

La ricerca sui piccoli numeri

L'esperienza dell'Ospedale Bambino Gesù quale centro di riferimento nelle reti europee per la condivisione e la crescita delle conoscenze

Che cos'è raro in pediatria?

Un primo riferimento per definire la rarità è l'epidemiologia. In Europa le malattie rare sono definite quelle che hanno una frequenza nella popolazione inferiore a 1 su 2000, in America 1 su 1500, in Giappone 1 su 2500. Sono tuttavia numeri molto variabili, in quanto esistono differenze geografiche ed etniche nella frequenza di una malattia: per esempio la talassemia è comune, e quindi meno rara, nell'area del Mediterraneo, rispetto ai paesi scandinavi, mentre la malattia di Tay-Sachs è più comune nella popolazione ebrea. Inoltre una condizione può diventare rara in base a una sottoclassificazione clinica o genetica. Le cardiopatie congenite sono difetti comuni - si calcola che 1 bambino ogni 100 nasca con una cardiopatia - mentre rientrano nei criteri della rarità alcuni tipi di difetto anatomico, come la tetralogia di Fallot che ha una frequenza inferiore alla soglia dello 0,05 per cento. Anche la sordità è una disabilità non rara: si stima che 1 ogni 800-1000 neonati nasca con una forma di ipoacusia più o meno importante. Tuttavia, su base molecolare si conoscono oltre 100 forme di sordità, compresa quella più comune, dovuta a una mutazione nel gene della connessina 26, che comunque interessa almeno 1 persona ogni 10mila. Se spingiamo all'estremo la caratterizzazione molecolare di ciascuna condizione clinica arriveremo all'assurdo che ogni nato è unico, in quanto ha un profilo genomico che non condivide con nessun altro.

Quanto è difficile fare ricerca in ambito pediatrico e in particolare in quello delle malattie rare?

I piccoli numeri sono un ostacolo per la ricerca clinica, ma questo oggi non costituisce il problema principale, in particolare per una istituzione come il Bambino Gesù, che è il più grande ospedale pediatrico d'Europa. Lo scorso anno l'Unione europea ha costruito 24 reti di eccellenza per le malattie rare (vedi pp. 10-11). L'essere stato incluso in 15 di esse non rappresenta per l'Ospedale

“I piccoli numeri sono un ostacolo per la ricerca clinica pediatrica ma oggi giorno non sono più il problema principale.”



Intervista a
Bruno Dallapiccola

Direttore scientifico
Irccs - Ospedale
Bambino Gesù
di Roma

Bambino Gesù solo un riconoscimento delle sue competenze, ma anche l'opportunità per prendere in carico casistiche molto importanti. E questo facilita la ricerca. Le stesse banche dati condivise tra i vari centri sono un valore aggiunto. Quando, per esempio, scopriamo una nuova malattia in uno/due dei nostri pazienti, abbiamo spesso la possibilità di confrontarli con altri casi nel mondo, collegandoci alle banche statunitensi ed europee. Quindi oggi sfruttiamo alcune opportunità, da un lato quelle proprie delle casistiche del nostro ospedale, dall'altro lato le attività di rete, dei registri e delle banche dati, che ci consentono di mettere insieme numeri sufficientemente significativi di pazienti, per effettuare studi clinici.

Come si muove un centro di eccellenza come l'ospedale Bambino Gesù per garantire finanziamenti per la ricerca sui piccoli numeri?

Nell'ultimo decennio i finanziamenti complessivi per la ricerca nel nostro paese sono diminuiti del 20 per cento a fronte di opportunità sempre maggiori che però richiedono importanti investimenti su tecniche costose. Per svolgere programmi ambiziosi servono dei capitali che ogni gruppo di ricerca può e deve cercare partecipando a bandi europei e internazionali. In quanto istituto di ricovero e cura a carattere scientifico l'Ospedale Bambino Gesù ha la fortuna di potere accedere ai fondi per la ricerca del Ministero della salute, che vengono ripartiti su parametri competitivi, compresa la produttività scientifica, che negli ultimi anni è aumentata mediamente del 10-20 per cento ogni anno. Questi risultati consentono all'Ospedale Bambino Gesù di acquisire una quota discreta delle risorse complessive destinate alla ricerca, nonostante nel tempo fondi complessivamente disponibili non siano aumentati. I finanziamenti ministeriali coprono circa un terzo del budget necessario annualmente a mantenere gli standard di attività del nostro istituto scientifico. La quota restante proviene dalla partecipazione attiva ai bandi di ricerca nazionali e internazionali (ogni anno partecipiamo mediamente a circa 150 bandi, riportando un successo nel 10-15 per cento delle applicazioni). Un'altra parte delle risorse sono istituzionali e in particolare provengono dalle attività della

Fondazione Bambino Gesù onlus, impegnata nella raccolta fondi e nella promozione dell'attività di ricerca scientifica dell'ospedale. In questo modo riusciamo a mettere insieme un budget che ci consente di realizzare più di 200 progetti, che si traducono in una produzione scientifica di oltre 2500 punti di impact factor, con risultati che complessivamente consideriamo molto soddisfacenti.

Qual è il principale problema della ricerca italiana sulle malattie rare: la burocrazia, l'organizzazione o le risorse economiche?

Indubbiamente tutti questi problemi hanno un specifico peso. A questo ne aggiungerei un altro. Riferendomi in particolare a quel 10 per cento delle pubblicazioni scientifiche a livello mondiale, che viene prodotto dalla ricerca italiana, vorrei sottolineare come purtroppo a questa straordinaria immagine pubblicitaria non corrisponda un analogo trasferimento tecnologico. In Italia manca la mentalità, e vorrei dire la cultura, necessaria a tradurre i risultati della ricerca scientifica in nuovi prodotti, applicazioni, materiali o servizi. A mio avviso c'è in tutto questo una corresponsabilità dei centri di ricerca che non sanno "vendere" i propri risultati scientifici, ma anche del mondo dell'industria che non ne sfrutta le opportunità. Credo che uno degli aspetti in cui la ricerca italiana è più "orfana", stia proprio nell'incapacità di trasferire i risultati della ricerca.

L'uso speciale compassionevole dei farmaci: un aiuto o una complicazione per la ricerca clinica?

Ora come ora non mi sembra un grande ostacolo, in quanto se da un lato i comitati etici vigilano sull'uso compassionevole dei farmaci in età pediatrica, dall'altra si sta aprendo uno scenario interessante e anche stimolante per la ricerca clinica. Mi riferisco al nuovo Regolamento pediatrico europeo che ha imposto alle aziende farmaceutiche di condurre studi clinici anche nei bambini, a p.14 →

“Il problema dell'uso di molecole off-label non diventerà un ostacolo ma una risorsa per la ricerca.”

La ricerca del Bambino Gesù in pillole



762

MEDICI, BIOLOGI
E ALTRE FIGURE
IMPEGNATE NELLA
RICERCA SCIENTIFICA



242

PROGETTI DI RICERCA
ATTIVI NELL'ANNO



628

PUBBLICAZIONI
SCIENTIFICHE

2502

IMPACT FACTOR DELLE
PUBBLICAZIONI

Il Bambino Gesù è il primo
ospedale pediatrico italiano
per livello di impact factor.

15

RETI ERN DI CUI
L'OSPEDALE È PARTNER

Il Bambino Gesù è il primo ospedale
pediatrico d'Europa per numero
di partecipazione ai network
europei per la condivisione delle
conoscenze sulle malattie rare
e il coordinamento delle
cure di questi pazienti.

SEDE
ITALIANA
DI ORPHANET
Il più grande
database al mondo
per le malattie
rare.

da p. 13 → per quei farmaci considerati essenziali ma non specificamente approvati per l'età pediatrica. Allo scopo di facilitare questo tipo di sperimentazione è stata creata una rete nazionale, Incipit, coordinata dall'Ospedale Bambino Gesù, che include una ventina di centri che contribuiscono alla sperimentazione pediatrica. Questa rete collabora con un network europeo che ha analoghe finalità e le cui attività possono beneficiare di importanti finanziamenti. Sono certo che la risoluzione del problema dell'uso di molecole off-label in prospettiva non costituirà un ostacolo, ma sarà una risorsa per la ricerca.

“La ricerca ha i suoi tempi e i tempi sono più lenti di quello che le famiglie vorrebbero.”

L'Ospedale pediatrico Bambino Gesù è uno dei centri più attrezzati in Italia ad affrontare il tema delle malattie rare, dalla diagnosi fino alla presa in carico del bimbo malato. Pur disponendo di risorse di alta eccellenza scientifica e tecnologica, quali sono le maggiori difficoltà per trasferire le informazioni della ricerca nella pratica clinica?

Una delle principali problematiche è la disponibilità di linee guida condivise, che dovrebbero armonizzare la presa in carico dei malati rari nelle diverse aree geografiche. In Italia il problema è complicato dalla autonomia regionale in materia e dalla mancanza di un coordinamento centrale, un vero non-senso quando ci si interfaccia con un qualche cosa che, essendo per definizione raro, richiederebbe un coordinamento. All'interno delle società scientifiche e delle reti europee per le malattie rare si sta compiendo uno sforzo finalizzato a produrre, a partire da quanto è già stato fatto nei diversi paesi e in base alle nuove conoscenze acquisite, linee guida condivise in grado di essere un riferimento anche per i paesi dove non sia disponibile una specifica competenza. Un problema generale è certamente quello della manutenzione delle linee guida, cioè dell'aggiornamento imposto dal continuo progresso nelle conoscenze. Ad esempio, la scoperta di venti geni-malattia responsabili di una stessa condizione clinica richiede un adeguamento dei protocolli diagnostici e, in certi casi, anche delle terapie. Dobbiamo tuttavia riconoscere che è impensabile disporre di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali e di linee guida per tutte le malattie rare, alcune delle quali riguardano solo pochi casi a livello mondiale. Probabilmente abbiamo bisogno solo di linee guida per cento/ducento malattie rare più comuni. Per il resto compete al medico la

costruzione empirica di percorsi diagnostico-terapeutici, avendo chiaro che quello delle malattie rare è l'ambito dove meglio si realizza il concetto di "medicina come arte", ovvero capacità del professionista di inventare o provare strade in precedenza non ancora percorse.

Come identificare le priorità nella ricerca e nella gestione delle malattie rare?

Circa un terzo delle malattie rare ha un'attesa di vita inferiore ai cinque anni, il che significa che per una fetta importante di malati rari oggi non abbiamo nessuno strumento valido. Una delle priorità è certamente la ricerca di terapie mirate. Il 95 per cento di pazienti con malattia rara non ha una terapia specifica, poco meno della metà degli 80 dei farmaci orfani disponibili si rivolge ai tumori rari, che nel nostro paese non fanno parte della rete delle malattie rare. Tuttavia la maggior parte dei bambini con malattia rara beneficia di trattamenti più o meno efficaci. Mi riferisco anche ai trattamenti non farmacologici, che vanno dalla fisioterapia alla psicomotricità, alla logopedia, alle dietoterapie, alle protesi, ai trapianti, agli interventi chirurgici correttivi, di cui si parla poco, nonostante rappresentino gli interventi numericamente più significativi messi a disposizione dei malati rari.

È pensabile riuscire a trovare delle cure per tutte le malattie rare?

Fino allo scorso anno non avevamo nessuna terapia per l'atrofia muscolare spinale, una malattia genetica che nella forma infantile (Sma1) è letale nei primi mesi di vita. Mediamente i bambini colpiti muoiono verso l'anno. Oggi abbiamo a disposizione una terapia genica sperimentale che non guarisce ma consente al piccolo paziente di correggere gli effetti della mutazione omozigote e di vivere una vita pressoché normale. Analoghi progressi sono ottenuti per altre malattie geniche, come la beta talassemia e alcuni difetti immunitari. Sono disponibili farmaci in grado di contrastare l'effetto di alcune mutazioni responsabili nella fibrosi cistica. Lo scenario sta diventando molto promettente anche per certe malattie neurodegenerative infantili, come dimostrano i programmi di terapia genica rivolti a forme di adrenoleucodistrofia e di leucodistrofia metacromatica. Non ci dobbiamo illudere che si riusciranno a trovare terapie per tutti i malati rari, ma molti nuovi trattamenti certamente sì. Quanto soddisfacenti ed efficaci? Lo vedremo. Purtroppo la ricerca ha i suoi tempi, che sono più lenti di quanto le famiglie auspicherebbero.

Ancor prima della terapia uno dei principali problemi è la non diagnosi della malattia rara...

Anche in questo ambito si sono aperti nuovi scenari. Nel 2016 l'Ospedale Bambino Gesù ha avviato il primo ambulatorio telematico italiano dedicato ai pazienti "orfani" di diagnosi, che mette a disposizione le tecniche diagnostiche più avanzate con una presa in carico personalizzata. A ciascun caso viene affidato un case manager che ha il compito di valutare l'intera documentazione inviata dai familiari, e di richiedere ulteriori esami clinici che reputa essenziali prima di sottoporre il caso a un'équipe multispecialistica formata da medici del Bambino Gesù, collegati in rete con altri centri di riferimento. In questo modo viene definito il percorso diagnostico e assistenziale migliore per ogni bambino ancora senza diagnosi. Una struttura strategica in questo percorso è il Laboratorio di genetica che analizza l'esoma, cioè la parte codificante del genoma, e riesce a fare una diagnosi nel 55 per cento dei casi. Il rimanente 45 per cento non diagnosticato entrerà in un secondo programma appena avviato che analizza l'intero genoma, cioè anche la parte non codificante. La difficoltà di queste analisi non sta tanto nell'ottenere la sequenza, quanto nell'interpretazione dei segnali contenuti nella sequenza. Il problema di queste analisi non è perciò tanto il costo del lavoro della macchina, quanto quello del bioinformatico a cui compete l'interpretazione dei segnali prodotti dalla macchina.

Qual è l'aiuto ai malati rari che più manca nel nostro paese?

La tragedia per i malati rari e i loro familiari è la solitudine e spesso la discriminazione, nonché la difficoltà di trovare un centro o un medico a cui affidarsi per avere una diagnosi e un trattamento idoneo, oltre alla difficoltà di trovare informazioni adeguate, complete e corrette. Fortunatamente da una ventina di anni l'Italia ha fatto dei grossi passi avanti nella presa in carico delle malattie rare e rappresenta un modello per molti paesi europei. Ha creato una rete che conta oltre duecento centri di riferimento (molti dei quali riconosciuti come centri d'eccellenza) distribuiti su tutto il territorio nazionale, sia pure in maniera disomogenea. Una criticità del paese resta il piano nazionale delle malattie rare. Nel 2016 è scaduto il primo piano triennale: la comunità dei malati rari insieme a quella degli operatori di questa importante area della salute attendono un segnale politico per l'avvio di un secondo piano. Qualche volta basterebbe molto poco per fare sentire i malati meno soli. ▣

La ricerca del Bambino Gesù in pillole

9600

PAZIENTI "RARI"

La più alta casistica nazionale per numero pazienti arruolati nella Rete regionale malattie rare.

L'ospedale ha aperto **IL PRIMO AMBULATORIO ITALIANO** dedicato ai pazienti "rari" senza diagnosi.

17
NUOVI
GENI MALATTIA

16
NUOVE
MALATTIE RARE
ORFANE DI DIAGNOSI
IDENTIFICATE

350

BAMBINI CON MALATTIA RARA HANNO RICEVUTO UNA DIAGNOSI

Piattaforme genomiche, competenze cliniche e bioinformatiche, analisi esomiche hanno permesso di fornire risposte diagnostiche in **OLTRE IL 40%** dei malati rari.

