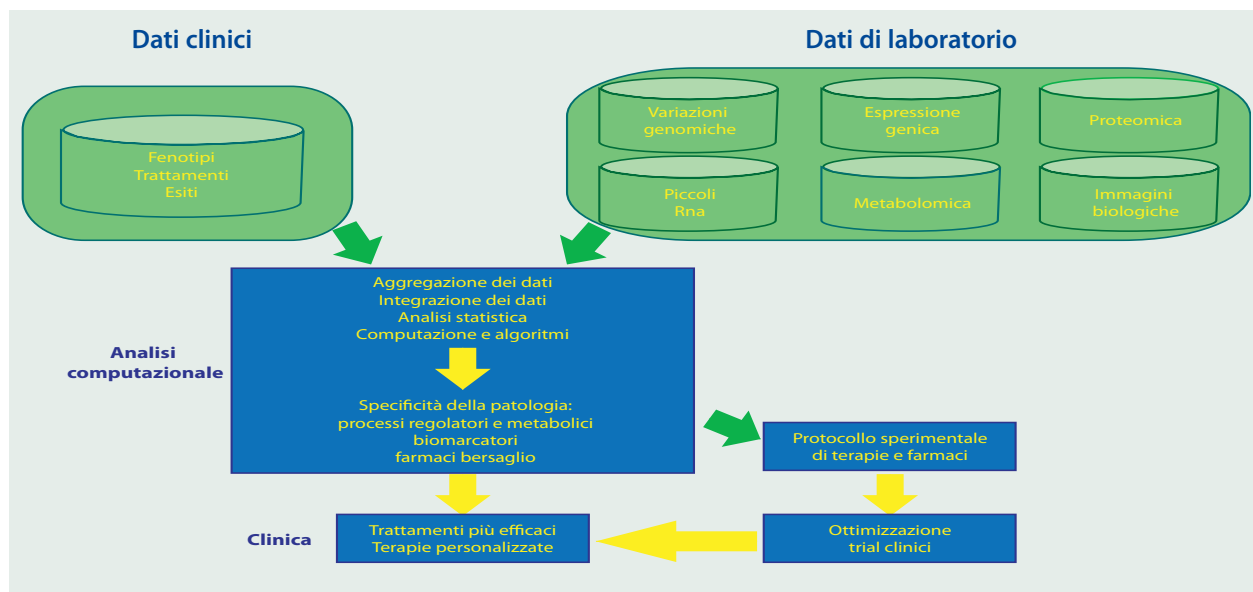


Figura - Diagramma dell'integrazione di dati clinici e di laboratorio nella medicina traslazionale (Fonte: Mathew JP, et al. 2007)

attuata al fine di aumentare le conoscenze su specifiche malattie, aumentare la comprensione dei target e dei meccanismi di azione di farmaci, comprenderne l'efficacia terapeutica sull'uomo, facilitare le scelte dettate dal rapporto costi-benefici nell'esplorazione e nello sviluppo di nuove strategie di ricerca e terapeutiche.

In ultima analisi, l'obiettivo della medicina traslazionale non è di inventare nuove tecnologie e applicazioni cliniche, né quello di fare nuove scoperte sulla malattia ma unire le informazioni provenienti da ricerca e clinica al fine di proporre nuove applicazioni e ipotesi, migliorare terapie esistenti e/o sperimentarne nuove e più efficaci sia nella stessa malattia che in altre a essa affini.

La medicina traslazionale applicata alla prevenzione e alla terapia delle malattie

La medicina traslazionale, inizialmente impiegata in settori specifici della biomedicina applicata, ha assunto un ruolo prioritario nei programmi di sanità pubblica nazionali e internazionali.

In alcuni casi, quali ad esempio l'AIDS, ben guidata dalle esigenze cliniche essa è stata una ricerca efficace e promettente; in molti altri, come nel caso delle malattie rare, data l'eterogeneità delle informazioni unite alla limitatezza dei pazienti su cui effettuare gli studi, la medicina traslazionale rappresenta la nuova

sfida da vincere per unire le molte conoscenze scientifiche, importanti per la comprensione dei meccanismi sperimentali, alla terapia clinica.

I tumori rappresentano uno degli esempi più significativi dell'impiego della medicina traslazionale. I tumori sono spesso costituiti da un sistema complesso in cui convergono molteplici e specifici cambiamenti a livello del genoma, che possono essere ereditati o indotti da fattori ambientali. Attualmente, la maggior parte degli sforzi per il trattamento dei tumori si basa sull'impiego di radiazioni e/o sostanze chemioterapiche utilizzati al fine di indurre la remissione della malattia. La mancanza di bersagli specifici ed effetti collaterali spesso dannosi rappresentano al tempo stesso i limiti delle terapie attualmente in uso. Pertanto, la maggior parte delle ricerche sono attualmente rivolte all'identificazione di nuovi marcatori molecolari e alla comprensione dei meccanismi cui essi sottendono al fine di aumentare la specificità terapeutica e ridurre gli effetti collaterali.

La medicina traslazionale applicata allo studio dei tumori è basata sull'identificazione e sulla comprensione delle cause e degli effetti di specifici aspetti molecolari al fine di trasferire le informazioni acquisite in laboratorio alla clinica.

L'impiego di tecnologie avanzate nella caratterizzazione del genoma di cellule tumorali offre una grande opportunità di comprendere e approfondire i processi molecolari sottesi ai tumori. Questi studi richiedono strumenti informatici necessari per l'interpretazione

di un numero sempre crescente di informazioni. La raccolta, l'organizzazione standardizzata, l'aggregazione dei dati, l'integrazione e l'analisi di risultati delle analisi effettuate a livello molecolare costituiscono,

assieme ai dati acquisiti da un punto di vista clinico, la base dalla quale la medicina traslazionale parte per la comprensione di un fenomeno e la formulazione di nuove ipotesi terapeutiche (Tabella). ►

Tabella - Alcune delle principali sorgenti di cui la medicina traslazionale si avvale nella formulazione di nuove ipotesi terapeutiche per la cura di un tumore

Aree della medicina traslazionale	Siti web consultabili
<p>Variazioni genomiche L'analisi di anomalie genetiche è oggi resa possibile dall'impiego di diverse tecniche quali ibridazioni <i>in situ</i> (FISH), <i>array</i> CGH, <i>spectral karyotyping</i> (SKY). Le tecnologie basate sull'analisi di <i>micro-array</i>, inoltre hanno consentito la comprensione e la misurazione di singole variazioni nucleotidiche (SNP). Cambiamenti epigenetici (metilazione del DNA, modificazione di istoni, silenziamento di RNA) sono inoltre coinvolti in molti processi cellulari compresi sviluppo, silenziamento e <i>imprinting</i> genetico.</p>	<p>www.hapmap.org www.sanger.ac.uk/genetics/CGP</p>
<p>Caratterizzazione dei trascritti genici e studio di piccoli RNA La caratterizzazione dell'espressione del profilo genico attraverso impiego di <i>micro-array</i> è diventato attualmente uno strumento indispensabile nello studio, nella comprensione e nella classificazione dei tumori. Attraverso questa tecnologia è possibile correlare l'espressione di specifici geni con fenotipi tumorali al fine di identificare nuovi marcatori di diagnosi e prognosi.</p>	<p>www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/ www.ebi.ac.uk/microarray-as/ae/ www.oncomine.org</p>
<p>Proteomica La caratterizzazione di campioni biologici da un punto di vista proteomico è utilizzato al fine di studiare lo sviluppo e la progressione di specifici tumori nonché nella simulazione di risposte a specifici trattamenti terapeutici. Inoltre, la proteomica viene utilizzata per identificare specifici network e meccanismi biologici nonché nella classificazione di tumori in benigno o maligno.</p>	<p>bioinformatics.icmb.utexas.edu/OPD/ www.proteome.jp/2D/ www.thebiogrid.org</p>
<p>Pathway Le informazioni derivanti dallo studio e dall'analisi dei diversi <i>pathway</i> molecolari sottesi a un tumore è fondamentale nella comprensione dei processi biologici e nella definizione di come essi vengano riorganizzati in caso di malattia. Diversi database sono oggi in grado di fornire informazioni utilizzabili per tali scopi.</p>	<p>cancer.cellmap.org www.genome.jp/kegg/</p>
<p>Metabolomica Consiste nello studio e nella determinazione della concentrazione di specifici metaboliti e del loro flusso in cellule e tessuti, determinanti ai fini della comprensione delle risposte biologiche a determinati stimoli ambientali e a mutazioni genetiche. Inoltre, la metabolomica viene impiegata nella definizione e nella classificazione delle malattie per tipologia e stadio, per la prognosi e per testare l'efficacia terapeutica attraverso metodi statistici.</p>	<p>www.metabolome.jp www.hmdb.ca</p>
<p>Immagini biologiche L'impiego di immagini acquisite attraverso microscopi a fluorescenza, confocali, ad altissima risoluzione, aiuta nella comprensione e nella validazione di specifiche ipotesi formulate su funzioni cellulari e patologie.</p>	<p>cancergenome.nih.gov/media/images.asp imaging.cancer.gov/</p>
<p>Dati clinici Sono dati relativi al paziente acquisiti durante visite mediche dall'amministrazione o durante trial clinici. Comprendono anche la storia familiare di un paziente, le abitudini e gli stili di vita, cure e terapie già affrontate, ecc.</p>	<p>www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pmc clinicaltrials.gov/</p>

Dal laboratorio alla clinica e viceversa

La medicina traslazionale, al fine di integrare le diverse sorgenti di dati (Tabella), necessita del contributo fondamentale della biologia computazionale, il cui ruolo è centrale nell'analizzare e aggregare i dati in un comune linguaggio che possa essere interpretato sia a livello di ricerca che di applicazione clinica (Figura).

In particolare, i vantaggi dell'impiego della bioinformatica sono:

- l'incremento del numero dei campioni, che rende più robusta l'analisi statistica;
- l'integrazione di diversi dati sperimentali, che contribuisce sia alla costruzione di modelli biologici in grado di accelerare l'identificazione di marcatori clinici e bersagli terapeutici, sia all'interpretazione di informazioni a carattere genetico;
- l'integrazione di dati eterogenei, utile non solo nella validazione e nel miglioramento dei risultati sperimentali, ma anche nello sviluppo di sistemi più complessi di modelli biologici che possano essere traslati a patologie affini.

Ad esempio, la predizione computazionale degli effetti biologici di farmaci basata sulla relazione struttura-funzione, attuata attraverso l'utilizzo di diversi bersagli molecolari, può incrementare la percentuale dei successi nei trial clinici e prevenire eventi avversi associati alla terapia con i farmaci specifici.

Ulteriori esempi nell'uso delle predizioni basate sui dati provenienti dalla medicina molecolare sono quelli relativi all'identificazione, sin dalle prime fasi di sviluppo, di nuovi farmaci che presentano tossicità elevate, riducendone quindi gli impatti economici e sociali.



Conclusioni

Molte società scientifiche (ad esempio, l'American Society for Gene Therapy e la International Society for Stem Cell Research) hanno iniziato ad adottare concetti e aspetti della medicina traslazionale; allo stesso tempo, da un punto di vista locale, sono in atto programmi finalizzati a incrementare l'educazione clinica enfatizzando il pensiero traslazionale. Molte istituzioni internazionali hanno intrapreso programmi di formazione e sviluppo con lo scopo di creare un ambiente in grado di coniugare varie competenze provenienti da diverse discipline scientifiche. Non ultimo, anche in Italia sono stati istituiti corsi e centri di eccellenza per la ricerca e la formazione in medicina traslazionale.

In conclusione, la medicina traslazionale deve essere intesa come il punto di incontro tra realtà apparentemente distanti, quali la pratica di laboratorio, la clinica e gli aspetti socio-sanitari.

In questo contesto, la traslazione dei risultati della ricerca deve essere ottimizzata in modo tale che le informazioni pubblicate su riviste scientifiche e la loro analisi incentivino un cambiamento nella pratica finalizzato al miglioramento della qualità di vita dei pazienti. ■



IL COORDINAMENTO NAZIONALE DEI REGISTRI DELLE MALFORMAZIONI CONGENITE

IN BRIEF

The National Centre for Rare Diseases (CNMR). The National coordination of Congenital Malformation Registries.

Nowadays, Italy does not have a structured national Congenital Malformations (CM) surveillance system. Epidemiological data related to CM are gathered only in some Italian Regions (Piedmont, Lombardy, Veneto, Trentino-Alto Adige, Friuli-Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Tuscany, Campania, Calabria, Sicily) by a number of regional registries. Single regional registries do not allow the ascertainment of prevalence trends and impact of specific preventive actions. However they allow the monitoring of about 400.000 newborns/year (70% out of all newborns in Italy). The regional registries sensibly differ in some methodological aspects, therein the difficulty to obtain a national prevalence rate. The methodological differences make difficult the combination of regional prevalence rates aimed at generating overall country rates. Moreover, control procedures of epidemiological quality data need to be implemented. Prevalence rates should be estimated with caution, since regional surveillance systems may change over time. The National Centre for Rare Diseases (CNMR) established a Central Coordination Unit for CM in order to encourage the sharing of data among different existing databases. The Central Coordination Unit will represent a point of reference with regard to organisational and methodological aspects, such as quality control and cooperation with other data sources, with the goal of creating a National Collection Centre to gather controlled and homogeneous data. The central Coordination Unit is made of the registry leaders of each participant to the network, experts from CNMR, a number of representatives from the Italian Ministry of Health and of the Italian National Institute of Statistics. A national database of birth defects would represent a strong instrument to implement an epidemiological surveillance of CM.

Dalla fine degli anni '90 la salute riproduttiva ha assunto progressivamente una posizione di primario interesse per la comunità scientifica.

Diversi studi in letteratura dimostrano come la tossicità riproduttiva e di sviluppo costituiscono un fenomeno ormai emergente e vario sia per quanto riguarda i meccanismi con cui esse si realizzano sia per gli effetti con cui si manifestano (Tabella 1). La prevalenza dei casi di infertilità è in aumento e il fenomeno è testimoniato dal crescente numero di coppie sterili. Nel mondo industrializzato la concentrazione degli spermatozoi nel liquido spermatico è calata del 50% circa dal 1940 a oggi. L'aborto spontaneo sembra oggi interessare il 10-25% circa delle gravidanze e i difetti congeniti il 5% circa delle nascite.

Nel corso dell'ultimo decennio le Malformazioni Congenite (MC) hanno progressivamente assunto una posizione di primario interesse in campo socio-sanitario. Ciò è dovuto a diversi aspetti, quali:

- il ruolo predominante delle MC come causa di mortalità infantile;

- l'incremento percentuale delle MC come causa di morbosità infantile;
- la cronicità e gravità clinica di molti difetti congeniti (infermità, handicap permanente e patologia cronica) con conseguenti alti costi socio-sanitari per la gestione del paziente;
- la dimostrazione o l'indicazione di sospetto dell'effetto teratogeno di alcuni agenti infettivi e di sostanze presenti nell'ambiente di vita quotidiana e in ambito occupazionale.

Le MC rappresentano, inoltre, uno dei più precoci indicatori biologici per la tossicità di inquinanti ambientali e di nuovi farmaci.

Rispetto ai tumori, che hanno latenza di anni, il controllo delle MC fornisce indicazioni nell'arco di 6-8 mesi dall'evento causale. Questo rende la sorveglianza delle MC un importante e fondamentale strumento per poter monitorare e studiare l'andamento della frequenza degli eventi e per contribuire a formulare ipotesi sui fattori eziologici e di rischio. ▶

Tabella 1 - Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Tossicità riproduttiva	Tossicità dello sviluppo
<p>Insieme degli effetti avversi che si possono determinare sul sistema riproduttivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alterazioni del comportamento sessuale • fertilità ridotta • diminuita potenza sessuale • aumento del tempo di attesa per il concepimento (TAC) • turbe mestruali • disordini ormonali • disordini della spermatogenesi e sterilità 	<p>Insieme degli effetti avversi che si verificano sull'organismo in via di sviluppo, cioè dal concepimento allo sviluppo puberale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morte fetale • alterazioni nella crescita fetale • basso peso alla nascita • sviluppo di anomalie strutturali o di deficit funzionali • malformazioni congenite

Definizione di Malformazione Congenita

Le MC sono difetti caratterizzati da un'anomalia della funzione, della forma, della posizione o della struttura di un organo o di parte di esso, o di una ampia sezione corporea, per lo più macroscopica, determinatasi prima della nascita.

I difetti strutturali e funzionali si determinano durante lo sviluppo prenatale e normalmente si manifestano alla nascita o, in una minoranza di casi, più tardivamente.

Importanza sanitaria delle Malformazioni Congenite

Le MC, se considerate singolarmente, rappresentano eventi rari o talvolta molto rari. Nel loro insieme, tuttavia, considerando sia le forme gravi sia quelle lievi, esse colpiscono circa il 3-5% di tutti i nati, a seconda delle modalità e delle capacità di accertamento diagnostico, dei criteri operativi di inclusione/esclusione della casistica e del periodo di tempo lungo il quale viene estesa l'indagine. La prevalenza riferita ai soli difetti strutturali evidenti entro la prima settimana di vita è valutabile intorno al 2%.

La prevalenza alla nascita del totale dei difetti congeniti ha solo un valore indicativo. Occorre infatti considerare tutti i casi che non arrivano alla nascita in relazione alla morte precoce del feto malformato (aborto spontaneo) e agli aborti terapeutici. Questi ultimi rappresentano una quota rilevante di casi, in particolare per alcune malformazioni gravi (ad esempio, difetti del tubo neurale) e per le quali sono stati messi a punto metodiche di diagnosi precoce molto sensibili e precise.

Analogamente si può dire per la diagnosi postnatale. Esistono infatti alcune malformazioni che non

sono rilevabili alla nascita e vengono spesso diagnosticate in adolescenza o in età adulta (ad esempio, alcune malformazioni cardiache e dei genitali).

Dal punto di vista dell'importanza sanitaria delle MC, è importante sottolineare che esse attualmente sono responsabili del 20-25% della natimortalità^a e del 45% della mortalità perinatale^b e del 3-4% della mortalità infantile^c.

Negli ultimi decenni, la frequenza delle MC, seppure diminuita in termini assoluti, è aumentata in termini percentuali quale causa di mortalità/morbidità infantile e di handicap grave, a motivo della diminuzione più marcata registrata per altre patologie.

Eziologia delle Malformazioni Congenite

Da un punto di vista eziopatogenetico, i difetti congeniti possono essere "genetici" o "non genetici" (Tabella 2), ma per la maggioranza di essi la causa è determinata da complesse interazioni tra genetica e ambiente.

In accordo con diversi autori si può stimare che in circa il 6% dei bambini affetti da difetti congeniti tale malformazione sia dovuta a qualche fattore teratogeno. Particolare attenzione, quindi, dovrà essere posta verso tutti quei fattori di esposizione materna che possono alterare il corretto sviluppo dell'embrione, specialmente nella fase di organogenesi. Anche le esposizioni paterne nel periodo preconcezionale, nel quale avviene la formazione e la maturazione dei gameti maschili, possono avere un importante ruolo.

(a) Mortalità fetale tardiva, ossia dopo la 28^a settimana di gestazione.

(b) Somma della mortalità fetale tardiva (natimortalità) e della mortalità neonatale precoce (fino alla 1^a settimana).

(c) Somma della mortalità neonatale precoce (nei primi 7 giorni), della mortalità neonatale tardiva (dall'8^o al 28^o giorno) e post-neonatale (dal 29^o al 365^o giorno).

Tabella 2 - Cause delle malformazioni

Cause	Incidenza (%)
Genetiche	25
Ambientali	6-9
radiazioni	1
infezioni	2-3
malattie della madre	1-2
sostanze chimiche	2-3
Sconosciute	66-70

Nel corso dell'ultimo decennio, le MC hanno assunto una posizione di primario interesse in relazione alle sempre più numerose indicazioni di sospetto dell'effetto di fattori esogeni (agenti infettivi, prodotti chimici, uso di farmaci e di altri agenti ambientali) sull'eziopatogenesi di molti difetti congeniti.

La rilevazione e registrazione delle Malformazioni Congenite

Le MC includono una grande varietà di differenti patologie. Molte di queste sono rare e per alcune la diagnosi e la registrazione sono molto difficoltose. La rarità di molti difetti congeniti rende impraticabili studi epidemiologici su larga scala e crea la necessità di coordinare le ricerche, mettendo insieme dati da più Paesi. Attualmente, nonostante le difficoltà nell'armonizzazione delle definizioni e di affidabili indici di

veglia delle MC a livello nazionale e internazionale permettono di individuare le dimensioni del problema. A livello internazionale opera l'ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research), una rete di registri di vari Paesi, fondata nel 1974 a Helsinki (Finlandia) e affiliata all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dal 1986.

Il Centro di Coordinamento delle attività del Clearinghouse è stato istituito a Bergen, in Norvegia, ma dal 1992 è stato trasferito a Roma.

Attualmente fanno parte dell'ICBDSR 31 registri dislocati in tutti i continenti.

EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) è un network di registri europei avviato nel 1979 sotto il controllo dell'Unione Europea, il cui Centro di Coordinamento è a Bruxelles (Figura 1). Esso si prefigge di: creare un archivio di informazioni epidemiologiche sulle MC in Europa, monitorare le variazioni di frequenza, costruire tassi di prevalenza dei difetti alla nascita in popolazioni definite, valutare l'impatto della diagnosi prenatale, dell'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) e dei programmi di prevenzione primaria.

Oggetto della rilevazione EUROCAT è la registrazione dei nati vivi, nati morti e dell'IVG attraverso la sorveglianza dei casi con difetti congeniti, anomalie cromosomiche, disordini metabolici, rilevati nel periodo perinatale (o in periodi successivi fino al compimento del primo anno di vita), riferiti a popolazioni geograficamente definite.

In Italia, i primi programmi di registrazione delle MC risalgono alla fine degli anni '70. Essi sono rappresentati da: il Registro delle Regione Emilia-Romagna (IMER), il Registro della Regione Toscana (RTDC) e il Registro del Nord-Est Italia (NEI). Il Registro della Regione Campania (RCDC) e della Regione Sicilia (ISMAC) hanno avviato la loro attività di registrazione e rilevazione nei primi anni '90.

La lunga esperienza e le numerose collaborazioni internazionali hanno por- ➤

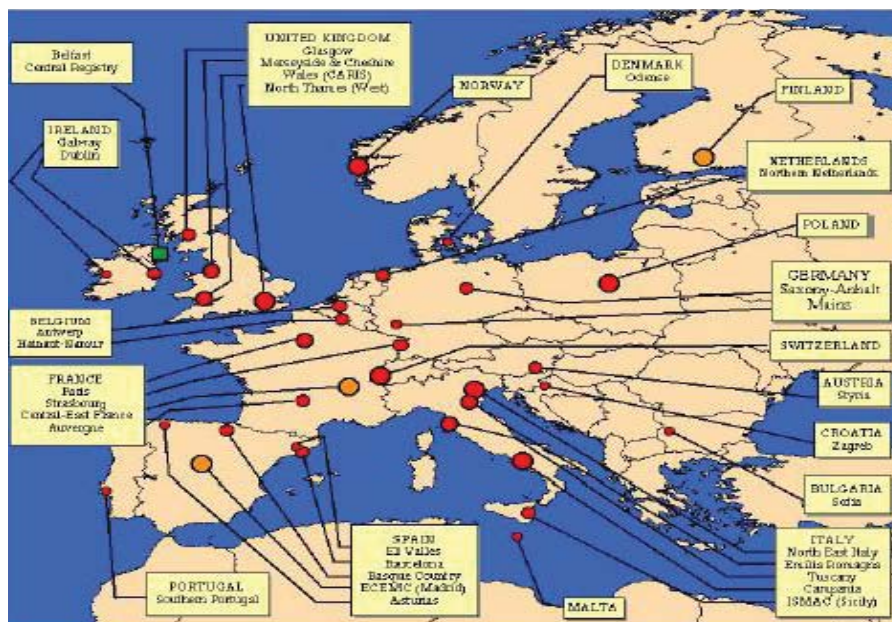


Figura 1 - Registri del network europeo EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies)

tato questi Registri a essere considerati dalla comunità scientifica tra i migliori sistemi di rilevazione a livello internazionale, sia per capacità di copertura sia per complessità/complementarietà organizzativa. Inoltre, non è secondario ricordare che questi Registri partecipano, ormai da molti anni, ai due più importanti sistemi internazionali di sorveglianza, ICBDSR ed EUROCAT, facendo dell'Italia uno dei Paesi più presenti e attivi nel settore.

Sull'esempio dei Registri, che da oltre 30 anni sono impegnati nella sorveglianza delle MC, altri sistemi di registrazione sono stati attivati più recentemente: il Registro della Regione Lombardia, il Registro ASL di Mantova, il Registro della Regione Piemonte, e infine, il Registro della Regione Calabria (Figura 2).

La piena operatività di questi Registri regionali potrebbe permettere una buona copertura del territorio nazionale, consentendo di sorvegliare circa 400.000 nascite/anno che, seppure non omogeneamente distribuite, rappresenterebbero circa il 70% dei nati nel nostro Paese.

Così come per altri Registri di patologia, anche per i Registri delle MC uno dei principali problemi attuali è quello di definire le linee di sviluppo nella direzione di incrementare e ottimizzare l'utilizzo del patrimonio di dati, di informazioni e di conoscenze. In questo conte-

sto, il Registro delle MC rappresenta un utile strumento per la valutazione, la sorveglianza, la prevenzione e la programmazione, e può dunque contribuire in modo originale ad ancorare il sistema sanitario, da una parte, allo stato di salute della popolazione e, dall'altra, alla verifica di efficacia delle azioni intraprese.

Il Coordinamento Nazionale dei Registri delle Malformazioni Congenite

Al momento in Italia ogni sistema di rilevazione delle MC, precedentemente descritto, rappresenta una realtà autonoma sia da un punto di vista strutturale/organizzativo sia di natura metodologica/operativa (modalità di rilevazione, gestione, archiviazione e analisi dei dati). Allo stesso tempo, produce rapporti annuali secondo propri modelli.

Alla luce di quanto detto, i responsabili dei Registri delle MC hanno ritenuto importante la realizzazione di un punto di riferimento nazionale dotato di caratteristiche sia organizzative sia tecnico-scientifiche per avviare un coordinamento delle attività dei Registri attualmente attivi in Italia, obiettivo questo molto spesso dichiarato ma altrettanto frequentemente non pienamente realizzato in concreto.

Nel corso degli anni l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in più occasioni, ha affrontato e sviluppato attività di ricerca epidemiologica collaborativa finalizzata allo studio delle MC.

Nel 1987 è stato pubblicato dall'ISS un Rapporto nazionale sulla sorveglianza delle MC attuata dall'IPI-MC. L'IPI-MC era un'attività di ricerca epidemiologica collaborativa finalizzata allo studio delle MC, iniziata nel 1977. Costituita da un Centro di coordinamento nazionale, da Centri di coordinamento locali e da circa 150 unità operative locali (ospedali, cliniche universitarie e private dotate di reparti di maternità, nido, neonatologia distribuiti sul territorio nazionale), l'IPI-MC ha rappresentato il primo tentativo di sorveglianza multicentrica su base nazionale. Essa ha interrotto la propria attività nel 1995.

Fino al 1990 i Registri regionali hanno collaborato, su base volontaria, attraverso un centro di coordinamento con sede a Firenze. Nel 1990 i Registri delle MC (RMC) hanno cercato una forma di coordinamento stabile istituendo presso l'allora Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS, la base del coordinamento. Obiettivo era quello di creare un

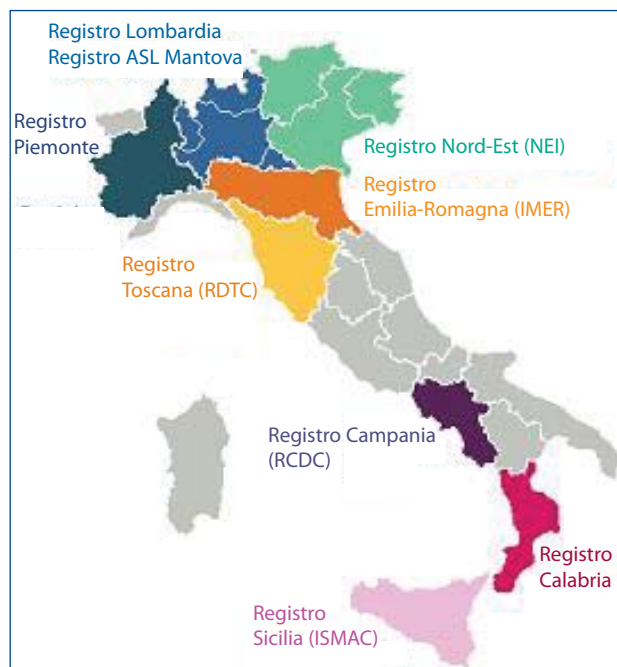


Figura 2 - I sistemi di rilevazione e registrazione delle Malformazioni Congenite in Italia

archivio nazionale delle MC basato su un set di dati controllati e omogenei. Successivamente, nel 1993 è stato pubblicato un *Rapporto ISTISAN*, quale primo tentativo di sorveglianza nazionale.

Nel 2001 nel panorama nazionale della sorveglianza sanitaria si inserisce il Registro Nazionale delle Malattie Rare (RNMR), istituito presso l'ISS (DM 18 maggio 2001 n. 279, art 3).

Nel loro insieme, le MC non sono eventi rari; infatti, complessivamente, considerando sia le forme lievi sia quelle gravi, esse colpiscono il 3-5% di tutti i nati. Tuttavia molte di esse, considerate singolarmente, rappresentano patologie rare (Figura 3).

Nel corso degli ultimi anni il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), che coordina l'RNMR, ha avviato diverse attività collaborative con i Registri Regionali delle MC, collaborazioni che hanno portato alla pubblicazione di alcuni importanti documenti scientifici: nel 2002 un *Rapporto ISTISAN* su 44 MC rare relative al periodo 1992-99, che ha visto la preziosa collaborazione dei Registri delle MC e nel 2006 un'altra pubblicazione ha offerto dati aggiornati di distribuzione e frequenza delle MC riconosciute e/o ipotizzate sensibili all'acido folico.

Il CNMR, in relazione alle numerose collaborazioni intraprese negli anni e in quanto sede dell'RNMR, si è posto quindi come naturale interlocutore con i Registri Regionali delle MC e ha assunto sempre più un ruolo di riferimento.

In questo contesto, il 18 gennaio 2008 il CNMR ha organizzato presso l'ISS un incontro di lavoro con tutti i responsabili dei Registri Regionali delle MC per promuovere e avviare un'attività di sorveglianza integrata delle MC su base nazionale, funzionale alla possibilità di mettere a punto un modello di reportistica nazionale condiviso e concordato dai vari Registri attivi o in corso di attivazione. A tale evento hanno partecipato anche alcuni esponenti del Ministero della Salute (Direzione Generale del Flusso Informativo) e dell'Istituto Nazionale di Statistica-ISTAT (Servizio Sanità e Assistenza).

In tale sede sono state messe le basi per la costituzione di un Coordinamento nazionale dei Registri delle MC con base al CNMR. Il Coordinamento

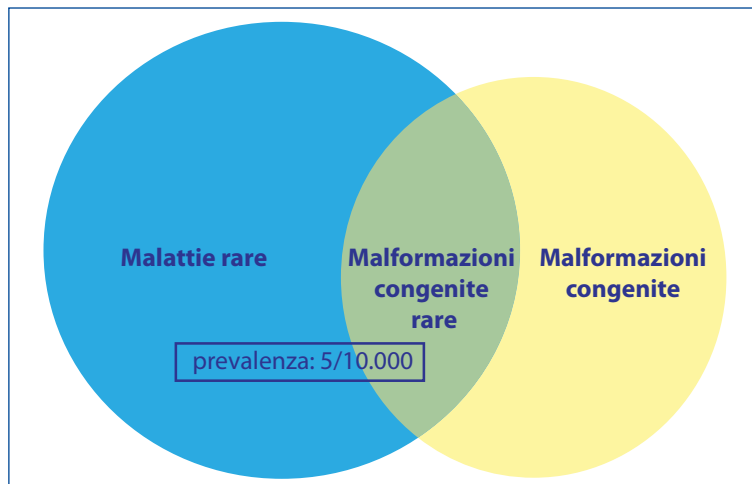


Figura 3 - Malformazioni congenite e malattie rare

è costituito dai responsabili di ciascun Registro, da esperti del CNMR, del Ministero della Salute e dell'ISTAT.

Il Coordinamento rappresenta pertanto un punto di riferimento nazionale sia organizzativo sia metodologico per i Registri già attivi e per quelli in corso di attivazione e sviluppo.

Il Coordinamento si è posto i seguenti obiettivi:

- la sorveglianza e l'analisi dei dati di morbosità e la loro pubblicazione periodica attraverso un report comune e condiviso;
- l'organizzazione di iniziative scientifiche di valorizzazione dell'attività dei registri;
- la formazione permanente del personale sanitario coinvolto in tutte le attività che ruotano attorno ai Registri;
- il dialogo con gli organismi scientifici e di governo sulle misure e sugli studi da intraprendere più utili alle decisioni di sanità pubblica.

Operativamente, il Coordinamento dei Registri delle MC realizza le proprie attività mediante gruppi di lavoro. Al momento sono stati attivati i seguenti gruppi: report e dataset; integrazione delle fonti sanitarie correnti; classificazione e codifica delle MC.

Il Coordinamento intende proporre una politica di sviluppo dei Registri Regionali al fine di assicurare la registrazione continua ed esaustiva di dati di morbosità e di mortalità relativi alle MC in tutto il territorio nazionale. Allo stesso tempo, attraverso un piano di diffusione delle informazioni raccolte dai Registri, intende produrre pareri e proposte di sanità pubblica per le istituzioni locali, regionali e nazionali. ■

GENESKIN: UN NETWORK EUROPEO PER LE GENODERMATOSI



IN BRIEF

Scientific research. GENESKIN: a European network for genetic skin diseases.

Genetic skin diseases include about 300 rare, often severe and even life-threatening diseases and syndromes.

Despite of recent identification of causative genes in a number of these disorders, the molecular bases of several others are still unknown, and often the function of the identified disease-gene products remains an unsolved mystery. In addition, the amount of different diseases and their rarity make proper management difficult and no curative therapy is available. GENESKIN is a coordination action supported by the European Union. By bringing together 32 groups of clinicians, researchers and patients' associations in 12 countries, GENESKIN aims to foster research, improve diagnosis, treatment and generate accessible knowledge in the field of genetic skin diseases. The focus is on five major disease categories: epithelial adhesion disorders, keratinisation disorders, ectodermal dysplasias, connective tissue diseases, DNA repair disorders. The information regarding diseases and project activities have been disseminated through a dedicated web site (<http://geneskin.idi.it>). The research topics co-ordinated within GENESKIN deal with: i) improved early post-natal and pre-natal diagnosis, ii) molecular characterisation and definition of genotype-phenotype correlation in selected diseases through collection of an appropriate amount number of biological samples.

Un numero cospicuo di malattie genetiche rare (circa 300) sono caratterizzate da manifestazioni cliniche esclusive o prevalenti a carico della cute. Le malattie genetiche cutanee, anche note come genodermatosi, sono in maggioranza croniche e gravate da un alto tasso di morbilità e anche mortalità. Il coinvolgimento della cute comporta, inoltre, problematiche specifiche per la vita di relazione dei pazienti. Come per altri gruppi di malattie genetiche, la progressiva identificazione dei geni causativi di numerose genodermatosi ha avuto e continua ad avere un impatto importante sulle procedure diagnostiche per queste malattie. D'altra parte, i geni responsabili di varie genodermatosi, in particolare quelle più rare, non sono ancora noti e la funzione di molte delle proteine codificate dai diversi geni malattia è poco o affatto conosciuta. La rarità, numerosità e complessità delle genodermatosi e la frammentazione delle iniziative di ricerca rappresentano altrettanti ostacoli al progresso in questo settore e quindi all'individuazione di terapie curative, attualmente non disponibili.

L'acronimo GENESKIN (Rare genetic skin diseases: advancing diagnosis, management and awareness through a European network) si riferisce a un'azione di coordinamento finanziata dall'Unione Europea

nell'ambito del 6° Programma Quadro di Ricerca e Sviluppo Tecnologico.

Il progetto, iniziato nel 2005, è mirato a promuovere la conoscenza sulle malattie genetiche della cute e a integrare e coordinare iniziative di ricerca in quest'ambito, attraverso una più stretta collaborazione tra i centri clinici e di ricerca che si occupano di genodermatosi e con la partecipazione delle associazioni dei pazienti. I partner del progetto sono costituiti da 32 gruppi distribuiti in 12 Paesi europei con competenze diverse di tipo clinico, di ricerca di base e applicata e di bioetica (Tabella). Gli obiettivi principali del progetto sono:

- la diffusione delle conoscenze sulle genodermatosi, sia attraverso la creazione di un sito web che offre informazioni aggiornate su queste patologie sia tramite l'organizzazione di seminari e corsi di aggiornamento;
- la promozione della ricerca e il miglioramento delle procedure diagnostiche, attraverso il reclutamento di pazienti su scala europea, lo scambio di dati e la messa a punto e validazione di nuovi test diagnostici;
- l'approfondimento di aspetti etici e socio-sanitari peculiari di queste malattie, attraverso la collaborazione tra esperti di bioetica, clinici, ricercatori e rappresentanti delle associazioni dei pazienti.

Tabella - Partecipanti al Network europeo GENESKIN

Italia

- Istituto Dermopatico dell'Immacolata (coordinatore del Progetto)
Istituto Dermatologico Italiano-Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Roma
- Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Genetica Molecolare, Pavia
- Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso", Napoli
- Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Germania

- Department of Dermatology, University Hospital, Friburgo
- Department of Dermatology, University Hospital, Münster
- Div. of Dermatogenetics, University Hospital, Colonia
- Institut fuer Allgemeine Humangenetik der Philipps-Universitaet, Marburg

Regno Unito

- Genetic Skin Disease Group, The Guy's, King's College and St Thomas' Hospitals' Medical School, Londra
- Centre for Cutaneous Research, Queen Mary & Westfield College, London Medical School, Londra
- Genome Damage and Stability Centre, University of Sussex, Brighton
- Department of Dermatology, South Glasgow University Hospitals, Glasgow
- College of Medicine, Dentistry and Nursing Ninewells Hospital and Medical School, Dundee
- DebRA Europe, Crowthorne

Irlanda

- Department of Paediatric Dermatology, Our Lady's Hospital for Sick Children, Dublino

Francia

- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) Unité 634, Nizza
- INSERM Unité 563, Tolosa
- Service de Dermatologie et de Dermatologie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux
- Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nizza
- Laboratory of Genetic Instability and Cancer - UPR 2169-CNRS Institut Gustave Roussy, Villejuif
- Service de Dermatologie - Hopital Necker Enfants Malades, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Parigi
- Department of Dermatological Diseases, Centre National de Genotypage, Commissariat à l'énergie atomique (CEA), Evry

Svizzera

- Service de Dermatologie, Hospices Cantonaux, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Losanna

Belgio

- Department Medical Genetics, Ghent University Hospital, Gent

Olanda

- Medical Genetic Cluster - Department of Cell Biology & Genetics, Erasmus Medical Center, Rotterdam
- Department of Dermatology, Rijksuniversiteit, Groningen

Spagna

- Asociación de Epidermolisis Bullosa de España (AEBE), Madrid

Austria

- Department of Dermatology, Federal Academic Hospital, Feldkirch
- Dermatology, Gemeinnützige Salzburger Landeskliniken, Salisburgo

Ungheria

- Department of Dermato-Venereology, Semmelweis University, Budapest

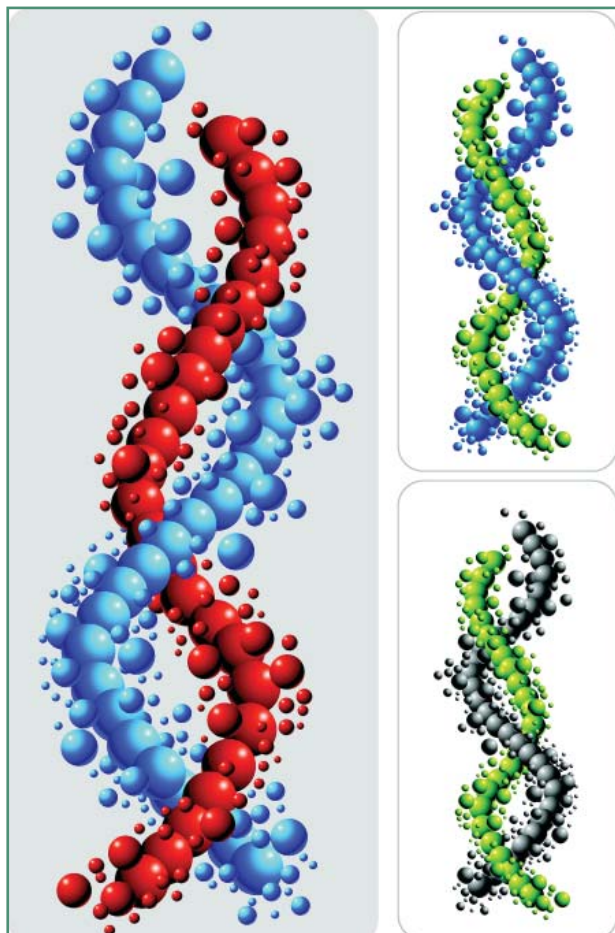
Svezia

- Department of Medical Sciences, University of Uppsala, Uppsala

Le malattie oggetto del progetto GENESKIN

Il progetto è incentrato su cinque gruppi maggiori di patologie genetiche della cute: malattie dell'adesione epiteliale, malattie della cheratinizzazione, displasie ecto-

dermiche, malattie del connettivo e malattie da difetto di riparazione del DNA. Questi gruppi si differenziano non solo per le manifestazioni cliniche e gli aspetti patogenetici, ma anche per il diverso livello di conoscenza delle loro basi molecolari e per la patogenesi. ►



Le malattie dell'adesione epiteliale comprendono il vasto gruppo delle epidermolisi bollose ereditarie (EB) e sono caratterizzate da fragilità della cute e delle mucose e lesioni bollose indotte da traumatismo. Per queste malattie sono stati dapprima identificati i geni responsabili, rendendo possibile la diagnosi molecolare e prenatale genotipica, ed è stata poi chiarita la funzione dei prodotti proteici dei diversi geni malattia, aprendo la strada a nuovi approcci di terapia genica e cellulare.

Le malattie della cheratinizzazione sono caratterizzate da alterazioni del differenziamento e della funzione barriera della cute, che si manifestano clinicamente con ispessimento e desquamazione cutanea. Esse comprendono tutte le forme di ittiosi semplici e sindromiche, l'ipercheratosi epidermolitica nelle sue diverse manifestazioni cliniche, le cheratodermie palmo-plantari, le eritrocheratodermie, ecc. Anche se le basi molecolari della maggioranza di queste patologie sono oggi conosciute, i relativi meccanismi patogenetici rimangono in larga parte da determinare.

Le displasie ectodermiche sono dovute a difetti di sviluppo di tessuti di derivazione ectodermica, quali l'epidermide, le ghiandole sudoripare, gli annessi pilo-sebacei, le unghie, i denti. Si tratta di un gruppo molto vasto di malattie e sindromi (circa 170), quasi tutte estremamente rare e spesso di incerta classificazione. Tra le malattie di questo gruppo vi sono: la displasia ectodermica ipoidrotica, la sindrome di Clouston (o displasia ectodermica idrotica), le sindromi AEC (anchiloblefaron-displasia ectodermica-labio/palatoschisi, o sindrome di Hay-Wells) e EEC (ectrodattilia-displasia ectodermica-labio/palatoschisi), l'ipoplasia dermica focale (o sindrome di Goltz), l'*incontinentia pigmenti*, la discheratosi congenita, ecc. Le displasie ectodermiche rappresentano il gruppo di genodermatosi meno caratterizzato: solo per una minoranza di queste patologie sono infatti noti i geni causativi e la relativa funzione.

Tra le malattie del connettivo, il progetto GENESKIN si interessa di quelle con manifestazioni cutanee di rilievo, in particolare le diverse forme di sindrome di Ehlers-Danlos e di *cutis laxa* e lo pseudoxantoma elastico. Nonostante i notevoli progressi degli ultimi anni nella determinazione delle basi molecolari di queste malattie, rimangono da identificare i geni responsabili di alcune varianti rare.

Le malattie da difetto di riparazione del DNA comprendono lo xeroderma pigmentoso, la tricotiodistrofia e la sindrome di Cockayne. Queste malattie, tutte geneticamente eterogenee, sono dovute all'incapacità della cellula di riparare correttamente i danni indotti nel DNA dai raggi ultravioletti e sono caratterizzate da fotosensibilità. Esse rappresentano tradizionalmente un modello elettivo per lo studio dei meccanismi di riparazione del danno al DNA.

Il sito web

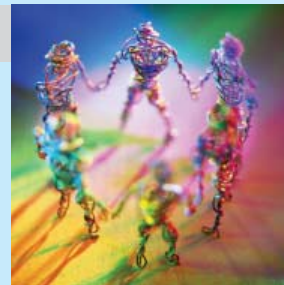
Il sito web di GENESKIN (geneskin.idi.it/) ha lo scopo di offrire sia ai pazienti e al pubblico sia agli operatori sanitari e ai ricercatori informazioni aggiornate sui maggiori gruppi di genodermatosi oggetto del progetto.

In particolare, nel sito sono riportate notizie sulle caratteristiche cliniche e su aspetti diagnostici e terapeutici delle diverse malattie e sono elencati Centri europei che offrono servizi clinici o diagnostici o che sono impegnati nella ricerca e associazioni dei pazienti. Inoltre,

segue

La voce delle Associazioni/Patients' Associations speaking

Per dare maggiore visibilità alle Associazioni presenti sul territorio, questa sezione presenta le schede informative dedicate alle Associazioni di pazienti e familiari iscritte presso il Centro Nazionale Malattie Rare. Ogni scheda è corredata da una parte relativa a una specifica malattia, a cura della nostra redazione, e da una breve descrizione sulle attività svolte dall'Associazione elaborata in collaborazione con l'Associazione stessa. Il metodo di selezione adottato è l'estrazione, preferito per una scelta di trasparenza, non rispondendo a nessun criterio o valutazione "qualitativo" delle Associazioni stesse.



IN BRIEF

The Patients' Associations.

To give more visibility to the Italian Associations this section will present profiles of patients' and relatives' Associations included in the Italian National Centre for Rare Diseases database. Each information sheet will include a section, written by our editorial staff and focused on a specific disease, and a brief description of the activities carried out by or in collaboration with the Association. Associations will be selected by extraction, to guarantee transparency. No "qualitative" criterion or evaluation of the Associations will be considered.

Associazione Italiana Lafora (AILA)

Malattia di Lafora

La malattia di Lafora (ML) è una forma grave di epilessia mioclonica progressiva a esordio infantile e adolescenziale e a trasmissione autosomica recessiva. Le tipiche lesioni della ML (corpi di Lafora) sono inclusioni cellulari di poliglucosani nel tessuto cerebrale, muscolare, cardiaco, epatico e cutaneo. Clinicamente si hanno epilessie generalizzate, epilessia del lobo occipitale, crisi miocloniche e insufficienza epatica. È presente deterioramento progressivo con demenza, psicosi, atassia, disartria, amaurosi e insufficienza respiratoria. L'*exitus* avviene entro la prima decade di vita. Sono noti due geni responsabili: EPM2A (che codifica per la laforina, una fosfatasi) e NHLRC1 (che codifica per la malina, una ligasi), entrambi coinvolti nella regolazione della sintesi del glicogeno intracellulare. La diagnosi molecolare è possibile, ma l'eterogeneità genetica non consente di escludere la ML in assenza di una mutazione già nota. La diagnosi, quindi, si basa principalmente sulla storia clinica e sulle indagini strumentali; la biopsia cutanea non sembra avere particolare sensibilità e/o specificità diagnostica. È possibile la diagnosi prenatale. La terapia è sintomatica e prevede l'uso di farmaci antiepilettici.

Attività dell'Associazione

L'AILA promuove iniziative idonee a fornire sostegno alle famiglie e ai pazienti. In questa ottica sostiene e incentiva la ricerca medico-scientifica organizzando periodicamente convegni e incontri fra esperti e



Home page del sito web dell'Associazione Italiana Lafora (AILA)

pazienti; stimola la cooperazione e il coordinamento tra gli specialisti per garantire un complessivo miglioramento dell'approccio terapeutico e diagnostico. Ha attivato una raccolta fondi per il finanziamento di una borsa di studio per un ricercatore presso uno dei laboratori di fama mondiale in cui si studia la ML, per la durata di uno/due anni. È sensibile alla organizzazione e alla realizzazione partecipata di attività integrate fra pazienti affetti dalla ML, ragazzi senza disabilità e operatori socio-sanitari. Una particolare attenzione è rivolta all'ascolto dei bisogni dei pazienti e dei loro familiari attraverso un forum online, stimolando quello speciale e unico contributo derivante dalle risorse individuali, requisito essenziale per enfatizzare e promuovere condizioni di *empowerment* potenziale. ■

Associazione Italiana Lafora (AILA)

Per maggiori informazioni:

Sede: Via Fratelli Sarid, 19 - 14041 Agliano Terme (Asti)

E-mail: info@lafaora.it

www.lafaora.it

Associazione Italiana Corea di Huntington (AICH), Roma - Onlus

Corea di Huntington

La Corea di Huntington (CH) è una malattia neurodegenerativa a trasmissione autosomica dominante. La prevalenza è di 5-7:100.000. Clinicamente presenta corea, distonia, incoordinazione motoria, disturbi psichiatrici e declino cognitivo. L'esordio è in età adulta, ma sono note forme a esordio infantile e senile. Il decorso è progressivo e si possono avere complicanze secondarie a cadute, aspirazione polmonare e immobilità. Depressione e suicidio sono relativamente frequenti. La neuropatologia evidenzia perdita di cellule neuronali con atrofia, specie dei nuclei caudato e putamen. L'alterazione genetica consiste in un aumento delle triplette CAG all'interno del gene CH (che codifica per una proteina detta huntingtina) con conseguente instabilità della replicazione cellulare. A ciò è legato il fenomeno dell'anticipazione per il quale l'esordio della CH diviene più precoce nelle generazioni successive. Il trattamento è sintomatico; diverse terapie sperimentali mirano a rallentare la progressione della malattia. La consulenza genetica è indicata per i pazienti e i familiari a rischio di CH. È oggi possibile ricorrere alla diagnosi prenatale e, in fase pre-sintomatica, a test genetici predittivi.

Attività dell'Associazione

L'Associazione Italiana Corea di Huntington (AICH), è nata a Roma nel 1989 per iniziativa di familiari di ammalati, medici e ricercatori, ed è membro, con diritto di voto, dell'International Huntington Association (IHA), organizzazioni mondiali ed europee che riuniscono le Associazioni di tutti i Paesi nate per combattere la CH, condividendo norme etiche e di comportamento a tutela dei malati e delle famiglie. Le principali finalità che l'Associazione persegue si concentrano su tre tematiche:

- promuovere e finanziare la ricerca scientifica sulla malattia e le possibili terapie, pubblicando un bollettino trimestrale di informazione sulla ricerca e sulle terapie attualmente disponibili;
- creare una rete di sostegno per le persone colpite e migliorare l'assistenza sanitaria e psico-sociale ai malati e alle loro famiglie;



Home page del sito web dell'Associazione Italiana Corea di Huntington (AICH), Roma - Onlus

- aggiornare e sensibilizzare medici e personale sanitario, nonché fornire una corretta informazione alle persone malate e ai familiari.

L'AICH Roma nel raggiungimento di tali finalità è impegnata nel coinvolgimento di strutture territoriali, pubbliche e private, per promuovere il miglioramento dell'assistenza ai malati. Da circa 20 anni ha attivato un servizio ambulatoriale multidisciplinare presso l'Istituto di Neurologia del Policlinico "A. Gemelli", in collaborazione con l'Istituto di Scienze e Tecnologie della Comunicazione di Roma (Consiglio Nazionale delle Ricerche), che offre, oltre alla consulenza neurologica, genetica e psicologica, informazioni riguardanti la riabilitazione motoria, respiratoria e logopedia. Veicolo importante, per gli aggiornamenti che arrivano da tutto il mondo scientifico in tempo reale, è il sito Internet dell'Associazione: www.aichroma.com. Dalla ricerca "Web e società solidale", svolta dalla Libera Università di Lingue e Comunicazione (IULM) di Milano, il sito è risultato il migliore no-profit su 177 siti recensiti.

L'Associazione è particolarmente sensibile al coordinamento di attività sociali per gli ammalati e i familiari, attività finalizzata a garantire un sostegno valido ed essenziale, volto al miglioramento della qualità della vita. ■

Associazione Italiana Corea di Huntington (AICH), Roma - Onlus

Per maggiori informazioni:

Sede: Via Nomentana, 56 - 00161 Roma

Telefono/Fax: 06 44242033

E-mail: wanda.danzi@aichroma.com

www.aichroma.com

Associazione degli Amici dell'Emofilia

Emofilia

L'emofilia (A, B, C) è una malattia ereditaria causata da deficit dei fattori della coagulazione; la trasmissione è legata al cromosoma X. L'emofilia A (deficit del fattore VIII) e l'emofilia B (deficit del fattore IX) sono più comuni rispetto all'emofilia C (deficit del fattore XI). Nel loro insieme colpiscono 1:5.000 uomini; le donne eterozigoti possono talora essere sintomatiche. Poiché i fattori VIII e IX rientrano nella tappa intermedia del processo di coagulazione, il loro deficit comporta un rallentamento della coagulazione e della formazione del tappo piastrinico. Clinicamente, si osservano emorragie spontanee (anche in epoca perinatale), ematomi, ematridi e shock ipovolemico. Tra le indagini di laboratorio vi è la misurazione del tempo di tromboplastina parziale (APTT) che risulta allungato e il dosaggio dei fattori VIII e IX. In alcuni casi, tuttavia, il deficit è funzionale e non quantitativo. Circa il 40% di soggetti con emofilia A ha la stessa mutazione che può essere ricercata anche negli eterozigoti e nelle cellule amniotiche per la diagnosi prenatale. La terapia è sostitutiva, in alcuni soggetti possono svilupparsi anticorpi che inibiscono la funzione dei fattori somministrati. Risultati promettenti sono stati ottenuti con la terapia genica.

Attività dell'Associazione

L'Associazione degli Amici dell'Emofilia da più di vent'anni rappresenta un punto di riferimento per la comunità emofilica, rispondendo al desiderio dei pazienti, delle loro famiglie e dei medici di confrontarsi e interagire per far sentire la loro voce.

Qualità della vita, inserimento nella società e tutela dei diritti dei pazienti rappresentano i principali obiettivi dell'Associazione. Quest'ultima, si fa promotrice di diversi progetti di carattere eminentemente scientifico-educativo, destinati sia ai pazienti sia al personale socio-sanitario e finalizzati all'approfondimento delle tematiche rilevanti per i soggetti emofilici.

Home page del sito web dell'Associazione degli Amici dell'Emofilia

L'Associazione degli Amici dell'Emofilia sostiene attivamente il dialogo tra le istituzioni politiche e le strutture sanitarie e favorisce il coordinamento dei diversi supporti specialistici (psicologo, ematologo, chirurgo, ortopedico, ecc.) contribuendo alla risoluzione delle problematiche cui i pazienti devono far fronte.

Tra gli obiettivi fondamentali dell'Associazione si annovera anche la rilevazione e la raccolta dei bisogni, resa possibile dall'attivazione di un "Centro d'ascolto" che, attraverso il monitoraggio delle specifiche richieste, consente di elaborare interventi mirati di sostegno psicologico, individuale o familiare.

Un altro importante progetto sostenuto dall'Associazione riguarda l'assistenza domiciliare, che consente ai soggetti con patologie croniche o con gravi disabilità di permanere all'interno del proprio contesto familiare senza far ricorso ai ricoveri. ■

Associazione degli Amici dell'Emofilia

Per maggiori informazioni:

Sedi operative
 ARNAS Centro Regionale di Riferimento
 Emostasi e Trombosi in età Pediatrica
 Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina"
 Piazza Benedettini, 1 - 90134 Palermo
 Telefono: 091 6666224 - Fax: 091 6666085
 Centro Regionale di Riferimento per l'Emofilia
 Divisione Clinicizzata di Ematologia
 Ospedale Ferrarotto
 Via S. Citelli, 6 - 95124 Catania
 Telefono: 095 7436275

www.emofiliaci.org

Fibrosicisticaitalia

Fibrosi cistica

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica multisistemica del bambino e dell'adulto, la cui frequenza è di circa 1/3.500 nati vivi negli Stati Uniti. È causata da oltre 700 mutazioni note del gene CFTR, che codifica per una proteina regolatrice transmembrana espressa nelle cellule epiteliali delle vie aeree, gastrointestinali, pancreas, vie biliari, ghiandole sudoripare e sistema genito-urinario (sono particolarmente colpite le cellule secernenti muco). Altri geni sono coinvolti nella modulazione della gravità clinica. Il quadro clinico comprende: affezioni respiratorie croniche, deficit di crescita, ileo da meconio, ostruzione intestinale, prolasso rettale, poliposi nasale, malattie epatobiliari e dislettrolitemia. La diagnosi si ottiene attraverso il test del sudore (dosaggio quantitativo del cloro) e mediante la ricerca delle mutazioni. La radiografia polmonare può essere d'ausilio diagnostico ma non è specifica; i test di funzionalità polmonare non vengono generalmente richiesti nei primi anni di vita. Si ricorre allo studio delle mutazioni del gene CFTR per diagnosticare gli eterozigoti o per la diagnosi prenatale. Il trattamento è sintomatico e prevede principalmente una terapia fisica toracica, inalatoria, antibiotici, enzimi pancreatici e terapie di supporto.

Attività dell'Associazione

L'Associazione senza fini di lucro Fibrosicisticaitalia nasce dalla consapevolezza e dall'esigenza di colmare il desolante vuoto informativo esistente fino a qualche anno fa in Italia in merito alla FC.

Il raggiungimento di tale obiettivo si è reso possibile anche grazie all'elevata partecipazione attiva di numerosi utenti/pazienti che, all'interno di un forum di discussione, hanno interagito, condividendo la loro personale esperienza rispetto alla patologia.

L'Associazione si adopera per l'abolizione delle lacune informative attraverso la divulgazione di



Home page del sito web dell'Associazione Fibrosicisticaitalia

materiale inerente i diversi aspetti della FC: informazioni normative, clinico-diagnostiche, medico-scientifiche, inerenti i servizi offerti sul territorio nazionale e l'inserimento lavorativo. Tutto ciò consente di approfondire il bagaglio conoscitivo e, quindi, di incrementare ulteriormente le potenzialità d'azione di ciascun utente/paziente, riducendo i tempi diagnostici e potenziando le attività di prevenzione.

La capacità di *empowerment* individuale viene, altresì, garantita e stimolata mediante la realizzazione di interventi volti a rimuovere i circuiti di emarginazione e di discriminazione sociale.

L'Associazione Fibrosicisticaitalia offre un'assistenza psicologica non solo ai soggetti che presentano la patologia, ma all'intera famiglia, garantendo un sostegno continuativo soprattutto nei diversi momenti che richiedono un notevole impegno e stress psicologico (ad esempio, la diagnosi) e, quindi, l'intervento di un aiuto esterno come appunto lo psicologo. ■

Associazione Fibrosicisticaitalia

Per maggiori informazioni:

Sede: Strada Sabotino Km 3 - Borgo Piave - 04100 Latina

Telefono: 0773 661900 - Fax: 178 2290211

E-mail: info@fibrosicisticaitalia.it

www.fibrosicisticaitalia.it

segue

nel sito sono descritte le diverse iniziative sviluppate nell'ambito di GENESKIN, in particolare i corsi di aggiornamento, i seminari e i congressi organizzati e le attività condotte in collaborazione con le associazioni dei pazienti e con un gruppo di esperti di bioetica.

La formazione

Nell'ambito del progetto GENESKIN è stato dato particolare rilievo a iniziative di formazione, attraverso l'organizzazione di numerosi corsi teorico-pratici svoltisi in diversi centri europei e dedicati a vari aspetti della diagnosi e cura di specifici gruppi di genodermatosi. Inoltre, sono stati tenuti seminari e congressi mirati all'approfondimento di aspetti specifici e alla divulgazione di acquisizioni recenti su queste malattie.

Il miglioramento della diagnosi e il coordinamento della ricerca

GENESKIN ha permesso di sviluppare, integrare e coordinare un numero considerevole di attività in ambito diagnostico e di ricerca. Attraverso la rete di GENESKIN sono stati reclutati pazienti per studi che hanno portato a:

- identificazione di nuovi geni-malattia, come il gene *PORCN* responsabile dell'ipoplasia dermica focale;
- acquisizione di nuovi dati epidemiologici, in particolare sull'epidemiologia molecolare delle ittiosi congenite autosomiche recessive e dell'EB giunzionale di Herlitz e sull'incidenza delle malattie da difetto di riparazione del DNA nell'Europa occidentale;
- caratterizzazione delle basi molecolari e definizione di correlazioni genotipo-fenotipo in diverse malattie, tra cui alcune varianti di EB, la sindrome di Kindler, il feto arlecchino e altre forme rare di ittiosi e la tricotiodistrofia.

In ambito diagnostico, le attività svolte nel corso del progetto hanno permesso di:

- mettere a punto test biochimici e immunoistochimici, in particolare per la diagnosi delle ittiosi congenite autosomiche recessive e di altre malattie della cheratinizzazione;
- standardizzare protocolli per la diagnosi genotipo-molecolare di specifiche malattie, quali forme di EB, sindrome di Kindler, varianti di ittiosi e malattie del connettivo.



Homepage del sito web del progetto GENESKIN

Inoltre, è stata messa a punto una nuova metodica di analisi immunoistochimica su villi coriali per la diagnosi prenatale di una forma letale di EB, l'EB con atresia pilorica, che può essere dovuta a mutazioni nei geni che codificano per l'integrina $\alpha 6 \beta 4$ (*ITGA6*, *ITGB4*) o la plectina (*PLEC1*). Questa metodica, che valuta la presenza o meno di espressione dell'integrina e della plectina nei villi coriali prelevati alla 10^a-12^a settimana di gravidanza, rappresenta l'unica alternativa disponibile per eseguire una diagnosi prenatale precoce nelle famiglie in cui le mutazioni patogenetiche non siano state identificate.

In parallelo, i partner di GENESKIN hanno partecipato a una Conferenza di Consenso internazionale per l'aggiornamento della classificazione e dei criteri diagnostici delle EB e hanno intrapreso un'analoga iniziativa per le ittiosi.

GENESKIN e la società

Una parte delle attività del progetto GENESKIN è stata infine dedicata a esaminare, in collaborazione con le associazioni dei pazienti e con esperti di bioetica, gli aspetti etici legati alla diagnosi e alla terapia delle genodermatosi, ad approfondire le problematiche sociali e a sensibilizzare l'opinione pubblica nei confronti di queste malattie, che sono quasi sempre gravi e invalidanti e talvolta anche letali.

In particolare, un gruppo di esperti ha preparato un documento sugli aspetti etici della consulenza genetica delle genodermatosi. Questo documento è stato poi discusso e condiviso con medici, ricercatori e rappresentanti delle associazioni dei pazienti ed è visibile sul sito web di GENESKIN. ■



L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LAZIO

IN BRIEF

Italian National Network for Rare Diseases. Lazio Region: the experience in the field of rare diseases.

In the activity of the Lazio Registry the need for a multidisciplinary approach has been highlighted, allowing the development of new models for the creation of therapeutic and diagnostic paths in patients affected by rare diseases, starting from a detailed knowledge of the present situation. On the other hand the territorial situation has been defined as well, taking into account the number of existing presidia, the amount of patients per presidium, the most frequent pathologies, etc. as it is showed in the first results obtained by the Regional Registry activity. Although the Registry is still in a starting phase (gathering of data started on April 1, 2008), the enormous potential of such instrument of investigation clearly appears not only in terms of improving the epidemiological knowledge of rare diseases and of the organizational models implemented by single regions. Furthermore, it is a dynamic instrument for planning territorial services and more generally for programming public health interventions through the collaboration with the National Registry for Rare Diseases, by the Istituto Superiore di Sanità.

Numerose sono oggi le iniziative promosse in tutto il mondo per far conoscere, prevenire e curare le malattie rare (MR). I benefici di queste iniziative avranno riflessi immediati per i pazienti e per le loro famiglie. È chiaro tuttavia che il successo di questi progetti dipende dal lavoro comune di medici, biologi, assistenti sanitari e di tutti gli enti pubblici che operano nel sistema sanitario italiano. Infatti, è ormai dimostrato che per raggiungere l'ottimizzazione dei programmi di cura e di prevenzione delle MR, è necessario operare d'intesa tra la comunità medica, le organizzazioni sanitarie, le associazioni dei malati e i responsabili delle politiche regionali. Soltanto azioni multidisciplinari porteranno risultati tangibili di tipo pratico ed economico.

Le Regioni e le Province autonome ormai da alcuni anni stanno affrontando le problematiche legate all'assistenza per MR, oltre che attraverso l'espletamento di attività ordinarie, anche mediante progetti per obiettivi. Nell'ultimo anno i delegati dei programmi regionali per le MR hanno sviluppato e discusso progetti integrati al fine di sviluppare modelli assistenziali condivisi tra le Regioni e le Province autonome. Questi progetti, attraverso un costante confronto tra le Regioni e in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS),

dovranno produrre modelli assistenziali e programmi pilota per garantire la presa in carico dei soggetti con MR, con particolare riferimento alla multidisciplinarietà. Tutto questo affinché vengano superate le criticità rilevate in sede regionale e particolarmente quelle osservate nella Regione Lazio, quali ad esempio, la disomogeneità dei criteri diagnostici e terapeutici.

L'obiettivo principale di questi progetti sarà quello di migliorare lo standard assistenziale delle MR nel Lazio, garantendo l'applicazione operativa della normativa nazionale e regionale vigente, attraverso l'elaborazione di modelli innovativi per l'integrazione dei servizi erogati in termini di attività diagnostica, terapeutica e riabilitativa nelle reti regionali per le MR, che garantiscono parità di accesso ai servizi specialistici e ai farmaci orfani. Questo obiettivo verrà perseguito attraverso gli obiettivi specifici relativi a tre proposte progettuali (Figura 1):

a. Reti assistenziali per soggetti con MR:

- censimento dell'offerta attuale dei servizi rivolti ai soggetti e alle famiglie con MR da parte dei Presidi accreditati nel Lazio;
- rilevamento dei casi relativi a ciascuna MR inclusa nell'elenco delle malattie per cui esistono Presidi accreditati;

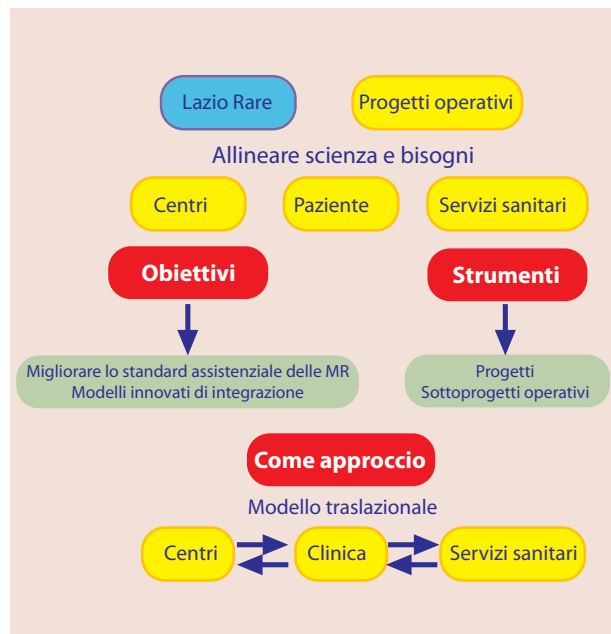


Figura 1 - Schema delle proposte progettuali presentate per la Regione Lazio

- stima di incidenza e prevalenza dei casi per le malattie rilevate;
 - produzione di dati per il Registro Regionale Malattie Rare;
 - elaborazione multidisciplinare di protocolli integrati;
 - stesura di raccomandazioni.
- b. Sviluppo e utilizzo di percorsi diagnostico-terapeutici per MR:
- censimento della disponibilità attuale di percorsi diagnostico-terapeutici per MR da parte dei Presidi accreditati nel Lazio;
 - individuazione e stesura di percorsi diagnostico-terapeutici;
 - produzione di dati per il Registro Regionale Malattie Rare;
 - stesura e diffusione di raccomandazioni relative ai percorsi diagnostico-terapeutici individuati.
- c. Attivazione del Registro Regionale Malattie Rare:
- attivazione del Registro laziale;
 - raccolta dati dai Presidi accreditati.

Il piano di lavoro potrebbe essere sviluppato da specifiche Unità Operative (UO-Centri di Riferimento Regionali, Presidi ritenuti pertinenti), individuate in base a specifiche e documentate esperienze nel settore delle MR in grado di contribuire attraverso la propria attività diagnostica e/o terapeutica a gruppi di patolo-

gie rare selezionate.

I progetti così elaborati e discussi collegialmente dal Tavolo di coordinamento per le MR, sono stati presentati alla Regione Lazio per la relativa delibera di approvazione. Malgrado il finanziamento per tali progetti sia disponibile in quanto parte di un progetto nazionale che è stato approvato in sede di Commissione Salute, si riscontra purtroppo ancora l'assenza di delibera regionale del progetto. È auspicabile che la Regione possa al più presto approvare questo piano progettuale. L'approvazione regionale è necessaria per il completamento della quota finanziaria e per la praticità dell'attuazione.

Il progetto riguardante il Registro è stato invece avviato con successo. Ogni struttura è stata dotata di una propria password e provvede a inviare direttamente i dati all'ISS, che sta procedendo anche alla formazione degli operatori per la gestione del software.

L'esperienza svolta in altri Paesi consente di essere oggi ottimisti nei confronti delle MR ma, prima dell'avvio di programmi su larga scala, è necessario provvedere alla realizzazione dei programmi pilota di cui sopra. Sono infatti questi che permetteranno di fornire quegli elementi necessari e la valutazione dei costi-benefici, che consentiranno alle Regioni e alle Province di rendere finalmente operative le disposizioni di legge già previste per i pazienti affetti da MR.

Il Registro Lazio Malattie Rare (RLMR)

Il quadro normativo e l'assetto organizzativo

A seguito delle indicazioni contenute nel DM n. 279 del 18 maggio 2001, la Regione Lazio, con alcuni provvedimenti deliberativi della Giunta regionale (DGR n. 20/05, n. 681/06, n. 872/06, n. 758/07, n. 134/08), ha avviato il processo di accreditamento della Rete di Centri e Presidi (C/P) per le MR. Complessivamente, a oggi sono stati accreditati 15 Istituti per un totale di 71 C/P. Nella Tabella 1 è riportato l'elenco degli Istituti con il numero di C/P accreditati e il numero di MR per le quali sono stati accreditati.

Trentotto C/P (48%) sono collocati nei tre Istituti universitari, 7 (10%) in due Aziende Ospedaliere, 19 (27%) in 5 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico e 10 (14%) in Ospedali di Azienda USL. Dei 71 C/P accreditati, 67 sono collocati nella città di Roma. ▶

Tabella 1 - Istituti del Lazio accreditati per le malattie rare (MR) suddivisi per numero di Centri/Presidi (C/P) e numero di MR

Istituti	n. C/P	n. MR
AU Policlinico "Umberto I"	18	253
AU Policlinico "Tor Vergata"	6	23
AU Policlinico "Gemelli"	10	288
AO "San Camillo-Forlanini"	4	67
AO "San Filippo Neri"	3	111
IRCCS Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù"	13	191
IRCCS INMI "Lazzaro Spallanzani"	1	3
IRCCS Istituto Dermopatico dell'Immacolata	2	15
IRCCS Fondazione "Santa Lucia"	1	15
IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri	2	20
Fondazione "Istituto Mediterraneo di Ematologia"	1	1
Azienda USL Roma C, Ospedale "S. Eugenio"	5	22
Azienda USL Roma E, Ospedale Oftalmico	1	13
Azienda USL Rieti, Ospedale "S. Camillo De Lellis"	3	15
Azienda USL Viterbo, Ospedale di Montefiascone	1	1

Il quadro epidemiologico

I sistemi informativi correnti, principalmente quello dell'assistenza ospedaliera (SIO), possono fornire conoscenze su alcune caratteristiche individuali, come il sesso e l'età, e sull'impatto sanitario di queste malattie. Va sottolineato che questi database non servono a fornire stime di prevalenza e di incidenza in quanto è possibile che molti dei soggetti con diagnosi di MR, che non richiedono un contatto frequente con i servizi ospedalieri o ambulatoriali, non vengano "tracciati" da questi sistemi quando l'arco temporale di osservazione è relativamente breve (ad esempio, di un anno).

L'analisi dell'archivio delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) dell'anno 2007 ha evidenziato 29.471 ricoveri con diagnosi principale alla dimissione di MR e 49.122 ricoveri considerando anche le diagnosi secondarie, pari rispettivamente al 2,3% e al 3,9% del totale dei ricoveri. I dati per soggetto ricoverato (questa analisi è stata effettuata tenendo conto dei ricoveri ripetuti nell'anno) indicano numeri inferiori a quelli dei ricoveri, con circa 23.000 soggetti con una diagnosi principale e 39.000 con diagnosi principale o secondaria.

I ricoveri si distribuiscono uniformemente tra maschi e femmine e la maggior parte di essi si verifica nei pazienti di età 0-19 anni (35%) e negli ultrasessantenni (34%).

Le patologie più frequenti appartengono al gruppo dei tumori (18%), seguite da quelle dell'apparato digerente (14%) e dalle malformazioni congenite (11%).

Nella Tabella 2 è riportata la distribuzione dei primi tre gruppi di patologie per classe di età, considerando la diagnosi principale di dimissione.

Obiettivi

Realizzare e mantenere un Registro basato su un insieme così complesso e numeroso di malattie è un compito difficile, che richiede la disponibilità di competenze cliniche, epidemiologiche, statistiche e informatiche, e adeguate risorse organizzative e strutturali. A seguito di una valutazione attenta delle risorse disponibili e dell'elevato numero di C/P accreditati nel Lazio, si è ritenuto opportuno procedere per fasi successive di raggiungimento degli obiettivi.

In una prima fase, si è definita come prioritaria la conoscenza dell'esatto volume di attività dei singoli C/P, in termini di utenti in carico per tipo di MR e per alcune semplici caratteristiche demografiche. In una seconda fase, il Registro dovrà approfondire i percorsi diagnostici e assistenziali, l'appropriatezza delle prestazioni, l'impatto della malattia in termini di mortalità, morbosità, costi e consumo di risorse. In una terza fase, le informazioni raccolte dovranno contribuire a facilitare il percorso diagnostico, assistenziale e riabilitativo (sia sanitario che sociale) della persona.

Metodologia

Il Registro del Lazio ha preso avvio il 1° aprile 2008. Nei due mesi precedenti, a ciascuna Direzione Sanitaria di Istituto che fosse sede di C/P accreditato è stato affidato il compito di individuare un responsabile del Registro per ciascun C/P. Tutti i 71 Centri accreditati dalle Delibere Regionali hanno individuato, attraverso un modulo di registrazione trasmesso all'Agenzia di Sanità Pubblica (ASP) della Regione, il proprio referente per tutte le attività inerenti il registro. Dopo aver ricevuto la scheda di adesione l'ASP, in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) dell'ISS, ha inviato a tutti i referenti accreditati le chiavi di accesso per l'inserimento dati nel programma informatizzato *web-based*, sviluppato dal CNMR.

Al fine di modulare nel tempo l'inserimento dati degli utenti prevalenti, ai C/P è stata data indicazione di inserire prioritariamente, entro maggio 2008, le

Tabella 2 - Frequenze percentuali dei soggetti ricoverati per i primi tre raggruppamenti diagnostici (Diagnosi Principale di Dimissione). Lazio, anno 2007 (fonte: Sistema Informativo Ospedaliero)

Classe d'età	Primi tre raggruppamenti diagnostici in base alla Diagnosi Principale di Dimissione	%*
0-9	Malformazioni congenite	27,8
	Malattie dell'apparato digerente	21,0
	Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	14,6
10-19	Malformazioni congenite	29,5
	Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	22,4
	Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	17,4
20-29	Malformazioni congenite	21,1
	Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	18,1
	Malattie dell'apparato digerente	17,6
30-39	Malattie dell'apparato digerente	18,2
	Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	16,5
	Malformazioni congenite	14,3
40-49	Tumori	20,8
	Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	16,3
	Malattie dell'apparato digerente	15,8
50-59	Tumori	36,6
	Malattie dell'apparato digerente	12,2
	Malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione, del metabolismo e disturbi immunitari	10,3
60 +	Tumori	41,5
	Malattie dell'apparato digerente	16,0
	Malattie del sistema nervoso e degli organi di senso	11,0

(*) Le percentuali sono state calcolate sul totale delle persone ricoverate con diagnosi principale di dimissione di MR nelle singole classi di età

informazioni dei soggetti già in carico che avessero avuto nei primi cinque mesi del 2008 un contatto con il centro per una conferma diagnostica o per un controllo di follow-up (diagnostico, clinico o terapeutico). Per tutti gli altri soggetti, sia nuovi sia utenti già in carico ma senza un contatto da gennaio a maggio 2008, la registrazione viene effettuata al momento del nuovo accesso nel Centro (ad esempio, un utente in carico che avesse ricevuto l'ultimo controllo a novembre 2007 e che fosse stato richiamato a luglio 2008, doveva essere registrato al momento del nuovo contatto).

È stato invece richiesto di inserire nel Registro solamente i nuovi utenti con data di prima visita uguale o successiva al 1° aprile.

Ogni C/P può registrare pazienti affetti da una delle MR contenute nell'Allegato 1 del Decreto n. 279 del 18 maggio 2001 a eccezione della malattia celiaca.

Ciascun C/P può registrare anche i pazienti con MR per le quali non sia stato accreditato dalle Delibere Regionali.

Il programma di archiviazione dati fornito dall'ISS permette di inserire, oltre alle informazioni anagrafi-

che e sulla diagnosi, anche dati di follow-up. Tuttavia, in questa prima fase si è richiesto l'inserimento dei soli dati anagrafici e sulla diagnosi, lasciando facoltativa la compilazione delle informazioni di follow-up.

Primi risultati

In questi primi cinque mesi di attività, da aprile ad agosto 2008, hanno inserito dati nel programma 52 C/P sui 71 accreditati. Al 1° settembre 2008 sono state inserite e convalidate nel programma dell'ISS 3.986 schede, di queste 215 ancora non convalidate dai C/P (in questo gruppo possono essere presenti soggetti con dati ancora incompleti o con dati completi ma ancora da convalidare). Le analisi successive fanno quindi riferimento alle 3.771 schede convalidate.

Nella Figura 2 è riportata la distribuzione dell'età calcolata alla data della convalida. L'età media e mediana erano rispettivamente di 26,3 (DS 22,3) e 18 anni. Il *range* interquartile era di 8-42 anni con un *range* compreso fra 0 e 90 anni. Il 48,3% era compreso nella fascia di età inferiore a 18 anni e l'8,6% in quella superiore ai 64 anni. Complessivamente, si osserva un rapporto maschi-femmine pari a 1 (50,15% maschi e 49,85% femmine); se si analizzano i dati per classi ►

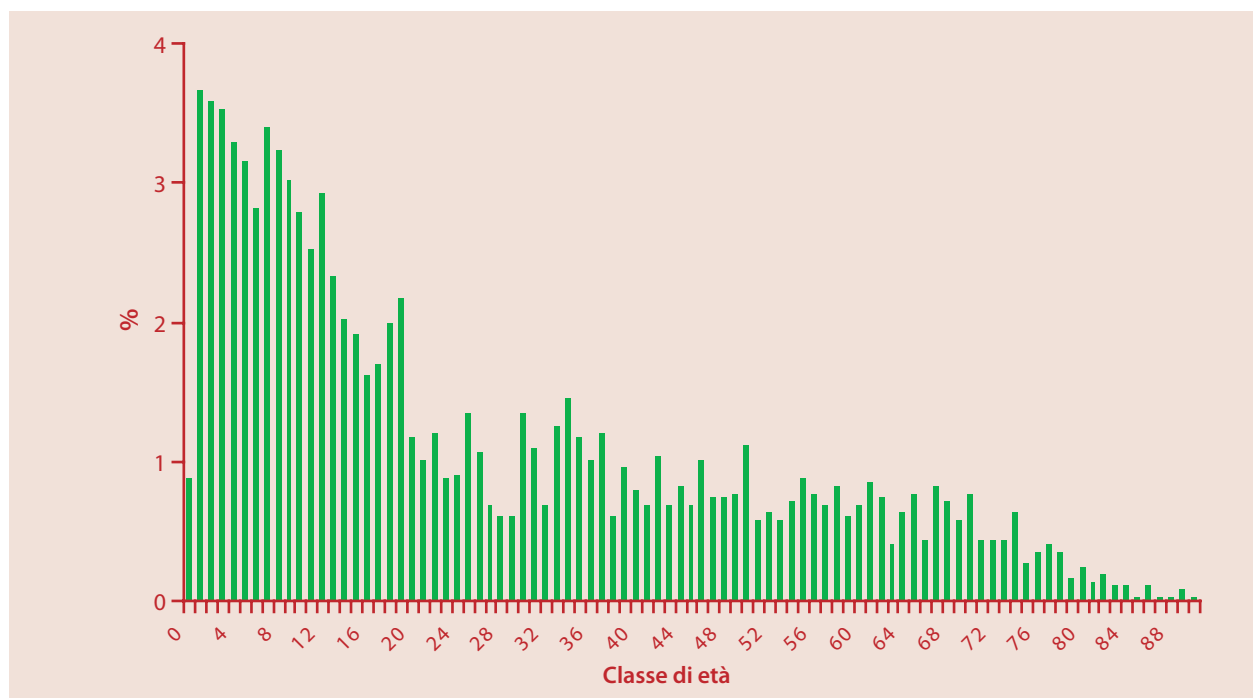


Figura 2 - Distribuzione percentuale dell'età. Regione Lazio, dati riferiti a 3.771 schede inserite al 1° settembre 2008

di età, si osserva invece un decremento costante del rapporto dalla classe 0-4 anni (1,6) fino a quella di età uguale o superiore a 65 anni (0,7).

Nella Tabella 3 sono riportati i primi 20 gruppi di MR classificate in base al codice di esenzione. Nella classe di età 0-17 anni il primo gruppo di esenzione è rappresentato dalle anemie ereditarie (8,2%), mentre al primo posto come patologia si colloca la neurofibromatosi (5,3%). Nella classe di età 18 o più anni il primo codice di esenzione è rappresentato dai difetti ereditari della coagulazione (15%), con i disordini ereditari trombofilici (9,5%) come patologia prevalente. Complessivamente, questi primi venti codici di esenzione rappresentano, nelle due classi di età, rispettivamente il 64,2% e il 77,5%.

Conclusioni

La creazione di un Registro Regionale di MR rappresenta un'eccezionale opportunità a fini di sanità pubblica. Questa prima fase di avvio, con la raccolta di circa 4.000 casi, ha visto la collaborazione della gran parte dei C/P accreditati. I dati raccolti risentono necessariamente dell'ancora parziale copertura del Registro rispetto ai casi effettivamente in carico ai C/P, pertanto sono assolutamente premature le valutazioni sui volumi di attività dei singoli C/P e sulla distribuzione delle diagnosi.

A questo riguardo va però sottolineato che, a fronte di 331 codici di esenzione di MR presenti nel DM 279/2001, nel Registro sono stati riportati casi riferiti a 177 codici (53,5%). Tale risultato, comunque preliminare, indicherebbe che una quota consistente di MR non è ancora presa in carico dai Centri accreditati.

L'altro dato importante riguarda la distribuzione per età, la quale mostra che una quota consistente di soggetti in carico si trova nelle due fasce estreme: il 41,1% nella fascia 0-13 anni e l'8,6% in quella sopra ai 64 anni. La particolare fragilità di questi due gruppi



Tabella 3 - Distribuzione dei primi 20 codici di esenzione per malattia rara, per classe di età. Lazio, dati riferiti a 3.771 schede inserite al 1° settembre 2008

<= 17 anni				>= 18 anni			
Codice	Descrizione malattia	n. casi	%	Codice	Descrizione malattia	n. casi	%
RDG010	Anemie ereditarie	149	8,2	RDG020	Difetti ereditari della coagulazione	292	15,0
RCG040	Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi	142	7,8	RF0100	Sclerosi laterale amiotrofica	107	5,5
RBG010	Neurofibromatosi	96	5,3	RCG160	Immunodeficienze primarie	102	5,2
RNG060	Osteodistrofie congenite	81	4,4	RDG010	Anemie ereditarie	100	5,1
RFG080	Distrofie muscolari	80	4,4	RL0030	Pemfigo	100	5,1
RCG150	Istiocitosi croniche-istiocitosi X	66	3,6	RBG010	Neurofibromatosi	87	4,5
RN0660	Sindrome di Down	62	3,4	RF0090	Distonia di torsione idiopatica	80	4,1
RC0040	Pubertà precoce idiopatica	59	3,2	RC0110	Crioglobulinemia mista	74	3,8
RDG020	Difetti ereditari della coagulazione	57	3,1	RFG080	Distrofie muscolari	72	3,7
RCG020	Sindromi adrenogenitali congenite, iperplasia adrenale congenita	53	2,9	RMG010	Connettiviti indifferenziate	71	3,6
RB0010	Tumore di Wilms o nefroblastoma	40	2,2	RNG060	Osteodistrofie congenite	68	3,5
RD0030	Porpora di Henoch-Schonlein ricorrente	40	2,2	RFG090	Distrofie miotoniche	65	3,3
RN1010	Sindrome di Noonan	35	1,9	RFG040	Malattie spinocerebellari	56	2,9
RF0140	Sindrome di West	33	1,8	RF0120	Adrenoleucodistrofia o malattia di Schilder	37	1,9
RCG160	Immunodeficienze primarie	31	1,7	RN0680	Sindrome di Turner	37	1,9
RN0680	Sindrome di Turner	31	1,7	RL0040	Pemfigoide bolloso	34	1,7
RCG060	Disturbi del metabolismo e del trasporto dei carboidrati	29	1,6	RCG040	Disturbi del metabolismo e del trasporto degli aminoacidi	33	1,7
RD0010	Sindrome emolitica uremica	28	1,5	RN1320	Sindrome di Marfan	33	1,7
RG0040	Sindrome di Kawasaki	28	1,5	RCG020	Sindromi adrenogenitali congenite, iperplasia adrenale congenita	32	1,6
RB0020	Malattia di Whipple o lipodistrofia intestinale	27	1,5	RCG150	Istiocitosi croniche-istiocitosi X	26	1,3

indica che le competenze della rete non devono essere esclusivamente cliniche e legate alla specificità della malattia ma devono coprire anche ambiti che attengono al controllo dello sviluppo psicologico dei soggetti in età evolutiva e al trattamento di fattori comorbidi e di condizioni di disabilità nei soggetti anziani.

Nei prossimi mesi, al completamento della fase di inserimento dei dati sugli utenti in carico presso ogni Centro, sarà pianificata un'estensione dei



contenuti informativi del Registro finalizzata alla valutazione dei bisogni di salute e ai percorsi diagnostici, terapeutici e riabilitativi. Questo insieme di informazioni dovrà guidare il processo di accreditamento dei Centri come strumento dinamico di pianificazione dei servizi sul territorio. Non per ultimo, la disponibilità di informazioni affidabili raccolte su base regionale dovrà contribuire, attraverso una fattiva collaborazione con il Registro nazionale gestito dall'ISS e con i singoli Registri Regionali, a migliorare a livello nazionale le conoscenze epidemiologiche sulle MR e sui modelli organizzativi implementati dalle singole Regioni. ■

Ringraziamenti

Un ringraziamento particolare va a tutti i referenti dei Centri/Presidi della rete del Lazio malattie per la fattiva collaborazione mostrata in questa prima fase di avvio del Registro e a Laura Cacciani per il contributo dato presso l'Agenzia di Sanità Pubblica nella fase di identificazione dei referenti e nell'organizzazione e conduzione degli incontri con gli operatori.

DUE STORIE DAL DATABASE DEL CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE



IN BRIEF

Narrative-based medicine. Two stories from the National Centre for Rare Diseases (CNMR) database

The following two stories highlight the high value that writing plays in bringing someone back to life. It is a sensible and accessible way to participate despite of a terrible disease for which at present there is no cure, ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis).

You can send stories of your experience to: medicina.narrativa@iss.it

Perché si scrive? Testimonianza di un uomo e di una donna affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica

“Perché si scrive?”. A questa domanda (titolo di un saggio tanto breve quanto interessante) risponde la filosofa spagnola Maria Zambrano, in un suo testo del 1950. Ne riportiamo alcuni passaggi perché in questa sezione del Supplemento la domanda è inevitabile e complementare a quella con cui si è aperto il primo numero: “Perché raccogliere storie?”

“Scrivere è difendere la solitudine in cui ci si trova: è un’azione che scaturisce soltanto da un isolamento effettivo, ma comunicabile, nel quale, proprio per la lontananza da tutte le cose concrete, si rende possibile una scoperta dei rapporti tra esse”.

E ancora:

“C’è nello scrivere un trattenere le parole, come nel parlare c’è invece un liberarle, un distaccarsi da esse che può anche essere un loro distaccarsi da noi. Scrivendo si trattengono le parole, le si fanno proprie, soggette a ritmo, contrassegnate dal dominio umano di chi in questo modo le maneggia. (...) La volontà di trattenere si trova già al principio, alla radice dell’atto stesso di scrivere e l’accompagna permanentemente. Le parole vanno così cadendo precise, in un processo di riconciliazione dell’uomo che le libera trattenendole, di chi le pronuncia con cauta generosità”.

Scrivere per ritrovare senso, per “uscire-nonostante”. Scrivere per cercare un riconoscimento di piena cittadinanza. Scrivere per comunicare, raccontare di sé, per superare ostacoli imposti da una malattia terribile e, al momento, senza cura: la Sclerosi Amiotrofica Laterale (SLA).

Le due storie che seguono rendono testimonianza del valore alto che può avere la scrittura come restituzione alla vita, come forma concreta e accessibile di partecipazione. Accessibile laddove lo rendono possibile i servizi socio-sanitari, o - come nel caso citato - “cordate di generosità”.

Sarebbe interessante verificare quante persone affette da SLA riescono a usufruire di sintetizzatori vocali e computer come forma normale di assistenza, se vi sono aree geografiche (o città) particolarmente dimenticate o, per altro verso, privilegiate. È possibile - integrando i dati raccolti dai Registri regionali, nazionali, da medici di medicina generale, con le storie di persone come queste, raccolte dal Centro Nazionale Malattie Rare, o dalle Associazioni dei pazienti - disegnare una mappa delle solitudini “evitabili”?

Potete inviare le vostre storie all’indirizzo: medicina.narrativa@iss.it

Ho riempito questi fogli con fatica

“Deve esserci qualcosa di più forte della paura. Ho deciso di scrivere per me stessa, per un mio bisogno. Un bisogno incontenibile di fare ordine nei miei pensieri, e la carta è brava ad ascoltare chi non può parlare. Ho riempito questi fogli con fatica, usando il solo dito che ancora sono in grado di muovere, quel poco che basta per cliccare sul mouse. Sullo schermo, una tastiera virtuale selezio-

na le lettere con un sistema a scansione. Per scrivere il mio nome impiego circa quaranta secondi. Parole sudate, quindi, le mie. Parole gustate, che volevo condividere. Quando la propria vita scivola tra le mani, niente di ciò che abbiamo sembra scontato e ogni cosa acquista più valore. È strano: qualche volta la luce si spegne all’improvviso e ci si accorge che gli occhi vedono più di prima. Condividere i miei pensieri con voi è un po’ come prestarvi per un attimo i miei occhi, per dare un senso nuovo a ogni attimo vissuto.



La malattia mi ha tolto la parola ma mi ha riempito di pensieri e riflessioni. Più calava il silenzio attorno a me più diventava urgente rompere quel muro che mi impediva di comunicare, perché una malattia come questa ti capovolge la vita e fa vacillare la propria identità.

[...]

Di colpo ti trovi immessa in una categoria con diritti di tipo assistenziale ma con la sensazione di avere perduto per sempre una parte di te. D'altronde, viviamo in un mondo dove esisti se fai e, quindi, fare i conti con l'essere rimane un fatto privato. Ma tu senti di esistere con gli stessi diritti e bisogni di prima. Allora, si deve cercare di trovare la strada per restituirci la piena cittadinanza pur con modalità diverse. Aver potuto votare a casa alle recenti elezioni è solo un piccolo esempio di ciò che intendo dire. Con questa testimonianza "esco" dalle quattro mura della mia stanza per rendere pubblica e quindi restituire un valore sociale, alla mia nuova condizione: lo faccio per me e per tutti quelli che non hanno "voce". Sì, perché io l'ho ritrovata grazie a uno straordinario atto d'amore. La chiamo la mia favola non solo perché è una bella storia da raccontare ma anche perché, purtroppo, non succede spesso nella realtà. Ora posso di nuovo parlare, scrivere, comunicare con il mondo grazie a un sofisticato sintetizzatore vocale che mi è stato regalato da amiche, amici, parenti, colleghe, ex scolari e rispettivi genitori. È stata una gara di solidarietà, che mi ha restituito il diritto fondamentale di essere di nuovo protagonista del difficile e doloroso percorso che mi è toccato.

Sono fisicamente dipendente dagli altri, ma mentalmente molto lucida, forse troppo e quindi in grado di scegliere e sviluppare iniziative e relazioni sociali. Ho fatto diventare il computer il mio mezzo di comunicazione (mi permette di scrivere) e di esercitare la mia fantasia. ■

Sentirmi ancora appartenente a questo mondo

“ Per accettare questa terribile realtà mi occorre un bel po' di tempo e non so quanto sia riuscito a mascherare il mio sconforto; credo di aver avuto la possibilità di attuare la regola della compensazione dato che in un periodo relativamente breve riuscii ad adeguarmi alle mie difficoltà e ad accettarle con una ponderata rassegnazione e, soprattutto, riuscii a cambiare destinazione a una buona parte del mio attivismo. Così, superato lo shock iniziale, gran parte del mio impegno lavorativo lo dirottai su una nascente attività di pensiero e di scrittura; pensavo tanto a come migliorare il mio vivere quotidiano, ma anche a quello che poteva capitarmi, le conseguenze mi tormentavano più del male. Pensavo al progressivo annientamento morale, alla sopraffazione e all'isolamento, tutte cose che mi premevano moltissimo e, non potendo né parlare né camminare per partecipare e per difendermi, non mi rimaneva che lo scrivere per sperare di evitarle. Devo dire che, anche per scrivere, avevo delle enormi difficoltà: la poca agilità delle mani mi impediva di scrivere in modo leggibile, mentre scrivere a macchina l'avevo solo visto fare e, soprattutto, mi preoccupava il mio livello culturale che si era fermato alle scuole elementari di campagna mentre in tutti gli anni di vita lavorativa avevo fatto tantissime esperienze, ma di tutt'altro genere e avevo superato i 56 anni [...]. Il computer, questo mezzo prodigioso, oltre a facilitarmi nello scrivere, tramite Internet mi porta il mondo in casa permettendomi di vedere e di sapere tutto ciò che mi interessa e per me già questo è una grandissima cosa. Ma soprattutto contribuisce in modo determinante a ridurre di tanto il mio isolamento (una inevitabile conseguenza di questi casi), mi dà la possibilità di comunicare direttamente con gli amici di sempre, di trovarne altri e quant'altro mi serve per sentirmi ancora attivo e appartenente a questo mondo...” ■



ATTIVITÀ RELATIVE ALLE MALATTIE RARE IN SPAGNA



Una sezione in cui sono presentate iniziative internazionali promosse da istituti di ricerca, autorità competenti e altre istituzioni. Una finestra su un mondo di idee in continua evoluzione con cui confrontarsi, interagire e collaborare. Una panoramica sulle molteplici attività relative alle malattie rare (MR) e ai farmaci orfani.

The section presents several initiatives fostered by research institutes, qualified authorities and other institutions. It is meant to be a window on a world of continuously evolving ideas for comparison, interaction and cooperation. An overview on the various activities related to rare diseases and orphan drugs.

IN BRIEF

International experiences. Rare Disease activity in Spain

Spain has been involved in the Rare Disease (RD) research area since 1999, when the first European Action Plan on Rare Diseases took place. The Instituto de Salud Carlos III (Carlos III Health Institute) contributed to the Advisory Committee of the Action Plan while other institutions such as the Spanish Ministry of Health and the Patient Federation (FEDER) were members of the Committee on Orphan Medical Products (COMP). Twelve RD research networks were established (RETICS programme <http://retics.isciii.es>) and a Research Institute for Rare Diseases was also created. Existing Research Networks developed into a large consortium called CIBERER (Centre for Biomedical Research Network for Rare Diseases). This Network started its activity in 2007 and is currently formed by more than 60 different research teams and approximately 600 researchers. The RD field has rapidly evolved in Spain with the implementation of institutional actions such as: a) the Royal Decree on Reference Centres, published on November 2007; b) the first Regional Plan on Rare Diseases, launched in the Autonomous Community of Andalucía; c) the public announcement made by other Autonomous Communities expressing their willingness to develop Regional RD Plans; d) the approval by the Spanish Senate on February 2008 of a comprehensive plan in favour of RD and e) the creation of a specific Committee by the Government of Spain that is leading the discussion and creation of the National Strategy on RD.

Il coinvolgimento della Spagna nell'area di ricerca e sanità pubblica sulle Malattie Rare (MR) parte dal 1999, anno in cui è stato lanciato il Piano d'Azione Europeo sulle MR (European Action Plan on Rare Diseases). L'Istituto de Salud Carlos III (1) ha contribuito al Comitato Consultivo del suddetto Piano mentre altre Istituzioni, come il Ministero della Salute e la Federazione Spagnola Pazienti (FEDER) sono stati membri del Comitato sui Prodotti Medicinali Orfani (COMP). Diversi ricercatori hanno contemporaneamente partecipato al primo progetto europeo sulle MR.

Alcune attività hanno segnato i primi interventi in Spagna in favore delle MR. Le attività più importanti a quel tempo sono state: a) la creazione del primo Comitato Spagnolo Malattie Rare, di cui i pazienti sono stati nominati membri ufficiali; b) l'istituzione dell'argomento MR come priorità nell'"Agenzia per la Ricerca Scientifica", c) l'organizzazione del primo Congresso internazionale su farmaci orfani e MR.

A parte queste iniziative, il periodo tra il 2002 e il 2004 è stato molto importante grazie alle decisioni istituzionali che hanno contribuito a cambiare la percezione pubblica e a espandere le conoscenze

in materia di MR. Sono state istituite dodici reti di ricerca sulle MR (programma RETICS: retics.isciii.es) ed è anche stato creato l'Istituto di Ricerca per le MR (Instituto de Investigación de Enfermedades Raras).

Gli anni seguenti sono stati dedicati a consolidare alcuni di questi traguardi e, nel contempo, sono state implementate nuove azioni. Le reti di ricerca esistenti si sono sviluppate in un grande consorzio chiamato CIBERER (Centro per le Reti di Ricerca Biomedica per le MR). Questa rete, che ha iniziato la sua attività nel 2007, attualmente è formata da più di 60 gruppi di ricerca e da circa 600 ricercatori. L'attività è concentrata sulla ricerca di base genetica, clinica ed epidemiologica nel campo delle MR. Nel contempo, nell'ambito di una nuova *Call for proposals*, sono stati finanziati una serie di progetti non sponsorizzati su sperimentazioni cliniche nell'ambito delle MR.

I ruoli svolti dall'Agenzia per il Finanziamento della Ricerca Sanitaria, dai ricercatori e dalla Federazione Spagnola Malattie Rare (FEDER) sono stati molto importanti dal momento che tutti hanno contribuito alla traduzione delle azioni europee nel contesto spagno-

lo. Allo stesso tempo, la voce spagnola è stata presente a livello internazionale in molti Forum e azioni specifiche nel campo delle MR, come progetti, consorzi, organizzazioni e piattaforme quali EPP OSI o ICORD.

Il campo delle MR si è evoluto rapidamente in Spagna con l'implementazione di azioni istituzionali, quali: a) il Decreto Reale sui Centri di Riferimento, pubblicato nel novembre 2007; b) il primo Piano Regionale sulle MR, lanciato nella Comunità Autonoma di Andalusia; c) l'annuncio pubblico di altre Comunità Autonome, che hanno espresso la volontà di sviluppare Piani regionali sulla MR; d) il Senato spagnolo ha approvato la realizzazione del Piano nazionale specifico per le MR; e) la creazione da parte del Governo spagnolo di un Comitato specifico per la creazione della Strategia Nazionale sulle MR.

Il primo Registro sulle MR basato sulla popolazione è stato creato dalla Comunità Autonoma di Estremadura nel 2004 e il primo Atlante Epidemiologico sulle MR è stato pubblicato nel 2006. Per concludere, l'Istituto de Salud Carlos III sta attualmente lanciando il Registro Nazionale Malattie Rare.

Comitati, progetti e azioni coordinate

La Spagna partecipa sin dall'inizio alla Rare Diseases Task Force, istituita a livello europeo dalla DG Sanco (Directorate General for Health and Consumer Affairs-Direzione Generale per la Salute e la Tutela del Consumatore) della Commissione Europea. Partecipa inoltre, a COMP, EPP OSI e ICORD. In relazione alla specifica collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Spagna contribuisce come membro ufficiale del Comitato Scientifico del TOS WHO/UISAT, che è responsabile della ricerca sulla Sindrome da Olio Tossico, una MR ambientale e specifica.

La Spagna sta finanziando e rendendo prioritaria la ricerca sulle MR sin dal 2002, finanziando progetti singoli e coordinati, e reti per le MR e i farmaci orfani. Inoltre, ha dato il suo contributo in progetti europei finanziati dalla DG SANCO (come NEPHIRD, EAIS, EUROPLAN, ENERCA, ERCUSYN, PARD, EUROCAT, ecc.), dalla DG Research (EUROMUSCLENET, CLINIGEN, TREAT-NMD, ecc.) e da altre Direzioni Generali (EUROBIOBANK ed EUORPHAN).

Infine, la Spagna partecipa attualmente a un Consorzio europeo dedicato alle MR, E-Rare (www.e-rare.eu). E-Rare è un ERA-Net (European Research Area-Network) finanziato dalla DG Research (FP6). L'obiettivo dello schema ERA-Net è incrementare il

livello di cooperazione e coordinamento di attività di ricerca sviluppate a livello nazionale o regionale all'interno di Stati Membri e Stati Associati tramite la creazione di una rete delle attività di ricerca condotte a livello nazionale o regionale, e la reciproca apertura di programmi di ricerca nazionali e regionali. ERARE ha lanciato la prima *call* e 13 progetti coordinati sono già stati approvati per il finanziamento. La Spagna ha contribuito con circa 1,5 M €, che ha distribuito tra cinque progetti, cui partecipano ricercatori spagnoli.

La Spagna partecipa anche a un altro ERA-Net denominato NEURON, che include molte malattie neurodegenerative rare.

La Spagna offre il suo contributo anche in molti consorzi europei, quali BBMRI ed ECRIN. Questi consorzi sono dedicati alla creazione di infrastrutture di ricerca scientifica, particolarmente importanti per le MR. ■

Riferimenti bibliografici

1. Centro Nazionale Malattie Rare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2007;20(12 Suppl. 1):23-4.

BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure)

CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras)

CLINIGENE-NOE (European Network for the Advancement of Clinical Gene Transfer and Therapy)

COMP (Committee on Orphan Medicinal Products)

FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras)

EAIS (European Autism Information System)

ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network)

ENERCA (European Network for Rare and Congenital Anaemias)

EPP OSI (European Platform for Patients' Organisations, Science and Industry)

E-RARE (ERA-Net for Research Programs on Rare Diseases)

ERCUSYN (European Registry on Cushing's syndrome)

EUROBIOBANK (European Network of DNA, Cell and Tissue Banks for Rare Diseases)

EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies)

EUROMUSCLENET (European Information Network on Muscle Diseases)

EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development)

EUORPHAN (European Orphan)

ICORD (International Conferences for Rare Diseases and Orphan Drugs)

NEPHIRD (Network of Public Health Institutions on Rare Diseases)

PARD (Portugal Alliance on Rare Diseases)

TREAT-NMD (Neuromuscular Network)



In questa sezione sono presentate le iniziative nazionali e internazionali che ruotano intorno all'universo delle malattie rare (MR) e dei farmaci orfani. Tali iniziative si collocano principalmente nell'ambito delle normative, della ricerca scientifica, della formazione e dell'informazione. Le iniziative legate alla formazione si avvalgono sia di strumenti tradizionali, quali master di formazione, conferenze e seminari, sia di strumenti interattivi come quelli forniti attraverso il portale web.

Per maggiori informazioni consultare la sezione appuntamenti del sito del Centro Nazionale Malattie Rare (www.iss.it/cnmr).

The section presents national and international initiatives focused on rare diseases and orphan drugs. The initiatives are mainly related to legislation, scientific research, training and information areas. Training initiatives are both traditional (masters, conferences, and seminars) and interactive (web-based tools).

For more information visit the National Centre for Rare Diseases website (www.iss.it/cnmr).

Convegni

Ottobre 2008

Roma, 27-31 ottobre 2008

Congresso Internazionale su Malattie Rare e Farmaci Orfani

www.iss.it/cnmr

Messina, 29 ottobre 2008

Workshop Internazionale sulle Malattie Infiammatorie

Croniche Intestinali in Età Pediatrica

poli.unime.it/medicina/utility/actions.php?idtabe=130&tptabe=Eventi

Maastricht (Olanda), 30 ottobre 2008

Simposio europeo Mieloma di Waldenström

www.kahler.nl/ckp/symposium/

Casablanca (Marocco), 30 ottobre-1° novembre 2008

First Congress of the African Society for Immunodeficiencies Haemoglobinopathies

asid.casablanca@gmail.com

Killarney, Co. Kerry (Irlanda), 30 ottobre-2 novembre 2008

13° Incontro Europeo Annuale sulla Neurofibromatosi "Neurofibromatosi nel 21° secolo"

www.nfireland2008.org/nfireland2008/

Novembre 2008

San Feliu de Guixois (Spagna), 1-6 novembre 2008

ESF-UB Conference in Biomedicine: Biobanks

www.esf.org/index.php?id=4570

Bruxelles (Belgio), 6 novembre 2008

Rare Tumors in Europe: Challenges and Solutions

www.esmo.org/

Brugges (Belgio), 13 novembre 2008

The Ethics of Gene Therapy of Inherited Diseases

www.congrex.se/images/reglogos/Ver%201%20ESGCT2008_prog.pdf

Valencia (Spagna), 16-18 novembre 2008

International Symposium on Rare Diseases. Inherited Neuromuscular Diseases:

Translation from Pathomechanisms to Therapies

www.fundacioncac.es/eng/fundacion/actividades/actividadesficha.jsp?idActividad=77

Perugia, 19-22 novembre 2008

8° Congresso nazionale Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS)

www.siommmms.it

Convegni

Milano, 20-22 novembre 2008

Milanopediatria 2008

www.milanopediatria.it

Genova, 23-26 novembre 2008

XI Congresso Nazionale SIGU

www.sigu.net/e107_files/public/programma_preliminare_10_mag.pdf

Parigi (Francia), 29 novembre 2008

From Cardiac Remodelling to Biotherapies: Homage to Ketty Schwartz

www.homagetoketty.mcocongres.com/index.htm

Dicembre 2008

Roma, 2 dicembre 2008

Network Italiano Promozione Acido Folico

www.iss.it/cnmr

Gennaio 2009

Praga (Repubblica Ceca), 8-9 gennaio 2009

EuroGentest Workshop: Validation of Diagnostic Tests in Clinical Molecular Genetics

www.eurogentest.org/web/db/event/379/index.xhtml

Febbraio 2009

Roma, 28 febbraio 2009

2° Giornata delle Malattie Rare "I pazienti al centro delle cure"

www.iss.it/cnmr

anja.helm.eurordis.org

Maggio 2009

Milano, 8-10 maggio 2009

Molecular Mechanisms of Neurodegeneration

users.unimi.it/triplet/2009/

News 2008

Il 18 novembre 2008 a Parigi, nel contesto della Presidenza Europea della Francia e in collaborazione con EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plan Development), progetto europeo coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare, si terrà la Conferenza europea "National policies and plans for rare diseases in Europe: shared experiences and recommendations".

La Conferenza mira a sottolineare i benefici dell'elaborazione di piani nazionali per le malattie rare nei Paesi europei e vuole essere un'opportunità per condividere e raggiungere consenso sull'importanza di sviluppare raccomandazioni in questo settore. È in tale contesto che il progetto EUROPLAN co-organizzerà e promuoverà l'iniziativa.

Il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità ha attivato l'800.89.69.49, un numero verde completamente gratuito che vuol essere un punto di riferimento per le persone con malattia rara, i familiari, i medici e gli operatori che vogliono saperne di più.

All'800.89.69.49 risponde un'equipe di operatori esperti che garantisce un ascolto attivo e personalizzato, volto a dare risposta alle specifiche situazioni.

Attraverso il servizio telefonico gli operatori del Telefono Verde Malattie Rare accolgono e orientano la persona verso i centri di diagnosi e cura della rete nazionale e le associazioni di pazienti: una vera e propria rete di sostegno in grado di dare risposta ai diversi bisogni delle persone coinvolte.

Telefono Verde Malattie Rare

800.89.69.49



Il servizio a copertura nazionale
completamente gratuito è attivo
dal lunedì al venerdì
dalle ore 9:00 alle ore 13:00

Le Malattie rare
Sono tante, molto diverse tra loro, spesso croniche ed invalidanti. Ad oggi se ne contano tra le 5000 e le 8000. Colpiscono non più di 5 persone ogni 10000 abitanti interessando milioni di pazienti in tutta Europa. Una realtà molteplice, resa ancora più complessa dalla difficoltà diagnostica ed assistenziale, in cui è difficile orientarsi.



Per saperne di più...



La sezione contiene i riferimenti bibliografici delle fonti utilizzate per i contributi di questo Supplemento del *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, la normativa di riferimento, gli articoli di rivista, le monografie e i siti di interesse per eventuali approfondimenti.

This section includes references used in the papers published in this number of the Newsletter: laws and regulations, journal articles, books and websites.

ARTICOLI DI RIVISTA, MONOGRAFIE, RAPPORTI

Bibliografia essenziale sulla ricerca traslazionale

- Ginsburg GS. Genomic medicine: 'grand challenges' in the translation of genomics to human health. *Eur J Hum Genet* 2008;16(8):873-4.
- Scheuner M, Sieverding P, Shekelle P. Delivery of genomic medicine for common chronic adult diseases: a systematic review. *J Am Med Assoc* 2008;299:1320-34.
- Littman BH, Di Mario L, Plebani M. What's next in translational medicine? *Clin Sci* 2007;112:217-27.
- Sonntag KC. Implementations of translational medicine. *J Transl Med* 2005;3:33.
- Mathew JP, Taylor BS, Bader GD, et al. From bytes to bedside: data integration and computational biology for translational cancer research. *PLoS Comput Biol* 2007;3(2):e12.

Bibliografia essenziale sulle malformazioni genetiche

- Mastroiacovo P. *Difetti congeniti e sindromi malformative*. McGraw-Hill companies; 1990.
- Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, et al. Decline in Semen Quality among Fertile Men in Paris during the Past 20 Years. *N Engl J Med* 1995;332:281-5.
- Paul M. Occupational Reproductive Hazards. *Lancet* 1997;349:1385-8.
- Ministero Della Salute. Dipartimento Della Prevenzione Ufficio V, 1999. *Rapporto del gruppo di lavoro per le malformazioni congenite all'on. Le Ministro Della Sanità* (Istituito con DM 29 aprile 1998)
- Burdorf A, Figà-Talamanca I, Jensen TK, et al. Effects of occupational exposure on the reproductive system: core evidence and practical implications. *Occup Med* 2006;56(8):516-20.
- Mastroiacovo P, Spagnolo A. *Sistema di sorveglianza sulle malformazioni congenite attuato dall'IPIMC (Indagine Policentrica sulle Malformazioni Congenite) negli anni 1978-84*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1987 (Rapporto ISTISAN 87/43).
- Meli P, Spagnolo A, Gruppo collaborativo dei registri Italiani sulle malformazioni congenite. *Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia (1986-1993)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1993 (Rapporto ISTISAN 93/39).
- Bianchi F, Taruscio D. *Registro nazionale malattie rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002 (Rapporto ISTISAN 02/36). 174 p.
- Pierini A, Bianchi F, Salerno P, et al. *Registro nazionale malattie rare: malformazioni congenite e acido folico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006 (Rapporto ISTISAN 06/34).
- Mantovani A, Stazi AV, Taruscio D. *Interazione geni ed ambiente: folati e malformazioni congenite*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002 (Rapporto ISTISAN 02/26).

Bibliografia essenziale sul progetto GENESKIN

- Botta E, Offman J, Nardo T, et al. Mutations in the C7orf11 (TTDN1) gene in six nonphotosensitive trichothiodystrophy patients: no obvious genotype-phenotype relationships. *Hum Mutat* 2006;28(1):92-6.
- Callewaert B, Malfait F, Loeys B, et al. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(1):165-89.
- Castori M, Floridia G, De Luca N, et al. Herlitz junctional epidermolysis bullosa: laminin-5 mutational profile and carrier frequency in the Italian population. *Br J Dermatol* 2008;158(1):38-44.
- D'Alessio M, Zambruno G, Charlesworth A, et al. Immunofluorescence analysis of villous trophoblasts: a tool for prenatal diagnosis of inherited epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Invest Dermatol* 2008;E-pub Jun 19.
- Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):931-50.
- Grzeschik KH, Bornholdt D, Oeffner F, et al. Deficiency of PORCN, a regulator of Wnt signaling, is associated with focal dermal hypoplasia. *Nat Genet* 2007;39(7):833-5.

Has C, Wessagowitz V, Pascucci M, et al. Molecular basis of Kindler syndrome in Italy: novel and recurrent Alu/Alu recombination, splice site, nonsense, and frameshift mutations in the KIND1 gene. *J Invest Dermatol* 2006;126(8):1776-83.

Kleijer WJ, Laugel V, Berneburg M, et al. Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *DNA Repair (Amst)* 2008;7(5):744-50.

Mazereeuw-Hautier J, Bitoun E, Chevrand-Breton J, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: disease expression and spectrum of connexin 26 (GJB2) mutations in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;156(5):1015-9.

Oji V, Hautier JM, Ahvazi B, Hausser I, et al. Bathing suit ichthyosis is caused by transglutaminase-1 deficiency: evidence for a temperature-sensitive phenotype. *Hum Mol Genet* 2006;15(21):3083-97.

Pasmooij AM, Pas HH, Jansen GH, et al. Localized and generalized forms of blistering in junctional epidermolysis bullosa due to COL17A1 mutations in the Netherlands. *Br J Dermatol* 2007;156(5):861-70.

Bibliografia essenziale sulla medicina narrativa e le Associazioni

Zambrano M. *Verso un sapere dell'anima*. Milano: Raffaello Cortina; 1996.

Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007;369:218-28.

Ganesh S, Puri R, Singh S, et al. Recent advances in the molecular basis of Lafora's progressive myoclonus epilepsy. *J Hum Genet* 2006;51:1-8.

Tagliabracci VS, Turnbull J, Wang W, et al. Laforin is a glycogen phosphatase, deficiency of which leads to elevated phosphorylation of glycogen in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:19262-6.

Behrman RE, Kliegman R, Nelson WE (Ed.). *Nelson's Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier Saunders 18th edition; 2007.

Dorfman R, et al. Complex two-gene modulation of lung disease severity in children with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 2008;118:1040-9.

Nienhuis AW. Development of gene therapy for blood disorders. *Blood* 2008;111:4431-44.

Bibliografia essenziale sulla Spagna e sulle malattie rare

Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden Ministerial SCO/3158/2003, de 7 de noviembre por la que se crea el Instituto de Investigación en Enfermedades Raras. BOE 2003 (14 diciembre de 2003); 273:40101-3.

The European Platform for Patients' Organisations, Science and Industry (EPPOSI). 7th Workshop on Partnering for Rare Diseases Therapy Development. *Positioning Rare Diseases on the Healthcare Agenda*. Madrid, Spain, IMSERSO, 26-27 October 2006.

Ministerio de Sanidad y Consumo. REAL DECRETO 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud. BOE, 11-nov 2006; 270: 39503-5.

Plan de Atención a Personas afectadas por Enfermedades Raras 2008-2012. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. 2007.

Boletín Oficial de las Cortes Generales del Senado. Informe de la Ponencia de estudio encargada de analizar la especial situación de los pacientes con enfermedades raras (...), constituida en el seno de la Comisión conjunta de la Comisión de Sanidad y Consumo y de la Comisión de Trabajo y Asuntos Sociales (543/000016). BOCG: serie I (659); 23 de febrero de 2007; 1-24.

Botella Rocamora P, et al. (Ed.) *Atlas Nacional/Provincial de Enfermedades Raras 1999-2003*. REPIER editores. 2006.

... anche dal web!

Rete Geneskin

geneskin.idi.it

Associazione Italiana Corea di Huntington

www.aichroma.com

Associazione Fibrosi Cistica

www.fibrosicisticaitalia.it

Associazione Italiana Lafora (AILA)

www.lafora.it

Associazione Amici Dell'Emofilia

www.emofiliaci.org

ERA-Net for research programs on rare diseases (E-Rare)

www.e-rare.eu

Programma RETICS, Spagna

retics.iscii.es

Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

www.enfermedades-raras.org/es/default.htm

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER)

www.ciberer.es

European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS)

www.eurordis.org

European Platform for Patients' Organisations, Science and Industry (EPPOSI)

www.epposi.org

International Conferences for Rare Diseases on Orphan Drugs (ICORD)

www.icord.org

Hanno collaborato a questo numero:

Fiorentino Capozzoli, Pietro Carbone, Esmeralda Castronuovo, Elisa Ceriani, Domenico Di Lallo, Claudia Giannelli, Domenica Iacono, Eleonora Lacorte, Tania Lopez, Armando Magrelli, Gaia Marsico, Giuseppe Novelli, Agata Polizzi, Daniela Pierannunzio, Manuel Posada De La Paz, Marco Salvatore, Annalisa Trama, Giovanna Zambrano, Domenica Taruscio.

Centro Nazionale Malattie Rare

Responsabile: **Domenica Tarascio**

Le Malattie Rare

Cosa sono le malattie rare?
 Una malattia è considerata rara quando colpisce un numero ogni 2mila abitanti. Si contano tra le 5mila e le 6mila diverse patologie che, solo in Europa, colpiscono più di 15 milioni di abitanti.

Malattie Rare esentate in Italia
 Devono ottenere l'alta patologica e rientra in IM.

Ho una malattia rara? Cosa devo fare?
 I passi da seguire per orientarsi nel mondo delle malattie rare: dalla diagnosi ai centri di cura, alle Associazioni di pazienti.

Previdi Regionali
 Previdi di diagnosi e cura accreditati dalle Regioni in accordo con il Ministero della Salute approvati per Regione.

Cerca i previdi in Italia

Associazioni di pazienti
 Svolgono un ruolo fondamentale di sostegno e di aiuto anche psicologico per i pazienti e i loro familiari.

Cerca le Associazioni in Italia

Telefono Verde Malattie Rare
 Chiamata gratuita
 800.89.49.49, è possibile
 (orario informazioni)

CNMR

In rilievo
 Il meeting del logo del CNMR, dalla riformazione classica dell'angolo del Reale. Potremmo il nuovo simbolo moderno e stilizzato.

in rilievo
Bruxelles, 2 luglio 2008
 La Commissione adotta una proposta di direttiva sui diritti dei pazienti nell'assistenza sanitaria transfrontaliera

17 ottobre 2008
 Workshop annuale del Network ADRP-Pecci

Appuntamenti
21 Luglio - 4th INTERNATIONAL CONFERENCE ON METALS AND GENETICS
21 Luglio - 4th INTERNATIONAL

Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
 Tel. +39-0649901 Fax +39-0649387118