



Bruno Dallapiccola



Perché parlare di malattie rare?



Perché parlare di malattie rare?



- ❑ «La storia ci ha insegnato che una parte significativa delle conoscenze della medicina è stata acquisita attraverso lo studio delle malattie rare; queste conoscenze sono risultate poi utili per comprendere le malattie comuni».
- ❑ «Gli approcci pionieristici multidisciplinari, le nuove tecniche e le nuove terapie nella ricerca sulle MR hanno spesso ricadute su una fascia molto più ampia della popolazione affetta dalle malattie comuni».
- ❑ «Le MR sono in prima linea nella medicina personalizzata, che applica le informazioni genetiche individuali per disegnare terapie mediche adatte alle necessità individuali».

EURORDIS POSITION PAPER “Why Research on Rare Diseases?”, www.eurordis.org

Definizioni che descrivono le malattie rare



Rare (individualmente <math><1:2.000</math>)

Gravi /letali (~30%)



Numerose (complessivamente >7.000)



Croniche



Degenerative

Progressive



Dolorose



Incurabili



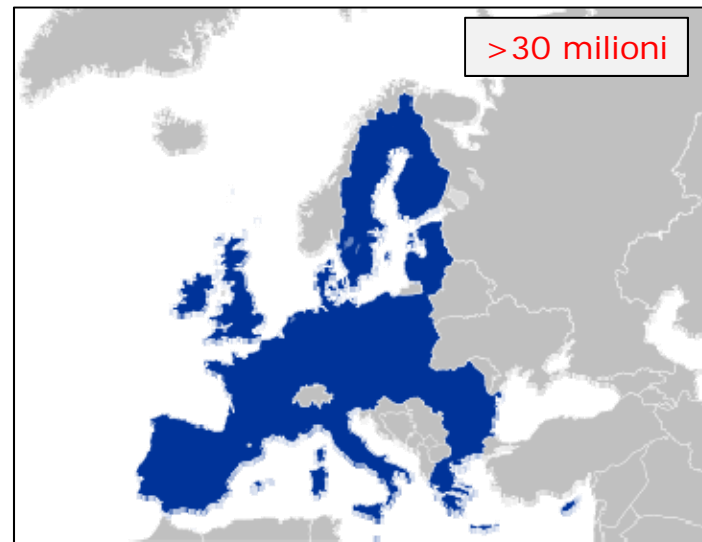
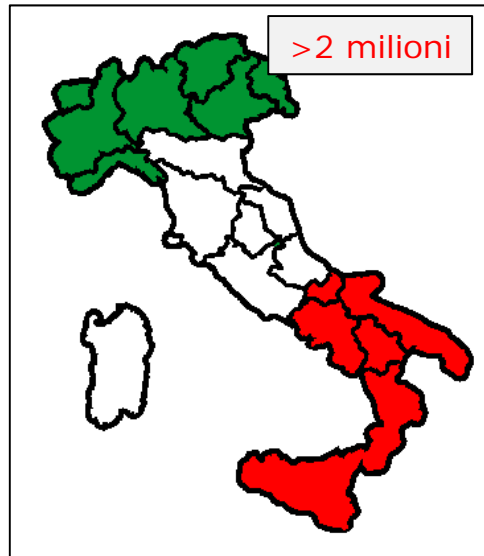
Pediatriche (50-70%)



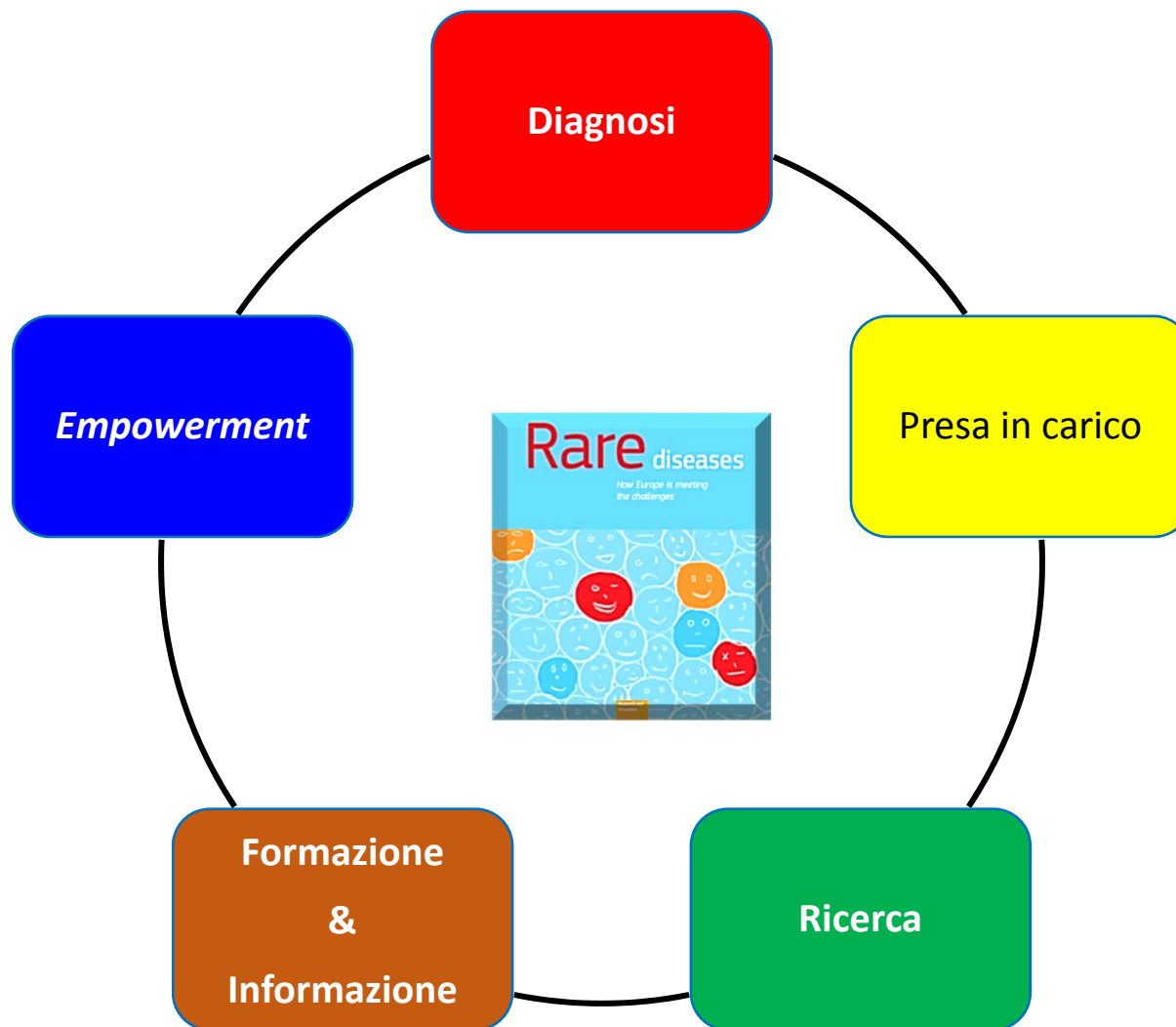
Genetiche (>80%)



Le malattie rare nel mondo



Le pietre angolari delle malattie rare



Alcuni problemi condivisi dalle persone affette da una malattia rara

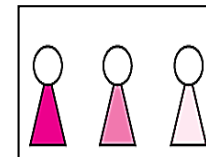
- | | |
|-----------------|--|
| Diagnosi | } • Difficoltà nella diagnosi. |
| Presa in carico | } • Mancanza di un'assistenza medica adeguata.
• Disuguaglianze/difficoltà nell'accesso al trattamento e alle cure. |
| Ricerca | } • Mancanza di conoscenze scientifiche. |
| Informazione | } • Difficoltà a reperire informazioni qualitativamente adeguate. |
| Empowerment | } • Conseguenze sociali pesanti (stigmatizzazione, isolamento nelle attività lavorative e nella scuola).
• Povertà delle famiglie a causa dei costi elevati dell'assistenza e delle terapie.
• Precarietà delle persone affette anche dopo avere ottenuto la diagnosi. |



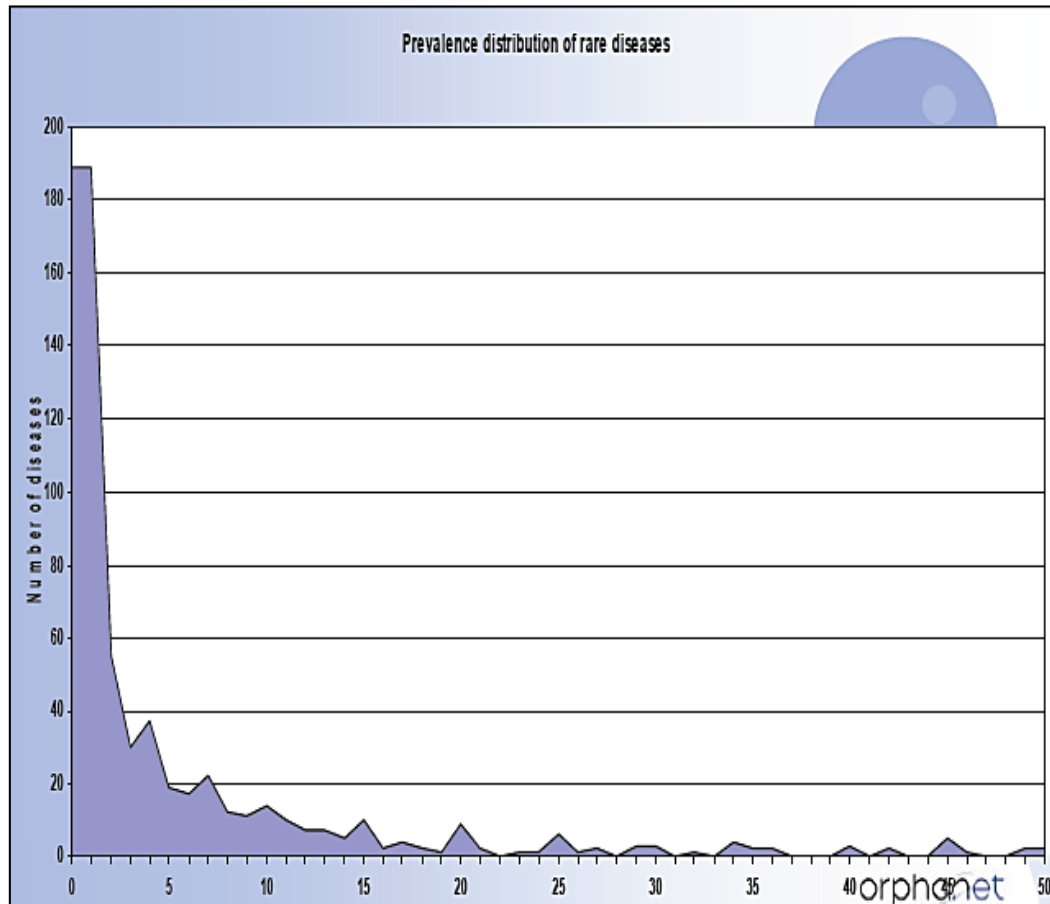
Diagnosi perché è spesso difficile?



- Numerosità delle malattie rare (>7.000);
- eterogeneità (di cause, meccanismi, organi coinvolti);
- espressione clinica variabile (esistono i malati, non le malattie);
- limitata conoscenza delle basi biologiche;
- mancano marcatori diagnostici in circa la metà dei casi;
- ~ 5000 malattie sono ultra-rare (pochi casi al mondo).

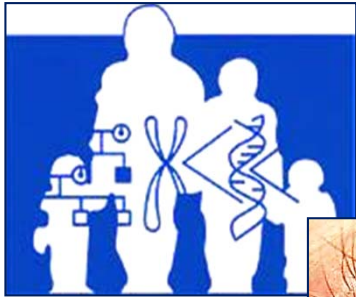


La maggior parte delle malattie rare sono ultra-rare

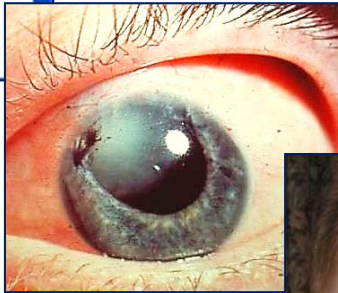


- ~ 100: prevalenza da 5 a 1:10.000;
- ~ 230: da 1:10.000 a 1:100.000;
- ~ 1.000: da 1:100.000 a 1:1 milione;
- >5.000: pochi casi al mondo.

Centralità clinica



Storia familiare



Segni di orientamento



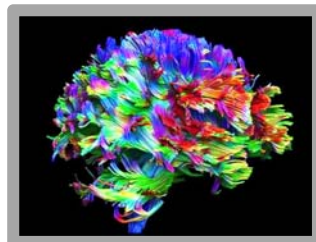
Diagnosi "a colpo d'occhio"



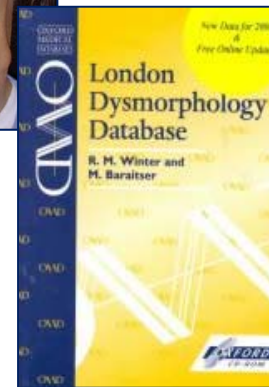
Cambiamento del fenotipo in funzione dell'età



Analisi di laboratorio



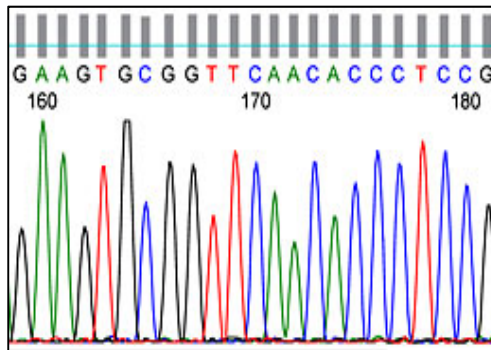
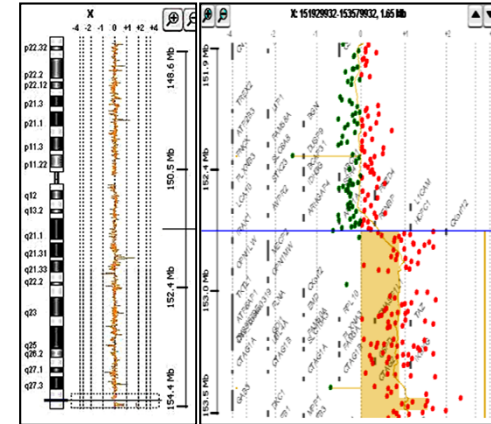
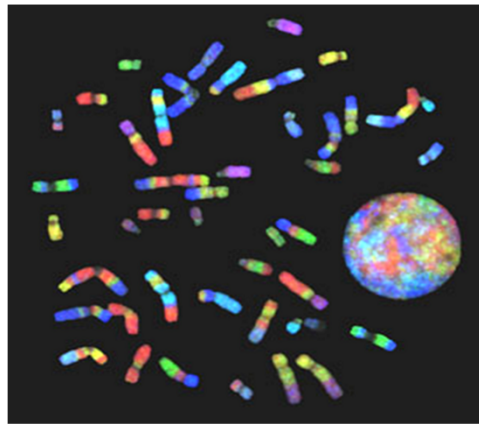
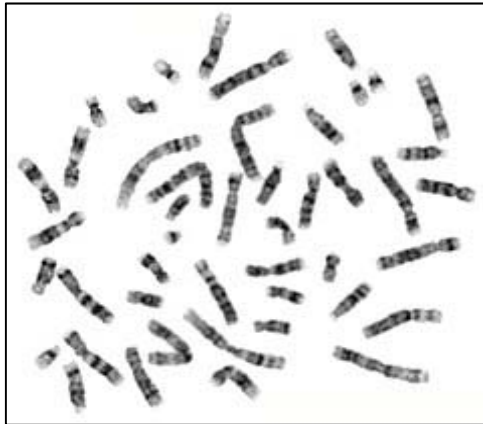
Indagini strumentali



L'aiuto dei database dedicati



Il laboratorio di genetica

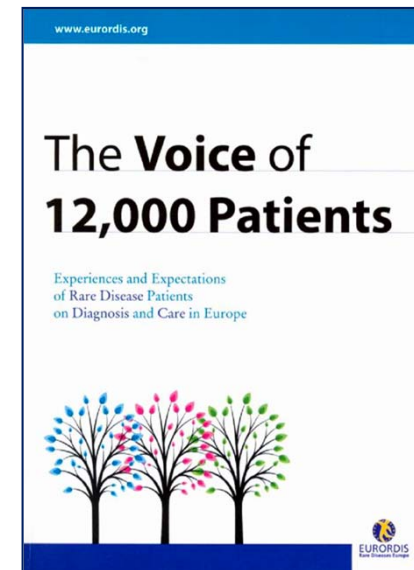


- sono note le basi genetiche di circa 4.200 malattie rare
- la diagnosi è disponibile in Europa per circa 2.500 genomalattia (>1.500 in Italia)
- la diagnosi sarà disponibile per tutte le malattie nel 2020?

I ritardi nella diagnosi e gli errori diagnostici

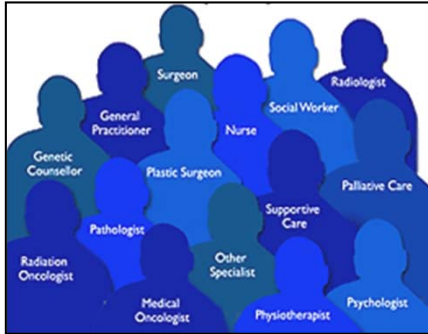
- Il 25% dei pazienti attende 5-30 anni per ottenere la conferma della diagnosi;
- il 40% dei pazienti riceve inizialmente una diagnosi sbagliata;
- il 25% dei pazienti si sposta in altre regioni per ottenere la diagnosi;
- nel 33% dei casi la diagnosi viene comunicata in maniera insoddisfacente (nel 12% in maniera inaccettabile);
- nel 25% dei casi i pazienti o i loro familiari non sono informati che la malattia è genetica;
- la consulenza genetica viene offerta solo nel 50% dei casi.

Eurordis: The Voice of 12,000 Patients, 2009



Presa in carico

Approccio multidisciplinare



Linee-guida di presa in carico



Transizione dall'età pediatrica all'età adulta



Integrazione territoriale





Centri di esperienza (Presidi)

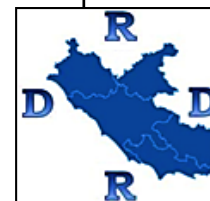
- Adeguata capacità di diagnosi e presa in carico dei pazienti;
- significativo volume di attività, rispetto alla prevalenza della malattia;
- capacità di fornire pareri qualificati e di implementare linee-guida di buona pratica clinica;
- documentato approccio multidisciplinare;
- competenza ed esperienza documentate attraverso pubblicazioni, titoli e attività didattica;
- interazione con altri centri esperti, capacità di operare in rete in un contesto nazionale e internazionale;
- contributo significativo alla ricerca;
- collaborazione con le associazioni dei pazienti.

EUCERD, 2011

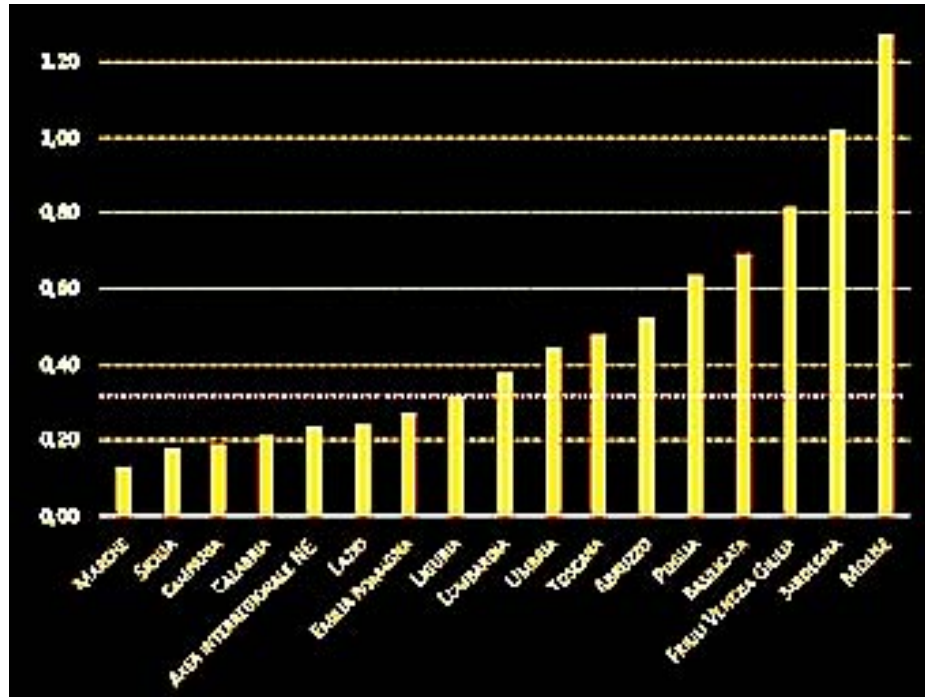


Modello dell'Ospedale Bambino Gesù per le malattie rare

- Approccio clinico integrato (40 specialisti)
- interazione clinica-strumentale-laboratoristica
- ambulatorio dedicato ai malati ultra-rari e orfani
- interazione tra attività clinica e ricerca (IRCCS)
- interazione con le Associazioni dei pazienti (UNIAMO)



Presidi italiani per le MR in base alla densità territoriale



Stato dell'assistenza alle persone con malattia rara in Italia: Il contributo delle Regioni, Venezia 21 aprile 2015

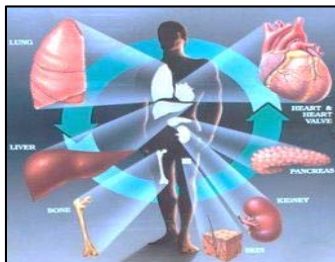
- In Italia esistono 196 Presidi
- In media sono presenti 0,37 Presidi ogni 100.000 abitanti
- Esiste un'ampia variabilità tra le Regioni (0,19-1,24)

Articolazioni della presa in carico terapeutica

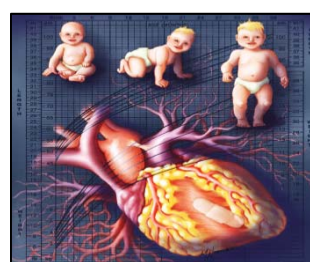
Farmaci convenzionali



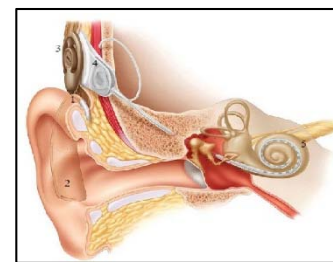
Trapianto di organi



Chirurgia riparativa



Protesi



Restrizioni dietetiche



Proteine/farmaci ingegnerizzati



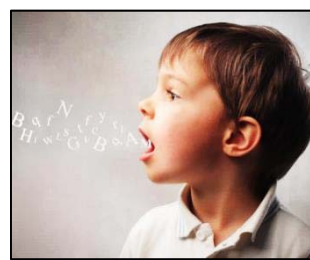
Vitamine/cofattori/substrati



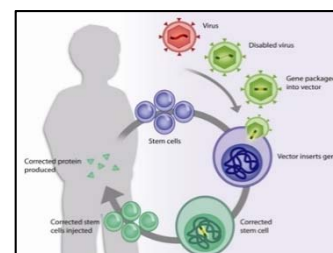
Riabilitazione robotica



Logopedia



Terapia genica

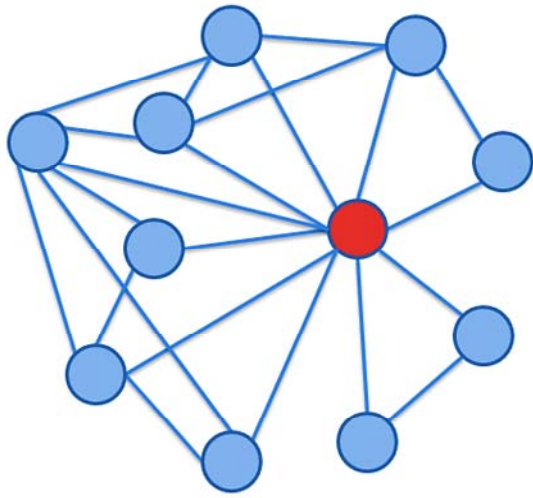


Terapie cellulari



Psicomotricità

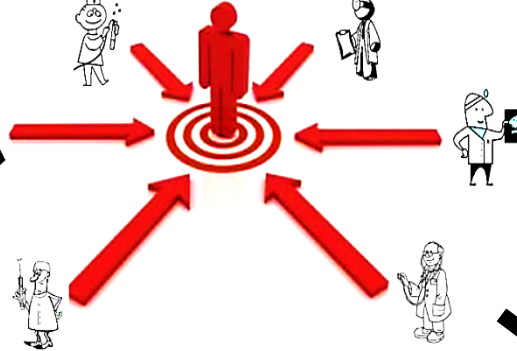




Rete Regionale/Nazionale



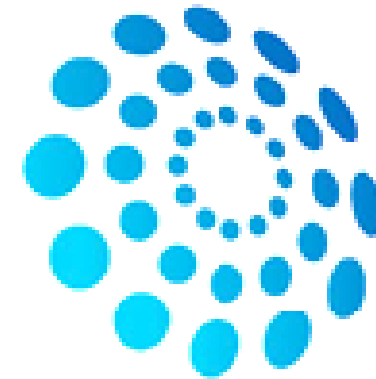
Associazioni



Centro di Esperienza



Territorio



European Reference Network



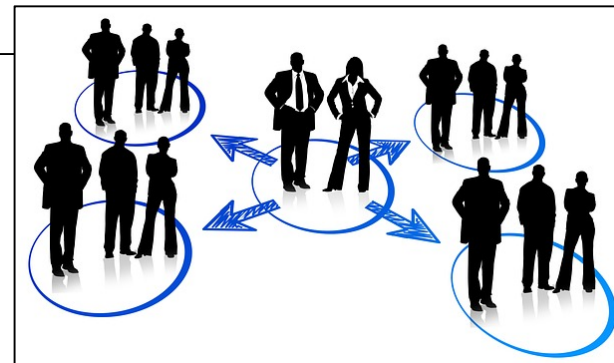
Perché le Reti Europee di Riferimento (ERN)?

Le malattie rare sono eterogenee, hanno piccoli numeri, le conoscenze sono limitate e scarsamente disponibili.

La collaborazione tra i Centri di Esperienza, tra i medici, gli esperti, i laboratori, i pazienti offre un valore aggiunto, che deriva dallo scambio di conoscenze, dati, campioni biologici, immagini e dalla condivisione di database, registri, biobanche.

Le ERN danno attuazione alla Direttiva Europea sull'assistenza sanitaria transfrontaliera 24/2011a

L'obiettivo delle ERN è fare viaggiare gli esperti piuttosto che i pazienti ed armonizzare le opportunità di diagnosi e di presa in carico in Europa.



Le ERN come opportunità

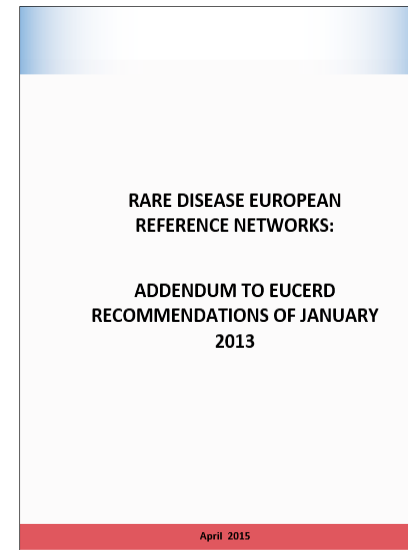
L'inclusione nelle ERN degli Ospedali italiani che hanno un'attività quantitativa e qualitativa eccellente e competitiva a livello europeo, significa:

1. Evitare migrazioni inutili e costose dei malati rari italiani verso Centri stranieri;
2. Favorire l'accesso dei pazienti stranieri verso i Centri italiani;
3. Facilitare l'accesso ai fondi di ricerca europei dedicati alla malattie rare;
4. Mantenere e rafforzare l'organizzazione delle attuali reti regionali di assistenza, evitando logiche non governabili né pianificabili da parte delle Regioni;
5. Implementare una struttura organizzativa in grado di favorire la consulenza a distanza ed altre prestazioni di tele-medicina dedicate ai malati rari.



Le potenziali ERN per le malattie rare

- ✓ Malattie autoimmunitarie e autoinfiammatorie
- ✓ Malattie dell'osso
- ✓ Cancri e tumori
- ✓ Malattie cardiache
- ✓ Malattie del tessuto connettivo e muscoloscheletriche
- ✓ Malformazioni, anomalie dello sviluppo e disabilità intellettive
- ✓ Malattie endocrine
- ✓ Malattie degli occhi
- ✓ Malattie gastrointestinali
- ✓ Malattie ostetrico-ginecologiche
- ✓ Malattie ematologiche
- ✓ Malattie della testa e del collo
- ✓ Malattie epatiche
- ✓ Malattie metaboliche
- ✓ Malattie vascolari multisistemiche
- ✓ Malattie neurologiche
- ✓ Malattie neuromuscolari
- ✓ Malattie polmonari
- ✓ Malattie renali
- ✓ Malattie della cute
- ✓ Malattie urogenitali



Tempi e tappe delle ERN

2014



Atti
legislativi

2014-2015



Manuale di
valutazione

2015-2016



Selezione dei
gruppi di
valutazione
indipendente

Marzo 2016



Bando degli ERN

Secondo
quadrimestre
2016



Valutazione
delle proposte



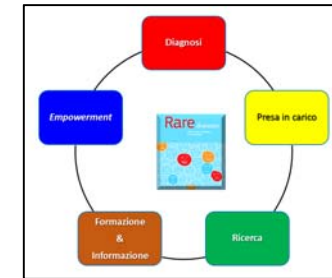
Terzo
quadrimestre
2016



Creazione delle
prime ERN



Empowerment



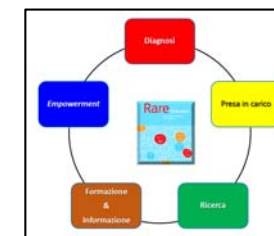
«Processo di crescita dell'individuo e del gruppo, basato sull'aumento dell'autostima, dell'autoefficacia e dell'autodeterminazione, per fare emergere le risorse latenti e portare la persona ad appropriarsi consapevolmente del proprio potenziale».

- Riconoscere la specificità delle malattie rare.
- Assicurare la partecipazione dei pazienti nei processi decisionali.
- Sviluppare servizi specialistici dedicati ai pazienti e alle loro famiglie.
- Sviluppare strategie per integrare i pazienti con MR nei servizi sociali (riabilitazione, scuola, lavoro, ecc.).



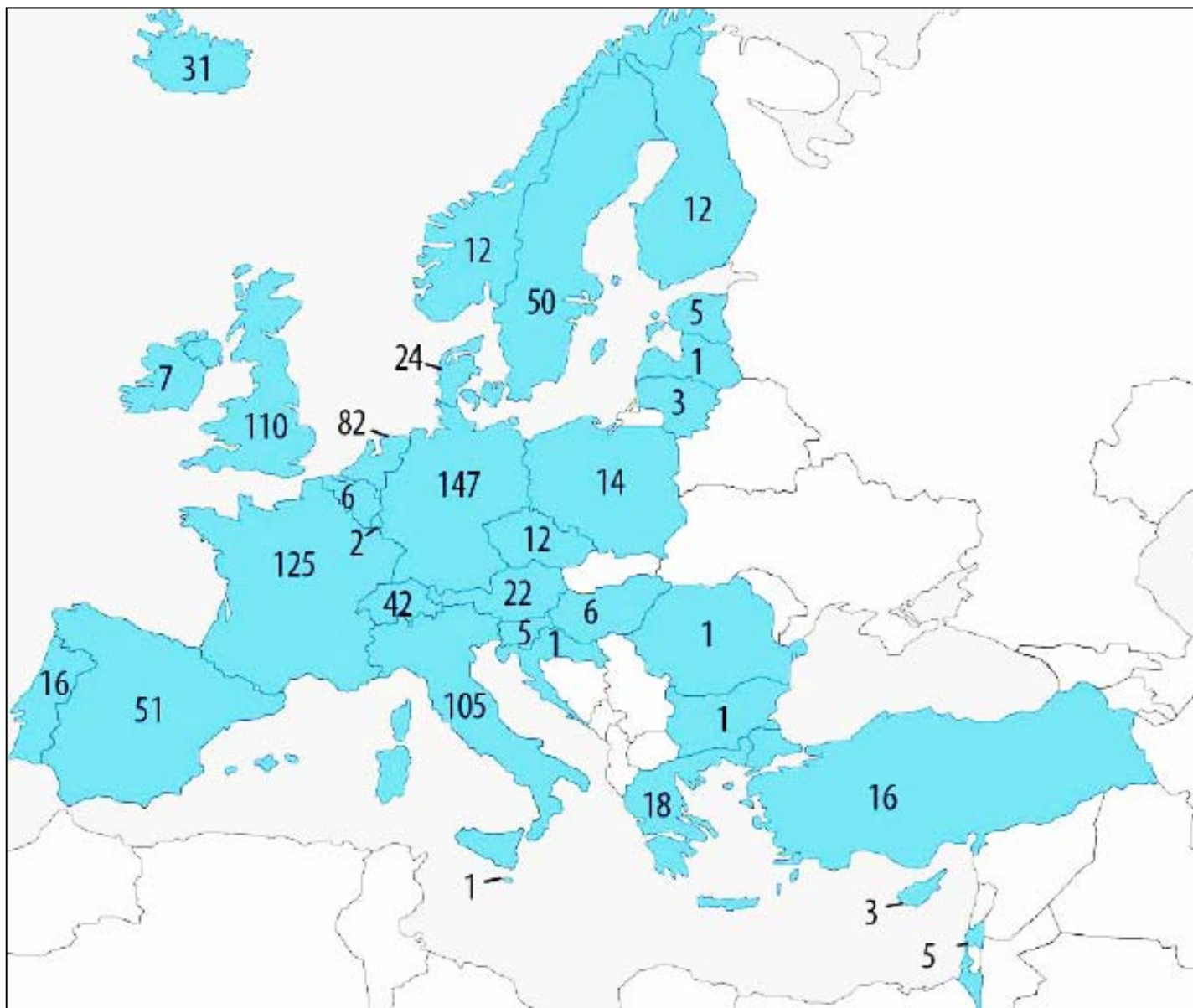


Ricerca progetti europei sulle malattie rare



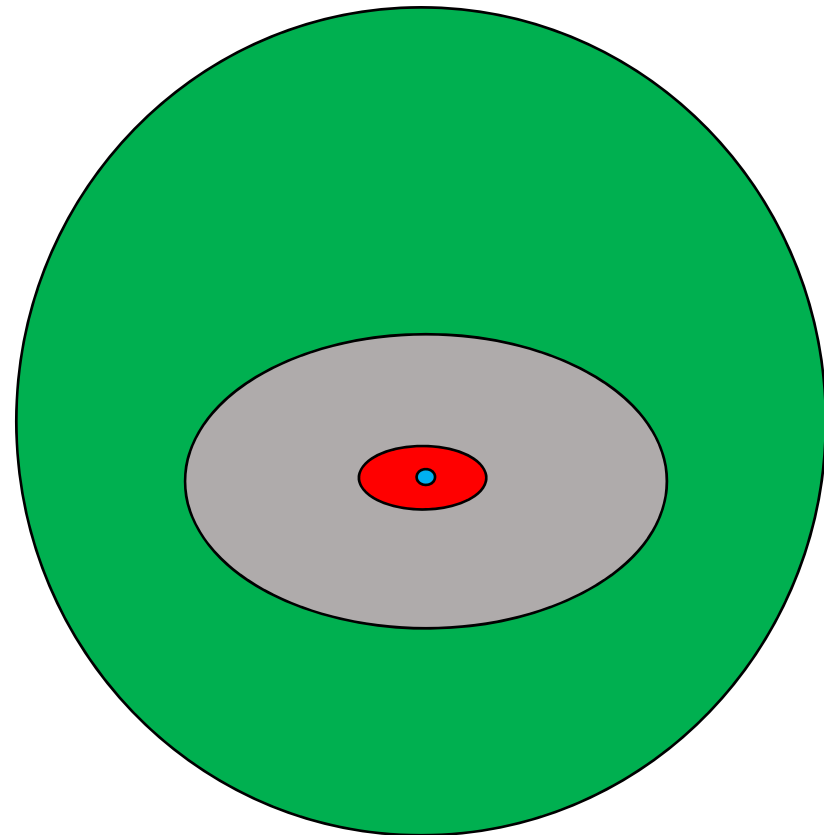
Ricerca di Base: 4036 (69%)	Ricerca genetica	512
	Ricerca di mutazioni	595
	Profili di espressione genica	294
	Correlazioni genotipo-fenotipo	383
	Studi funzionali in vitro	1047
	Modelli animali	492
	Studi di fisiopatologia umana	733
Sperimentazioni Precliniche: 480 (8%)	Terapia genica	181
	Terapia cellulare	91
	Sviluppo di farmaci	152
	Sviluppo di vaccini	31
	Sviluppo di strumenti e dispositivi	25
Ricerca Clinica: 676 (12%)	Studi clinici-osservazionali	448
	Studi epidemiologici	228
Sviluppo di diagnostici e biomarkers: 450 (8%)	Strumenti diagnostici/sviluppo di protocolli	301
	Sviluppo di biomarkers	149
Altro: 169 (3%)	Studi di sociologia della salute	80
	Studi di economia della salute	14
	Studi di sanità pubblica/servizi per la salute	75
Totale		5811

No. di progetti di ricerca sulle MR finanziati nei programmi FP7 e E-Rare

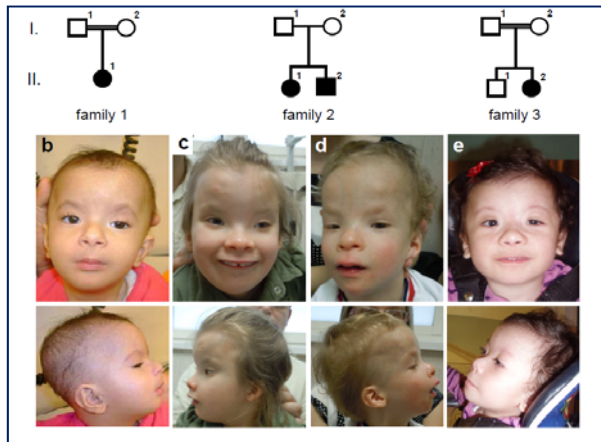


Ricerca genetica con tecniche di sequenziamento di seconda generazione

- Analisi di geni *target*
- Analisi *esomica* (*Whole Exome Sequencing - WES*)
- Analisi del trascrittoma (*Whole Transcriptome Analysis - WTA*)
- Analisi genomica (*Whole Genome Sequencing - WGS*)



Definire le basi biologiche delle malattie ultrarare/orfane con tecniche NGS



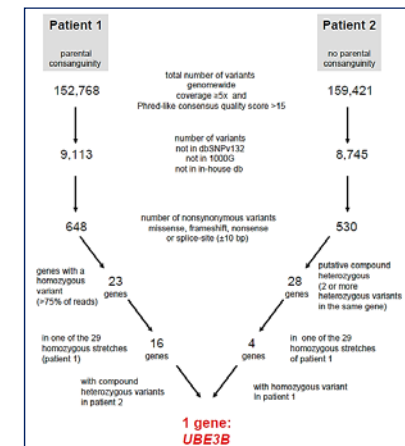
Blefarofimosi-ptosi-disabilità mentale
 BPIDS - OMIM 615057



Analisi esomica

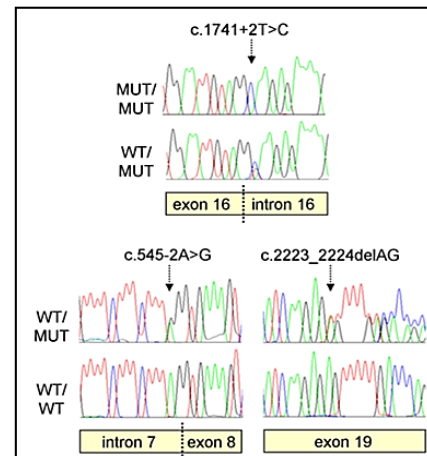


Analisi bioinformatica



Identificazione del gene-malattia

Validazione

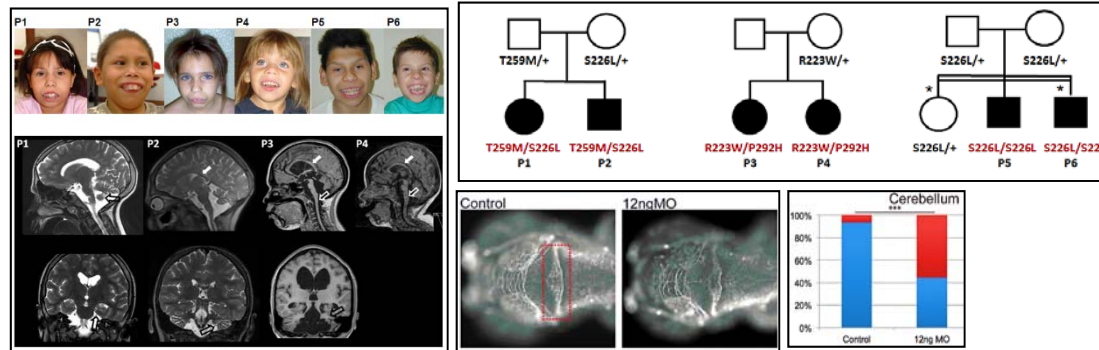


Identificazione della mutazione

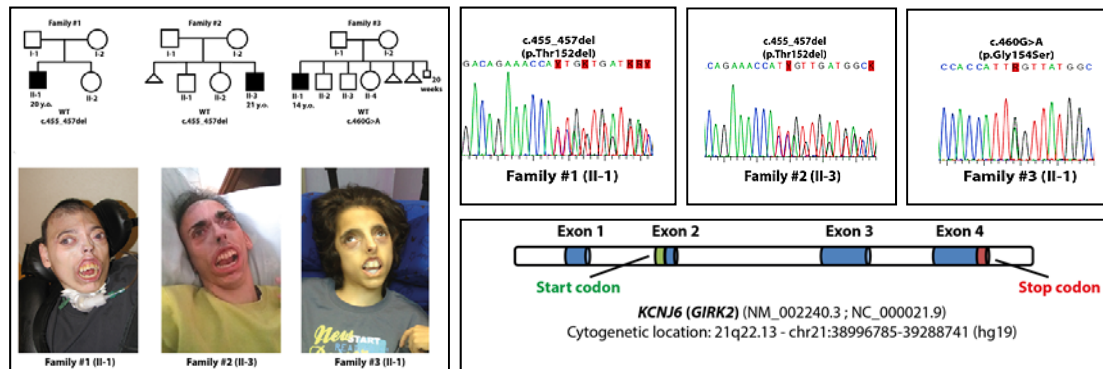


Localizzazione delle mutazioni patogenetiche

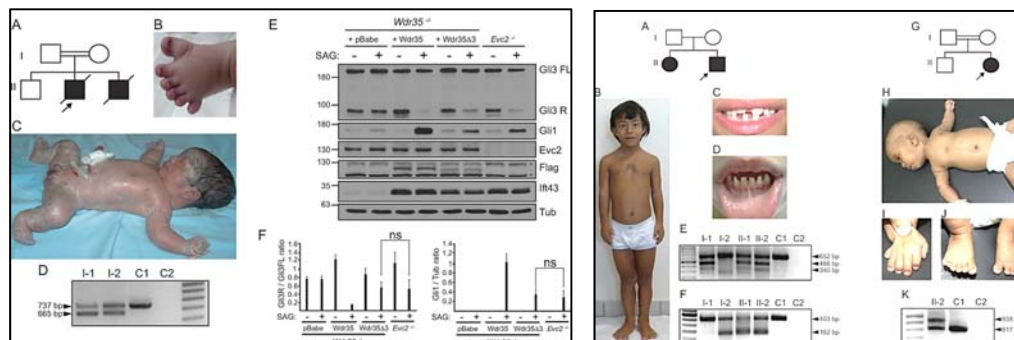
Definire le basi biologiche delle malattie ultrarare/orfane con tecniche NGS



Sindrome cerebello-facio-dentale & mutazioni di *BRF1*

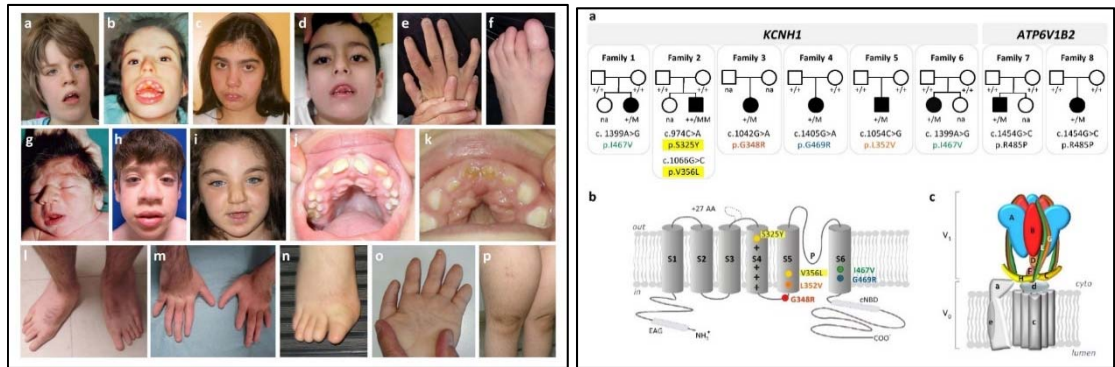


Sindrome di Keppen-Lubinsky (KPLBS, OMIM 614098) & *KCNJ6*

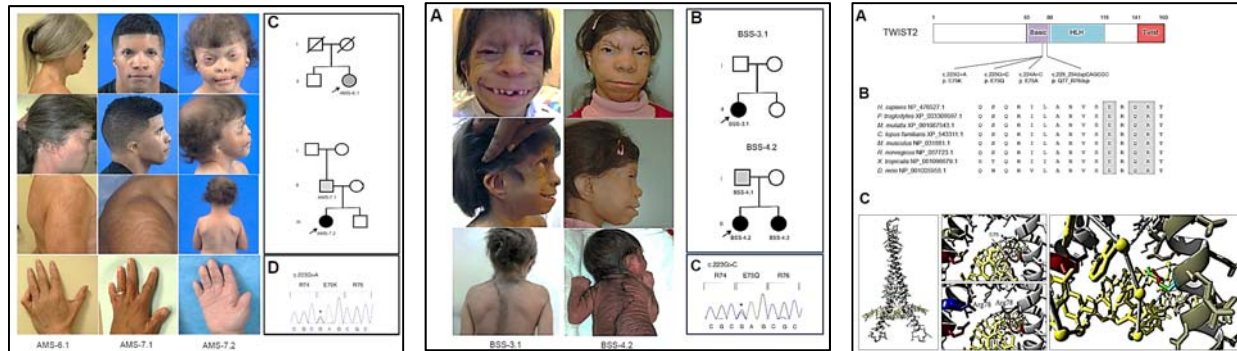


Sindrome di Ellis van Creveld (EVC, OMIM 225500) & gene *WDR5* (WD repeat containing protein 35)

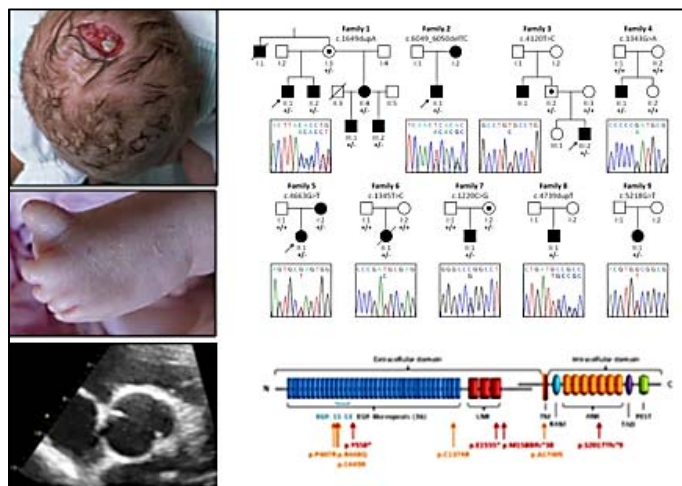
Definire le basi biologiche delle malattie ultrarare/orfane con tecniche NGS



Sindrome di Zimmermann-Laband (ZLS, OMIM 135500) & *KCNH1* (Potassium Voltage-Gated Channel, Subfamily H) & *ATP6V1B2* (subunit of vacuolar H⁺-ATPase)

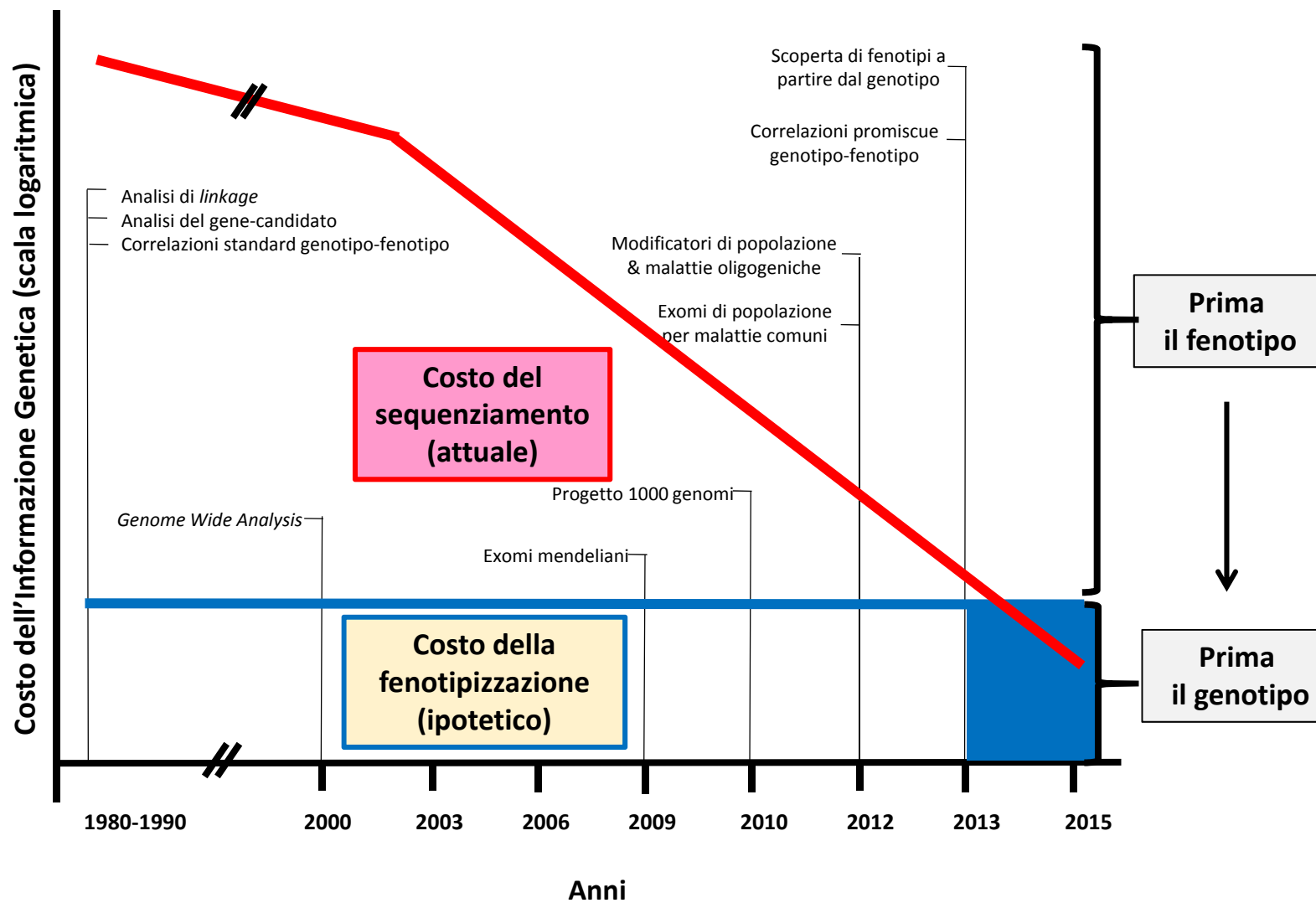


Sindrome ablefaria-macrostomia (AMS - OMIM 200110) & Barber-Say (OMIM 209885) & gene *TWIST2* (family *bHLH* transcription factor 2)



Sindrome di Adams-Oliver con CHD (AOS5, OMIM 616028) & *NOTCH1* (member of the Notch family of receptors)

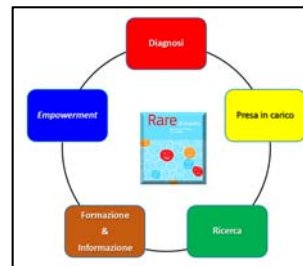
Un nuovo paradigma per le malattie rare/orfane: prima il genotipo



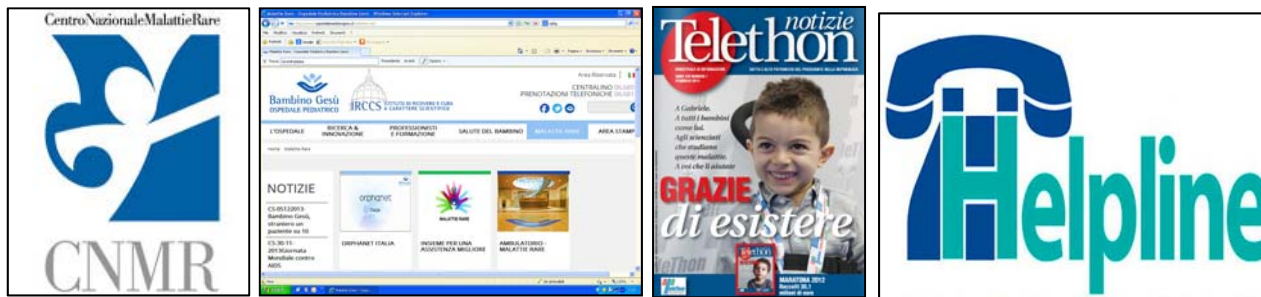
Database online



Informazione



Informazione istituzionale/Fondazioni ricerca/Help-lines, ecc.



Media/Eventi dedicati

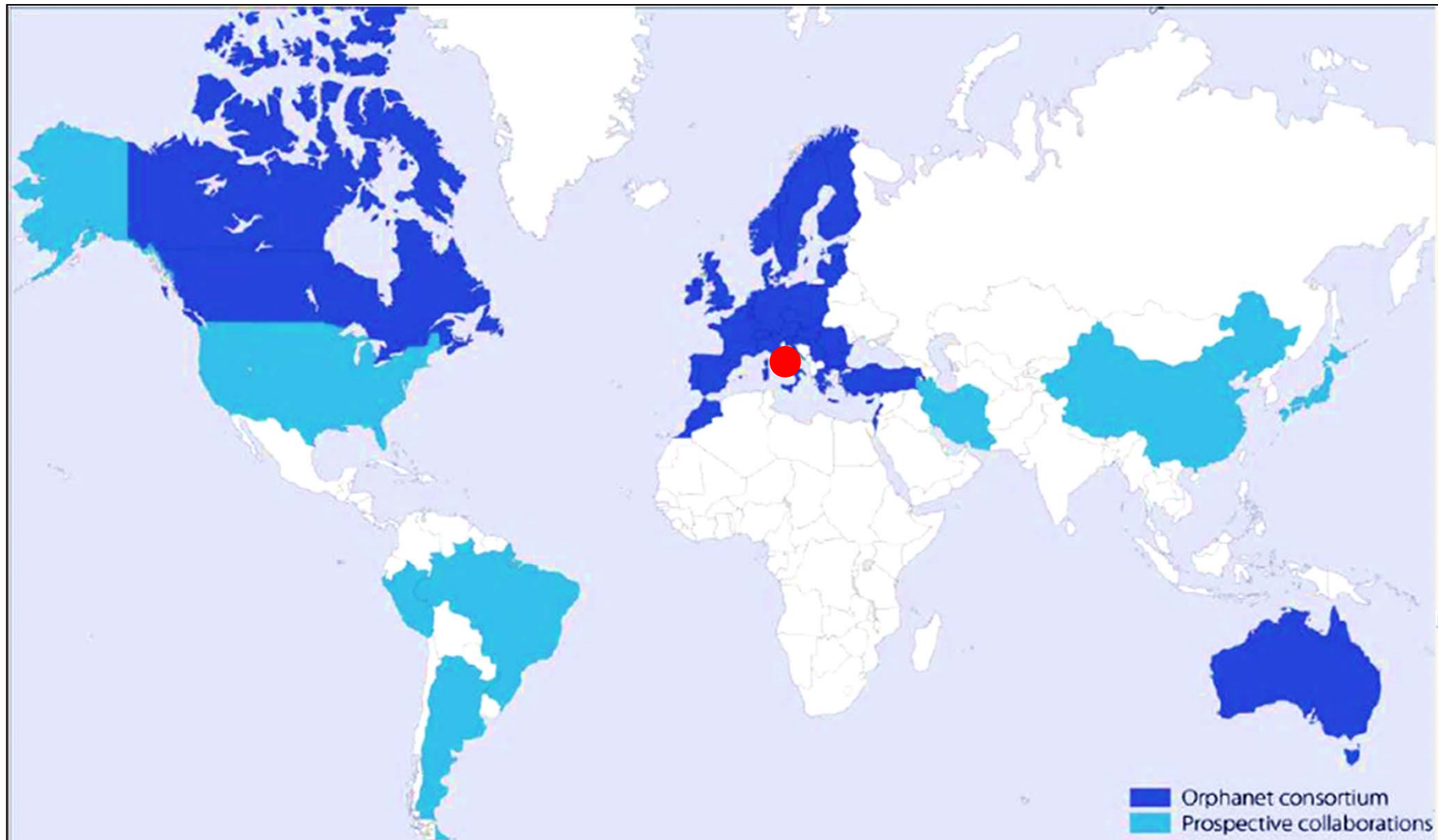


Associazioni/Federazioni dei pazienti



Informazione sulle malattie rare

orphanet



> 3.350
descrizioni di
malattie

> 330
associazioni
di pazienti

> 1.020
centri di
riferimento / consulenze
cliniche

> 6.700
malattie rare

> 1.600
sostanze

> 3.490
geni

> 820
progetti
di ricerca

> 4.320
test
diagnostici

> 3.000
professionisti

> 235
sperimentazioni
cliniche

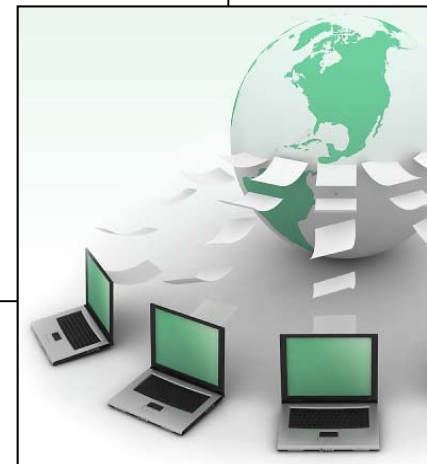
orphanet
Italia



Disseminazione di informazioni via *web*



- Collegamento transgeografico tra le persone che condividono la stessa malattia;
- *help lines*;
- supporti specifici fruibili dai pazienti e dalle loro associazioni;
- collaborazione tra i pazienti e i professionisti;
- telemedicina;
- minore discriminazione sociale e disparità di trattamento;
- percezione di appartenere alla comunità.



Formazione



Formazione universitaria e istituzionale



Eventi dedicati



Associazioni dei pazienti



Formazione a distanza (FAD)



Formazione dell'OPBG corsi FAD dedicati

Caratteri autosomici dominanti

Caratteri autosomici recessivi

Eredità atipica

I cromosomi umani:
tecniche di studio e aneuploidie

Patologia cromosomica: anomalie di struttura

Citogenetica molecolare

Principi mendeliani

Genetica medica: cenni storici

Sindrome di Down

Malattie rare

Test Genetici

Caratteri multifattoriali/malattie complesse

Corso di formazione a distanza
**Genetica Medica
generale**

> 11.000 studenti
> 8.000 hanno completato il Corso
> 85.000 crediti conferiti

Corso di formazione a distanza
**Approccio
alle Malattie Rare**

> 16.000 studenti
> 11.000 hanno completato il Corso
~ 250.000 crediti conferiti

Ostacoli & barriere alle malattie rare

- Diseguaglianze tra le diverse Regioni e i diversi Paesi;
- mancata diagnosi, errori nella diagnosi, ritardi nelle diagnosi;
- limitata disponibilità di linee-guida di buona pratica clinica;
- scarsa conoscenza dei medici delle malattie rare;
- eccessiva specializzazione, un limite all'approccio multidisciplinare;
- scarsa disponibilità di servizi dedicati ai bisogni dei malati rari;
- barriere alla mobilità dei pazienti con disabilità fisica;
- limitata disponibilità di fondi ed incentivi alla ricerca;
- ritardi della politica nel recepire i bisogni socio-sanitari dei malati rari.



Un modello per le malattie rare



“L’organizzazione ideale è come una corda formata da un intreccio di fili. Tanto più i fili sono intrecciati e robusti, tanto più la corda sarà capace di sostenere la crescita dell’organizzazione”.

*Stefano Zamagni
Gestire la strategia in Ospedale, Roma 28.10.2009*