



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

COMUNE DI BRESCIA



SALUTE *IN* COMUNE

Malattie Rare, Orphan drugs e Bioetica

Il Medico e le sfide delle malattie genetiche rare

Maurizio Castellano

Università degli Studi di Brescia

ASST Spedali Civili di Brescia

Una malattia si definisce rara quando la sua prevalenza, intesa come il numero di caso presenti su una data popolazione, non supera una soglia stabilita.

Nell'Unione Europea la soglia è fissata allo 0,05 per cento della popolazione, ossia **5 casi su 10.000 persone** (Regulation (EC) N°141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products)

A fronte della rarità di ogni singola malattia, va considerato che il numero di malattie rare conosciute e diagnosticate oscilla tra le 7.000 e le 8.000, ma è una cifra che cresce con l'avanzare delle conoscenze e, in particolare, con i progressi della ricerca genetica.

Stiamo dunque parlando non di pochi malati ma di milioni di persone nel mondo.

- In base ai dati coordinati dal Registro nazionale malattie rare dell'Istituto superiore di sanità, **in Italia si stimano 20 casi di malattie rare ogni 10.000 abitanti e ogni anno sono circa 19.000 i nuovi casi segnalati** dalle oltre 200 strutture sanitarie diffuse in tutta la penisola.
- Secondo la rete Orphanet Italia nel nostro paese i malati rari sono circa 2 milioni e il 70 per cento sono bambini in età pediatrica.

Malattie rare, spesso rarissime, talvolta uniche, ma complessivamente numerose.

Malattie complessivamente poco conosciute dalla base medica e di regola appannaggio di specialisti o superspecialisti.

Un problema medico ma anche organizzativo e sociale

RETE NAZIONALE
MALATTIE RARE

REGISTRO NAZIONALE
MALATTIE RARE

Istituzione della Rete Nazionale Malattie Rare

In Italia i Piani Sanitari Nazionali (PSN) 1998-2000, 2003-2005, 2006-2008 hanno indicato fra le priorità la tutela dei soggetti colpiti da malattie rare. In particolare il PSN 1998-2000 indicava fra le priorità la "tutela dei soggetti affetti da malattie rare" e tra gli interventi prioritari la realizzazione di una rete nazionale delle malattie rare.

Il D.M.279/2001

Il 18 maggio 2001 è stato emanato il **Decreto Ministeriale 279/2001**

“Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124 (GU n. 160 del 12-7-2001- Suppl. Ordinario n.180/L).

Il regolamento ha previsto l'istituzione:

- di una Rete nazionale dedicata alle malattie rare, costituita da presidi accreditati, con funzione diagnostica, clinico-assistenziale ed epidemiologica, individuati dalle singole Regioni. Tale rete ha l'obiettivo di realizzare azioni di prevenzione e di sorveglianza, di migliorare gli interventi relativi alla diagnosi e alle terapie e di promuovere l'informazione e la formazione;
- del Registro Nazionale delle Malattie Rare (RNMR) istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), al quale si collegano, alimentandolo, i registri regionali/interregionali. Il registro ha l'obiettivo di descrivere un quadro complessivo della diffusione delle malattie rare e della loro distribuzione sul territorio.

**RETE NAZIONALE
MALATTIE RARE**

Decreto Ministeriale 279/2001

**REGISTRO NAZIONALE
MALATTIE RARE**

Decreto Ministeriale 279/2001

**CENTRO NAZIONALE
per le MALATTIE RARE**

2008

**RETE REGIONALE
MALATTIE RARE**

*Giunta Regionale N. VII/7328
dell' 11 dicembre 2001*

**REGISTRO REGIONALE
MALATTIE RARE**

*Giunta Regionale N. VII/7328
dell' 11 dicembre 2001*

**CENTRO COORDINAMENTO
REGIONALE MALATTIE RARE**

*Accordo Stato-Regioni
10 maggio 2007*

OMIM®

Online Mendelian Inheritance in Man®
An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders
Updated 2 January 2014

Search OMIM

Search

Sample Searches
OMIM Tutorial

Advanced Search: OMIM, Clinical Synopses, OMIM Gene Map

orphanet

UNIAMO

FEDERAZIONE ITALIANA
MALATTIE RARE

ONLUS



EURORDIS
RARE DISEASES EUROPE

OMAR
OSSERVATORIO MALATTIE RARE

Il sospetto clinico

Neonatologo

Pediatra ospedaliero

Pediatra di base

Medico di Medicina generale

Medico Ospedaliero

Specialista ambulatoriale

Paziente

La gestione

Denominatore comune: riferimento a Centro competente

Conferma della diagnosi

PDTA specifico

Esenzione per malattia rara

Piano terapeutico

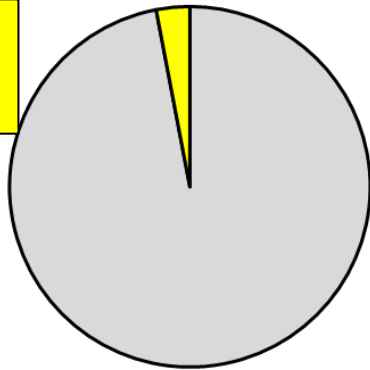
Il Medico di fronte alle malattie genetiche rare

- 1) *Informazione del paziente sulla malattia*
- 2) *Discussione degli aspetti legati alla predisposizione genetica (implicazioni per il paziente e per i familiari)*
- 3) *Concordare l'eventuale esecuzione di indagini genetiche (costo/efficacia; consenso informato)*
- 4) *Comunicazione del risultato*
- 5) *Programmazione dello screening dei familiari*
- 6) *Interventi preventivi nei familiari portatori di mutazione*
- 7) *Follow-up di pazienti e familiari con mutazione*
- 8) *Ricerca e sviluppo di migliori approcci diagnostici e terapeutici*

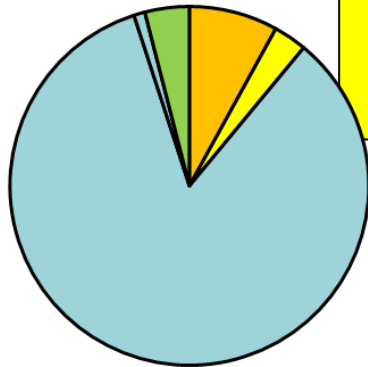
CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE

SEDI DI NEOPLASIA

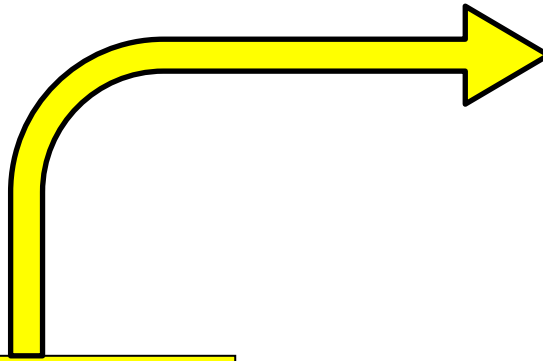
TIROIDE
3 %



ISTOTIPO



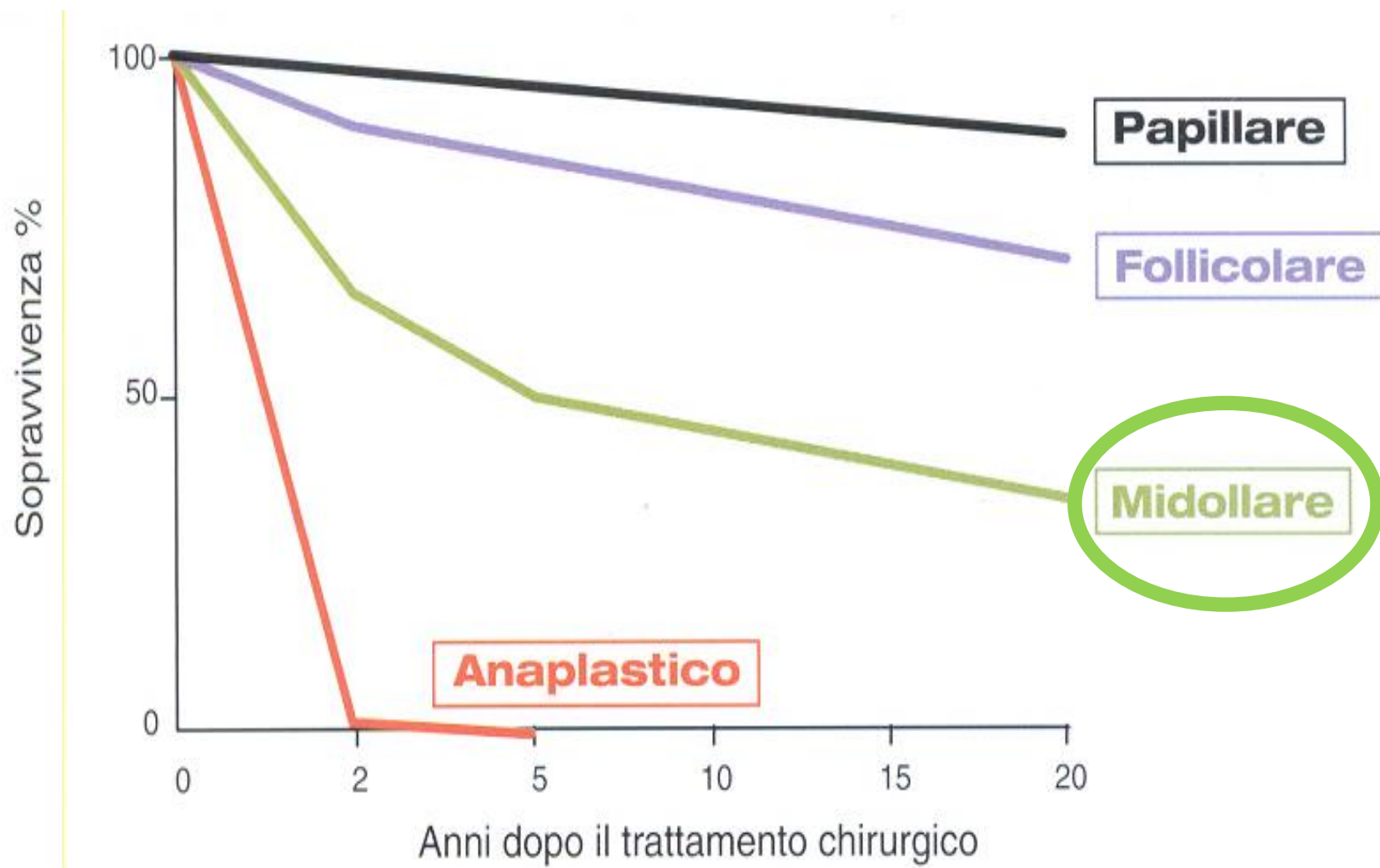
**CARCINOMA
MIDOLLARE
DELLA TIROIDE**
5 %



Circa un caso
ogni 14.000
persone

CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE

- *Prognosi meno favorevole rispetto alle forme più comuni di carcinoma tiroideo*
- *Maggiore tendenza a recidiva locale e metastasi*
- *Scarsamente sensibile alla terapia medica*



CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE

- *Prognosi meno favorevole rispetto alle forme più comuni di carcinoma tiroideo*
- *Maggiore tendenza a recidiva locale e metastasi*
- *Scarsamente sensibile alla terapia medica*
- ***Geneticamente determinato in circa il 20% dei casi***

```

1   agtcccgcga ccgaagcagg gcgcgcagca gcgctgagt ccccggaacg tgcgtcgcgc
61  cccagtgtc cgtcgcgtcc gccgcgcccc gggcggggat ggggcggcca gactgagcgc
121 cgcacccgcc atccagaccc gccggcccta gccgcagtcc ctccagccgt ggccccagcg
181 cgcacgggcg atggcgaagg cgacgtccgg tgccgcgggg ctgcgtctgc tgttgctgct
241 gctgctgccg ctgctaggca aaggtagatt ctgccggccg ccggctcccg caggggccag
301 ggcgaagtgg gcgccgagca gcggagcggg cgcgttcaga agcgccttcc tgttgccgt
361 gggcagcggg ctgtgcggtc gccggccacc cggcctcggc tgggagcgca gtgcgtcggg
421 cgggcggcgg gcgaaggcca ggacgcctcg gcccgggcgc ctcgggccgg ggctgggcgg
481 gtctcggcgg ggagcggagc gcgggccggg ccgcgggggt cgggtctcag aaccctagcc
541 atagccgcag gtctcaatct gcccgcgccc tgcgccatag ccgcgtcctg gagcaaacgg
601 gacagccgtt tcggggccga cctggcggac gggtcaggga gccccgaaag cccgcgattc
661 gtgcggagag ttctgtttcg gcaggagacg gctccgtcct ggtttcctt tcccgtcag
721 cgtccgtgcg ttctccccc agctctgccc tcttgccag ccgagggatt cggaggctct
781 ttgaaaaga ttgctttcc ctcgtcggt ttgccgccc tgccttaaa cacctaaaaa
841 ccgtggtttc tgggtggct cccccgagg ggcgcgggtg atagccctcc caccggcag
901 ccctggagtc gtgtggcgct gcctggcaga gatgctgaag atgcggccat aggaggccca
961 gggcttgggg tggggcaggg gtttcgcgg ccagccagcg ttggtgctgg gcctggtgaa
1021 acctcagggt ccttaggatc ccagcattag gtgtggcctt gcaaagatgg tcacgaccc
1081 caccctaaact ctggcagagt gagccgcaag gctgtggaat cttgacccc ttggcacggc
1141 ttaagtgtc cctcaaatg gccctgactt gatccctcc aagcgctgt gtatgaacca
1201 agttccctc taagagggaa ggagccctgg ccacccctcc tcatcctta caaagggtt
1261 tctctccca cagccttgg gaacagaaga agccatggtc agtcaccctg tctctggccc
1321 caggccctgc acaactgag ttccaggcc tgcctgagac ttcatttgtg tgacctgcgc
1381 ctacgtcag catatgctga ggccagagcg ggtccccagt ccacctagcg agggacaggg
.....

```

ctcgt/aagcgtt

CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE

- *I portatori di determinate mutazioni del gene RET sviluppino un carcinoma midollare della tiroide nel 90-95% dei casi nell'arco della loro vita*
- *Il tumore può manifestarsi clinicamente nei primissimi anni di vita o restare silente fino ad età molto avanzata*
- *Spesso non è possibile evidenziare la familiarità del tumore*

Ne consegue che...

1. *Mutazioni del gene RET possono essere presenti in pazienti con carcinoma midollare della tiroide che non presentano alcuna familiarità evidente per tale malattia*
2. *La frequenza dei casi geneticamente determinati impone la ricerca di potenziali mutazioni in tutti i pazienti affetti dalla malattia*

<i>RET mutation</i> ^a	<i>Exon</i>	<i>MTC risk level</i> ^b
G533C	8	MOD
C609F/G/R/S/Y	10	MOD
C611F/G/S/Y/W	10	MOD
C618F/R/S	10	MOD
C620F/R/S	10	MOD
C630R/Y	11	MOD
D631Y	11	MOD
C634F/G/R/S/W/Y	11	H
K666E	11	MOD
E768D	13	MOD
L790F	13	MOD
V804L	14	MOD
V804M	14	MOD
A883F	15	H
S891A	15	MOD
R912P	16	MOD
M918T	16	HST

Analisi genetica sistematica su tutti i casi di Carcinoma Midollare della Tiroide Brescia 2000-2015

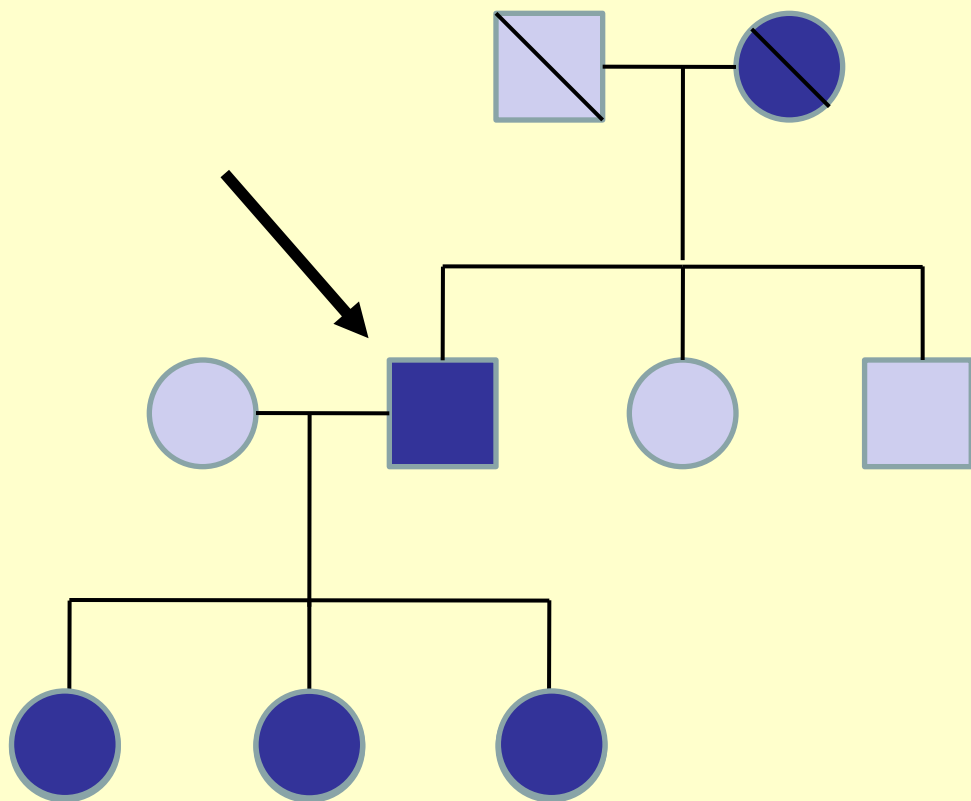
**Esaminati 189 pazienti con
carcinoma midollare della tiroide**



Identificati 37 pazienti con mutazioni del gene RET

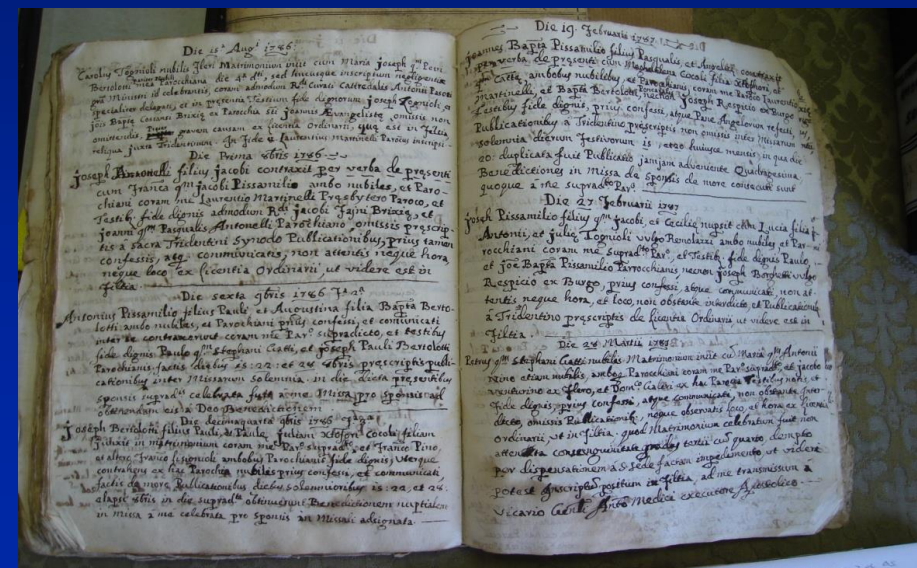
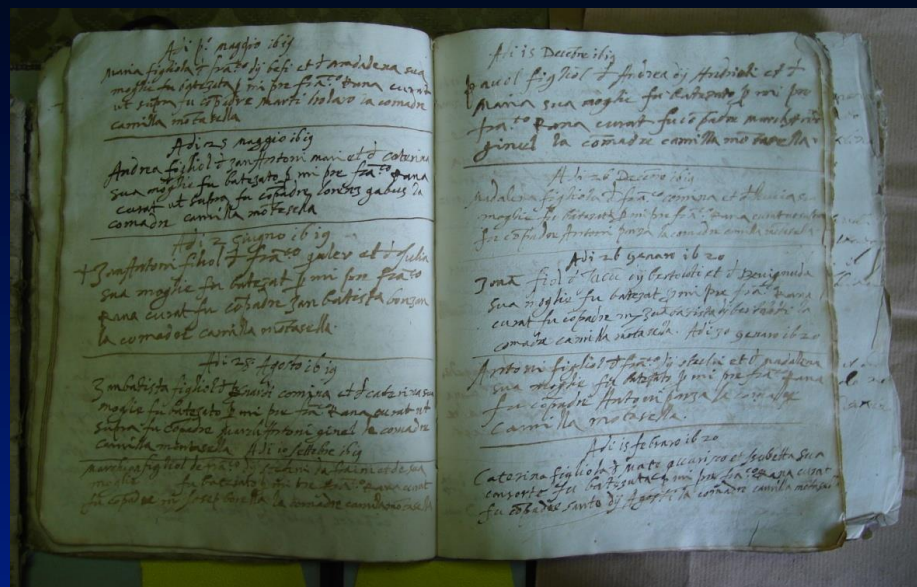
Perché l'identificazione delle forme geneticamente determinate è importante

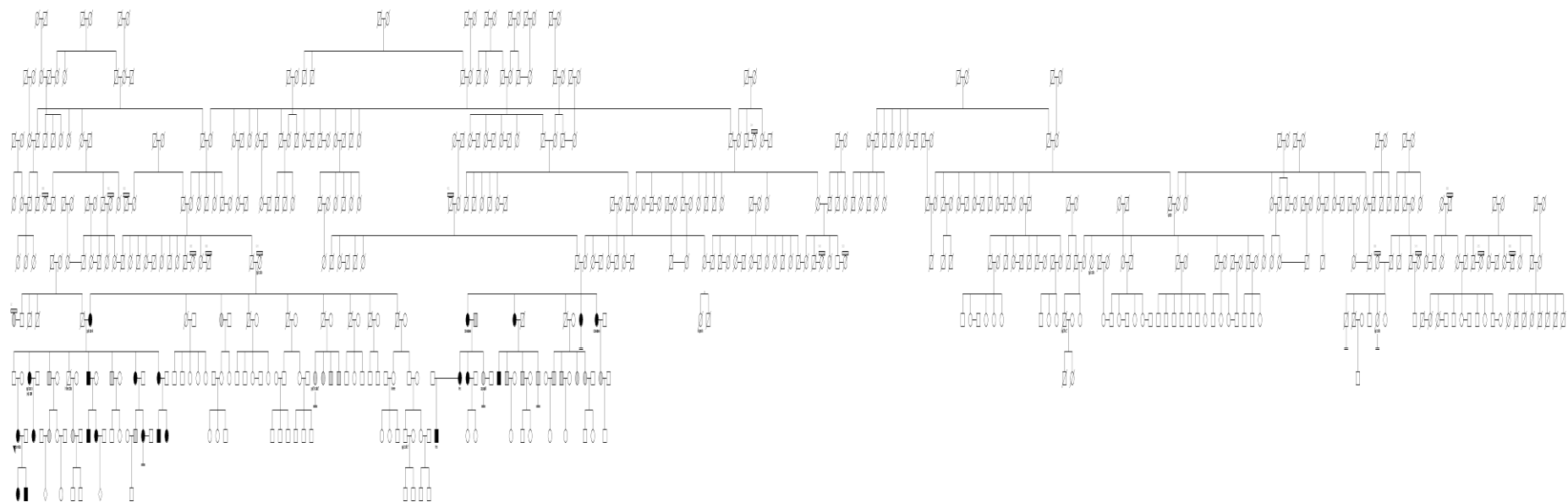
- Per il paziente: ricerca e diagnosi precoce di altre espressioni di malattia legate alla mutazione (feocromocitoma, iperparatiroidismo)
- Per i familiari: ricerca ed identificazione di altri soggetti portatori della medesima mutazione per interventi di tipo preventivo



RICOSTRUZIONE DEGLI ALBERI GENEALOGICI

- registri comunali (1920-)
- registri parrocchiali (1600-)
- storia delle parrocchie (1600-)





**Esaminati 189 pazienti con
carcinoma midollare della tiroide**



Identificati 37 pazienti con mutazioni del gene RET

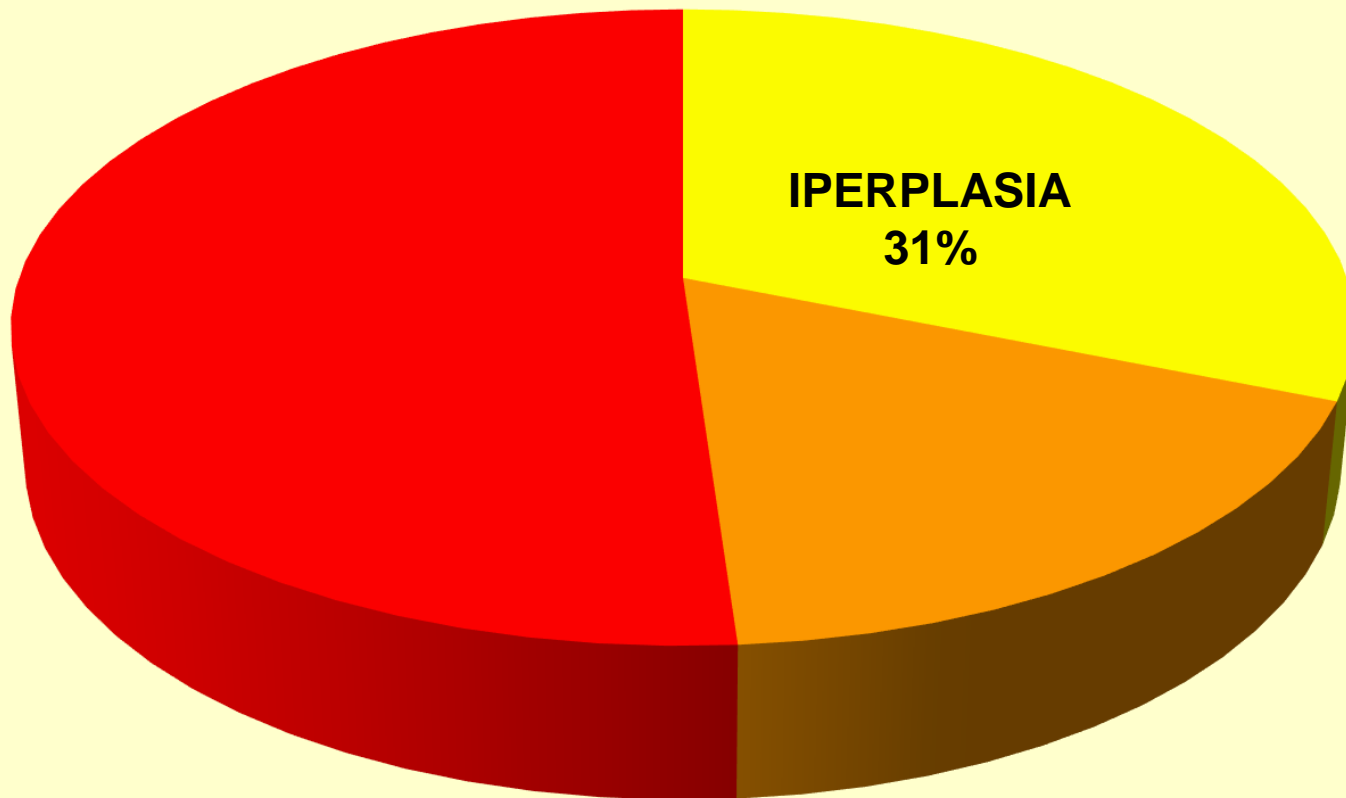


Analisi genetica estesa a 367 familiari

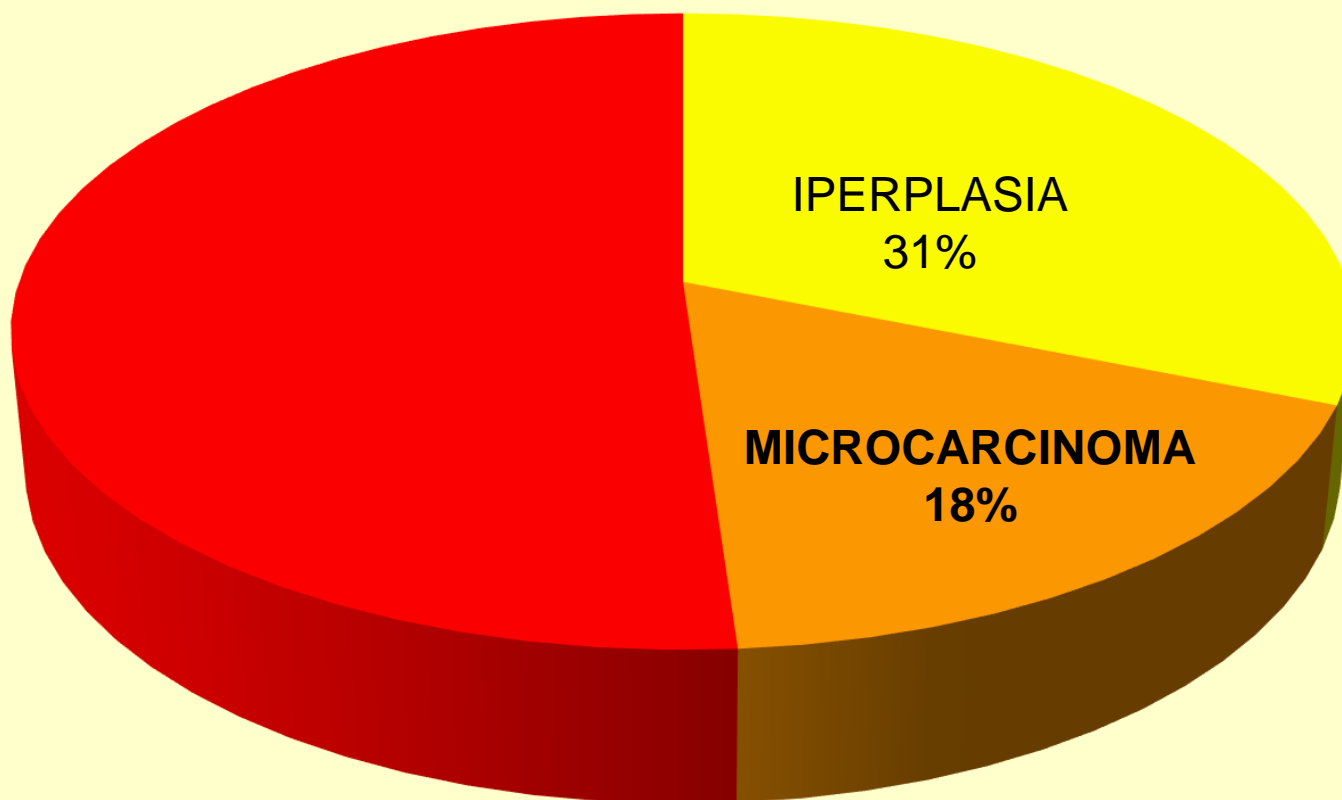


Identificati 153 familiari portatori di mutazione

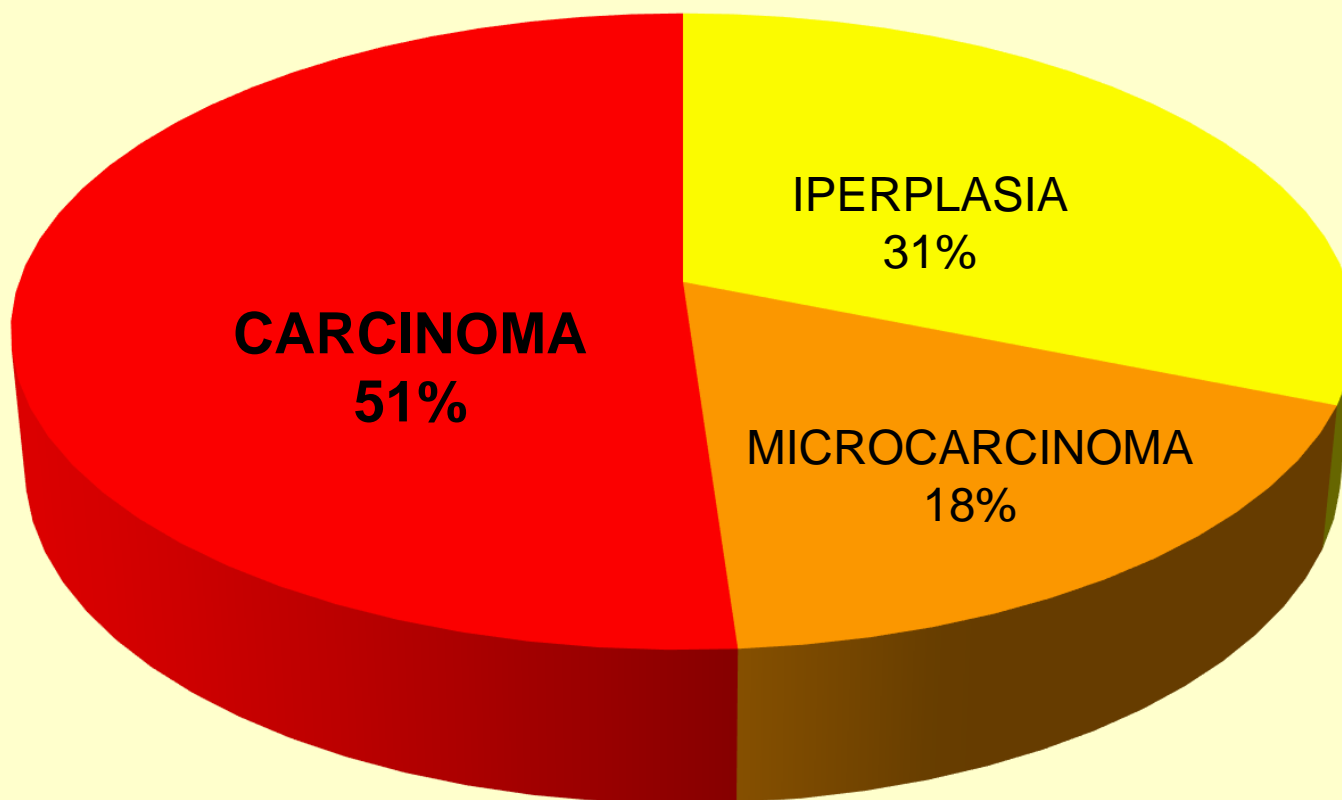
Familiari portatori di mutazione sottoposti a tiroidectomia profilattica



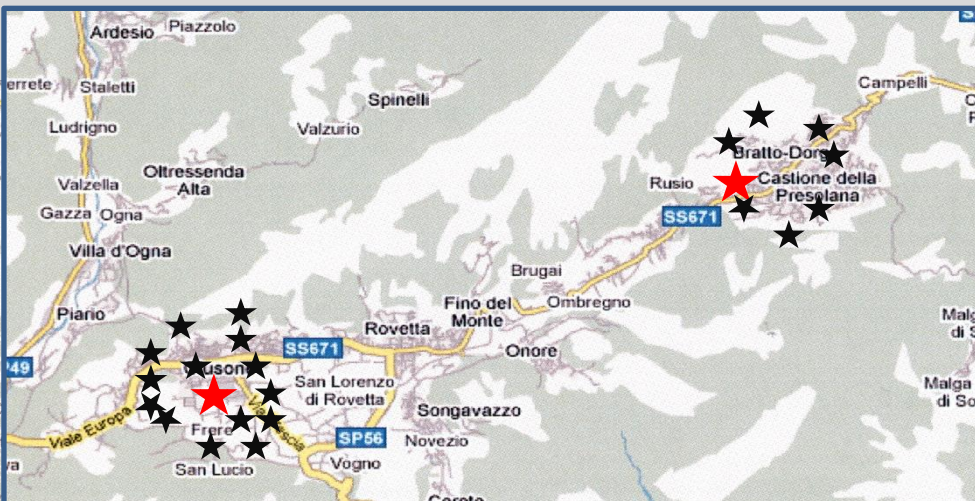
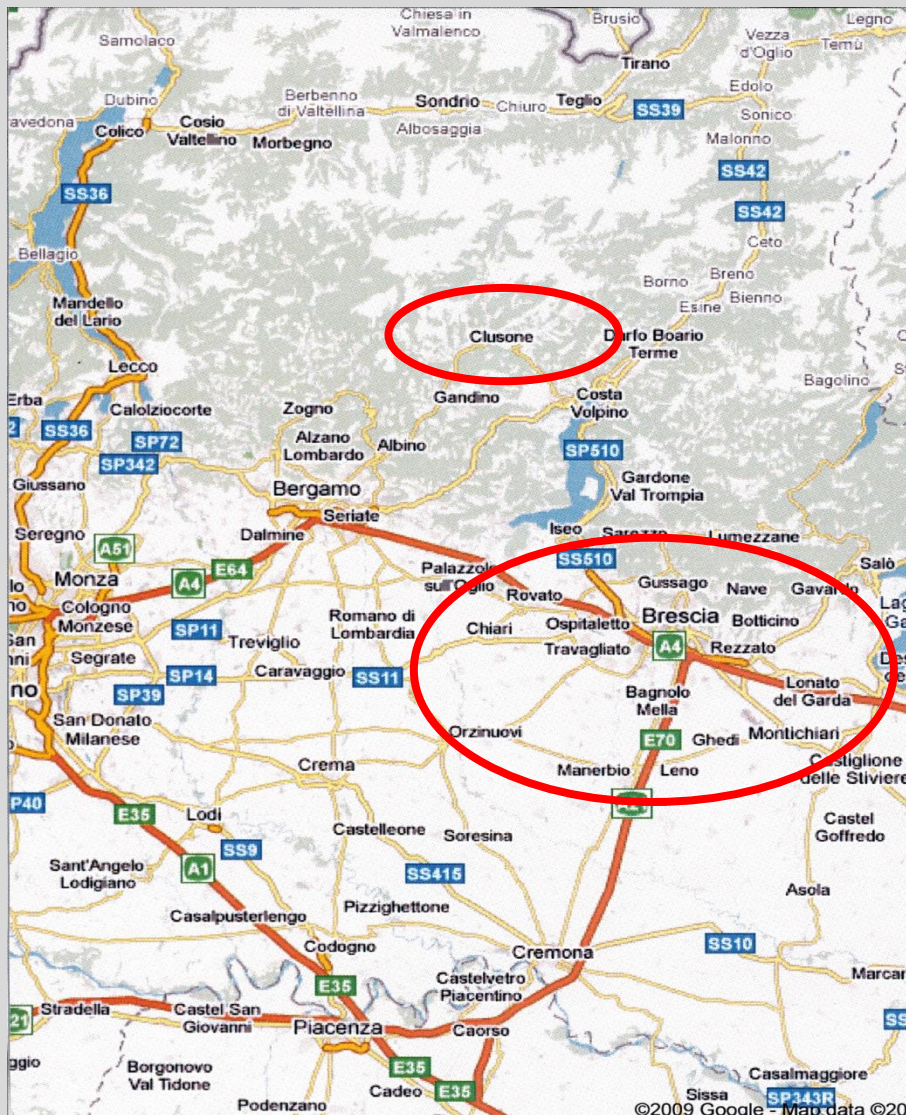
Familiari portatori di mutazione sottoposti a tiroidectomia profilattica



Familiari portatori di mutazione sottoposti a tiroidectomia profilattica



UNA STORIA BRESCIANA...



MUTAZIONE RET Ser891Ala



EFFETTO FONDATORE DELLA MUTAZIONE RET Ser891Ala NEL TERRITORIO BRESCIANO

[illegible]



PIANURA BRESCIANA



ALTA VAL SERIANA PRESOLANA





CALENDESCOPIO
ONLUS



ROTARY CLUB BRESCIA
SUD OVEST MACCLODIO