



Notiziario

SUPPLEMENTO AL

dell'Istituto Superiore di Sanità

Malattie rare e farmaci orfani

a cura del Centro Nazionale Malattie Rare

Numero 6



Editoriale

**Focus: Convegno internazionale
"Malattie Rare e Farmaci Orfani"**

Test genetici: controllo esterno di qualità

Terapia farmacologica delle sindromi progeroidi

Rete e Registro regionale MR dell'Emilia-Romagna

La voce delle Associazioni

Due storie dal database del CNMR

Inserto *La voce delle Associazioni*

SOMMARIO

Editoriale	3
Focus	
Il Convegno internazionale "Malattie Rare e Farmaci Orfani", 27-31 ottobre 2008	4
Centro Nazionale Malattie Rare	
Test genetici: il controllo esterno di qualità coordinato dal CNMR	6
Ricerca scientifica	
Terapia farmacologica delle sindromi progeroidi: inizio di un trial clinico	9
Rete nazionale malattie rare	
La Rete e il Registro regionale delle malattie rare dell'Emilia-Romagna	14
Medicina narrativa	
Due storie dal database del Centro Nazionale Malattie Rare	22
Esperienze internazionali	25
Appuntamenti & News	27
Per saperne di più...	30
La voce delle Associazioni (Inserito)	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 Gnessi, 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 22 dicembre 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
- Organismo di Valutazione ed Accreditamento
- Ricerca e Valutazione dei Prodotti Immunobiologici
- Sostanze Chimiche
- Sangue
- 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



Il considerevole aumento di test genetici che dal laboratorio passano alla pratica clinica, soprattutto dopo il sequenziamento completo del genoma umano, richiede necessariamente l'identificazione di processi e sistemi atti a stabilire la loro validazione e qualità. In questo ambito si colloca l'attività del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) che, in collaborazione con analoghe iniziative internazionali, dal 2001 coordina il programma nazionale di controllo esterno di qualità dei test genetici eseguiti nei laboratori pubblici italiani.

In questo sesto numero del Supplemento del *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* sono anche presentati gli avanzamenti della ricerca scientifica sulla terapia farmacologica nelle sindromi progeroidi, un gruppo di malattie rare, caratterizzate dall'insorgenza precoce dell'invecchiamento.

Parleremo poi della Rete per le malattie rare della Regione Emilia-Romagna, che ha rafforzato il proprio Sistema informativo sia mettendo in rete i Centri regionali per le malattie rare e i Dipartimenti di cure primarie, sia attivando il Registro regionale che alimenterà il Registro nazionale.

Spazio poi alle Associazioni: Associazione Gruppo di Ricerca per lo Studio della Talassemia (GRiST), Associazione Lombarda per l'Idrocefalo e la Spina Bifida (ALISB), Associazione Italiana Sindrome di Poland (AISP) e Associazione dei Genitori contro Distrofia Muscolare Duchenne e Becker (Parent project).

Ancora, due storie dalla medicina narrativa a testimonianza della "non rassegnazione" e della voglia di condividere. Nella prima a parlare è una giovane donna che, in età quasi adolescenziale, si è trovata ad affrontare un lungo e tortuoso cammino per fare fronte alla Sindrome di Poland, diagnosticata alla sua bimba fin dal ventesimo giorno di vita. Il secondo è il racconto di una madre, voce di un figlio "diverso", un figlio acondroplastico. In un oceano di difficoltà l'obiettivo è quello di trasformare in "qualcosa in più" un elemento troppo spesso considerato negativo: la diversità. Ci si deve rassegnare o si può trovare la forza di cambiare le cose? ■

Domenica Taruscio
Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare

The considerable increase of genetic tests that have migrated from laboratories to the clinical practice, particularly after the complete sequencing of the human genome, requires processes and systems for their validation and quality assessment.

The activity of the National Centre for Rare Diseases takes place in this context, in cooperation with similar international initiatives, by coordinating since 2001 the national programme of external control of the quality of genetic tests performed by the public Italian laboratories.

In this issue, the sixth, we mention the advancements of scientific research on the pharmacological treatment of the progeroid syndromes: a group of rare diseases characterized by the early onset of ageing signs.

Then we discuss about the Network for Rare Diseases of the Emilia-Romagna Region. It has enforced its informative system for rare diseases both by creating a network of all regional centres for rare diseases and departments of primary care and by activating the Regional Registry that will feed the National Registry.

We give also space to the Associations, as usual: the Association Research Group for the Study of Thalassemia, the Lombard Association for the Hydrocephalus and Spina Bifida, the Italian Association for the Poland Syndrome and the Association of Parents against Duchenne and Becker Dystrophy (Parent project).

Finally, we report two stories from narrative medicine about "not giving up" and the will to share. In the first one a young woman is speaking: she is just a teenager when she must face the Poland Syndrome diagnosed to her 20 days daughter. The second one is the story of a mother who is the voice of a "diverse" child, an achondroplastic child. Among countless difficulties their goal is to reverse toward the positive a thing which is too often considered negative: diversity. Must we give up or must we find the strength to change things from the way we are? ■

Domenica Taruscio
Director of the National Centre for Rare Diseases

IL CONVEGNO INTERNAZIONALE SULLE "MALATTIE RARE E FARMACI ORFANI", 27-31 OTTOBRE 2008



IN BRIEF

Focus. International Conference "Rare Diseases and Orphan Drugs". Istituto Superiore di Sanità - Rome 2008, October 27-31.

The National Centre for Rare Diseases organized the annual one-week international Conference "Rare Diseases and Orphan Drugs" (October, 27th-31st 2008) addressed at illustrating Italian and European activities as well as the new developments concerning rare diseases and orphan drugs. The Conference was organized into two parts: during the first two days the main European and Italian activities on rare diseases and orphan drugs in the context of the overall European framework were discussed; the last three days were focused on the presentation of the results of the research projects, funded within the bilateral agreement (Italy-USA) on joint research and development of public health actions on rare diseases.

Il Congresso internazionale "Malattie Rare e Farmaci Orfani" si è svolto dal 27 al 31 ottobre 2008 presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Questo evento annuale, organizzato dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR, ISS), ha l'obiettivo principale di presentare e discutere temi salienti connessi alle malattie rare (MR) e ai farmaci orfani. Come ogni anno, l'attenzione è stata rivolta alle nuove acquisizioni sia in campo di sanità pubblica sia di ricerca scientifica (il programma e gli atti sono disponibili sul sito del CNMR).

Il Congresso ha avuto la durata di una settimana e a esso hanno partecipato i rappresentanti delle principali istituzioni nazionali e internazionali coinvolte nella gestione delle MR. Tra questi, Stephan Groft, Direttore dell'Office for Rare Disorders presso il National Institutes of Health (Bethesda, Maryland, USA), esponenti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dirigenti dell'Agenzia Italiana del Farmaco, rappresentanti della Commissione Europea, esponenti di Regioni e Province, ma anche Associazioni di pazienti con MR e moltissimi ricercatori italiani impegnati nel settore.

Il primo giorno del Congresso (27 ottobre) è stato dedicato a un aggiornamento della situazione italiana sulle MR e farmaci orfani rispetto al contesto europeo.

In rappresentanza della Commissione Europea è intervenuto Antoni Monserrat, membro della Direzione Generale Salute e Tutela del Consumatore (DG SANCO), il quale ha chiarito le priorità a livello europeo in tema di MR, riassumibili come segue:

- aumentare l'informazione, l'identificazione e la conoscenza sulle MR;
- supportare lo sviluppo di piani nazionali per le MR;
- sviluppare piani per la prevenzione, diagnosi e trattamento di MR;
- sviluppare centri di riferimento a livello nazionale/regionale e stabilire reti di riferimento a livello europeo;
- assicurare uguale diritto di accesso a farmaci orfani a tutti i pazienti dell'Unione Europea (UE);
- raccogliere, a livello europeo, le informazioni ed esperienze disponibili in tema di MR;
- accelerare i processi di ricerca e di sviluppo sulle MR e su farmaci orfani;

- potenziare il ruolo dei pazienti affetti da MR sia a livello individuale che collettivo;
- sviluppare la rete di collaborazioni internazionali sulle MR;
- coordinare le molteplici iniziative a livello UE in ambito di MR e farmaci orfani.

Domenica Taruscio, direttore del CNMR, ha poi presentato l'European Project for Rare Diseases National Plans Development (EUROPLAN), progetto triennale (2008-2011) finanziato dalla Commissione Europea, che, in linea con le raccomandazioni del Consiglio d'Europa, mira a elaborare raccomandazioni su come sviluppare, a livello di singoli Paesi, piani nazionali specifici per le MR.

È stato inoltre comunicato che il progetto EUROPLAN sarebbe stato ufficialmente lanciato in occasione della Conferenza tenutasi a Parigi lo scorso 18 novembre, dal titolo: "National Strategies and Plans for Rare Diseases in Europe. State of the art and sharing experiences: toward EU Recommendations" (per ulteriori informazioni visitare il sito www.iss.it/cnmr).

La giornata è stata inoltre occasione per fare il punto della situazione sulle MR in Italia; in particolare è stata confermata l'intenzione da parte del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali di stanziare finanziamenti *ad hoc* dedicati sia alla ricerca scientifica sulle MR e sui farmaci orfani che allo sviluppo di reti regionali. Infatti, i membri del Tavolo interregionale per le MR, il cui obiettivo è di ottimizzare e coordinare le azioni dei diversi gruppi regionali e salvaguardare i principi di uguaglianza per tutti i cittadini in ambito di salute pubblica, hanno presentato un progetto mirato a rafforzare le reti regionali, proprio attraverso l'accesso a finanziamenti *ad hoc* per le MR.

Il secondo giorno di Congresso (28 ottobre) i lavori si sono svolti presso la Sala Capitolare della Biblioteca del Senato (Piazza della Minerva, Roma). In questo contesto sono stati affrontati temi legati alla difficoltà di coniugare il bisogno assistenziale alla scarsità di risorse rivolte alle MR. A questa giornata, moderata dal Sen. Leopoldo Di Girolamo, hanno partecipato tra gli altri anche il Sen. Ignazio Marino, il Presidente dell'ISS, Enrico Garaci, il Presidente di Farminindustria, Sergio Dompé. Ha concluso i lavori il Sen. Antonio Tomassini, Presidente della Commissione Igiene e Sanità del Senato.

Gli ultimi tre giorni di Congresso (29-31 ottobre) sono stati interamente dedicati al secondo Workshop "Projects on rare diseases funded within the bilateral agreement Italy and USA on joint research and development of public health actions". In questo contesto sono stati presentati i risultati raggiunti dai ricercatori italiani, i cui progetti sono stati finanziati nel 2006 nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra Italia e Stati Uniti.

In particolare, il Workshop è stato organizzato in tre sessioni principali. Durante la prima sessione, dedicata alla "Patogenesi", sono stati presentati i risultati di progetti di ricerca rivolti sia alla comprensione delle basi molecolari, genetiche e funzionali, sia allo studio della regolazione dei meccanismi di espressione genica in alcune malattie e tumori rari.

Il secondo giorno del Workshop (30 ottobre) è stato dedicato interamente alla sessione "Diagnosi". In questo contesto sono stati illustrati progetti specificamente rivolti a: i) diagnosi genomica e classificazione attraverso tecnologie avanzate di alcune MR caratterizzate, ad esempio, da ritardo mentale e difetti nello sviluppo neurale; ii) sviluppo di nuovi approcci diagnostici nello studio di alcune patologie caratterizzate da neuropatie e difetti cardiovascolari; iii) analisi di fattori genetici ed epigenetici sottesi ad ampie coorti di pazienti affetti da sindrome di Beckwith-Wiedemann, epidermolisi bollosa ereditaria, linfomi e tumori maligni rari; iv) diagnosi e possibili bersagli terapeutici di rare malattie metaboliche, cardiache e del sangue.

Nell'ultima sessione del Workshop, intitolata "Terapie e Trattamento" (31 ottobre), sono stati presentati e discussi i risultati di progetti relativi allo sviluppo di nuove strategie e terapie innovative per alcune rare patologie neurodegenerative, muscolari, immunologiche e metaboliche.

È importante sottolineare che molti dei progetti, seppure presentati da ricercatori italiani, sono stati sviluppati all'interno di specifici network di collaborazione con enti di ricerca e associazioni di pazienti di tutto il mondo. Tutto questo ad indicare il ruolo sempre più determinante dell'approccio interdisciplinare e internazionale nella ricerca rivolta alla comprensione delle MR.

I risultati definitivi dei progetti finanziati nell'ambito dell'accordo bilaterale Italia-Stati Uniti saranno presentati nel corso del prossimo convegno annuale "Malattie Rare e Farmaci Orfani" che si terrà nel mese di novembre 2009 presso l'ISS.



TEST GENETICI: IL CONTROLLO ESTERNO DI QUALITÀ COORDINATO DAL CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

IN BRIEF

The National Centre for Rare Diseases (CNMR). Genetic tests: external quality assessment coordinated by the CNMR.

Since 2001 the National Centre for Rare Diseases has been coordinating the National External Quality Assessment Scheme in genetic testing. The major goal of this activity is the improvement of the performance of genetic tests in the clinical practice. Participation is free of charge, voluntary and limited to Italian public laboratories. There are four schemes in molecular genetics and three in cytogenetics; to date, five trials have been completed while the sixth is in progress. From the first trial (2001) to the sixth one (2008), the number of participating laboratories has increased by 60%. The error rate range varied between 0.3% for β -Thalassemia testing and 5% for Fragile-X Syndrome. During the last years there has been an improvement in the performance of molecular genetic tests, identification and interpretation of the genotype and use of most appropriate techniques for the diagnosis. Furthermore, greater accuracy in reporting cytogenetics results was observed.

Luso dei test genetici, in questi ultimi anni, è stato introdotto rapidamente a partire dal laboratorio di ricerca fino alla pratica clinica. I test genetici possono, infatti, essere utilizzati per diversi scopi e vengono classificati in:

- test diagnostici, eseguiti sia per effettuare o confermare una diagnosi in un individuo affetto, sia per diagnosticare in epoca prenatale patologie cromosomiche o monogeniche nell'embrione e nel feto;
- test presintomatici, con i quali si valuta il rischio di ammalarsi in soggetti solitamente asintomatici, con un'anamnesi familiare per una specifica malattia a esordio tardivo;
- test per la caratterizzazione di portatori sani, eseguiti su individui sani per caratterizzare i soggetti che portano una mutazione genetica autosomica recessiva, associata con un disordine ereditario, e che possono presentare un rischio riproduttivo;
- test eseguiti per lo screening prenatale e neonatale su popolazioni o sub-popolazioni al fine di identificare mutazioni genetiche associate con una malattia;
- test predittivi, i quali valutano la suscettibilità individuale riguardo a una determinata malattia rispetto alla popolazione generale;

- test farmacogenetici, finalizzati all'identificazione di varianti genetiche che possono influenzare la risposta di un individuo dopo un particolare trattamento farmacologico.

Negli ultimi anni, grazie al completo sequenziamento del genoma umano, avvenuto nel 2003, è stato identificato un numero sempre maggiore di geni responsabili di malattie e di fattori di rischio; il numero di test genetici disponibili è di conseguenza aumentato e, ad oggi, si stima che vi siano test per più di 1.600 malattie (www.geneclinics.org).

Nell'Unione Europea i servizi che effettuano test genetici sono sostanzialmente aumentati e si stima che vi siano 30 milioni di persone affette da malattie genetiche, con un costo per i servizi sanitari pari a 500 milioni di euro.

Uno studio condotto dall'European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) nel 2002 riporta che sono stati eseguiti, nel periodo 1978-2002, 381.000 test genetici in 352 laboratori clinici specializzati in genetica molecolare con un incremento annuo tra il 100 e il 300%.

In Italia è stato registrato un incremento di ben quattro volte del numero di test genetici eseguiti dal

1997 al 2004. La crescita esponenziale dei test genetici richiede necessariamente l'identificazione di processi e sistemi atti a stabilire la loro validazione.

Il framework più importante è il modello ACCE (www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE.htm), sviluppato in collaborazione tra l'US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e la Foundation for Blood Research. Esso prende in considerazione la validità analitica, la validità clinica e l'utilità clinica oltre alle implicazioni di tipo etico, legale e sociale dei test genetici.

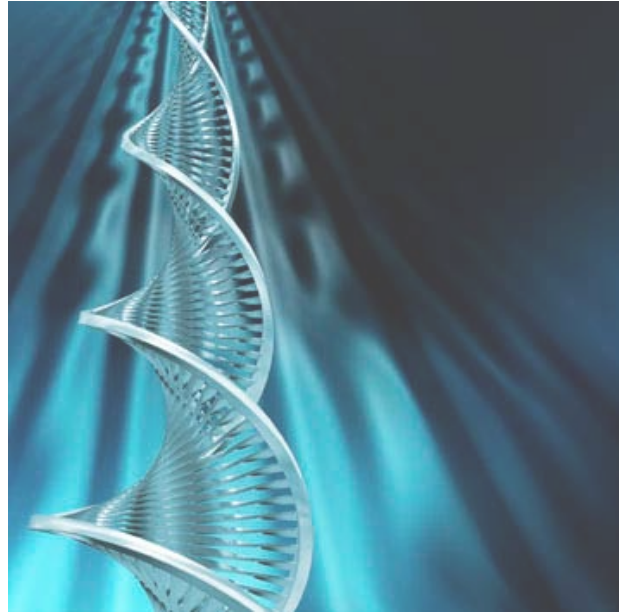
In Europa, l'UK Genetic Testing Network (UKGTN) ha elaborato nel 2005 il documento "Gene Dossier", in cui è ribadita l'assenza di linee guida, condivise a livello internazionale, che stabiliscano quando un test genetico sviluppato in un laboratorio di ricerca è pronto per essere utilizzato nella pratica clinica (www.ukgt.nhs.uk/gtn/Information/Services/Gene+Dossiers/Forms). UKGTN si occupa della valutazione, validità e utilità clinica dei test genetici prima della loro immissione nel Servizio Sanitario Nazionale Britannico.

Un gruppo di lavoro dell'Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) ha elaborato un documento in cui sono riportati i dati ottenuti da uno studio di sorveglianza sull'assicurazione di qualità e *proficiency testing* per i test di genetica molecolare in 18 Paesi Membri (www.oecd.org). Nel report è sottolineata l'importanza di procedure quali accreditamento e certificazione di qualità, che permettono un continuo monitoraggio dei laboratori, al fine di ridurre il rischio di errore in seguito ad analisi non eseguite correttamente; sono necessarie, inoltre, la condivisione a livello internazionale della terminologia usata e la standardizzazione dei sistemi di qualità adottati.

Negli USA sono state sviluppate linee guida dal College of American Pathologists dell'American College of Medical Genetics (ACMG) e dalla Task Force sui test genetici, diretta da Neil A. Holtzman, presso il National Institutes of Health (NIH).

In Europa il Network di eccellenza EuroGentest si occupa dell'armonizzazione di standard e di pratiche nell'ambito di differenti aree, quali: gestione della qualità, banche dati, formazione, uso di nuove tecnologie e sanità pubblica (www.eurogentest.org).

Il Network EMQN da parecchi anni propone programmi finalizzati al controllo esterno di qualità di test di genetica molecolare per la diagnosi di diverse patologie (www.emqn.org).



L'European Cystic Fibrosis Thematic Network è dedicato alla qualità della diagnosi della fibrosi cistica mediante test genetico.

In Italia, il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita ha pubblicato le Linee guida per i test genetici, elaborate da un gruppo interdisciplinare di esperti e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in cui si sottolinea l'importanza del controllo di qualità dei test genetici intra e interlaboratori (www.iss.it/cnmr/tege/index.php?lang=1).

L'ISS ha iniziato l'attività sul controllo esterno di qualità dei test genetici a livello nazionale nel 2001, attraverso i seguenti progetti di ricerca finanziati dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali: a) "Progetto nazionale per la standardizzazione e l'assicurazione di qualità dei test genetici" (2001-2003); b) "Test genetici: dalla ricerca alla clinica" (2004-2006); c) "Genetic testing for rare diseases: additional developments in the Italian External Quality Assessment Programme" (2007-2009) (finanziato nell'ambito della collaborazione ISS-National Institute of Health).

A oggi il Controllo Esterno di Qualità (CEQ) in genetica molecolare è stato eseguito, mediante quattro schemi, su patologie quali la fibrosi cistica, la beta-talassemia, la sindrome dell'X-fragile e la poliposi adenomatosa familiare del colon (gene APC); in citogenetica vi sono tre schemi retrospettivi inerenti alla diagnosi prenatale, postnatale e oncologica. ►

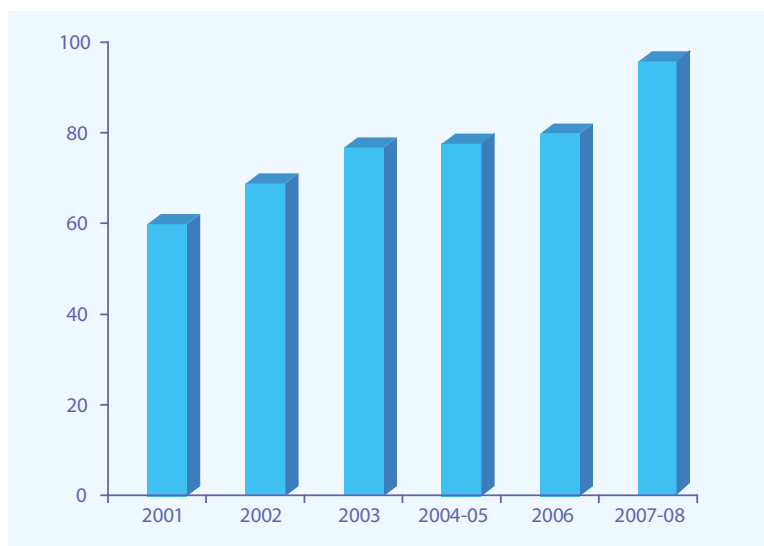


Figura - Laboratori italiani partecipanti al Controllo Esterno di Qualità dell'Istituto Superiore di Sanità

Tabella - Media dell'errore di genotipizzazione nel Controllo Esterno di Qualità in genetica molecolare negli anni 2001-2004 e 2006

Schema	Errori di genotipizzazione	%
Fibrosi cistica (CFTR)	12/2.076 alleli analizzati	0,6
β -talassemia (Hbb)	3/900 alleli analizzati	0,3
Sindrome dell'X-fragile (FMR1)	30/601 DNA analizzati	5
Poliposi adenomatosa familiare (APC)	9/192 DNA analizzati	4,7

Il CEQ è basato, per la genetica molecolare, sull'invio di sei aliquote di DNA che i laboratori devono analizzare; per la citogenetica, sull'invio da parte dei laboratori di immagini e referti relativi a uno specifico caso (ad esempio, terzo caso del mese di marzo).

Sulla base dell'esperienza acquisita nei primi cinque trial effettuati (2001-2006) è stato recentemente sviluppato, in armonia con gli schemi europei, un sistema informatizzato al fine di ottimizzare la raccolta, l'elaborazione e la valutazione dei dati; il sesto trial del CEQ (2008) è stato avviato con tale sistema ed è ancora in fase di svolgimento.

Il significativo ruolo del CEQ è dimostrato dall'aumento (60%) dei laboratori pubblici partecipanti dal 2001 (60 laboratori) al 2008 (96 laboratori) (Figura).

In totale, nei sei turni del CEQ dal 2001 al 2008, sono state inviate 2.899 aliquote di DNA da analizzare in genetica molecolare e sono pervenute analisi relative a 820 casi in citogenetica.

È interessante notare il miglioramento osservato nell'esecuzione dei test di genetica molecolare, sia

nell'identificazione e interpretazione del genotipo, sia nell'uso di metodologie più appropriate. L'errore medio di genotipizzazione osservato negli anni è riportato in Tabella.

In citogenetica è stata altresì osservata una maggiore accuratezza nella stesura della refertazione in merito alle informazioni riportate e comunicate.

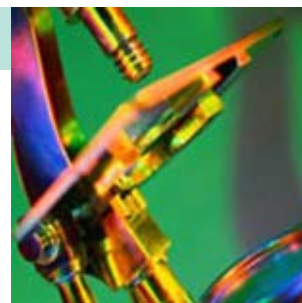
Conclusioni e prospettive future

L'esperienza acquisita con la nostra attività di CEQ ha dimostrato come la partecipazione costante a questi schemi permette di migliorare la qualità nella realizzazione dei test genetici.

A oggi la partecipazione è stata riservata a laboratori pubblici italiani; tuttavia, si segnalano numerose richieste di adesione da parte di laboratori privati convenzionati. Si intende affrontare questo specifico aspetto in un futuro immediato.

Ci proponiamo, inoltre, di individuare e attivare schemi per altre specifiche patologie rare. ■

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLE SINDROMI PROGEROIDI: INIZIO DI UN TRIAL CLINICO



IN BRIEF

Scientific research. Pharmacological therapy of progeroid syndromes: start of a clinical trial.

Mandibuloacral Dysplasia (MADA) and Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS) are two rare inherited diseases characterized by premature and accelerated aging caused by mutations in the LMNA gene, that encodes lamins A and C, expressed in all differentiated cells. A-type lamins have been shown to interact with others proteins of the inner nuclear membrane constituting the nuclear lamina, a filamentous meshwork that interacts with chromatin, histones, transcription factors, splicing regulators, thus accounting for their involvement in diverse cellular pathways. Lamin A is synthesized as precursors, prelamin A, specified by a CaaX motif at their C-terminal tail, and is subjected to post-translational maturation. The process includes the farnesylation and methylation of the cysteine of the CaaX box and two proteolytic cleavages of the 18 C-terminal residues. In this context, progeroid human diseases associated to lamins present an accumulation of toxic prelamin A, that causes "structural" defects of nuclear architecture and "metabolic" disorders resulting from dysregulation in both DNA and RNA metabolisms. *In vitro* and *in vivo* experiments have demonstrated that the reduction of aberrant farnesylated prelamin A was able to reverse some progeroid nuclear features. Currently, the proposed therapeutic protocol includes the association of statins and nitrogen-bisphosphonates, known inhibitors the biosynthesis of the isoprenyl groups already available for other disease treatment and allowed for the merchandising. We wish to observe some phenotypic ameliorations of both type of patients. For Progeria patients, we will expect a weight preservation or gain, pain and fatigability reduction, amelioration of adipose tissue distribution, increase of bone mineralization, change of biochemical parameters and of markers of atherosclerotic vascular diseases. For MADA patients, we will expect an increase of subcutaneous fat and bone density in upper and lower limbs, decrease of bone reabsorption and change of metabolic parameters.

Sei anni fa è stata identificata la base genetica di un gruppo di malattie rare caratterizzate dall'insorgenza precoce dei segni dell'invecchiamento. È possibile distinguere forme più gravi, che colpiscono neonati che muoiono nei primi giorni di vita e bambini che hanno un'aspettativa di vita di 15 anni, fino ad arrivare alle forme "adulte", in cui i segni dell'invecchiamento insorgono durante l'infanzia o direttamente durante la seconda decade di vita e diventano progressivamente più severi.

La malattia neonatale, nota come Dermopatia Restrittiva (RD), è caratterizzata da pelle rigida e tesa, che limita i movimenti in utero, ridotta mobilità delle articolazioni e insufficienza respiratoria.

La Progeria (HGPS) è una malattia estremamente rara che colpisce circa un bambino su otto milioni nati vivi, descritta per la prima volta agli inizi del '900 da Hutchinson e Gilford. I soggetti affetti mostrano i primi segni clinici nei primi anni di vita, quali ritardo di crescita, bassa statura e peso ridotto. Successivamente si nota un invecchiamento precoce generalizzato del-

l'organismo con gravi problemi cardiaci, che sono la principale causa di morte dei soggetti affetti, insieme a ictus cerebrale. Tutti i pazienti affetti da progeria presentano osteolisi delle falangi distali delle dita delle mani e dei piedi, delle clavicole e della mandibola. La lipodistrofia compare a livello degli arti superiori e inferiori dove si nota una mancanza di grasso sottocutaneo, come anche a livello del torace e del viso che mette in evidenza il reticolo venoso. È descritta inoltre alopecia già a partire dai sei mesi di vita.

I pazienti affetti da Displasia Mandibuloacrale (MADA) sono asintomatici fino a 4-5 anni, presentano un ritardo nella crescita e mostrano poi anomalie cranio-facciali quali naso adunco, micrognazia, alterazioni dentarie, osteolisi della clavicola e delle falangi distali e mani con dita tozze, capelli sottili con progressione verso alopecia totale. È inoltre presente una distrofia del tessuto adiposo sottocutaneo con diminuzione del grasso a livello degli arti e accumulo a livello di faccia, mento, spalle e tronco. A livello metabolico si ha insulino-resistenza, diabete mellito e ipertrigliceridemia. ►

La forma atipica della sindrome di Werner è la classica malattia da invecchiamento dell'adulto e colpisce 10 persone per milione. Alla nascita i pazienti non presentano segni clinici della malattia, che insorgono intorno ai 20 anni con bassa statura, cataratta precoce,

atrofia cutanea e alopecia, mancanza di tessuto adiposo, osteoporosi, diabete di tipo II, problemi cardiovascolari e predisposizione ad alcuni tipi di tumori.

Le principali caratteristiche fenotipiche di queste sindromi progeroidi sono elencate in Tabella.

Tabella - Principali caratteristiche fenotipiche delle laminopatie progeroidi

Caratteristiche cliniche	Dermopatia restrittiva	Progeria di Hutchinson-Gilford	Displasia Mandibuloacrale	Sindrome atipica di Werner
Eredità	Autosomica recessiva	Autosomica dominante	Autosomica dominante	Autosomica recessiva
Manifestazioni prenatali	movimento fetale ridotto, polidramnios,	-	-	-
Età di insorgenza	neonatale	1 anno	4 anni	9-20 anni
Ritardo di crescita	intrauterino	Post-natale	Post-natale	Post-natale
Anomalie facciali				
micrognazia	+	+	+	-
fessure palpebrali piccole	+	+	+	-
naso a becco d'uccello	+	+	+	-
bocca piccola	+	+	+	-
occhi prominenti	-	+	+	-
denti	-	mancanza	sovranumerari	-
Anomalie cardiache	difetto del setto atriale	aterosclerosi, infarto del miocardio	-	aterosclerosi, stenosi aortica, cardiomiopatia dilatativa
Anomalie respiratorie	Ipoplasia polmonare	-	-	-
Anomalie scheletriche				
ipoplasia della mandibola	-	+	+	-
ipoplasia delle clavicole	-	+	+	+
acroosteolisi	-	+	+	+
chiusura suture craniali	mancanza	ritardo	ritardo	normale
ossa wormiane	-	+	+	-
fontanelle ampie	+	+	-	-
contratture delle giunture	+	+	+	-
osteoporosi	-	-	-	+
Anomalie cutanee				
pelle sottile	+, tesa	+	+	-
iperpigmentazione	-	+	+	-
atrofia	-	+	+	-
presenza di vene superficiali	+	+	-	-
scleroderma	-	+	-	+
ciglia, sopracciglia	assenti	rade	-	-
capelli	-	alopecia	alopecia maschile, capelli sottili e radi nelle femmine	capelli sottili
Lipodistrofia	-	generalizzata	parziale, con assenza di tessuto adiposo alle estremità e accumulo normale o aumentato al collo, viso e tronco	generalizzata
Caratteristiche endocrinologiche	-	-	diabete insulino-resistente	diabete mellito
Iperglicemia	-	+	+	-
iperlipidemia	-	-	+	-
iperinsulinemia	-	+	+	-

Gene LMNA e lamine A e C

Il difetto molecolare che accomuna queste malattie risiede nel gene LMNA, localizzato sul cromosoma 1q21. Mediante un meccanismo di *splicing* alternativo, questo gene produce due trascritti che vengono tradotti nelle lamine di tipo A, le lamine A e C, due proteine filamentose posizionate sotto la membrana nucleare interna di tutte le cellule differenziate dei mammiferi. Queste costituiscono un'impalcatura di sostegno per l'involucro nucleare, oltre a interagire direttamente con la cromatina, istoni, fattori di trascrizione, regolatori dello *splicing*, così da essere coinvolte in differenti *pathway* cellulari (apoptosi, divisione cellulare, trascrizione, ecc).

La lamina A viene sintetizzata come una molecola precursore, nota come prelamina A, contenente il dominio CaaX (C = cisteina, a = aminoacido alifatico, X = altro aminoacido) nella porzione della coda C-terminale. Subisce un processo di maturazione comprendente la farnesilazione della cisteina del motivo CaaX da parte di una farnesiltransferasi, il taglio proteolitico del tripeptide terminale -aaX da parte di una metalloproteinasi quale ZMPSTE24 o RCE1, la metilazione della cisteina farnesilata e, infine, un secondo taglio proteolitico dei rimanenti 15 residui C-terminali da parte dell'enzima ZMPSTE24. Successivamente, la lamina A matura viene importata nel nucleoplasma come proteina solubile, interagisce con le altre proteine nucleari e costituisce, insieme con la lamina C e le lamine di tipo B, la lamina nucleare.

Patofisiologia dell'accumulo di prelamina A

L'accumulo di prelamina A come conseguenza di un'alterazione del processo di maturazione, è una peculiarità delle sindromi progeroidi associate a mutazioni nel gene LMNA. La prelamina A si distribuisce a livello dell'involucro nucleare oltre che in strutture discrete all'interno del nucleo con conseguente alterazioni strutturali e funzionali del nucleo. La morfologia ultrastrutturale ha permesso di osservare notevoli cambiamenti strutturali rappresentati da invaginazioni e proiezioni papillari. È stata

osservata, inoltre, assenza focale dell'eterocromatina periferica o addirittura una mancanza completa con conseguente assottigliamento della lamina nucleare. Una minore percentuale di nuclei presentava inoltre una scarsa densità di intercromatina. Questi risultati evidenziano un'organizzazione alterata dell'eterocromatina, come confermato successivamente da studi sulla distribuzione di due componenti principali della cromatina HP1 β e l'istone H3 metilato in posizione 9 (Me9H3).

Studi mirati alla comprensione degli effetti della presenza di prelamina A sull'instabilità genomica hanno permesso di dimostrare che la localizzazione di specifici cromosomi umani all'interno del nucleo è sovrapponibile a quella osservata nelle cellule senescenti. Questi dati supportano l'idea dell'esistenza di processi accelerati di invecchiamento nelle cellule rispetto ai controlli dello stesso passaggio di divisione. Inoltre, è stato osservato un significativo aumento di micronuclei ricchi di cromatina. L'esistenza di micronuclei fornisce una chiara evidenza di instabilità genomica e molto probabilmente contribuisce all'aumentata apoptosi osservata in queste cellule. L'aumento di apoptosi potrebbe essere compatibile con la degenerazione dei tessuti soprattutto di origine mesodermica, osservata nei pazienti. Inoltre, studi recenti sottolineano come l'accumulo di prelamina A sia la causa di un mancato o ritardato riparo del DNA e, quindi, nel mantenimento dell'integrità genomica.

Strategie terapeutiche per le sindromi progeroidi

A oggi, quindi, si conosce la causa genetica delle sindromi progeroidi, ma non ancora la cura. Dal momento dell'identificazione del gene, la dedizione e il supporto di ricercatori, clinici, famiglie e pazienti hanno permesso di fare enormi passi in avanti nella ricerca di possibili trattamenti per la cura di tali patologie.

Differenti gruppi di ricerca hanno ipotizzato che l'instabilità nucleare, data dalla tossicità della prelamina A, sia la causa del processo di invecchiamento prematuro osservato. Pertanto, il *pathway* di maturazione della lamina A è stato proposto come target di un intervento farmacologico per il trattamento dei principali segni clinici di pazienti progerici. ►

Il fattore chiave della tossicità della prelamina nelle cellule progeroidi è costituito dalla presenza del gruppo farnesile. In un primo momento sono stati condotti studi *in vitro* per valutare l'efficacia dell'utilizzo di inibitori delle farnesiltransferasi (FTI) come potenziali farmaci per interventi terapeutici di pazienti affetti da laminopatie progeroidi. Gli FTI sono piccole molecole sviluppate per la terapia del cancro in quanto agiscono sulla prenilazione di Ras e Rab-GTP per modificare il loro metabolismo. In particolare, inibiscono lo *step* specifico dell'ancoraggio del gruppo farnesile sulle proteine. Sono usati in trial clinici di fase III per specifici tipi di cancro e/o leucemie, e non sono ancora commercializzati in Europa. Nelle colture cellulari di fibroblasti ottenuti da pazienti HGPS, gli FTI riescono parzialmente nel recupero della morfologia nucleare. Il trattamento delle cellule MADA con FTI peggiora il fenotipo nucleare proporzionalmente alla dose di farmaco utilizzato *in vitro*. Gli FTI migliorano inoltre la sopravvivenza dei modelli murini delle sindromi progeroidi ma, diversamente dagli studi cellulari, la quantità di inibizione della farnesilazione della prelamina A *in vivo* è minima, stimata essere meno del 5% della prelamina A totale.

La strategia terapeutica alternativa prende spunto dalla via biosintetica che porta alla formazione del gruppo farnesile, che è parte della biosintesi degli steroidi (o del mevalonato) (Figura). Il blocco di questa via metabolica impedisce la formazione di due metaboliti lipofili (farnesolo e geranilgeraniolo) che sono essenziali per connettere alcune piccole proteine alle membrane plasmatiche. È possibile intervenire in questa via metabolica utilizzando molecole autorizzate, che hanno mostrato benefici in studi pre-clinici su

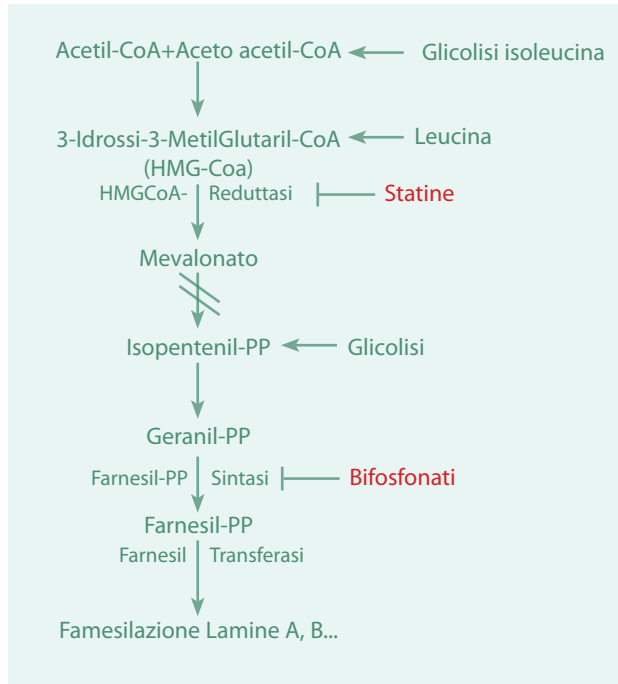
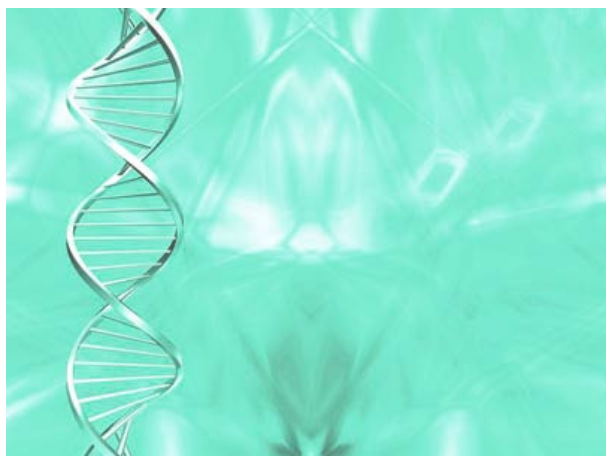


Figura - Rappresentazione schematica della biosintesi dei gruppi farnesili

modelli murini di progeria e sono già disponibili in commercio. Si tratta di statine, agenti che riducono i livelli di colesterolo, e di aminobifosfonati, usati per curare l'osteoporosi e nel campo dell'oncologia, ma anche noti, inibire la sintesi di colesterolo. Entrambi agiscono nel *pathway* biologico che porta alla sintesi dei gruppi farnesil- e geranil-geranil, permettendo di bloccare la *pathway* del mevalonato contemporaneamente in due differenti punti. Inoltre, le statine e i bifosfonati sono autorizzati in pediatria e disponibili in commercio. Il trattamento *in vitro* di fibroblasti ottenuti da biopsie cutanee di pazienti MADA e HGPS con la combinazione di pravastatina e acido zolendronico ha determinato una riduzione significativa della percentuale di nuclei alterati (dal 30% al 15% per le cellule MADA, dal 75% al 40% per le cellule HGPS). Questi risultati supportano l'idea di base che le due molecole in associazione portano alla riduzione della prenilazione in generale e della tossicità della prelamina A farnesilata, in particolare al recupero del fenotipo.

Modelli murini, che mancano della metalloproteasi coinvolta nel processo di maturazione della prelamina A, presentano un fenotipo che ricorda quello dei pazienti affetti da sindromi progeroidi. Studi pre-clinici



nici eseguiti su questi topi a cui è stata somministrata la statina in associazione con gli aminobifosfonati indicano un recupero di peso e di crescita, oltre a un miglioramento della curva di sopravvivenza. Inoltre i topi, in seguito al trattamento, mostrano una riduzione delle anomalie scheletriche.

Protocollo clinico

Il protocollo terapeutico proposto dal gruppo di Giuseppe Novelli (Azienda Ospedaliera Policlinico Tor Vergata, Roma) in collaborazione con Levy (Hôpitaux de Marseille, Hôpital d'Enfants de la Timone, INSERM, Marsiglia, Francia) prevede l'utilizzo di pravastatina, una statina idrofila, in associazione con una soluzione iniettabile per via endovenosa di acido zoledronico.

Si tratta di uno studio clinico di fase III, non-randomizzato, in aperto, con controlli storici e singolo gruppo di assegnazione, per valutare l'efficacia di pravastatina in associazione con acido zoledronico in pazienti affetti da Displasia Mandibuloacrale o da Progeria di Hutchinson-Gilford. Il numero esiguo dei pazienti per entrambe le patologie non permette di poter condurre un protocollo in doppio cieco con placebo. Saranno reclutati 4 pazienti MADA e 3 bambini HGPS. Prima dell'inizio del trattamento, tutti i pazienti o i loro genitori o i loro tutori legali dovranno firmare un apposito modulo di consenso informato prima di eseguire qualsiasi procedura o valutazione legata a questo protocollo. I soggetti eleggibili dovranno completare tutte le valutazioni di sicurezza e status della malattia prima di ricevere il trattamento farmacologico. Il disegno dello studio clinico prevede

la somministrazione della prima dose di acido zoledronico durante la prima settimana di trattamento. La seconda e la terza dose di acido zoledronico saranno somministrate alla sesta e dodicesima settimana di trattamento, seguiranno poi altre due iniezioni endovenosa del farmaco a distanza di 3 mesi fino alla fine del trattamento. La dose di pravastatina è giornaliera.

Durante la partecipazione a questo studio tutti i soggetti saranno sottoposti a visite e test diagnostici programmati. L'obiettivo primario dello studio clinico sarà la valutazione dell'efficacia della combinazione dei due farmaci dopo un anno di trattamento. Per i bambini affetti da HGPS l'efficacia sarà valutata in termini di recupero del peso corporeo, del miglioramento della distribuzione del tessuto adiposo e della densità ossea. I pazienti affetti da MADA saranno valutati relativamente alla regolazione del *turnover* osseo: ci si attende un arresto del progressivo riassorbimento osseo associato alla malattia. Contemporaneamente saranno presi in considerazione il miglioramento della distribuzione del grasso corporeo e della resistenza all'insulina.

Il protocollo clinico è stato approvato dal Comitato etico dell'Azienda Ospedaliera Policlinico Tor Vergata di Roma e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). ■



LA RETE E IL REGISTRO REGIONALE DELLE MALATTIE RARE DELL'EMILIA-ROMAGNA



IN BRIEF

Italian National Network for Rare Diseases. The Network and the Register for rare diseases in Emilia-Romagna Region.

The Ministerial Decree no. 279/2001 identified approximately 500 rare diseases. Patients affected by these diseases are diagnosed and treated free of charge. The Regional Act no. 160/2004 established the network of reference centres for rare diseases of the Emilia-Romagna Region. These centres provide diagnosis and treatment of rare diseases. The same act organizes the pathway of care for patients. Furthermore, it established the Regional Technical Group for Rare Diseases that expresses opinions about delivery of drugs which are paid by other patients free of charge. These opinions are based on evidences published in the scientific literature. In June 2007, the Regional Information System for rare diseases was implemented. It is fully computerized and collects diagnoses and data of patients. Since its establishment over 4,000 patients with rare diseases have been enrolled in the Registry.

Le indicazioni contenute nel Decreto Ministeriale (DM) n. 279/01 sono state recepite dalla Regione Emilia-Romagna con la Delibera di Giunta Regionale (DGR) n. 160 del 2 febbraio 2004 e dettagliate nello specifico con la circolare applicativa n. 18 del 24 novembre 2004.

Il primo obiettivo della DGR è stato l'individuazione della Rete Regionale per la prevenzione, la diagnosi e la terapia delle malattie rare (MR). Tale rete è costituita dalle diverse Aziende sanitarie presso le quali insistono i Centri autorizzati alla certificazione e al trattamento

delle singole MR identificate secondo la codifica indicata nel DM 279/01. La distribuzione dei Centri sul territorio regionale è rappresentata in Figura 1.

La Delibera prevede che i compiti dei Centri autorizzati siano in sintesi:

- certificazione di diagnosi di MR;
- redazione di una scheda tecnica riportante dati anagrafici, anamnestici, clinici, strumentali e di laboratorio di ogni paziente diagnosticato;
- predisposizione del Piano Terapeutico Personalizzato (PTP).

Provincia	Popolazione	Numero di patologie trattate
Piacenza	268.004	45
Parma	402.330	188
Reggio-Emilia	462.858	290
Modena	639.315	305
Bologna	926.978	399
Ferrara	347.084	70
Ravenna	354.162	17
Forlì e Cesena	359.391	36
Rimini	277.153	10

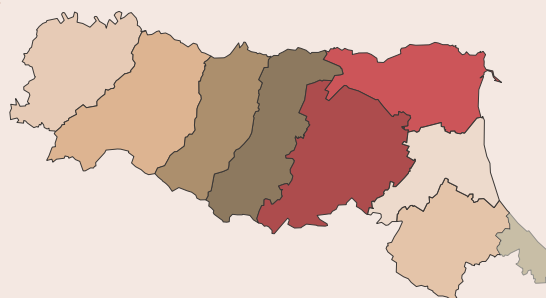


Figura 1 - Distribuzione territoriale dei Centri autorizzati della Regione Emilia-Romagna

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 Genitori contro la Distrofia Muscolare Duchenne e Becker (Parent project onlus)

Distrofinopatie

La distrofia muscolare di Duchenne esordisce nell'infanzia. È una malattia che colpisce i muscoli, caratterizzata da una perdita progressiva della forza muscolare. La distrofia di Becker ha un decorso più benigno ed esordisce più tardivamente. Le due patologie vengono anche chiamate distrofinopatie, in quanto dovute alla alterata o perdita completa della funzione della stessa proteina chiamata distrofina. Sono malattie ereditarie quasi esclusive del sesso maschile, poiché si trasmettono con il cromosoma X. Le donne sono portatrici ma non sono generalmente affette, a eccezione di alcuni casi particolari quasi sempre in misura meno grave dei maschi. Il gene che causa le due malattie è stato identificato nel 1986. L'incidenza della distrofia di Duchenne è di 1/3.500 nei maschi e di 1/30.000 maschi nella distrofia di Becker.

Attività dell'Associazione

Parent Project è una onlus iscritta nel registro nazionale di promozione sociale in Italia e socio fondatore della Federazione internazionale UPPMD (United Parents Project for Muscular Dystrophies). È composta da genitori con figli affetti da distrofia muscolare di Duchenne e Becker, si occupa di promuovere e incentivare la ricerca scientifica, informare e sostenere le famiglie e diffondere le corrette procedure di terapia per queste malattie rare. Parent Project

organizza seminari di formazione e aggiornamento per gli operatori sanitari e convegni specifici sulla ricerca scientifica a cui partecipano specialisti e ricercatori da tutto il mondo. Ha contribuito al finanziamento di più di 50 progetti di ricerca e sta sviluppando un network collaborativo che lavora al riconoscimento di linee guida, protocolli terapeutici e al potenziamento dei centri di riferimento sul territorio nazionale.

Dal 2002 è attivo il Centro Ascolto Duchenne, un servizio gratuito di accoglienza, orientamento e informazione rivolto alle famiglie e a tutte le persone interessate ad approfondire le proprie conoscenze su questa malattia. Dal 2005, con il programma "Una diagnosi per tutti" fornisce un servizio gratuito alle famiglie per le indagini genetiche. Dal 2007 fa parte del direttivo del Coordinamento Nazionale Associazioni Malati Cronici (CnAMC) di Cittadinanzattiva.

Sul sito Internet è possibile consultare il Notiziario dell'Associazione, aggiornarsi su attività, eventi, campagne di sensibilizzazione e offrire un contributo per sostenere la raccolta fondi. ■

Associazione Genitori contro la Distrofia muscolare Duchenne e Becker (Parent Project onlus)

Per maggiori informazioni:

Sede: Via Aurelia, 1299 - 00166 Roma

Telefono: 06 66182811 - Fax: 06 66188428

E-mail: associazione@parentproject.org

Centro Ascolto Duchenne: 800 943 333 (linea gratuita)

E-mail: centroascolto@parentproject.org

www.parentproject.org/italia

Associazione Gruppo di Ricerca per lo Studio della Talassemia (GRiST)

β -Talassemia

La β -talassemia è un'anemia ereditaria a trasmissione autosomica recessiva, causata da una mutazione genetica che provoca un'alterazione della sintesi della catena emoglobinica β . Sono state identificate più di 200 mutazioni; la severità clinica della malattia varia in parte in base al difetto genetico (portatore asintomatico, talassemia intermedia e talassemia major). La clinica è data dalla combinazione di anemia emolitica cronica con eritropoiesi midollare inefficace. La diagnosi si basa sull'analisi della Hb con elettroforesi. Il trattamento consiste in trasfusioni periodiche di globuli rossi concentrati e farmaci ferrochelanti. Alcuni soggetti rispondono a terapie con farmaci che aumentano i livelli di emoglobina fetale e di eritropoietina. La splenectomia è in genere indicata in caso di eccessivo consumo di sangue e/o di segni di ipersplenismo. Nei soggetti non adeguatamente trasfusi si hanno alterazioni scheletriche e fisionomiche caratteristiche, epatosplenomegalia e cardiomegalia. La prevenzione della talassemia si fonda sulla diagnosi prenatale e sull'identificazione dei portatori mediante esami di screening. Il trapianto allogenico di cellule ematopoietiche è una terapia definitiva ma limitata dalla disponibilità di un donatore compatibile. La terapia genica, in fase sperimentale, prevede l'espressione di un gene sano per la globina in cellule staminali ematopoietiche autologhe.

Attività dell'Associazione

Il Gruppo di Ricerca per lo Studio della Talassemia (GRiST) è un'Associazione nata nel 1989, composta da pazienti talassemici e drepanocitici e loro familiari. Svolge attività di informazione, sensibilizzazione e prevenzione delle emoglobinopatie. Con il supporto di uno staff medico, organizza progetti volti a ottenere un quadro epidemiologico dell'incidenza del gene talassemico nell'area in cui



Brochure dell'Associazione Gruppo di Ricerca per lo Studio della Talassemia (GRiST)

opera e a individuare coppie a rischio svolgendo opera di prevenzione. Realizza e distribuisce opuscoli illustrativi e divulgativi. Organizza interventi mirati attraverso incontri con personale sanitario esperto, assistenti sociali e fasce di cittadini individuati per settore: nelle scuole, nei consultori, presso gli operatori sanitari di base e con i medici di famiglia. Svolge opera di prevenzione alle coppie che partecipano a corsi pre-matrimoniali. Collabora con altre Associazioni della Regione Sicilia tramite la Lega Italiana per la lotta contro le emopatie e i tumori dell'infanzia. È in contatto con i Centri Trasfusionali e ha istituito un servizio di segretariato sociale con collegamenti a Enti e Patronati, per l'assistenza ai pazienti e ai loro familiari. Ha creato un servizio di consulenza legale e medico-legale per assistere i soci in caso di vertenze con la pubblica amministrazione e in campo lavorativo e, quando vengono sottoposti a visita medico-legale presso le varie commissioni mediche di controllo, per il riconoscimento e la tutela dei diritti. ■

Gruppo di Ricerca per lo Studio della Talassemia (GRiST)

Per maggiori informazioni:

Sede: Via Mentana, 2 - 95126 Catania

Telefono/Fax: 095 495560

E-mail: grist@tiscali.it

Associazione Lombarda per l'Idrocefalo e la Spina Bifida (ALISB)

Idrocefalo

Il termine di idrocefalo si riferisce a un aumento di volume del liquor all'interno degli spazi intracranici, con aumento della pressione endocranica, almeno nelle fasi iniziali della malattia. Si distinguono due principali categorie di idrocefalo: 1) da iperproduzione di liquor (ad esempio, papilloma dei plessi corioidei), 2) da ostruzione al normale riassorbimento del liquor. Una terza categoria detta idrocefalo esterno è secondaria a immaturità della funzionalità aracnoidea. L'idrocefalo da ostruzione intraventricolare al flusso di liquor è detto non comunicante, può essere causato da tumori cerebrali, cisti aracnoidee, stenosi e/o gliosi dell'acquedotto di Silvio, malformazioni cerebrali varie (ad esempio, malformazione di Chiari e Dandy-Walker, CRASH). L'idrocefalo da ostruzione extraventricolare al flusso di liquor è detto comunicante e rappresenta il 30% di tutti i tipi di idrocefalo. Possono causarlo: emorragie intraventricolari - specie nei bambini prematuri, emorragie subaracnoidee post-traumatiche, meningiti, tumori e ipertensione venosa. Le neuroimmagini hanno contribuito a un migliore inquadramento diagnostico delle varie forme di idrocefalo. Il trattamento è elettivamente chirurgico (ventricolocisternostomia, *shunts*).

Disrafismi spinali

Per disrafismo spinale si intende un gruppo di anomalie con alterazione delle strutture mesenchimali, ossee e nervose lungo la linea mediana del midollo spinale. Quasi sempre si manifesta come spina bifida con chiusura incompleta del canale spinale. Nella spina bifida cistica, che include la mieloschisi, il mielomeningocele e il meningocele, è possibile osservare un'erniazione delle strutture nervose all'esterno della superficie corporea. Nella spina bifida occulta, le strutture nervose sono coperte dalla cute e non protrudono nella regione sacrale. Le manifestazioni cliniche sono neurologiche (paralisi flaccida, areflessia, disturbi della sensibilità), urologici (problemi funzionali alla vescica) e ortopedici (cifoscoliosi). Le anomalie cutanee, pressoché costanti, possono esse-

re fossette cutanee in regione lombo-sacrale, ciuffi di peli, ipertricosi, angiomi cutanei e accumuli di grasso sottocutanei. In alcuni casi sono presenti dei tragitti fistolosi ben visibili dall'esterno. L'assunzione di acido folico (0,4 mg al giorno) da un mese prima sino a tre mesi dopo il concepimento riduce notevolmente il rischio di insorgenza di spina bifida.

Attività dell'Associazione

L'Associazione Lombarda per l'Idrocefalo e la Spina Bifida (ALISB) si è costituita nel 1983 per iniziativa di un gruppo di genitori di bambini affetti da spina bifida e idrocefalo.

Lo scopo dell'Associazione è duplice: da una parte, incoraggiare l'attività medico-scientifica al fine della prevenzione, cura e riabilitazione della spina bifida e dell'idrocefalo, invitando gli specialisti a offrire un servizio migliore, attraverso il lavoro d'équipe; dall'altra, si impegna nelle problematiche sociali legate alle patologie, quali inserimento scolastico, inserimento lavorativo, assistenza nell'espletamento delle pratiche per ottenere i benefici previsti dalle leggi, informazione puntuale alle famiglie su novità sanitarie e legislative. L'Associazione, oltre all'organizzazione di numerosi convegni per stimolare la ricerca, la prevenzione, la cura e la riabilitazione, pubblica dal 1987 il periodico *Il Dialogo*, che viene inviato gratuitamente a tutte le famiglie con persone con spina bifida e agli operatori socio-sanitari specializzati nell'inserimento socio-lavorativo dei pazienti. L'ALISB ha creato anche il "Gruppo Giovani" quale momento di incontro che accompagna i ragazzi portatori di spina bifida nella ricerca di un'autonomia personale, a partire dal tempo libero. Ha promosso la nascita di Associazioni similari in altre Regioni, e della Federazione Associazioni Italiane Spina Bifida e Idrocefalo (FAISBI) che le coordina. ■

Associazione Lombarda per l'Idrocefalo e la Spina Bifida (ALISB)

Per maggiori informazioni:

Sede: Via San Vincenzo, 25 - 20123 Milano

Telefono: 02 89406036

E-mail: info@alisb.it

www.alisb.it/

Associazione Italiana Sindrome di Poland (AISP)

Sindrome di Poland

La sindrome (o sequenza) di Poland è caratterizzata dall'agenesia/ipoplasia unilaterale o più raramente bilaterale, della porzione sternale e costale del muscolo grande pettorale. Possono essere anche presenti anomalie dei muscoli grande serrato, obliquo esterno, piccolo pettorale e brachisindattilia. Altre caratteristiche sono: l'assenza o l'ipoplasia della ghiandola mammaria e del capezzolo, l'ipoplasia del tessuto sottocutaneo, l'assenza o anomalia di alcune cartilagini costali e il nevo di Becker. Si tratta di una condizione generalmente sporadica, raramente familiare. Tra le possibili cause ritenute responsabili vi sono anomalie della migrazione del tessuto embrionale del muscolo pettorale, deficit di irrorazione sanguigna dell'arteria succlavia e/o vertebrale, o danni in utero. Anche l'ipoplasia unilaterale del gluteo con brachisindattilia è considerata a volte come anomalia di Poland agli arti inferiori. Sono note inoltre associazioni con altre sindromi quali: Moebius, Goldenhar, Adams-Oliver e Klippel-Feil. Secondo alcuni autori, questo ampio spettro fenotipico potrebbe essere spiegato da un mosaicism genetico, per cui vi sono due diverse popolazioni cellulari una con, e una senza, mutazione genetica. A mutazioni in fasi precoci dell'embriogenesi corrispondono fenotipi clinici più ampi. La chirurgia ricostruttiva e la chirurgia plastica sono eventualmente consigliabili dopo la pubertà.

Attività dell'Associazione

L'Associazione Italiana Sindrome di Poland (AISP) è un'organizzazione di volontariato non a scopo di lucro, di utilità sociale, fondata nel 2003 da genitori e pazienti con Sindrome di Poland. L'AISP, federata con UNIAMO (Federazione Italiana Malattie Rare), organizza iniziative di carattere scientifico-divulgativo facilitando gli scambi di esperienze a livello nazionale e internazionale. Sviluppa e sostiene un



Home page del sito web dell'Associazione Italiana Sindrome di Poland (AISP)

sistema di comunicazione e di informazione tra le persone colpite dalla patologia e loro familiari, organizza convegni e incontri e collabora con altre Associazioni, tra cui le Associazioni Poland estere di Francia e Svizzera. Oltre al contributo dei volontari, l'Associazione si avvale dell'esperienza di più figure professionali (educatori, psicologi, pedagogisti) che hanno sviluppato, nell'ambito della ricerca sulla qualità della vita, una metodologia didattica che propone il gioco come strumento di confronto e superamento delle diversità e del pregiudizio. In occasione del Convegno annuale, i soci organizzano laboratori di lettura, acquaticità, teatro, espressione corporea, musicoterapia e atelier manipolativi. Dal sito web dell'Associazione, completo e aggiornato sulle sue attività, è possibile consultare la *Newsletter AISP* e accedere al Forum.

L'AISP, inoltre, partecipa al Progetto: "Malattie rare e medicina narrativa: integrazioni e contributi nei progetti di salute pubblica, qualità della vita, accessibilità ai servizi socio-sanitari, formazione" promosso dal Centro Nazionale Malattie Rare. ■

Associazione Italiana Sindrome di Poland (AISP)

Per maggiori informazioni:

Sede: Via C. Benedettini 4/1 - 16143 Genova

Telefono: 010 5222238 - Fax: 010 8631373

E-mail: info@sindromedipoland.org

www.sindromedipoland.org

segue

Fino al 18 giugno 2007 la certificazione di MR e il PTP dovevano essere predisposti secondo una modulistica comune a tutta la Regione, come da modello allegato alla DGR. La certificazione di diagnosi redatta dal Centro autorizzato consentiva all'Azienda sanitaria di residenza di rilasciare il certificato di esenzione, così che il cittadino potesse fruire delle prestazioni incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) relativamente alla patologia correlata. Dal giugno 2007 è stato implementato il Sistema informativo per le MR, che collega i Centri autorizzati (deputati alla certificazione di diagnosi) e i Dipartimenti di cure primarie che rilasciano la certificazione di esenzione. Grazie a questa informatizzazione, il medico del Centro autorizzato inserisce i dati e la diagnosi del paziente direttamente nel Sistema e contestualmente il Dipartimento di cure primarie visualizza il nuovo assistito diagnosticato e può inviargli direttamente a domicilio la certificazione di esenzione.

Il PTP (per ora ancora cartaceo) deve riportare, oltre ai dati anagrafici e anamnestici del paziente, i farmaci e le prestazioni necessarie al paziente stesso e il termine di scadenza del Piano. Il medico deve assicurarsi che tale Piano venga inviato all'Azienda sanitaria di residenza dell'assistito e comunicare ogni variazione dello stesso.

Il percorso assistenziale del paziente è stato specificato nella Circolare applicativa n.18 del 24 novembre 2004 e nella Circolare n. 6 del 4 giugno 2007 (con la quale è stato avviato il Sistema Informativo) come evidenziato nella Figura 2.

Nel caso in cui un Centro della Rete prescriva farmaci non inclusi nei LEA per un paziente affetto da MR, si può richiedere che tali farmaci vengano erogati in esenzione dalla partecipazione al costo, compilando uno specifico modulo, in cui il medico competente del Centro indica le motivazioni per le quali si ritiene necessaria la specifica prescrizione.

L'iter di autorizzazione prevede che il Centro invii la pratica - comprendente la scheda di prescrizione, il certificato di diagnosi e il PTP - all'Azienda USL dell'assistito, la quale provvederà a inoltrarla all'Assessorato alle Politiche per la Salute della Regione. Il Gruppo Tecnico Regionale per le Malattie Rare valuta, basandosi su dati di letteratura, se concedere o

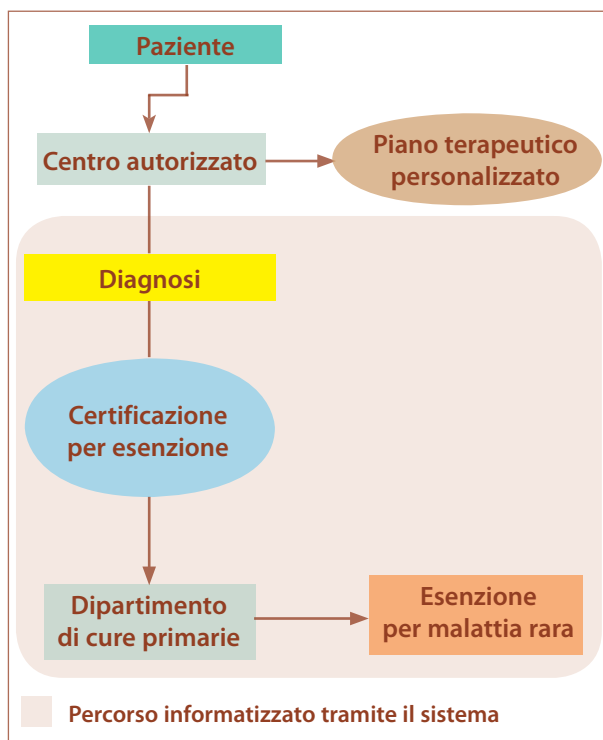


Figura 2 - Percorso assistenziale del paziente affetto da malattia rara

meno il farmaco e le autorizzazioni/dinieghi vengono comunicati all'Azienda richiedente dai competenti Servizi dell'Assessorato.

Il Gruppo Tecnico Regionale per le Malattie Rare

La Determinazione n. 8620 del 28 giugno 2004, come indicato nella Delibera n. 160/04, provvede alla costituzione del Gruppo Tecnico per le Malattie Rare (GTMR); tale gruppo è formato da medici e da rappresentanti della Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali. Il Gruppo è costituito dagli specialisti maggiormente coinvolti nell'assistenza alle MR: un neurologo, un genetista e un pediatra. Sono inoltre presenti un farmacologo, un medico di organizzazione ospedaliera e due rappresentanti, rispettivamente, dei Servizi Presidi Ospedalieri e Politica del Farmaco della Regione Emilia-Romagna.

Il Gruppo si incontra di norma una volta al mese e ha quale compito principale l'eventuale autorizzazione dell'erogazione in regime di esenzione dei farmaci non inclusi nei LEA. ►

Con DGR n. 25/05 sono state individuate due modalità di autorizzazione all'erogazione in esenzione dalla partecipazione al costo per i farmaci non inclusi nei LEA:

- la prima modalità prevede l'autorizzazione per tutti gli assistiti portatori della specifica patologia, da effettuarsi attraverso atto deliberativo regionale;
- la seconda modalità prevede che tale autorizzazione sia valida solo per il singolo assistito, non generalizzabile ad altri pazienti portatori della medesima patologia, e da effettuarsi attraverso specifica autorizzazione dell'Assessorato Sanità e Politiche Sociali.

Le autorizzazioni vengono formulate in base al parere espresso dal GTMR. Il Gruppo, in seduta plenaria, valuta le richieste provenienti dalle Aziende USL ed esprime un parere motivato dopo avere consultato la letteratura e le specifiche banche dati biomediche a riguardo. Qualora le pratiche risultino incomplete o poco chiare, il Gruppo invita il Centro che fa richiesta a integrarle con ulteriore documentazione.

In tre anni di attività (8 settembre 2004-12 settembre 2007) il GTMR si è riunito 26 volte e ha esaminato 331 richieste di inserimento nei LEA relative a 300 pazienti, per un totale di 832 farmaci, dietetici e prodotti parafarmaceutici valutati. In Figura 3 vengono riassunti i pareri espressi dal Gruppo.

I farmaci che vengono concessi come estensione dei LEA ai residenti della Regione Emilia-Romagna (modalità che prevede l'approvazione con Delibera di Giunta), vengono proposti dal GTMR sulla base di studi di letteratura che ne comprovino l'efficacia per tutti i pazienti affetti dalla specifica patologia rara. I farmaci finora autorizzati con questa modalità sono riassunti nella Tabella.

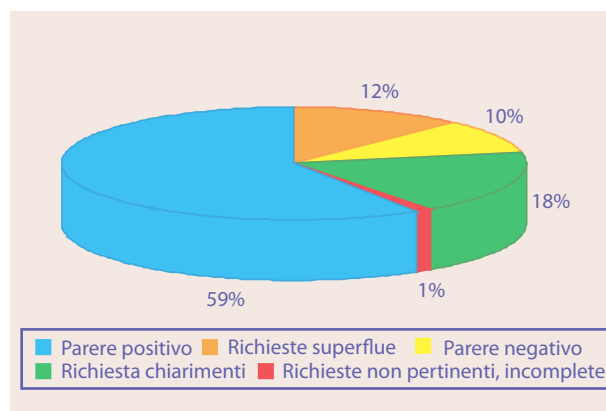


Figura 3 - Pareri espressi dal Gruppo Tecnico relativamente alle richieste di inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)

Il GTMR provvede, inoltre, a effettuare valutazioni sull'eventuale inserimento di ulteriori patologie nell'elenco regionale delle MR. Il GTMR ha anche il compito di esaminare le candidature a Centro autorizzato provenienti dalle diverse unità operative delle Aziende sanitarie della Regione.

Motore di ricerca per le malattie rare

Nel gennaio 2006, a seguito di una revisione dei Centri autorizzati per le MR, è stato pubblicato su *Saluter* (il portale Internet del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna) un motore di ricerca per le MR, consultabile al sito www.saluter.it/malattierare/, così come mostrato in Figura 4. Tale strumento, facilmente fruibile dai medici di medicina generale, dai pediatri di libera scelta e da tutti i citta-

Tabella - Farmaci concessi come estensione dei LEA con Delibera di Giunta Regionale

Farmaco	Patologia rara	Delibera di Giunta di autorizzazione (DGR)
Vitamina C	Sclerosi Laterale Amiotrofica	25/2005
Vitamina E	Sclerosi Laterale Amiotrofica	25/2005
Betaina	Omocistinuria	2124/2005
Acido Folico	Omocistinuria	2124/2005
Vitamina B6	Omocistinuria	2124/2005
Tiopronina	Cistinuria	2124/2005
Complesso esapotassico esasodico pentacitrato	Cistinuria	2124/2005
Zinco solfato	Deficienza congenita di zinco	2124/2005



Figura 4 - Home page del portale Saluter, sezione malattie rare

dini, è di grande utilità poiché è possibile - inserendo il nome o il sinonimo della patologia, parte del nome o il codice di esenzione ministeriale - risalire a tutti i Centri autorizzati della Regione che trattano una determinata patologia. Di ogni Centro sono descritti l'indirizzo e il numero di telefono.

Inoltre è possibile consultare tutti i Centri afferenti a ogni Azienda sanitaria della Regione e visualizzare le patologie trattate da ciascun Centro.

Reti Hub & Spoke

Il Piano Sanitario Regionale 1999-2001 ha introdotto con DGR n.1267/2002 l'applicazione del modello Hub & Spoke nella gestione delle attività di rilevanza regionale che prevedono un alto grado di specializzazione.

Tale modello prevede l'identificazione di Centri altamente specializzati in cui è concentrata la casistica e l'*expertise* con collegamento in rete.

I Centri, che costituiscono una rete Hub & Spoke, sono di due tipologie:

- il centro Hub è il centro regionale di eccellenza;
- i centri Spoke sono i centri diffusi sul territorio con competenze ed esperienze nel trattamento della patologia. I casi più complessi vengono inviati dai centri Spoke al centro Hub.

Una rete Hub & Spoke, oltre al fine di individuare il corretto percorso assistenziale, nasce anche dalla necessità di creare protocolli diagnostico-terapeutici comuni a tutto il territorio regionale: l'obiettivo è di raggiungere un'uniformità nella presa in carico di pazienti affetti da MR, evitando

disomogeneità di trattamento nei diversi centri regionali. La stesura di tali protocolli è affidata agli specialisti afferenti alla rete Hub & Spoke, ai rappresentanti delle Associazioni dei pazienti e ai rappresentanti della Direzione Sanità e Politiche Sociali della Regione, appositamente riuniti in Gruppi tecnici per le singole patologie.

La Regione Emilia-Romagna, nell'ambito della Rete per le MR, ha istituito diverse reti Hub & Spoke dedicate a singole patologie o a gruppi di patologie. Attualmente, le reti assistenziali attivate sono: emofilia; talassemia; glicogenosi; fibrosi cistica; sindrome di Marfan.

È inoltre prevista a breve l'attivazione di ulteriori reti per diverse altre patologie.

Il Sistema Informativo Regionale per le Malattie Rare

Il 18 giugno 2007 è stato implementato nella Regione il Sistema Informativo per le Malattie Rare (SIMR). Sviluppato in collaborazione con la Regione Veneto, esso ha messo in rete tutti i Centri autorizzati per le MR e i Dipartimenti di cure primarie (che rilasciano il certificato di esenzione).

I medici dei Centri autorizzati, al momento della prima formulazione della diagnosi, immettono direttamente nel SIMR i dati anagrafici e clinici del paziente e ciò permette al personale del Dipartimento di cure primarie di visualizzare in tempo reale il certificato di diagnosi del paziente; il Dipartimento potrà immediatamente consegnare o spedire a domicilio all'assistito il certificato di esenzione.

Il modulo successivo, che verrà attivato, prevede l'integrazione con i servizi farmaceutici per la gestione completamente informatizzata dei PTP.

I vantaggi legati all'implementazione di questo Sistema sono molteplici: in primo luogo, semplifica il percorso del paziente in quanto egli può ricevere a casa sia l'attestato di esenzione sia le prescrizioni farmacologiche; inoltre, il Servizio Sanitario Regionale ha a disposizione dati epidemiologici sulle MR - finora assenti - per individuare le azioni da compiere. I dati del Registro della Regione Emilia-Romagna andranno poi ad alimentare il Registro Nazionale Malattie Rare.

A 19 mesi dall'attivazione del Sistema Informativo sono stati registrati 4.200 pazienti. ■

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

Two accounts of mothers facing different diseases (Poland syndrome, in the first case, and achondrodysplasia in the second one) who show the same will to fight and the need of sharing daily hardships. For both of them the associative life is extremely important: the association is a place where they can find support and help to fulfill the right of their children to have the best possible quality of life.

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

Gestire la diversità: la testimonianza di due madri

Le storie che seguono, pur documentando esperienze connesse a patologie diverse fra loro, rivelano numerose caratteristiche comuni tra cui spiccano la “non rassegnazione” e la voglia di condividere.

In una società che “non sempre comprende”, anzi spesso è ostile, la voglia di lottare rappresenta l’ancora di salvezza, così come la ricerca di aiuto e il sostegno dell’Associazione. E proprio la vita associativa sembra essere il filo conduttore fra le due vicende, perché l’Associazione rappresenta un aiuto e un sostegno, ma anche - e soprattutto - la voce corale dei protagonisti, che si affianca e spesso guida medici, operatori e quanti gravitano attorno alle malattie rare.

Nella prima storia, a parlare è una giovane donna che, in età quasi adolescenziale, si trova ad affrontare un lungo e tortuoso cammino per fare fronte alla Sindrome di Poland, diagnosticata alla sua bimba fin dal ventesimo giorno di vita.

Il secondo racconto si basa sull’esperienza di una madre che vuole essere la voce di un figlio “diverso”, un figlio acondroplastico. Tra le numerose difficoltà un obiettivo emerge chiaro e preciso: trasformare la diversità da elemento troppo spesso considerato negativo in “qualcosa in più”.

Da qui nasce una riflessione complessa e ricca di sfaccettature: la diversità è una sciagura o una differente opportunità? Ci si deve rassegnare, o si può trovare la forza di cambiare le cose?

Le famiglie protagoniste di queste storie sono fermamente convinte che la diversità possa offrire molto. Tale obiettivo può essere raggiunto attraverso un cambiamento culturale: la consapevolezza che tutti, anche quelli a cui il destino ha riservato una strada tortuosa, hanno diritto alla migliore qualità di vita possibile.

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

Scrivere una madre

“Salve a tutti, mi chiamo... ho 28 anni e sono la mamma di una splendida bambina di 9 anni affetta dalla Sindrome di Poland: con ipoplasia alla mano destra, mancanza del grande pettorale destro e della 2°, 3° e 4° costola. Ho avuto la bambina a 19 anni, potete capire come all’inizio sia stata dura per me e mio marito. Dopo 20 giorni dalla nascita, abbiamo scoperto che si trattava della Sindrome di Poland e da lì è iniziato il nostro percorso: continue visite

specialistiche su e giù per l’Italia, cicli di fisioterapia, interventi (3 interventi di correzione, sindattilia, a 2 anni di età e all’età di 8 anni, toracoplastica). In questi anni molti sono stati i momenti in cui si crollava e forse si perdeva la fiducia, ma non ho perso mai la voglia di lottare, andare avanti, essere forte dentro e continuare il lungo cammino che abbiamo davanti a noi. L’input, che ho sempre dato a mia figlia, è

“L’input che ho sempre dato a mia figlia è stato quello di non scoraggiarsi mai e, nei momenti più difficili, di rifugiarsi nel caldo nido della sua famiglia e di non dare importanza solo all’aspetto fisico...”

stato quello di non scoraggiarsi mai e, nei momenti più difficili, di rifugiarsi nel caldo nido della sua famiglia, di non dare importanza solo all’aspetto



fisico quanto a tutto il calore, l'affetto e la sensibilità che una persona ha dentro e, cosa importante, le ho sempre detto di non perdere mai la fede in Dio. Oggi, posso dire, nonostante la strada sia ancora lunga e sicuramente faticosa, mi sento abbastanza ottimista e fiduciosa. Sono contenta di appartenere alla nostra associazione che è una grande famiglia, nella quale uniamo tutte le nostre forze per cercare di dare un futuro sereno ai nostri figli, aiutandoli a sorridere e ad avere fiducia nella vita.” ■

E il male non fu più un male

“Vorrei oggi raccontare una storia che appartiene a tutti noi, che inizia spaventosa e piena di incertezze e di angosce ma che oggi, se lo volete, può concludersi con un progetto di speranza.

Il mio primo incontro con l'acondroplasia, a parte qualche occasionale impatto, avvenne con la nascita del mio quartogenito, ben 37 anni fa.

I medici mi dissero “è un nano” e non solo quello, ma certamente nessuno mi disse: “è un bambino con una forma di nanismo”. E io non lo vedevo “diverso”, a me proprio non sembrava, forse anche perché nella nursery l'avevano messo dietro a tutti.

Man mano che cresceva, non l'ho mai considerato un diverso, grazie anche al concreto contributo dato mi dai suoi fratelli, che non gli hanno mai fatto sconti tanto da non permettergli neanche di fare il piccolo di casa quale lui in realtà era. Ma la società non aveva il mio stesso atteggiamento.

Allora, 37 anni fa, come da sempre nei secoli, le persone con acondroplasia erano dei reietti, trascurati se non respinti non solo dalla comunità medica ma anche da quella civile che non riteneva valesse la pena di occuparsene: i medici si sentivano impotenti e la società incapace di includerli e, quindi, anche imbarazzata. L'evidente diversità di queste persone, delle quali non era mai chiara l'età e che, per stare al mondo dei normostaturali, dovevano impegnarsi con atteggiamenti irrituali, a volte anche buffi, (arrampicarsi, ad esempio, sulle sedie, o per salire sui treni, sui tram) minava i rapporti: con loro non si sapeva come relazionarsi. Colpiva anche l'atteggiamento dei familiari, che, a causa dello stigma sociale indotto dal nanismo, specie allora, troppo spesso, consideravano queste persone dei poverini senza speranza, senza futuro: inutile ad esempio farli studiare, avviarli a un lavoro, meglio nasconderli per proteggerli anche dallo scherno dei più. Per un acondroplastico quindi, allora, il nulla: ci si limitava ad accettarlo o non accettarlo e a consolare i suoi genitori.

A tutto ciò non potevo rassegnarmi. Decisi che occorreva reagire: lui era uguale ai suoi fratelli, anzi aveva “qualcosa di più”, la diversità. Occorreva agire in modo diverso, “inventarsi il futuro”, la diversità poteva essere trasformata da sciagura in possibilità. Ed è allora che incomincia la storia dell'Associazione. Con l'aiuto di altri amici che non si rassegnavano, è nata l'Associazione, pensata come struttura di aiuto e sostegno alle persone e alle famiglie ma anche di promozione di un cambiamento: occorreva cambiare mentalità e comportamenti, cambiare l'atteggiamento della gente, proporre un nuovo modo di farsi carico di questi bambini e di queste persone, nuove cure, nuove modalità di inserimento sociale. Non più fuori dalla società ma in mezzo a tutti, come tutti. Non c'era motivo per un “fare” diverso nei loro confronti, occorreva “pensare” per costruire una nuova cultura, la cultura della diversità. ▶

Questo il primo goal, il primo obiettivo dell'Associazione: un cambiamento culturale. Ma come ottenerlo?

Continua la storia. Arricchita dalle storie di altre famiglie: l'ascolto delle famiglie, infatti, era l'attività prevalente nei primi anni di vita dell'Associazione. Emersero importanti bisogni che dovevano trovare risposte specifiche: bisogni di tipo medico, bisogni di tipo sociale.

Cominciammo il lavoro con i medici. In quanto malattia rara, l'acondroplasia era anche da loro poco conosciuta e le domande dei genitori troppo spesso senza risposta. Ma l'Associazione ha avuto tanti amici. Che sono ancora oggi qui. Un professore, una dottoressa, e tanti altri...

Ma la persona con acondroplasia non ha bisogno solo sul versante medico, ma anche e soprattutto è un individuo con una propria vita, aspettative, carattere. E vive nel sociale.

L'Associazione si impegnò quindi anche sul versante sociale: un buon inserimento sociale lungo tutte le tappe di vita.

Cominciai a utilizzare le informazioni condivise tra i soci, per partecipare a manifestazioni, seminari, congressi. Così facendo, tramite "incontri e scontri" si costruì man mano il "sapere" dell'Associazione.

La nuova tappa è stata quella di voler esserci, voler partecipare ai tavoli decisionali, di pensiero, di ricerca, come pari *inter pares*, con uguale dignità di altri esperti. L'ascolto, lo sviluppare pensieri, il partecipare... siamo arrivati all'oggi. Oggi l'Associazione ha la maggiore età: diciotto anni, e si può permettere nuovi percorsi. Non più la sola voce dei medici, ma il coro dei protagonisti attivi: non si parla più solo di cure ma di una rete di assistenza; non più di svantaggi ma di rinforzo delle risorse individuali; non più anche di isolamento ma di partecipazione attiva alla vita sociale e di relazione. E la storia dell'Associazione continua: oggi le viene chiesto di coordinare, assumere il ruolo di direttore d'orchestra...

E oggi? La nostra Associazione offre la possibilità di avvalersi di una rete di medici di grande competen-



za nel campo della consulenza genetica, della diagnosi e della presa in carico.

Giovani psicologi lavorano con noi, accompagnando e supportando le persone con acondroplasia e le loro famiglie nei singoli percorsi di vita, attraverso colloqui informativi, incontri tra genitori, gruppi di lavoro e di riflessione. Grazie a uno sponsor illuminato, una ricerca nel campo della biologia molecolare sta indagando

sulle cause della malformazione/condizione e quattro importanti ricerche scientifiche impegnano il nostro team con l'obiettivo di accertare le modalità di "cura e assistenza" più efficaci per stendere linee guida e protocolli operativi.

La storia dell'Associazione ha coinciso con la storia dei progressi della cultura sull'acondroplasia nel nostro Paese: maggiore sensibilità nei riguardi della diversità, migliori protocolli di presa in carico, attenzione a un buon inserimento sociale, un sempre maggior interesse per promuovere la migliore qualità della vita possibile. E quindi cura e ricerca.

...E il domani? Finiremo i lavori in corso e ci racconteremo i risultati. ■

“Decisi che occorreva reagire [...] "inventarsi il futuro", la diversità poteva essere trasformata da sciagura in possibilità. Ed è allora che incomincia la storia dell'Associazione”



LE MALATTIE RARE E IL COMITATO DECISIONALE STRATEGICO SUI FARMACI ORFANI NEI PAESI BASSI

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 diseases and the Dutch Steering Committee on Orphan Drugs.

The Dutch Steering Committee on Orphan Drugs was established in April 2001 by the Ministry of Health, Welfare and Sport. The mission of the Steering Committee is to encourage the development of orphan drugs and to improve the situation of patients with a rare disease, in particular by improving the availability of information. All different stakeholders involved in rare diseases, such as patients, pharmacists, pharmaceutical companies, researchers, medical practitioners, regulatory institutions and health care insurance companies, are represented in the Committee. The Committee has put the subject of rare diseases and orphan drugs in the national agenda in various ways. In order to stimulate the development of orphan drugs (especially from Dutch origin) more pro activeness toward the Dutch small and medium pharmaceutical companies and scientific researchers within medical universities was needed. Therefore in 2006 a staff member was added to the Secretariat of the Steering Committee. Parallel to this activity a scientific PhD-project started at the University of Utrecht to know how to improve and what should be improved in the Netherlands with regard to orphan drugs development. A better information for patients, medical doctors and pharmacists is a point of special interest, too. In the coming years (2008-2011) the Committee will focus on sustainable care for rare diseases imbedded in the Dutch health care system.

Il Comitato decisionale strategico olandese sui farmaci orfani è stato costituito nell'aprile del 2001 dal Ministero della Sanità, del Welfare e dello Sport. Il suo scopo dalla nascita è sempre stato quello di incoraggiare lo sviluppo della ricerca sui farmaci orfani e di migliorare la situazione dei pazienti affetti da malattie rare (MR), in particolare attraverso il miglioramento della disponibilità di informazioni.

Il Comitato ha quattro funzioni principali: è punto di riferimento informativo, ha funzioni di amplificazione delle informazioni, di progettazione e di *think tank*. Tutti i soggetti coinvolti nelle MR quali i pazienti, i farmacisti, le industrie farmaceutiche, i ricercatori, i medici clinici, gli enti regolatori e le compagnie di assicurazione medica sono rappresentati all'interno del comitato, che ha portato l'argomento delle MR e dei farmaci orfani all'ordine del giorno su scala nazionale in modi diversi. Nella prima fase delle attività del Comitato, la sfida più impegnativa è stata quella di fornire informazioni ai pazienti e creare maggiore consapevolezza della questione nei Paesi Bassi.

In retrospettiva

Dopo sette anni di attività del Comitato, alcuni elementi possono essere considerati fondamentali nel conseguimento dei risultati ottenuti negli ultimi due anni. Tra questi, l'atteggiamento propositivo del Presidente, del Segretariato scientifico del Comitato direttivo e di un elevato numero di membri, che non hanno mai smesso di "battere i tamburi", ha sicuramente avuto un impatto significativo, ad esempio stimolando il dibattito tra i vari personaggi coinvolti nel settore riguardo ad argomenti su cui mancano consenso e/o conoscenze.

Modifiche della metodologia

Al fine di promuovere lo sviluppo di farmaci orfani (in particolare, di origine olandese) si è resa necessaria una migliore predisposizione nei confronti delle piccole e medie imprese farmaceutiche olandesi e dei ricercatori all'interno delle università. ▶

Per tale motivo, nel 2006 è stata aggiunto un nuovo membro allo staff del Segretariato del Comitato decisionale strategico per stimolare e motivare i ricercatori olandesi e l'industria a intensificare le loro attività sullo sviluppo di farmaci orfani. Parallelamente, è stato avviato un progetto scientifico per PhD all'Università di Utrecht, finalizzato all'analisi delle criticità relative ai farmaci orfani nei Paesi Bassi. Ad esempio, è stato effettuato uno studio sui fattori predittivi, che portano all'approvazione di un farmaco orfano; questo studio ha dimostrato che l'esperienza ha un valore: una volta partito il primo progetto, gli altri poi seguono più facilmente.

Oltre alle attività menzionate, il Comitato decisionale strategico ha migliorato il servizio informativo per i soggetti coinvolti, in particolare medici e farmacisti. Ha sviluppato una brochure rivolta agli operatori del settore sulla disponibilità di farmaci per le MR, nella quale sono fornite indicazioni utili a ottenere un farmaco o una preparazione farmaceutica officinale per specifiche MR. In aggiunta, il Comitato pubblica articoli scientifici per medici, ricercatori e industrie in numerose riviste, soprattutto a carattere nazionale.

Gli sviluppi a livello nazionale

Per quanto riguarda l'incentivazione dell'attività di ricerca nei Paesi Bassi, vi sarà un'attività continua di incoraggiamento allo sviluppo di farmaci orfani da parte di piccole società che si occupano di biotecnologie, di gruppi universitari e *spin-off*. A oggi, sette aziende farmaceutiche olandesi hanno ottenuto una designazione per farmaci orfani.

Per quel che concerne il miglioramento del flusso informativo tra i soggetti coinvolti sono in atto due progetti. Il primo progetto riguarda il rapporto paziente-medico di base e si fonda sul principio per cui, una volta ottenuta la diagnosi, è il paziente stesso passa al medico di famiglia le informazioni specifiche riguardanti la propria MR e le difficoltà di gestione che essa comporta. Il secondo progetto ha come target le Associazioni di pazienti e mira a sviluppare linee guida su come stabilire uno standard di cura e su come raggruppare e coordinare i centri di eccellenza.

Un ulteriore progetto multidisciplinare sulla registrazione nazionale e il monitoraggio delle MR partirà nell'autunno del 2008. I partner di questo progetto

sono sia i pazienti, sia persone provenienti dal mondo accademico, dall'industria farmaceutica e da istituzioni governative. Sono collegate a questo progetto le attività del Comitato strategico decisionale di monitoraggio sull'introduzione dei nuovi sistemi assicurativi sulla salute (più orientati al mercato), nei quali i singoli medici di base e gli istituti di cura dovrebbero assumere la responsabilità di fornire le cure a prezzi equi.

Infine, uno dei progetti del comitato che viene realizzato in stretta collaborazione con Orphanet olandese e con l'insieme degli ospedali universitari, è la creazione di un database di *expertise* sulle MR negli otto ospedali universitari.

Supporto internazionale

Il comitato decisionale strategico è attivo anche a livello internazionale. Ogni anno è coinvolto nell'organizzazione del workshop EPPOSI (European Platform for Patients Organizations, Science and Industry) dedicato alle MR. Inoltre, è parte attiva del progetto E-RARE, un network di 9 partner, tra cui istituzioni pubbliche e di ricerca, responsabili dello sviluppo e gestione di programmi di ricerca sulle malattie rare in 8 Paesi diversi. In aggiunta, il Comitato prende parte a panel di discussione e gruppi di lavoro internazionali quali il Coding Working Group of the Rare Disease Taskforce. Ancora, i membri e gli osservatori del Comitato partecipano al COMP (Committee Orphan Medicinal Products) e al WGIP (Working Group Interested Parties). Promuove attivamente tutte le iniziative rivolte a individuare organizzazioni gemelle in altre nazioni e ha appreso con soddisfazione dell'avvio del Belgian Steering Committee Orphan Diseases.

Il futuro

Nel terzo periodo di finanziamenti (2008-2011) il Comitato focalizzerà la sua attività sulla sostenibilità del sistema di cure per le MR. Il responsabile della commissione di valutazione presso il Ministero della Sanità ha deciso di responsabilizzare maggiormente le parti coinvolte nel campo delle MR e dei farmaci orfani, in vista di un trasferimento di compiti e responsabilità dal Comitato alle parti stesse. Nel 2009 vi sarà una valutazione intermedia di questo processo. ■



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

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

Bethesda MD (USA), 5-6 febbraio 2009
IBC Conference: Ushering into the New Era of Orphan Disease R&D, Clinical & Business Strategies
www.ibclifesciences.com/Orphan/overview.xml

Roma, 28 febbraio 2009
2° Giornata delle Malattie Rare
www.iss.it/cnmr
www.eurordis.org

Marzo 2009

Milano, 20-21 marzo 2009
3rd International Congress on Rare Pulmonary Diseases and Orphan Drugs
www.ilpolmone.it/tool/home.php

Maggio 2009

Milano, 8-10 maggio 2009
Molecular Mechanisms of Neurodegeneration
users.unimi.it/triplet/2009/

Vienna (Austria), 12-16 maggio 2009
7th World Congress on Melanoma
www.worldmelanoma2009.com/index.php

Cavtat (Croazia), 14-17 maggio 2009
8th Balkan Meeting on Human Genetics
www.studiohrg.hr/human-genetics2009/

Giugno 2009

Amburgo (Germania), 3-6 giugno 2009
12th International Congress on Neuronal Ceroid Lipofuscinoses
www.ncl2009hamburg.de/

Ottobre 2009

New Delhi (India), 4-7 ottobre 2009
4th International Conference on Birth Defects and Disabilities in the Developing World
www.4icbddd2009.com/default.asp

News 2008

9° Workshop della European Platform for Patient's Organizations, Science and Industry (EPPOSI)

Il 16 e 17 ottobre 2008 si è tenuto a Parigi il 9° Workshop della "European Platform for Patient's Organizations, science and Industry" (EPPOSI): "Condividere strategie e mezzi per garantire l'accesso alla diagnosi ed al trattamento ai pazienti con malattia rara".

La prima sessione, dedicata a come migliorare l'accesso alla diagnosi, ha visto un acceso dibattito sugli screening: quando e come attuare una strategia di screening nazionale? Perché i diversi Paesi Membri hanno programmi di screening diversi? Quali sono le evidenze scientifiche disponibili? Come valutare l'impatto degli screening e quale deve essere il ruolo della collaborazione dei Paesi Membri in questa area? Quale il ruolo dell'Unione Europea?

La prima giornata si è conclusa riconfermando l'importanza di identificare centri di *expertise* per la diagnosi e il trattamento delle malattie rare (MR) e di promuovere la collaborazione di tali centri tra loro attraverso la formazione di network a livello europeo (European Reference Networks for Rare Diseases). L'importanza di tali centri di *expertise* e dei network sta nel garantire un approccio multidisciplinare ai pazienti e nell'assicurare la definizione di percorsi terapeutici individuali che vedono anche la stretta collaborazione tra il sistema sanitario e il contesto sociale.

Non è mancato un dibattito su come migliorare l'accesso ai farmaci orfani; a tale proposito è stato citato il documento elaborato dal Pharmaceutical Forum "Improving access to orphan medicines for all affected EU citizens", che può essere reperito ai seguenti indirizzi: <http://ec.europa.eu/pharmaforum> oppure http://www.eurordis.org/IMG/pdf/EU_Pharma_Forum_pricing_orphans_en.pdf.

Il Workshop si è concluso ricordando l'importanza di elaborare delle strategie globali per le MR e quindi di sviluppare dei piani nazionali in grado di integrare tutte le azioni necessarie per rispondere ai bisogni dei pazienti con MR.

È possibile avere maggiori informazioni sul sito: <http://www.epposi.org/>

Conferenza "National strategies and action for rare diseases in Europe. State of the art and sharing experiences: towards EU recommendations" Parigi, 18 novembre 2008

Il 18 novembre 2008 si è tenuta a Parigi la Conferenza sulle strategie e le azioni nazionali sulle malattie rare (MR), co-organizzata dal Ministero della Salute francese (come una delle azioni intraprese dalla Francia nell'ambito del semestre della sua Presidenza europea), da EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases), dalla Commissione Europea e dal progetto EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plan Development).

La Conferenza mirava a:

- 1) promuovere politiche e strategie nazionali sulle MR;
- 2) presentare le esperienze già esistenti in alcuni Paesi Membri;
- 3) identificare elementi di successo;
- 4) presentare la Comunicazione della Commissione europea e promuovere l'adozione della Proposta di raccomandazione del Consiglio di Europa su un'azione europea nel settore delle MR.

Nella prima parte della mattina è stata presentata la Comunicazione della Commissione europea approvata ufficialmente il 5 novembre 2008, dopo due anni di lavori che hanno incluso anche un'ampia consultazione pubblica. Per maggiori informazioni vedi comunicazione della commissione al Parlamento europeo, al Consiglio, al Comitato economico e sociale europeo e al comitato delle regioni: "Le malattie rare: una sfida per l'Europa" (http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_10_en.htm).

La seconda parte della mattina è iniziata con una rassegna delle iniziative intraprese sulle MR nei diversi Paesi europei, a cui è seguita la presentazione di specifici Paesi: Olanda, Italia, Bulgaria e Portogallo. Le riflessioni scaturite dalle specifiche esperienze e dalla discussione hanno rimarcato l'importanza di:

- elaborare piani nazionali per le MR sulla base dei bisogni specifici del Paese;
- definire obiettivi chiari e misurabili da raggiungere attraverso l'implementazione dei piani;
- identificare indicatori per valutare l'implementazione del piano nazionale;

- promuovere la collaborazione tra Paesi (anche inserendola tra le azioni prioritarie dei piani nazionali);
- stabilire "centres of expertise" per le MR e promuoverne la collaborazione, il networking di tali centri;
- garantire un approccio multidisciplinare al paziente con MR;
- migliorare la formazione di tutti gli operatori sanitari sulle MR;
- assicurare finanziamenti per iniziare, migliorare e garantire la sostenibilità a lungo termine delle azioni intraprese;
- coordinare e promuovere il coinvolgimento di tutti gli *stakeholders*;
- coinvolgere i pazienti in tutti i processi decisionali.

Nel pomeriggio è stato presentato il progetto EUROPLAN, finanziato dalla Commissione europea e coordinato dal CNMR (ISS). Il progetto, iniziato ufficialmente nell'aprile 2008 con durata triennale, coinvolge 25 Paesi e mira a definire Raccomandazioni per l'elaborazione di piani nazionali. In linea con la proposta di Raccomandazione del Consiglio di Europa, che promuove in ciascun Paese Membro la definizione di piani nazionali per le MR, EUROPLAN è finalizzato all'elaborazione di un *tool kit*, linee guida metodologiche che i diversi Paesi potranno utilizzare per elaborare i propri piani nazionali.

La sessione pomeridiana è continuata con la presentazione di EURORDIS e delle sue aree di intervento prioritarie per i pazienti:

- rafforzare la ricerca sulle malattie rare (pre-clinica e clinica);
- stabilire *centres of expertise*;
- fornire informazioni ai pazienti, agli operatori sanitari e alla popolazione in generale;
- promuovere il coinvolgimento e garantire l'*empowerment* dei pazienti.

Nell'ultima parte della sessione si è rimarcata l'importanza di valutare i piani nazionali.

La giornata si è conclusa con una Tavola rotonda a cui erano presenti i rappresentanti dello Stato Membro che detiene l'attuale Presidenza del Consiglio di Europa (Francia) e quelli dei Paesi che deterranno la Presidenza nei due semestri successivi (Repubblica Ceca e Svezia). Tutti hanno ribadito il loro interesse e impegno a sostenere l'adozione della proposta raccomandazione del Consiglio di Europa su un'azione europea nel settore delle MR.

Il 5 novembre 2008 la Commissione Europea ha adottato la "Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni. Le malattie rare: una sfida per l'Europa" e una proposta di Raccomandazione del Consiglio su un'azione europea per la definizione di una strategia comune per migliorare la diagnosi, il trattamento e la cura delle malattie rare (MR). Una strategia articolata su tre assi fondamentali:

- sostenere i piani nazionali dedicati alle MR;
- migliorare il riconoscimento e la visibilità delle MR;
- rafforzare la cooperazione e il coordinamento a livello europeo in questo settore.

La comunicazione europea è stata ufficialmente approvata il 5 novembre 2008 dopo due anni di lavori che hanno incluso anche un'ampia consultazione pubblica.

Per maggiori informazioni sulla Comunicazione, la proposta di Raccomandazione del Consiglio su un'azione europea nel settore delle MR e altri documenti relativi al lancio della Comunicazione, visitare il portale dell'Unione Europea (http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/cons_rare_dis_en.htm) o il sito del Centro Nazionale Malattie Rare (www.iss.it/cnmr).





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 sui test genetici

Cassiman JJ. Research network: EuroGentest - a European Network of Excellence aimed at harmonizing genetic testing services. *Eur J Hum Genet* 2005;9:80-4.

Ibarreta D, Elles R, Cassiman JJ, et al. Towards quality assurance and harmonization of genetic testing services in the European Union. *Nature Biotechnol* 2004;22:1230-5.

Javaher P, Kaariainen H, Kristofferson ULF, et al. EuroGentest: DNA-Based testing for heritable disorders in Europe. *Community Genet* 2008;11:75-120.

Dallapiccola B, Torrente I, Morena A, et al. Genetic testing in Italy, year 2004. *Eur J Hum Gene* 2006;14:911-6.

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.

Salvatore M, Falbo V, Florida G, et al. The Italian External Quality Control Programme for cystic fibrosis molecular diagnosis: 4 years of activity. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(2):254-60.

Bibliografia essenziale sulla terapia farmacologica delle sindromi progeroidi

Novelli G, D'Apice MR. The strange case of the "lumper" lamin A/C gene and human premature ageing. *Trends Mol Med* 2003;9(9):370-5.

Liu B, Zhou Z. Lamin A/C. Laminopathies and premature ageing. *Histol Histopathol* 2008;23(6):747-63.

Young SG, Meta M, Yang SH, Fong LG. Prelamin A farnesylation and progeroid syndromes. *J Biol Chem* 2006;281(52):39741-5.

Misteli T, Scaffidi P. Genome instability in progeria: when repair gets old. *Nat Med* 2005;11(7):718-9.

Masi A, D'Apice MR, Ricordy R, et al. The R527H mutation in LMNA gene causes an increased sensitivity to ionizing radiation. *Cell Cycle* 2008;7(13):2030-7.

Glynn MW, Glover TW. Incomplete processing of mutant lamin A in Hutchinson-Gilford progeria leads to nuclear abnormalities, which are reversed by farnesyltransferase inhibition. *Hum Mol Genet* 2005;14(20):2959-69.

Pereira S, Bourgeois P, Navarro C, et al. HGPS and related premature aging disorders: from genomic identification to the first therapeutic approaches. *Mech Ageing Dev* 2008;129(7-8):449-59.

Bibliografia essenziale sulla Rete MR e RRMR in Emilia-Romagna

Italia. Decreto ministeriale 18 maggio 2001, n. 279. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento ordinario* n. 180/L, 12 luglio 2001.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 22 luglio 2002, n. 1267. Piano sanitario regionale 1999/2001 - Approvazione di linee guida per l'organizzazione delle aree di attività di livello regionale secondo il modello Hub and Spoke. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna* n. 119, 28 agosto 2002.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 2 febbraio 2004, n. 160. Istituzione della Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, ai sensi del DM 18 maggio 2001, n. 279. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna* n. 24, 20 febbraio 2004.

Regione Emilia-Romagna. Determinazione del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali 28 giugno 2004, n. 8620. Istituzione del Gruppo tecnico per le malattie rare di cui alla Delibera di Giunta regionale n. 160/2004.

Regione Emilia-Romagna. Circolare regionale 24 novembre 2004, n. 18. Note esplicative riguardo l'applicazione della Delibera di Giunta regionale n. 160 del 2 febbraio 2004 "Istituzione della Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, ai sensi del DM 18 maggio 2001, n. 279".

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 17 gennaio 2005, n. 25. Inserimento della "sensibilità chimica multipla" (MCS) nell'elenco delle malattie rare di cui al DM 279/01, individuazione del relativo centro di riferimento e altri provvedimenti in materia di malattie rare. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna* n. 25, 16 febbraio 2005.

Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta regionale 19 dicembre 2005, n. 2124. Aggiornamento dell'elenco dei centri autorizzati per le malattie rare di cui alla Delibera di Giunta regionale 160/04 e altri provvedimenti in materia. *Bollettino Ufficiale Regione Emilia-Romagna* n. 2, 5 gennaio 2006.

Regione Emilia-Romagna. Circolare regionale 4 giugno 2007, n. 6. Avvio Sistema di certificazione diagnostica e attestazione di esenzione per malattie rare, di cui al D.M. 279/2001.

Bibliografia essenziale sull'esperienza dell'Olanda

WPC Boon, *et al.* Demand articulation in intermediary organisations: The case of orphan drugs in the Netherlands. *Technological Forecasting & Social Change*; 2007.

Heemstra HE, *et al.* Predictors of Orphan drug approval in the European Union. *Eur J Clin Pharmacology* 2007.

... anche dal web!

UK Genetic Testing Network (UKGTN)

www.ukgt.nhs.uk/gtn/Information/Services/Gene+Dossiers/Forms

Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)

www.oecd.org

Network European Molecular Genetics Quality (EMQN)

www.emqn.org

Portale Sanità Regione Emilia-Romagna

www.saluter.it/malattierare/

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

www.epposi.org

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

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.

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

Hanno collaborato a questo numero:

Florentino Capozzoli, Federica Censi, Marta De Santis, Vincenzo Falbo, Giovanna Floridia, Tania Lopez, Ilaria Luzi, Manuela Marra, Giuseppe Novelli, Agata Polizzi, Marco Salvatore, Antonella Sanseverino, Maria Antonietta Serra, Fabrizio Tosto, Annalisa Trama, Matteo Volta, Domenica Taruscio.



Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci

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