



Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale
D.L. 353/03 (conv. in L. 27/02/04 n. 46) art. 1, c. 2-3, CNS PD

Rivista di prevenzione e informazione dell'AIMMME
Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus
info@aismme.org • tel. 049 9900700 • numero verde 800 910 206

Dottore attento! Il tuo piccolo paziente potrebbe avere una malattia metabolica ereditaria

LO SCREENING ALLARGATO A FAVORE DELLA VITA

E nel frattempo i bambini muoiono o soffrono gravissimi danni psico-fisici

Cosa vuoi siamo in Italia! Quante volte ci è capitato di sentire o di dire questa frase, cercando di giustificare senza pensarci troppo una data situazione, un politico, un assessore... Eppure, quando mi ha chiamato la mamma di Giovanni ho ascoltato la sua storia e ho subito pensato tremando: "eccone un'altra" e mi sono arrabbiata. Un'altra lancinante, pietosa quasi imbarazzante storia raccontata da una madre disperata per quello che sta capitando a suo figlio. Mi sono sentita ribollire il sangue perché ancora una volta, per l'ennesima volta, ho pensato che questo bambino non potrà mai avere una vita normale. Una vita che invece gli sarebbe stata concessa se alla nascita

gli fosse stato praticato lo screening allargato, un esame che ha un costo di soli pochi Euro! Pochi Euro, tanto vale la vita di un bambino oggi? Chi andranno a ringraziare i genitori di Giovanni per la sofferenza che dovrà subire il loro bambino per tutto il resto della sua vita? Quanto si dovranno maledire per non essere residenti in una delle poche zone in Italia dove lo screening è attivo, dove quindi la terribile malattia del loro bambino sarebbe potuta facilmente essere riconosciuta? Quante piccole vite dovremo perdere o vedere crescere con un destino di disabilità prima che si arrivi a capire che non possiamo più perdere tempo, "pensarci su", scontrarci con l'etica, la professionalità, le

competenze professionali e territoriali, ritardando l'applicazione dello screening metabolico allargato su tutto il nostro Paese?



In questi dodici mesi ho ricevuto moltissime telefonate al nostro numero verde "Centro - aiuto ascolto" e moltissime sono le storie terribili che ho ascoltato. Sto sviluppando la convinzione, seppur paradossale, che ogni bambino che viene ricoverato in ospedale, per qualsiasi cosa anche banale, dovrebbe essere sottoposto allo screening metabolico allargato. Le malattie metaboliche ereditarie sono purtroppo difficilmente identificabili dai medici poiché ancora scarsamente conosciute. I sintomi possono essere estremamente variegati e variabili. La somma di queste due cose può portare irrimediabilmente a risultati disastrosi come nel caso

>> segue a pag. 2

MALASANITÀ

- perdita di vite umane
- errori medici continui
- scarsa conoscenza delle patologie
- lasciare tutto invariato, non progredire
- troppi cavilli
- pochi soldi
- scarsa volontà di affrontare il problema
- non è giusto giocare sulla vita di nessuno, tantomeno dei piccoli
- si comprendono le difficoltà che lo screening comporta, non si comprendono le rivalità, il non riconoscere determinati meriti, i ritardi ingiustificati dell'attivazione, i ritardi istituzionali a finanziare lo screening
- non possiamo più permetterci di perdere vite umane perché un piccolo esame del costo di pochi Euro non viene fatto alla nascita
- non possiamo più permettere disparità di trattamento da Regione a Regione
- occorre un profondo esame di coscienza

LA STORIA DI GIOVANNI

Giovanni è nato il 17 gennaio 2010, all'ospedale "SAN SEBASTIANO" di Caserta con parto naturale, dopo una bellissima e serena gravidanza. Alla nascita pesava kg 3,920 ed era lungo cm 52. Mi è stato portato nella camera di ospedale dopo 12 ore dalla nascita. Durante l'allattamento al seno si addormentava troppo frequentemente e per lunghi periodi. Mi hanno dimessa dopo tre giorni, il 20 gennaio, nonostante il fatto che Giovanni avesse un evidente ittero, giudicato fisiologico dai medici del reparto.

Già durante i tre giorni passati in ospedale Giovanni ha avuto il suo primo calo fisiologico, passando da 3,920 a 3,570 chilogrammi. Tornati a casa, Giovanni sembrava star bene, ma in realtà si stava inspiegabilmente per noi gonfiando. Allarmati, siamo andati dal nostro pediatra che ha riscontrato edemi alle mani e ai piedi, nonché dei DIV al cuore. Il 27 gennaio abbiamo quindi portato

Giovanni all'ospedale di Caserta, al reparto di terapia intensiva neonatale, dove i medici hanno riscontrato anche una infezione alle vie urinarie. Hanno deciso di ricoverare Giovanni in quello stesso reparto, dove è rimasto per 15 giorni. La diagnosi è stata "edemi agli arti e calo ponderale". Quando Giovanni è stato dimesso la diagnosi in uscita è stata "Pielonefrite con dilatazione bilaterale, Leucocitopenia iniziale, Anemia e Neutropenia attuale". All'atto della dimissione, l'11 febbraio, il medico curante mi ha invitata a tornare dopo sette giorni per ripetere l'esame della bt (bilirubina). Contestualmente, dall'equipe curante sono stata indirizzata per una visita ematologica alla Clinica Pediatrica I della Seconda Università degli studi di Napoli per maggiori controlli, fissati per il 22 febbraio. Puntualmente abbiamo sottoposto il nostro bimbo alla visita, a seguito della quale i medici decidono di ricoverarlo prima

possibile. Giovanni resta nella Clinica Pediatrica I di Napoli dal 22 al 25 febbraio e viene trasferito nel reparto di ematologia il 25 febbraio. Vengo invitata a ritornare per un controllo ematochimico e una consulenza cardiologica ed ecocardiogramma presso il reparto Cardiologia pediatrica dell'ospedale "Monaldi" di Napoli.

>> segue a pag. 2

INIZIATIVA FINANZIATA DA



CENTRO SERVIZIO
VOLONTARIATO
PROVINCIALE DI PADOVA

www.aismme.org

Nella tua dichiarazione dei redditi dona il tuo 5 per mille ad AIMMME Onlus indicando il codice fiscale 92181040285

LO SCREENING ALLARGATO A FAVORE DELLA VITA >> segue da pag. 1

di Giovanni o peggio, alla morte del bambino.

Non ci possono più essere scusanti, non possiamo più accettare superficiali giustificazioni per continui errori medici dovuti alla scarsa conoscenza di queste patologie!

La sensazione che ho in questo periodo è che non si voglia progredire in senso costruttivo, a favore della gente, con l'intento di salvare vite: c'è un'atmosfera che parla di volontà di lasciare tutto invariato. Sembra che vengano presi in considerazione soltanto favoritismi, convenienze, opportunità. Troppi cavilli, troppa lentezza, scarsissima considerazione del problema e nessuna volontà di affrontarlo concretamente.

Sappiamo bene che le malattie metaboliche ereditarie oggi screenabili sono oggetto di scoperta e studio solo in tempi molto recenti, ma se la Scienza ha l'obbligo di correre molto di più della Società, la Società ha la responsabilità morale di seguire le risorse che la Scienza le offre.

Credo che non sia più il tempo di "giocare" con la vita delle persone, siano esse grandi o, ancora di più, bambini. Si pensi che in Italia nascono circa 600 mila bambini all'anno e a soli ____ di questi viene eseguito lo "screening neonatale metabolico allargato".

Non si può più trascurare questo argomento. I dati che sono emersi finora non sono già abbastanza significativi affinché si possa dire con cognizione di causa che lo screening allargato alla nascita deve diventare obbligatorio per tutti i nuovi nati?

Le Istituzioni nazionali e regionali non possono più rinviare ulteriormente la

soluzione del problema. Bisogna tagliare gli sprechi, d'accordo, ma non risparmiare su un test come questo che può veramente fare la differenza tra la vita o la disabilità o la morte. Ricordo poi che un intervento precoce ha un costo enormemente inferiore di una cura e di un sostegno in caso di disabilità grave.

Ad oggi, per la maggior parte delle malattie metaboliche ereditarie oggetto dello screening allargato, è possibile somministrare al bambino identificato precocemente una terapia dietetica e/o farmacologica sin dai primi giorni di vita che può veramente far sì che il bimbo possa avere una discreta qualità di vita, evitando o limitando le fasi acute della malattia e contenendone i danni.

Perché la Toscana (ora anche l'Umbria afferente) ha detto sì allo screening allargato rendendolo obbligatorio già nel 2004 e nessuna altra Regione italiana si è ancora messa alla pari? Troppo costoso? Troppo complicato? Eticamente problematico?

Il nostro ringraziamento e riconoscimento va a quei medici e biologi (ancora troppo pochi purtroppo) che da anni silenziosamente immersi nei loro laboratori si stanno prodigando a favore dello screening allargato, con serietà, spirito di sacrificio ma anche con terribili difficoltà finanziarie, carenza personale, scarsa considerazione, ecc.

Ci auguriamo di avere risposte. Nel prossimo numero di questo notiziario daremo spazio a chi vuole darci una risposta.

Cristina Vallotto
Presidente di AISMME Onlus

LA STORIA DI GIOVANNI >> segue da pag. 1

Il 2 marzo vi vengo quindi ricoverata con il bambino, dove restiamo fino al 5 marzo, quando Giovanni viene dimesso con la seguente diagnosi: *spongiosi cardiaca e anemia da pregressa sepsi "pielonefrite"*.

Pur a fronte di tali problemi i medici mi hanno mandata a casa con Giovanni programmando un controllo cardiologico per il 3 maggio. Contemporaneamente ai controlli, che si sono succeduti senza sosta dalla nascita, dal 25 febbraio al 10 maggio ho portato sempre Giovanni nella Clinica Pediatrica I della Seconda Università degli Studi di Napoli per sottoporlo ad iniezioni di Eprex e a prelievi di routine due volte alla settimana. Dagli esami ematologici lì effettuati, a seguito della rilevazione di un valore molto alterato della *omocisteina*, sono poi stata indirizzata dalla dottoressa Matarese (ematologa) all'ospedale Pausillipon di Napoli dove lavora una nota specialista, la dottoressa Lupone (ematologa) per ulteriori approfondimenti relativi all'anomalia riscontrata. La dottoressa Lupone ha sottoposto il piccolo Giovanni ad un prelievo sanguigno per l'analisi del DNA. Esame effettuato anche a mio marito per un confronto genetico. Ad oggi (ottobre) la dottoressa Lupone non mi ha ancora contattata per l'esito di queste analisi, pur essendosi personalmente impegnata a contattarmi telefonicamente data la gravità delle condizioni di salute del mio piccolo Giovanni.

Intanto il bambino peggiorava tanto da avere crisi epilettiche. Così il 12 maggio lo porto d'urgenza al Pronto Soccorso dell'ospedale "Santobono Pausillipon", Azienda Ospedaliera Pediatrica, Struttura Complessa di Neurologia. Qui vengo ricoverata con Giovanni dal 12 al 19 maggio. Durante gli otto giorni di degenza Giovanni peggiora. Il 18 maggio gli viene praticata una RNM Encefalo. Di fronte al preoccupante aggravarsi dello stato di salute del bambino e di fronte alle domande disattese, io e mio marito de-

cidiamo di recarci all'ospedale Gaslini di Genova, Pediatria II, dove arriviamo il 20 maggio. Lì il giorno stesso praticano tutti gli esami di controllo al mio piccolo Giovanni. Vengo ricoverata con Giovanni il 20 maggio e il 23 maggio, in soli tre giorni e dopo una lunga odissea, finalmente ho la diagnosi esatta della malattia di mio figlio: *metilmalonico aciduria con omocistinuria*. È una malattia del metabolismo della cobalamina, che comporta l'accumulo di metaboliti derivati dalla mancata attività di due enzimi, metionina sintasi e metilmalonicoCoA mutasi, di cui la cobalamina è cofattore. La mancata diagnosi tempestiva ha provocato il seguente quadro clinico: "anemia, neutropenia, encefalopatia epilettica, atrofia ottica e cardiomiopatia". Sarebbe bastato uno screening metabolico allargato alla nascita di Giovanni per evitare un simile quadro clinico!

La dottoressa Maja Di Rocco, responsabile MD Malattie Rare del Gaslini di Genova cui va tutta la mia stima, ha preso in cura sin dal primo momento Giovanni e da lei sono tornata dopo due mesi dalla dimissione il 23 agosto. Ora Giovanni segue una cura appropriata, ma a causa dei quattro mesi di ritardo nella formulazione della diagnosi esatta è cardiopatico, ipotensivo, soffre di un deficit visivo e di ritardi psicomotori. Dobbiamo tenere sotto controllo le crisi con un antiepilettico. Se penso che sarebbe bastato somministrargli sin dai primi giorni vitamina B12 per evitargli il calvario che sta ancora soffrendo, divento matta...

A mio figlio, purtroppo, non è stato praticato lo screening metabolico allargato e in Campania non abbiamo incontrato medici umili. Io e mio marito soffriamo moltissimo e con noi le nostre famiglie. Io e la mia famiglia non vogliamo che la superficialità di certi medici condanni al dolore altri bambini, altre mamme, altri familiari.

Mai più!

Alessandra Abbate

APPELLO

Sono Alessandra la mamma di Giovanni. Ha nove mesi e gli è stata diagnosticata solo a quattro una malattia del metabolismo, ovvero METILMALONICO ACIDURIA CON OMOCISTINURIA. I danni arrecati dalla malattia sono ipotonia, deficit visivo, ritardo psicomotorio, crisi epilettiche, cardiomiopatia. Vorrei mettermi in contatto con mamme che hanno figli con lo stesso problema per scambio di informazioni ed esperienze. Grazie! Scrivere a: alessandraabbate@hotmail.it



www.aismme.org

Malattia di Fabry

Studio delle alterazioni enzimatiche e genetiche nella malattia di Anderson-Fabry

PRESSO L'IBIM DEL CNR DI PALERMO

di Giovanni Duro*

Nel 1898 un dermatologo inglese, W. Anderson, pubblicava sul *British Journal of Dermatology* il caso clinico di un paziente di sesso maschile dell'età di 39 anni, che presentava angiocheratoma diffuso con evidente presenza di proteine nelle urine. Anderson avanzava il sospetto che il paziente non avesse semplicemente una malattia della pelle, ma presentasse una malattia sistemica e che le anomalie dei capillari, che egli osservava a livello cutaneo, potessero essere presenti anche a livello dei capillari renali. Nello stesso anno, senza essere a conoscenza della pubblicazione di W. Anderson, il dermatologo tedesco J. Fabry pubblicava sulla rivista *Archives Von Dermatologie und Syphilis*, il caso clinico di un maschio di 13 anni che presentava angiocheratoma diffuso, albumina nelle urine, e piccoli aneurismi a carico delle arteriose.

La malattia di Anderson-Fabry (AF), o malattia da deficienza della alfa-galattosidasi A, è una rara malattia ereditaria caratterizzata, nella forma classica, da un difetto del gene che codifica per l'enzima lisosomiale α -galattosidasi (α -GAL). Tale difetto può portare ad una carenza parziale o totale dell'enzima. La malattia è classificata tra le sfingolipidosi maggiori ed è considerata rara, avendo una prevalenza di 1:40.000 ma ci sono validi motivi per ritenere che sia più diffusa di quanto ritenuto in passato. L'errore enzimatico è causato da mutazioni nel gene GLA, presente sul braccio lungo del cromosoma X, in regione q21,22. I maschi trasmettono il gene difettoso a tutte le figlie ma a nessuno dei figli maschi. Le femmine hanno invece una probabilità del 50% di trasmettere il gene difettoso alla propria progenie (sia maschi che femmine). Nelle famiglie colpite fino ad oggi sono state osservate più di 500 mutazioni nel gene GLA. L' α -galattosidasi A è una idrolasi lisosomiale che di norma interviene

nel metabolismo glicosfingolipidico, staccando il galattosio legato in α dal globotriaosilceramide (Gb3). **L'interruzione di tale processo porta all'accumulo di Gb3 danneggiando il normale funzionamento cellulare e dando origine al fenomeno che sta alla base della malattia di Fabry.**

L'accumulo di glicosfingolipidi nei neuroni avviene all'interno dei lisosomi delle cellule endoteliali, epiteliali, della muscolatura liscia, delle cellule del miocardio e del rene, nelle cellule del sistema reticoloendoteliale, del tessuto connettivo, dell'epitelio corneale, dei gangli nervosi e nelle cellule perineurali del sistema nervoso autonomo. L'interessamento organico procede per tappe con un deterioramento tessutale e sensoriale sistemico che porta di solito alla morte del soggetto entro la quinta decade di vita. Nella fase iniziale si ha la presenza di acroparestesie, successivamente è coinvolto il sistema nervoso periferico con alterazione della termoregolazione e di alcuni organi e sistemi: complicanze del derma (angiocheratoma, ipoidrosi), dell'apparato renale, cardiaco (sistema di conduzione), vascolare (ictus giovanile, ipertrofia ventricolare sinistra), apparato respiratorio, e gastroenterico, cui si aggiunge l'interessamento oftalmologico (opacità della cornea).

La patologia può manifestarsi nella forma classica, sistemica, che colpisce generalmente i maschi, e sottoforma di variante cardiaca, renale o cerebrovascolare. Essendo una enzimopatia lisosomiale X linked, le femmine affette dalla malattia sono generalmente eterozigoti mentre i maschi sono, per definizione, emizigoti per la mutazione. La grande variabilità dell'espressione clinica della malattia nelle femmine eterozigoti dipende dalla casuale inattivazione di un cromosoma X, sede del difetto genetico nella mF, in ogni cellula durante l'embriogenesi.

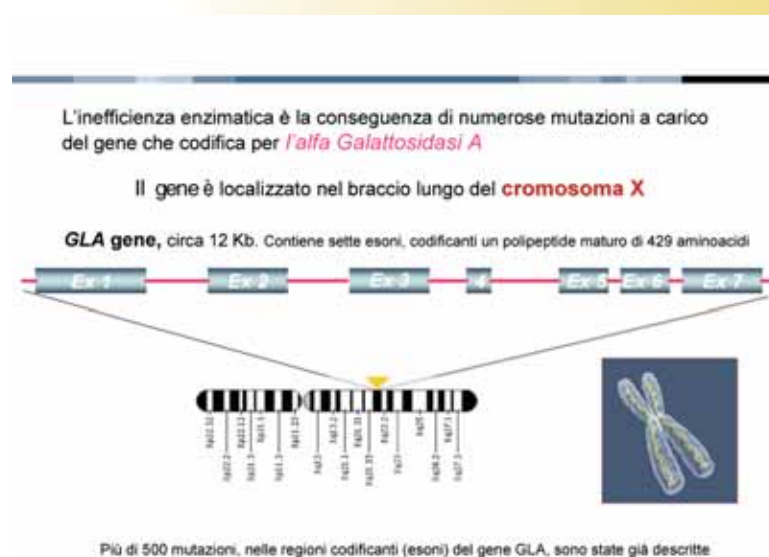
Questo fenomeno spiega la formazione di due popolazioni cellulari: una con attività enzimatica normale, l'altra con deficitaria attività dell'enzima α -galattosidasi A. Fino a qualche anno fa si riteneva che gli individui eterozigoti (femminili) fossero privi di sintomi, ma tali casi sono stati attentamente riesaminati e si è arrivati a concludere che gli individui eterozigoti possono presentare, nelle fasi tardive, disordini cardio e cerebrovascolari della stessa gravità degli individui emizigoti.

La diagnosi della malattia di Fabry rimane una pratica complessa anche a causa del numero di organi potenzialmente coinvolti e della natura non specifica di molti segni e sintomi ad essa correlati. Spesso viene erroneamente trattata come patologia d'organo e non come patologia sistemica sottostimando il numero dei soggetti realmente affetti. Nel 2001 si è reso disponibile un protocollo di terapia enzimatica sostitutiva in grado di migliorare la qualità della vita di molti pazienti, a patto che l'intervento terapeutico avvenga prima della vera e propria manifestazione clinica della malattia. Diversi studi hanno dimostrato che la terapia enzimatica

sostitutiva porta benefici ai pazienti trattati, i quali, oltre a condurre una vita migliore, hanno una riduzione di molti disturbi associati alla malattia, stabilizzando e migliorando la funzione renale e quella cardiaca.

Al fine di rendere possibile la precocità dell'intervento terapeutico è necessaria una diagnosi tempestiva e certa. Dal 2006, presso l'IBIM del CNR di Palermo, un gruppo di ricerca si dedica allo "Studio delle alterazioni enzimatiche e genetiche nella Malattia di Fabry". Lo scopo generale del progetto è quello di individuare, mediante una indagine mirata di screening enzimatico e genetico, tutti i soggetti, affetti dalla malattia, che ancora non sono stati diagnosticati a causa di un incompleto studio dell'albero genealogico oppure perchè, per un errore diagnostico, sono stati catalogati come affetti da patologia d'organo.

Il progetto si propone di: effettuare uno screening su un numero significativo di soggetti con sintomi riconducibili alla patologia; migliorare, se necessario, i protocolli di indagine; ricercare nuove mutazioni che interessino il gene che codifica per l'α-galattosidasi A; indirizzare i soggetti



affetti verso una terapia sostitutiva efficace, oggi disponibile.

Attività in atto: determinazione dell'attività enzimatica dell' α -galattosidasi A ematica; estrazione del DNA genomico in tutti i campioni; Indagine genetica: sono amplificati e sequenziati, nel gene *Gla*, sia i sette esoni che le regioni fiancheggianti, per identificare eventuali mutazioni potenzialmente coinvolte nella produzione (qualitativa e quantitativa) dell' α -galattosidasi A.

Dal 2009 i nostri studi prevedono inoltre: studiare l'effetto di alcune mutazioni sul trascritto (mRNA); studiare mutazioni in altri geni potenzialmente coinvolti nella malattia; studiare un numero significativo di soggetti, con patologie cardiovascolari e neurologiche (unitamente ad un gruppo significativo di controlli sani), per meglio comprendere il significato di alcune mutazioni/polimorfismi che troviamo con una percentuale significativa in pazienti sospetti Fabry, ma non sempre affetti (vedi tabella).

Queste mutazioni, localizzate nei siti di regolazione dello splicing, possono giocare un ruolo nella sintesi dell'mRNA e quindi nella produzione (qualitativa e quantitativa) dell' α -galattosidasi A. Dal momento che lo splicing è una tappa fondamentale nella regolazione dell'espressione genica, è possibile che le anomalie in questo complesso macchinario innescano meccanismi patologici; è sta-

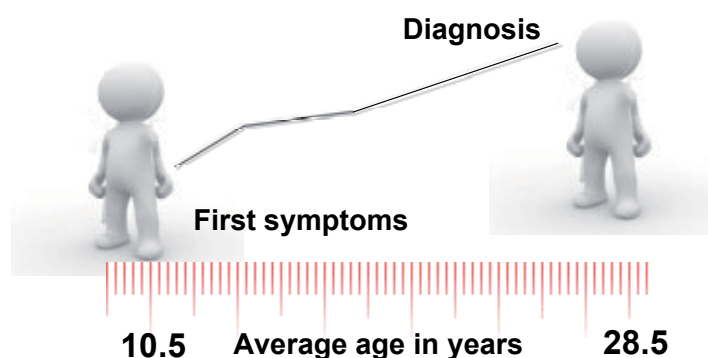
to valutato che lo splicing aberrante del messaggero è alla base del 15% delle malattie genetiche umane. Ciò mostra l'importanza dello screening delle regioni introniche più interne.

Si tratta di polimorfismi genetici e ciò vuol dire che non tutti i portatori di tali mutazioni svilupperanno una patologia sistemica (Fabry?), ulteriori approfondimenti clinici e molecolari possono dare un importante contributo per la diagnosi.

In alcuni soggetti con sintomi riconducibili alla malattia e in presenza di mutazioni introniche, la Fabry è stata confermata dall'accumulo di Gb3 in diversi organi e tessuti.

La forma atipica della Malattia di Fabry

I risultati da noi ottenuti hanno confermato che la malattia è sottostimata, che esistono varianti atipiche e che ci possono essere mutazioni introniche, in siti di regolazione dello splicing, che incidendo sull'equilibrio del trascritto primario possono essere, in alcuni casi, considerati responsabili (corresponsabili) della malattia di Fabry. Lo screening significativo, da noi, effettuato negli ultimi anni, abbiamo studiato circa 4000 soggetti (con sintomatologia sistemica e controlli), ha confermato anche l'esistenza di numerosi soggetti con una clinica severa, riconducibile alla malattia di Fabry, ma "privi" di mu-



tazioni classiche (nelle regioni codificanti nel gene *Gla*). Lo studio della malattia, non può, secondo noi, essere limitato soltanto all'individuazione di mutazioni nelle regioni codificanti del gene che codifica per l' α -galattosidasi A ma deve estendersi alle regioni regolative, ai siti di splicing, attraverso lo studio dell'mRNA, ed allo stesso tempo, ad altri sistemi apparentemente non coinvolti, ma determinanti per le manifestazioni cliniche della patologia. E' infatti noto che molte malattie sono multifattoriali e dal momento che la Fabry è una vasculopatia metabolica è possibile che il fenotipo sia influenzato da fattori di rischio caratteristici delle malattie cardio-cerebrovascolari. Recenti studi dimostrano che la presenza di diversi polimorfismi in geni codificanti proteine della cascata coagulativa e infiammatoria, come l'interleuchina 6 (IL6), l'ossido nitrico sintetasi endoteliale (eNOS), il fattore V Leyden e

la proteina Z-vitamina K dipendente (PROZ), sia associata ad un aumentato rischio di lesioni cerebrali e stroke in soggetti Fabry.

E' inoltre, fondamentale rivolgere l'attenzione ai sistemi di "folding" proteico. E' stato infatti dimostrato che esistono mutazioni nel gene per l' α -galattosidasi A che portano a varianti proteiche non correttamente avvolte. Queste ultime pur mantenendo una certa attività enzimatica sono termodinamicamente instabili e per questo motivo vengono degradate precocemente all'interno del reticolo endoplasmatico. Il trattamento con sostanze come il DGJ (inibitore dell' α -galattosidasi A) a basse concentrazioni, riesce a ripristinare l'attività enzimatica fungendo da chaperone molecolare.

Un altro campo di studio riguarda i sistemi di sintesi del substrato catalizzato dall' α -galattosidasi A ovvero del GB3. E' noto infatti che l'equilibrio intracellulare è mantenuto da sistemi di sintesi e di degradazione. Per cui un'over espressione di uno dei geni della cascata di sintesi del GB3 potrebbe portare ad un aumentato del GB3 intracellulare e un α -galattosidasi A funzionale potrebbe risultare inefficiente di fronte ad un eccesso di substrato o esserne addirittura inibito. Questa ipotesi potrebbe spostare l'attenzione allo studio di mutazioni che incidono sull'espressione di geni codificanti gli enzimi coinvolti nella sintesi degli sfingolipidi complessi. Uno dei possibili geni da studiare, coinvolto nella sintesi del GB3 è quello che codifica per la GB3 sintetasi in quanto, studi su altre patologie, anche tumorali, dimostrano un aumentato livello di GB3 in associazione ad un'over espressione di questo gene. Inoltre si ritiene che alcune mutazioni nel gene che codifica per l' α -galat-

N. aplotipo	Aplotipi							
	Intron 0	Intron 1	Intron 2	Intron 3	Intron 4	Intron 5	Intron 6	Intron 4
1	-10 C>T	wt	IVS2-76_80del5	wt	IVS4-16 A>G	wt	IVS6-22C>T	wt
2	wt	wt	IVS2-76_80del5	wt	IVS4-16 A>G	wt	IVS6-22C>T	wt
3	-12G>A	wt	wt	IVS4+68 A>G	wt	wt	IVS6-22C>T	wt
4	-12G>A	wt	wt	IVS4+68 A>G	wt	wt	IVS6-22C>T	IVS4+866_867delAG
5	wt	wt	wt	wt	wt	wt	IVS6-22C>T	wt
6	-10 C>T	wt	wt	wt	wt	wt	IVS6-22C>T	wt
7	-10 C>T	wt	wt	wt	wt	wt	wt	wt
8	-12G>A	wt	wt	IVS4+68 A>G	wt	wt	IVS6-22C>T	IVS4+840C>T
9	-30G>A	wt	wt	wt	wt	wt	wt	wt

Malattia di Fabry

tosidasi A non siano associate ad una inadeguata attività enzimatica, poiché i valori di Km e di Vmax di questi enzimi risultano paragonabili a quelli di soggetti WT. Quantizzando l'enzima si è visto che solo piccole quantità di quest'ultimo raggiungono i lisosomi. Questo concetto ci spinge a studiare anche i geni che codificano per fattori coinvolti nei sistemi di trasporto dal reticolo endoplasmatico all'apparato di Golgi e da quest'ultimo ai lisosomi.

Infine, poiché la riserva energetica mitocondriale ha un ruolo centrale in quasi tutte le cellule è possibile che una compromessa funzionalità mitocondriale giochi un ruolo fondamentale in tutte le patologie sistemiche e

quindi anche nella malattia di Fabry. Un recente studio dimostra che l'attività degli enzimi della catena respiratoria e il contenuto cellulare di molecole ad alta energia (ATP, ADP, AMP e creatinfosfato) sono ridotti nei fibroblasti di soggetti Fabry rispetto ai controlli WT.

Conclusioni

La malattia di Fabry, o di Anderson-Fabry, è tra le patologie rare per le quali si sono compiuti progressi terapeutici importanti negli ultimi anni. Questa malattia ha un'incidenza stimata intorno ad un caso su 40.000 (ma ci sono validi motivi per ritenere che sia sottostimata), ed è causata da alterazioni genetiche che interessano il cromosoma X. Queste alterazioni incidono sulla produzione dell'alfa galattosidasi A, enzima che degrada i prodotti di scarto all'interno di organelli cellulari detti lisosomi. Visto che il suddetto enzima è codificato da un gene collocato sul cromosoma X, tutti gli individui maschi (emizigoti) sviluppano, di solito, in sequenza segni e sintomi caratteristici, gli individui di sesso femminile (eterozigoti), i cui organi sono chimere di cellule normali e malate, a causa dell'inattivazione random del cromosoma X, hanno, generalmente, sintomi meno evidenti e quindi di più difficile individuazione.

L'eterogeneità delle manifestazioni della malattia di Fabry determina un elevato grado di variazioni nelle manifestazioni cliniche, sia negli emizigoti che negli eterozigoti. Gli individui emizigoti maschili, anche quelli che presentano le stesse mutazioni, possono presentare complicazioni d'organo molto differenti e recentemente

è stato comprovato che la sequenza d'insorgenza dei sintomi può differire da quella classica (acroparestesia, degenerazione renale, ipertrofia ventricolare sinistra, infarto stroke), fino a classificare le cosiddette "varianti" cardiache e renali organo specifiche.

Fino a qualche anno fa si riteneva che gli individui eterozigoti (femminili) fossero privi di sintomi, ma tali casi sono stati attentamente riesaminati e si è arrivati a concludere che gli individui eterozigoti possono presentare, nelle fasi tardive, disordini cardio e cerebrovascolari della stessa gravità degli individui emizigoti. Il perché alcuni eterozigoti sviluppino sintomi severi della malattia di Fabry ancora risulta oscuro. Le cellule sane degli individui eterozigoti producono alfa galattosidasi A funzionante, che può essere internalizzato per endocitosi dalle cellule malate. Tuttavia molto spesso accade che l'inattivazione del cromosoma X sia organotropica; dunque alcuni organi si ritrovano privi di cellule capaci di produrre l'enzima ed impossibilitate ad internalizzarlo.

Esistono inoltre dei soggetti che, pur avendo manifestazioni cliniche riconducibili alla malattia, all'analisi genotipica risultano normali, ovvero non sono rilevabili mutazioni a carico dei sette esoni che costituiscono il gene gla.

Il sospetto di malattia di Fabry viene posto dai dati anamnestico-familiari insieme a quelli clinico strumentali. La diagnosi viene confermata dal dosaggio della deficitaria attività enzimatica dell' α -galattosidasi A e dall'individuazione dell'alterazione genica specifica.

Lo spettro clinico della malattia di Fabry può variare in maniera consi-

Il gruppo di Ricerca che si occupa della Malattia di AF:

G. Albeggiani, F. Iemolo, D. Nuzzo, D. Francofonte, C. Zizzo, I. Sorrentino, A. Bonomolo, M. Bono, C. Bono, G. Duro

Collaborano al progetto: C. D'Anna, D. Cigna

Responsabile del Progetto: Prof. Giovanni Duro

Le ricerche sulla Malattia di Anderson-Fabry sono svolte presso

Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare (IBIM) del CNR

Via Ugo La Malfa, 153

90146 Palermo

tel. 091 6809507/179

fax 091 6809603

e-mail duro@ibim.cnr.it

Sul sito www.ibim.cnr.it (pulsante "Fabry") potete trovare informazioni più approfondite sulla malattia, la modulistica da allegare al prelievo, le modalità di prelievo, conservazione e trasporto (a nostro carico) ed i nostri recapiti.

derevole da paziente a paziente, persino all'interno di una stessa famiglia. Quando i segni classici sono assenti può essere molto difficile stabilire la diagnosi sul piano clinico. La collaborazione fra nefrologi, neurologi, oftalmologi, dermatologi, cardiologi, gastroenterologi, psichiatri, genetisti e pediatri è essenziale. Un corretto approccio diagnostico parte dal rilievo della anamnesi e dalla esecuzione di test specifici a seconda del quadro clinico.

Dalla redazione

La redazione di AISMMME NEWS è disponibile per quanti desiderassero far conoscere la loro storia e la loro esperienza nell'ambito delle Malattie Metaboliche Ereditarie che potrebbe essere di esempio o di aiuto ad altre famiglie o persone.

Ci scusiamo sin d'ora per le eventuali inesattezze contenute in questa pubblicazione. Saremo lieti di riprendere l'argomento e pubblicare le eventuali modifiche o correzioni nella prossima pubblicazione.

Ringraziamo vivamente i Medici che hanno dato il loro supporto, determinante per poter dare una corretta informazione nell'ambito della prevenzione, diagnosi e trattamento delle Malattie Metaboliche Ereditarie.

AISMMME NEWS rivista di prevenzione ed informazione

Editore e redazione: AISMMME Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus - Sede Legale: Via N. Tommaseo, 67-c 35131 PADOVA tel. 049-9900700 fax 049-9900700

info@aismmme.org - www.aismmme.org - Cod. Fisc. 92181040285

Iscritta al Registro Volontariato Regione Veneto: PD0704

Direttore Responsabile: Giuliana Valerio

Fotografie: dall'archivio di AISMMME Onlus

Progetto grafico: Studio Colibri - Ponte S. Nicolò (PD)

Impaginazione: Espodesign - Limena (PD)

Stampa: Graficart Arti Grafiche Srl - Resana (TV)

Comitato di Redazione: il Consiglio Direttivo di

AISMMME Onlus e Giuliana Valerio

Tiratura: copie 8.500, pubblicazione semestrale

Chiuso in redazione il 6 novembre 2010

Registrata al Trib. di Padova n. 2.078 del 13.4.2007

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore AISMMME Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus per la sola spedizione della rivista. Ai sensi del decreto legislativo 30-06-2003 n. 196 è possibile in qualsiasi momento chiedere l'annullamento dell'invio o modificare o cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: AISMMME Associazione Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus Via N. Tommaseo, 67-c - 35131 Padova o a mezzo e-mail all'indirizzo: info@aismmme.org

Malattia di Fabry ...

L'Agenzia Europea per i Medicinali rivede le raccomandazioni per il TRATTAMENTO CON FABRAZYME

Il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) presso l'Agenzia Europea dei Medicinali ha rivisto le sue precedenti raccomandazioni per l'uso di Fabrazyme (Agalsidasi beta) emesse durante l'attuale periodo di limitata disponibilità. Ciò è dovuto ad un peggioramento dei sintomi registrato nei pazienti trattati con dose di Fabrazyme inferiore a quella standard (1 mg/Kg di peso) applicata in questo periodo.

Il Fabrazyme è usato per trattare la malattia di Fabry, un patologia rara, ereditaria, dovuta a deficit enzimatico. Le raccomandazioni temporanee per il trattamento e la gestione dei pazienti in terapia con questo medicinale sono in vigore dall'inizio del periodo di limitata disponibilità e sono state regolarmente aggiornate. Il CHMP raccomanda oggi ai medici di tornare a prescrivere di nuovo l'intera dose di Fabrazyme in base alle informazioni sul prodotto, a seconda della disponibilità della terapia enzimatica sostitutiva e della gravità della malattia. Nel predisporre la sua raccomandazione, il Comitato ha preso atto delle indicazioni fornite da un

gruppo di esperti nella malattia di Fabry. Il gruppo, che comprendeva medici con esperienza nella malattia di Fabry e rappresentanti dei pazienti, si è riunito due volte nell'ottobre 2010, e ha lavorato per assegnare delle priorità di trattamento ai pazienti con malattia di Fabry durante l'attuale periodo di limitata disponibilità del farmaco. Il Comitato ha anche esaminato le segnalazioni spontanee di peggioramento dei sintomi e i dati dal Registro di Fabry.

Il CHMP ha osservato che, da quando nel giugno del 2009 è iniziato il trattamento con una dose più bassa di Fabrazyme, c'è stato un aumento costante del numero di pazienti che registrano peggioramento, corrispondente proprio all'aumento del numero dei pazienti trattati con la dose più bassa. Inizialmente le conseguenze erano dolori, presto seguiti da problemi cardiaci, al sistema nervoso centrale ed ai reni. Un modello che suggerisce una progressione della malattia di Fabry. Recentemente, è stata osservata una diminuzione del numero di situazioni negative, che trova ragione nel fatto che più

pazienti sono passati ad un altro farmaco, il Replagal o hanno cominciato a ricevere nuovamente una dose piena di Fabrazyme. Ciononostante, il Comitato ha anche osservato che un sottogruppo di pazienti sembra stare bene anche con la dose più bassa di Fabrazyme. Il CHMP ha inoltre osservato che i livelli di GL3 plasmatico o urinario non paiono aumentare nella gestione clinica dei pazienti trattati a dose più bassa.

Le raccomandazioni temporanee aggiornate del CHMP per il trattamento con Fabrazyme sono dunque le seguenti:

- ai pazienti che necessitano di una terapia enzimatica sostitutiva per la malattia di Fabry si deve prescrivere la dose autorizzata di una Fabrazyme (1,0 mg/kg una volta ogni due settimane) o Replagal (0,2 mg/kg una volta ogni due settimane).
- basse dosi di Fabrazyme dovrebbero essere limitate a quei pazienti che sono stabili e preferiscono rimanere con una dose bassa.
- i pazienti e i medici sono avvisati che un peggioramento delle condizioni è stata osservata in pazienti

trattati con il dosaggio più basso. Il dolore, i sintomi cardiaci e le sordità sono le normali manifestazioni della progressione della malattia di Fabry. Questa raccomandazione non cambia le informazioni di prodotto, attualmente approvate per il Fabrazyme.

La scarsità di approvvigionamento di Fabrazyme è iniziata nel giugno 2009 ed è stata causata da una serie di problemi di produzione nel sito produttivo di Allston Landing, negli Stati Uniti d'America. Poiché l'attuale produttività del sito di Allston Landing è ancora inferiore al previsto, la fornitura di Fabrazyme - secondo quanto affermato da Genzyme - non tornerà alla normalità prima del secondo semestre del 2011.

Il CHMP è preoccupato per il protrarsi del periodo di limitata disponibilità dei medicinali prodotti da Genzyme e sta monitorando da vicino l'applicazione di misure per prevenire simili problemi di produzione e di qualità in futuro.

The European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use

Uniamo ...

PARLIAMO DI UNIAMO

Da un'intervista a Renza Barbon di Silvio Berbante

UNIAMO si propone di migliorare la qualità di vita delle persone colpite da malattia rara attraverso l'attivazione, la promozione e la tutela dei diritti vitali dei malati rari nel campo della ricerca, della bioetica e delle politiche sanitarie e socio-sanitarie. Nasce nel 1999 dalla volontà di venti associazioni che si occupano di malattie rare.

La federazione fa parte di EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases), alleanza europea

di associazioni di pazienti affetti da malattia rara formata da 20 federazioni nazionali e oltre 400 associazioni, distribuite in 40 Paesi. Ad oggi 87 associazioni di malati rari e loro familiari sono federate ad UNIAMO per 600 patologie rare

rappresentate.

Oggi la Federazione ha due sedi: Roma e Venezia; un Consiglio Direttivo formato da sette persone e si sostiene grazie alle quote, ai contributi, alle donazioni e ai progetti finanziati dal Ministero della Soli-

darietà Sociale. Negli ultimi anni il numero delle richieste di aiuto e di informazioni provenienti da persone affette da malattie rare e da loro parenti o amici è in costante crescita, tanto che si sta rendendo necessaria una strutturazione interna diversa che preveda anche la costituzione di una vera e propria help line con la funzione di "filo diretto" con i pazienti, in particolare con quelli che non hanno ancora un'associazione di riferimento.

UNIAMO
FEDERAZIONE ITALIANA
MALATTIE RARE
ONLUS



LE ATTIVITÀ



“Europlan”, il progetto dedicato allo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare

Nel 1993 le malattie rare sono state definite a livello europeo una priorità di sanità pubblica. Questo concetto è a fondamento di tutte le misure europee prese dal 1999 nel campo delle malattie rare (vedi box) che hanno definita una via maestra, di respiro europeo, per affrontare le malattie rare nei Paesi comunitari in maniera chiara, diretta, specifica, equa e condivisa. L'Italia deve agganciarsi all'Europa e recepire con l'aiuto di tutti i portatori di interesse, con la regia delle associazioni di pazienti, quanto raccomandato dall'Europa: è necessaria una regolamentazione della materia, una legge quadro che comprenda le raccomandazioni europee implementandole alle opportunità e capacità del nostro Paese.

Gli stessi principi definiti dall'UE valgono per la definizione dei piani nazionali per le malattie rare, che le Raccomandazioni europee auspicano siano già pronti per il 2013. Per facilitare il processo di elaborazione dei piani nazionali e renderli coordinati e conformi a livello europeo, è stato promosso dalla Commissione Europea il progetto EUROPLAN, finalizzato proprio alla individuazione e impiego di tutte quelle utili best practices, strategie e metodi, di supporto alla definizione di qualificati piani nazionali per le malattie rare, in contemporanea nei Paesi comunitari. Proprio perché le malattie rare sono una “sfida” dei diversi sistemi sanitari presenti in Europa e consapevoli che la politica sanitaria moderna necessita di un cambiamento culturale, UNIAMO ha organizzato a Firenze il 13 novembre la conferenza nazionale all'interno del progetto EUROPLAN. Grazie ai gruppi di lavoro di equipe multi-professionale e multi-settoriale sono state approfondite le raccomandazioni europee e verificata la loro trasferibilità per il nostro sistema sanitario nazionale. In occasione della Conferenza Nazionale EUROPLAN è stata indetta una consul-

tazione pubblica EUROPLAN, aperta fino al 7 novembre 2010, con lo scopo di fornire uno strumento di facile accesso per la più ampia partecipazione dei portatori di interessi al dibattito che ha animato i gruppi di lavoro previsti per la conferenza.



Momo: l'empowerment che fa la differenza

MOMO, iniziativa finanziata dal Ministero del lavoro e della Solidarietà Sociale, punta ad accrescere le competenze sui diversi elementi riguardanti non solo la ricerca e la cura, ma anche la presa in carico socio-sanitaria del paziente nel suo territorio, attraverso l'incontro tra associazioni di pazienti e pazienti stessi. Questo percorso di empowerment si colloca in un momento molto importante nella vita della Federazione UNIAMO che ha da poco avviato una strategia di territorializzazione attraverso la definizione di delegazioni regionali in un contesto che vede nelle Regioni il principale snodo delle politiche sanitarie, sociali e socio-sanitarie, con veri e propri sistemi di welfare regionali diversi tra loro. Gli incontri previsti all'interno dell'iniziativa MOMO possono essere un'importante supporto allo sviluppo delle delegazioni regionali per confrontarsi sul lavoro fatto e da fare, per essere da stimolo laddove ancora le delegazioni non sono nate, offrendo spunti di riflessione e strumenti di lavoro.



Il “codice di Atlantide”

Il progetto vuole aiutare le associazioni a riflettere sullo slogan 2010 della Giornata delle Malattie Rare: “pazienti è ricercatori, insieme per la vita” quale indicatore della partnership tra pazienti e ricercatori, sviluppando conoscenze e competenze che possano aiutare a passare dalle parole ai fatti. Il percorso da compiere per raggiungere l'obiettivo della partnership tra pazienti e ricercatori è ancora agli inizi. Portare i pazienti a dialogare efficacemente con i ricercatori richiede deter-

minate competenze: capire bene cosa significhi ricerca scientifica, quali sono i criteri che vanno seguiti nel finanziare e nel valutare una ricerca, quali sono le regole che la società scientifica si è data e come queste devono essere prese in considerazione anche dai pazienti. Tutto questo coniugato con lo sviluppo delle capacità di entrare in contatto con i centri di ricerca o con i singoli ricercatori in una logica, appunto, di partnership, senza sudditanza, ciascuno nel proprio ruolo.

Parte importante di questo processo formativo è stata l'indagine conoscitiva condotta tra tutte le associazioni italiane sul rapporto che hanno in atto con la ricerca, che ha toccato alcuni nodi fondamentali, tra i quali che tipo di ricerca finanziano oggi le associazioni e con che criteri vengono assegnati i finanziamenti; su quali argomenti si ritiene debba essere orientata nel prossimo futuro la ricerca.

Il corso territoriale “Conoscere per assistere”

E' un progetto triennale di formazione sulle malattie rare rivolto ai medici di medicina generale e ai pediatri di libera scelta promosso da UNIAMO, Federazioni di medici e Farmindustria. Si propone di formare i partecipanti ad una nuova sensibilità diagnostica ma soprattutto assistenziale di fronte al malato affetto da malattia rara. Dopo aver discusso brevemente il problema di come far nascere un sospetto diagnostico il primo obiettivo del corso è quello di affrontare una serie di problematiche assistenziali trasversali (nutrizionali, gastroenterologiche, pneumologiche, cardiologiche ecc) che il pediatra di famiglia e/o il medico di medicina generale si trovano a fronteggiare nella vita quotidiana di questi pazienti e delle loro famiglie. Quindi ci si dedica a far riflettere sul delicato snodo dell'assistenza quotidiana rappresentato dal passaggio di consegne mirato e guidato dall'età pediatrica a quella adulta, dal pediatra di famiglia al medico di medicina generale. Passaggio oggi assolutamente casuale, legato alle singole sensibilità individuale, che si scontra con la comprensibile impreparazione del medico di medicina generale che, forse, non è ancora del tutto sensibilizzato e consapevole dell'esistenza di questa ampia categoria di malati complessi. L'obiettivo ambizioso è

quello di gettare le basi per la definizione di un protocollo di passaggio di consegne che consenta al malato raro ed alla sua famiglia di poter fruire di una reale continuità assistenziale. Il terzo obiettivo è quello di creare dei veri e propri formatori in grado di trasferire queste conoscenze e questi messaggi nelle diverse realtà regionali e provinciali attraverso l'organizzazione di giornate di approfondimento territoriali nell'ambito dell'aggiornamento obbligatorio delle diverse figure professionali. Per il 2010 sono stati programmati corsi in cinque regioni.

L'Europa sulle MR

Decisione n. 1295/1999/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 29 aprile 1999, che adotta un programma d'azione comunitaria sulle malattie rare nel quadro dell'azione nel settore della sanità pubblica (1999-2003) (GU L 155 del 22.6.1999, pag. 1). Decisione abrogata dalla decisione n. 1786/2002/CE (GU L 271 del 9.10.2002, pag. 1).

REGOLAMENTO (CE) N. 141/2000 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani

Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004

REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 DECISION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL concerning the seventh framework programme of the European Community for research, technological development and demonstration activities (2007 to 2013)

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 {SEC(2008)2713} {SEC(2008)2712}

RACCOMANDAZIONE DEL CONSIGLIO dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare (2009/C 151/02)

Dompé (Farindustria) Sanità modello per lo sviluppo

di Roberto Turno (da Il Sole-24 Ore)

Il futuro, la competitività, la crescita, si costruiscono adesso. Subito, o mai più. «Serve una visione del futuro collegata con una strategia del sistema Paese, altrimenti recuperare il gap sarà difficilissimo. Serve una politica industriale che valuti i trend e la situazione oggettiva di competitività, identificando i meccanismi su cui le imprese possono evolvere ma guardando la realtà con gli occhi del divenire, o continueremo a non azzeccare le previsioni». Non bastano a Sergio Dompé, presidente di Farindustria, i fondamentali del farmaceutico che reggono ben più che in altri settori. Chiede logiche differenti. A cominciare dall'interesse che la politica e lo stesso mondo industriale dovrebbero dedicare all'industria della salute. Orgoglio d'industriale del farmaco: «Rappresentiamo l'eccellenza e l'economia della conoscenza, dall'industria della salute arriva la promessa del futuro. La qualità e la quantità di vita sono legate al nostro lavoro».

Presidente Dompé, il gap da colmare per l'Italia è quasi proibitivo. Se guardiamo alle economie non più solo emergenti, il futuro è più che un'incognita.

Per questo, per azzeccare lo scenario e proporre politiche appropriate, è indispensabile saper vedere come cambiano le situazioni. Due sono i

fatti innegabili degli ultimi anni: l'incapacità dei modelli di intercettare il divenire e la velocità incrementale del cambiamento.

Due ragioni per dubitare delle possibilità di rilancio.

È evidente che sarebbe una battaglia persa in partenza affrontare la competizione sul costo del lavoro con economie, come quelle asiatiche, lontane anni luce dalle nostre conquiste sociali. Servono altre soluzioni competitive. Serve puntare sulle differenze in senso positivo. E il nostro Paese ha il vantaggio di avere una serie di valori dove oggettivamente siamo più competitivi con valori generati proprio dalle conquiste sociali.

Pensa al welfare?

Penso al servizio sanitario nazionale, se lo guardiamo come volano trainante anche per l'economia e l'innovazione. Se pensiamo alla sua massa lavoro e di conoscenza, all'integrazione coi centri di ricerca e gli ospedali, alle grandi eccellenze, scopriamo che possiede tanti punti competitivi capaci di generare progettualità e sviluppo.

Altri non lo direbbero.

Il caso dell'industria farmaceutica e della ricerca nell'ambito della salute, lo testimoniano con un'ampia messe di cifre. Pensi alle malattie rare: con 10,4 lavori di ricerca su 100

dedicati alle malattie rare, il nostro paese è quello che in percentuale ne vanta di più al mondo. Siamo il primo settore in Italia, dopo le costruzioni. Ci davano per spacciati, oggi generiamo 23 miliardi di produzione, il 54% all'export.

Macinate utili, ma vi sentite trascurati...

Sembra di essere visti quasi con sospetto perché il nostro è un settore che inevitabilmente vive anche di risorse pubbliche. Pensi invece che l'Italia con una spesa farmaceutica pubblica di 184 euro a cittadino ha una delle offerte più complete in Europa al valore più competitivo. Producendo salute, se è vero che abbiamo un indice di longevità tra i primi in assoluto al mondo. Sono fatti straordinari. Non finirò mai di stupirmi del silenzio assordante e della mancanza di visione che c'è su questo aspetto. Invece...

Invece chiedete che si cambi marcia.

Si parla tanto di ricerca e innovazione. La verità è che in Italia queste cose non sono, come altrove, in testa all'agenda del sistema Paese. Bisognerebbe cercare di intercettare il cambiamento di tendenza, mettere sullo stesso piano imprese farmaceutiche e biotech, i centri di ricerca pubblici e le università e tutti i centri di eccellenza, per attirare il maggior



numero di ricerche in Italia. Perché nessuno se ne accorge?

Ha parlato di silenzio assordante: di chi? Perché manca la leva di politica industriale?

Certo, manca la leva di politica industriale. E io chiedo anche al sistema associativo una maggiore attenzione su questo punto. Bisogna avere la capacità di guardare la realtà con gli occhi del divenire, non con gli occhi del passato, o continueremo a non azzeccare le previsioni. Oggi non ci sono più i settori che si muovono, sono le linee di tendenza sui comportamenti che cambiano.

Che dovrebbe fare il sistema associativo?

Dovrebbe avere un focus ancora maggiore sul cambiamento. La mia non è una critica, è un richiamo a tutti noi. Quello che stiamo facendo va nella direzione giusta, ma l'efficacia di quello che riusciamo a fare e i suoi tempi non sono sufficienti. O diamo un colpo di reni, o corriamo il rischio di perpetuare quel ritardo dello sviluppo nel Pil che non ci possiamo permettere.

CONVEGNI E CONGRESSI

20-23 ottobre 2010

Roma - Centro Congressi Ergife Palace Hotel
66° Congresso nazionale SIP Società Italiana di Pediatria
I bambini ci guardano

24 settembre 2010

Colli del Tronto (Ascoli Piceno)
La rete regionale delle malattie rare e lo stato dell'arte nell'area vasta 5

Uno degli obiettivi principali dell'AISMME è l'attività di sensibilizzazione di Medici, Pediatri, Neonatologi e Tecnici di Laboratorio per sollecitare una maggior presa di coscienza dell'importanza dell'estensione della prevenzione neonatale mediante

22 settembre 2010

Camaione (Lucca)
Test genetici e malattie ereditarie: tra diritto di non sapere e dovere di informare

7-12 giugno 2010

Tirrenia (PI)
Patrocinio AISMME
VII Congresso Nazionale ONSP Osservatorio Nazionale Specializzandi in Pediatria

l'applicazione dello "screening neonatale metabolico allargato" e, più in generale, per diffondere una più ampia cultura delle Malattie Metaboliche Genetiche. In questo contesto si colloca la partecipazione di AISMME Onlus ad alcuni tra i più

27-29 maggio 2010

Taormina (Messina)
XXII Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

2-3 marzo 2010

Nocera Inferiore
Patrocinio AISMME
Screening Metabolico Allargato Progetto pilota in Regione Campania Presente e Futuro

importanti convegni e congressi medici che si svolgono in Italia con stand informativi, cartellonistica, depliant inseriti nelle cartelline dei congressisti. Questi i congressi ai quali abbiamo partecipato negli ultimi mesi.

27 febbraio 2010

Bari - Sheraton Nicolaus Hotel
Le patologie genetico-metaboliche: il neonatologo e il pediatra



Firenze, nuovo test medico scopre primo neonato affetto da Tirosoemia Tipo I

Fosse nato in qualsiasi altra città d'Italia ora avrebbe sintomi così gravi da dover ricorrere alle cure intensive in ospedale e sulla sua cartella clinica, molto probabilmente, ci sarebbero complicanze severe, quali insufficienza renale ed epatica, capace quest'ultima di degenerare in tumore. Ma Matteo, questo il nome di fantasia scelto dai medici, ha avuto la fortuna di essere nato in Toscana, dove all'ospedale pediatrico Meyer di Firenze è stato scoperto, sviluppato e brevettato lo screening neonatale della Tirosoemia Tipo I, deficit enzimatico Tirosoemia Tipo I. Matteo è dunque il primo caso di Tirosoemia Tipo I individuato dopo il deposito del brevetto della nuova scoperta scientifica che porta la firma dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer e della società Perkin Elmer, il cui padre è Giancarlo la Marca, ricercatore del Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Firenze e responsabile del Laboratorio di Screening Neonatale della Clinica di Neurologia Pediatrica del Meyer.

Quando è nato il piccolo Matteo era un neonato come tutti gli altri, nulla faceva presagire che il DNA del suo piccolo organismo celasse la mutazione che provoca la Tirosoemia Tipo I, una patologia che, prima della scoperta

del nuovo marcatore, era difficilmente identificabile. "Avessimo utilizzato il vecchio marcatore - spiega Giancarlo la Marca - Matteo che era in fase asintomatica, sarebbe risultato 'falso negativo' e lo avremmo perso. Nella famiglia del piccolo Matteo, nel recente passato, ci sono stati almeno tre bimbi non nati in Toscana, morti entro i primi sei mesi di vita, quasi certamente perché presentavano questo difetto congenito".

Prima di questi sviluppi di ricerca la diagnosi di questa malattia era difficilissima. "Fino ad oggi - spiega il dottor la Marca - la diagnosi della Tirosoemia Tipo I avveniva dopo la manifestazione dei sintomi clinici e solo in un numero molto limitato di casi (10-20%), mediante lo screening neonatale realizzato utilizzando un marcatore secondario, ovvero la tirosina. Di fatto si cercava di scoprire l'esistenza di questa gravissima malattia usando un marker che, sulla via metabolica coinvolta, si trova ben quattro tappe al di sopra del blocco enzimatico, quindi distante dalla causa principale del difetto. Ma un altro aspetto rendeva il test diagnostico basato sulla tirosina ancora più incerto: la presenza di questo aminoacido aumenta in modo fisiologico nei bambini appena nati, specie se immaturi o prematuri. La tirosina quin-

di, può aumentare in un numero consistente di bambini sani e può essere normale in quelli effettivamente malati. E' perciò facilmente intuibile come l'aumento di tirosina nel neonato non sia un indicatore certo della presenza di Tirosoemia Tipo I. Questo significa che si possono perdere anche 8-9 casi su 10, utilizzando la tirosina come marker". Questo sviluppo scientifico ha cambiato completamente l'orizzonte diagnostico della Tirosoemia Tipo I. "Si - prosegue il ricercatore - ho inserito all'interno del pannello di test effettuati per lo screening neonatale allargato il succinilacetone, ovvero il metabolita principale sprigionato dal blocco. Così facendo abbiamo sviluppato un saggio per l'individuazione del marcatore primario che consente di identificare il difetto con una specificità del 100%".

Con questo nuovo test ogni Centro di Screening neonatale del mondo riuscirà a individuare la Tirosoemia Tipo I già nei primi giorni di vita del neonato. Grazie al supporto che l'Ufficio di Valorizzazione della Ricerca Biomedica (UVaR) della Regione Toscana ha fornito in collaborazione con gli esperti della Fondazione Toscana Life Sciences in tutte le fasi negoziali e contrattuali, il 16 agosto scorso è stato siglato un accordo tra la società Perkin Elmer e

l'AOU Meyer finalizzato a promuovere l'utilizzo del brevetto dal titolo "Detecting Succinylacetone" (SA Patent), nonché a favorire rapporti di collaborazione nell'ambito della ricerca scientifica applicata alla diagnostica pediatrica fra AOU Meyer e Perkin Elmer.

La Tirosoemia Tipo I è un difetto metabolico genetico causato dal deficit dell'enzima fumarilacetato idrolasi ed associato a malattia epatica severa nell'infanzia. Nella forma acuta si presentano delle alterazioni durante il primo mese di vita: crescita ridotta, splenomegalia, epatomegalia, addome teso, gonfiore alle gambe e tendenza a emorragia. Littero può essere accentuato. Spesso tra i 3 ed i 9 mesi di età sopravviene la morte a causa dell'insufficienza epatica. I bambini che soffrono di questa malattia sono candidati al trapianto di fegato. La malattia ha un'incidenza di circa 1 bambino affetto su 100-120 mila nati vivi ed è particolarmente frequente in Canada, dove si riscontra un'incidenza compresa tra 1 su 1.200 neonati e 1 su 12.000. L'incidenza, la gravità della forma clinica e soprattutto la presenza di una terapia efficace fa sì che nella maggior parte dei Paesi industrializzati la tirosoemia tipo I sia inserita nei pannelli di screening neonatale allargato.

2010

NEWS

4 maggio

Il trapianto di cellule staminali neuronali da una speranza ai bambini affetti dalla malattia di Batten.

10 maggio

Malattie metaboliche in Emilia Romagna: lo screening va eseguito su tutte. La voce delle Associazioni dei pazienti.

27 Maggio

Milano: al Buzzi il nuovo strumento Tandem mass per scovare oltre 40 malattie alla nascita.

21 Giugno

Al Senato un disegno di legge per sostegni economici a favore delle famiglie con figli affetti da malattie rare.

7 Luglio

Germania: si a diagnosi preimpianto per verificare la presenza di eventuali malattie genetiche.

8 Luglio

Padova: Al Centro di Procreazione Assistita sviluppata tecnica per selezionare gli ovociti per evitare portatrici di malattie genetiche.

26 Luglio

Milano: dal Besta terapia per l'encefalopatia etilmalonica

28 Luglio

Malattie rare: dalla Consulta Malattie Rare disegno di legge 52 accettabile ma da migliorare.

13 Settembre

Firenze: al Meyer nuovo marcatore permetterà di riconoscere da subito Tirosoemia tipo I su screening neonatale metabolico allargato.

14 Settembre

Superando.it. A quando la giusta attenzione per le Malattie rare?

23 Settembre

Associazione Malati Cronici: Malati e spennati. La sanità pubblica taglia, e i malati cronici fanno fatica

24 Settembre

Malattie rare: finanziamenti alla ricerca azzerati nel 2010

26 Settembre

Trial in Italia per farmaco contro la Gaucher

29 Settembre

Nascerà all'ospedale pediatrico Meyer di Firenze il Centro regionale per la prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia delle malattie rare pediatriche (CMRP).

13 Ottobre

ERYtech Pharma e Genzyme Corporation sottoscrivono accordo cooperativo di ricerca sulle malattie rare

13 Ottobre

Francesco Zulian: attenzione ai bambini con sintomi da adulti.

18 Ottobre

Tripla alleanza per la cura di sette malattie rare. Telethon, San Raffaele e GlaxoSmithKline siglano un accordo.

19 Ottobre

Firenze, nuovo test medico scopre primo neonato affetto da Tirosoemia Tipo I

20 Ottobre

Yale School of Medicine: disponibile trattamento per Malattia di Gaucher tipo 1 più efficace ed economico.

23 Ottobre

Londra: nuove mutazioni genetiche rivelano nuove cause di rare malattie neurologiche.

2 Novembre

Errata diagnosi di malattia di Niemann-Pick di tipo C come malattia di Gaucher

3 Novembre

Fondazione Maugeri, la nuova Risonanza Magnetica 3Tesla, ultima frontiera nella diagnostica RM

6 Novembre

Ricerca Telethon: nuove speranze per combattere la fenilchetonuria.

Gli articoli completi delle notizie si possono trovare nel sito di AISMME all'indirizzo: www.aismme.org alla pag NEWS

www.aismme.org

Nella tua dichiarazione dei redditi dona il tuo 5 per mille ad AISMME Onlus indicando il codice fiscale 92181040285

Quando lo spettacolo diventa solidarietà Musica, danza, teatro e molto altro per Aismme

Ecco alcuni dei
più significativi
momenti che hanno
caratterizzato le varie
iniziative nel corso
dell'anno.

Ringraziamo
sentitamente
tutti coloro che
si sono prodigati
nelle iniziative di
sensibilizzazione
e durante
l'organizzazione
degli eventi.



Piombino Dese (PD)
19 giugno 2010



Marghera (VE)
Teatro Aurora
25 febbraio 2010



Copparo (FE)
18 aprile 2010



Borgorico (PD) Mostra del libro
24 aprile 2010



Camposampiero (PD)
Auditorium Santuari Antoniani
08 maggio 2010



Campodarsego (PD)
Auditorium Alta Forum
6 febbraio 2010



Roma
Link Campus università Of Malta
21 maggio 2010



Campodarsego (PD)
Auditorium Alta Forum
6 febbraio 2010

Il Comitato nazionale per la Bioetica approva pareri sui test di "predisposizione genetica" e sui test neonatali

Nelle sedute del 15 e 16 luglio scorso il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) sotto la presidenza di Francesco Paolo Casavola, ha approvato i seguenti pareri:

- Test genetici di suscettibilità e medicina personalizzata (Parere elaborato dal Gruppo misto CNB/CNBBSV). A fronte della diffusione nel "mercato della salute" di test genetici che promettono di identificare la suscettibilità a malattie complesse, il Comitato raccomanda il loro cauto impiego e adeguata consulenza genetica.

- Considerazioni sulla conservazione

ne protratta del materiale biologico residuo dello screening neonatale: vantaggi, problematiche e situazione italiana (Parere elaborato dal Gruppo misto CNB/CNBBSV). Per il Comitato tale conservazione ha infatti due potenziali benefici: da un lato per la diagnosi precoce di malattie genetiche metaboliche e per eventuali approfondimenti clinici a beneficio del bambino; dall'altro lato costituisce una fonte straordinaria di materiale biologico che opportunamente anonimizzato potrà essere utilizzato per indagini biologiche. (da vita.it)



PER NON VENIRE ALLA LUCE E POI RICADERE NEL BUIO



studio colibrì.it



Associazione Italiana Sostegno
Malattie Metaboliche Ereditarie
Onlus

aismme

Ad oggi, in Italia, è possibile diagnosticare alla nascita soltanto 3 malattie. Si stima invece che un bambino su 500 nasca affetto da una malattia metabolica ereditaria ma soltanto 1 su 4 venga riconosciuto in tempo. Con lo screening neonatale metabolico allargato invece si possono diagnosticare oltre 40 patologie genetiche metaboliche, a poche ore dalla nascita. Con lo screening neonatale metabolico il suo futuro inizia con la prevenzione

CAMPAGNA NAZIONALE DI SENSIBILIZZAZIONE PER L'ESTENSIONE DELLA PREVENZIONE NEONATALE

Aismme Onlus sostiene progetti a favore dei bambini colpiti da malattie metaboliche ereditarie. Promuove lo "screening neonatale metabolico allargato", uno speciale test che può salvare la vita a molti bambini. **Fornisce un centro nazionale di aiuto-ascolto** per le famiglie e i pazienti.

Nel sito dell'associazione www.aismme.org si possono trovare informazioni sui centri cura, diagnosi e screening delle malattie metaboliche ereditarie.



Iniziativa nazionale di sensibilizzazione
promossa da AISMME Onlus
con il patrocinio di:



Dona il tuo 5 per mille

PUOI SOSTENERE I PROGETTI DI AISMME A TE NON COSTA NULLA E PER NOI SIGNIFICA MOLTO!

Apponi il codice fiscale dell'associazione

92181040285

e la tua firma nella tua dichiarazione dei redditi (CUD, 730, Unico)

AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie Onlus

www.aismme.org - info@aismme.org - Tel. 049 99.00.700 - IBAN IT 93 X 05018 12101 000000121810

Natale 2010

Addolcire il Natale con
i biscotti di AISMME Onlus
è un gesto di solidarietà a favore
dei bambini affetti da malattie
metaboliche ereditarie



Con un'offerta di **5 euro**
puoi avere la scatola di biscotti
natalizia di AISMME Onlus

Per info ed ordini info@aismme.org oppure telefonare al numero 049.9900700

COME AIUTARE AISMME ONLUS

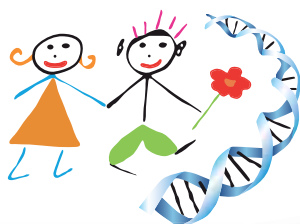
Se vuoi sostenere direttamente i progetti dell'associazione
puoi versare un tuo contributo libero:

▶ a mezzo versamento c/c postale 68.59.58.34

▶ con bonifico bancario Banca Etica
IBAN IT 93 X 05018 12101 000000121810

▶ devolvendo il 5 per mille ad AISMME Onlus

Codice fisc. 9218104 0285 usando:
mod. integrativo CUD, mod. 730/1 bis redditi;
mod. unico persone fisiche.



WWW.AISMME.ORG



AISMME È ASSOCIATA A

UNIAMO
FEDERAZIONE ITALIANA
MALATTIE RARE
ONLUS

Società
Italiana
Malattie
Genetiche
Pediatriche
Disabilità Congenite

SSIEM
Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism

EURORDIS
Rare Diseases Europe