

Intervista al Dottor Marco Delli Zotti, interessato al tema delle Malattie Rare

 valentinidavide.com/2014/05/13/intervista-al-dottor-marco-delli-zotti-esperto-di-malattie-rare/

Davide Valentini

1) Intanto, per i non esperti nel settore. Cosa è una malattia rara? Quando cioè una malattia può considerarsi “rara”?

Secondo l'attuale definizione a cui si attiene l'Italia, si definisce come rara una malattia che interessa meno di una persona ogni 2000; secondo gli USA invece si definisce come rara una malattia che interessa meno di 200.000 persone sull'intera popolazione statunitense.

Ma non ci si deve lasciar trarre in inganno dalla dicitura “rara”: queste malattie nella sola Europa interessano oltre 30 milioni di persone, anche se esistono malattie che presentano una frequenza bassissima, anche di un malato ogni 100.000 persone sane. Nell'80% dei casi queste patologie sono riconducibili a cause genetiche e ad alterazioni che possono interessare specifici geni deputati a particolari funzioni e nel 50% dei casi queste malattie interessano bambini, in quanto queste spesso si manifestano precocemente.

Attualmente sono state identificate più di 6000 malattie genetiche ma tuttora esistono ancora malattie rare non identificate, a causa della bassissima prevalenza che possono avere.

2) Il sistema Sanitario Nazionale Italiano come si pone nei confronti delle Malattie Rare?

Ricordiamo la battaglia di Caterina Simonsen a riguardo. Cosa è cambiato dopo quell'intervista?

Il SSN riconosce il diritto all'esenzione della partecipazione al costo secondo il Decreto ministeriale n. 279 del 2001 per chi ha una malattia rara presente nella lista in allegato

a questo Decreto; il malato raro, la cui malattia rara è inserita in questa lista, può perciò in teoria chiedere alle ASL un attestato che servirà per ottenere questa esenzione da parte dell'INPS. Perché in teoria? Perché esistono diverse problematiche relative a questo percorso:

• l'elenco di malattie rare allegato a questo Decreto conta “solo” 582 malattie rare su circa 6000 note; questo comporta che solo 300.000 malati su 450.000 – 600.000 vedono la propria malattia rara inserita nell'allegato del DM 279/2001, documento che tra l'altro non è stato molto aggiornato nella sua forma originale; per questo motivo è importante spingere affinché sempre più malattie rare vengano inserite in questo elenco, senza lasciare fuori alcun malato;

• la formazione del medico riguardante le malattie rare non è del tutto completa; all'interno delle lezioni universitarie vengono trattate spesso in modo veloce e superficiale, lasciando al medico stesso l'onere

di aggiornarsi durante il suo percorso di formazione post-universitaria e lavorativo; questo comporta una ridotta

conoscenza da parte del medico che si riflette anche all'interno delle commissioni per l'invalidità dell'INPS dove, come detto recentemente da Renza Barbon Galluppi, presidente di UNIAMO (Federazione Italiana Malattie Rare Onlus) in una [recente intervista](#) "*manca quell'anello che produce la documentazione giusta, con linguaggio corretto, dal centro d'eccellenza alle personalità che sono dentro le commissioni d'invalidità*"; oltre a questo chi lavora

nelle commissioni per l'invalidità si basa su tabelle spesso non aggiornate o

adeguate alla malattia rara di chi presenta domanda di invalidità; questo mix tra poca conoscenza delle malattie rare da parte del medico, mancato aggiornamento delle tabelle e tempi burocratici lunghi comporta grosse difficoltà da parte del malato raro che vuole ottenere il riconoscimento della propria invalidità da parte dello Stato;

. a seguito di questa difficoltà nel riconoscimento dell'esenzione perciò non vengono di fatto garantiti a tutti i malati rari i LEA, ossia i Livelli Essenziali di Assistenza, e quindi le famiglie della persona malata possono ritrovarsi a dover pagare farmaci, terapie non farmacologiche ed esami necessari alla persona malata; per quanto riguarda poi i farmaci necessari alla terapia, il 92% di questi è di fascia A e H, ossia coperti dal SSN ma tutto questo non basta ovviamente e si deve puntare al 100% dei farmaci.

La battaglia di Caterina tramite la sua campagna di sensibilizzazione su internet ha avuto un risultato importantissimo, anche se può sembrare banale; l'INPS di Padova infatti ha deciso di appoggiarsi al Registro Veneto Malattie Rare per quanto riguarda l'invalidità nei pazienti con malattia rara, in modo da poter fare un corretto riconoscimento delle percentuali di invalidità di questi pazienti; questo risultato è un piccolo passo verso un'assistenza migliore verso questi malati da parte dello Stato, passo che, si spera, possa far parte di un cammino verso una migliore garanzia di sostegno e supporto a questi malati e alle loro famiglie.

3) Come è possibile ad oggi sconfiggere le malattie rare?

Le malattie rare si possono sconfiggere in primis attraverso la ricerca, studiando i meccanismi che sono alla base dello sviluppo di una malattia e dei sintomi che possiamo osservare: da questo passaggio si possono ricavare informazioni preziose e sviluppare possibili terapie per rallentare o addirittura arrestare la progressione di una

malattia; inoltre è possibile impostare dei protocolli di screening, prevenzione e controllo nei soggetti a rischio; un primo esempio possono essere gli screening neonatali, ossia tutti quegli esami volti ad identificare nel neonato la presenza di determinate patologie come la fenilchetonuria, l'iperplasia congenita surrenale o l'ipotiroidismo congenito; tutte queste malattie infatti, se non identificate in tempo, possono influire sullo sviluppo del neonato o addirittura mettere a rischio la vita dello stesso.

Un altro step fondamentale, a mio parere, è l'informazione, tema che è strettamente connesso alla ricerca: queste malattie infatti sono spesso sconosciute o comunque

poco note alla popolazione generale, che tende ad approfondire poco queste tematiche

spontaneamente, salvo in determinate occasioni come le Giornate Mondiali delle Malattie Rare; si deve uscire da questo loop di informazione collegata solo alla manifestazione e si devono creare tante altre occasioni di informazione e di conoscenza, anche attraverso le tante associazioni che a livello italiano ed europeo supportano questi malati. Questo potrebbe aumentare i fondi a disposizione di queste associazioni per aiutare i malati, avvicinare a queste eventuali volontari e nuovi iscritti e di conseguenza anche dirottare un numero maggiore di fondi verso la ricerca su queste patologie. Una ricerca che non comprende solo il modello animale ma anche altre metodiche, ove sia possibile attuarle.

Infine l'ultimo passaggio fondamentale si trova proprio nell'opera delle associazioni di malati, sia a livello nazionale che europeo e mondiale, associazioni che sono fondamentali per portare la voce di questi malati alla politica e all'opinione pubblica attraverso eventi informativi, raccolte fondi ed eventi volti a coinvolgere direttamente le

persone.

4) Quanto è utile la sperimentazione animale nel capire questo tipo di malattie?

Il modello animale è ancora oggi fondamentale nello studio delle malattie rare, sia per poter comprenderne il meccanismo d'azione, sia per sviluppare potenziali farmaci utili per rallentare o fermare l'evoluzione di queste malattie; l'uso del modello animale inoltre assume un ruolo importante nel caso delle malattie rare in quanto, essendoci un pool ridotto di pazienti e trattandosi spesso di malattie molto gravi e con manifestazioni cliniche anche gravi, ci permette di poter studiare a priori il comportamento di possibili molecole su un numero di animali sicuramente maggiore rispetto ai colpiti da una determinata malattia rara e di raccogliere più dati possibili riguardanti la sicurezza dei farmaci.

La ricerca del modello animale corretto per ogni malattia rara è una sfida importante, di cui sono consapevoli anche gli stessi ricercatori: un interessante sviluppo in questo campo, di cui si è parlato all'ECRD 2014 a Berlino (European Conference on Rare Disease), è il PHIVE (Phenotypic Interpretation of Variants in Exomes), un algoritmo che permette di calcolare l'affinità tra il fenotipo di una malattia rara e il fenotipo di un modello murino (ossia il topo) geneticamente modificato, integrando all'interno della

formula la frequenza con cui si presenta l'allele mutato, la patogenicità (la capacità di un allele mutato di causare la malattia) e modalità di trasmissione ereditaria; questa metodica sicuramente potrà permettere da una parte di poter sviluppare modelli murini

di malattia sempre migliori e più fedeli alla presentazione nell'uomo, consentendo di poter successivamente pensare a target su cui poter intervenire e dall'altra parte di poter identificare con maggiore precisione i geni coinvolti in queste malattie.

Nel campo delle alternative al modello si sta parlando di HeSCs (cellule staminali embrionali umane) e iPSC che possono essere utili laddove il modello animale non risulta utile o non esiste ma gli stessi ricercatori affermano che siamo ancora lontani dal poter sostituire in toto il modello animale. Ma la ricerca va avanti anche in questo

campo e si spera che questo possa diventare realtà, in un giorno non troppo lontano magari.

5) Cosa sono i farmaci orfani e quanto la legge 279/2001 può aiutare nel commercializzare questi farmaci?

Si definisce come orfano un farmaco che presenta indicazioni terapeutiche per una malattia rara; essendo farmaci molto specifici e che interessano una piccola parte della popolazione, non sono spesso oggetto di interesse da parte di aziende farmaceutiche in quanto non capaci di generare introiti paragonabili ad altri farmaci come gli antidolorifici o farmaci cardiovascolari; da questa situazione consegue che solo enti privati o istituzioni quali Telethon si vogliono occupare di questo ambito di ricerca. Si deve cambiare assolutamente questa tendenza o, in alternativa, supportare chi si impegna in questo ambito.

Rispetto ad altri paesi l'Italia mostra un interesse istituzionale sul tema dell'accesso al trattamento farmacologico per un paziente con malattia rara con diverse modalità, attraverso l'autorizzazione a livello centrale del farmaco e altri decreti tra cui il D.M. 8 maggio 2003 che riguarda l'uso compassionevole; queste altre possibilità però devono essere basate su prove scientifiche importanti, per evitare situazioni che, recentemente, abbiamo potuto vedere in Italia. Interessante anche ricordare come in Italia siano anche supportate le aziende farmaceutiche che si interessano al campo dei farmaci orfani; infatti,

in caso di superamento del tetto della spesa farmaceutica ospedaliera a causa dei farmaci orfani, le aziende titolari di questi farmaci orfani debbano contribuire solo parzialmente a ripianare questo esubero, scaricando parte delle spese sulle altre aziende farmaceutiche che partecipano al ripianamento.

Al livello europeo inoltre si sta affacciando la possibilità, visti i tempi lunghi di approvazione e la possibilità di avere terapie di dimostrata efficacia e sicurezza per questi malati (che spesso non hanno molto tempo a disposizione), di poter anticipare la commercializzazione del farmaco alla Fase 3 di sviluppo di un farmaco, dietro ovvie garanzie su sicurezza ed efficacia nei RCTs (Randomized Clinical Trials) in Fase 1 e 2; questo processo però deve essere avviato a livello europeo, costruendo anche un database che possa raccogliere velocemente segnalazioni su questi principi attivi e indirizzarle agli organi competenti.

Oltre a questo si deve avere garanzia assoluta da parte delle case farmaceutiche di trasparenza e rendere accessibili a ricercatori, esperti ed enti regolatori tutti i dati disponibili riguardanti un determinato farmaco.

6) *Passiamo alla vicenda del boicottaggio della ProRett. Cosa è specificamente la sindrome di Rett? Quali passi avanti sono stati fatti nella storia nella diagnosi e nella cura di questa malattia?*

Si definisce come Sindrome di Rett una malattia neurodegenerativa progressiva che interessa una persona ogni 10.000, nella maggior parte dei casi bambine; si tratta di una malattia congenita che però si rende manifesta attorno ai due anni, quando la bambina inizia a mostrare un processo involutivo dal punto di vista cognitivo, associato ad altri sintomi legati ad atrofia cerebrali quali problematiche muscolari o attacchi epilettici. In parole povere, le bambine hanno uno sviluppo psicomotorio normale fino ai due anni e successivamente iniziano a perdere progressivamente le capacità manuali acquisite, ad avere difficoltà nel parlare e mangiare, nell'ideazione e nella

coordinazione dei movimenti e ad avere comportamenti dello spettro autistico che però tendono a ridursi; dopo questa fase di peggioramento si ha solitamente una fase di plateau in cui la situazione psicomotoria tende a stabilizzarsi.

Dal punto di vista della diagnosi la situazione si è stabilizzata da anni, essendo stato identificato il

gene MeCP2 come responsabile della maggior parte dei casi di Sindrome di Rett, inquadrabile perciò nella forma classica della malattia; nelle situazioni in cui il gene non appare coinvolto, si indagano altri geni che possono essere implicati quali CDKL5 (forma che può portare all'insorgenza di attacchi epilettici precoci) e Foxg1 (che provoca una forma severa della malattia, manifesta nei primi tre mesi di vita) e che si possono inquadrare nella forma atipica della malattia. La diagnosi si effettua tramite prelievo venoso e andando ad analizzare i geni di cui si è accennato sopra. Si può

infine aggiungere che si stanno iniziando ad osservare anche casi di bambini con Sindrome di Rett, verosimilmente a causa di duplicazioni che coinvolgono MeCP2. Attualmente non abbiamo terapie per poter fare regredire questa condizione e disponiamo solo di terapie sintomatologiche per controllare gli attacchi epilettici per esempio o di terapie non farmacologiche, come la fisioterapia per contrastare la rigidità muscolare che si può presentare nelle bambine.

E' stato dimostrato però che questa malattia è potenzialmente curabile a qualsiasi età nei modelli murini andando a riattivare la funzione di MeCP2; da questo filone sono partiti vari studi che propongono diverse molecole per poter curare questa sindrome, a partire dai trials clinici con l'IGF1, molecola capace di stimolare i neuroni rimasti, i loro progenitori e la formazione di sinapsi, per arrivare agli aminoglicosidi, alle statine e alla terapia genica infine; quest'ultima ha suscitato forti interessi da parte della comunità

scientifica ma il suo limite attuale riguarda il numero di copie del gene MeCP2 che possiamo inserire nel genoma, numero che allo stato attuale non si riesce ancora a controllare. La cosa interessante da far notare è che tutti questi studi e queste molecole e metodiche, candidabili per curare questa sindrome, sono derivati anche dal modello animale, nello specifico dal modello murino.

7) Quale è il ruolo di ProTest Italia nella ricerca contro le malattie rare?

Il ruolo che assume ProTest Italia, innanzitutto, è quello di informare su cosa siano le malattie rare: proprio per questo motivo, in occasione della Giornata Mondiale delle Malattie Rare 2013 e 2014, sono stati proposti sulla pagina di ProTest Italia una serie di articoli volti a spiegare alle persone alcune malattie rare, dalle più note a quelle più rare o meno conosciute al grande pubblico, anche grazie alla collaborazione di colleghi e di studenti di medicina che hanno collaborato a titolo gratuito nella stesura di questi articoli divulgativi.

In particolare nel 2014, ProTest Italia ha avuto l'onore di poter diventare ufficialmente "amico" della Giornata Mondiale delle Malattie Rare, onore che spero possa rinnovarsi anche nei prossimi anni.

Oltre a questo, ProTest Italia si pone a difesa della ricerca biomedica che prevede anche il modello animale per poterci aiutare a comprendere meglio queste malattie e a fornirci potenziali terapie per porvi rimedio; fermare o rallentare la ricerca, togliendo un passaggio importante come la Sperimentazione Animale, non aiuterà di certo questi malati e le loro famiglie che meritano di avere una risposta dalla comunità scientifica. Azioni come il boicottaggio di una raccolta fondi, organizzata tra l'altro da un'associazione di malati, non sono il modo giusto di affrontare la situazione o di mostrare il dissenso verso qualcosa; significa solo voler danneggiare indirettamente la ricerca (indistintamente da quella fatta sul modello animale o sulle metodiche complementari) e colpire direttamente quelle famiglie e associazioni che si sono impegnate in questo. Non meritano commenti poi le metodiche con cui è stato boicottato questo evento, penso si commentino da sole, anche tenendo conto dei maldestri tentativi di riappacificazione successivi.

Alle associazioni voglio lasciare un ultimo messaggio, un messaggio di supporto, di vicinanza ma anche di aiuto: non lasciatevi spaventare da queste persone che

manifestano le loro opinioni cercando di far tacere chi non concorda, la loro forza è nulla in confronto alla vostra e ricordatevi che troverete sempre un supporto attivo da parte nostra.

[About these ads](#)