

ESTRATTO



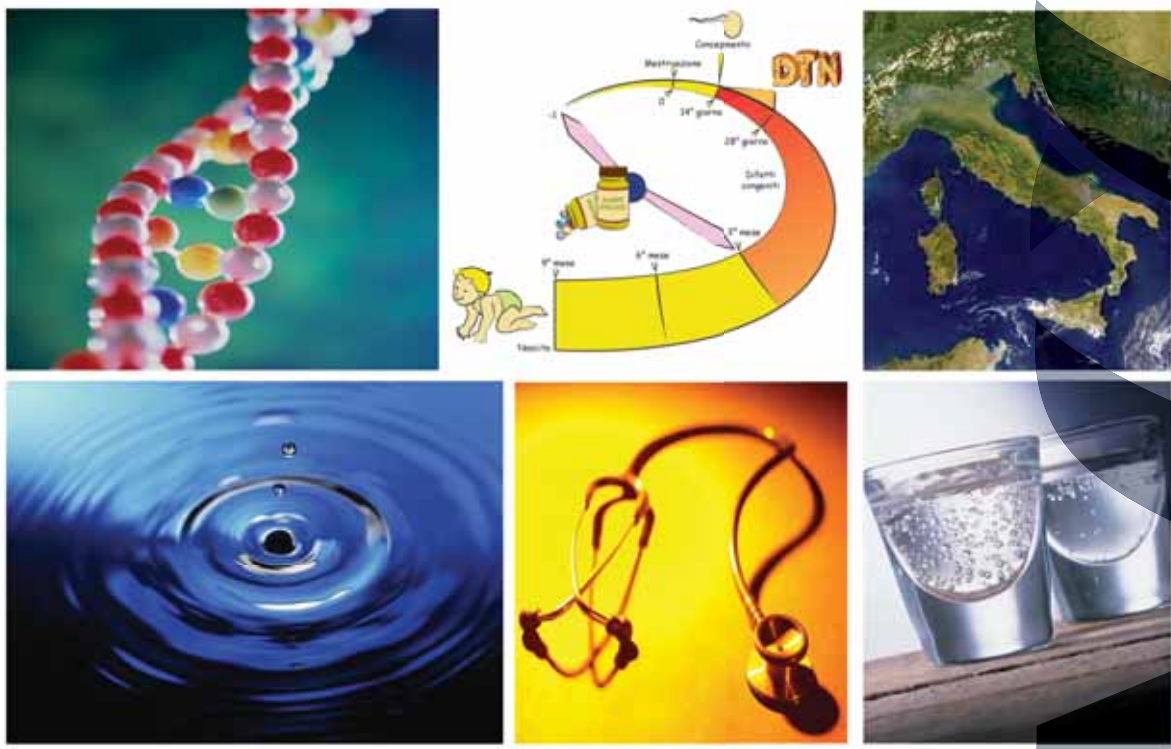
Volume 19 - Numero 10  
Ottobre 2006  
ISSN 0394-9303

# Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

## Attività del Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità

D. Taruscio, V. Falbo, M. Salvatore, E. Agazio, F. Censi,  
M. Dentamaro, G. Ferrari, G. Florida, F. Gnessi,  
D. Izzo, Y. Kodra, A. Loizzo, S. Loizzo, S. Palmieri,  
D. Pierannunzio, S. Pulciani, P. Salerno, F. Salvo,  
F. Tosto, A. Trama e G. Vincenti



Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale 70% DC Lazio - Roma

www.iss.it

## ATTIVITÀ DEL CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



**Domenica Taruscio**, Vincenzo Falbo, Marco Salvatore, Elvira Agazio, Federica Censi, Michele Dentamaro, Gianluca Ferrari, Giovanna Floridia, Fabiola Gnessi, Donata Izzo, Yllka Kodra, Alberto Loizzo, Stefano Loizzo, Serena Palmieri, Daniela Pierannunzio, Simonetta Pulciani, Paolo Salerno, Fabio Salvo, Fabrizio Tosto, Annalisa Trama e Giorgio Vincenti  
*Centro Nazionale Malattie Rare, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS*

**RIASSUNTO** - Le malattie rare (MR) sono definite sulla base di una bassa prevalenza nella popolazione, che il Parlamento Europeo definisce nella misura di 5 casi su 10.000 abitanti nella popolazione europea. Rappresentano un numeroso gruppo di condizioni morbose (circa 6.000-7.000) e sono caratterizzate da cronicità, esiti invalidanti e onerosità di trattamento. Il Centro Nazionale per le Malattie Rare (CNMR) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) svolge attività di ricerca scientifica sviluppando progetti su specifiche patologie rare, collabora con le istituzioni internazionali, nazionali e regionali, nonché con ricercatori, operatori sanitari e associazioni di pazienti. Vengono illustrate le diverse attività svolte dal Centro.

**Parole chiave:** malattie rare, farmaci orfani, test genetici

**SUMMARY** (*Activities of the National Centre for Rare Diseases - Italian National Institute of Health*) - Rare diseases, according to the criteria developed by the European Union, include all conditions affecting not more than 5 out of 10,000 EU citizens. Rare diseases are a wide and diverse group of conditions (6-7,000 conditions altogether) life-threatening and chronically debilitating. The National Centre for Rare Diseases of the Istituto Superiore di Sanità performs research activity by developing specific projects on selected rare diseases, collaborates with international, national and local institutions, researchers, health operators, and patients' associations. The activities of the Centre are briefly described.

**Key words:** rare diseases, orphan drugs, genetic tests

domenica.taruscio@iss.it

Le malattie rare (MR) sono un numeroso gruppo di patologie umane (circa 6.000-7.000) che possono colpire tutte le età e potenzialmente tutti gli organi e sistemi e spesso sono caratterizzate da precoce mortalità oppure da cronicità di decorso ed esiti invalidanti.

La definizione di "rarità" viene posta sulla base di una bassa prevalenza nella popolazione, che il Parlamento Europeo definisce nella misura di 5 casi su 10.000 abitanti nella Comunità Europea.

I problemi connessi alle MR sono molti, a cominciare dall'arbitrarietà della definizione, legata alla prevalenza che varia nei diversi Paesi (Unione Europea: 5/10.000; Giappone: 4/10.000; USA: 7,5/10.000).

Tuttavia, considerate nel loro insieme, le MR presentano alcune caratteristiche comuni rappresentate da:

- numerosità: le MR sono oltre 6.000 e pertanto interessano complessivamente una frazione importante della popolazione;
- eziopatogenesi: la maggior parte di queste patologie è di natura genetica e per molte di esse non sono ancora note le basi biologiche;
- frequente difficoltà dei pazienti a ottenere una diagnosi appropriata e tempestiva e un trattamento idoneo;
- il contenuto emotivo dei pazienti e dei loro familiari che vivono un'esperienza doppiamente dolorosa, dovuta sia alla condizione morbosa sia alla solitudine.

A livello internazionale vari Paesi hanno adottato diverse strategie di sanità pubblica per affrontare le MR e le problematiche connesse.

In Italia il Decreto Ministeriale n. 279/2001 (1) istituisce la rete clinico-epidemiologica delle ►

MR (articolata in presidi e Centri identificati dalle Regioni) e il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS); inoltre, definisce il regime di esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie per circa 500 MR.

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) svolge sia attività di ricerca scientifica che di sanità pubblica a livello nazionale e internazionale. In particolare è impegnato nei seguenti settori:

- attività di ricerca su selezionate MR;
- assicurazione di qualità e standardizzazione dei test genetici;
- prevenzione primaria di difetti congeniti mediante acido folico (AF);
- elaborazione e promozione di linee guida per MR;
- sorveglianza epidemiologica attraverso l'RNMR;
- attività riguardante i farmaci orfani;
- formazione degli operatori sanitari, informazione ai cittadini;
- collaborazione con le associazioni dei pazienti;
- medicina narrativa;
- realizzazione di un network europeo di istituzioni pubbliche impegnate sulle MR;
- collaborazioni internazionali;
- il sito web ([www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)).

Dallo sviluppo e dall'integrazione di queste attività scaturisce il ruolo cardine del CNMR sia in ambito nazionale che internazionale nell'affrontare le complesse problematiche delle MR nel settore della ricerca e in quello della sanità pubblica.

### Attività di ricerca

Il CNMR è impegnato in studi sperimentali sia su meccanismi di regolazione genica nell'uomo (geni hPER1 e SYB2) (2), sia su analisi di alterazioni genetiche in tumori rari (mesoteliomi, tumori del pancreas, linfomi maligni) (3).

Recentemente si è consolidata la collaborazione con i National Institutes of Health (NIH-USA), nell'ambito del Programma "Malattie Rare, accordi Italia-USA" e sono stati sviluppati progetti di ricerca su selezionate patologie rare (ad esempio, sindrome di Nijmegen, una sindrome caratterizzata da instabilità cromosomica) e tumori rari (ad esempio, tumori delle ghiandole salivari, feocromocitomi e paragangliomi).

Per lo studio di queste patologie vengono utilizzate metodologie di citogenetica molecolare per l'analisi delle alterazioni cromosomiche, e di

genetica molecolare per l'analisi dettagliata di geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare e nel mantenimento della stabilità genomica.

### Progetto nazionale per la standardizzazione e l'assicurazione di qualità dei test genetici

Il progetto, operativo dal 2001 e coordinato dal CNMR, coinvolge, su partecipazione volontaria, laboratori pubblici italiani che eseguono test diagnostici di genetica molecolare (per fibrosi cistica, beta talassemia, sindrome dell'X-fragile, poliposi adenomatosa del colon), e citogenetica (diagnosi prenatale, postnatale costituzionale e oncologica) (4).

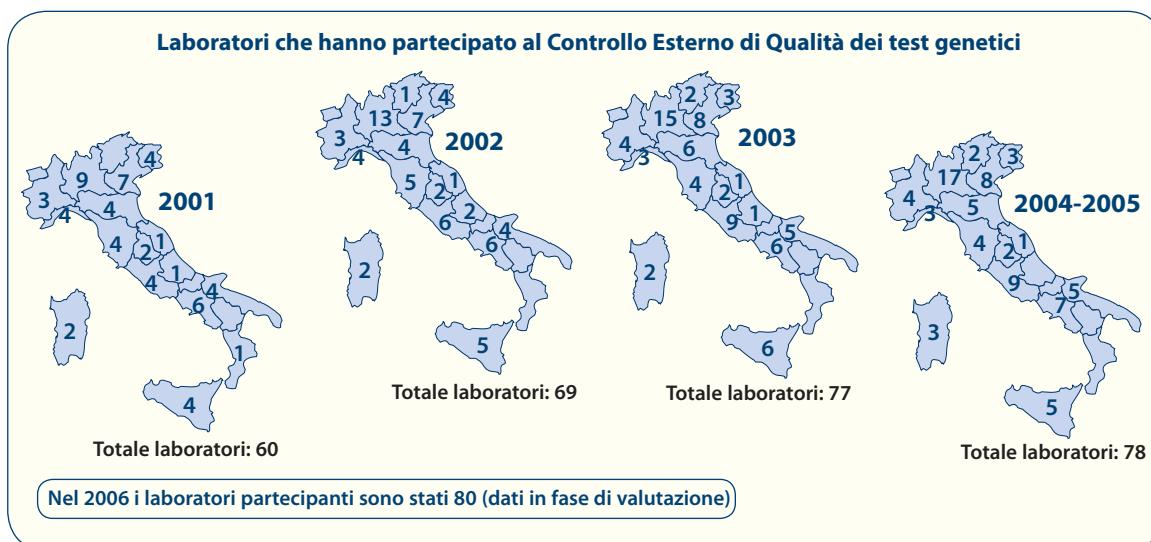
A oggi sono stati eseguiti cinque programmi di controllo, uno per ciascun anno; il numero dei laboratori partecipanti dal 2001 al 2006 e la loro distribuzione geografica sono mostrati nella Figura 1.

Ai laboratori partecipanti al Controllo Esterno di Qualità (CEQ) per la genetica molecolare il CNMR invia aliquote di DNA validato, accompagnate da informazioni tecniche e cliniche. I risultati delle analisi molecolari, inclusi i dati grezzi e i referti, vengono inviati al CNMR e valutati da gruppo di esperti nazionali.

Il CEQ per la citogenetica è di tipo retrospettivo; i laboratori inviano all'ISS immagini di metafasi e cariotipi, insieme al referto originale di un caso analizzato in diagnosi prenatale e/o postnatale e/o oncologica. Nel 2006 sono state richieste immagini e referti di 2 casi.

Completata la fase di valutazione per ambedue i CEQ, il CNMR invia a ciascun laboratorio i risultati e i commenti; inoltre, ogni anno organizza





**Figura 1** - Laboratori che hanno partecipato al controllo esterno di qualità dell'ISS dal 2001 al 2005 e relativa distribuzione geografica

un workshop, cui partecipano laboratori ed esperti, dedicato alla presentazione dei dati ottenuti, alle difficoltà riscontrate e alle iniziative da intraprendere.

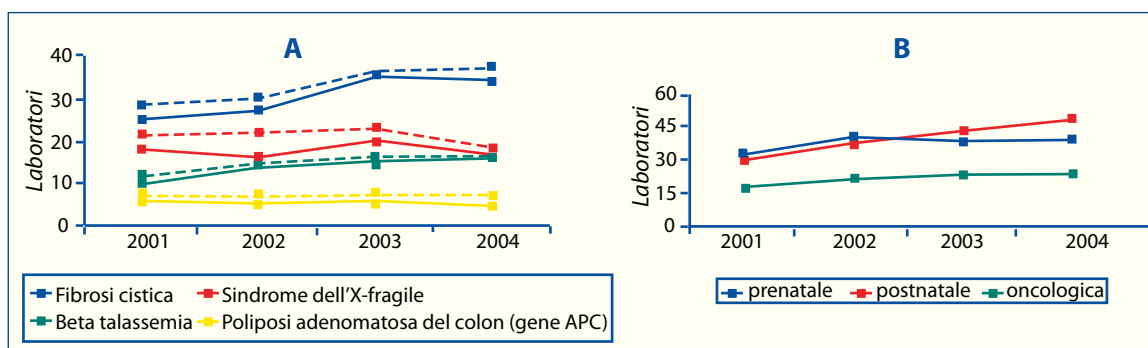
Nella Figura 2 è riportato il numero di laboratori che, nel corso degli anni, hanno aderito al CEQ per la genetica molecolare e il numero di laboratori che hanno inviato risultati corretti per tutti i campioni (A); nella parte B viene indicato il numero dei laboratori che hanno inviato immagini di citogenetica valutate con un giudizio compreso fra sufficiente e buono.

In seguito alla disomogeneità riscontrata nella stesura del referto e nella comunicazione dei risultati, nel 2002 è stato proposto un modello di refertazione in genetica molecolare e in citogenetica costituzionale, condiviso e approvato mediante *consensus* dal gruppo di esperti e dai laboratori stessi.

Nell'ambito dell'assicurazione di qualità dei test genetici, il CNMR collabora attivamente nel processo di armonizzazione internazionale con la Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD), l'European Commission (EC) e con il Network di eccellenza Eurogenest.

### Prevenzione primaria dei difetti del tubo neurale mediante una vitamina: l'acido folico

L'AF è una vitamina del gruppo B (B9) che riduce il rischio di insorgenza di alcune malformazioni congenite quali i difetti del tubo neurale-DTN (tra cui anencefalia, spina bifida, encefalocele); anche se in misura minore, riduce il rischio di altre malformazioni congenite (ad esempio, cardiopatie, labio-palatoschisi, difetti del tratto urinario, ipoagenesie ▶



**Figura 2** - A. Genetica molecolare: numero di laboratori partecipanti al CEQ per anno (linea tratteggiata) per singola patologia e numero di laboratori che hanno inviato risultati corretti per tutti i campioni (linea continua). B. Citogenetica: numero di laboratori partecipanti al CEQ che hanno inviato immagini valutate con un giudizio compreso fra sufficiente e buono

degli arti). In Italia, nel periodo 1992-99, i Registri regionali dei difetti congeniti hanno stimato una prevalenza nei nati e nelle interruzione di gravidanza del 3,3/10.000 per la spina bifida, del 2,6/10.000 per l'anencefalia e dello 0,86/10.000 per l'encefalocele (5). Al fine di ridurre il rischio di insorgenza dei DTN, oltre a un'alimentazione corretta ed equilibrata ricca di frutta e verdura, è necessaria una supplementazione con AF, a partire da almeno un mese prima del concepimento e per i primi tre mesi della gravidanza. La supplementazione prevede l'assunzione di 0,4 mg/die di AF per ridurre il rischio di occorrenza e di 4-5 mg/die per ridurre il rischio di ricorrenza e nei gruppi a rischio (ad esempio, donne diabetiche, con malassorbimento intestinale, trattate con antiepilettici). Nel 2004 è stato istituito presso l'ISS il "Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti" (6). A oggi, hanno aderito al Network 162 strutture pubbliche e private; il Network è organizzato in gruppi di lavoro su diversi argomenti che includono la ricerca e la sorveglianza fino alla diffusione dell'informazione (per maggiori informazioni: sezione dedicata del sito web [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)). Il Network ha elaborato e approvato la raccomandazione per l'uso periconcezionale dell'AF "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti" (7) e sta provvedendo alla sua diffusione su tutto il territorio nazionale. Recentemente è stata anche elaborata una brochure (disponibile sul sito [www.iss.it/cnmr/acid](http://www.iss.it/cnmr/acid)) relativa alle divulgazioni in merito all'AF (Figura 3).

## Linee guida per le MR

Le linee guida, intese come mezzo di razionalizzazione del comportamento clinico-organizzativo, sono raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere operatori sanitari e pazienti nelle decisioni sulla gestione appropriata di specifiche condizioni cliniche ([http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss060.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss060.htm)).

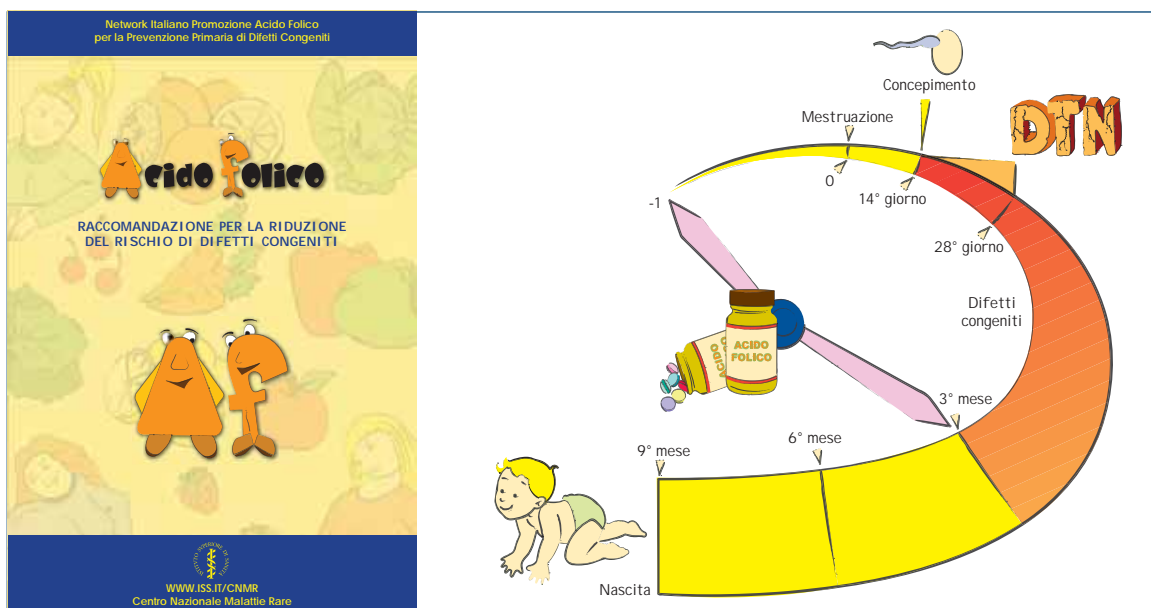
Anche nell'ambito delle MR, le linee guida sono uno strumento utile per prendere decisioni cliniche fondate sulle prove scientifiche disponibili per la gestione clinico-assistenziale dei pazienti.

Il CNMR è impegnato nella elaborazione di linee guida per specifiche patologie nonché nella realizzazione di una sezione del sito web ([www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)) a esse dedicata.

La realizzazione e la diffusione di linee guida rappresentano parte delle azioni previste per le MR dal Piano Sanitario Nazionale (PSN) 2006-2008 al fine di assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi.

## Registro Nazionale Malattie Rare-RNMR

L'RNMR, istituito nel 2001 presso l'ISS (art. 3 DM 279/2001), raccoglie dati di incidenza sulle MR in collaborazione con le regioni, i Registri regionali e i presidi che li alimentano. Pertanto, l'attività dell'RNMR coinvolge molte strutture del



**Figura 3** - La copertina della brochure informativa sull'AF recentemente divulgata dal CNMR (a sinistra) e un'immagine in essa contenuta (a destra) che indica il periodo in cui assumere l'AF



Servizio Sanitario Nazionale (SSN), dagli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico ai policlinici universitari, alle ASL, nonché gli enti di ricerca quali il Consiglio Nazionale delle Ricerche e l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri".

L'RNMR contiene, attualmente, 3.070 schede di arruolamento per circa 698 diverse entità nosologiche. L'esperienza maturata nella raccolta di questi dati ha messo in evidenza la necessità di sviluppare un nuovo software per la raccolta dei dati epidemiologici. In particolare, i flussi di dati previsti sono i seguenti:

- dal Centro regionale di coordinamento, sede del rispettivo Registro, che raccoglie dati dai singoli presidi regionali all'RNMR (invio massivo);
- dai singoli presidi nelle Regioni che, al momento, non hanno istituito un Registro regionale all'RNMR (invio puntuale). In questo caso, il sistema prevede un livello di controllo regionale per ottenere informazioni sulle MR e sviluppare un'attività di registrazione più strutturata.

L'adattamento dell'RNMR, attuato attraverso la realizzazione, lo sviluppo e la diffusione del nuovo software, che è disponibile a diversi livelli nella rete nazionale delle MR, rappresenta un importante progresso per lo sviluppo della raccolta epidemiologica in questo settore. I dati dell'RNMR rappresentano, inoltre, uno strumento fondamentale per indirizzare l'attività di ricerca.

## Attività inerente i farmaci orfani

Nel 2000, l'Europa ha emanato la normativa per stimolare la ricerca e lo sviluppo nel settore dei farmaci orfani (Regolamento CE n. 141/2000 e CE n. 847/2000). In questo ambito, il CNMR partecipa alle attività del Comitato per la Designazione dei Prodotti Medicinali Orfani (COMP) che, in seno all'Agenzia Europea di Valutazione dei Medicinali (EMA), ha principalmente il compito di esaminare le domande per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano.

Inoltre, il CNMR ha attivato il Registro Nazionale Farmaci Orfani per realizzare un sistema di sorveglianza post-marketing per i farmaci orfani autorizzati dall'EMA e rimborsati dall'SSN. A tal fine, il Registro predispone, raccoglie, verifica e analizza le schede sulla diagnosi e sul follow up, inclusi gli effetti avversi, dei pazienti in trattamento con tali farmaci. Il Registro si prefigge di avere una copertura totale del territorio nazionale ovvero di riferirsi a tutti i centri regionali autorizzati all'erogazione dei farmaci orfani.

Il CNMR partecipa al network di eccellenza "Task Force in Europe for Drug Development for the Young (TEDDY)", nell'ambito del quale sviluppa e diffonde documenti e linee guida sui medicinali per le MR nei bambini.

Il CNMR, infine, grazie alle collaborazioni nell'ambito del progetto Network of Public Health Institution on Rare Diseases (NEPHIRD) e alla collaborazione con le associazioni di pazienti anche a livello europeo (ad esempio, EURORDIS) partecipa a progetti nazionali e internazionali su ricerca e accessibilità ai servizi socio-sanitari e ai medicinali orfani.

## Formazione degli operatori sanitari e informazione ai cittadini

Il CNMR svolge attività di formazione rivolta a ricercatori e operatori socio-sanitari che si realizza attraverso corsi, workshop, convegni e congressi nazionali e internazionali.

I temi trattati, per specifici gruppi di malattie, sono relativi a recenti progressi nella ricerca scientifica, sanità pubblica e attività clinico-assistenziali. I programmi e, laddove disponibili, gli atti sono scaricabili dal sito [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)

Inoltre, il Centro svolge attività di informazione ai cittadini attraverso la realizzazione e diffusione di documenti divulgativi (ad esempio, ►

l'attività sulla prevenzione di difetti congeniti mediante uso di AF), l'elaborazione di pareri su specifici quesiti e gli interventi sugli organi di informazione.

### Collaborazione con le associazioni dei pazienti

Le numerose associazioni di pazienti di MR, nate per “dar voce” ai bisogni inevasi, sono un importante punto di riferimento per il confronto e lo scambio di esperienze, svolgendo un ruolo determinante per i pazienti e per le loro famiglie.

Il CNMR ha instaurato con le associazioni numerose e proficue collaborazioni su vari progetti: il loro bagaglio di esperienze e competenze è prezioso per ottenere informazioni utili per possibili interventi di sanità pubblica.

Il principio base delle associazioni è l'aiuto reciproco, che si esplica favorendo l'informazione e la formazione per un miglior accesso alla diagnosi, alle cure, ai diritti e all'integrazione dei pazienti. Il merito delle associazioni è di far rilevare come solo “apparentemente” ogni MR sembra unica nei suoi “bisogni” e come, invece, moltissime MR siano accomunate da simili problematiche socio-sanitarie.

Il sito web [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr) ha dedicato una sezione alle associazioni di pazienti, nazionali e internazionali, fornendo un database contenente informazioni utili su tutte le associazioni (indirizzi web, recapiti, ecc.) e sui progetti realizzati in collaborazione.

### Medicina narrativa

La medicina narrativa pone attenzione alle “storie di malattia” come modo per comprendere le persone nel proprio contesto, mettere a fuoco bisogni e nuove strategie di intervento.

La narrazione dell'esperienza personale dovrebbe avere un ruolo significativo nelle relazioni di cura, al fine di inserire la sofferenza in racconti reali, farla diventare condivisibile e trasformarla in risorsa. Le diverse esperienze condotte in altri Paesi hanno già dato risultati molto interessanti.

Il CNMR ha avviato, in collaborazione con un gruppo di associazioni, il progetto “Malattie Rare e Medicina Narrativa”, che con l'obiettivo

di promuovere una cultura di partecipazione nei soggetti coinvolti nelle MR, mira a integrare i dati raccolti nell'ambito della ricerca su “Accessibilità e qualità dei servizi socio-sanitari italiani per i pazienti con malattie rare”.

Al momento sono pervenute un totale di 63 storie e 5 disegni (Figura 4); i disegni, possono “dar voce” a tutti quelli che, per problemi di salute, età o scelta, non possono esprimere i propri bisogni attraverso la narrazione.

L'insieme di queste esperienze sarà di fondamentale importanza per integrare le informazioni mediante altri strumenti quali, ad esempio, i questionari per la valutazione della qualità della vita e l'accesso ai servizi; ciò porterà a una più completa visione dei problemi consentendo di ideare incisivi interventi di salute pubblica a favore di tutte le persone coinvolte nelle patologie rare.

### Network of Public Health Institution on Rare Diseases-NEPHIRD

È un progetto finanziato dalla Commissione Europea, coordinato dal CNMR, al quale partecipano 15 Paesi europei (Armenia, Belgio, Croazia,



Figura 4 - Un disegno inviato da Rodolfo, fratello di una bambina affetta da sindrome di Poland

Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Italia, Lituania, Malta, Paesi Bassi, Portogallo, Spagna, Regno Unito, Svezia). Gli obiettivi sono:

- stimare la prevalenza/incidenza di selezionate MR;
- valutare la qualità della vita e dell'assistenza socio-sanitaria dei pazienti affetti;
- realizzare un forum internazionale per lo scambio di esperienze intraprese nei diversi Paesi nel settore delle MR.

Le patologie identificate come modelli di studio sono: sindrome di Prader-Willi (PWS), neurofibromatosi tipo 1 (NF1), sindrome di Rett (RS), *miastenia gravis* (MG), acidemia propionica, sindrome di Cornelia de Lange (CDLS) e i difetti di riduzione degli arti.

In tale ambito, a oggi:

- è stata effettuata una revisione sistematica degli studi epidemiologici a livello europeo (MG e CDLS) per confrontare stime di incidenza e/o prevalenza;
- è stata condotta un'indagine sulla qualità e accessibilità dei servizi socio-sanitari (MG, NF1, RS e PWS) in diversi Paesi europei. Alcuni risultati sono riportati nella Figura 5;
- è stata valutata la qualità di vita in pazienti affetti da NF1, PWS e MG in Italia e Svezia. Ogni paziente è stato sottoposto alla valutazione clinica e sono stati somministrati questionari generici e specifici per la valutazione della qualità di vita.

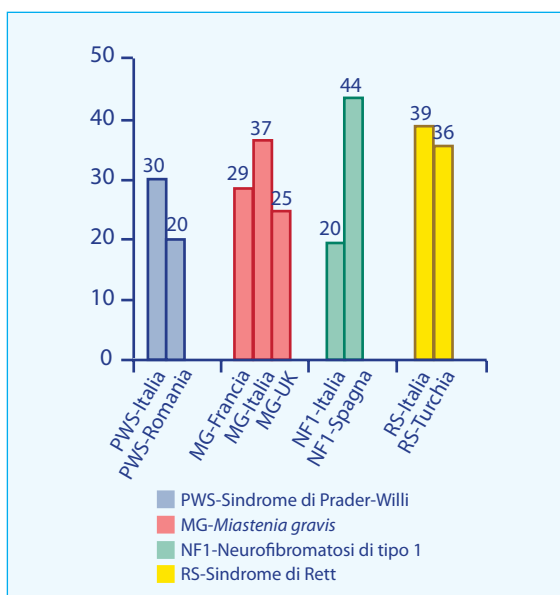


Figura 5 - Critiche raccolte dai pazienti sulla qualità e l'accessibilità ai servizi socio-sanitari per diverse malattie in vari Paesi europei



Figura 6 - La home page del sito www.iss.it/cnmr

I principali risultati prodotti nell'ambito di NEPHIRD sono stati presentati e discussi nell'ambito della recente Conferenza internazionale "Malattie rare e farmaci orfani", organizzata dal CNMR presso l'ISS, dal 18 al 23 settembre 2006, cui hanno partecipato 22 Paesi europei e non, inclusi l'Australia, l'Albania, gli USA.

### Collaborazioni internazionali

Oltre alle collaborazioni già citate (OECD, Teddy, ecc.), il CNMR collabora attivamente sulle tematiche inerenti le MR e i farmaci orfani a livello europeo con: "Rare Disease Task Force", istituita dal 2004 dalla Commissione Europea; EMEA, attraverso la partecipazione al COMP; i Paesi europei partecipanti al progetto NEPHIRD ed E-Rare (un network di istituzioni pubbliche europee finanziate dalla Commissione Europea per sviluppare programmi di ricerca transnazionali sulle MR).

A livello internazionale collabora con: Office for Rare Diseases (NIH-USA), Office of Orphan Products Development (FDA-USA), Organizzazione Mondiale della Sanità e OECD.

### Il sito web

Le attività del CNMR sono descritte nel sito www.iss.it/cnmr (Figura 6), il cui obiettivo principale è di fornire elementi informativi sulle MR e i farmaci orfani, realizzando un canale interattivo tra ricercatori, operatori sanitari, istituzioni e associazioni dei pazienti e familiari.



Al suo interno sono contenuti tutti gli approfondimenti relativi agli aspetti scientifici, medici e normativi, progetti di ricerca nazionali e internazionali, raccolta di dati epidemiologici, laboratorio di medicina narrativa, collaborazioni con la comunità scientifica nazionale e internazionale, collaborazioni con le strutture dell'SSN e con le istituzioni internazionali, collaborazioni con le associazioni dei pazienti e familiari, nonché tutte le informazioni relative a congressi, workshop, corsi nazionali e internazionali dedicati alle MR.

## Conclusioni

Sin dalla elaborazione del PNS 1998-2000, il CNMR ha attivamente contribuito a definire il "problema" delle MR, promuovendone il riconoscimento quale nuova priorità di sanità pubblica per il nostro Paese. In tale contesto, il Centro ha svolto un ruolo propulsore, in collaborazione con le Regioni, nella realizzazione e sviluppo della rete clinico-assistenziale per le MR indicata dal DM 279/2001.

IL CNMR ha attivato il Registro Nazionale delle Malattie Rare e dei Farmaci Orfani, due importanti strumenti di ricerca e sorveglianza che permettono di raccogliere le informazioni necessarie alla definizione di strategie di sanità pubblica. Il Centro è anche impegnato in diverse attività di ricerca a livello nazionale e internazionale con l'obiettivo di sviluppare e diffondere conoscenze scientifiche su specifiche MR. Inoltre, il CNMR riconoscendo il ruolo essenziale delle associazioni dei pazienti nella definizione dei bisogni, ha sviluppato con loro progetti collaborativi e ne promuove il continuo e attivo coinvolgimento per affrontare e rispondere alle problematiche legate alle MR. Infine, le attività di formazione e di sviluppo e diffusione di linee guida e *best practices*, costituiscono un altro impegno importante del CNMR per la diffusione delle conoscenze agli operatori sanitari.

Attraverso le diverse attività, il CNMR svolge un ruolo di coordinamento essenziale e mira a promuovere un'attiva collaborazione tra le diverse istituzioni coinvolte nell'assistenza socio-sanitaria delle persone affette da MR. A causa della complessità di tale patologie, infatti, la collaborazione tra diverse istituzioni e professioni è un elemento essenziale per garantire ai soggetti con MR il diritto a un'assistenza socio-sanitaria appropriata ed efficace. ■

## Riferimenti bibliografici

1. Regolamento di istituzione della Rete Nazionale delle Malattie Rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie per circa 350 MR (DM n. 279 del 18 maggio 2001, *Gazzetta Ufficiale* n. 160 del 12 luglio 2001 Suppl. Ord. n. 180/L).
2. Falbo V, Florida G, Gaudi S et al. A new polymorphism in the flanking region of human VAMP2 and hPer1 genes. *Mol Cell Probes* 2002;16:391-2.
3. Florida G, Grilli G, Salvatore M et al. Chromosomal alterations detected by comparative genomic hybridization in nonfunctioning endocrine pancreatic tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;156:23-30.
4. Taruscio D, Falbo V, Florida G et al. Quality assessment in cytogenetic and molecular genetic testing: the experience of the Italian Project on Standardisation and Quality Assurance. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(8):915-21.
5. Bianchi F, Taruscio D. *Registro Nazionale Malattie Rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/36).
6. Taruscio D. *Folic acid: from research to public health practice*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/26).
7. Taruscio D, Agazio E, Salerno P. Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante una vitamina: l'acido folico. *Not Ist Super Sanità* 2005;18(5):11-7.

## Siti web consigliati

[www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr)  
[www.iss.it/cnmr/acid](http://www.iss.it/cnmr/acid)  
[www.iss.it/cnmr/orfa](http://www.iss.it/cnmr/orfa)  
[www.iss.it/cnmr/tege](http://www.iss.it/cnmr/tege)  
[www.iss.it/cnmr/medi](http://www.iss.it/cnmr/medi)  
[www.fda.gov/orphan/oda.htm](http://www.fda.gov/orphan/oda.htm)  
[www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)  
[www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)  
[www.mja.com.au/public/guides/guides.html](http://www.mja.com.au/public/guides/guides.html)  
[www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)  
[www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062920.html](http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062920.html)  
[www.nijmegenbreakagesyndrome.net/](http://www.nijmegenbreakagesyndrome.net/)  
[www.oecd.org/home/](http://www.oecd.org/home/)  
[www.eurogentest.org/](http://www.eurogentest.org/)  
<http://esto.jrc.es/welcome.html>  
[www.ec-4.org/equal/](http://www.ec-4.org/equal/)  
[www.fda.gov/orphan/oda.htm](http://www.fda.gov/orphan/oda.htm)  
[www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)  
[http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana\\_dossier/doss060.htm](http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss060.htm)  
[www.eurordis.org/](http://www.eurordis.org/)