

SCIENZA E MEDICINA

La storia di Fatima e Mike è una tra tante. Ma molte vicende come la loro si intrecciano interpellandoci come società, medici e ricercatori



Basta una piccola anomalia, in un piccolo 'pezzo' del nostro genoma, per interrompere la catena del nostro funzionamento

DEPOSITPHOTOS

Malattie rare ma purtroppo frequenti

Dottor Maurizio Molinari, ricercatore e direttore del laboratorio di Controllo della Produzione Proteica IRB

Si chiama Mike

Fatima è altissima, elegante, imprenditrice di successo, mamma di due bellissimi bambini, Vera e Mike. Mike ha qualcosa che non va. Niente di evidente. È più una sensazione. Il pediatra però ha ribadito che è tutto a posto. Paranoia? Proviamo da un altro pediatra. Buongiorno Fatima. Ciao piccolo, come stai? Uh, sì. Quella faccia, quell'espressione, ... Non sarà niente, ma perché non facciamo un'analisi genetica?

E il sangue di Mike parte per Losanna. Bisogna controllare che le 3 miliardi di lettere che formano il filamento di DNA nelle cellule di Mike dando tutte le istruzioni necessarie ai suoi organi per funzionare, siano disposte nella giusta sequenza.



Fatima e Mike

Si chiama Hunter

Medici di prim'ordine. La dottoressa Alessandra Ferrarini e il primario di pediatria all'Ospedale di Bellinzona Giampaolo Ramelli hanno capito subito che quella di Fatima non è paranoia. Non è la prima volta che si confrontano con "il sesto sen-

so delle mamme". Il responso arriva da Losanna il 29 giugno del 2016 e in freddo linguaggio tecnico dice che "... c.1010G>A ...". Tradotto: nelle cellule di Mike, in un punto particolare della sequenza di DNA composta da 3 miliardi di lettere, invece di esserci una G come nel DNA delle persone sane, c'è una A. Prendete un libro di 800 pagine, che so, "Harry Potter". Contate le lettere che compongono tutte le parole che leggete nel libro. Sono circa 1.5 milioni. Bene, per arrivare a 3 miliardi, dovete sommare tutte le lettere contenute in 2000 libri. Un solo errore nell'equivalente di 2000 libri di Harry Potter e gli organi di un bimbo si inceppano! Mike ha una malattia rara, si chiama malattia di Hunter. Un mese dopo, Fatima arriva nel mio laboratorio attivo all'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona dal 2000. Ha saputo che ci occupiamo di malattie rare. Mi chiede di aggiungere la malattia di Hunter a quelle che già studiamo, quelle da accumulo lisosomiale, le neuropatie demielinanti ereditarie, le collagenopatie e la deficienza di alpha1 antitripsina. Durante i 3 anni del suo lavoro di dottorato, Alessandro Marazza nel mio laboratorio scoprirà che di tutte le mutazioni riportate in letteratura che causano Hunter, quella di Mike è la peggiore: spezza la proteina prodotta dal gene difettoso in due, rendendola inutile. Con le conoscenze attuali, l'unico trattamento possibile per Mike è un'estenuante terapia sostitutiva dove al bimbo, ogni settimana, viene iniettata la proteina che le sue cellule non riescono a produrre.

Seicentoquarantottomila quattrocentocinquanta

Una malattia, per essere definita rara, deve presentarsi in meno di 1 su 2000 neonati. Avrete sentito parlare di fibrosi cistica, distrofia muscolare, emofilia. In realtà se ne conoscono oltre 8'000, e ogni giorno la letteratura scientifica ne descrive una nuova. Ci sono malattie rare che colpiscono migliaia di persone (per esempio oltre 3'500 persone in Svizzera sono affette da sarcoidosi e più di 1000 da fibrosi cistica). Per altre, si conosce un solo caso al mondo. L'Istituto Universitario di Medicina Sociale e Preventiva di Losanna stima che il 7.2% della popolazione Svizzera

(648'450 persone) abbia una malattia rara.

Nel mondo, ogni minuto, nascono 10 bambini colpiti da malattia rara. Molte hanno cause genetiche e sono ereditarie. Circa la metà si dichiarano già alla nascita o nei primissimi anni di vita. Sono estremamente difficili da diagnosticare, sono invalidanti e sono perlopiù caratterizzate da un progressivo e irreversibile peggioramento delle condizioni di salute. Hanno un forte impatto sia emotivo che finanziario sulle famiglie. Ci si deve infatti confrontare con pastoie burocratiche per farsi riconoscere il rimborso di almeno una parte dei costi sanitari e per aver accesso a medicinali che magari nei paesi confinanti sono già approvati ma nel nostro ancora no, e con le difficoltà nell'individuare strutture in grado di aiutare i genitori a gestire il bimbo malato.

La ricerca scientifica: un problema di risorse

Nel campo delle malattie rare, siamo confrontati con svariate migliaia di malattie che sembrano non avere nulla in comune: un malato di fibrosi cistica ha problemi respiratori, uno con la distrofia muscolare ha problemi ai muscoli, un malato di retinite pigmentosa perde progressivamente la vista.

Purtroppo, nessuna di queste malattie ha una massa critica di pazienti che possa giustificare importanti finanziamenti destinati a migliorare aspetti diagnostici o terapeutici, per esempio da parte di ditte farmaceutiche, in assenza di incentivi sufficienti come l'estensione del periodo di protezione da brevetto, agevolazioni fiscali, prezzi adattati al numero esiguo di pazienti.

Diverse ma molto simili?

In realtà, moltissime malattie rare come le 3 citate sopra sono accomunate da un'unica causa scatenante: una mutazione del DNA che risulta nella produzione di una proteina che non riesce ad assumere la struttura corretta all'interno delle nostre cellule. Se si riuscisse a correggere gli errori del DNA e a controllare la fabbrica che produce le proteine all'interno delle nostre cellule, la medicina avrebbe a disposizione approcci fenomenali per curare

molte malattie rare. Non solo. Tali approcci sarebbero poi applicabili per curare anche malattie molto più diffuse, come le malattie neurodegenerative tipiche della vecchiaia e anche esse causate da un mal funzionamento della fabbrica delle proteine nelle cellule senescenti. Non è un caso che gruppi di ricerca come il mio, che si occupano di malattie rare, studiano anche quelle legate all'invecchiamento. Facciamo una ricerca di carattere fondamentale, per capire come funzionano i meccanismi di produzione e degradazione delle nostre proteine, e collaboriamo con gruppi che usano l'intelligenza artificiale per mettere a punto molecole che aiutano le proteine ad acquisire la giusta struttura o che stanno mettendo a punto procedure di 'editing genomico' per riuscire a sostituire le lettere sbagliate nella sequenza di DNA con quelle giuste.

Fondazioni, associazioni e... Telethon

Senza finanziamenti importanti, una ricerca di alto livello non è possibile. La ricerca su malattie rare è spesso finanziata da fondazioni e associazioni create da famiglie direttamente toccate dal destino (per esempio il nostro gruppo oltre ad essere supportato dal Fondo Nazionale Svizzero per la ricerca scientifica e da fondi europei, è anche finanziato da una fondazione americana che riunisce i malati di deficienza di alpha1 antitripsina).

In altri paesi, purtroppo non in Svizzera, le iniziative per raccogliere fondi per la ricerca hanno l'importante appoggio dei mezzi televisivi. Le maratone Telethon che si tengono a inizio dicembre raccolgono cifre importanti. Nel 2023 e 2024, le trasmissioni di France.TV hanno permesso di raccogliere un totale di oltre 180 milioni di Euro e quella trasmessa nel dicembre del 2024 da RAI1 quasi 70 milioni.

Nella vicina penisola le donazioni a Telethon hanno permesso la creazione e sostengono l'attività del "Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM)" di Pozzuoli e del "San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (TIGET)" di Milano. Questi istituti sono all'avanguardia nello sviluppo di nuovi metodi diagnostici e terapeutici e la loro presenza sul territorio mette a disposizione dei bimbi malati terapie sperimentali all'avanguardia.

In Svizzera

Come termine di paragone con quanto scritto sopra, in Svizzera Telethon riesce a raccogliere annualmente circa 1.5 milioni di franchi che vengono suddivisi tra aiuto alle persone con una malattia genetica rara e sostegno alla ricerca scientifica. Meno di una goccia nel mare. Il Consiglio Federale ha emanato un Piano Nazionale Malattie Rare nel 2014, esprimendo la necessità di coordinare le attività dei ricercatori, dei medici, degli ammalati e delle loro famiglie nonché delle associazioni che ne curano gli interessi per colmare il ritardo esistente in questo ambito tra la Svizzera e i Paesi confinanti. Purtroppo, nel 2020 lo stesso Consiglio Federale ha bocciato l'istituzione di un Centro di Competenza Nazionale per la Ricerca sulle Malattie Rare (NCCR) che si prefiggeva di mettere in rete i ricercatori e gli altri attori sparsi sul territorio. Per ora si procede quindi in ordine sparso. Nella Svizzera tedesca, l'Università, l'Universitätsspital e il Kinderspital di Zurigo hanno lanciato Itinerare, un programma che integra formazione e ricerca in campo biomedico, etico, legale e sociale e ne promuove il trasferimento nella pratica clinica. Nella Svizzera romanda, l'Università di Ginevra si sta muovendo nella stessa direzione.

E nella Svizzera italiana ...

Le persone ammalate e le loro famiglie possono rivolgersi già dal 2007 al Centro Myosuisse Ticino e dal 2013 all'Associazione Malattie Genetiche Rare Svizzera italiana (MGR). Inoltre, dal 2021 all'Ospedale Civico di Lugano e all'Ospedale San Giovanni di Bellinzona è attivo il Centro Malattie Rare della Svizzera italiana. Il CMRSI è uno dei 9 centri nazionali per malattie rare a cui le famiglie possono rivolgersi per ottenere informazioni e diagnosi sulle malattie rare. Per quanto riguarda le attività di ricerca che si svolgono sul territorio nell'ambito dello studio delle malattie rare, il loro co-ordinamento, e la consapevolezza dell'effetto volano che la promozione di tali attività avrebbe sugli altri aspetti legati a questa problematica, le cose si stanno muovendo più lentamente. Prendiamo spunto da quanto si fa nelle altre regioni linguistiche e nella vicina Penisola!

in collaborazione con l'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona, affiliato all'Università della Svizzera Italiana, nel suo 25° anniversario

