

# RARE NEUROLOGICAL DISEASES OF CHILDHOOD

“WE TREAT THE CHILD TO TREAT THE ADULT”  
2 December 2010 – European Parliament – Brussels, Belgium



## SCIENTIFIC REPORT



## Gli Organizzatori



La **Fondazione BRAINS FOR BRAIN** è una Task Force Internazionale fondata nel 2007 da ricercatori, clinici di eccellenza e opinion leader nel settore neurologico, che hanno scelto di coalizzarsi nella lotta contro le malattie genetiche rare che colpiscono e danneggiano gravemente il cervello, in primo luogo quello dei bambini.

Oggi sono oltre 60 le Università coinvolte, distribuite in 12 Paesi Europei, oltre America, Australia, Brasile.

La Fondazione lavora a stretto contatto con i più importanti centri di ricerca e collabora con 10 rinomate industrie biotecnologiche ed è attivamente impegnata a sviluppare strategie terapeutiche innovative che possono anche essere applicate a patologie più comuni che colpiscono il tessuto cerebrale quali il morbo di Alzheimer e di Parkinson, i tumori cerebrali e la SLA.

La Fondazione Brains for Brain incoraggia attivamente le collaborazioni internazionali mirate e organizzate al fine di facilitare e promuovere la ricerca che mira a soddisfare le esigenze di pazienti affetti da malattie neurologiche.



L'**European Brain Council (EBC)** è un organismo di coordinamento formato da organizzazioni europee in neurologia, neurochirurgia, psichiatria e neuroscienze, nonché dalle organizzazioni dei pazienti e dall'industria. Rappresenta pertanto un vasto network multidisciplinare particolarmente idoneo a lavorare in stretta collaborazione con le Commissioni UE, il Parlamento Europeo e l'Organizzazione Mondiale della Sanità e altri.

L'EBC è stato fondato ufficialmente il 22 marzo 2002 a Bruxelles, e ha uffici a Bruxelles e Firenze.



Il "**Lysosomal Storage Disease (LSD) Patient Collaborative Network**" rappresenta e riunisce le persone colpite da malattie da accumulo lisosomiale nel Regno Unito. Il gruppo è composto da rappresentanti dell'Associazione per la Glicogenosi (UK), Associazioni di famiglie colpite dal morbo di Batten, Associazione Gaucher, Società per le Mucopolisaccaridosi (MPS Society), Associazione di Niemann-Pick (UK) e la



"Fondazione Salvare i Bambini attraverso lo screening" (UK). La missione del gruppo è di promuovere la conoscenza e l'interesse per le malattie da accumulo lisosomiali, migliorare lo standard delle cure e dell'assistenza, migliorare il benessere delle persone colpite, e costituire un forum in cui i membri possano discutere questioni d'interesse comune e contribuire allo sviluppo e alla diffusione di una corretta gestione del bambino malato. L'obiettivo principale è quello di avere potere di espressione per influenzare la politica nazionale.



## REGIONE DEL VENETO

La **Regione Veneto**, situata nella parte nord-orientale d'Italia, è divisa in sette province con circa 4,8 milioni di persone che vivono in 580 comuni (dati 2009). La Regione Veneto è un'organizzazione territoriale autonoma che, insieme alle altre 19 regioni italiane, lo Stato e le Province autonome, costituisce la Repubblica Italiana. La Giunta Regionale ha competenza legislativa e amministrativa nelle seguenti aree: organizzazione generale; servizi sanitari e sociali (istruzione, promozione di attività culturali, assistenza sociale, tutela alla salute, sport e tempo libero); sviluppo economico e assetto del territorio (opere pubbliche, approvvigionamento idrico, rete ferroviaria e stradale, urbanistica, tutela ambientale). Ad oggi il sistema universitario regionale è coinvolto in più di 150 progetti di ricerca finanziati dal 7° Programma Quadro.



## Introduzione

Il primo incontro sulle malattie neurologiche rare dell'infanzia "Curare i bambini per curare gli adulti" è stato preceduto da una conferenza stampa durante la quale il Deputato al Parlamento Europeo On. Amalia Sartori, il Dott. Maurizio Scarpa Vice Presidente della Fondazione Brains for Brain e l'Europarlamentare Britannico John Bowis hanno presentato alla stampa l'evento in programma anticipandone brevemente i contenuti.



### **Conferenza Stampa di presentazione del primo incontro sulle malattie neurologiche rare dell'infanzia "Curare i bambini per curare gli adulti"**

Da sinistra: L'Europarlamentare Britannico John Bowis, il Deputato al Parlamento Europeo On. Amalia Sartori, e il Dott. Maurizio Scarpa Vice Presidente della fondazione Brains for Brain.



## MALATTIE NEUROLOGICHE RARE DEL BAMBINO : I numeri del problema

- ✓ Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità 1 persona su 10 nell'arco della propria vita svilupperà una malattia neurologica grave. In Europa 50 milioni di persone soffrono di malattie neurologiche, 15 milioni delle quali di malattie neurologiche letali.
- ✓ Il costo sociale ed economico delle malattie neurologiche nella UE e' perciò enorme. Solo l'Alzheimer ha un costo di più di 300 milioni di euro all'anno.
- ✓ Le malattie rare colpiscono circa il 4-6% della popolazione Europea, considerando una definizione geografica di Europa questa percentuale ammonta a circa 33 milioni di individui.
- ✓ Il 70% dei pazienti colpiti da malattie rare è affetto da compromissione neurologica.
- ✓ La maggior parte di queste malattie rare colpiscono i bambini.
- ✓ La diagnosi, ed in special modo la diagnosi precoce sui bambini, la gestione clinica della malattia e le terapie rappresentano un grosso onere sociale.
- ✓ Le terapie disponibili sono poche e molto limitate. Molte terapie non possono raggiungere il cervello.
- ✓ Nonostante questo, gli sforzi comuni dell'Unione Europea, dei centri di ricerca pubblici e privati e dell'industria, hanno sviluppato strumenti sofisticati per accelerare la diagnosi e pianificare una terapia. Molto però deve ancora essere fatto in quanto ad oggi non esistono ancora terapie efficaci per il cervello.
- ✓ I nuovi approcci terapeutici in via di sviluppo potranno essere applicati anche per il trattamento delle patologie neurologiche dell'adulto (Alzheimer, Parkinson, SLA, sclerosi multipla,...)

*Per questa ragione l'On. Amalia Sartori, la "Brains for Brain" Foundation, lo European Brain Council, il Lysosomal Storage Disorder Network e la Regione Veneto, hanno organizzato questo incontro per offrire ai soggetti interessati un momento di discussione e uno scambio di punti di vista sulle strategie delle nuove ricerche, su come migliorare le terapie e sulla qualità della vita delle famiglie e dei pazienti affetti da malattie neurologiche rare.*





## **SINTESI**

L'On. Amalia Sartori in collaborazione con la Regione Veneto, la Fondazione Brains for Brain, European Brain Council e Lysosomal Storage Disorder Network ha promosso il primo incontro sulle malattie neurologiche rare dell'infanzia: "*Curare i bambini per curare gli adulti*" che si è svolto il 2 Dicembre 2010 a Bruxelles nella sede del Parlamento Europeo,

Al meeting hanno partecipato numerosi partecipanti tra cui i rappresentanti di circa 40 Università distribuite in 13 Paesi Europei oltre a rappresentanti , Usa, Brasile ed Israele, 22 esponenti politici, i portavoce di ben 13 organizzazioni scientifiche, 17 associazioni di famiglie e i rappresentanti di 10 industrie farmaceutiche leader nel settore delle biotecnologie.

Due i temi fondamentali affrontati dagli oratori, tutti rinomati scienziati e politici esperti sul tema salute e malattie rare:

- Tema 1: Il cervello e le malattie rare: le prospettive per il paziente
- Tema 2: Il cervello e le malattie rare: le prospettive per medici e scienziati

L'obiettivo principale dell'incontro è stato quello di evidenziare l'importanza della ricerca sulle malattie neurologiche rare rilevando la necessità di sviluppare nuove strategie per migliorare la terapia e anche la qualità di vita per i pazienti e le famiglie colpite da queste patologie.

Secondo l'Unione Europea una malattia è considerata rara quando ha una prevalenza nella popolazione dello 0,05%, ossia quando colpisce non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti. Si stima che in Europa le malattie rare colpiscano circa 30 milioni di persone. In particolare, in Italia, ogni anno, circa 1 bambino ogni 5000 è affetto da malattie neurodegenerative rare (1000 bambini l'anno), com'è stato dichiarato in apertura alla conferenza stampa cui hanno partecipato l'On. Amalia Sartori, l'Europarlamentare Britannico John Bowis ed il Vice-Presidente della Fondazione Brains for Brain Dott. Maurizio Scarpa.

Per molte malattie rare sia la diagnosi che il trattamento possono essere difficoltosi, sia per uno scarso e poco uniformemente distribuito livello di conoscenza medico-scientifica, e per il poco interesse che le case farmaceutiche spesso hanno nell'investire in ricerca e produzione di farmaci utilizzabili da pochissimi clienti.



Per tali motivi si parla di farmaci orfani, cioè di farmaci probabilmente abili alla terapia di una malattia rara, ma non prodotti per cause commerciali.

In particolare, le malattie neurologiche rare dell'infanzia rappresentano un serio problema di salute medica in Europa. La loro prognosi è infatti generalmente molto severa, con un'aspettativa di vita che spesso non supera i primi cinque-dieci anni, durante i quali i bambini affetti presentano un progressivo deterioramento delle capacità psicomotorie e neurologiche che li costringe ad una vita non autonoma e spesso di tipo vegetativo. Ciò determina un forte impatto a livello familiare, sociale e sanitario. Ad oggi non esiste ancora una terapia efficace e pertanto è essenziale promuovere la conoscenza di queste condizioni in Europa e investire nella ricerca per sviluppare cure adeguate.

Perciò lo scopo fondamentale della conferenza è stato quello di riunire le parti interessate per favorire un momento di discussione e confronto e per costituire uno sforzo comune per generare nuove strategie di ricerca efficaci. Ricercatori, scienziati, clinici, portavoce delle associazioni di famiglie e industrie farmaceutiche, politici e rappresentanti dell'UE hanno tutti unitamente espresso il loro sostegno e la loro adesione, affinché la Task Force Internazionale da loro creata e costituitasi nella Fondazione Brains for Brain per una lotta coalizzata contro le malattie genetiche rare possa allargarsi e attirare l'attenzione di altri esperti che lavorano in altri settori. Solo in questo modo, unendo le conoscenze e le esperienze provenienti da aree di ricerca diverse, sarà possibile sviluppare nuove ed efficaci terapie per la neurodegenerazione caratteristica delle malattie neurologiche rare dei bambini, aprendo contemporaneamente scenari altrettanto simili e utili per le patologie neurodegenerative dell'adulto quali Parkinson e Alzheimer che presentano caratteristiche e meccanismi fisiopatologici analoghi.

I partecipanti alla conferenza hanno quindi approvato e sottoscritto una dichiarazione di principi per aumentare la ricerca sulle malattie rare e migliorare la loro diagnosi precoce e il loro trattamento. L'iniziativa nasce da un recente annuncio della Commissione Europea, che destinerà più di 100 milioni di euro per la ricerca e l'innovazione sulle malattie rare per il 2011 nell'ambito del 7° Programma Quadro per la ricerca. Questo è da parte dell'UE il più grande finanziamento finora stanziato dedicato al singolo tema delle malattie rare.

La conferenza si è svolta in un'atmosfera vivace e partecipativa, non sono mancate domande ed interventi per approfondimenti, l'attenzione da parte della platea è sempre stata altissima.



## RINGRAZIAMENTI



Gli organizzatori ringraziano **Shire Human Genetic Therapies** per aver sostenuto questo incontro.

Desiderano inoltre ringraziare il **Professor Edmond Wraith**, Manchester, UK, per il suo importante contributo a tale iniziativa e per il continuo sostegno fornito nel corso degli anni. Si ringraziano tutti i pazienti e le famiglie colpite da malattie rare e disturbi neurologici per il loro entusiastico sostegno e partecipazione allo sforzo comune per sviluppare nuove e più efficaci terapie per queste patologie.





## CONTENUTO SCIENTIFICO



Moderatore del meeting è stato il **Dott. Michael D. Rogers**, consulente internazionale indipendente per i temi di rischio, etica e diritto. Il Dott. Rogers vanta numerose collaborazioni con il mondo accademico, fondazioni ed imprese private. E' stato in precedenza consigliere all'Ufficio di Presidenza del Consiglio per le Politiche Europee in sede alla Commissione Europea per il tema di scienza ed etica. Ha pubblicato una serie di articoli sul ruolo del principio di precauzione nella gestione del rischio tecnologico in condizioni di incertezza scientifica.

## APERTURA DELLA CONFERENZA



L'On. **Amalia Sartori** ha aperto la conferenza ringraziando in particolare la Fondazione Brains for Brain per aver fortemente contribuito alla realizzazione dell'evento in programma insieme a Regione Veneto ed EBC. L'On. Sartori ha evidenziato come solo con un'attività di ricerca scientifica continua ed instancabile, possiamo pensare di dare una risposta a migliaia di bambini che soffrono di queste patologie, risposte che domani potranno essere traslate anche a molti adulti. La ricerca sulle patologie rare non è, infatti, fine a se stessa ma può avere un effetto positivo su tutta la comunità, fornendo risposte terapeutiche per altri tipi di malattie e offrendo benefici in termini di salute e risparmio economico per l'intera società. Ad esempio, attraverso lo studio delle patologie neurologiche infantili si potranno scoprire nuove cure per le malattie che colpiscono gli adulti quali il morbo di Parkinson, l'Alzheimer o la Sclerosi Multipla. Da qui il senso del titolo della conferenza di "Curare i bambini per curare gli adulti". "L'UE sta già sostenendo questo campo di ricerca ma serve comunque maggiore attenzione alle malattie neurologiche rare da parte di UE e Stati membri", ha sottolineato l'On. Sartori.

L'On. Sartori, parlando degli interventi che l'UE sta mettendo in campo, ha poi indicato come le istituzioni europee, attraverso la Comunicazione della Commissione del novembre 2008 e la Raccomandazione del Consiglio del giugno 2009 hanno definito che tali patologie costituiscono una minaccia per la salute dei cittadini europei e che la sperimentazione nel campo delle malattie rare deve essere prioritaria. Le malattie rare sono state una delle priorità del 6° programma quadro di ricerca e continuano ad esserlo anche nel 7° mediante finanziamenti specificamente dedicati in



questo settore per sviluppare nuovi strumenti diagnostici e nuove terapie mediante strategie multinazionali, coordinate e miranti al raggiungimento di obiettivi concreti. In particolare è stato enunciato che più di 639 milioni di euro sono stati messi a disposizione dall'UE per finanziare più di 33 progetti e 120 ricerche di piccola scala nel periodo 2002-2009. E nel 2011 la Commissione ha già destinato altri 100 milioni di euro all'interno del 7<sup>o</sup> PQ.

L'On. Sartori ha poi sottolineato che la legislazione che regola le attività nel campo delle malattie rare è però molto frammentata e poco organizzata a livello comunitario. La Commissione si è perciò proposta di definire una strategia comunitaria globale che consenta agli Stati membri di operare efficacemente per il riconoscimento, la prevenzione, la diagnosi, il trattamento, la cura e la ricerca nel campo delle malattie rare in Europa. L'Onorevole ha poi osservato che un'azione efficace contro le malattie rare presuppone una strategia generale coerente, in grado di sfruttare le scarse e a volte disperse risorse, grazie a uno sforzo europeo comune, in modo coordinato e ben definito e a tal proposito ha menzionato il ruolo delle iniziative che l'UE ha messo in campo.

Una prima iniziativa importante a questo fine è il progetto EUROPLAN ([www.europlanproject.eu](http://www.europlanproject.eu)) finanziato dalla Commissione Europea (DG SANCO), che mira a fornire un insieme di metodologie, di procedure, di casi di studio e di indicatori per aiutare ciascuno Stato Membro a definire il proprio piano nazionale per la lotta alle malattie rare. Gli obiettivi di questo progetto sono di stimolare la discussione e arrivare ad un consenso sull'importanza delle strategie nazionali in quest'ambito, promuovere l'adozione di piani nazionali, oltre a fungere da strumento di supporto per gli Stati membri nel definire obiettivi ed azioni utili a questi fini. La raccomandazione del Consiglio UE del giugno 2009 ribadisce la necessità che per la fine del 2013 i piani nazionali dovranno essere attuati.

A ciò si affianca la costituzione della rete europea sulle malattie neurologiche pediatriche rare, cofinanziata dal programma comunitario per la salute pubblica. Il network mette insieme i pazienti e le loro famiglie, le organizzazioni di pazienti, i gruppi di ricerca e le parti interessate per migliorare le diagnosi, identificare i bisogni dei pazienti e fornire informazioni sulle più importanti patologie neurologiche infantili. Questa iniziativa affianca Orphanet ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)), un portale multilingue gratuito sulle malattie rare e i medicinali orfani, già da qualche tempo attivo, che contiene informazioni su oltre 5000 malattie e mira a migliorare la qualità dell'assistenza medica e fornire servizi specializzati a pazienti, medici e operatori sanitari.

L'On. Sartori ha poi terminato il proprio intervento osservando che solo promuovendo ed incoraggiando la ricerca e migliorando l'accesso ai medicinali orfani (cosiddetti perché l'industria



farmaceutica ha poco interesse economico a sviluppare e commercializzare prodotti destinati soltanto a pochi pazienti) avremo reali e concrete speranze di riuscire a curare questo tipo di malattie.



Il Dott. **Stefano Beltrame**, Consigliere diplomatico della Regione Veneto, ha dato il benvenuto portando anche i saluti dell'On. Luca Zaia, governatore della Regione Veneto, che fortemente supporta il tema Salute nel Veneto e ha ringraziando nuovamente i promotori dell'evento per l'ottima organizzazione e l'alto profilo, non solo scientifico ma anche politico, dell'incontro.



**Mary G Baker**, portando i saluti da parte dell'European Brain Council di cui è Presidente, si è congratulata con il Dott. Maurizio Scarpa per il forte impegno e la sconfinata passione che lo spinge a compiere sempre un ottimo lavoro in tema di malattie neurologiche pediatriche.



Il Dott. **Maurizio Scarpa**, Vice-Presidente della Fondazione Brains for Brain, in apertura ha dichiarato che dati statistici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità riportano che il 10% della popolazione durante il corso della propria vita svilupperà una patologia neurologica che colpisce il cervello. Di queste un 70% è determinato da malattie genetiche ed in particolare circa il 50% è rappresentato da malattie neurologiche gravi e letali. Ad oggi non esistono terapie in grado di curare queste patologie e quindi il Dott. Scarpa ha ribadito l'importanza dell'incontro tenutosi al Parlamento di Bruxelles mediante il quale il gruppo (formato da ricercatori, clinici e scienziati appartenenti a ben 60 Università distribuite in 13 Paesi Europei oltre a Australia, Usa, Brasile ed Israele, 22 esponenti politici, portavoce di ben 13 organizzazioni scientifiche e 17 associazioni di famiglie e i rappresentanti di 10 importanti industrie farmaceutiche) si presenta all'Europa per dimostrare il proprio impegno a prendersi cura dei bambini affetti dalle malattie rare. Ha poi proseguito affermando gli obiettivi fondamentali della giornata:



- Riconoscere il crescente interesse della Commissione dell'Unione Europea per le patologie rare e neurologiche.
- Dimostrare lo scopo comune delle associazioni di familiari, dell'industria biotecnologica e farmaceutica, della comunità scientifica a stimolare l'interesse per le malattie neurologiche rare.
- Dimostrare come le più comuni malattie neurodegenerative dell'adulto potranno beneficiare dei risultati delle ricerche condotte sulle malattie rare nell'infanzia.
- Presentare una dichiarazione di collaborazione per stimolare nuove iniziative aperte ad esperti che lavorano anche in altri settori, per aumentare la consapevolezza e la visibilità, e per accelerare con uno sforzo comune lo sviluppo della terapia.

Il Dott. Scarpa ha poi concluso il proprio intervento ringraziando ancora una volta l'On. Sartori per aver appoggiato la realizzazione della conferenza.



L'Europarlamentare Britannico **John Bowis** ha tenuto una lettura magistrale dal titolo "CERVELLO, MALATTIE RARE E SISTEMA SANITARIO EUROPEO". In apertura ha spiegato come le malattie rare per definizione non colpiscono molte persone, ma poiché nel mondo complessivamente sono state stimate circa 6000 patologie rare, è semplice comprendere come seppur rare singolarmente, queste malattie complessivamente colpiscono un gran numero di persone e siano responsabili di perdite incalcolabili in termini di salute fisica, salute comportamentale e condizione socioeconomica. Così per semplificare il concetto possiamo dire che rare non significa poche, ha detto L'On. Bowis che ha poi fatto notare come nel Regno Unito siano 3,5 milioni le persone colpite da malattie rare di cui un 70% sono di origine neurologica. In particolare ha chiarito che non dobbiamo pensare alle malattie neurologiche solo come a quelle a sviluppo tardivo nell'anziano in quanto esistono molte altre patologie neurologiche che si manifestano precocemente nei primi anni di vita del bambino. In particolare ha poi osservato come il 30% dei ragazzi affetti da patologie rare muoia entro i 5 anni di vita ([www.rare-disease.org.uk](http://www.rare-disease.org.uk)), sottolineando pertanto l'importanza di allocare risorse per poter curare i



numerosi e svariati sintomi e mettere a punto terapia e linee guida per un corretto management. È stata ribadita l'importanza di una diagnosi precoce che permetta ai pazienti di migliorare la loro aspettativa e la qualità di vita, e di controllare meglio l'evoluzione della loro malattia e consentire così ai bambini affetti di diventare adulti.

L'On Bowis ha esordito, inoltre, che non c'è benessere senza salute e ha sottolineato il dovere che ha l'Europa di comprendere e riconoscere l'onere enorme per i pazienti, le famiglie, la comunità, il sistema sanitario nell'affrontare queste tipo di patologie. Occorre sostenere la ricerca per accorciare il divario tra le necessità dei pazienti e dei loro familiari e la nostra incapacità, individuale e collettiva a rispondere a tali esigenze. Ha poi concluso il suo intervento esprimendo il proprio personale coinvolgimento sul tema: "Ho un nipotino affetto da una malattia rara e conosco le preoccupazioni, le speranze e il lavoro di chi si occupa di lui, conosco il coraggio di questo bambino di 5 anni nell'affrontare le sue giornate e la fiducia che riesce a trasmettere alla famiglia e so che noi oggi possiamo fare la differenza, *the sooner the better*".

Si è quindi passati a discutere il primo tema in programma: **Il cervello e le malattie rare: le prospettive per il paziente**



Il Presidente dell'EBC, Dott.ssa **Mary G. Baker**, ha discusso in maniera incisiva sulla necessità di promuovere la consapevolezza delle malattie neurologiche in Europa e consentire il dialogo tra scienza e società. "La vita è un viaggio", ha detto la Dott.ssa Baker, "E avete bisogno di compagni di viaggio - quelle persone che ti fanno sentire che non sei solo".

Ha inoltre evidenziato come una delle principali priorità di ricerca nel campo delle malattie neurologiche rare sia quello di superare la barriera emato-encefalica. Questo è un obiettivo comune a molti altri studi di ricerca su disturbi neurologici più comuni come il morbo di Parkinson e rimarcando l'esigenza di collaborazioni tra gruppi disciplinari diversi.

La Dott.ssa Baker ha poi introdotto brevemente la figura di C. Lavery, madre di un bambino cui è stata diagnosticata una malattia grave esortandola a spiegare al pubblico come ha vissuto questa sua personale esperienza.







**Christine Lavery**, Amministratore Delegato della Società Inglese per la Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini (MPS Society), con la relazione intitolata "VIVERE CON UNA PERSONA COLPITA DA UNA MALATTIA RARA: IMPATTO SULLA FAMIGLIA E GLI ASSISTENTI CHE SE NE PRENDONO CURA" ha raccontato la propria personale testimonianza di genitore al cui figlio di soli 18 mesi è stata diagnosticata una malattia rara, ereditaria e grave, dall'esito fatale: la sindrome di Hunter, altrimenti conosciuta come Mucopolisaccaridosi II o MPS II. Ha descritto la devastante esperienza vissuta e di come questa le abbia cambiato la vita. Ha narrato il proprio stato di smarrimento nell'affrontare una condizione di cui nessuno aveva mai sentito parlare prima e di cui purtroppo spesso anche lo stesso personale medico e i servizi locali erano all'oscuro. Ha descritto la disperazione provata che l'ha spinta a cercare un dialogo ed un confronto con altri genitori nelle medesime condizioni, ma data la rarità della patologia non è certo stata cosa facile dal momento che nessuno sapeva dare loro indicazioni in tal senso. Passo dopo passo, grazie anche ad una pubblicazione su un giornale, la signora Lavery insieme al marito ha riscontrato che erano ben 40 nel Regno Unito le famiglie che condividevano questa triste condizione e così è nata l'idea e la volontà di costituire un'associazione che desse sostegno alle famiglie prima, durante e dopo la fase critica della patologia. La Società Inglese per la Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini oggi rappresenta un'ancora di salvezza per gli oltre 1000 pazienti e le loro famiglie in quanto fornisce informazioni aggiornate sulle specifiche malattie, supporto individuale e assistenza sociale, indicazioni per accesso a centri specializzati ove operano medici esperti e qualificati in grado di garantire opzioni di trattamento avanzate e, in caso, accesso alle sperimentazioni cliniche.

La Sig. Lavery ha evidenziato come la Società Inglese per la Mucopolisaccaridosi e Malattie Affini abbia svolto un ruolo attivo nella creazione di un centro specialistico per le mucopolisaccaridosi a Manchester, nel Regno Unito, sotto la guida del professor Ed Wraith, leader del settore nella gestione di queste malattie. Ha inoltre messo in risalto il ruolo vitale che la Società per la mucopolisaccaridosi sta svolgendo nel cercare di ispirare anche i professionisti locali a essere interessati a queste malattie. La Società ha infatti collaborato a fianco del Dipartimento di Salute Nazionale "Department of Health National Specialist Commissioning Advisory Group (NSCAG)" al fine di fornire ai pazienti l'accesso a centri specializzati nonché la possibilità di disporre di un trattamento adeguatamente finanziato. Ha poi mostrato quale sia l'impegno della società nel reperire e mettere a disposizione finanziamenti per la ricerca utili a facilitare e promuovere



progressi in ambito clinico e lo sviluppo di nuove terapie. Infatti, la Società negli ultimi 15 anni ha già stanziato finanziamenti per una somma superiore ai 5 milioni di sterline. Tuttavia, le organizzazioni dei pazienti da sole non possono fornire finanziamenti sufficientemente adeguati in termini economici e pertanto la Signora Lavery ha spiegato che la collaborazione con il governo, il Parlamento Europeo e l'industria è assolutamente necessaria per sostenere ulteriori progressi in questo ambito di ricerca, confermando l'importanza di lavorare con altri settori e creare un partenariato per condividere le esperienze ed imparare gli uni dagli altri. Anche se le patologie nell'adulto e nel bambino sono infatti diverse ci sono delle caratteristiche e degli aspetti fisiopatologici in comune che potrebbero essere condivisi. Ha poi terminato il proprio intervento sollevando il tema della cosiddetta ricerca sociale volta a individuare e rispettare i diversi bisogni dei bambini affetti da queste rare patologie neurologiche e delle loro famiglie che sicuramente necessita di essere ampliato.



**La Dott.ssa Yolande Avontroodt**, membro onorario del parlamento Belga e sindaco di Shilde, ha tenuto un discorso sulla politica Belga e su come il Belgio cerchi di portare una risposta ai pazienti colpiti dalle patologie neurologiche rare elencando in particolare le 3 azioni principali a tal fine predisposti:

1. Relazione al Parlamento. La relazione, proposta dalla Dott.ssa Avontroodt al Parlamento Belga nel 2006 e successivamente approvata nel 2009 poneva i seguenti obiettivi fondamentali:
  - Coinvolgere maggiormente i pazienti alla partecipazione politica perché costituiscono gli attori principali
  - Costituire un gruppo direttivo di pilotaggio per le malattie rare e i farmaci orfani
  - Costituzione di un piano d'azione a livello nazionale
  - Sviluppo di nuove terapie
  - Scambio di informazioni sulle malattie rare attraverso reti e network
  - Costituzione di centri di riferimento nazionali ed internazionali.
2. Relazione a livello nazionale sulla politica per le malattie rare e i farmaci orfani. La relazione è stata prodotta dal Centre for Knowledge and Health Technology Assessment



che ha chiesto l'attivazione di una procedura per la registrazione efficiente dei farmaci orfani, la messa a punto di un valido database epidemiologico più completo, la creazione di uno sportello di registrazione centralizzata per i farmaci orfani e ha suggerito azioni per il controllo del bilancio basate sulla scelta di terapie che migliorano la qualità di vita delle persone. In particolare ha sottolineato l'importanza di creare un desk centrale di registrazione, infatti in Belgio ci sono 18 commissioni diverse che si occupano tutte dei farmaci orfani e ha quindi evidenziato l'opportunità e la volontà di congregarle tutte in un'unica commissione.

3. Costituzione di un piano nazionale che si occupa delle malattie rare. Il piano ha tre azioni fondamentali: istituire una competenza clinica e fungere da centro di coordinamento, dare più potere e considerazione al singolo paziente garantendo la disseminazione delle informazioni al pubblico in generale ed assicurare una migliore diagnosi, trattamento e gestione di queste patologie. L'infrastruttura e l'organizzazione necessaria per il piano nazionale è già completa. Ha spiegato come attualmente si stia provvedendo a mettere a punto le varie azioni e a uniformandole secondo quanto anche predisposto per i piani nazionali per il cancro e malattie croniche. L'On. ha dichiarato che il Belgio avrà pienamente operativo il proprio Piano Nazionale per le malattie rare e i farmaci orfani nel 2011.



Il Professor **François Jm Eyskens**, medico direttamente coinvolto nella cura dei bambini affetti da malattie da accumulo lisosomiale, ha discusso il tema "MALATTIE RARE: IL MEDICO È NELLA POSIZIONE MIGLIORE PER COLLEGARE LA SCIENZA E IL PAZIENTE". Il Prof. Eyskens ha accentuato l'importanza del rapporto medico-paziente asserendo che molte delle patologie neurologiche rare sono oggi curabili o comunque trattabili. Ha quindi elencato le opzioni di trattamento per le malattie neurologiche rare che sono:

- Il trapianto allogenico di cellule ematopoietiche / trapianto di cellule staminali (trapianto di midollo osseo) per la **fase (Pre) sintomatica**
- Terapia enzimatica sostitutiva (ERT)
  - Sistemica (Pre) sintomatica
  - Intratecale



- Terapia di riduzione del substrato (SRT)
- Terapia Chaperonica (studi clinici)
- Terapia genica
- Terapie di sostegno
- Cure palliative

Ha poi mostrato quanto sia importante effettuare una diagnosi precoce e trattare nella fase pre-sintomatica della malattia al fine di stabilizzare o comunque rallentare la progressione della patologia, dando comunque aspettative quanto più possibile realistiche al paziente ed alla sua famiglia. Tuttavia, la diagnosi non è certo il solo problema che deve essere affrontato dai soggetti affetti da malattie rare e/o dai loro familiari. E' determinate che il paziente, o chi per lui, sia correttamente informato sulla malattia, sul suo decorso, e nel caso di malattia rara su base genetica, sulle sue modalità di trasmissione; inoltre è necessario che il paziente venga indirizzato al centro più qualificato per la corretta terapia. Il Dott. Eyskens ha poi terminato il proprio intervento evidenziando che come medico non si può lavorare da soli ma è opportuno comunicare e scambiare esperienze con la comunità scientifica, i vari istituti di ricerca, le associazioni private, gli enti usufruendo delle reti e dei network oggi disponibili.

Si è quindi passati a discutere il secondo tema in programma: **Il cervello e le malattie rare: le prospettive per il medico e lo scienziato**



Il **Prof. Frits Wijburg** purtroppo non è riuscito a presenziare all'incontro e la relazione in programma intitolata "L'ONERE DELLA DIAGNOSI DELLE MALATTIE NEUROLOGICHE RARE: IMPLICAZIONI MEDICHE ED ETICHE" è stata esposta dal **Dott. Maurizio Scarpa**.

È stato innanzitutto evidenziato che ad oggi si conoscono circa 5000 diverse malattie rare di cui oltre 400 sono malattie neurologiche pediatriche che coinvolgono il sistema nervoso centrale. Molte di queste patologie hanno un decorso progressivo inesorabile che porta a gravi handicap mentali e motori, demenza e morte precoce. Per queste patologie i meccanismi fisiopatologici responsabili della neurodegenerazione non sono ancora ben noti e questo frena lo sviluppo di terapie in grado di modificare efficacemente il decorso inesorabile della patologia. Lo



sviluppo tecnologico facilita lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche ed in particolare un grosso aiuto deriva dalle cosiddette discipline "omiche" quali:

- La genomica che è una branca della biologia molecolare che si occupa dello studio del genoma degli organismi viventi. È stato stimato che dei  $\pm 23,000$  geni contenuti nel genoma umano più di 13,000 sono espressi nel cervello. La genomica è stata affiancata recentemente da nuove branche della biologia ad essa affini per modalità di approccio alla ricerca per poter studiare non solo i geni ma anche le loro funzioni:
- La Metabolomica che è una branca della biochimica che si occupa del metabolismo, individuando ad esempio la quantità di diversi metaboliti con raffinate tecniche biochimiche quali la spettrometria di massa, nonché l'attività degli enzimi.
- La Proteomica che si occupa dell'insieme di tutte le proteine di un organismo, con l'obiettivo di determinarne la sequenza, la funzione, la struttura tridimensionale e le interazioni. I progressi tecnologici nelle strategie diagnostiche

Purtroppo, nonostante lo studio dei geni, dei metaboliti e delle proteine permetta una diagnosi ed una prognosi più accurata, rimane il problema di arrivare a formulare una diagnosi precoce e la mancanza di terapie efficaci. Oggi molto spesso la diagnosi avviene, infatti, in una fase ormai avanzata della patologia cui fa seguito la sola possibilità di fornire terapia di supporto e cure palliative. Si comprende quindi l'importanza di effettuare una diagnosi nella fase asintomatica della malattia al fine di frenarne quanto più possibile il decorso e la necessità di avviare screening neonatali.

Il fatto che queste patologie siano precedute da una fase asintomatica in cui il bambino è apparentemente sano e normale crea inoltre ulteriori problemi etici in quanto spesso prima che si manifestino i sintomi e nasca il sospetto di questa patologia la famiglia potrebbe aver già avuto altri bimbi e poiché esiste una probabilità del 25% di recidiva, il rischio è che nella stessa famiglia si abbiano più casi di bimbi ammalati. Si comprende quindi la necessità di una diagnosi precoce e l'importanza di comunicare quanto prima alle famiglie tali rischi fornendo loro test prenatali durante le gravidanze successive.

Il grosso problema etico nasce dal fatto di poter oggi fornire una diagnosi ma non avere una terapia completamente efficace e quindi la possibilità di fornire ai pazienti e alle loro famiglie una prognosi favorevole. Lo screening neonatale potrebbe essere una grande risorsa, tuttavia è





considerato ammissibile solo se vi è una terapia efficace disponibile che oggi ancora non possediamo. Per colmare questo gap si deve assolutamente spingere la ricerca avviando studi clinici che arruolino pazienti da tutta l'Europa (studi "multicentrici") ed effettuando comparazioni tra diverse piccole popolazioni.



**Il Prof. Tony Futerman** dell'Istituto Weizmann in Israele, ha parlato dell'impatto delle malattie lisosomiali sulle funzioni cerebrali sottolineando l'importanza di comprendere i meccanismi fisiopatologici responsabili della neurodegenerazione per poter sviluppare nuovi farmaci.

Ha spiegato che le malattie lisosomiali comprendono un gruppo di più di 40 diverse malattie ereditarie con un'incidenza complessiva di 1:5000 causate dalla mancanza di attività di specifici enzimi degradativi e dal conseguente accumulo di metaboliti nei lisosomi.

Ha raccontato come a volte le più grandi scoperte nascono proprio da eventi fortuiti, ed infatti così è stato per il suo gruppo di lavoro quando 10 anni nel corso di uno studio di ricerca su topo volto a comprendere perché le cellule nervose del cervello di pazienti affetti da malattie lisosomiali siano danneggiate, ha clamorosamente messo a punto un modello cellulare della forma della malattia di Gaucher che lo ha poi portato a scoprire che il calcio gioca un ruolo chiave nella funzionalità delle cellule nervose. Il team del Prof. Futerman osservò, infatti, che la funzione del calcio è anormale nei pazienti affetti da alcune patologie da accumulo lisosomiale quali Gaucher di Tipo 2 e di Tipo 3, Tay Sachs e Niemann-Pick suggerendo quindi che un'alterata omeostasi del calcio nei neuroni può essere uno dei meccanismi responsabili di queste patologie.

Il Prof. Futerman ha sottolineato che i successi della sua ricerca sono dovuti anche al finanziamento da parte di una famiglia californiana che ha perso un bimbo a causa di una grave malattia rara (Gaucher) e che ha poi deciso di istituire un fondo per sostenere la ricerca, al fine di migliorare la comprensione di queste patologie e supportare un laboratorio che potesse far fronte ai tre grossi problemi in tema di malattie rare:

- Mancanza di cure
- Mancanza di terapie
- Mancanza di informazioni sui meccanismi fisiopatologici

Proprio grazie a questi aiuti economici il laboratorio del Prof. Futerman ha potuto sviluppare ulteriormente la propria area di ricerca arrivando a definire la struttura tridimensionale dell'enzima responsabile della patologia di Gaucher. Questa scoperta dimostra che la ricerca scientifica di



base può essere tradotta in forme efficaci di intervento terapeutico in quanto pone le basi per poter somministrare dall'esterno l'enzima mancante alle persone affette da questa patologia (Terapia enzimatica sostitutiva ERT).

Il Prof. Futerman ha poi evidenziato le analogie genetiche che connettono la malattia di Gaucher con il morbo di Parkinson: i pazienti con malattia di Gaucher, e gli individui portatori della mutazione genetica responsabile della condizione, presentano una maggiore probabilità di sviluppare la malattia di Parkinson rispetto ai soggetti che non possiedono la mutazione genetica. Studiare l'impatto della malattia di Gaucher sul cervello, quindi, può potenzialmente aiutarci a meglio comprendere ciò che sta accadendo in quella che è una delle malattie più comune tra i disturbi neurologici e che colpisce una gran parte della popolazione adulta. Il Prof. Futerman ha quindi ribadito l'utilità di investire nella ricerca su malattie che colpiscono piccoli gruppi ma i cui risvolti possono essere traslati su patologie molto diffuse e comuni nella popolazione mondiale. Ha poi concluso il proprio intervento ringraziando le associazioni di famiglia che danno un grande contributo alla ricerca in questo settore, ma ha osservato che purtroppo serve un maggiore coinvolgimento a livello internazionale e un grosso aiuto da parte dell'UE per poter aiutare i bambini affetti da queste malattie rare.



**Il Prof. Michael Drummond**, professore di Economia Sanitaria ed ex direttore del Centro di Economia presso l'Università di York, Regno Unito, ha discusso il tema dell'economia sanitaria e i farmaci orfani.

Ha innanzitutto osservato come spesso lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici e tecnologici in ambito sanitario (farmaci, dispositivi o procedure) offra notevoli benefici per la salute, ma di solito costituisca anche un aggravio in termini di costi sanitari. Per questo motivo, molti Stati Membri dell'UE al fine di valutare se le nuove tecnologie e terapie sanitarie debbano essere finanziate hanno introdotto delle procedure di valutazione clinica ed economica che tenga in considerazione il rapporto costo-efficacia. Tali procedure costituiscono un importante contributo per l'efficienza dei sistemi sanitari europei, ma pongono un grosso ostacolo per i farmaci per le malattie rare in quanto per questi farmaci il rapporto costo-efficacia non è mai stato favorevole dato che i costi di ricerca e sviluppo devono essere recuperati dalla vendita ad una popolazione di pazienti molto più ridotta rispetto ai farmaci per le malattie più comuni. Inoltre, a causa del numero esiguo di pazienti, per le malattie rare è più difficile reclutare un numero di soggetti sufficiente e raccogliere evidenze cliniche per realizzare trials clinici.



Il Prof. Drummond ha quindi considerato che i farmaci per le malattie rare meritano una considerazione speciale ed in fatti nella maggior parte degli Stati membri dell'UE, i farmaci orfani non sono sottoposti a valutazioni cliniche ed economiche 'standard'. Questo ha senso, perché i farmaci orfani possiedono caratteristiche speciali: essi servono a trattare condizioni di salute molto gravi per le quali normalmente non c'è alcun altro trattamento efficace. Inoltre, per il principio di equità, i pazienti con malattie rare dovrebbero avere accesso a cure efficaci così come normalmente avviene per i pazienti con condizioni di salute più comuni. Ha poi continuato la sua argomentazione sostenendo che, come riportato dal rapporto della London School of Economics, esistono notevoli differenze tra gli Stati membri in termini di finanziamenti per il trattamento delle 31 malattie rare. Ha asserito che tutti gli stati membri dell'UE si trovano a dover fare delle scelte in merito all'assegnazione dei fondi all'interno del sistema sanitario e l'analisi economica può essere un sistema molto utile per fare delle valutazioni, in quanto può informare tali scelte, ma non deve determinarle. Si tratta di valutazioni e stime quantitative di efficacia e costi ma anche di giudizi di valore in termini di miglioramento della salute e quindi è assolutamente necessario considerare l'equilibrio tra efficienza ed equità.

Il Prof. Drummond ha quindi poi osservato che considerato il piccolo numero di pazienti con malattie rare nei singoli Stati membri dell'UE è auspicabile e raccomandabile una collaborazione tra paesi che permetta di raggruppare le casistiche e poter condurre studi clinici ed epidemiologici. In particolare è opportuno che tutti coloro che lavorano nel campo delle malattie rare e le organizzazioni dei pazienti collaborino insieme e si adoperino per rafforzare la collaborazione tra gli istituti di ricerca, pubblici e privati, affinché non esistano più malati, per quanto pochi essi siano, abbandonati a se stessi dalla ricerca scientifica. Non solo ma una collaborazione ad ampio raggio permette di meglio gestire e razionalizzare l'erogazione di fondi e finanziamenti destinati alla ricerca.

Il Prof. Drummond ha poi concluso il proprio intervento evidenziando come le patologie rare siano interconnesse tra loro e come per alcune di queste esistano delle terapie efficaci per combattere le lesioni neurologiche, e come questo costituisca un grosso punto di forza che può essere traslato a molte patologie comuni quali le malattie di Parkinson e Alzheimer, e come questo possa essere un grosso vantaggio in termini di valutazione di impatto economico perché estenderebbe il possibile mercato dei farmaci orfani.





**Il Dr. Riccardo Palmisano**, Vice-Presidente Esecutivo di Assobiotech e Vice-Presidente e Direttore Generale di Genzyme, ha innanzitutto spiegato che Assobiotech, costituita nel 1986 all'interno di Federchimica, è l'associazione nazionale per lo sviluppo delle biotecnologie che si impegna e sta operando per il raggiungimento di una medicina personalizzata finalizzata allo sviluppo dei

seguenti temi:

- Ricerca Innovativa
- Terapie avanzate
- Bisogni non soddisfatti clinica
- Malattie Rare

Il Dott. Palmisano si è soffermato in particolare sull'ultimo punto asserendo che la maggior parte delle risorse dovrà essere dedicata alla ricerca sulle patologie rare per le quali occorrono sinergia e cooperazione e a tal fine Assobiotech ha avviato un'intensa attività di relazioni con le istituzioni, nazionali e regionali, e con gli organismi europei. L'Associazione interagisce e collabora inoltre con le organizzazioni imprenditoriali, gli istituti scientifici, le Università, le organizzazioni no profit e le associazioni dei pazienti e dei consumatori. Ha poi proseguito con una serie di osservazioni personali sul fatto che la ricerca italiana si riveli particolarmente produttiva dal punto di vista scientifico producendo ogni anno un gran numero di pubblicazioni sul tema, ma purtroppo non sempre gli ottimi risultati della ricerca, soprattutto in ambito accademico, vengono valorizzati adeguatamente dal punto di vista brevettuale e di sfruttamento industriale. Manca quindi una fondamentale attività economica e di marketing che promuova le scoperte fatte. Il Dott. Palmisano ha asserito l'importanza di non fermarsi ad una ricerca puramente teorica speculativa e quindi ha ribadito l'importanza di unire le forze per dare completo sviluppo ai risultati della ricerca e per meglio organizzare la ricerca stessa evitando la dispersione delle poche risorse disponibili. Riportando le parole del Prof. Dallapiccola, uno dei più grandi genetisti a livello internazionale nonché Direttore Scientifico dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, ha detto che per far funzionare la ricerca bisogna anche lavorare con un sistema organizzativo completamente nuovo: un sistema sinergico che abbatta gli individualismi. La frammentarietà è infatti nemica della rarità.

In questo senso si pone la missione di Assobiotech nel farsi promotrice di iniziative atte a creare partenariati come quelli già istituiti con Telethon e il CNR per un'eventuale commercializzazione



delle cure basate sulla terapia genica fornendo consulenza gratuita alla creazione di start-up e spin-off nel settore biotecnologico.

Il Dott. Palmisano ha quindi terminato il proprio intervento evidenziando che Assobiotec non chiede al Parlamento Europeo o ai governi nazionali l'erogazione di più fondi ma chiede solo regole più chiare per facilitare ed accelerare la formazione di network e partenariati. E' questo infatti il momento opportuno per instaurare una collaborazione in materia di ricerca sulle malattie rare in modo da non perdere l'opportunità di fornire risorse per i pazienti, la salute pubblica e l'economia dell'Unione Europea.



**Il Prof. Timothy M. Cox**, Professore all'Università di Cambridge, ha poi tenuto una lettura magistrale dal titolo: "L'ONERE DELLE MALATTIE NEUROLOGICHE RARE DELL'INFANZIA IN EUROPA: QUAL È IL FUTURO?"

Il Prof. Cox, in apertura alla propria esposizione, ha introdotto il tema dell'origine e dell'evoluzione dell'uomo sottolineando che l'attuale biodiversità è il frutto di un lungo viaggio dell'umanità umana iniziato moltissimi anni fa e guidato dalla selezione naturale. I principi fondamentali su cui si basa la selezione naturale sono:

- *il principio della variazione*, che afferma che tra gli individui di una popolazione esiste una variabilità dei caratteri;
- *il principio dell'adattamento*, secondo il quale alcuni individui (i "più adatti" all'ambiente) presentano caratteri che offrono un vantaggio di sopravvivenza e di riproduzione e, di conseguenza, i loro tratti fenotipici diventano prevalenti nella popolazione;
- *il principio dell'ereditarietà*, che localizza nei geni l'origine della variabilità delle caratteristiche fenotipiche *trasmissibili* ai discendenti per mezzo della riproduzione.

Secondo la teoria di Darwin in ogni singola specie si manifestano delle mutazioni, a volte favorevoli, altre volte sfavorevoli; queste ultime avrebbero una minore probabilità di sopravvivenza a causa della selezione naturale, ragion per cui dovrebbero scomparire.

Ma allora perché esistono così tante malattie rare? Occorre una riformulazione del concetto stesso di malattia, secondo la concezione biologica darwiniana della *fitness* individuale: le malattie sono il frutto di interazioni tra gli esseri viventi e l'ambiente al quali essi sono temporaneamente disadattati. Gran parte delle attuali variazioni tra individui sono il risultato dell'interazione tra i nostri geni e l'ambiente. Gli esseri umani sono sopravvissuti a pestilenze e sono diventati resistenti a una serie di condizioni a seguito di selezione genetica. Tuttavia, vi è un costo associato a questo





tipo di adattamento. "Tale costo viene di volta in volta. Noi la chiamiamo malattia, "ha detto il professor Cox.

Il Prof. Cox ha spiegato come oggi, grazie al Progetto Genoma per la mappatura del genoma umano e al Progetto "1000 Genomi" che studia la variazione genetica negli esseri umani, sappiamo che l'uomo possiede circa 24-25.000 geni responsabili di oltre 6.000 malattie causate da singole mutazioni che interessano circa 30 milioni di persone in tutta Europa e 25 milioni nell'America del Nord. Tra le malattie genetiche molte sono patologie estremamente rare. Si stima che in Europa le persone colpite dalle malattie rare siano meno di 250.000 con una prevalenza di 5/100.000. Nel Regno Unito la casistica è ancora più significativa con meno di 1.000 individui affetti dalle patologie rare ed una prevalenza di 1,8/1.000.000. In quest'ultimo caso si parla addirittura di malattie ultra orfane o ultra rare. Questi dati ci mettono di fronte ad una grande sfida per l'umanità, per le persone affette da queste patologie, per la comunità scientifica: abbiamo la responsabilità morale di fornire sollievo e di capire a fondo le malattie rare comprendendo la relazione tra difetto genico e patofisiologia e promuovendo l'innovazione biomolecolare per lo sviluppo terapeutico. In particolare occorre far fronte ai seguenti aspetti:

- le difficoltà diagnostiche
- la scarsità di opzioni terapeutiche
- la scarsità di percorsi assistenziali strutturati
- l'andamento spesso cronico ed invalidante
- l'impatto emotivo dovuto alla solitudine di fronte alla malattia

Un grosso aiuto per far fronte a questo onere morale proviene dalla medicina molecolare che ha permesso di:

- Migliorare la diagnosi delle malattie
- Individuare precocemente la suscettibilità alla malattia
- Costruire modelli autentici di malattia mediante transgenesi (inserimento di un gene estraneo, detto appunto transgene all'interno del genoma di un organismo ospite).
- Determinare sistematicamente le interazioni tra geni
- Mappare il genoma umano
- Sviluppare nuovi farmaci
- Mettere a punto tecniche di terapia genica e terapia cellulare mediante utilizzo di cellule staminali



- Sviluppare la Farmacogenomica (che si occupa di indagare gli effetti di un determinato farmaco in base al genotipo dell'individuo) per una personalizzazione della terapia.

Il Prof. Cox ha di seguito mostrato e commentato i risultati dell'indagine sulla neurodegenerazione progressiva che si è svolta nel Regno Unito nel periodo 1997–2009 e che ha riscontrato ben 1164 pazienti affetti da patologie neurodegenerative da accumulo lisosomiale. Ha quindi descritto struttura e funzioni dei lisosomi, sede dell'accumulo primario dei substrati non degradati che causa danno e morte cellulare. I lisosomi sono coinvolti nei processi di

- Degradazione del materiale ingerito
- Riciclaggio
- Turnover molecolare e di membrana
- Autofagia ed apoptosi
- Funzioni extracellulare

Il Prof. Cox ha poi sottolineato come ad oggi la farmacopea delle malattie orfane sia stata molto sterile e ha evidenziato l'importanza e la necessità di un maggior coinvolgimento politico per l'attivazione di specifiche politiche di sostegno, anche finanziario, alle industrie farmaceutiche. La terapia genica per la malattia di Tay-Sachs, per esempio, ha già fornito risultati molto incoraggianti sul cervello malato in modelli animali quali il topo ed il gatto e la prospettiva è quella di poter arrivare presto a tradurre questi risultati in studi clinici sugli esseri umani, come già pubblicato sulla rivista *The Lancet* (2009) 374: 1597–1605: *rAAV Gene Therapy for Retinal Disease*, tuttavia, ciò richiede un grande investimento. Il Prof. Cox ha quindi concluso la lettura magistrale ribadendo l'importanza imperativa ad attivare specifiche politiche di sostegno per investire sullo sviluppo di terapie per le malattie rare. In particolare ha dimostrato che gli investimenti stanziati per lo studio di condizioni rare e inusuali quali l'area delle malattie neurodegenerative pediatriche offrono comunque una risposta al trattamento di molte patologie comuni che presentano meccanismi fisiopatologici simili e questo garantisce una porzione di mercato molto più ampia e remunerativa per l'industria biotecnologica e farmaceutica.



## **RISULTATI E PREMESSE PER IL FUTURO**

Il meeting si è poi concluso con una discussione aperta su il tema "LA RICERCA NEUROLOGICA PUÒ ESSERE D'AIUTO PER LA NOSTRA SOCIETÀ?"

Partendo dal presupposto etico che secondo il principio di equità ogni singolo paziente ha diritto alla migliore terapia possibile, il dibattito ha riproposto la necessità di sostenere la ricerca biomedica traslazionale che mira a trasferire le scoperte scientifiche dal laboratorio alla pratica clinica, trasformandole in nuovi strumenti preventivi, diagnostici e terapeutici e migliorando l'arsenale degli strumenti disponibili per la lotta contro le malattie rare. In particolare, è stata evidenziata l'utilità degli studi di ricerca che hanno come scopo la somministrazione efficace della terapia nel cervello e quindi il superamento della barriera emato-encefalica che attualmente ne impedisce l'ingresso se non in dosi minime. Quest'aspetto rappresenta un traguardo comune anche a molte altre malattie neurologiche e tipiche dell'età adulta molto più diffuse nella popolazione quali malattia di Alzheimer o il morbo di Parkinson. Poiché inoltre i meccanismi neuropatologici delle malattie rare pediatriche possono condividere alcune caratteristiche patologiche comuni alle malattie neurodegenerative degli adulti, si sottolinea ulteriormente l'importanza di favorire la ricerca in tal senso. È quindi beneficio comune incentivare ed incoraggiare l'impegno economico per lo sviluppo biotecnologico di nuovi approcci terapeutici capaci di aprire nuovi scenari per il futuro non di pochi ma per una gran parte della popolazione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità rileva che una persona su dieci durante il corso della propria vita sviluppa una patologia che colpisce il cervello. Il numero di persone affette da neurodegenerazione è drammaticamente elevato: l'Alzheimer colpisce circa 600,000 persone solo in Italia (e più 5 milioni nel mondo), i malati di Parkinson superano in Italia le 250.000 unità, a cui si aggiungono i malati di sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica. Tutte queste patologie presentano un'elevata morbilità e mortalità ed il loro impatto sociale è devastante in quanto le attuali strategie terapeutiche disponibili sono scarsamente efficaci se non a livello sintomatico.

Si aprono così nuovi scenari per il futuro grazie allo sviluppo di terapie specifiche per un sempre maggior numero di condizioni, con gli approcci già oggi sperimentati con successo.

- Sono note le basi biochimiche e molecolari della quasi totalità delle malattie neurologiche pediatriche e questo consente una consulenza genetica più precisa.



- Sono disponibili approcci terapeutici che riescono ad aumentare i livelli dell'attività enzimatica geneticamente carente (trapianti di cellule staminali, ERT, SRT, EET) con efficacia documentata anche sulla qualità della vita del paziente
- Sono disponibili modelli animali su cui testare le nuove possibilità terapeutiche.

Per raggiungere velocemente i successi terapeutici auspicati è necessario stabilire un'integrazione delle aree di ricerca e delle competenze specifiche dei vari esperti a livello nazionale e internazionale.

È quindi stata approvata e sottoscritta una 'DICHIARAZIONE DI PRINCIPI' che elenca le seguenti priorità:

- Aumentare e promuovere la visibilità, il riconoscimento delle malattie neurologiche rare al fine di facilitare la diagnosi precoce di queste patologie.
- Promuovere e facilitare la formazione di partenariati e collaborazioni tra medici, ricercatori, associazioni di famiglie, rappresentanti del mondo politico e dell'industria.
- Incoraggiare e supportare la ricerca e la traslazione delle scoperte scientifiche nella clinica pratica.
- Contribuire alla realizzazione e messa a punto di linee guida Europee per la cura ed assistenza delle persone colpite da malattie neurologiche rare che garantiscano un accesso equo ed uniformemente distribuito alle diagnosi, cura, trattamento ed assistenza.

L'incontro si è quindi concluso con l'impegno da parte dei presenti a creare una coalizione internazionale per collaborare con la Comunità Europea e altri corpi istituzionali nel promuovere la ricerca scientifica nel campo delle malattie rare. La sottoscrizione da parte dei presenti del documento rappresenta il primo importantissimo passo per un futuro migliore per i malati di malattie neurologiche gravi e per l'intera popolazione.



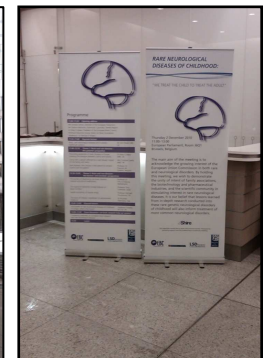
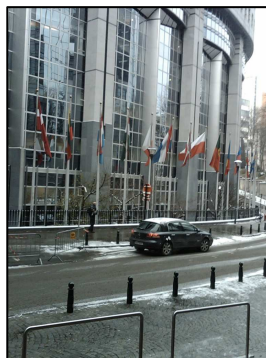
**Programma finale**

<b>11:00–11:25 Opening address</b>	
Mrs Amalia Sartori, Member of the European Parliament Mr Stefano Beltrame, Diplomatic Councillor, Veneto Region Dr Mary G Baker, President of the European Brain Council Professor Maurizio Scarpa, Brains for Brain Foundation Moderator: Dr Michael D Rogers	
<b>11:25–11:40 Keynote lecture</b>	
Brain, rare neurological diseases and European healthcare systems	Mr John Bowis OBE, UK
<b>11:40–12:10 Theme 1: Brain and rare diseases – the patients’ perspective</b>	
Promoting awareness of brain diseases in Europe: enabling the dialogue between science and society	Dr Mary G Baker MBE, UK
Living with a person affected by a rare disease: impact on the family and carers	Mrs Christine Lavery MBE, UK
Rare diseases: the clinician is best placed to connect science and the patient	Professor Dr François JM Eyskens, Belgium
<b>12:10–12:45 Theme 2: Brain and rare diseases – the doctors’ and scientists’ perspectives</b>	
The burden of diagnosing rare brain diseases: medical and ethical implications	Professor Dr Frits A Wijburg, Netherlands
The impact of lysosomal storage diseases on brain function	Professor Tony Futerman, Israel
Health economics of orphan drugs	Professor Michael Drummond, UK
The voice of industry: Assobiotec for personalized medicine	Dr Riccardo Palmisano, Italy
<b>12:45–13:00 Keynote lecture</b>	
The burden of rare neurological diseases of childhood in Europe: what is the future?	Professor Timothy M Cox, UK
<b>13:00–13:30 Panel discussion: can brain research help our society?</b>	
Consensus statement on European brain research and rare neurological diseases	
<b>13.30 Lunch</b>	





Appendice





# SCIENTIFIC REPORT

**A cura di:**

***Cinzia Maria Bellettato, PhD***

**Brains For Brain Scientific Officer and Medical Writer**

**email: [cinziabellettato@libero.it](mailto:cinziabellettato@libero.it)**

**<http://www.brains4brain.eu>**

**Mob +39 333 4328345**