# DAXXXVIII

La rivista per la ricerca e l'innovazione

# La ricerca
## locomotiva dello sviluppo

**La ricerca è la nostra forza**
Intervista a Maurizio Colombo
06

**Tra clinica e ricerca: quando l'Italia eccelle**
Intervista a Bruno Dallapiccola e Andrea Bartuli
12

**Sonno e sistema cardiovascolare: un rapporto delicato**
Di Carolina Lombardi e Gianfranco Parati
49


Anno XIV - numero 3 - Dicembre 2013 - Tariffa R.O.C.; Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, DCB Bologna - Filiale di Bologna.

LA RIVISTA PER SUPERARE LE BARRIERE CULTURALI

www.sapiolife.it/negozio

# I prodotti SAPIO LIFE a portata di clic. Scoprili subito!

Il sito propone una selezione di dispositivi medici e accessori dedicati a:

**trattamento delle apnee notturne / ventiloterapia e terapia con CPAP / aerosolterapia / ossigenoterapia / disinfezione ambientale / ausili terapeutici e per la comunicazione (CAA) / prodotti per strutture sanitarie e molto altro ancora.**

Per scoprire tutti i prodotti a catalogo visitate il sito www.sapiolife.it/negozio

SAPIO life

www.sapiolife.it
sapiolife@sapio.it

# DAXXXVIII


04-05
Editoriale

LA FORZA DELLA RICERCA

06-08
La ricerca è la nostra forza
Intervista a Maurizio Colombo

09-11
Ricerca: serve una terapia d'urto
Intervista a Luigi Nicolais

MALATTIE RARE E NON SOLO: RICERCA ED ESPERIENZA

12-15
Tra clinica e ricerca: quando l'Italia eccelle
Intervista a Bruno Dallapiccola e Andrea Bartuli

16-18
Malattie rare: migliorare la qualità di vita
Intervista a Renza Barbon Galluppi

19-21
Biotecnologie e futuro
Di Maurizio Guidi

22-25
Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità: ricerca sperimentale e sanità pubblica
Di Marco Salvatore e Domenica Taruscio

DOSSIER INNOVAZIONE

26-27
Alla ricerca della luce perfetta
Intervista a Valter Rossi

28-30
ICF: elemento chiave per una migliore qualità della cura
Di Sandro Andreano

31-35
Progettare tecnologie biomediche con modelli umani digitali
Di Giuseppe Andreoni, Marco Mazzola, Sara D'Onofrio e Leonardo Forzoni

36-38
Per affrontare la crisi economica occorre partire dall'efficienza energetica
Di Maurizio Bottaini

39-42
In chirurgia robotica la sicurezza dei pazienti comincia dai video giochi
Di Paolo Fiorini

SALUTE E QUALITÀ DELLA VITA

43-45
Dal laboratorio alla clinica
Di Letizia Mazzini

46-48
Dal mandato di una comunità di pazienti alla ricerca che produce terapie: il ruolo di una charity
Di Lucia Monaco

49-51
Sonno e sistema cardiovascolare: un rapporto delicato
Di Carolina Lombardi e Gianfranco Parati

IL PUNTO DI VISTA

52-55
Modelli di business nelle biotecnologie
Di Luigi Orsenigo

56-57
La persona al centro
Di Enrico Garaci

58-62
Curare i sani. Attese, promesse e malintesi
Di Riccardo Fesce

63-64
Lo sport come terapia
Intervista a Massimo Magnocavallo

# RUSSI?

## NON DORMIRCI SOPRA

**SONNOSERVICE:** POLISONNOGRAFIA DOMICILIARE

### PERCHÉ?

Il russamento è tra i problemi più frequenti [illegible] delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS).

### COSA SONO LE OSA?

Sono interruzioni del flusso di aria nelle vie respiratorie - che si verificano a volte fino a centinaia - seguite da rapidi risvegli. Il rischio di questi eventi, a lungo andare, comporta rischi cardiovascolari, neurologici, pneumologici e [illegible].

### QUALI SONO I SINTOMI?

- Il russamento
- Il sonno agitato e disturbato
- I frequenti risvegli notturni
- La stanchezza
- Il mal di testa
- La sonnolenza
- La difficoltà di concentrazione
- I colpi di sonno

### CHI COLPISCE?

Prevalentemente gli uomini di età compresa tra i 30 e i 60 anni e i bambini con ingrandimento e infiammazione di adenoidi e/o tonsille.

### COME SI DIAGNOSTICA?

Con la polisonnografia, esame di facile esecuzione, senza controindicazioni e che si può effettuare anche a casa.

### COS'È SONNOSERVICE?

Il servizio di polisonnografia domiciliare in tempi brevi.

### COME SI PRENOTA L'ESAME?

Scrivere a **sonnoservice@sapio.it**, oppure contattare il numero verde

SAPIO life

www.sapiolife.it
sonnoservice@sapio.it

Numero Verde
800 635 040

**DA XXXVIII** N. 3 2013

Iniziativa editoriale promossa da

DYNAMICAIR ONLUS

**E sostenuta da**

SAPIO GRUPPO

**Direttore responsabile:**
Gastone Quadri

**Direttore editoriale:**
Ileana Argentin

**Hanno collaborato a questo numero:**
Sandro Andreano
Giuseppe Andreoni
Renza Barbon Galluppi
Andrea Bartuli
Maurizio Bottaini
Maurizio Colombo
Bruno Dallapiccola
Sara D'Onofrio
Riccardo Fesce
Paolo Fiorini
Leonardo Forzoni
Enrico Garaci
Maurizio Guidi
Carolina Lombardi
Massimo Magnocavallo
Letizia Mazzini
Marco Mazzola
Lucia Monaco
Luigi Nicolais
Luigi Orsenigo
Gianfranco Parati
Valter Rossi
Marco Salvatore
Domenica Taruscio

**Progetto grafico, impaginazione e coordinamento editoriale:**
Indalo Comunicazione

**Fotolito e stampa:**
Tipografia Gamberini - Bologna

**Autorizzazione del Tribunale di Rovigo**
**N° 13/00 del 27/09/2000**
**Pubblicazione semestrale**

**Anno XIV n° 3 del dicembre 2013**
Tariffa R.O.C.; Poste Italiane s.p.a. Sped. in abb. Postale D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art 1, comma 1, DCB Bologna Filiale di Bologna

**Editore e Redazione:**
Indalo Srl
Via Roma, 1
45025 Fratta Polesine, Rovigo
E-mail: info@indalo.it
Tel. 0425.659064
Fax 0425.659049

Gli articoli pubblicati non impegnano la redazione ma sono sotto completa responsabilità degli estensori.

# Editoriale

Continuiamo a parlare di innovazione e di ricerca presentando esperienze, opinioni, risultati.
Lo facciamo tornando al tema delle malattie rare e neurodegenerative che non poteva definirsi esaurito con il numero precedente.
Dedichiamo quindi una sezione a questo argomento, con i contributi di medici, associazioni, strutture che svolgono attività di ricerca, consulenza e documentazione sulle malattie rare e farmaci orfani.
Nell'Inserto Innovazione presentiamo anche in questo numero attività, aziende, esperienze esemplari, in settori diversi, dalla produzione industriale, al sociale, dall'ambiente alle biotecnologie. Questa sezione ha lo scopo di far conoscere realtà, progetti e soluzioni innovative che il nostro Paese possiede, un grande patrimonio che va valorizzato e promosso: c'è quindi il Dipartimento di Design del Politecnico di Milano che parla dei modelli umani digitali utilizzati nella progettazione di prodotti o ambienti collegati alla salute dell'uomo, l'azienda bergamasca che ha progettato le luci che hanno reso magica e unica la cerimonia di apertura delle Olimpiadi di Londra, chi ha inventato Chirone, un innovativo sistema che addestra i chirurghi all'utilizzo dei robot, solo per citare alcuni degli argomenti trattati.
Parliamo poi di salute e qualità della vita con tre articoli: il primo presenta lo stato dell'arte della ricerca sulla terapia cellulare nella Sclerosi Laterale Amiotrofica, il secondo parla del rapporto tra sonno e sistema cardiovascolare da un punto di vista anatomico, fisiologico e neurochimico, il terzo ci permette di conoscere meglio il ruolo che l'educazione sportiva può svolgere nell'ambito di interventi di riabilitazione di ragazzi con disabilità motorie o ritardo cognitivo.
E poi, i contributi di Luigi Nicolais, Presidente del CNR e di Enrico Garaci, Presidente del Consiglio Superiore di Sanità.
Un altro ricco numero, quindi, realizzato con la volontà sempre forte, come il primo giorno, di promuovere la ricerca, di sostenere i ricercatori, di parlare di innovazione.
Buona lettura! ●

# La ricerca è la nostra forza

Intervista a
Maurizio Colombo,
Gruppo Sapio

Lo sviluppo della ricerca non può prescindere dalla capacità di fare network. Ne è convinto il Gruppo Sapio che dedica impegno e risorse all'innovazione e allo sviluppo di importanti progetti, in collaborazione con centri di ricerca internazionali.

**Dott. Colombo, il Gruppo Sapio porta avanti il Premio Sapio per la Ricerca Italiana da ben quattordici anni. È tempo di bilanci.**

Abbiamo iniziato questa avventura nel 1999, istituendo l'allora Premio NMR dedicato solo a ricerche collegate alle risonanze magnetiche che nel 2002 è stato trasformato in Premio Sapio per la Ricerca Italiana. Oggi, grazie alle preziose collaborazioni, al supporto e alla partecipazione che abbiamo avuto con prestigiose istituzioni, numerosi professori e ricercatori italiani ed esteri, possiamo constatare con orgoglio come il Premio stia assumendo sempre maggiore importanza ed interesse: i prestigiosi riconoscimenti arrivati negli anni, non ultimo la presenza del Presidente Napolitano alla cerimonia di Premiazione del 2011, ne sono stati una conferma tangibile. In questi anni il Premio è cresciuto, ha esplorato e approfondito importantissime aree tematiche, pur mantenendo immutati i suoi obbiettivi e le sue finalità che sono quelle di promuovere le innovazioni e la ricerca attraverso giornate di studio, di dare un'opportunità in più ai ricercatori offrendo visibilità alle loro ricerche ed un premio ai più meritevoli, favorire sempre di più un dialogo fra Pubblico e Privato creando un incubatore dove Università, Istituzioni, Media e Imprese possano coniugare ricerca di base e ricerca applicata.
Oltre a questo compito puramente scientifico, crediamo che il Premio abbia lo scopo di evidenziare anche le competenze e le eccellenze che costituiscono il tessuto industriale, universitario e scientifico del nostro Paese.
Sono molto orgoglioso dei risultati ottenuti in questi primi 14 anni di vita, che sono l'espressione dei valori e del dinamismo che rappresentano la reale forza del Premio.

**Mai pensato di interrompere questa esperienza?**

No, anzi, i risultati ottenuti sono per noi uno stimolo a proseguire, a non mollare mai e a continuare a fare crescere il Premio, soprattutto in questi momenti di crisi, perché crediamo fermamente che la ricerca e l'innovazione rappresentino le vie che il nostro Paese deve percorrere per recuperare la competitività, il prestigio e quei riconoscimenti internazionali che ha sempre avuto.
Ed è con piacere che posso anticipare una novità: dall'anno prossimo il Premio si internazionalizzerà, aprendosi ad accogliere ricerche non di titolarità italiana, ma che abbiano almeno una parte significativa di lavoro sviluppata in Italia.
Come sempre auspichiamo che esperienze e testimonianze come il nostro Premio possano creare uno spirito nuovo, dando uno spunto ed uno stimolo non solo al mondo scientifico, ma anche, e soprattutto, a quello imprenditoriale.

**La ricerca che oggi maggiormente attrae l'attenzione della pubblica opinione è quella nel campo della salute. Un ambito che il Gruppo Sapio sviluppa da tempo.**

*Nella foto: Centro di risorse biologiche BioRep.*

Il nostro Gruppo da molti anni è attivo in questo ramo della ricerca, sviluppando nuove tipologie di servizi domiciliari, che pongono al centro la qualità di vita del paziente e la sostenibilità economica per il sistema sanitario. La nostra ricerca nell'ambito sanitario pone inoltre grande attenzione anche agli aspetti sociali, che hanno un importante ruolo nel percorso terapeutico e deve essere condotta nell'ambito della condivisione tra il mondo pubblico e quello privato.

Su questo tema, come Gruppo Sapio, stiamo investendo risorse e impegno anche attraverso la nostra controllata BioRep, una realtà italiana unica nel suo genere che annovera tra i suoi clienti le realtà più significative della ricerca italiana e internazionale. BioRep è una società che ha già dieci anni di storia e offre ai ricercatori servizi di crioconservazione e gestione di materiale biologico, oltre a progettare realizzare e gestire BioRepository secondo i più evoluti protocolli scientifici.

La scelta di iniziare ad operare secondo le più evolute modalità operative ci ha portato a identificare come partner dell'iniziativa il Coriell Institute uno dei più importanti BioRepository al mondo con sede a Camden nel New Jersey.

L'affiliazione scientifica che lega il Coriell Institute e BioRep, ci permette di lavorare secondo le medesime procedure e i medesimi standard, offrendo alla comunità scientifica internazionale gli stessi livelli di qualità nella raccolta, nel processamento e nella crioconservazione di materiale biologico.

**Nell'ambito delle malattie neurodegenerative e rare, BioRep è attivamente impegnata in importanti progetti di ricerca internazionali, come quelli sulla Corea di Huntington e sul Parkinson, promossi da CHDI Foundation e M. J. Fox Foundation.**

BioRep da sempre crede che il successo delle sperimentazioni scientifiche, nell'ambito delle malattie neurodegenerative e rare, risieda nella collaborazione e nell'interscambio di know-how con i diversi centri di ricerca nazionali e internazionali.

È per questa ragione che da anni è impegnata per quanto di nostra competenza in diversi progetti di ricerca.

Ad oggi le sperimentazioni cliniche richiedono processi e risultati standardizzati a livello globale: molti studi di ricerca sono svolti da gruppi associati di ricercatori che utilizzano un elevato numero di pazienti e si trovano a dover comparare i risultati ottenuti, per valutare l'efficacia della sperimentazione.

Le crescenti richieste, da parte dell'intera comunità scientifica, di stoccare

*Nella foto: Centro di risorse biologiche BioRep.*

grandi quantitativi di materiale biologico in centri di stoccaggio sicuri, fanno di BioRep uno dei centri di riferimento, in Italia e all'estero, in grado di soddisfare tali necessità.
Se prendiamo ad esempio la Chorea di Huntington, già dal 2005 BioRep è la banca biologica di riferimento del progetto Registry HD, il più grande studio sulla malattia a livello europeo avviato per raccogliere dati clinici e campioni biologici, finanziato da CHDI Foundation.
Nel 2012 BioRep, forte di questa esperienza, è diventato il Centro di Risorse Biologiche di riferimento per la Chorea di Huntington.
BioRep è stato anche scelto dall'americana Michael J. Fox Foundation come biorepository specializzato per la gestione della raccolta, processamento e stoccaggio di campioni dei progetti PPMI e LRRK2 per centri europei sui marcatori di progressione della malattia di Parkinson.

**Insomma, l'azienda punta su ricerca e innovazione, attraverso il Premio Sapio, che premia e incentiva i ricercatori, ma anche attraverso un piano strutturato che vede il coinvolgimento, in primis, di tutti i dipendenti del Gruppo.**

Per meglio raggiungere questo obbiettivo, da pochi mesi il Gruppo Sapio ha introdotto un nuovo approccio all'innovazione grazie alla creazione di due gruppi di lavoro dedicati: il Comitato Innovazione Industria e il Comitato Innovazione Sanità. Scopo del Piano Innovazione è quello di generare nuove idee coinvolgendo dipendenti e clienti, che portino alla creazione di progetti con team e budget dedicati per sviluppare nuove tecnologie di applicazione dei gas, nuovi prodotti e nuovi servizi da lanciare sul mercato. La combinazione di diversi fattori quali la partecipazione attiva, il coinvolgimento trasversale delle funzioni aziendali a tutti i livelli e settori del Gruppo, il lavoro di squadra, la gestione strutturata, pianificata e sistematica, sono la forza di questo nuovo approccio.

**Quale suggerimento vorrebbe dare ai giovani?**

Avendo vissuto il Premio sino dalla sua ideazione insieme al Dott. Adobati, al Prof. Aime dell'Università di Torino ed al grande Prof. Bertini, che purtroppo non è più con noi, mi piace ricordare una frase che proprio il Professore amava citare: *siate locomotive non rimorchi del treno della vostra esistenza*, frase che ben ricalca lo spirito anche del nostro Premio. ●

# Ricerca: serve una terapia d'urto

Intervista a
Luigi Nicolais,
Presidente CNR

Occorre una Maastricht della ricerca, ovvero un piano straordinario a livello nazionale e comunitario che sappia interpretare e rispondere ai nuovi bisogni di crescita, sviluppo e competitività totalmente basati sull'uso ampio e diffuso di tecnologie e conoscenze.

**Presidente, in questi ultimi anni sembra che il fenomeno della fuga dei cervelli all'estero abbia assunto dimensioni preoccupanti. I dati lo confermano?**

Si. Ma è opportuno andare oltre il dato numerico altrimenti si corre il rischio di non comprendere l'importanza del fenomeno. Sin dai suoi albori la ricerca scientifica si è contraddistinta per essere sovranazionale, per nutrirsi di relazioni fra persone; di conseguenza la mobilità scientifica è un tratto distintivo e caratterizzante la vita di un ricercatore. In questo contesto giocano un ruolo chiave i Paesi dotati di infrastrutture scientifiche moderne e di adeguate politiche incentivanti lo studio e la ricerca.

Il dramma è lo sbilancio, ovvero l'incapacità di pareggiare le uscite dei cervelli formatisi nel proprio Paese con l'attrazione di altre intelligenze e talenti. Lo sbilancio ha costi economici, sociali e scientifici altissimi. Oggi in Italia questo dato tende ad aumentare vertiginosamente per almeno tre ordini di fattori: primo, il perdurare della crisi, la scarsa propensione alla innovazione, le soluzioni della delocalizzazione hanno

*Nella foto: Piattaforma oceanografica "Acqua Alta".*

*Nella foto: Laboratorio ISMAR Venezia.*

drammaticamente ridimensionato le possibilità occupazionali di manodopera qualificata e di alto profilo. Secondo, l'assenza di politiche strutturali, coerenti e moderne sulla ricerca e la vita delle strutture scientifiche, combinata al perdurare di ataviche criticità del sistema scientifico nazionale rende più difficile la scelta di restare e provarci.
I lunghi anni di precariato sfibrano anche le volontà più decise e convinte, l'irrisorietà degli stipendi mette a dura prova creatività e passione. Infine, dato recente e altamente preoccupante, è il calo delle immatricolazioni, l'aumento degli abbondoni e la riduzione del numero di laureati. Questo fenomeno è, paradossalmente, ancor più drammatico del brain drain, sia per l'impatto numerico sia perché la dispersione di talenti e intelligenze a livello così diffuso e pervasivo concorre a ingessare e immobilizzare ulteriormente la nostra nazione e a schiacciare verso il basso il sistema sociale e produttivo.

**I ricercatori, qualunque sia il loro campo di azione, sono animati da grande passione e dal desiderio di poter esprimere al meglio le loro competenze. Per questo cercano all'estero un contesto più dinamico, di valenza internazionale, oltre che ovviamente una stabilità economica che qui in Italia è difficile da raggiungere. Si sta muovendo qualcosa nel nostro Paese per dare risposte concrete a questa triste fotografia?**

L'attuale Governo ha avviato alcune interessanti misure che favoriscono il rientro in Italia di studiosi di riconosciuta fama internazionale; sono stati sbloccati fondi per i concorsi e sono state promosse altre iniziative volte a favorire il potenziamento infrastrutturale e relazionale dell'intero sistema scientifico nazionale.
Tuttavia, e ripeto nonostante l'apprezzabile impegno, sforzo e convinzione, l'insieme delle misure in campo resta ancora insufficiente. Siamo giunti, per una serie di ragioni, a una situazione di grave crisi sistemica, abbiamo bisogno di una terapia d'urto prima ancora che della cura di mantenimento.
Una terapia, si badi, da assumere a livello europeo, perché nessuna politica nazionale può farcela da sola. In altre parole occorrerebbe, come è stato già suggerito dagli europarlamentari Amalia Sartori presidente della Commissione industria, ricerca ed energia e Luigi Berlinguer, già Ministro per l'Istruzione, l'Università e la Ricerca del governo italiano alla fine degli anni 90, di una Maastricht della ricerca, ovvero di un piano straordinario a livello nazionale e comunitario che sappia interpretare e rispondere ai nuovi bisogni di crescita, sviluppo e competitività totalmente basati sull'uso ampio e diffuso di tecnologie e conoscenze. Un piano comunitario della ricerca ben più ampio e strutturato nella governance e negli obiettivi finali degli attuali e impegnativi programmi di incentivi, come ad esempio Orizzonte 2020.

**Si dice che nel nostro Paese manchi la capacità di fare network, di attirare finanziamenti. Si pubblica tanto sulle riviste scientifiche, ma non c'è la capacità di valorizzare e promuovere concretamente i risultati di ricerca. Manca cioè un management della ricerca: è così?**

È solo parzialmente vero. Partiamo da un recente report della comunità europea che fotografa la capacità di attrarre risorse.
Ebbene, nel periodo 2007-2012 il Consiglio nazionale delle ricerche è tra gli italiani al primo posto con ben 556 progetti. Il Cnr segue il Cnrs francese, il Fraunhofer tedesco e l'Università di Cambridge e precede, tra gli altri italiani, il centro ricerche Fiat, l'Enea, l'Agenzia per la promozione della ricerca europea, l'Istituto nazionale di Fisica nucleare, l'Istituto superiore di Sanità, l'Università di Bologna e l'Iit.
È indubbiamente un risultato importante che sottolinea la capacità di attrarre fondi.

Tuttavia, come rovescio della medaglia emergono anche le criticità, tra cui la mancanza tra le prime posizioni delle Pmi italiane; questo ridimensiona il tasso di successo come Paese percettore di finanziamenti a circa l'8% contro una partecipazione al bilancio Ue dell'Italia di quasi il 14% e l'eccessiva frammentazione delle proposte; segno, questo ultimo, che non si riesce ancora a fare squadra. In tal senso andrebbe rafforzata una visione più manageriale della ricerca, ovvero una attenzione puntuale all'ottimizzazione gestionale e alla valorizzazione delle competenze. Ciò comporta ripensare l'architettura organizzativa e amministrativa di alcuni uffici e strutture, cambiare consuetudini e modalità di intendere ruoli e funzioni, incentivare forme di collaborazione e responsabilità.
Indubbiamente, poi, ciò si concretizza anche nel formare specifici profili professionali e quindi anche nuove opportunità lavorative nel settore scientifico.

**Quali risposte sta dando il CNR sul fronte dell'applicazione dei risultati di ricerca, perché questi si trasformino in innovazioni di processi e prodotti a vantaggio delle persone, della qualità della vita?**

Il CNR è presente come partner scientifico in numerosi e importanti progetti nazionali e internazionali ad alto impatto economico e sociale, in numerosi e importanti settori della vita quotidiana che riguardano la salute, l'alimentazione, la sicurezza, la mobilità, l'ambiente, le comunicazioni digitali, le biotecnologie, la sostenibilità energetica, il clima.
Abbiamo riorganizzato alcuni uffici centrali per favorire la valorizzazione dei risultati e dei prodotti dell'attività scientifica e rendere più fluidi i rapporti con il mondo delle imprese e delle istituzioni.
Con Confindustria abbiamo siglato un importante accordo per creare sinergie virtuose e attivare collaborazioni più funzionali fra il mondo della ricerca e quello della produzione.
Collaboriamo con le amministrazioni regionali per ottimizzare accesso e uso dei fondi strutturali destinati all'innovazione e alla competitività.
Candidiamo le nostre strutture scientifiche distribuite su tutto il territorio nazionale a presidi chiave per le politiche di riqualificazione e crescita territoriale.

*Nella foto: Laboratorio Processi Chimico Fisici Messina.*

**Parliamo dell'attività del CNR: quali sono le frontiere più innovative alle quali verrà riservata più attenzione nel prossimo futuro?**

Premesso che non esiste una frontiera più innovativa di altre e che nessuna è inviolabile, il tema centrale per la diffusione dell'innovazione è il superamento dei deficit di conoscenza in ogni campo e settore disciplinare.
È poi inevitabile la presenza di temi mediaticamente ed economicamente più caldi e attuali, che trovano poi conferma anche nelle politiche comunitarie sulla ricerca. Sono poi queste ultime, unite alle scelte politiche nazionali e regionali in tema di innovazione, a privilegiare l'irrobustimento dei settori disciplinari. Per cui ancora una volta, limitandosi come esempio al solo programma Orizzonte 2020, ritroviamo tutti i temi e i campi scientifici, già prima menzionati, in quanto nelle loro numerose declinazioni sono capaci di offrire risposte alle inquietudini e preoccupazioni dei cittadini europei. Di conseguenza anche le scelte politiche nazionali e regionali pur non esaurendosi del tutto su questi settori, in un qualche modo, e per i meccanismi della complementarità e sussidiarietà ne riconoscono una priorità. In questo contesto, invece, lo sforzo politico ed economico di enti generalisti come il CNR è quello di assicurare una crescita armonica di tutti i settori, facendo leva sulla interazione e integrazione fra saperi e competenze. Non può esserci avanzamento scientifico in un campo a discapito di altri, e questo perché la conoscenza scientifica avanza, si irrobustisce, sedimenta e propaga se matura e si sviluppa nella totalità delle sue espressioni e potenzialità. ●

# Tra clinica e ricerca: quando l'Italia eccelle

Intervista a
Bruno Dallapiccola,
Genetista, Direttore
Scientifico dell'Ospedale
Pediatrico Bambin Gesù
di Roma
Andrea Bartuli,
Ambulatorio Malattie
Rare

Malattie rare: in Europa ci si sta muovendo rapidamente per facilitare i miglioramenti in materia di accesso alla diagnosi e per la fornitura di un'assistenza sanitaria di qualità, accessibile e conveniente. L'Italia deve esserci, ma deve impegnarsi a rinforzare la sua rete nazionale.

**Prof. Dallapiccola, partiamo dall'inizio, dalla diagnosi, che nel caso delle malattie rare rappresenta il primo dei problemi da affrontare.**

Ancora oggi il 50% dei malati rari non riceve nel corso della loro vita una diagnosi; questo è dovuto al fatto che si tratta di malattie fortemente eterogenee e complesse, di cui non si conoscono le basi biologiche. Purtroppo dobbiamo essere realistici: alcune non troveranno una soluzione neppure nei prossimi decenni. Però ci sono continui progressi nel settore della presa in carico e questo è l'aspetto positivo.

**Una volta che la malattia è stata inquadrata in una diagnosi, che cosa accade?**

Il malato entra in un percorso di presa in carico.
Anche qui non mancano i luoghi comuni, soprattutto legati al ruolo dei farmaci orfani. In Europa sono attualmente disponibili circa 70 molecole, il 40% delle quali destinate ai tumori rari. I farmaci orfani rappresentano quindi solo una piccolissima parte all'interno della grande tematica delle malattie rare, le quali fortunatamente possono contare su una serie di altri approcci per la presa in carico.
Ci sono almeno 400 farmaci tradizionali di cui beneficiano i malati rari, ci sono le terapie cellulari, quelle chirurgiche correttive, la riabilitazione, le terapie dietetiche, addirittura la robotica; ci sono fortunatamente una serie di approcci grazie ai quali almeno due terzi dei casi di malattie rare hanno protocolli di intervento e trattamento che producono risultati importanti o discreti.

**Parliamo di informazione: un'altra problematica importante quando si parla di patologie rare.**

Siamo orgogliosi di gestire ormai da 13 anni per l'Italia il progetto Orphanet: un consorzio di Paesi, sotto l'input della Francia, ha sviluppato questo database, importante strumento di informazione per le malattie rare - forse il più importante a livello mondiale - dove ci sono non solo informazioni di base ma anche informazioni mirate per ogni Paese.
Chi si collega può quindi scoprire chi in Italia fa assistenza clinica su quella determinata malattia, chi fa il test diagnostico molecolare, chi sta facendo ricerca su quella malattia, quali sono le associazioni di supporto, insieme ad una serie di altri dati estremamente importanti e collegamenti che permettono di avere informazioni veramente dettagliate.

**Uno degli ultimi prodotti che Orphanet sta sviluppando è legato alle cosiddette urgenze delle malattie rare. Di che cosa si tratta?**

Non dobbiamo dimenticare che alcune malattie rare, che presentano ad esempio episodi acuti, richiedono l'accesso al Pronto Soccorso, con le situazioni di drammaticità che si possono ben immaginare.
Il medico non può conoscere migliaia di malattie rare, però a seconda dei casi ci sono operazioni che bisogna fare, farmaci che devono essere somministrati e altri che non devono essere dati: tutte queste informazioni relative alla presa in carico stanno emergendo attraverso le schede che stiamo elaborando nel contesto europeo, interagendo con le associazioni e con i servizi di Pronto Soccorso.

**Tutto questo ci conduce al tema della formazione, che è un altro tallone d'Achille.**

Idealmente, il medico dovrebbe ricevere adeguata formazione durante il corso di laurea, ma non c'è un target definito e specifico per le malattie rare. Nelle scuole di specializzazione si fa qualcosa di più, ma è sempre molto poco. C'è bisogno di aggiornamento continuo, ma non esistono focus molto specifici sulle malattie rare, a parte le iniziative promosse dalle associazioni di pazienti; cito quelle di UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare che organizza corsi di formazione per i medici.
Il medico non deve imparare a fare la diagnosi di una malattia rarissima che non vedrà mai, ma deve imparare a leggere gli indizi, a sospettare che ci sia qualcosa che merita una attenzione e che richiede l'invio ad un Centro esperto.

**Esiste una mappa dei Centri esperti, i cosiddetti Centri di competenza?**

Quando parliamo di assistenza uno dei problemi è certamente quello di identificare i Centri specializzati, di avere una mappa robusta relativa al territorio nazionale. In Europa, insieme all'EUCERD (Comitato di esperti sulle malattie rare dell'Unione Europea) abbiamo elaborato nel 2011 un documento che fissa i criteri di questi Centri. Devo però dire la verità, la rete italiana comprende oltre 200 presidi non sempre in linea con i centri esperti della Comunità Europea, perché ogni Regione fa scelte diverse. Questa è una cosa che dovrà essere rapidamente corretta in vista dell'attuazione della legge sull'assistenza sanitaria trasfrontaliera e della creazione degli ERN European Reference Network, reti di riferimento europee tra prestatori di assistenza sanitaria e centri di competenza, per la formazione medica, la ricerca, la diffusione delle informazioni. In Europa ci si sta muovendo rapidamente per facilitare i miglioramenti in materia di accesso alla diagnosi e la fornitura di un'assistenza sanitaria di qualità, accessibile e conveniente. L'Italia deve esserci, ma non può essere dentro a questo processo se non rinforza la sua rete nazionale.

**Che cosa sarebbe necessario fare?**

Ci deve essere prima un coordinamento nazionale da parte del Ministero della Salute. Un passo significativo dovrebbe essere fatto grazie alla definizione del Piano Nazionale Malattie Rare, che l'Europa ci richiede. Fermo restando l'autonomia delle Regioni, le indicazioni vincolanti che verranno dal Ministero dovranno garantire una omogeneizzazione dei livelli di qualità, degli interventi, dei criteri di assistenza dei centri esperti; questo contribuirà a ridurre le disuguaglianze territoriali oggi evidenti.

**Prof. Dallapiccola, quale contributo sta dando l'Italia sul fronte della ricerca?**

L'Italia è messa bene o addirittura benissimo, seconda solo a Francia e Germania. Cosa manca?
Negli altri Paesi vengono destinate risorse per la ricerca, mentre qui sembra che investire nel futuro sia uno spreco di denaro. I ricercatori si devono arrabattare, pur essendo bravi: il Bambin Gesù lo scorso anno ha identificato 9 geni di malattie rare. Scoprire il meccanismo biologico significa sapere cosa accade e quindi individuare interventi terapeutici più mirati.
Il Rare Disease International Consortium (IRDiRC), che riunisce ricercatori, medici, associazioni di pazienti e rappresentanti di organizzazioni pubbliche e private coinvolte nell'ambito delle malattie rare, si è posto l'obiettivo di sviluppare 200 nuove terapie per le malattie rare entro il 2020 e trovare altrettanti metodi di diagnosi precoce. Si farà quindi un salto straordinario in termini di conoscenza e verranno scoperte nuove molecole. Credo comunque che sia necessario valorizzare gli aspetti clinici perché senza una base clinica non si può fare ricerca biologica sofisticata.
Il Bambin Gesù sotto questo punto di vista rappresenta una realtà straordinaria. Come alcuni altri ospedali pediatrici italiani ha tutti gli specialisti e tutte le competenze, ha un Centro dedicato esclusivamente alle malattie rare, ha la possibilità di fare il trasferimento tra clinica e ricerca e di introdurre terapie innovative. È una struttura di eccellenza europea di cui dobbiamo essere molto orgogliosi.

L'IRCCS - Ospedale Bambino Gesù di Roma, ha aperto nel 2003 un Ambulatorio dedicato alle Malattie Rare nel quale sono contemporaneamente presenti alla visita gli specialisti principalmente coinvolti nella diagnosi e nella cura di queste malattie.
Ne parliamo con Andrea Bartuli, Ambulatorio Malattie Rare - Ospedale Bambin Gesù, Roma.

**Dott. Bartuli, come è nato l'Ambulatorio dedicato alle Malattie Rare?**

Le malattie rare sono patologie che hanno singolarmente una bassa incidenza nella popolazione (fino a 5 casi ogni 10000 abitanti per la popolazione europea) ma considerata la loro numerosità, 5-6000 patologie diverse, costituiscono un capitolo importante della medicina. Le esiguità dei casi descritti per ogni singola malattia determina le difficoltà dei pazienti a ottenere una diagnosi appropriata e tempestiva e un trattamento idoneo; a causa della loro complessità e rarità solo in pochi centri sono disponibili le competenze necessarie a fornire risposte diagnostiche e terapeutiche soddisfacenti.

L'assistenza ha caratteristica di multidisciplinarità di alto profilo con tutti i problemi di integrazione e organizzazione che questa determina e che solo pochi centri sono in grado di erogare. La distribuzione di questi centri sul territorio italiano è estremamente disomogenea e determina il fenomeno "dei flussi migratori" dei pazienti. In ambito pediatrico scopriamo una realtà ancora più drammatica: la malattia rara innesca nei genitori l'incertezza nel domani, la paura di non potere essere in grado di garantire un normale futuro, di non essere adeguati e sufficienti.

Ancora più difficile risulta avere una risposta alle domande che ogni genitore con un figlio malato si pone: "cosa ha mio figlio?" "si può curare?" "potrà fare una vita normale?"

A questi quesiti il Pediatra non sa cosa rispondere perché, spesso, si tratta del primo caso che osserva personalmente, perché in letteratura sono disponibili poche notizie e perché i farmaci sperimentati hanno dato pochi e incerti risultati. Alla famiglia non resta, allora, che iniziare a "girare" di ospedale in ospedale, spesso fuori dalla propria regione e nazione, per cercare qualcuno che abbia esperienza in quella malattia o, almeno, in uno dei problemi che quella patologia determina nel figlio.

I genitori diventano i "case manager" del figlio, costretti ad assumersi in prima persona l'onere di coordinare gli interventi, di gestire la comunicazione tra specialisti diversi e spesso lontani, di decidere se tentare terapie sperimentali e dall'incerto risultato. Per cercare di dare una risposta concreta a queste famiglie, l'IRCCS - Ospedale Bambino Gesù di Roma, ha aperto nel 2003 un Ambulatorio dedicato alle Malattie Rare nel quale sono contemporaneamente presenti alla visita gli specialisti principalmente coinvolti nella diagnosi e nella cura di queste malattie.

La metodologia scelta si basa sul lavoro multidisciplinare inteso come condivisione, e non sovrapposizione, delle competenze e sull'affidamento del bambino al "case manager" che diventa il responsabile della comunicazione e del percorso.

Tutti gli specialisti sono contemporaneamente presenti alla illustrazione e discussione del caso clinico, in modo da garantire una risposta completa e personalizzata.

Gli obiettivi sono quelli di aumentare la qualità della prestazione e di evitare alle famiglie il disagio derivante dalla necessità di rivolgersi a specialisti diversi, in strutture specialistiche non collegate e disperse sul territorio e di impedire che i genitori diventino il tramite comunicativo tra i medici coinvolti.

Dall'apertura dell'Ambulatorio, siamo stati contattati da circa 2000 famiglie e sono stati visitati 680 pazienti, il 57% dei quali era extra regionale e l'11% proveniva dal nord-Italia.

La maggior parte delle famiglie chiedeva una visita per ricevere una "second opinion"; infatti il 54% si è

presentata già con una diagnosi definita di malattia rara. Dopo la visita la percentuale dei pazienti con una diagnosi è salita all'81%, a testimonianza dell'efficacia del percorso clinico multidisciplinare.
La soddisfazione dell'utenza è stata misurata attraverso un questionario che ha mostrato un giudizio globale della visita di molto utile o utile nel 99% e, se consideriamo che il 19% dei pazienti è comunque rimasto senza diagnosi, capiamo meglio la necessità di dare comunque una risposta alla richiesta di ascolto di queste famiglie.

**Nel caso delle malattie rare la prima difficoltà sta nel fare la diagnosi. Quale iter viene seguito presso l'Ambulatorio?**

Dipende dal tipo di patologia. Nelle sindromi e nelle patologie genetiche è fondamentale l'esperienza del genetista clinico per indirizzare lo studio genetico in tutte quelle patologie in cui sono state identificate le mutazioni responsabili di MR.
In tutte le altre abbiamo ormai a disposizione la possibilità di ricercare sistematicamente alterazioni nel DNA per poter poi provare a correlarle a specifici quadri clinici.
In altre MR, come quelle che colpiscono il metabolismo, è possibile ricercare marcatori nei liquidi biologici che permettono di riconoscere difetti metabolici spesso curabili con diete e/o farmaci; le malattie del metabolismo curabili vengono ricercate ormai in tutti i neonati grazie al programma di screening neonatale.
Questo programma permette di diagnosticare e curare, prima della comparsa dei sintomi e dei danni dovuti alla malattia, da 5 ad alcune decine di malattie metaboliche a seconda del programma regionale attuato.
I possibili esempi sono infiniti, ma alla base del successo diagnostico c'è sempre alta competenza condivisa tra i singoli specialisti e accessibilità a tecnologia avanzata.

**Una volta fatta la diagnosi, come prosegue la presa in carico dei piccoli pazienti?**

Resto convinto che al di fuori delle fasi "acute", quali interventi chirurgici o crisi di specifici organi od apparati a carattere di urgenza (crisi neurologiche, ematologiche, etc), il bambino con MR debba essere seguito dal Pediatra. Solo il Pediatra ha la visione d'insieme della salute del bambino necessaria a gestire sia gli aspetti multi e ultra specialistici che le problematiche "banali" dell'età pediatrica quale la nutrizione, la crescita, le vaccinazioni. Questi pesano sulla salute e sulla qualità di vita del bambino con MR quanto quelli causati dalla sua malattia.
Un problema emergente e drammatico è costituito dalla presa in carico dei pazienti che, grazie ai progressi assistenziali, raggiungono l'età adulta. Questi pazienti, in assenza di formazione in MR degli internisti dell'adulto, o continuano impropriamente a insistere su strutture pediatriche o non trovano interlocutori validi in grado di farsi carico delle loro problematiche emergenti; basti citare per tutte la sfera sessuale e riproduttiva.

**Immagino sia inevitabile il coinvolgimento emotivo da parte dei medici nei vari casi trattati.**

Il contatto con la sofferenza, e con quella dei bambini in particolare, comporta un forte rischio emotivo, specie nel campo delle patologie croniche, evolutive e disabilitanti.
Potenzialmente si rischia un eccessivo coinvolgimento o al contrario un eccessivo distacco quale difesa reattiva. In entrambi i casi si perde in lucidità e qualità. È necessario quindi trovare il necessario equilibrio tra coinvolgimento umano e professionalità e la miglior garanzia sta proprio nel lavoro di gruppo e nel confronto continuo tra colleghi, soprattutto in un campo come le MR dove sono pochi i protocolli diagnostici e terapeutici disponibili. ●

# Malattie rare: migliorare la qualità di vita

Intervista a
Renza Barbon Galluppi,
Presidente Uniamo

Anche le associazioni di pazienti e familiari hanno un ruolo importante nella ricerca. Come la Federazione UNIAMO, che crede fermamente in quella rete di sapere e buone pratiche condivise che può fare la differenza e orientare la ricerca sui bisogni della persona.

**Presidente, come è nata la Federazione Italiana Malattie Rare?**

Lo spunto è venuto dall'Europa, dove da poco era nata EURORDIS, l'organizzazione europea dei pazienti e familiari. Nasceva così un movimento internazionale a cui anche l'Italia ha cominciato a partecipare. Un segno di quanto UNIAMO FIMR onlus sia cresciuta in oltre un decennio di attività è il numero di associazioni federate, che ha raggiunto il centinaio.

**Qual è la sua missione e quali attività svolge?**

La nostra missione è "migliorare la qualità di vita delle persone colpite da malattia rara, attraverso l'attivazione, la promozione e la tutela dei diritti vitali dei malati rari nella ricerca, nella bioetica, nella salute, nelle politiche sanitarie e socio-sanitarie". Operativamente realizziamo la nostra missione con progetti, molti dei quali co-finanziati dal Ministero del Lavoro e Politiche Sociali ai sensi della legge 383/2000, iniziative, lobbying.
Ma un ruolo essenziale della nostra attività, sia verso le associazioni sia verso determinate categorie di interesse, è la formazione.
Riteniamo l'empowerment, la crescita di potenza della singola persona, di un gruppo organizzato o di una comunità di gruppi e individui, una sorta di pre-requisito per attivare, promuovere e tutelare i diritti e gli interessi essenziali dei malati rari e delle loro famiglie. Perciò quasi tutta l'attività in campo ha sempre un importante aspetto formativo, di empowerment. In questo momento storico il nostro impegno è concentrato a far sì che il Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 sia rispondente alle esigenze sia delle persone affette da patologie rare che degli operatori sanitari dedicati, come raccomandato dall'Europa.

**Quali sono le maggiori difficoltà che i malati rari devono affrontare?**

La difficoltà a monte, quasi per definizione, è la scarsissima conoscenza esistente sulle malattie rare.
Sono definite rare le malattie che presentano in Europa un indice di prevalenza di < 5 casi su 10.000 della popolazione. Non si tratta in sé di una definizione clinica, ma statistica, che interessa in prevalenza malattie genetiche, oncologiche, sindromiche.
Man mano che le conoscenze scientifiche e cliniche aumentano, cresce anche il numero delle malattie rare identificate. Ma essere identificate non significa che la loro conoscenza da parte della comunità medica, scientifica o dall'opinione pubblica sia conseguente.
Ancora oggi ci vogliono in media sette anni per la corretta diagnosi di una malattia rara. Nel frattempo molte di queste forme morbose maturano complicanze, per esempio nei bambini, anche a carico del sistema nervoso, che con una precoce diagnosi sarebbero potute essere prevenute o almeno limitate.
Oltre la diagnosi, i pazienti affetti da malattia rara affrontano anche un difficile percorso di cura, dovendo consultare diversi specialisti e strutture, con dispendio di tempo, fatica ed economie; questo perché la definizione di "presa in carico" focalizzata sulla centralità della persona, non è una consuetudine usata dagli operatori sanitari e da chi organizza il sistema sanitario sulle scelte assistenziali. Proprio per mettere in luce anche questo aspetto non secondario, lo slogan della prossima giornata delle malattie rare, che si celebrerà 28 febbraio 2014, sarà "to

care", cioè prendersi cura ma anche prestare attenzione.

**Qual è la situazione in Italia sul fronte delle pari opportunità di cura? È vero che da regione a regione cambiano trattamenti e tutele?**

C'è una consapevolezza dell'importante "gap" tra le malattie rare e le malattie comuni. Lo testimoniano la definizione data in Europa delle malattie rare quali "Priorità di Sanità pubblica", e l'inserimento delle malattie rare quali obiettivi di salute e assistenza nei vari piani sanitari nazionali che dagli anni 2000 si sono susseguiti nel nostro Paese. Nel 2001, pochi mesi prima della grande riforma costituzionale che ridisegnava le competenze sulla salute tra Stato e Regioni, fu pubblicato un Decreto Ministeriale n°279 che prevedeva speciali tutele per i malati rari, al fine di limitare le disuguaglianze: esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni correlate, istituzione di un Registro nazionale per le malattie rare, istituzione di una Rete nazionale di assistenza per i malati rari, a garanzia delle speciali tutele.
Oggi quel decreto è ancora la colonna normativa a cui tutti facciamo riferimento, sebbene alcuni accordi successivi tra Stato e Regioni lo abbiano integrato.
È vero che esistono forti disparità di trattamento dei malati rari tra le Regioni, ma dobbiamo vedere le due facce della medaglia e premettere che in media la qualità di assistenza clinica per i malati rari è molto migliorata negli ultimi anni.
Questo naturalmente per le malattie rare più studiate e conosciute. Le Regioni, che hanno la responsabilità dell'organizzazione ed erogazione dell'assistenza e delle prestazioni, non possono intervenire in maniera omogenea: molte di esse si trovano in piano di rientro e non possono legiferare sugli extra LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) come molti PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) richiedono.
È necessario un immediato aggiornamento dei LEA da parte dello Stato o l'emanazione di una procedura grazie alla quale anche le Regioni in piano di rientro siano autorizzate alla loro copertura. Dobbiamo studiare delle modalità, degli strumenti anche legislativi che permettano di portare i diritti vitali dei malati rari e delle famiglie dentro questi meccanismi e tutelarne il rispetto.

**Parliamo di accesso ai protocolli terapeutici e parliamo di farmaci: quali sono secondo lei gli ostacoli che occorre abbattere e i provvedimenti necessari che dovrebbero essere adottati a livello legislativo?**

Il tempo e la corretta conoscenza del farmaco sono due fattori importanti.
In Italia vige la Legge 648/96, che prevede, quando non vi è alternativa terapeutica valida, la possibilità di prescrivere ed erogare a carico del SSN tre principali categorie di medicinali:

- medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
- medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica;
- medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Nonostante la indubbia volontà delle agenzie regolatorie e il susseguirsi di accordi volti a eliminare i "colli di

bottiglia", ancora oggi i pazienti si lamentano dei lunghi tempi prima che un farmaco approvato centralmente in Europa, sia davvero accessibile al singolo paziente. Una delle principali criticità è che la materia non viene affrontata in maniera globale e condivisa tra almeno i maggiori portatori d'interesse. Già nel 2007, anche per problemi economici sopra evidenziati, la conferenza Stato - Regioni (rep 103 del 10 maggio 2007) aveva previsto l'attivazione di un tavolo composto da: Ministero della Salute, AIFA e Regioni avente il compito di definire le problematiche connesse all'erogazione dei farmaci orfani ai pazienti in trattamento e segnalati al Registro Nazionale.
Ma ad oggi questo tavolo non è mai stato istituito e la sua strutturazione risulta già obsoleta perché non prevede il coinvolgimento attivo dei pazienti.
A tal proposito, la Commissione Europea, DG Imprese, si sta occupando di un Meccanismo di Accesso Coordinato ai Farmaci Orfani (MoCA), dove invece le associazioni dei malati hanno un ruolo attivo: un quadro di riferimento per il dialogo tra i contribuenti degli Stati membri dell'UE, che comprendono sia esperti medici che rappresentanti dei malati, insieme ai titolari di un'autorizzazione all'immissione in commercio.
Questo consentirà di arrivare ad una valutazione comune del valore di un farmaco orfano per supportare le decisioni nazionali sul prezzo dei medicinali, al fine di ridurre i ritardi e le ridondanze.
È compito delle associazioni di malattie rare di premere affinché i propri Stati membri adottino strategie proattive in questo contesto.

**Poi c'è il complesso capitolo legato all'assistenza, al supporto alle famiglie. I servizi in Italia sono adeguati alle esigenze dei malati rari?**

UNIAMO F.I.M.R. onlus ha cercato di rispondere a questa domanda con dati rilevati grazie al progetto "Diaspro Rosso" (co-finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, legge 383/2000, art. 12/f, annualità 2010, realizzato a cavallo tra 2011 e 2012), che ha evidenziato diversi aspetti collegati alle malattie rare.
Il 75,9% dei malati rari che hanno partecipato all'indagine necessita di un'assistenza continuativa, essendo il 70% di loro poco o per nulla autonomo. Questo impegno di assistenza non riguarda solo i familiari: in un caso su 5 (21%) la famiglia deve ricorrere al pagamento di una o più persone per l'assistenza in casa alla persona con malattia rara. La percentuale di quanti devono ricorrere ad un supporto esterno per l'assistenza in casa al malato raro tende a crescere con l'età del malato.
L'assistenza che include, oltre alla cura quotidiana, anche la riabilitazione, le protesi/gli ausili, i controlli, le visite specialistiche, incide pesantemente sul bilancio familiare, che aumenta a seconda della gravità della patologia (alla quale abbiamo visto, fortunatamente, essere positivamente collegata anche la concessione delle più rilevanti provvidenze economiche: € 6.850 per malati rari che sono stati dichiarati per nulla autonomi).
Attraverso il confronto con i dati del sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia - Sistema di Sorveglianza finanziato dal Centro nazionale per il Controllo delle Malattie - Ministero della Salute) è stato possibile evidenziare come le famiglie dei malati rari abbiano una maggiore difficoltà ad arrivare a fine mese rispetto alla popolazione generale (26,8% arriva a fine mese con molte difficoltà vs. 13,4%).
Un problema che si acuisce, in particolare, nelle Regioni del Sud dove tale percentuale è quasi doppia rispetto al totale dei malati rari e più del doppio rispetto alla popolazione generale, anche in ragione dell'effetto combinato della minore offerta di servizi sanitari e socio-sanitari e della minore occupazione.

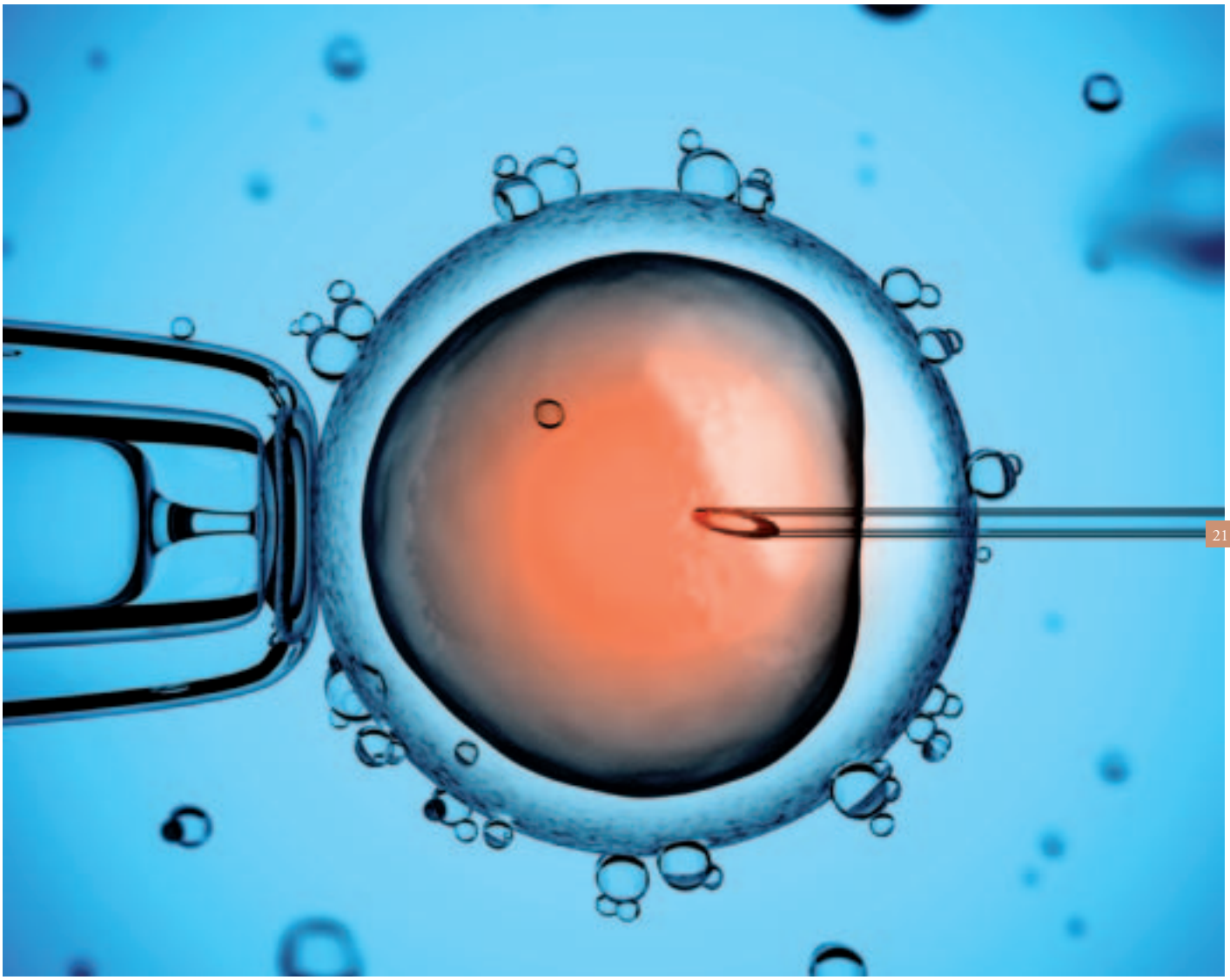
**Si può fare di più, sul fronte della ricerca?**

Certamente si può e si deve fare di più. La ricerca dovrebbe essere un patrimonio di valore di un Paese tanto quanto il patrimonio artistico o naturalistico. Purtroppo anche su questi fronti vediamo quanta strada c'è ancora da percorrere.
Continuiamo a stigmatizzare quanto poco il pubblico finanzi la ricerca di base e l'applicata. Allo stesso tempo mostriamo una certa diffidenza verso le ricerche finanziate dalle industrie private, immaginando quali possibili interessi possano celarsi nelle maglie della ricerca.
Eppure va detto che in campo farmacologico il 90% dei finanziamenti per la ricerca sono di natura privata industriale. Il valore di conoscenza, oltre che commerciale, di questa ricerca è enorme. Chissà quali straordinari obiettivi si potrebbero raggiungere se anche il pubblico riuscisse ad investire altrettante somme.
Abbiamo enormi risorse intellettuali in Italia per la ricerca, che non devono essere sprecate. Le tecnologie ci assistono anche nella raccolta fondi pubblica da liberi cittadini grazie al crowdfunding, oggi realtà sempre più diffusa.
Anche le associazioni di pazienti e familiari hanno un ruolo importante nella ricerca; per molte di esse lo scopo è proprio quello di portare avanti la ricerca su una malattia.
Come Federazione UNIAMO, insieme alle associazioni e a partner, crediamo in quella rete di sapere e buone pratiche condivise che può fare la differenza e orientare la ricerca sui bisogni della persona. •

# Biotecnologie e futuro

Di
Maurizio Guidi,
Comitato di Presidenza
di Assobiotec

Le biotecnologie rappresentano il futuro della medicina moderna, oltre a una chiara opportunità di ridurre i costi della sanità in Paesi con una maggiore incidenza di malattie croniche dovute all'invecchiamento della popolazione.



Grazie alla progressione delle conoscenze scientifiche dell'ultimo ventennio, e con il sequenziamento del genoma umano, è stato finalmente possibile individuare i meccanismi patogenetici di talune malattie, soprattutto nella vasta area delle patologie ad origine genetica. I progressivi miglioramenti nella comprensione dei processi fisiologici e patologici, sia a livello cellulare che organico, hanno inoltre aperto la strada a molteplici possibilità di diagnosi, cura e trattamento, sempre più mirate, per svariate patologie.

In quest'ambito le biotecnologie, basate per definizione sull'applicazione delle conoscenze della biologia per produrre beni o servizi, costituiscono la frontiera avanzata della ricerca biomedica offrendo una valida risposta alle esigenze espresse dal mondo della sanità.

Oggi la ricerca biotecnologica nell'ambito della salute umana si è fortemente concentrata sulla farmaceutica, incluse le più recenti terapie avanzate, la diagnostica molecolare e i vaccini, e sono già milioni i pazienti che nel mondo hanno beneficiato dei progressi delle biotecnologie in termini di trattamento, prevenzione e diagnosi.

Nell'ambito della ricerca di nuove soluzioni terapeutiche, la strategia su cui si basa lo sviluppo di un nuovo farmaco biotecnologico riguarda la comprensione della patogenesi della malattia e non più la sperimentazione di un singolo principio attivo, come è avvenuto fino a oggi. Di conseguenza è possibile progettare veri e propri biofarmaci ad azione mirata contro singoli target molecolari, che risultano più sicuri ed efficaci contro le malattie tradizionali, e permettono di individuare nuove strategie per il trattamento delle malattie per le quali ad oggi non vi è ancora una adeguata risposta terapeutica. La branca della farmacogenomica ad esempio, consente al clinico di abbinare ad ogni singolo individuo il farmaco o la posologia più adatta al fine di ottenere la massima efficacia clinica contro la minore tossicità possibile, basandosi su un test genetico.

Il test genetico, a sua volta biotecnologico, permette l'identificazione delle caratteristiche del DNA responsabili dell'efficacia e della tollerabilità delle terapie farmacologiche, o l'identificazione di geni di suscettibilità per una data malattia attraverso studi di genomica su tessuti sani o patologici.

Ne consegue che sulla base delle caratteristiche del DNA del singolo paziente si possa individuare una 'terapia personalizzata', che consente oltre al trattamento efficace e mirato, la riduzione degli effetti avversi, delle complicanze, e in ultima analisi dei costi che gravano sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Un altro esempio di ricerca di frontiera è rappresentato dalle cosiddette terapie avanzate, che comprendono la terapia cellulare, la terapia genica e l'ingegneria tissutale, e si propongono di offrire la possibilità di trattamenti di elevata qualità, spesso personalizzati, a numerosi pazienti affetti da malattie altamente debilitanti quando non mortali.

Nei prodotti di terapia cellulare e ingegneria tissutale, la cellula, veicolata all'interno del paziente, diventa essa stessa strumento terapeutico, rappresentando sempre più spesso l'unica speranza per la cura di malattie oncologiche o rare. Un esempio di grande attualità è rappresentato dai trial clinici per l'impiego di eritrociti modificati in grado di rilasciare nel sangue del paziente un farmaco a lento rilascio per la terapia dell'atassia-telangectasia (malattia rara neurologico-immunitaria), o nell'impiego di cellule di Schwann del sistema nervoso periferico per sostituire gli oligodendriociti danneggiati a livello centrale nella sclerosi multipla. Interessanti prospettive emergono anche dall'uso delle cellule staminali, che si sono dimostrate in grado di indurre l'organismo a rigenerare i tessuti danneggiati nella malattia di Parkinson, nelle patologie del midollo spinale, cardiovascolari, epatiche e nel cancro.

Le moderne applicazioni dell'ingegneria genetica hanno invece permesso lo sviluppo di metodiche per la manipolazione, e talvolta la vera e propria correzione, dell'informazione genetica erroneamente codificata nelle cellule di pazienti affetti.

Sono infatti finalmente in sperimentazione numerosi medicinali biologici per terapia genica per affrontare malattie genetiche rare, focalizzate soprattutto sull'uso di cellule staminali prelevate dal midollo osseo del paziente, 'corrette' in laboratorio, e successivamente reinfuse, per una serie di malattie rare, alcune delle quali coinvolgono l'area neurologica: ADA-SCID, Leucodistrofia metacromatica, Sindrome di Wiskott-Aldrich, Mucopolisaccaridosi I, beta-talassemia, e molte altre ancora.

L'Italia svolge un ruolo chiave nella ricerca e sviluppo di nuovi biofarmaci: con più di 350 prodotti nella pipeline biotecnologica nazionale, di cui 136 originati dalle sole imprese pure biotech, si conferma fortemente orientata alla ricerca in ambito oncologico (38%) e neurologico (15%). Molti farmaci ricadono poi nell'area delle malattie rare, malattie gravi prevalentemente di origine genetica per le quali non si dispone ad oggi di trattamenti farmacologici adeguati. Per questo motivo le autorità hanno introdotto una normativa ad-hoc, che incentiva lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci specifici per la loro cura (Orphan Drug), stabilendone i criteri di designazione e prevedendo l'adozione di procedure autorizzative e politiche di prezzo dedicate, volte a premiare le imprese che rispondono a questa importante esigenza etica. Sulla base delle recenti analisi, il numero di prodotti che ha ottenuto almeno una Orphan Drug Designation dall'ente regolatorio americano (FDA) o europeo (EMA), è cresciuto di oltre il 50%: le designazioni ottenute nel 2012 sono

infatti 49, rispetto alle 32 del 2011, segno del crescente interesse della ricerca italiana in questo settore. Non a caso infatti l'Italia è prima per indice di specializzazione delle pubblicazioni scientifiche nell'area delle malattie rare e, ospitando la popolazione con età media più alta al mondo, si presta ad attrarre più di altri Paesi, studi clinici sulle patologie neurodegenerative che emergono soprattutto in età avanzata.

Lo sviluppo di un nuovo farmaco è un processo molto lungo e dispendioso: richiede infatti mediamente 10-15 anni e un investimento di più di un miliardo di dollari, necessari ad effettuare tutte le prove tossicologiche di sicurezza ed efficacia, indispensabili a garantire la salute del paziente secondo gli standard qualitativi richiesti dalle autorità competenti. Nonostante i tempi molto lunghi necessari per la ricerca e lo sviluppo, l'industria lavora costantemente per rendere questo processo più efficiente, in modo da non ritardare le disponibilità di nuove possibili cure al paziente.

Ma affinché una terapia possa essere somministrata al momento giusto ed erogata in maniera ottimale è necessaria una diagnosi accurata e tempestiva. L'innovazione biotecnologica è fortemente impegnata anche nel comparto diagnostico, e ha già portato allo sviluppo di nuovi metodi e dispositivi di analisi, derivanti dalla biologia molecolare, dall'immunoistochimica, dalla genetica e dalle stesse nanotecnologie, che consentono di diagnosticare patologie delle quali un tempo si ignorava addirittura l'esistenza.

Le nuove metodiche permettono, inoltre, di affrontare in maniera più efficiente la gestione del paziente e la razionalizzazione dei costi sanitari.

Una diagnosi rapida e tempestiva, costituisce un indubbio beneficio non solo per i cittadini ma anche per il sistema sanitario nel suo complesso.

La spesa sanitaria pubblica è, infatti, sotto pressione, e tende a crescere in quasi tutti i Paesi industrializzati, risentendo di costi sociali sempre più elevati; e questo trend è destinato a continuare, alla luce dell'aumento dell'aspettativa di vita, che porterà all'incremento del numero delle persone anziane. Inoltre, lo sviluppo di nuove conoscenze scientifiche e la sempre maggiore espansione tecnologica che caratterizzano il settore sanitario hanno reso, specialmente negli ultimi anni, sempre più pressante l'esigenza di razionalizzare l'impiego delle tecnologie sanitarie, da quelle già esistenti a quelle di nuova introduzione. Le decisioni relative all'uso di un farmaco, di un sistema diagnostico o di un processo assistenziale devono essere precedute da un'accurata analisi e valutazione di efficacia degli stessi, ma anche delle conseguenze - assistenziali, economiche, sociali ed etiche - legate alla scelta tra le alternative disponibili.

Tuttavia è innegabile l'impatto che ha un farmaco sul territorio, in termini di diminuzione di ricoveri, di costi sociali, di forza lavoro, rappresentando già di per sé uno strumento di risparmio.

Se poi si parla di farmaco biotecnologico, considerato il valore aggiunto e le specificità di cui sopra, le biotecnologie possono davvero rappresentare un fattore determinante per il contenimento dei costi e per la garanzia della qualità delle cure offerte. Se è vero che un farmaco innovativo ha un costo maggiore, è altrettanto vero che il costo di una malattia non curata o curata in modo non efficace è ben più alto.

Non a caso i dati di farmacoeconomia dimostrano che uno degli strumenti più importanti per gestire le spese sanitarie è la diagnosi precoce delle malattie croniche: tanto più è tempestiva, quanto più le terapie messe in atto risultano efficaci, traducendosi quindi in una diminuzione dei costi di ospedalizzazione e comorbidità.

Inoltre, quando si parla di farmaci come valore economico anche il fattore tempo è determinante.

Il che significa che per una gestione ottimale della sanità occorre anche che i tempi di accesso alle nuove terapie siano celeri e non gravati da opinabili ritardi sia a livello centrale che regionale.

In conclusione, per mantenere i più alti livelli di qualità nell'erogazione delle cure, l'imperativo è di ricorrere a strumenti di diagnosi (predittiva, identificativa e quantificativa) che, consentendo non solo di correlare la diagnosi a schemi terapeutici specificamente mirati sulle caratteristiche del paziente, ma anche di monitorarne l'efficacia, permettono di ottimizzare l'uso delle risorse disponibili.

In questo senso le biotecnologie rappresentano il futuro della medicina moderna, oltre a una chiara opportunità di ridurre i costi della sanità in Paesi con una maggiore incidenza di malattie croniche dovute all'invecchiamento della popolazione. •

# Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità: ricerca sperimentale e sanità pubblica

Di
Marco Salvatore,
Ricercatore e
Domenica Taruscio
Direttore Centro
Nazionale Malattie
Rare - Istituto Superiore
di Sanità, Roma

In Italia, le attività di ricerca sperimentale sulle malattie rare si integrano perfettamente nel più ampio contesto europeo e risultano incentrate sulla promozione di collaborazioni e attività di network transnazionali.

Le Malattie Rare (MR) sono un ampio gruppo di patologie umane definite dalla bassa prevalenza nella popolazione. Nell'insieme sono circa 7-8000, di cui circa l'80% su base genetica e il restante 20% di origine multifattoriale, cui concorrono fattori ambientali, alimentari, ecc.

Queste patologie sono, oltre che numerose, molto eterogenee per età di insorgenza, eziopatogenesi e sintomatologia; possono interessare uno o più organi e apparati dell'organismo. Per queste caratteristiche sono accomunate dalla loro complessità e dalla difficoltà di effettuare una tempestiva e corretta diagnosi; infine, solo una piccola percentuale può contare su terapie risolutive. Le MR costituiscono un problema sanitario importante, in quanto sono spesso croniche e invalidanti oppure costituiscono causa di mortalità precoce; inoltre, essendo molto numerose, nel loro insieme interessano un numero non trascurabile di cittadini e di famiglie.

Ad oggi, non esiste una definizione uniforme a livello mondiale di MR. L'Unione Europea (UE) definisce rara una patologia la cui prevalenza non superiori i 5 individui ogni 10.000 persone nell'insieme della popolazione comunitaria. Alcuni Paesi europei (ad esempio UK), tuttavia, mantengono definizioni difformi da quella UE.

La definizione adottata negli USA, ad esempio, è meno restrittiva rispetto a quella europea, in quanto viene definita rara una malattia con una prevalenza inferiore a 7,5 su 10.000.

Ad oggi, circa il 30% delle malattie rare viene considerata senza una diagnosi certa, ponendo ancora più enfasi sull'esigenza di caratterizzare marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgano di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico.

I principali fattori che influenzano la ricerca scientifica sulle malattie rare sono 1) la presenza di registri e biobanche, intesi come strumenti indispensabili per la condivisione di campioni biologici e il superamento di problemi legati ai piccoli numeri; 2) la presenza di Associazioni di Pazienti con le quali collaborare attivamente nella realizzazione di specifici progetti di ricerca; 3) le collaborazioni internazionali (ad esempio specifiche "call" trans-nazionali per la realizzazione di progetti di ricerca); 4) la disponibilità di finanziamenti dedicati e sostenibili nel tempo.

È fondamentale far notare sin d'ora il ruolo chiave che le banche biologiche stanno assumendo negli ultimi anni proprio nel campo della ricerca sulle malattie rare. In linea generale, infatti, i sistemi informativi utilizzati nelle sperimentazioni cliniche o biologiche sono molto diversi tra loro: mentre i primi sono progettati su flussi informativi orientati al paziente, i secondi riguardano geni, processi intracellulari o al massimo intercellulari. Trovare una giusta integrazione tra i due approcci costituisce quindi un primo passo fondamentale per poter supportare la nuova ricerca nelle malattie rare (specie per quelle senza una certa diagnosi). In questo contesto, la costituzione di una banca biologica proveniente da pazienti affetti da patologie rare, potrebbe concentrare tutte le informazioni necessarie ad una integrazione dei flussi provenienti dalle differenti aree (clinica, ricerca e sanità pubblica), offrendosi come discriminante per una ricerca di qualità.

In Italia, le attività di ricerca sperimentale sulle malattie rare si integrano perfettamente nel più ampio contesto europeo e risultano incentrate sulla promozione di collaborazioni e attività di network transnazionali. In particolare, viene recepita e adottata la Raccomandazione del Consiglio Europeo dell'8 giugno 2009 basata su un'azione nel settore delle MR ed indirizzata a tutti gli Stati Membri. In questo documento si raccomanda di 1) elaborare e adottare piani e strategie nazionali per le MR preferibilmente entro il 2013, al fine di orientare e strutturare gli interventi pertinenti nel settore delle MR nel quadro dei loro sistemi sanitari e sociali; 2) assicurare che le MR siano adeguatamente codificate e rintracciabili in tutti i sistemi informativi sanitari; 3) incentivare la ricerca scientifica sulle MR e promuovere la partecipazione di ricercatori nazionali a progetti di ricerca sulle MR finanziati a tutti i livelli appropriati, compreso quello comunitario; 4) individuare centri di expertise nel proprio territorio nazionale entro la fine del 2013 e considerare la possibilità di promuoverne la creazione; 5) sostenere la condivisione a livello europeo delle migliori pratiche di diagnosi e assistenza medica, la formazione degli operatori, lo sviluppo di orientamenti europei sui test diagnostici e screening; 6) consultare i pazienti sulle politiche nel settore delle MR, facilitare l'accesso dei pazienti a informazioni aggiornate, promuovere le attività svolte dalle organizzazioni di pazienti, quali sensibilizzazione, formazione, scambio di informazioni e migliori pratiche, costruzione di reti e coinvolgimento dei pazienti molto isolati; 7) in collaborazione con la Commissione, mirare a garantire, attraverso adeguati meccanismi di finanziamento e cooperazione, la sostenibilità a lungo termine delle infrastrutture create nel campo dell'informazione, della ricerca e dell'assistenza per le MR. Più recentemente, inoltre, è stato istituito il Comitato europeo di esperti sulle malattie rare (European Union Committee of Experts on Rare Diseases - EUCERD), al quale partecipa anche una rappresentanza italiana dall'Istituto Superiore di Sanità, allo scopo di coadiuvare la Commissione Europea nell'elaborazione e attuazione delle azioni comunitarie nel settore delle MR con particolare riferimento alla ricerca scientifica e ad azioni di sanità pubblica.

In Italia, la ricerca sulle malattie rare è stata negli ultimi anni supportata sia a

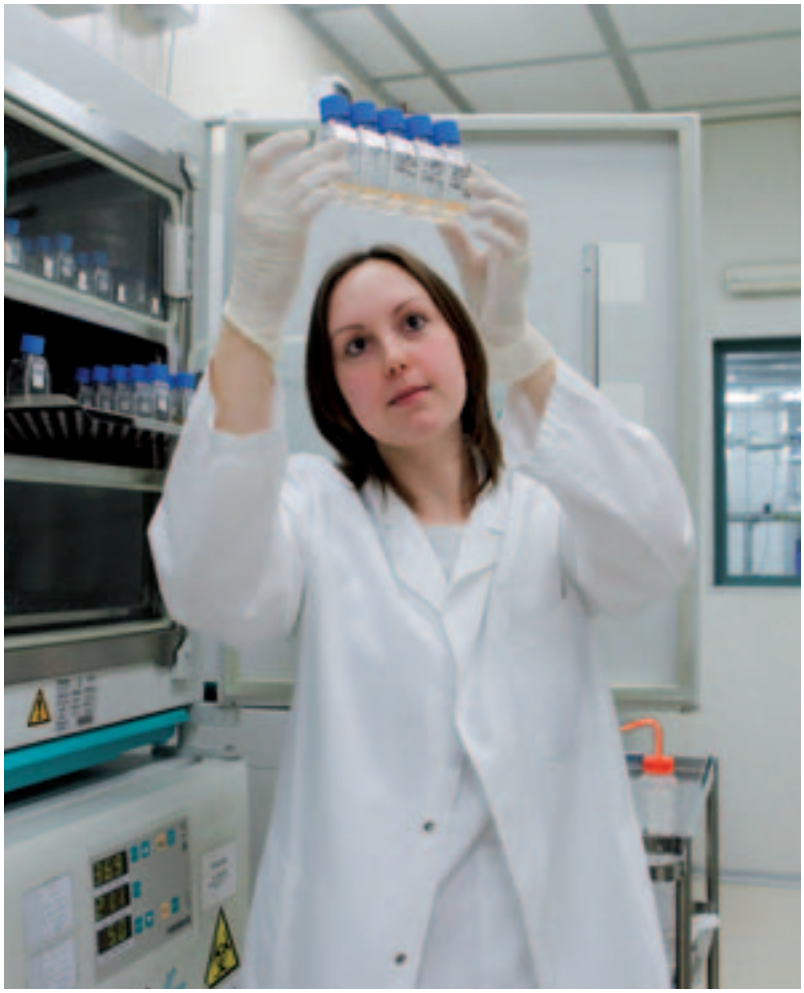
livello pubblico che privato da specifici finanziamenti per realizzare bandi di ricerca competitivi e di un sistema di selezione basato sul "peer review"; in particolare il Ministero della Salute con il "Programma per la Ricerca Sanitaria 2008: attività di Ricerca sulle Malattie Rare" ha finanziato circa 30 progetti di ricerca presentati da Enti pubblici. Le aree tematiche riguardavano 3 ambiti principali relativi a: 1) sviluppo di nuovi approcci diagnostici e prognostici, modelli sperimentali e modelli di studio per la prevenzione; 2) valutazione del profilo rischio/beneficio delle terapie farmacologiche e non farmacologiche e studi su popolazioni di pazienti sottoposti a terapia; 3) ricerche in ambito epidemiologico e modelli per la valutazione della qualità della vita dei cittadini affetti da malattie rare.

Nel 2006 è stata lanciata una specifica "Call for proposals – Rare Disease, 2006", nell'ambito di un accordo bilaterale fra l'Italia (Istituto Superiore di Sanità) e gli Stati Uniti (National Institutes of Health), invitando la comunità scientifica Italiana a presentare progetti di ricerca rivolti allo studio e all'approfondimento delle malattie rare. Sono stati finanziati 82 progetti, principalmente focalizzati su tre tematiche rivolte a patogenesi, diagnosi e trattamento e gestione clinica.

Dal 2007 al 2010, ciascun responsabile scientifico è stato poi invitato ad illustrare e discutere, durante l'annuale Congresso internazionale sulle Malattie Rare e Farmaci Orfani, organizzato all'ISS, lo stato d'arte e gli avanzamenti scientifici del progetto.

I finanziamenti hanno consentito lo svolgimento di attività di ricerca su alcune patologie rare e rarissime, offrendo anche la possibilità di creare dei network tra gruppi di ricerca nazionali e internazionali.

Il CNMR è, inoltre, la sede del Registro Nazionale malattie Rare (RNMR) (DM 279/2001, Art. 3). Il Registro costituisce lo strumento principale di sorveglianza delle MR su scala nazionale; l'obiettivo prioritario è la produzione di evidenze epidemiologiche a supporto sia della definizione e dell'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza sia delle politiche e della programmazione nazionale. Inoltre il RNMR ha i seguenti ulteriori obiettivi: a) stimare la prevalenza e l'incidenza delle diverse MR; b) caratterizzarne la distribuzione sul territorio nazionale; c) stimare la migrazione sanitaria dei pazienti; d) stimare il ritardo diagnostico. Per poter rispondere in maniera soddisfacente agli obiettivi prefissati, è necessario utilizzare dati che soddisfino requisiti di qualità adeguatamente elevati.



Il Centro Nazionale Malattie Rare è stato inoltre promotore e sostenitore di alcuni importanti progetti europei finalizzati alla promozione della collaborazione nella ricerca scientifica tra Paesi Europei. Tra questi E-Rare, finanziato dalla CE, è un network di 17 partners (ministeri, agenzie di ricerca, etc.) provenienti da 13 Paesi diversi, le cui finalità principali sono quelle di sviluppare e finanziare programmi di ricerca a livello nazionale.

Di notevole importanza è la recente iniziativa con la quale è stato istituito nell'aprile del 2011 il Consorzio di Ricerca Internazionale sulle Malattie Rare; la finalità di questo consorzio è quella di massimizzare gli sforzi indirizzati alla ricerca attraverso una condivisione globale di informazioni, dati, materiale biologico ed expertise.

In particolare, IRDiRC si propone di sviluppare 200 nuovi farmaci orfani e nuovi strumenti diagnostici entro

il 2020. Al consorzio hanno aderito la Commissione Europea, il National Institutes of Health degli USA, l'Institutes for Health Research Canadese e altre istituzioni provenienti da Italia (ISS e Telethon), Francia, Germania, Olanda, Spagna e Inghilterra.
Il CNMR è coordinatore di alcuni importanti progetti finanziati dalla commissione Europea.
In particolare il progetto EPIRARE (European Platform for Rare Disease Registries; www.epirare.eu), co-finanziato dalla Commissione europea, si fonda sull'obiettivo di sviluppare una piattaforma europea per i registri delle malattie rare e costruire un set di dati che sia condivisibile tra i diversi Paesi, creando una struttura internazionale e funzionale per condurre studi di ricerca scientifica e sanità pubblica in questo settore anche al di fuori dell'Unione Europea.
Il progetto EUROPLAN ha l'obiettivo principale di sviluppare strumenti tecnici per la realizzazione di piani nazionali per le malattie rare, elaborare raccomandazioni sulle azioni da intraprendere e sviluppare indicatori per il monitoraggio e la valutazione delle azioni intraprese. Inoltre, dal gennaio 2013 il CNMR mediante il coordinamento del workpackage "Databases and Registries" collabora alla realizzazione del progetto RD Connect, finalizzato alla realizzazione di una piattaforma integrata che colleghi le banche dati, i registri, le biobanche e la bioinformatica clinica per la ricerca sulle malattie rare.
Tra le attività svolte presso il CNMR merita di essere ricordata quella relativa alla stesura di specifiche linee guida per MR. Basate sui principi dell'evidence-based medicine, le linee guida mirano a migliorare l'efficacia e l'appropriatezza degli interventi disponibili e a ridurre la variabilità dei comportamenti fra i clinici. Rappresentano uno strumento utile, in termini di sistematizzazione e di aggiornamento delle conoscenze, per clinici e ricercatori, per operatori di sanità pubblica e socio-sanitari, per i pazienti e i loro familiari.
A livello europeo il CNMR è coordinatore, nell'ambito del 7th Framework Programme, del progetto dal titolo "RARE-Bestpractices".
Da anni, inoltre, è impegnato nella ricerca sperimentale su selezionate malattie rare, attraverso approcci innovativi basati sullo studio di microRNA (miR). I miR sono piccole molecole di RNA codificate da piante, animali e genomi virali che hanno guadagnato l'interesse della comunità scientifica grazie alla loro capacità di regolare l'espressione genica.
In particolare, gli studi sin qui svolti dai ricercatori del CNMR in collaborazione con i reparti di chirurgia pediatrica dell'Ospedale Molinette di Torino e dell'Ospedale pediatrico Bambino Gesù di Roma hanno portato alla identificazione di specifici microRNA in tumori rari come l'epatoblastoma, una rarissima forma di tumore epatico tra i più ricorrenti in età pediatrica.
Un altro studio condotto dal gruppo di ricerca del CNMR si è basato sulla verifica del coinvolgimento dei miRs nell'insorgenza e nella progressione di labiopalatoschisi, difetti congeniti a eziologia multifattoriale.
Mediante un approccio in silico si è riscontrata la presenza di varianti polimorfiche nella sequenza codificante il miR-140 facendo ipotizzare che la presenza di uno o più varianti possa alterare la maturazione del miR stesso. I risultati preliminari di questo studio, svolto in collaborazione con l'Università di Ferrara, sono stati oggetto di premiazione da parte della Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) nel 2010.
Inoltre, dal 2008 il CNMR collabora con l'Università Sapienza di Roma e con l'Associazione Italiana malattia di Hailey Hailey (HHD) in uno studio che ha come fine la comprensione dei meccanismi molecolari alla base della HHD, una rarissima forma di pemfigo volgare a trasmissione ereditaria, con modalità autosomica dominante, causata da un difetto di coesione delle cellule (cheratinociti) soprabasali dell'epidermide. Nel corso di questi studi, è stato evidenziato un difetto nella proliferazione e differenziazione dei cheratinociti ottenuti da pazienti rispetto a soggetti sani. La diminuita capacità proliferativa osservata, nei pazienti, è stata anche correlata ad un incremento dello stress ossidativo in queste cellule e al coinvolgimento di un microRNA identificato in corso d'opera.
Il CNMR, inoltre, collabora con il dipartimento di genetica medica e malattie rare ortopediche dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, ed è impegnato attivamente nella caratterizzazione di osteocondromi, tumori ossei benigni, che si manifestano per lo più fra i 10 e i 20 anni di età. ●

Sitografia essenziale:


1. Centro Nazionale Malattie Rare, www.iss.it/cnmr
2. European Research Area Network for Research Programmes on Rare Diseases, http://www.e-rare.eu/
3. European Project for Rare Diseases National Plans Development; www.europlanproject.eu
4. An integrated platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research; http://rd-connect.eu/
5. Best practice and knowledge sharing in the clinical management of rare diseases - Concerted Action; http://www.rarebestpractices.eu/
6. International Rare Diseases Research Consortium - IRDiRC; http://www.irdirc.org/

# Alla ricerca della luce perfetta

Intervista a
Valter Rossi,
Chief Operating Officer
di Clay Paky

Una storia, quella di Clay Paky, che parla di innovazione, di voglia di sperimentare, di coraggio nell'affrontare le sfide. E non tutti sanno che erano bergamasche le luci che hanno reso magica e unica la cerimonia di apertura delle Olimpiadi di Londra.

*Nella foto: Giochi Olimpici di Londra.*

**Dott. Valter Rossi, ci racconta la storia di Clay Paky?**

Nel 1976 Pasquale Quadri fondò a Seriate, Bergamo, Clay Paky snc, impresa artigianale, che produceva e commercializzava sistemi d'illuminazione professionale.
Erano gli anni delle prime discoteche e Clay Paky creò i primi "dischi fluidi" con brevetto depositato nel '72, la prima sfera a specchi vibranti, le prime sfere a doppio effetto e gli effetti rotanti spaziali. Cito ASTRODISCO, mono-lampada e multi-obiettivo, assoluta novità per l'epoca, e ASTRORAGGI, imitato per molti anni da innumerevoli altri costruttori. Nel 1982 l'azienda si trasferì in uno stabilimento più grande, a Pedrengo, per poter svolgere la propria attività su basi industriali.
Gli anni successivi videro la nascita di prodotti altamente innovativi che hanno fatto la storia del lighting nel settore dell'entertainment.
Poi è stato un crescendo di successi, anche a livello mondiale, grazie a proiettori e sistemi utilizzati in altri settori dell'entertainment, teatro, TV, architetturale ed eventi.

**Nel 2002 Clay Paky ritorna a Seriate.**

Si, in un nuovissimo edificio che occupa 10.000 mq, dove sono riuniti sia i reparti produttivi sia gli uffici, oltre a una grande show room per le dimostrazioni dei propri prodotti.
È l'era del rinnovamento, della tecnologia e del design. Pasquale Quadri concepisce, progetta e produce l'innovativa SERIE ALPHA, la più vasta e completa gamma del mercato di proiettori a corpo mobile per uso altamente professionale.
Nel 2008 nasce ALPHA BEAM 300, un prodotto unico nel suo genere, che ha generato una vera e propria rivoluzione nell'uso dei proiettori intelligenti a corpo mobile.
Nel settembre 2010 debutta SHARPY, e gli osservatori più attenti comprendono immediatamente che si tratta di un prodotto unico e irripetibile. Con soli 189W, Sharpy esprime una luminosità paragonabile a quella di proiettori nove volte più potenti, come hanno potuto testimoniare le Giurie dei principali Award internazionali.

**Cos'è Clay Paky oggi?**

Clay Paky occupa attualmente 106 dipendenti diretti, due terzi dei quali impegnati in attività di produzione, e 25 esterni. Si tratta di personale altamente qualificato e prevalentemente di giovane età. La nostra mission è sfruttare e manipolare ogni caratteristica della luce per ottenere apparecchi veramente innovativi in grado di creare scenari luminosi ricchi di fascino e di emozione. I prodotti vengono fabbricati con cura, testati al 100% e spediti in tutto il mondo. Mi piace collegare a Clay Paky la parola invenzione e aggiungerei italiana. Nel passato, nel presente e nel futuro di Clay Paky c'è l'innovazione estrema, l'eccellenza nella qualità e il made in Italy senza compromessi. Questi sono gli ingredienti del nostro successo, ingredienti che valgono sempre, validi in ogni contesto e in ogni settore. Noi ci crediamo moltissimo.

**Oggi una azienda che vuole essere competitiva non può trascurare il rispetto per l'ambiente. Come ha affrontato Clay Paky questo tema?**

Clay Paky crede fermamente nel futuro e nel rispetto per l'ambiente. L'azienda costruisce i propri prodotti con materiali eco-compatibili, come per esempio le fibre di vetro, che sono anche fra i materiali più sicuri e resistenti per l'impiego in presenza di fonti di calore. Clay Paky si impegna altresì a minimizzare gli sprechi energetici e di materiali in qualsiasi operazione dei propri processi produttivi, e persegue la politica dello studio e dello sviluppo di prodotti in grado di massimizzare l'efficienza luminosa, per ridurre al minimo i consumi.

**E i proiettori Clay Paky hanno illuminato la cerimonia di apertura delle Olimpiadi di Londra.**

E anche il Giubileo della Regina sempre a Londra, la notte degli Oscar a Hollywood e poi tantissimi altri eventi internazionali. In Italia non siamo da meno: i nostri prodotti sono impiegati in tutte le trasmissioni televisive RAI e Mediaset più importanti, nei tour di Vasco Rossi, Ligabue, Eros Ramazzotti, Gianna Nannini, Laura Pausini, al Festival di Sanremo, al Teatro alla Scala di Milano…
Sono le nostre più grandi soddisfazioni, ovviamente.
È un orgoglio per noi, ma anche per l'Italia che dimostra di poter eccellere a livello internazionale anche in un settore, quello tecnologico, che normalmente non ci vede primeggiare.
Durante questi anni di crisi abbiamo ceduto tutti alla tentazione di denigrare il nostro Paese, perché lento, perché incapace di puntare sull'alta tecnologia e sulla ricerca.
Ma gli esempi di eccellenza ci sono e sono straordinari. Chi continua a investire nella qualità, nell'innovazione e nell'invenzione, ce la fa.
Certo, c'è bisogno di sostegno, c'è bisogno di sentire che il contesto culturale, sociale, economico è vitale, è capace di reagire e di crescere. Confidiamo che qualcosa da oggi possa cambiare. Ce lo auguriamo soprattutto per i giovani, che hanno bisogno di credere nel futuro e di trovarlo nel loro Paese. ●

# ICF: elemento chiave per una migliore qualità della cura

Di
Sandro Andreano,
Eubios S.r.l.

Nello scorso numero abbiamo parlato del progetto I.C.F. definendolo "una classificazione del linguaggio standard e universale che serve come modello di riferimento per la descrizione della salute e degli stati correlati ad essa". Continuiamo a parlarne e per comprenderne la reale portata chiariamo cos'è la SVaMDi.

Nel complesso panorama dell'integrazione socio-sanitaria, negli ultimi anni si è assistito ad una forte accelerazione, da parte delle Regioni italiane, alla formalizzazione di modelli di valutazione integrata dei bisogni delle persone con fragilità, secondo un orientamento che sta progressivamente abbandonando la settorialità, indirizzandosi verso un approccio più complessivo di pratica quotidiana di valutazione multidimensionale.

Il passaggio dalla vecchia Unità di Valutazione Geriatrica a una più articolata Unità di Valutazione Multidimensionale (UVM), risponde all'esigenza di una riorganizzazione del sistema di valutazione e presa in carico, fondato sulla centralità della persona non autosufficiente.

Le funzioni attribuite alle UVM sono varie oltre che diversificate e possono comprendere:

- la valutazione multiprofessionale e multidimensionale che consente di identificare i bisogni, gli interventi e le risposte più appropriate, nel rispetto del principio di equità di accesso ai servizi e alle prestazioni offerte dal territorio, in modo da poter attivare nel breve, medio e lungo termine, le risorse necessarie in termini di personale e di servizi;
- l'approvazione di programmi di massima o di progetti di "vita indipendente" delle persone non autosufficienti;
- la certificazione delle situazioni di non autosufficienza nei casi previsti da normative regionali;
- l'individuazione di un operatore referente del progetto per facilitare il passaggio delle informazioni alla persona, alla sua famiglia e agli altri soggetti coinvolti;
- l'individuazione delle risposte ai bisogni mediante la definizione dell'accesso al sistema integrato dei servizi che richiedono un coordinamento interistituzionale ed una integrazione delle risorse;
- il monitoraggio e la verifica dei risultati dei singoli progetti approvati, nonché la rivalutazione per gli utenti che ne hanno necessità.

Il riassetto organizzativo della valutazione dei bisogni tramite le UVM si accompagna imprescindibilmente all'adozione di strumenti che consentono modalità uniformi di valutazione su tutto il territorio nazionale. Tra gli strumenti in uso da parte delle Regioni italiane, si ha la prevalenza di due strumenti introdotti e ormai da tempo diffusi dalla Regione Veneto, ovvero la Scheda di Valutazione Multidimensionale dell'Anziano (SVaMA) e la Scheda di Valutazione Multidimensionale del Disabile (SVaMDi), entrambi ispirati e costruiti sulla struttura e sull'impianto organizzativo dell'ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health, adottata dall'OMS nel 2001).

Varie Regioni italiane hanno previsto l'introduzione della SVaMA e si apprestano a intraprendere anche l'adozione della SVaMDi con l'obiettivo di ottenere un miglioramento dell'accesso al sistema dei servizi, attribuendo a ciascun professionista coinvolto nelle UVM (dal medico

di medicina generale al medico specialista sino ad arrivare all'educatore professionale e all'assistente sociale) il compito di sintetizzare nella Scheda di propria pertinenza le informazioni riguardanti lo stato di salute, le menomazioni delle strutture corporee, le difficoltà di azione e interazione della persona, i fattori ambientali, le informazioni sul contesto sociale della persona.
Il lavoro congiunto dell'UVM trova la sua sintesi nella compilazione della cosiddetta "Copertina" che riporta la codifica diagnostica delle principali condizioni di salute della persona con disabilità, la definizione del giudizio complessivo per singolo item, la sintesi dei bisogni rilevati, il verbale dell'UVM con valutazione complessiva in ordine all'autosufficienza, la codifica del progetto individuale, il referente del progetto e il termine temporale indicato per la verifica del progetto individuale.
Tutto ciò è finalizzato ad una migliore gestione delle risorse disponibili e in generale ad un miglioramento atteso della qualità dell'assistenza.
Utilizzare, quindi, un linguaggio e procedure comuni, significa potere offrire una migliore continuità assistenziale alle persone con disabilità lungo tutto il ciclo di vita, a partire dalla prima infanzia, seguendone la tracciabilità del quadro evolutivo, per contribuire ad una migliore definizione della presa in carico del paziente e del case management e quindi, al superamento della percezione da parte delle famiglie di isolamento e di inadeguatezza del supporto ricevuto.
La diffusione della cultura dell'ICF costituisce dunque un elemento chiave e un'enorme opportunità per una migliore qualità della cura. L'introduzione al contempo dell'uso della scheda SVaMDi rappresenta di riflesso l'opportunità per formalizzare la pratica di uniformare gli interventi di cura a tale linguaggio comune. Ciò che è stato descritto può, però, ancora una

volta essere inficiato, dalla mancanza di uno strumento facile da usare, interattivo che consenta una immediata consultazione, verifica e analisi della complessità dei dati rilevati.
Oggi, grazie allo sforzo congiunto tra Eubios, Evoluzione & Salute e la Società scientifica S.i.Ria., è disponibile sul mercato il nuovo software S@NITRONIC, che permette l'utilizzo da parte di qualsiasi utente della scheda SVaMDi e la sua stretta relazione con l'ICF. Obiettivo fondamentale è quello di fornire a tutti gli operatori sanitari, di tutti i contesti operativi e territoriali, sia in Italia che all'estero, uno strumento di lavoro semplificato e multilingue che consenta un agevole utilizzo delle classificazioni ICD ed ICF.

**Progetto S@NITRONIC**

Il progetto proposto prevede un sistema che sia strumento di elaborazione e archiviazione dati in materia sanitaria (per analisi utili alla programmazione clinico-assistenziale e di economia sanitaria) o in altri contesti che necessitino di conoscere le condizioni sociali e il benessere olistico dell'individuo e che garantisca un'universalità d'interpretazione.
La piattaforma telematica messa a disposizione è in grado di supportare gli operatori dei settori sanitario e sociosanitario, ottimizzando l'utilizzo dei sistemi di classificazione.
È inoltre previsto lo sviluppo di un social network per semplificare lo scambio delle informazioni sanitarie fra professionisti, fra utenti del SSN e professionisti, fra utenti e utenti, e che serva ad implementare una struttura di analisi dei dati clinici e sociosanitari raccolti all'interno di una piattaforma cloud.

**Com'è articolato**

Attualmente S@NITRONIC è articolato in differenti moduli che possono però essere utilizzati anche singolarmente:
1. sistema di classificazione ICF (Classificazione Internazionale del Funzionamento);
2. sistema di classificazione ICD (Classificazione Internazionale delle Diagnosi);
3. percorsi terapeutici;
4. scheda SVaMDI;
5. LEA SOCIOSANITARI (Livelli Essenziali di Assistenza).

Nel caso in cui tutti i moduli vengano utilizzati contemporaneamente, l'informazione relativa a quel determinato paziente è interconnessa fra tutte le figure professionali autorizzate, che partecipano al soddisfacimento del

bisogno terapeutico-assistenziale.
L'accesso al sistema avviene via web e previa attribuzione di una username e una password personale, dedicata e multilivello in funzione dei diversi gradi gerarchici di controllo e relativa autenticazione.

**Che cosa permette**

- Alla struttura di inserire i pazienti progressivamente presi in carico;
- al medico di medicina generale di verificare la effettiva presa in carico di tutti i propri pazienti, la struttura che li assiste e la data di inizio terapia;
- al distretto sanitario di verificare, in tempo reale, l'andamento terapeutico dei pazienti assistiti dalle strutture del territorio: il medico prescrittore, il numero di cicli effettuati ed effettuabili, gli obiettivi raggiunti, il percorso terapeutico compiuto (definito per codice di classificazione ICD);
- alla direzione tutte le prerogative già elencate per singolo distretto, su tutta la ASL/AO, l'analisi e la reportistica complessiva in tempo reale.

E anche:

- codifica e decodifica tramite sistema di classificazione ICF e ICD 9/ICD10;
- caricamento della scheda paziente, sua archiviazione e recupero dei dati storici in tempo reale anche da remoto (per es. nelle visite domiciliari);
- condivisione fra tutti gli operatori autorizzati dei dati anamnestici, diagnostici e delle varie modifiche apportate nel tempo;
- analisi statistica di base dei dati caricati;
- possibilità di importare ed esportare dati da altri sistemi;
- backup e storage giornalieri dei dati trasmessi e protezione attraverso l'utilizzo di sistemi di sicurezza appropriati.

**Che cosa garantisce**

- La protezione ai massimi livelli dei dati trasmessi, attraverso il sistema criptato con protocollo HTTPS (lo standard utilizzato per tutti i tipi di comunicazioni, come ad esempio quelle bancarie, in cui la segretezza è fondamentale);
- rispetto della privacy, attraverso sistemi di criptazione dei dati, che impediscono sia l'accesso ad eventuali intrusioni che l'interpretazione dei files scambiati.
- rispetto della normativa sul Disaster Recovery.

**Una esperienza diretta**

È opportuno fornire i dati relativi al primo anno di sperimentazione del progetto realizzato solo con l'applicazione dei Percorsi Terapeutici, senza le ultime implementazioni di SVaMDi e LEA SOCIOSANITARI, su un campione significativo (il territorio analizzato di una ASL che conta circa 1.000.000 di abitanti. Vedi tabella).
L'utilizzo di una prima versione di S@NITRONIC, ha consentito alla U.O. di riabilitazione dell'ASL di centrare gli obiettivi dell'ottimizzazione delle risorse. Sono stati infatti ottenuti:

- risparmio economico rilevante, in termini di mancanza di investimenti in HardWare;
- riduzione del tempo di impiego degli operatori e del personale, che si è tradotto in maggiore risparmio in ore di straordinari;
- riduzione notevole del consumo di materiale cartaceo e toner e dell'utilizzo delle apparecchiature di stampa;
- maggiore controllo da parte della ASL nei confronti dei centri accreditati e di tutti gli attori coinvolti;
- possibilità di ottenere dati certi su cui effettuare reports e analisi.

S@NITRONIC in breve, ha consentito una maggiore efficienza, una maggiore soddisfazione dei bisogni degli utenti, il raggiungimento degli obiettivi aziendali, determinando altresì una programmazione certa per il futuro ed un notevole risparmio di risorse. ●

| Percorsi Terapeutici Giugno 2012/Giugno 2013 | |
|---|---|
| Numero di cartelle inserite | 180.000 |
| Utenti interessati | 45.000 |
| Accessi al sistema | 535.000 |
| Operatori accreditati | 1.237 |
| Profilo riabilitativo con maggior incidenza P22 | 26,01% |
| Report sottoposti ad analisi | 740 |

*In Tabella: Una sintesi di alcuni aspetti dell'analisi effettuata.*

# Progettare tecnologie biomediche con modelli umani digitali

Di
Giuseppe Andreoni e
Marco Mazzola,
Politecnico di Milano -
Dipartimento Design,
Sara D'Onofrio e
Leonardo Forzoni,
Esaote S.p.A.

La medicina oggi prevede l'utilizzo di un numero progressivamente crescente di apparecchiature e dispositivi per la diagnosi, la terapia e la riabilitazione.
Le rappresentazioni software di essere umani o modelli umani digitali (DHM) si stanno diffondendo anche nella progettazione di prodotti o ambienti collegati alla salute dell'uomo.

Lo sviluppo tecnologico delle strumentazioni e dei dispositivi utilizzati in campo biomedico ha conosciuto negli ultimi 20 anni un grande progresso, non solo in termini di elevati livelli di prestazione e affidabilità, ma anche di sicurezza e qualità, consentendo di ottenere importanti risultati sia nel settore della diagnostica che in quello della terapia.
Fornire assistenza sicura e di alta qualità per i pazienti nel settore sanitario richiede dispositivi medici non più solo sicuri e clinicamente efficaci, ma anche e soprattutto ben progettati. Così Design e Ingegneria Biomedica dovrebbero integrarsi a vicenda per i dispositivi di nuova generazione; ne è un esempio l'esperienza di impiego di DHM (modelli umani digitali) per innovazione di tecnologie biomediche e processi/servizi (diagnostici, riabilitativi, ecc…) collegati.
Rappresentazioni software di essere umani, noti come modelli umani digitali (DHM), che prima erano ampiamente utilizzati nell'industria automobilistica e militare si stanno diffondendo anche nella progettazione di prodotti o ambienti collegati alla salute dell'uomo.
Con il termine Digital Human Model (DHM) si fa riferimento ad una classe di software dedicata alla progettazione e alla valutazione dell'interazione Uomo - Sistema - Prodotto in ambiente virtuale.
Il recente risalto mediatico conseguente ai risultati raggiunti in ambito cinematografico e di videogaming ha ormai consolidato l'idea di una rappresentazione virtuale dell'uomo, altrimenti detto Avatar.
In un ambiente tridimensionale o virtuale, l'avatar non è che la rappresentazione digitale di chi sta visitando l'ambiente e che ne fornisce una rappresentazione realistica in termini di performance.
Si pensi ad esempio all'animazione cinematografica di specifici personaggi fantastici basata su tecniche di Motion Capture, o alla sempre più incredibile somiglianza nello stile di gioco, nel tiro, e persino nel modo di esultare di giocatori professionisti e dei rispettivi alter-ego dei più venduti titoli di video games sportivi.
Per comprendere il legame che sussiste tra il mondo dell'intrattenimento e quello della progettazione ergonomica, è necessario comprendere che cosa differenzia un DHM da questo tipo di Virtual Humans. Il concetto che si trova alla base dell'interesse e dello sviluppo di Avatar e DHM è pressoché lo stesso. Nel cinema, ad esempio, un avatar facilita la rappresentazione di scenari virtuali che sarebbero decisamente più costosi e difficili da realizzare attraverso la realizzazione fisica di set dedicati. In aggiunta, il livello di credibilità raggiunto oggi da mondi e personaggi fantastici migliora l'esperienza del pubblico, rendendolo sempre più immedesimato, coinvolto e stupito. Nel campo della progettazione ergonomica, la possibilità di poter testare, ad esempio, le caratteristiche fisiche, dimensionali e funzionali di possibili utenti di uno specifico

progetto, rappresenta un valore aggiunto da cui un bravo progettista non può più prescindere per un design efficace. Si pensi ad esempio al tempo che ciascuna persona spende quotidianamente alla guida della propria automobile, o seduto nella sua postazione di lavoro.
Obiettivo della progettazione ergonomica è realizzare soluzioni progettuali che possono risultare invisibili all'utente finale, ma che ne migliorino l'esperienza d'uso, sia in termini di gradevolezza e di comfort percepito, sia nella prevenzione di patologie e disturbi a carico del sistema muscolo scheletrico a seguito di sovraccarichi posturali o movimenti ripetitivi. In un processo di progettazione è dunque necessario poter prevedere in anticipo eventuali problematicità fisiche causate da una scorretta interazione tra il prodotto e la persona che lo utilizzerà una volta realizzato. Seppure sia necessario, prima o dopo, passare attraverso l'esperienza reale dell'utente, facendolo interagire con prototipi fisici, la realizzazione degli stessi può essere molto costosa e richiedere lunghe tempistiche dovute alla necessità di reclutamento di popolazioni sufficienti a garantire l'affidabilità del dato misurato; spetta all'esperienza del progettista riuscire ad anticipare eventuali problematicità che, se trascurate, potrebbero portare al fallimento di un progetto o all'allungarsi del processo di valutazione e test.
In questo contesto, è facile intuire come, analogamente a quanto detto in ambito di intrattenimento, la possibilità di ricorrere a strumenti virtuali ove rappresentare le caratteristiche fisiche e le capacità biomeccaniche di un essere umano, e di testarle può rappresentare un vantaggio non trascurabile, anche considerando il fatto che la realizzazione di prototipi CAD è ormai una prassi consolidata.
Il processo di pre-test delle caratteristiche di interazione uomo-prodotto nelle primissime fasi di sviluppo del progetto consente dunque l'applicazione di un processo interattivo virtuale per conseguire una soluzione definitiva, consentendo ai progettisti di risparmiare tempo e costi prima della realizzazione fisica di un prototipo.
Progettare e simulare l'interazione fisica tra uomo e prodotto, però, rappresenta tutt'ora una sfida di grande rilevanza nel mondo della progettazione ergonomica poiché, se nel campo dell'intrattenimento è sufficiente avere un riscontro visivo efficace, in termini di fedeltà di rappresentazione di un avatar, nel campo della progettazione quantitativa basata sulle caratteristiche biomeccaniche dell'uomo, l'aspetto visivo non è sufficiente.
Un progetto basato su una simulazione sbagliata genera risultati sbagliati e, di conseguenza, il fallimento del progetto stesso.
Quello che dunque differenzia realmente il mondo degli Avatar da quello dei Digital Human Models, è che questi ultimi sono basati su modelli Biomeccanici di elevata complessità, e contengono algoritmi dedicati alla soluzione numerica di problemi di simulazione del movimento umano, al fine di garantire un risultato scientificamente più affidabile per la progettazione ergonomica. Il problema della Simulazione del Movimento umano è un problema complesso, ma facilmente intuibile.
Si pensi ad esempio in quanti modi è possibile, per una persona, compiere lo stesso gesto quale, ad esempio, raggiungere con un movimento del braccio un oggetto posto di fronte a sé. Intuitivamente, qualunque strategia adottata, nel momento in cui il

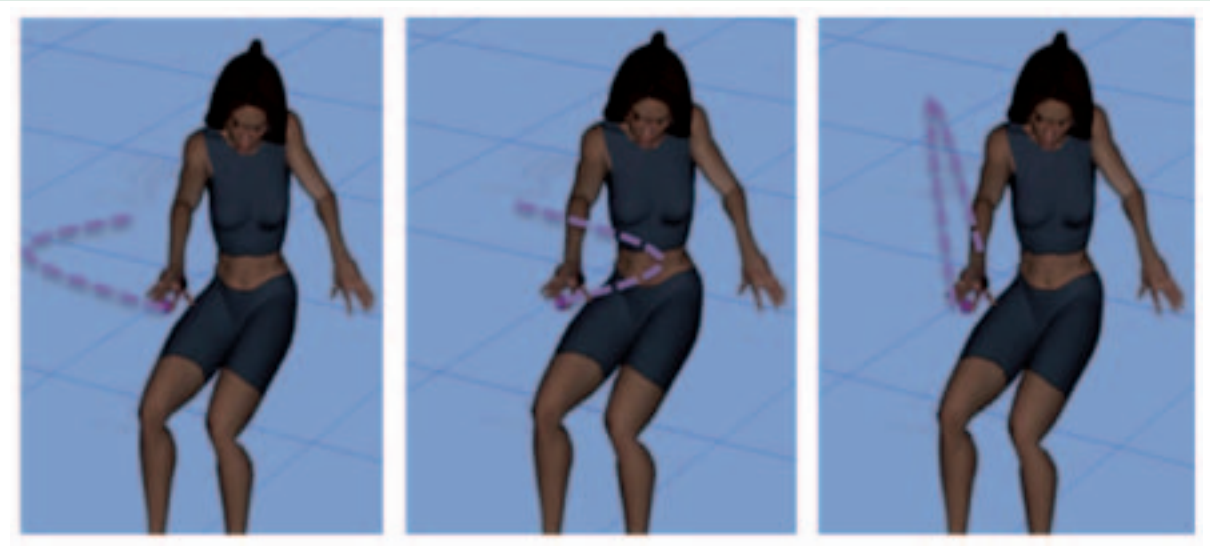


*Figura 1: Un esempio di DHM con la movimentazione dell'arto superiore secondo diverse strategie motorie per il posizionamento della sonda sulla paziente.*

risultato venga raggiunto, è efficace se considerata ragionando come un essere umano. Un computer non è in grado di scegliere tra soluzioni equivalenti e ha bisogno di ulteriori informazioni che lo aiutino a trovare, tra tutte le possibili soluzioni, quella ottima, considerando l'ambiente in cui l'umanoide virtuale deve agire, ma soprattutto ipotizzando quale strategia di movimento l'essere umano sceglierà per compiere quel gesto.
Tornando al tema della Technology - Based Medicine, qual è il vantaggio offerto dalla progettazione assistita da Digital Human Model in questo settore?
In risposta a questo quesito, si vuole presentare uno studio realizzato presso il Laboratorio di Ergonomia Fisica del Dipartimento di Design del Politecnico di Milano e una nota azienda Italiana, Esaote, leader nel settore della progettazione di apparecchiature biomedicali e, in particolare, nel campo dell'ecografia diagnostica. Obiettivo di tale studio è stato quello di valutare l'ergonomia di diversi modelli di ecografi al fine di definire le condizioni ideali in cui eseguire l'esame ecografico, per minimizzare il discomfort posturale dell'operatore e lo sforzo distribuito sulla mano che regge la sonda durante l'esame stesso.
In relazione all'esecuzione pratica dell'esame ecografico è da tenere presente che l'ecografia consiste in un esame eseguito in tempo reale mediante l'utilizzo di ultrasuoni che vengono inviati nella zona sotto esame del corpo del paziente, il cui eco viene elaborato e trasformato in immagini diagnostiche.
Un'interfaccia dell'operatore è sempre la sonda ecografica tenuta, nella maggior parte delle tipologie di esame, con la mano destra, e l'altra interfaccia è rappresentata dal pannello di controllo dell'ecografo stesso.
L'ottimizzazione dell'interfaccia fisica costituita dall'impugnatura, ovvero

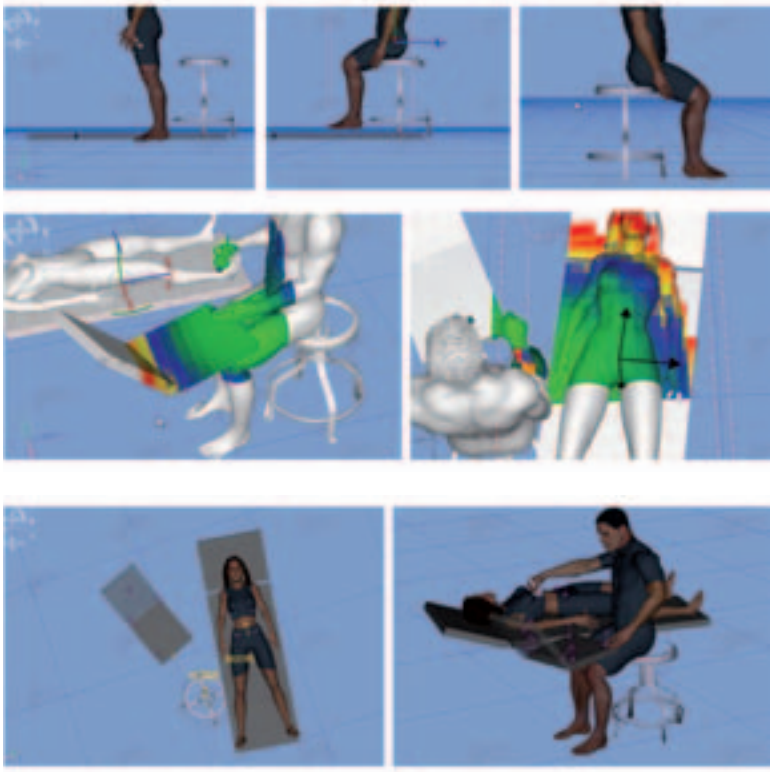


*Figura 2: In alto, è possibile dimensionare la regolazione dell'altezza della seduta dell'operatore grazie alla definizione delle sue caratteristiche antropometriche e all'imposizione di semplici vincoli quali, ad esempio, il contatto dei piedi al suolo.*
*In basso è possibile osservare la generazione di mappe colorate di raggiungibilità sulla console dell'ecografo e sul paziente, e il risultato finale della simulazione.*

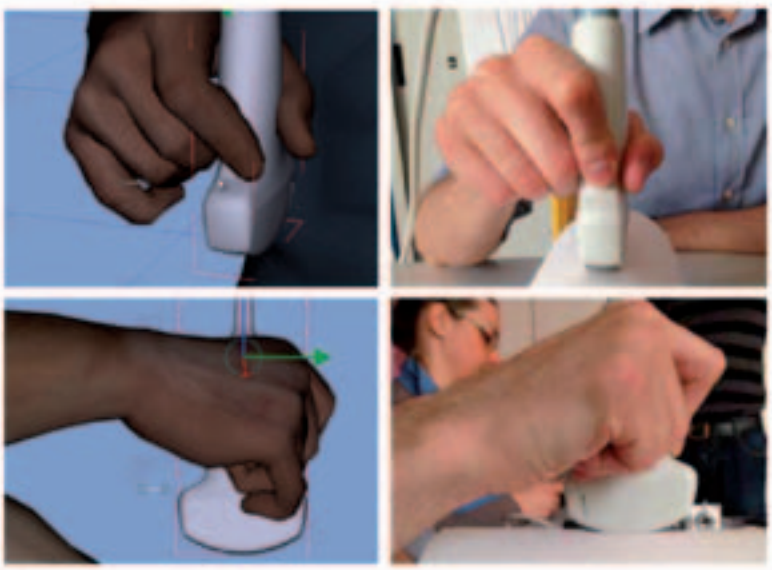


*Figura 3: Studio e riproduzione digitale dell'impugnatura della sonda ecografica.*

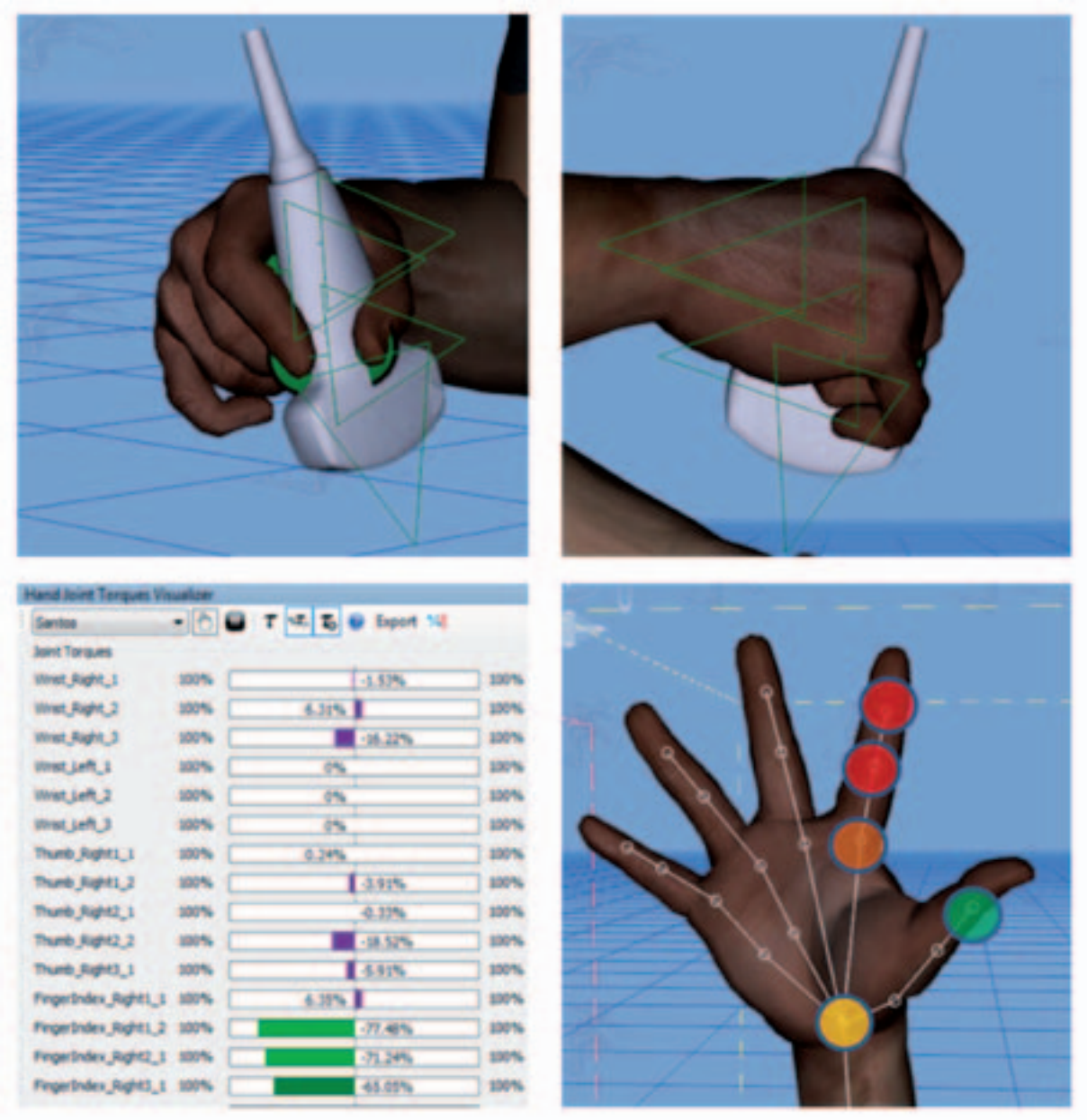



*Figura 4: Simulazione di impugnatura e analisi degli sforzi agenti sulla mano e sull'arto superiore dell'operatore.*

peso e dimensione della sonda ecografica, così come l'ottimizzazione del pannello di controllo e dell'ambiente in cui l'esame viene eseguito, rappresentano la riduzione dei fattori di rischio di affaticamento muscolo-scheletrico dell'operatore (che è il maggior problema lavorativo per tale categoria professionale, arrivando a coinvolgere ben l'80% della forza lavoro impegnata nell'esecuzione di esami ecografici diagnostici).

Per l'esecuzione delle prove sono stati considerati come protocollo di test due delle tipologie più comuni di esami ecografici: l'applicazione addominale (in particolare lo studio del fegato con sonda CONVEX) e l'applicazione vascolare (in particolare lo studio delle carotidi con sonda lineare).

Altro caso particolare considerato nello studio è quello dell'ecografia intraoperatoria la quale, oggigiorno sempre più usata, implica problemi ergonomici e pratici assolutamente peculiari dato il suo uso a contatto diretto con l'organo in analisi (solitamente fegato) e costrizioni specifiche in termini di spazi angusti di azione e accessi non convenzionali alla zona in esame.

Analizzando dunque il problema

progettuale, si sono evidenziate due fasi di grande rilevanza.
La prima riguarda l'aspetto posturale dell'operatore, dipendente dalle regolazioni del piano d'appoggio, dall'altezza del lettino e dalla dimensione e organizzazione strutturale della console ecografica rispetto all'operatore.
La seconda fase riguarda l'indagine della dipendenza della distribuzione degli sforzi sulla mano reggente la sonda e determinati dalla geometria del trasduttore stesso.
Per eseguire tali analisi è stato utilizzato un software di ultima generazione, Santos®, la cui disponibilità (Unica in Italia) è frutto di un accordo di collaborazione tra LyPHe e il Dr. Steve Becks, presidente della SantosHumanInc., e le cui basi teoriche sono state sviluppate presso l'Università di Iowa City.
Come si può vedere in Figura 2, la configurazione dell'ambiente di simulazione è stata facilmente risolta grazie ad alcune caratteristiche salienti del Software utilizzato: la possibilità di dimensionare antropometricamente il manichino utilizzato a seconda delle caratteristiche dell'operatore che esegue l'esame, e la possibilità di mappare le zone di raggiungibilità attorno al soggetto stesso. Ai fini di una corretta progettazione ergonomica, l'ambiente di simulazione progettato ha necessità di essere confrontato con dati di riferimento presenti in letteratura.
Tale confronto consente di poter affermare la correttezza e la veridicità del processo di simulazione.
La figura 4, invece, mostra chiaramente la mappa degli sforzi calcolati dal software, e la facilità di lettura di tale risultato sia da un punto di vista quantitativo, sia da un punto di vista visivo. In conclusione, i risultati di questo studio dimostrano come, nel campo della progettazione di tecnologie medicali, l'utilizzo di Digital Human Models costituisca un valido supporto in grado di fornire dati alla progettazione che, altrimenti, sarebbero di difficile acquisizione.
Il processo mostrato consente di risolvere il problema di preparazione dell'ambiente in cui viene svolto l'esame e una ottimizzazione delle interfacce ecografiche in fase di progettazione, avendo cura dell'assetto posturale dell'operatore e consentendo così di ridurre al minimo il rischio di insorgenza di patologie e affaticamenti dovuti a lavoro ripetitivo.
Il processo ha anche permesso un'analisi rapida e intuitiva degli sforzi agenti sulla mano con un alto livello di dettaglio, fornendo uno strumento di analisi per la valutazione comparativa di sonde già esistenti, e una progettazione virtuale interattiva di nuove superfici in grado di diminuire tali sforzi all'interfaccia. ●

# Per affrontare la crisi economica occorre partire dall'efficienza energetica

Di
Maurizio Bottaini,
Direttore Servizi
Specialistici Manutencoop
Facility Management

È necessario invitare la comunità scientifica, le istituzioni e le aziende a considerare la fondamentale importanza, proprio in questo periodo di crisi, di una gestione efficiente dell'energia.

*Nelle foto: Particolari degli impianti della sede Manutencoop a Mestre, interamente riqualificato con interventi di efficientamento energetico del sistema edificio-impianto.*

Usare bene l'energia trasformandola da costo a risorsa è una sfida ormai improcrastinabile per Istituzioni, Imprese e per tutti coloro che conoscono bene i meccanismi che sottendono lo sviluppo di un Paese.
Metodi e soluzioni che consentano un deciso abbattimento dei costi energetici possono trasformare, infatti, l'energia in una risorsa concreta per la competitività del Paese.
Ma di efficienza energetica e dell'urgenza di una vera politica energetica come pilastro dello sviluppo industriale si parla ormai da troppo tempo; ora è venuto il momento di agire concretamente, cominciando con il dare il giusto valore ad una gestione efficiente dell'energia.
Sebbene non manchino studi e buone pratiche si continua a sottovalutare l'importanza di gestire al meglio l'energia. Occorre ora che innovazione e ricerca diventino gli elementi determinanti per lo sviluppo del Paese: senza innovazione e ricerca non ci può essere sviluppo e competitività. È proprio questo il vero obiettivo da centrare: incrementare

la competitività del Paese e favorirne la crescita a livello internazionale, all'interno di un quadro d'insieme in cui sia finalmente la conoscenza a fungere da volano per lo sviluppo economico.

Dove conoscenza, ad esempio, significa, nel caso della gestione energetica, avviare corrette ed efficaci campagne informative: infatti per molte aziende una gestione efficiente dell'energia non rappresenta ancora oggi una priorità e, a differenza di quanto accade in altri Paesi, in Italia gli energy manager non godono di molto credito. Si preferisce puntare sulle rinnovabili, più affascinanti, più seducenti.

Senza nulla togliere al ruolo fondamentale che le energie alternative possono e devono svolgere nel futuro del nostro Paese e del mondo intero, è necessario invitare la comunità scientifica, le istituzioni e le aziende a considerare la fondamentale importanza, proprio in questo periodo di crisi, di una gestione efficiente dell'energia.

Un'azione di efficientamento energetico su larga scala del patrimonio immobiliare italiano potrebbe rappresentare, infatti, una leva fondamentale per ridare competitività non solo alle singole imprese, ma anche al sistema-Paese. A livello micro potrebbe assicurare una riduzione dei costi e del fabbisogno energetico e, conseguentemente, delle emissioni in atmosfera. A livello macro avrebbe positivi effetti sulle principali variabili macroeconomiche, tra cui l'occupazione e il Pil.

Sono significativi, a questo proposito, alcuni dati tratti da uno studio realizzato da Nomisma, uno dei principali istituti privati di ricerca economica a livello nazionale ed europeo, e da Manutencoop Facility Management. Emerge che, realizzando interventi di efficientamento energetico sui circa 85 milioni di mq di edifici pubblici (scuole e uffici) del nostro Paese, si potrebbe arrivare a una crescita dell'1,4% del PIL annuo italiano creando fino a 400.000 nuovi posti di lavoro in quattro anni.

Nomisma ha voluto, in particolare, valutare il possibile impatto economico di un'azione di efficientamento energetico degli edifici pubblici italiani, attraverso interventi di sostituzione della caldaia, coibentanzione dell'immobile, inserimento di lampade a basso consumo, etc.

Il risultato è sorprendente: i circa 17 miliardi di euro d'investimenti necessari per la riqualificazione degli oltre 85 milioni di mq di edifici pubblici italiani sarebbero da soli in grado di generare un risparmio annuo pari a circa 750 milioni di euro in termini di minori costi energetici (quasi il 50% in meno rispetto alla spesa attuale) e un impatto diretto positivo sull'economia italiana pari a una crescita del Pil annuo dell'1,4% (se gli investimenti venissero fatti in un solo anno) e fino al 2,8% del Pil nell'arco di dieci anni. Il tutto con il ricorso principalmente a manodopera interna e senza alimentare in modo squilibrato, come accaduto per il fotovoltaico, importazioni dall'estero: ciò si tradurrebbe quindi in un incremento potenziale dell'occupazione stimabile tra i 200.000 e i 400.000 nuovi posti di lavoro.

Naturalmente sarebbero notevoli anche le ripercussioni sotto il profilo ambientale, con un risparmio potenziale annuo pari a 0,77 milioni di tonnellate equivalenti di petrolio a partire dall'anno successivo all'attuazione dell'intervento e un

risparmio cumulato, in dieci anni, pari a 7,67 Mtep. La riduzione di emissioni di gas serra sarebbe pari a circa 1,66 milioni di tonnellate di $CO_2$ l'anno, un risultato che equivale allo spegnimento per un intero anno di 2 milioni e 800.000 caldaie da appartamento. Perché tutto questo sia possibile occorre però modificare il nostro approccio all'efficientamento: fino ad oggi ci siamo concentrati sugli impianti (ovvero mettendo in atto interventi volti a migliorare le prestazioni degli impianti riducendone i consumi); occorre, invece, intervenire anche sugli involucri agendo in modo integrato sul "Sistema Edificio-Impianti".

Ma dal punto di vista finanziario l'intervento di riqualificazione del patrimonio immobiliare dello Stato è sostenibile?

Secondo lo studio Nomisma gli interventi di efficientamento energetico sugli immobili pubblici potrebbero essere potenzialmente finanziabili da partner privati: gli interventi di efficientamento energetico, se realizzati con un approccio integrato, potrebbero da soli produrre un risparmio in grado di costituire il capitale necessario al loro stesso finanziamento. Attraverso la definizione di un canone annuo, infatti, il soggetto pubblico può affidare per un periodo determinato la gestione del proprio edificio a un operatore terzo, che, sulla base di uno studio sull'immobile e sulle possibili aree di intervento, realizzerà tutti gli investimenti necessari, rientrando dei costi necessari alla riqualificazione grazie ai minori consumi che gli interventi progettati e realizzati assicurano.

C'è un unico nodo da sciogliere: gli interventi potenzialmente potrebbero autofinanziarsi, ma con tempi di rientro dell'investimento iniziale molto lunghi (fino a 30-40 anni) se paragonati ai tempi del sistema finanziario che, invece, di norma, richiede tempi di rientro non superiori ai 10 anni. Cosa potrebbe fare quindi lo Stato?

Potrebbe, ad esempio, rinunciare al gettito fiscale di un mercato (quello dell'efficientamento) che altrimenti non decollerebbe (tale gettito si stima prossimo ai 3 miliardi annui nell'orizzonte decennale) e "restituire" tale gettito sotto forma di incentivi fiscali per progetti di efficientamento energetico integrati (progetti che agiscano su tutte le componenti dell'immobile). Ovviamente, per parte loro, le Pubbliche Amministrazioni dovrebbero bandire gare per il complesso dei loro immobili, non gare disgiunte per singoli componenti in tempi diversi e per singoli edifici.

Seguendo la strada qui proposta troverebbero concretezza non solo nuove opportunità imprenditoriali per gli operatori del settore, ma anche il rilancio dell'economia del Paese e decisi passi avanti verso la sostenibilità ambientale. Con, probabilmente, risultati più certi, misurabili e positivi rispetto ad una "spending review".

# In chirurgia robotica la sicurezza dei pazienti comincia dai video giochi

Di
Paolo Fiorini,
Professore Associato
Dipartimento di
Informatica, Università
di Verona

Sono migliaia gli incidenti in sala operatoria dovuti all'uso della robotica chirurgica; accade per la mancanza di comprensione del movimento del robot, le cui braccia possono colpire gli infermieri o colpirsi fra di loro, con la conseguente perdita degli strumenti e possibile trauma agli organi del paziente.
Il Laboratorio di Robotica Altair, dell'Università di Verona, ha sviluppato Chirone, un innovativo sistema di simulazione e addestramento.

In questi ultimi anni, si è visto come la chirurgia robotica abbia portato grandi vantaggi in sala operatoria, permettendo a un gran numero di chirurghi interventi complessi che prima erano riservati ad una piccola élite di chirurghi super-esperti.
La stragrande maggioranza degli interventi eseguiti con il robot da Vinci, l'unico robot chirurgico esistente prodotto dalla Società Intuitive Surgical, consiste di operazioni per la rimozione completa della prostata o per operazioni all'utero.
In moltissimi casi, l'uso del robot facilita l'esecuzione dell'intervento, riduce la fatica del chirurgo e, in certi casi, riduce anche le perdite di sangue del paziente e quindi ne accorcia il decorso post-operatorio.
Visto il successo di questi interventi e la richiesta da parte dei pazienti, spesso poco informati sui benefici reali di un intervento robotizzato, molti ospedali hanno acquistato un robot chirurgico e, finora, circa 2400 macchine sono state vendute in tutto il mondo. Solo in Giappone ne sono state acquistate circa 200 negli ultimi due anni.
Si pone quindi il problema di addestrare adeguatamente i chirurghi che useranno il robot e soprattutto di trovare un modo perché, una volta addestrati, riescano a mantenere le proprie capacità tecniche e manuali. Ai chirurghi va anche insegnato qualche rudimento di robotica perché molti incidenti accadono per la mancanza di comprensione del movimento del robot, le cui braccia possono colpire gli infermieri o colpirsi fra di loro, con la conseguente perdita degli strumenti e possibile trauma agli organi del paziente.
Per acquistare la piena padronanza nell'uso del robot servono circa 200 interventi e ne servono circa 150 all'anno per mantenere le competenze acquisite.
Alcuni degli ospedali che hanno acquistato il robot non hanno però questi volumi di interventi e in un anno, alcuni chirurghi eseguono solo qualche decina di interventi assistiti dal robot. È chiaro quindi che c'è un altissimo rischio di errore da parte di questi chirurghi e questa situazione spiega i dati relativi agli incidenti in sala operatoria: alcune migliaia di incidenti in sala operatoria e più di 1500 azioni di responsabilità intentate contro il produttore dell'unico robot chirurgico esistente.
L'addestramento alla chirurgia robotica viene di solito svolto presso laboratori specializzati, che offrono dei corsi di durata variabile, di solito di una settimana circa; il chirurgo è poi costretto a continuare il proprio addestramento durante gli interventi reali sui pazienti, con le conseguenze che tutti possiamo immaginare.
Attualmente, il mercato offre alcuni sistemi di addestramento che permettono al chirurgo di affinare e/o mantenere le proprie capacità senza dover ricorrere all'uso del robot

chirurgico vero e proprio.
Il simulatore/addestratore più efficace è lo "Skill Simulator", della Intuitive Surgical, che consiste della stessa consolle del robot chirurgico da Vinci, equipaggiata con un computer in grado di simulare esercizi di destrezza senso-motoria.
Gli stessi esercizi sono riproposti da un secondo simulatore, il "dV Trainer" della società Mimic, che permette al chirurgo di usare una consolle più economica, ma pur sempre realistica. Un terzo prodotto è il "ROSS" della Simulated Surgical Systems, che propone anche filmati di interventi e permette all'utente di eseguire non solo esercizi per la comprensione dell'uso del robot e per acquisire destrezza manuale, ma anche di seguire degli interventi veri e propri, riproposti in un ambiente di realtà virtuale.
Questi tre simulatori sono presenti, con vario grado di penetrazione, in tutti mercati in cui è presente anche il robot chirurgico.
L'ostacolo principale alla loro diffusione e ad un uso continuo da parte dei chirurghi è il prezzo che si rivolge ai clienti istituzionali, in grado di spendere un cifra considerevole, da circa 100.000 € in su, per permettere l'addestramento continuo del proprio personale.
D'altra parte, negli Stati Uniti si sta facendo strada una proposta di regolamento che richiederebbe ai chirurghi una certificazione annuale per poter usare liberamente il robot chirurgico.
Questa certificazione segue il modello della certificazione aeronautica, in cui il pilota deve dimostrare di aver compiuto un certo numero di ore di volo e deve passare un esame di verifica sul simulatore per poter ottenere il permesso di volare. Sarebbe quindi auspicabile che, per aumentare la sicurezza dei pazienti, anche i chirurghi seguissero un sistema di certificazione di questo tipo.
Nel campo aeronautico però il numero e la tipologia dei simulatori di volo è grandissima, partendo dai più semplici, simili a video giochi, per arrivare a quelli più avanzati che riproducono fedelmente la dinamica e il comportamento in volo degli aeromobili. Nel campo chirurgico però la tipologia dei simulatori è molto più limitata e si riduce ai tre prodotti indicati in precedenza.
Per ovviare a questa lacuna, il Laboratorio di Robotica Altair, dell'Università di Verona ha sviluppato un sistema di simulazione e addestramento "personale" che può essere utilizzato da ciascun chirurgo semplicemente

*Figura 1: Due configurazioni di Chirone usate dai ricercatori del laboratorio Altair.*

usando il proprio personal computer. Si tratta del simulatore Chirone, dal nome del centauro che insegnò l'arte della medicina a Esculapio, che può essere visto all'indirizzo: http://metropolis.scienze.univr.it/xron.
Il simulatore permette all'utente di usare diversi tipi di interfaccia, dalle più economiche a quelle più performanti e costose, e di utilizzare la visione stereoscopica durante l'esecuzione dell'addestramento.
Alcune configurazioni tipiche di Chirone sono quelle di Figura 1.
La prima configurazione del simulatore è equipaggiata con manopole ad alta risoluzione che duplicano, in scala ridotta, in movimenti dei manipoli di comando del robot da Vinci. La seconda configurazione, in secondo piano, utilizza invece dei dispositivi da video giochi, che permettono di muovere liberamente le mani davanti allo schermo del computer, per guidare i movimenti degli strumenti chirurgici simulati.
Ovviamente, la parte più importante del sistema di addestramento è il software che permette di simulare in modo "fisicamente corretto" il comportamento degli strumenti chirurgici e la loro interazione con gli esercizi di apprendimento.
Questa è una delle caratteristiche più innovative del simulatore Chirone, in quanto non rappresenta l'ambiente di simulazione in maniera approssimativa, ma impone tutti i vincoli e soddisfa tutte le proprietà imposte dalla fisica degli oggetti coinvolti nella simulazione.
In particolare, Chirone simula anche il comportamento "esterno" del robot chirurgico, e permette di analizzare le situazioni che possono portare alla collisione delle braccia del robot, consentendo quindi al chirurgo di acquisire una certa comprensione delle conseguenze di certi movimenti degli strumenti chirurgici.

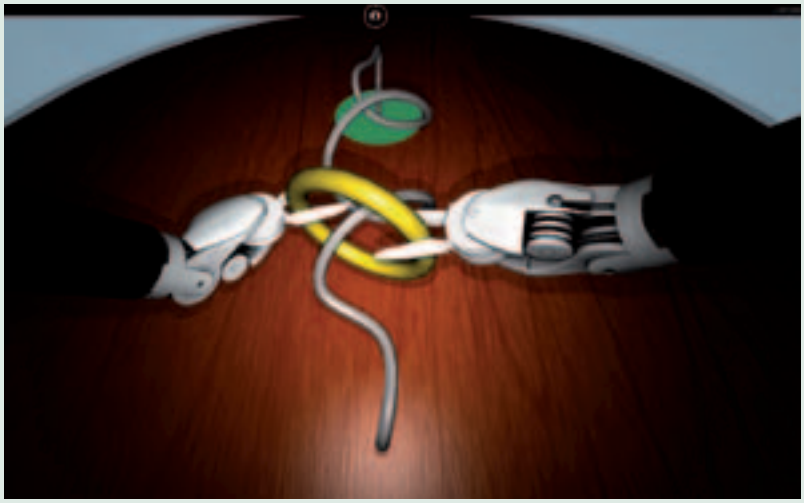


*Figura 2: Un esempio di esercizio di addestramento, gli anelli e i perni.*

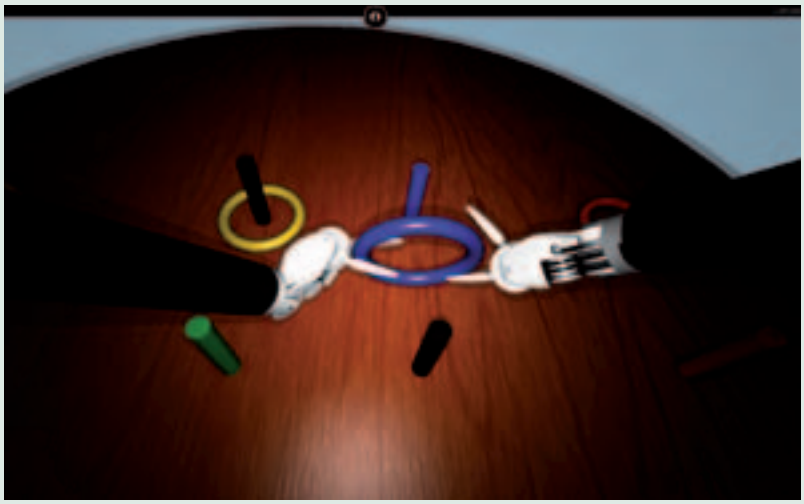


*Figura 3: L'esercizio dello scorrimento di un anello su di un filo.*

L'addestramento proposto da Chirone si basa, al momento, sugli stessi esercizi di destrezza manuale realizzati dagli altri simulatori, ma ad un costo decisamente inferiore. Un esempio degli esercizi proposti è quello di posizionare dei cerchietti in appositi perni colorati.
Ogni cerchietto va posto sul perno del colore corrispondente, come si può vedere in Figura 2.
Un altro esempio di esercizio per sviluppare la destrezza manuale è rappresentato in Figura 3, dove l'utente deve far scorrere un cerchio su di un filo metallico contorto, facendo in modo che l'anello non tocchi il filo.
In questo caso, il movimento dell'anello e il contatto con le pinze del robot e il filo rispettano tutte le leggi della fisica e rendono questa simulazione particolarmente realistica e adatta all'apprendimento della destrezza manuale necessaria per gli interventi chirurgici.
Per completare il sistema di addestramento, le prestazioni degli studenti vengono misurate e alla fine di ogni esercizio ne viene fatto un sommario per l'utente.
Le misure utilizzate sono, al momento, abbastanza semplici, quali ad esempio il numero di errori, il tempo di esecuzione dell'esercizio e

le forze esercitate dall'utente.
Infatti, il realismo fisico del simulatore Chirone, permette di registrare le forze che vengono calcolate durante la simulazione e quindi informare il chirurgo se ha rispettato i vincoli necessari per non danneggiare i tessuti. Questi dati possono essere inviati ad un centro di addestramento remoto che ne verificherà la validità e garantirà il mantenimento delle competenze del chirurgo.
L'ipotesi operativa di questo sistema di addestramento è che, in un prossimo futuro, i chirurghi intenzionati a usare un robot nelle loro attività professionali dovranno dimostrare l'acquisizione e il mantenimento delle proprie capacità di comando del robot.
Per ridurre gli alti costi di addestramento, Chirone si propone come un sistema di addestramento "personale", il video gioco del chirurgo robotico, in grado di migliorare e quantificare le prestazioni del chirurgo al costo appunto di un video gioco.
Ovviamente questo sistema di addestramento dovrà garantire che i risultati ottenuti siano accettati dai centri ospedalieri e, per questo motivo, il sistema Chirone è stato fornito a diversi ospedali in tutto il mondo perché ne collaudino le prestazioni e ne validino le caratteristiche di addestramento.
Nello sviluppo futuro del sistema Chirone sono previsti alcuni elementi altamente innovativi.
Ad esempio, verranno simulati interventi completi, permettendo al chirurgo di eseguire nell'ambiente di realtà virtuale tutte le fasi di un intervento vero.
Inoltre, verranno create simulazioni di patologie rare e simulazioni personalizzate. Questi nuovi aspetti permetteranno al chirurgo di esercitarsi su quei casi che capitano raramente, permettendo quindi un intervento molto più rapido ed efficace.
Inoltre, il chirurgo potrà esercitarsi direttamente sull'anatomia virtuale del paziente, prima di iniziare l'intervento reale.
Speriamo che questi progressi dell'addestramento "personale" del chirurgo e "personalizzato" sul paziente possano, in breve tempo, ridurre gli incidenti che accadono negli interventi assistiti dal robot. ●

# Dal laboratorio alla clinica

Di
Letizia Mazzini
Responsabile Centro
Esperto SLA. Clinica
Neurologica- AOU
"Maggiore della Carità"
Novara

Lo stato dell'arte della ricerca sulla terapia cellulare nella Sclerosi Laterale Amiotrofica.

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una devastante malattia neurodegenerativa che colpisce i motoneuroni del cervello, tronco encefalico e midollo spinale determinando una diffusa atrofia e paralisi di tutta la muscolatura scheletrica che portano a morte il paziente, generalmente per insufficienza respiratoria, dopo 2-5 anni dall'esordio. Al momento non esistono terapie per la SLA e sino ad ora tutte le strategie terapeutiche dimostratesi efficaci nei modelli animali si sono tradotte in insuccesso quando sperimentate sull'uomo. Le cause di questo fallimento vanno ricercate nella diffusione del processo degenerativo che coinvolge tutta la via motoria centrale con interruzione di tutte le connessioni nervose, la rapida perdita delle cellule nervose interessate, la mancanza di un biomarker di malattia e non ultimo la mancanza di un modello animale in grado di riprodurre interamente la malattia umana.

Il meccanismo alla base della SLA è multifattoriale e dati recenti indirizzano soprattutto al microambiente piuttosto che al motoneurone stesso, come target primario. Possibili meccanismi di danno dei motoneuroni includono il danno ossidativo, l'accumulo intracellulare di aggregati proteici, la disfunzione mitocondriale, i difetti nel trasporto assonale, squilibri nel supporto trofico fornito dai fattori di crescita, alterata funzione gliale, metabolismo aberrante dell'RNA ed eccitotossicità da glutammato. La terapia cellulare potrebbe avere il vantaggio di esercitare più effetti terapeutici poiché le cellule rispondono all'ambiente patologico proteggendo il motoneurone da diversi meccanismi che portano alla sua degenerazione.

La finalità ultima della terapia cellulare rimane però la sostituzione del tessuto danneggiato con un tessuto sano, ricostruito attraverso le cellule staminali.

Questo obiettivo però rimane al momento assai remoto per quanto riguarda il sistema nervoso centrale. Esso infatti per poter funzionare ha bisogno che vengano ricostruiti tutti i circuiti e le reti neurali. Questa è una grande sfida, al momento non soddisfatta.

La terapia cellulare rappresenta un nuovo possibile scenario per la SLA e solleva numerosi problemi sia metodologici che etici. Un punto cruciale è rappresentato dal tipo cellulare.

Un tipo cellulare per essere candidato all'applicazione nell'uomo deve essere in grado di sopravvivere, di influenzare il tessuto patologico in senso terapeutico e migrare nella sede della neurodegenerazione.

Inoltre, per l'applicazione clinica è fondamentale che sia sicuro e possa essere facilmente isolato ed espanso. Le cellule che al momento rispondono a tali requisiti e pertanto sono le più utilizzate nella ricerca clinica sono le cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo e le cellule staminali neuronali fetali. Entrambi questi tipi cellulari hanno dimostrato di esercitare alcune funzioni in vivo che potrebbero essere terapeutiche nel caso della SLA.

In particolare esse esercitano una innata funzione neuro protettiva attraverso la modulazione della neuroinfiammazione, la produzione di fattori di crescita, la stimolazione della produzione di cellule staminali endogene nonché la generazione di cellule gliali.

Un altro aspetto controverso è rappresentato dalla via di somministrazione delle cellule.

Nei modelli animali sono state testate numerose vie di somministrazione tra cui quella endovenosa o liquorale, ma i risultati più significativi sono stati ottenuti con il trapianto intramidollare.

La prossimità delle cellule alle corna anteriori del midollo spinale, dove è maggiore il danno degenerativo, favorisce la diffusione di sostanze trofiche e fattori immunomodulanti direttamente ai motoneuroni e alle cellule gliali circostanti.

Diversi tipi cellulari, differenti dosaggi e vie di somministrazione sono stati utilizzati nei modelli animali

senza poter arrivare ad una conclusione definitiva. Recentemente una meta analisi condotta su 11 studi in cui cellule staminali neuronali umane erano state trapiantate nel midollo spinale di topi SOD1 ha dimostrato che questa procedura ha determinato un significativo prolungamento della sopravvivenza ed un rallentamento del decorso della malattia.

La traslazione all'uomo della terapia cellulare, tuttavia, comporta per sua stessa natura una serie elevata di rischi. Gli studi su animali in cui siano state trapiantate cellule staminali umane non sono in grado di predire con certezza le reazioni immunitarie o biologiche che si possono verificare nell'uomo, la crescita anomala delle cellule sottoforma di tessuti ectopici o tumori. Le cellule inoltre possono sopravvivere a lungo ed esercitare effetti patologici anche a distanza di molto tempo dal trapianto e gli effetti essere irreversibili.

Gli studi clinici pertanto devono essere estremamente rigorosi e definire al meglio il rapporto rischio/beneficio. Nel 2008 la International Society for Stem Cell Research (ISSCR) ha redatto linee guida per la traslazione all'uomo della ricerca con cellule staminali in cui viene sottolineato che il passaggio al malato è giustificato solo quando si sia di fronte ad una patologia incurabile e a prognosi infausta e dopo aver dimostrato nei modelli animali forti evidenze di un possibile beneficio terapeutico potenzialmente superiore alle terapie disponibili.

Nel caso della SLA questi parametri sono rispettati ma è indispensabile stabilire i criteri con cui disegnare una sperimentazione clinica che porti a risultati scientificamente validi.

Le cellule staminali sono considerate come prodotti medicinali per terapie avanzate come definito dalla Direttiva europea N. 1394/2007 del Parlamento Europeo che si riferisce alle regole di Good Manufacturing Practices (GMP) e completa i regolamenti in uso nei singoli Paesi membri. Le stesse regole GMP sono adottate dalla FDA negli Stati Uniti e assicurano che la sicurezza e la qualità siano garantite in tutto il processo di produzione delle cellule sino al rilascio al paziente.

Mancano invece dei regolamenti uniformi per la conduzione dei protocolli clinici di sperimentazione questo fa si che nascano protocolli non condivisi su pochi pazienti e i cui risultati non consentono di trarre conclusioni definitive. Tutto ciò comporta un grosso dispendio di tempo, di energie e di risorse.

La letteratura scientifica che riguarda la SLA riporta al momento i risultati di soli 11 trials clinici per un totale di 139 pazienti trattati.

Si tratta di soli studi di fase I/II cioè limitati alla verifica della sicurezza. Anche nell'uomo, come negli studi pre-clinici, sono state utilizzate cellule diverse (cellule da midollo osseo, cellule neuronali, autologhe e eterologhe), vie di somministrazione

diverse (endovenosa, intraparenchimale, liquorale), criteri di inclusione dei pazienti variabili.
Nessuno di questi studi riporta effetti collaterali gravi, ma il follow-up è breve per la maggior parte di essi; solo uno studio che utilizzava cellule staminali mesenchimali autologhe trapiantate nel midollo spinale riporta un follow-up di 9 anni in cui non si sono verificate crescite anomale delle cellule e i pazienti non hanno manifestato effetti collaterali a distanza.
La SLA è estremamente complessa per la variabilità di decorso e per l'estensione dei deficit e manca di biomarkers: pertanto è determinante stabilire degli endpoints riproducibili per ottenere risultati attendibili.
Il trapianto delle cellule staminali in zone cruciali del midollo spinale deputate all'innervazione della muscolatura respiratoria o al controllo degli arti, potrebbe condizionare positivamente la prognosi di questi pazienti e rappresentare un obiettivo ragionevolmente raggiungibile e testabile.
A questo scopo sono state messe a punto alcune tecniche chirurgiche di trapianto; in particolare il gruppo del dr Boulis di Atlanta ha brevettato un sistema di microiniezione delle cellule e di fissazione delle vertebre che consente di iniettare le cellule vicino alle corna anteriori del midollo spinale, in più punti, con il minimo traumatismo sul midollo. Utilizzando questa metodica è stato condotto uno studio clinico autorizzato dall'FDA alla Emory University di Atalanta in 18 pazienti affetti da SLA suddivisi in 3 gruppi di gravità decrescente. Sono stati trapiantati progenitori fetali neuronali nel midollo spinale lombare o cervicale senza rilevare eventi avversi seri.
Lo studio proseguirà con trapianti nel midollo cervicale con diverse dosi di cellule. In collaborazione con la Emory University il nostro gruppo diretto dal prof Angelo Vescovi ha avviato uno studio di fase 1, autorizzato dall'Istituto Superiore di Sanità, che utilizza cellule staminali neuronali isolate dalla corteccia motoria di feti abortiti spontaneamente e trapiantate nel midollo lombare e cervicale di 18 pazienti affetti da SLA. Al momento sono stati trattati i primi 6 pazienti che hanno ricevuto il trapianto nel midollo lombare senza manifestare eventi avversi importanti. Lo studio ha come obiettivo primario la verifica della sicurezza e della fattibilità della procedura; pertanto i criteri adottati nello studio sono stati rivolti a garantire al paziente la massima sicurezza e minimizzare il rischio iatrogeno. Particolare attenzione è stata posta alla stesura del consenso informato e alla discussione con il paziente, affinché fosse chiaro l'obiettivo di sola verifica della sicurezza e l'irreversibilità della procedura.
Questo aspetto estesamente trattato nelle linee guida della ISSCR è estremamente importante. Pazienti con gravi malattie a prognosi rapidamente infausta come la SLA infatti sono molto più tolleranti al rischio e potrebbero essere disposti a partecipare ad una sperimentazione anche con un margine di rischio molto elevato, senza conoscerne i reali obiettivi e riponendo così eccessive aspettative sui potenziali effetti terapeutici. Una discussione molto approfondita e una verifica continua sulle conoscenze e le aspettative è pertanto parte integrante ed estremamente impegnativa nel reclutamento dei pazienti e nella conduzione di un trial clinico con cellule staminali in malattie devastanti come la SLA.
La creazione di aspettative ed emozioni da parte di una campagna mediatica così estesa e sensazionalistica quale quella che si sta osservando sulle cellule staminali fa si che molti pazienti per i quali la speranza è la sola fonte di energia vitale, diventino facile preda di medici e società commerciali senza scrupoli che propongono "trattamenti" senza alcun fondamento scientifico.
Tutto ciò rappresenta una grande minaccia per l'avanzamento delle terapie con cellule staminali e rimarca la necessità di quadri normativi in grado di rispondere alle esigenze sia dei pazienti che dei medici e dei ricercatori.
Trasferire le scoperte scientifiche dal laboratorio alla clinica per il beneficio del paziente, richiede un approccio collaborativo globale di squadra che includa gli scienziati, i medici, le agenzie di regolamentazione, gli esperti di etica, le associazioni di malati e l'industria, al fine di raggiungere la massima qualità degli studi e i finanziamenti necessari per garantirne il successo. ●

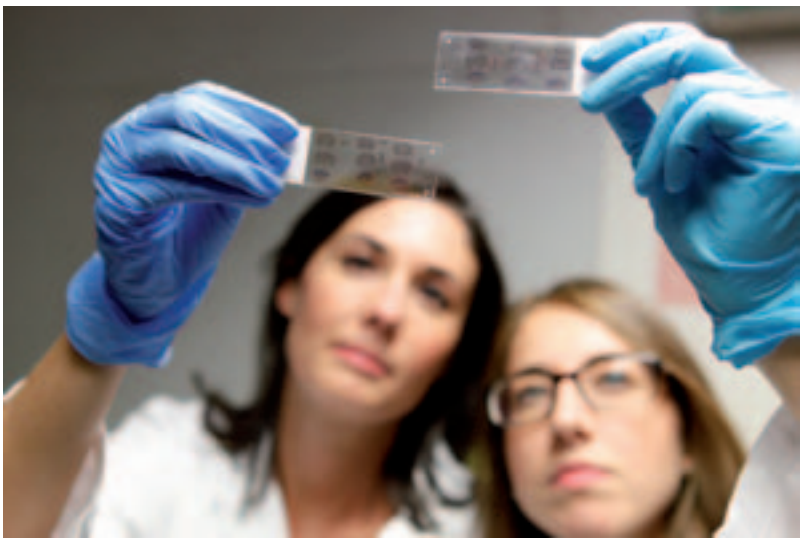
# Dal mandato di una comunità di pazienti alla ricerca che produce terapie: il ruolo di una charity

Di
Lucia Monaco,
Telethon

Grazie alla ricerca Telethon sono stati scoperti oltre 80 geni-malattia che, in molti casi, hanno permesso di sviluppare un test diagnostico specifico. Da quell'enorme fucina di idee che è la ricerca di base, nel corso degli anni sono emersi via via sempre più spunti potenzialmente interessanti per essere tradotti in una terapia.

In 23 anni di attività, la Fondazione Telethon, la charity italiana dedicata alla ricerca sulle malattie genetiche, ha conseguito risultati significativi nella lotta alle malattie genetiche rare.

La ricerca sostenuta dalla Fondazione, sia presso gli istituti di ricerca Telethon sia tramite il finanziamento di ricerca extra-murale nei laboratori accademici e di ricerca non profit italiani, sta portando un contributo importante all'avanzamento della conoscenza e allo sviluppo di strategie di cura per le malattie genetiche ereditarie. Di particolare importanza è il crescente successo della terapia genica su alcune malattie genetiche estremamente rare, strategia che ha già registrato un importante successo sull'immunodeficienza congenita ADA-SCID. In un'intervista dello scorso anno apparsa su queste colonne, il Prof. Luigi Naldini, direttore del TIGET, l'Istituto San Raffaele-Telethon per la Terapia Genica ove sono condotti gli studi, preannunciava i primi promettenti risultati di un nuovo studio clinico di terapia genica su un'altra rarissima ed estremamente severa malattia genetica, la leucodistrofia metacromatica.



Oggi, i risultati recentemente pubblicati su Science[1,2] segnano una tappa ulteriore ed importante sia per la storia della terapia genica, sia per quella della ricerca Telethon.

Le due pubblicazioni documentano i progressi dello studio sulla leucodistrofia metacromatica e di un secondo studio sulla sindrome di Wiskott-Aldrich che coinvolgono sedici pazienti in totale.

I dati pubblicati si riferiscono ai primi sei pazienti trattati (tre per ciascuno studio), per i quali è già possibile trarre le prime conclusioni significative in termini di sicurezza ed efficacia. In tutti i casi descritti, la terapia genica si è dimostrata sicura ed efficace, fermando il progresso della malattia nei bimbi affetti da leucodistrofia metacromatica e

portando a miglioramenti clinici nei pazienti affetti da Wiskott Aldrich.
Il risultato rappresenta innanzitutto una speranza concreta per i bambini colpiti da queste patologie e attualmente privi di alternative terapeutiche, ma dimostra anche la reale fattibilità di ingegnerizzare le cellule staminali del sangue di un paziente. Se consideriamo quest'ultimo aspetto, l'impatto della scoperta è potenzialmente molto elevato: la possibilità di correggere un difetto genetico intervenendo in modo definitivo sulla produzione delle cellule del sangue apre la strada allo sviluppo di terapie che in futuro potrebbero essere applicate anche a malattie più diffuse.
Vale la pena analizzare questi risultati anche dal punto di vista dello sviluppo del farmaco. La ricerca alla base di queste terapie si è sviluppata interamente all'interno di un contesto accademico e ha seguito un percorso che solo nella fase finale è confluito in uno sviluppo di tipo industriale, grazie a un'alleanza strategica realizzata dalla Fondazione con l'azienda GlaxoSmithKline finalizzata al completamento del percorso di sviluppo e registrazione del farmaco.
Dal punto di vista dei processi di sviluppo del farmaco, ci troviamo di fronte ad un percorso innovativo e non canonico rispetto alla tradizione che poneva questi processi interamente in capo all'industria farmaceutica. Il motore di questa innovazione di processo risiede nella presenza di un soggetto – la charity – che gestisce lo sviluppo della ricerca accademica mantenendo, dall'inizio alla fine, un obiettivo ben preciso che è la realizzazione del bisogno delle persone affette da malattie genetiche rare. Tutto parte da una ricerca di base eccellente e sempre focalizzata sulla malattia. Nel costruire e alimentare questa base, da cui possano emergere filoni di ricerca preclinica e clinica volti a validare gli approcci terapeutici identificati, Telethon svolge il ruolo cruciale di agenzia che gestisce la valutazione e il finanziamento della ricerca, applicando pratiche consolidate di selezione secondo i principi della peer review che premiano il merito e si fondano sulla valutazione di esperti indipendenti.
A partire da questo passaggio, che è alla base di qualunque programma di ricerca (e, ovviamente, dell'allocazione di ogni euro donato), Telethon non agisce solo da ente finanziatore, ma si fa anche promotore e facilitatore di sviluppo. La Fondazione infatti persegue l'obiettivo di colmare la lacuna esistente tra la ricerca e la produzione di terapie fruibili per i pazienti, tramite una gestione strategica dei suoi programmi di ricerca. A tal fine, impiega risorse umane ed economiche per affiancare al lavoro dei ricercatori attività di gestione di processo, essenziali per garantire alla ricerca una reale prospettiva traslazionale.
Queste attività vanno dalla protezione della proprietà intellettuale, all'acquisizione della designazione di Farmaco Orfano da parte dalle autorità regolatorie, allo sviluppo di alleanze con l'industria farmaceutica, partner indispensabile per la produzione del farmaco, il cui impegno è tanto più fondamentale nel campo delle malattie rare. Nello svolgere questi compiti, Telethon ha assunto un ruolo primario in un innovativo modello collaborativo dello sviluppo di nuove terapie, che vede il coinvolgimento della comunità dei pazienti, della ricerca accademica e dell'impresa farmaceutica.

**La ricerca Telethon dal laboratorio alla clinica**

Con il 70 per cento dei fondi investiti da Telethon in progetti di ricerca, la ricerca di base fa decisamente la parte del leone nel panorama degli investimenti fatti da Telethon in oltre vent'anni: del resto identificare i geni responsabili, quando alterati, di una malattia e capire come questi difetti si traducano nei sintomi osservati nei pazienti è il primo e imprescindibile passo nel lungo percorso verso la cura.
Accanto alle prospettive per la ricerca, nell'immediato l'identificazione di nuovi geni-malattia dà la possibilità ai pazienti di avere una diagnosi e di intraprendere tempestivamente i trattamenti disponibili.
Grazie alla ricerca Telethon sono stati scoperti oltre 80 geni-malattia che, in molti casi, hanno permesso di sviluppare un test diagnostico specifico. Un esempio su tutti: FNX-X25, identificato nel 1996 come responsabile dell'atassia di Friedreich, grazie al quale oggi è possibile effettuare la diagnosi molecolare della malattia in quasi la totalità dei casi.
Da quell'enorme fucina di idee che è la ricerca di base, nel corso degli anni sono emersi via via sempre più spunti potenzialmente interessanti per essere tradotti in una terapia: ad oggi il 13 per cento dei fondi complessivi sono stati investiti nella ricerca preclinica, ovvero nel disegno in laboratorio di strategie terapeutiche mirate contro specifiche malattie genetiche. Interessante notare come nel tempo la quota di fondi investiti in questa fase del percorso verso la cura sia decisamente cresciuta, dal 2 per cento dei primi anni di vita dell'organizzazione al trenta per cento attuale.
Attualmente sedici approcci terapeutici in fase preclinica - farmaci, ma anche terapia genica o molecolare - hanno dato risultati incoraggianti in laboratorio e potrebbero nei prossimi anni essere sperimentati direttamente su pazienti affetti da diverse malattie del metabolismo, della vista, del cuore, dei muscoli.
Quando poi finalmente si arriva alla sperimentazione clinica si ha di fronte la fase non solo più costosa, ma anche più delicata della ricerca

biomedica, perché implica la verifica diretta sui pazienti della sicurezza e dell'efficacia delle potenziali terapie sviluppate in laboratorio. Complessivamente Telethon ha dedicato il 13 per cento dei fondi a progetti di ricerca clinica. Oltre agli studi clinici descritti nell'articolo, la terapia genica ha dato risultati promettenti anche nei confronti dell'amaurosi congenita di Leber, una grave forma di cecità genetica. Non da ultimo, Telethon sostiene studi clinici che, pur non avendo finalità terapeutiche, sono indispensabili per "preparare il campo" agli studi clinici terapeutici. Si tratta di sudi sulla storia naturale della malattie, sulla validazione di strumenti diagnostici e l'identificazione di biomarcatori e sulla definizione di standard di cura. In questo campo, l'investimento di Telethon ha permesso di creare, in particolare nell'ambito delle malattie neuromuscolari, una rete di centri clinici italiani che ha coinvolto oltre 3.500 pazienti e che è ritenuta una risorsa importante dalla comunità scientifica internazionale. •

Riferimenti bibliografici:

1. **Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Benefits Metachromatic Leukodystrophy.** A. Biffi*, E. Montini*, L. Lorioli, M. Cesani, F. Fumagalli, T. Plati, C. Baldoli, S. Martino, A. Calabria, S. Canale, F. Benedicenti, G. Vallanti, L. Biasco, S. Leo, N. Kabbara, G. Zanetti, W. Rizzo, N. AL. Mehta, M. Cicalese, M. Casiraghi, J. Boelens, U. Del Carro, D. Dow, M. Schmidt, A. Assanelli, V. Neduva, C. Di Serio, E. Stupka, J. Gardner, C. von Kalle, C. Bordignon, F. Ciceri, A. Rovelli, M. Roncarolo, A. Aiuti, M. Sessa and L. Naldini. Science, 2013.
2. **Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy in Patients with Wiskott- Aldrich Syndrome.** A. Aiuti, L. Biasco, S. Scaramuzza, F. Ferrua, M. Cicalese, C. Baricordi, F. Dionisio, A. Calabria, S. Giannelli, M. Castiello, M. Bosticardo, C. Evangelio, A. Assanelli, M. Casiraghi, S. Di Nunzio, L. Callegaro, C. Benati, P. Rizzardi, D. Pellin, C. Di Serio, M. Schmidt, C. Von Kalle, J. Gardner, N. Mehta, V. Neduva, D. Dow, A. Galy, R. Miniero, A. Finocchi, A. Metin, P. Banerjee, J. Orange, S. Galimberti, M. Valsecchi, A. Biffi, E. Montini, A. Villa, F. Ciceri, M. Roncarolo* and L. Naldini*. Science, 2013.

**MISSIONE**

Far avanzare la **ricerca** biomedica verso la **cura** della **distrofia muscolare** e delle altre **malattie genetiche**

**VISIONE**

**Rendere fruibili come terapie i risultati della ricerca** eccellente selezionata e sostenuta nel tempo

**RICERCA** 1990 - 2012

Selezione secondo *peer review*

**2.431** progetti di ricerca
**371** M€
**1.510** ricercatori titolari

| RICERCA ESTERNA | RICERCA INTRAMURALE |
|---|---|
| 2.143 progetti<br>235 M€ | 288 progetti<br>136 M€ |

**RISULTATI**

**445** malattie genetiche studiate
**8.700** pubblicazioni scientifiche
Prima terapia **genica sicura ed efficace** al mondo (ADA-SCID)
**20 malattie** in fase di **studio clinico** o **preclinico avanzato**

*Nello schema: La Fondazione Telethon.*

# Sonno e sistema cardiovascolare: un rapporto delicato

Di
Carolina Lombardi e Gianfranco Parati,
Servizio Medicina del Sonno, Dipartimento di Cardiologia, Ospedale S. Luca, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milano
Dipartimento Scienze della Salute, Cattedra di Medicina Cardiovascolare, Università di Milano Bicocca, Milano

*" … Così dicendo pel chiavistello svanì*
*nei soffi del vento: balzò su dal sonno*
*la figlia d'Icario: e il suo cuore era pieno di gioia,*
*perché chiaro sogno nel cuore della notte le venne."*

Omero, Odissea, IV, 787-841

Indubbiamente esiste uno stretto legame tra sonno e sistema cardiovascolare da un punto di vista anatomico, fisiologico e neurochimico. È sufficiente infatti considerare che le principali strutture anatomiche coinvolte nella modulazione del ritmo sonno-veglia da un lato e nelle funzioni cardiovascolari / respiratorie dall'altro sono sostanzialmente co-localizzate a livello del sistema nervoso centrale. "Dormire male" quindi, nel senso più lato del termine, vuol dire quindi anche "compromettere" la regolazione del nostro sistema cardiocircolatorio.

La più evidente conferma di questa interazione che possiamo esperire nella nostra quotidianità è che quando siamo arrabbiati e quindi "attivati" i nostri valori di pressione sono più elevati, abbiamo il cuore che batte forte e il sonno è assolutamente impossibile da ottenere. Nella fisiologia poi, indagabile strumentalmente con mezzi più sofisticati rispetto alla nostra percezione soggettiva, l'interazione tra sonno e sistema cardiovascolare è rappresentata magistralmente dalle fluttuazioni sincrone tra ciclo sonno-veglia e variazioni della pressione arteriosa (PA).

La disponibilità di strumenti che consentono registrazioni prolungate della PA nelle 24 ore in soggetti liberi di muoversi (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM), ha reso possibile descrivere il pattern circadiano pressorio sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

La PA mostra infatti normalmente continue e spesso marcate fluttuazioni sia a breve sia a lungo termine, tra cui spiccano fenomeni specifici quali l'incremento dei valori pressori al mattino (morning blood pressure rise) e la caduta pressoria notturna (nocturnal blood pressure fall o "dipping"). Tali modificazioni della pressione arteriosa possono presentare caratteristiche alterazioni in alcune patologie primariamente cardiovascolari, ma anche più propriamente ipnologiche di cui la Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno e l'Insonnia rappresentano gli esempi più calzanti.

Tenuto conto di questo stretto legame si può comprendere come una profonda alterazione del sonno possa avere conseguenze pressoché immediate sui valori pressori sia notturni che diurni; in effetti esistono dati di letteratura che sottolineano come una riduzione importante del tempo di sonno ( "sleep deprivation") possa comportare significativi aumenti di PA, soprattutto quando l'insonnia si accompagna ad una maggiore frequenza di alzate notturne dal letto.

Dati giapponesi mostrano chiaramente come una deprivazione di sonno porti a un aumento della PA, della frequenza cardiaca e dell'attività simpatica anche nel giorno successivo alla notte insonne.

La privazione ipnica può condurre fino a quello che sempre i giapponesi chiamano "Karoshi", e cioè la morte improvvisa che si verifica per stress da superlavoro (perdita frequente e sistematica del riposo notturno).

Se si prosegue poi nell'esplorazione del versante "ipnico-patologico", le alterazioni del respiro nel sonno, più comunemente conosciute come Apnee Notturne, giocano un ruolo fondamentale. I primi a capire l'importanza del legame tra sonno, respirazione e sistema cardiovascolare sono stati il Prof. Elio Lugaresi ed i suoi collaboratori che, registrando in maniera invasiva la PA da un'arteria del braccio, hanno descritto nei primi anni 70, i drammatici cambiamenti a livello della PA sistemica e polmonare associati con le apnee ostruttive nel sonno.

In effetti la Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) è la patologia del sonno più evidentemente legata alle alterazioni del profilo pressorio notturno e nelle 24 ore. Le apnee si associano ad importanti modificazioni emodinamiche sia acute che croniche tra cui la più importante è forse l'ipertensione arteriosa sistemica. Già dallo studio epidemiologico pionieristico condotto tra gli abitanti della Repubblica di San Marino nei primi anni '80, emergeva che i livelli di PA nei forti russatori erano significativamente più elevati rispetto a quelli dei controlli, indipendentemente dal peso corporeo. Studi epidemiologici su ampia scala hanno poi definitivamente confermato l'esistenza di una correlazione tra apnee ostruttive nel sonno ed ipertensione arteriosa indipendentemente da altri fattori di rischio.

Un'elevata prevalenza di OSA è osservata particolarmente nei pazienti con ipertensione resistente al trattamento.

L'ipertensione può essere definita resistente quando un piano terapeutico che includa attenzione verso lo stile di vita e la prescrizione di almeno tre farmaci in dosi adeguate, inclusi diuretici, non sia risultato efficace nel ridurre i valori pressori.

Il 6th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressur, raccomanda che la presenza di apnee nel sonno venga valutata in pazienti con ipertensione resistente; il 7° Rapporto dello stesso Comitato americano annovera l'OSA come prima causa di ipertensione secondaria. Per la prima volta poi nel 2007 le linee guida europee per la gestione del paziente iperteso (European Society of Hypertension and European Society of Cardiology Guidelines for Hypertension Management) enfatizzano ulteriormente questo concetto. Il legame tra OSA ed ipertensione può essere descritto come una "strada a due vie". L'OSA non diagnosticata è estremamente prevalente (più dell'83%) in pazienti con ipertensione resistente alle

terapie convenzionali.
D'altra parte, i pazienti OSA presentano spesso un'ipertensione la cui gestione è complessa, con frequente necessità del passaggio alla politerapia farmacologica. Inoltre, la severità dell'ipertensione e la sua resistenza al trattamento aumentano con la severità dell'OSA.
Nei pazienti OSAS, inoltre, spesso manca il calo pressorio fisiologico notturno, che abbiamo poco prima descritto (si realizza cioè il fenomeno noto come "non dipping").
L'importanza di questi fenomeni nasce dal fatto che l'assenza del calo pressorio notturno è correlata ad una cattiva prognosi dal punto di vista cardiocircolatorio. Nel 1988, O'Brien riportò per la prima volta che un profilo non dipping comportava un incremento del rischio di ictus cerebrale. Ancora più grave è la situazione di quei pazienti che addirittura presentano valori pressori notturni più elevati di quelli diurni ("inverted dippers").
L'importanza del legame tra OSA ed ipertensione è anche supportato dal dato che un miglioramento del controllo dei valori pressori può essere ottenuto dopo la correzione delle apnee ostruttive.
Ciò è stato dimostrato nell'uomo in studi sull'effetto della applicazione della ventilazione a pressione continua positiva (CPAP): questi hanno sottolineato come la CPAP sia in grado di ridurre i valori pressori soprattutto nei soggetti con un disturbo del respiro nel sonno di grado severo, giovani, ipertesi prima dell'inizio del trattamento con CPAP e che utilizzino correttamente il supporto di ventilazione nel sonno per almeno 5 ore per notte.
Tutte le più importanti evidenze di letteratura sull'argomento ipertensione arteriosa e disturbi del respiro nel sonno sono state analizzate e riassunte in un recentissimo Consensus Document sulle gestione dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa e apnee notturne pubblicato da un gruppo di esperti di tutta Europa e aderenti alla European Union COST (Cooperation in Scientific and Technological research) ACTION B26. Tale documento, che ha ottenuto il patrocinio European Respiratory Society (ERS) e della European Society of Hypertension (ESH) rappresenta al momento attuale il documento di sintesi e di riferimento per chiunque desideri approcciare questo tipo di problematica.
Il messaggio da portare a casa alla conclusione della lettura di questo articolo è che curare il nostro sonno non è una perdita di tempo, concetto ormai purtroppo ampiamente diffuso nei nostri stili di vita, ma è qualcosa che oltre a gratificare il nostro umore e a migliorare le nostre performances diurne ci permette di mantere sano anche il nostro cuore e in generale il nostro sistema cardiovascolare. ●

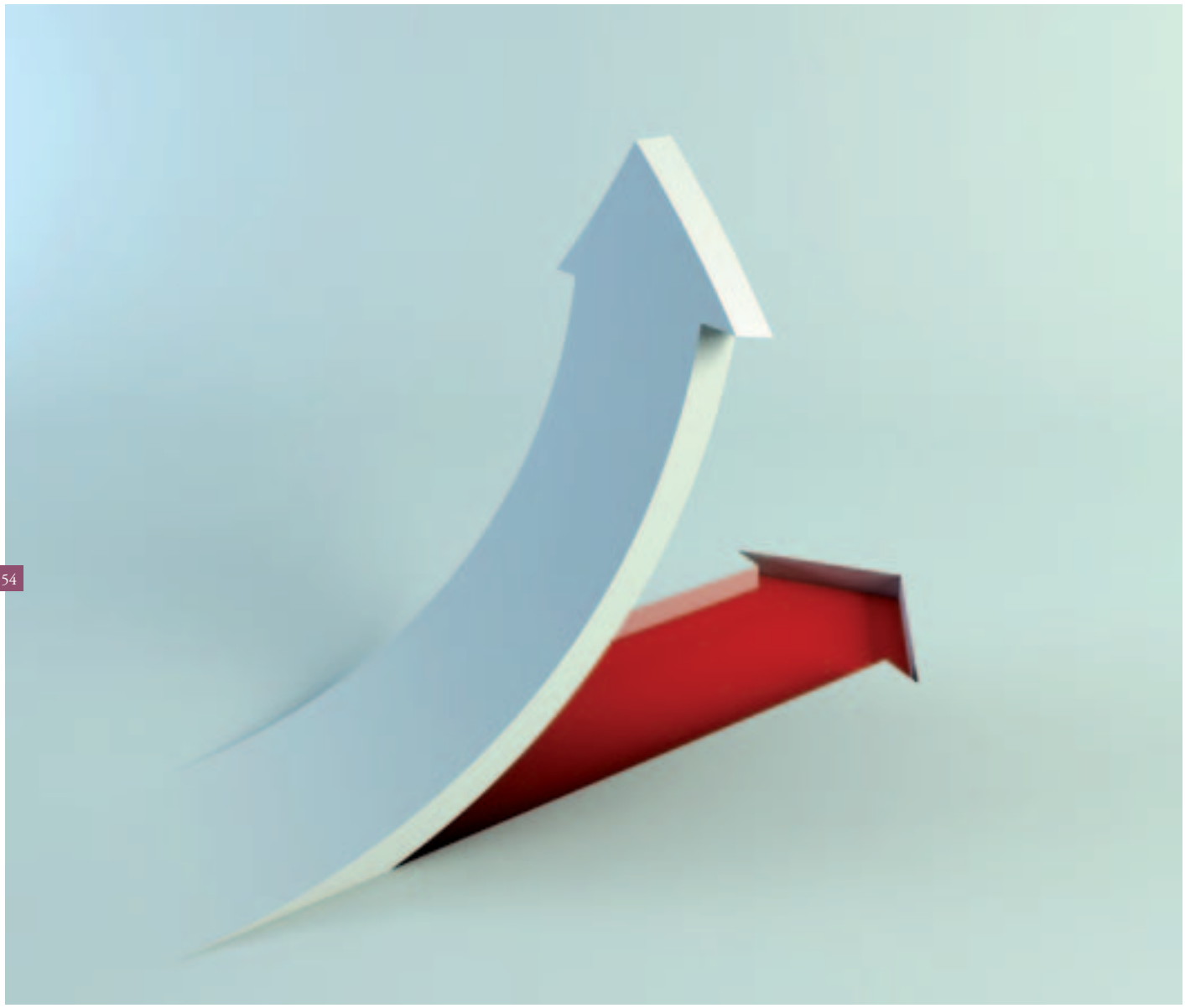
Bibliografia:

1. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Lévy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT; EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. Eur Respir J. 2013 Mar;41(3):523-38
2. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT; European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. J Hypertens. 2012 Apr;30(4):633-46.

# Modelli di business nelle biotecnologie

Di
Luigi Orsenigo,
IUSS, Pavia

Se è legittimo attendersi nei prossimi anni che il progresso scientifico e tecnologico cominci effettivamente a mostrare i suoi frutti, dal punto di vista economico e commerciale il quadro è meno rassicurante.



Le biotecnologie costituiscono uno dei nuovi e più importanti paradigmi tecno-economici emersi a partire dal secolo scorso. Tuttavia, nonostante il tumultuoso ritmo del progresso scientifico, l'impatto tecnologico e soprattutto economico delle scienze della vita è stato finora relativamente limitato. Dalla scoperta del DNA ricombinante e degli anticorpi monoclonali ad oggi sono già passati quaranta anni. Ma le applicazioni industriali - per quanto importantissime - non hanno ancora assunto un carattere veramente rivoluzionario. In larga misura le biotecnologie hanno avuto un impatto soprattutto nel settore agro-alimentare e nella farmaceutica. Ma anche in questo caso, l'effetto è stato minore rispetto alle attese. Semmai, si assiste ad un declino della produttività della ricerca: mentre le spese di R&S sono aumentate di circa dieci volte dal 1978, il numero di nuove entità chimiche approvate dalla Food and Drug Administration negli USA ogni anno è rimasto pressoché costante o addirittura in lieve declino a partire dai primi anni Novanta. Analogamente, il numero di molecole sviluppate da organizzazioni commerciali che hanno raggiunto almeno lo stadio del test clinico non è aumentato significativamente dall'avvento della rivoluzione biotecnologica, anzi è rimasto sostanzialmente stabile, con forti fluttuazioni annuali.

Se è legittimo attendersi nei prossimi anni che il progresso scientifico e tecnologico cominci effettivamente a mostrare i suoi frutti, dal punto di vista economico e commerciale il quadro è meno rassicurante per quanto riguarda i modelli di business e più in generale le soluzioni organizzative ed istituzionali che sostengono lo sviluppo delle biotecnologie.

Le biotecnologie hanno in effetti già profondamente cambiato i modelli organizzativi dell'innovazione. Ma forse queste soluzioni non sono del tutto appropriate ed efficienti.

L'industria biotecnologica si è sviluppata seguendo un modello molto particolare: inizialmente, cercando di riprodurre l'esempio della microelettronica, ma apportandone fin dai primi passi modifiche sostanziali. Esso è basato - in prima approssimazione - su tre pilastri: ricerca scientifica, mercati finanziari in grado di sostenere iniziative imprenditoriali nuove e rischiose (tipicamente il venture capital e il private equity), e diritti di proprietà intellettuale. In estrema sintesi, la ricerca scientifica - localizzata principalmente nelle università e in centri di ricerca pubblici - fornisce il bacino di opportunità di innovazione. Queste ultime sono trasformate in progetti innovativi portati avanti da nuove imprese, principalmente spin-off accademici. Il venture capital e il private equity, nelle loro diverse forme - apportano le risorse finanziarie (e in parte manageriali) necessarie per sostenere la ricerca e sviluppo.

I diritti di proprietà intellettuale rappresentano un asset strategico per le nuove imprese, che non dispongono di altro capitale materiale e non hanno vendite per tutta la fase di R&D. In effetti, le nuove imprese riescono molto raramente a progredire fino alla produzione e commercializzazione dei loro prodotti. Piuttosto, esse si configurano come organizzazioni specializzate nella ricerca e sopravvivono stipulando accordi e contratti di licenza dei brevetti con le grandi imprese farmaceutiche. Queste ultime non sono in grado di generare e controllare con le risorse interne le spazio quasi infinito e in continua evoluzione delle opportunità di innovazione, mentre dispongono delle cosiddette attività complementari, cioè competenze e strutture non immediatamente legate all'innovazione in senso stretto, ma essenziali per estrarre profitti dall'innovazione: tipicamente, le risorse necessarie per la sperimentazione clinica dalla Fase II in poi, le competenze connesse alle procedure di approvazione dei farmaci, il marketing, ecc.. Si delinea così una divisione del lavoro innovativo tra le nuove imprese, specializzate nella scoperta di nuove tecniche e nuovi potenziali prodotti, e le grandi imprese, che godono di vantaggi assoluti e relativi nello sviluppo e commercializzazione di queste innovazioni. Non solo: le nuove imprese spesso tendono a essere specializzate in nicchie scientifiche e tecnologiche molto ristrette, mentre le grandi imprese svolgono la funzione di "integrazione" di basi conoscitive molto diversificate e complementari. Si sviluppa così una rete di relazioni vasta e complessa tra imprese, università e centri di ricerca, finanziatori e tutti gli altri attori coinvolti nel processo innovativo (istituzioni pubbliche come il NIH negli USA, autorità regolatorie, ecc..): secondo alcune interpretazioni, la rete - e non i singoli nodi che la compongono - è ora il soggetto dell'innovazione.

Oggi, questo modello è normalmente considerato come il prototipo delle forme organizzative dell'innovazione non solo nelle biotecnologie, ma in tutte le aree scientifiche e tecnologiche più avanzate e viene molto spesso indicato come l'esempio che deve essere replicato per ottenere performance significative a livello di Paesi e Regioni. Tuttavia, come accennato in precedenza, è legittimo avanzare dubbi sull'adeguatezza ed efficienza di questa soluzione.

In primo luogo, occorre notare che questo modello è nato e si è sviluppato negli Stati Uniti ma, nonostante innumerevoli tentativi di imitazione, non è quasi mai stato replicato con successo in altri paesi e in altre regioni, con l'eccezione forse dell'area di Cambridge nel Regno Unito e in parte in Israele. In Europa e in Asia esistono certamente diverse esperienze notevoli, ma esse rimangono

isolate e limitate.
Occorre osservare che nei tentativi di replicazione, gli sforzi maggiori sono stati indirizzati verso il tentativo di rafforzare e rendere più stretti i rapporti tra ricerca accademica e sviluppo industriale, in particolare per quanto riguarda il cosiddetto trasferimento tecnologico. L'enfasi è stata quindi posta sulla formazione di centri e istituzioni che favorissero la collaborazione tra università e industria e la creazione di spin-off, la promozione del venture capital, ecc. Questa strategia si basa sull'accettazione della tesi del cosiddetto "paradosso europeo" (o italiano, o britannico, ecc..): il ritardo rispetto agli Stati Uniti non deriva da una debolezza nella capacità di generare ricerca, ma principalmente dalla debolezza dei meccanismi di trasferimento dei risultati di tale ricerca all'industria. Tuttavia, è ormai disponibile una solida evidenza empirica che smentisce questa tesi.
Il ritardo europeo nelle "alte tecnologie" e nelle scienze della vita in particolare deriva soprattutto da una performance scientifica inferiore a quella americana sia in termini qualitativi che quantitativi.
Il volume di finanziamenti pubblici (in rapporto al GDP) è ancora significativamente più basso, così come la produzione scientifica, variamente misurata, rispetto alla popolazione. Analoghi risultati si ottengono esaminando la R&S industriale.
In altri termini, il ritardo non deriva solo o tanto dalla inadeguatezza dei meccanismi di trasferimento della conoscenza, ma soprattutto dal fatto che vi è meno da trasferire. In effetti, la leadership americana nelle scienze della vita si basa prima di tutto su un enorme finanziamento pubblico alla ricerca, su ordini di grandezza largamente superiori all'investimento privato e ai finanziamenti pubblici europei e anche asiatici, erogato in modo competitivo, diversificato e stabile nel tempo.
Ciò fornisce una base di competenze e risorse ampia e differenziata dalla quale emergono con maggiore probabilità scoperte, avanzamenti e iniziative imprenditoriali: senza l'enorme volume di finanziamento pubblico alla ricerca, l'industria biotecnologica non potrebbe esistere. In Europa, questa base è molto più piccola e quindi l'output scientifico e tecnologico è inferiore. Inoltre, la superiorità americana genera rendimenti crescenti, cioè processi che si auto-rafforzano: i migliori ricercatori sono attratti negli USA e le imprese investono nella ricerca americana: le imprese europee più grandi e innovative hanno spostato buona parte della loro ricerca più avanzata in laboratori e centri localizzati negli USA.
Naturalmente, il vantaggio americano non deriva solo da un volume di finanziamento superiore. Le caratteristiche del sistema universitario e della ricerca sono ovviamente molto importanti e si saldano con le molte altre componenti del complesso mix organizzativo e istituzionale che ha sostenuto il modello americano: un mercato del lavoro qualificato molto dinamico e flessibile; un sistema finanziario e di corporate governance molto articolato e sofisticato; un regime di difesa della proprietà intellettuale estremamente aggressivo.
La replicabilità del modello americano richiederebbe quindi l'acquisizione - simultaneamente - di tutte queste caratteristiche istituzionali: impresa evidentemente molto difficile e probabilmente neppure auspicabile. Infatti, più in generale, è legittimo interrogarsi non solo sulla fattibilità, ma prima ancora sulla desiderabilità di replicare l'esempio americano.
Sempre più frequentemente, infatti, vengono avanzati dubbi sulla efficienza di questo modello. Innanzitutto, va ricordato che le nuove imprese biotecnologiche non sono riuscite a rimpiazzare le imprese esistenti secondo un modello "ingenuo" di concorrenza schumpeteriana, ma si sono poste, nella grandissima maggioranza dei casi, come

fornitori specializzati di tecniche e conoscenza per le grandi aziende. Soprattutto, però, solo una frazione ridottissima delle imprese biotech è riuscita ad ottenere profitti o perfino cash-flow positivi: le prime entranti nel settore, che si sono trasformate in imprese farmaceutiche quasi convenzionali. Si può obbiettare che questo modello di business non è basato su vendite e profittabilità, ma sui guadagni in conto capitale derivanti dalla quotazione in borsa e dall'incremento del prezzo delle azioni. Ma anche da questo punto di vista la performance complessiva del settore biotech non appare del tutto soddisfacente e comunque inferiore ai rendimenti ottenibili dall'investimento in venture capital nel suo complesso. Infine e soprattutto, va ricordato di nuovo che la produttività tecnologica di queste imprese non è significativamente superiore a quella delle grandi imprese tradizionali.

L'origine di questa inefficienza risiede probabilmente nella natura stessa di questo modello organizzativo, cioè la commercializzazione della ricerca scientifica. L'esistenza di strette relazioni tra scienza, innovazione tecnologica e business non è certo una novità. Tuttavia, negli ultimi decenni queste connessioni sono profondamente cambiate, in particolare tramite l'entrata aggressiva delle università nell'ambito dello sfruttamento commerciale della ricerca e la crescente importanza assunta dalle nuove imprese di origine accademica.

Secondo l'economista della Harvard Business School Gary Pisano, il modello organizzativo del "business della scienza" e della bio-industria in particolare, soffre di tre problemi principali. Primo, dato che l'oggetto degli sforzi innovativi è la fattibilità scientifica - prima che tecnologica - di un progetto, l'attività di ricerca è caratterizzata da orizzonti temporali e rischi notevolmente superiori anche a quelli presenti in altri settori fortemente innovativi come la microelettronica. Secondo, l'innovazione richiede elevatissimi livelli di specializzazione, ma anche - di conseguenza - l'integrazione di una molteplicità di discipline scientifiche e tecnologiche. Nella ricerca in campi più tradizionali questa esigenza viene soddisfatta mediante la modularizzazione dei problemi e dei componenti da un lato e l'emergere di "integratori di sistema" - tipicamente grandi imprese - dall'altro. Ciò può essere molto più difficilmente realizzabile in ambiti dove la base conoscitiva è molto meno matura e più frammentata. Inoltre, per le stesse ragioni, risulta più difficile cumulare e generalizzare le conoscenze.

Il modello di business oggi prevalente risolve solo parzialmente e imperfettamente queste esigenze, basandosi su imprese forse troppo specializzate e su meccanismi di finanziamento che implicano orizzonti temporali troppo brevi per sviluppare e consolidare le competenze necessarie e/o valutazioni del valore dei progetti e delle imprese troppo soggettive (come nel caso del public equity). Infine, una delle componenti cruciali di questo modello è la estensione e la monetizzazione della proprietà intellettuale, anche su conoscenze che hanno una natura scientifica di base e definite in modo molto ampio.

Non è sorprendente che si sia sviluppata una discussione molto intensa e a volte molto aspra su queste tendenze alla commercializzazione della ricerca scientifica.

Da un lato non c'è dubbio che la creazione di mercati della conoscenza possa indurre una più efficiente divisione del lavoro e, in alcune occasioni, lo sviluppo di progetti che altrimenti non sarebbero stati intrapresi, in assenza di diritti esclusivi. D'altro lato, occorre riconoscere i grandissimi rischi connessi all'erosione del sistema della "open science" e alla estensione della proprietà intellettuale su domini così ampi da pregiudicare la libera circolazione e la accumulazione delle conoscenze. In primo luogo, occorre ricordare che la proprietà intellettuale sulla ricerca scientifica finanziata da fondi pubblici non costituisce un incentivo alla innovazione (la ricerca è già stata pagata), ma semmai allo sviluppo industriale delle scoperte.

Tuttavia, non è affatto ovvio che lo sviluppo sia più facilmente ottenibile con un regime brevettuale molto "duro" rispetto ad una situazione in cui la conoscenza è liberamente disponibile. Inoltre, diverse analisi hanno indicato una ulteriore serie di problemi (per una discussione di sintesi, si veda ad esempio, Cimoli et al. 2013).

Essi vanno, ad esempio, dal potenziale ritardo nella pubblicazione dei risultati della ricerca, alla difficoltà di utilizzare le molteplici tecniche di ricerca coperte da brevetto necessarie per ottenere nuovi progressi (il cosiddetto problema degli anticommons) agli enormi costi legati alla litigation.

L'evidenza empirica su questi fenomeni è ancora molto frammentaria e controversa.

Ma certamente lo sviluppo della bioeconomia richiede ancora la evoluzione di modelli organizzativi d'impresa e istituzionali più adeguati. ●

# La persona al centro

Di
Enrico Garaci,
Presidente del Consiglio
Superiore di Sanità

L'atto medico non può essere de-personalizzato, ma deve avere al centro del suo agire la persona e le relazioni che riesce a instaurare.

Un problema rilevante della attuale medicina è rappresentato dallo scarso trasferimento delle conoscenze e dei progressi scientifici verso una migliore cura e diagnosi delle malattie. Si presupponeva che la rivoluzione molecolare fosse in grado di far evolvere le conoscenze verso l'identificazione di nuovi farmaci, ma tutto ciò finora non si è verificato.

Invece, a partire dagli anni 2000 si è osservata una diminuzione consistente di richieste di approvazione di nuovi farmaci in tutte le agenzie regolatorie del mondo. Questo fenomeno non deriva da contrazione delle risorse investite nella ricerca biomedica. Negli ultimi dieci anni l'investimento in ricerca da parte della Big Pharma e dei National Institutes of Health (NIH) è fortemente aumentato a fronte di un decremento della registrazione di nuovi farmaci.

Assistiamo a un paradosso: nel momento in cui le conoscenze biomediche sono drasticamente aumentate, la divaricazione tra le nuove conoscenze di base e l'applicazione al letto del paziente è in forte espansione. Ciò significa che un minor numero di prodotti è disponibile per i pazienti.

Quali le ragioni di questa situazione? Vi influisce senza dubbio il tempo lungo richiesto per l'approvazione (circa 10 – 15 anni dalla scoperta all'applicazione nel paziente) e i costi necessari (mediamente circa 1 bilione di dollari).

Ma può essere anche dovuto all'adozione di paradigmi sbagliati sui quali si basa la ricerca.

Negli ultimi cento anni la scienza biomedica occidentale si è basata su due fondamenti: il paradigma anatomico della organo-specificità e il paradigma mendeliano della genetica. Ma altri paradigmi devono essere considerati per le malattie metaboliche e per le malattie croniche legate all'età (paradigma energetico).

La farmacologia di rete deve essere un nuovo paradigma per la scoperta di nuovi farmaci. Infatti molti farmaci efficaci agiscono attraverso la modulazione di diverse proteine piuttosto che attraverso il legame su un singolo bersaglio.

Il lungo tempo necessario per poter disporre di un farmaco non giustifica in alcun modo annunci che creano illusione nei pazienti facendo credere che il nuovo farmaco sia quasi dietro l'angolo.

È pure vero che nel rispetto della sicurezza si dovrebbe agire in maniera coordinata fra le varie istituzioni per ridurre i tempi delle registrazioni. Ci dovrebbe essere un equilibrio più spostato verso il beneficio del paziente soprattutto in quelle situazioni di patologie completamente orfane di qualsiasi farmaco.

D'altra parte la burocrazia regolatoria può essere sconfitta solo con un approccio scientifico serio e motivato. Comunque, è importante non creare false aspettative nei pazienti.

La comunicazione, pertanto, deve essere seria, rigorosa, equilibrata e deve fornire le corrette informazioni anche nei termini temporali richiesti per arrivare all'uso clinico.

Un'analisi sui costi sociali e sull'equità delle cure nelle attuali strutture sanitarie non può prescindere dalle patologie prevalenti in quest'epoca e in quest'area del mondo. A tale proposito bisogna tenere conto del dato anagrafico. La popolazione italiana ultra-sessantacinquenne, attualmente di circa il 20%, è destinata a diventare il 28% nel 2030 e il 34% nel 2050 se si mantiene l'attuale ritmo di crescita. Ciò comporta un aumentato rischio per le malattie che rappresentano le principali cause di mortalità: le malattie cardiovascolari, i tumori, le malattie neurodegenerative, lo stroke. Queste malattie comportano un costo sociale enorme in termini di ricoveri, di farmaci, di terapie riabilitative. Nuovi farmaci che possono ridurre le malattie e potenziare le cure sono essenziali, e sotto questo profilo la ricerca va ulteriormente incrementata. Ma il valore aggiunto in queste patologie viene conferito dalla prevenzione primaria e secondaria.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) infatti l'80% delle malattie croniche degenerative

potrebbero essere evitate se venissero adottati corretti stili di vita: assenza di tabacco, corretta alimentazione, esercizio fisico e lotta all'obesità.
I numerosi studi epidemiologici confermano in maniera inequivocabile questi dati.
Indipendentemente dai diversi approcci e dalle diverse terapie c'è da chiedersi qual è il comportamento del medico di fronte alle varie malattie. La medicina è rivolta solo alla malattia intera come entità nosologica concettualmente astratta o è rivolta alla persona nel suo complesso?
Nel mondo occidentale tale problematica si rende più evidente considerando l'evoluzione sociale e il progresso tecnico-scientifico.
È superato infatti il concetto del Welfare inteso come dare tutto a tutti senza limiti e siamo entrati in pieno nella fase del Post-Welfarismo.
Il paziente non è più un soggetto passivo che riceve farmaci ma un soggetto attivo, esigente, che vuole conoscere, essere informato, partecipare al processo curativo.
Inoltre, si è perso il concetto che se la medicina solo talvolta cura deve tuttavia dare sempre sollievo e conforto.
Si è perso il concetto che "il recare conforto" e il "prendersi cura" non possono essere disgiunti dal processo terapeutico e di miglioramento.
Rispetto a questi ultimi scopi la medicina ha fallito e bisogna quindi capire il motivo del fallimento.
La maggiore causa si può ascrivere alla perdita di una visione integrata, diretta conseguenza del riduzionismo scientifico, a fronte di un problema di complessità sempre crescente che investe queste patologie.
L'atto medico non può essere de-personalizzato, ma deve avere al centro del suo agire la persona e le relazioni che riesce a instaurare.
Proprio perché la mancata integrazione del "prendersi cura" con la "terapia" costituisce un modello poco efficace di pratica clinica, è necessario promuovere un modello olistico di cura che prenda in considerazione non solo la dimensione tecnico-scientifica ma anche la dimensione sociale e la dimensione antropologica. ●

# Curare i sani. Attese, promesse e malintesi

Di
Riccardo Fesce,
Medico, neurobiologo, docente di fisiologia e Direttore Scientifico del Centro di Ricerche in Neuroscienze Università degli Studi dell'Insubria

La ricerca clinica e sperimentale si sta muovendo con grande impegno per arrivare a riconoscere segnali nascosti che accompagnano le fasi iniziali di malattie gravi e debilitanti, che nascono e si sviluppano subdolamente, senza dare segno di sé, e quando si manifestano sono ormai difficili, talora impossibili, da curare.

Gli entusiasmanti progressi della ricerca scientifica in ambito biologico hanno dischiuso prospettive - inimmaginabili fino a qualche decennio fa - di comprensione dei meccanismi neurobiologici sottostanti alle funzioni mentali più elevate, di chiarimento dei processi molecolari e cellulari alla base delle malattie, e di scoperta di nuovi approcci di intervento diagnostico e terapeutico.
Al tempo stesso, però, queste conquiste hanno contribuito a generare nell'immaginario collettivo un certo numero di illusioni e fraintendimenti. Tra i più rilevanti, si è fatto strada una specie di strisciante delirio di onnipotenza, che suggerisce la possibilità di sviluppare procedure terapeutiche senza rischi, svantaggi o difetti, e confonde la possibilità di intervenire per correggere disturbi e disfunzioni con quella di "migliorare" i meccanismi dell'organismo ben funzionante.
Per esempio abbiamo scoperto il ruolo cruciale dei telomeri nei processi di invecchiamento cellulare. Sono porzioni dei cromosomi che si degradano via via nell'invecchiamento e nelle successive generazioni cellulari.
Ne hanno parlato anche i mezzi di comunicazione di massa rivolti al pubblico generale, contribuendo spesso ad alimentare una inconfessata ma diffusa illusione che la vita umana si possa, in linea di principio, prolungare all'infinito, sconfessando il principio fondamentale della vita, che ogni sistema biologico, nasce, cresce, si riproduce se riesce, ma inevitabilmente si degrada e muore.
Analogamente, la possibilità di intervenire farmacologicamente per migliorare disturbi affettivi, comportamentali e cognitivi, in presenza di specifiche alterazioni patologiche, ha creato una altrettanto inconfessata ma diffusa illusione che sia possibile modulare a ragion veduta i processi mentali dell'organismo sano in modo da "migliorarne" o "potenziarne" le prestazioni. Qualche anno fa, ad esempio, è stato prodotto il "topo super-intelligente", il transgenico NR2B, che apprende molto più facilmente a muoversi in labirinti, riconoscere oggetti, e così via[1]. Ora, si può certo pensare che un analogo intervento - genico o farmacologico – possa rivelarsi (forse!) in futuro utile per migliorare deficit della memoria (come nella malattia di Alzheimer), ma è ridicolo immaginare che con un approccio del genere si possano migliorare le prestazioni di un cervello sano. Un corretto sviluppo e una storia di apprendimento adeguato si basano sul giusto equilibrio tra la nostra capacità di fissare informazioni e ricordi e la nostra analoga capacità di trascurare dettagli irrilevanti e dimenticare le informazioni che si sono dimostrate inutili o errate.
Immaginate solo per un attimo di avere il cervello pieno di ogni nome e numero di telefono che avete dovuto memorizzare per qualche momento (ad esempio in una serata tra gente che non avete più rivisto) e che fortunatamente avete poi dimenticato... Se davvero saper ricordare di più e dimenticare di meno fosse utile per una migliore performance, forse Madre Natura nel corso dei milioni di anni della nostra evoluzione ci avrebbe pensato da sola, dandoci qualche recettore NR2B in più e qualche NR2A in meno, sarebbe stato così semplice...
Ancora: in gran parte delle malattie del sistema nervoso (ad esempio nelle malattie di Parkinson, Huntington, Alzheimer) assistiamo a una sofferenza di certe cellule nervose e a una loro degenerazione.
La malattia diviene evidente solo dopo che una elevata frazione dei neuroni è degenerata, e questo momento è ritardato da una azione protettiva che le cellule vicine (glia) svolgono nei confronti dei neuroni sofferenti, finché, quando il danno dei neuroni supera un certo livello, la glia circostante perde questa azione neuroprotettiva e assume un ruolo neurotossico. Ancora una volta è facile illudersi di esser più bravi di Madre Natura: chiariamo quali sono i meccanismi di questo voltafaccia delle cellule gliali, scopriamo i farmaci adatti a prevenirlo e avremo risolto alla radice il problema delle malattie neurodegenerative.
Semplice, no? Certo, ma forse varrebbe la pena di considerare che questa capacità della glia di "incattivirsi" (azione "pro-infiammatoria") è ciò che protegge i neuroni dall'azione lesiva di virus e batteri, limita e circoscrive i danni da sostanze esogene, o da accidenti vascolari (ictus, ischemie, emorragie cerebrali) ed elimina i neuroni morti senza estendere via via la sofferenza al tessuto circostante. Dunque, forse rendere "inoffensiva" la glia a priori non è poi la soluzione migliore.

**Ma chi fa confusione?**

Si potrebbe proseguire a lungo con questi esempi, che fanno pensare che qualche diavoletto perverso si metta in mezzo a fare confusione. Comprendiamo ogni anno qualcosa di nuovo, ogni anno un nuovo farmaco, un nuovo approccio diagnostico, un nuovo strumento ci offre una migliore soluzione o prospettiva per qualcuno che soffre, e invece di gioire di ogni piccolo successo finisce che ogni volta riusciamo a illuderci, parlandone come della panacea di tutti i mali, la rivoluzionaria prospettiva della vittoria finale sulla malattia, per poi restare ogni volta delusi.
Ma siamo davvero convinti che Madre Natura abbia sbagliato tutto, e dovevamo arrivare noi a raddrizzare le gambe ai cani? Credo che la parola chiave sia rigore. La competizione scientifica preme sui ricercatori (bisogna ottenere risultati e pubblicare

articoli scientifici per sopravvivere) e talvolta dà luogo a conclusioni affrettate e allentamento dei criteri di rigore scientifico secondo i quali un dato sperimentale va trattato. Contemporaneamente, la scarsità dei fondi per la ricerca rende sempre più difficile ottenere finanziamenti per progetti di ricerca; ed è quasi impossibile ottenerne se la ricerca non ha una ricaduta pratica – sociale, terapeutica – evidente e immediata. Ne derivano due conseguenze fortemente negative: da un lato si tende a dimenticare che le vere rivoluzioni sono sempre state prodotte da scoperte di base (dalla ricerca volta a capire, più che a risolvere problemi); dall'altro finisce che anche chi fa ricerca su argomenti di base si sente "in dovere" di enunciare le possibili ricadute positive della sua ricerca, e magari enfatizzarle, darle per certe.

È quindi chiaro che - pur sotto la pressione di scarsità di fondi e forti richieste sociali - sia nella ricerca sia nella presentazione e divulgazione dei propri risultati scientifici il rigore resta l'unico e fondamentale baluardo per evitare confusione, illusioni, false speranze.

Ma forse non basta. I progressi della scienza non arrivano normalmente al grande pubblico per bocca dello "scienziato": mezzi di comunicazione di massa, giornalisti specializzati, e oggi anche autodidatti e appassionati che scrivono su internet, diffondono le informazioni che trapelano dal mondo scientifico. E la regola dell'informazione è che occorre stupire, colpire, interessare.

Non credo si tratti di individuare il colpevole, nella distorsione dell'informazione che porta a fraintendere o sopravvalutare i risultati della ricerca medica e a generare diffuse aspettative eccessive e ingiustificate, illusioni, speranze infondate di terapie risolutive e svolte rivoluzionarie.

La questione è culturale e complessiva: si tratta di rigore, ognuno nel fare il proprio lavoro, dallo scienziato al divulgatore, di non cedere alla tentazione di far bella figura o avere successo a scapito di professionalità, precisione, serietà, affidabilità. Non aver fretta, nella società dell'accelerazione continua, contare su attenzione e esattezza, su rigore e sostanza, nella società sempre più attenta all'apparenza. "Calma, e gesso!" dicono i giocatori di biliardo.

Nel caso della medicina è essenziale, per scienziati, divulgatori, giornalisti. Calma, e gesso: essere cauti, non confondere i piani. E avere ben presente che ogni intervento sull'organismo ha inevitabilmente i suoi effetti collaterali sgraditi, che non è facile far meglio di Madre Natura, che ciò che può migliorare una situazione patologica non necessariamente (quasi mai) potrà migliorare le prestazioni di un organismo sano.

Questo suggerisce che mettere le mani su un sistema così complesso, sofisticato e bilanciato come il nostro organismo sia giustificato solo - e con le dovute cautele - quando qualcosa non va.

Significa forse che, se non siamo in grado di curare tutte le malattie, tanto meno è verosimile che possiamo intervenire sull'organismo sano per migliorarne il funzionamento?

Anche di fronte a questa domanda occorre saper distinguere i diversi piani. Possiamo senz'altro "migliorare il funzionamento" dell'organismo sano, con l'attenzione alla alimentazione e alle abitudini di vita, alla sicurezza ambientale: ma si tratta in questi casi di evitare che qualcosa si frapponga al funzionamento ottimale. Altro è pensare di modificare il funzionamento dell'organismo sano, grazie a un farmaco, una droga, un surplus di vitamine o oligoelementi, quasi che avessimo avuto in sorte un meccanismo con difetti di fabbrica, che occorre correggere con qualche magico elisir. Con le dovute cautele, comunque, possiamo affermare che negli ultimi anni si è davvero aperta una nuova prospettiva nei confronti della salute: si è compreso come ognuno di noi possa avere specifiche suscettibilità o resistenze all'azione di farmaci, e una maggiore o minore predisposizione allo sviluppo di specifiche patologie.

**Sani o malati?**

Comprendiamo via via meglio la fisiologia e la patologia, grazie agli incredibili progressi nei metodi di indagine sistematici sul DNA (studi genomici), sulle proteine presenti nelle diverse popolazioni cellulari, sane e malate (studi proteomici), e sui fattori che controllano l'organizzazione del DNA e la sintesi delle proteine (studi epigenetici e trascrittomici). Con questo lavoro abbiamo accumulato negli ultimi decenni molte informazioni sulla correlazione tra specifiche caratteristiche individuali (genetiche e proteomiche) e la predisposizione a sviluppare risposte sfavorevoli a certi farmaci, disturbi funzionali o metabolici, o determinate malattie. Ne è nato addirittura un intero campo nuovo, la "medicina personalizzata".

Insieme alle prospettive positive, la medicina personalizzata apre nuove problematiche.

Consideriamo quelle situazioni in cui, pur non essendo presente alcuna patologia, le informazioni acquisibili attraverso la "medicina personalizzata" ci permettano di individuare un significativo rischio di sviluppare una certa malattia. Anche prescindendo dagli aspetti psicologici e sociali sollevati dalla disponibilità di una informazione del genere, si pongono dal punto di vista medico due questioni fondamentali: la prevenzione in senso lato, e la possibilità di interventi terapeutici mirati, profilattici o curativi. Per molte patologie, ci sono oggi abbastanza chiari molti fattori - abitudini di vita e alimentari, sforzi,

stress, traumi, esposizione a specifiche sostanze, situazioni ambientali, agenti patogeni - che possono contribuire alla insorgenza o aggravare il quadro: in questi casi, il riscontro di una predisposizione soggettiva è giusto che solleciti una attenzione a evitare, o comunque minimizzare, la presenza o esposizione a ogni ulteriore fattore di rischio noto.
Sul secondo livello, della terapia, è invece facile cadere, come sopra, in confusioni e fraintendimenti.
La predisposizione non è malattia. Neppure è certezza che la malattia verrà. Inoltre, non necessariamente il farmaco o il trattamento appropriato per la patologia è utile o sensato, prima che la patologia si sviluppi, e come ogni trattamento avrà senz'altro difetti e effetti indesiderati. Che fare dunque?
Nel mondo ideale, dovremmo aver modo di individuare tutte le persone predisposte ad una certa patologia (per le loro caratteristiche genetiche e epigenetiche, per le loro abitudini di vita, per l'ambiente in cui vivono); avere efficaci strumenti di diagnosi e monitoraggio che ci permettano di cogliere i segni che davvero la patologia si manifesterà (non si tratta più solo di predisposizione); e studiare gli interventi possibili per impedire o ritardare l'insorgenza della malattia, rallentarne lo sviluppo, attenuarne i caratteri, prima ancora che si manifesti.

**I falsi sani**

Per alcuni tumori - ad esempio quelli della mammella, del colon, della prostata - questa prospettiva è già realistica e attuale: esami clinici e di laboratorio permettono di individuare i primi segni, e lo screening delle persone a rischio permette di intervenire precocemente stroncando con successo la progressione della malattia, prima ancora che si manifesti.
Ma molte malattie, gravi e debilitanti, cardiovascolari, metaboliche e neurodegenerative in particolare, nascono e si sviluppano subdolamente, senza dare segno di sé, e quando si manifestano sono ormai difficili, talora impossibili, da curare.
Si pensi per esempio che nella malattia di Parkinson non si evidenzia alcun sintomo finché non degenerano e muoiono ben più della metà (70-80%) dei neuroni della sostanza nera (una regione del tronco encefalico, nel sistema nervoso centrale); analogamente, nella malattia di Alzheimer la morte dei neuroni procede in diverse aree del cervello per anni, prima che la degenerazione raggiunga una estensione tale da dare luogo ai primi sintomi. In queste situazioni, sarebbe importantissimo poter riconoscere segnali nascosti - metaboliti nelle urine, cambiamenti di proteine nel plasma o nel liquor (il fluido che bagna l'encefalo e il midollo spinale), alterazioni funzionali di linfociti - che accompagnano le fasi iniziali, prodromiche (precedenti la manifestazione dei sintomi), della malattia, che procedono subdolamente indisturbate per anni.

La ricerca clinica e sperimentale sta ovviamente muovendosi con grande impegno in questa direzione.
L'acquisizione e conservazione di campioni biologici da pazienti e da soggetti sani "di controllo", sui quali indagare ogni possibile segnale ("marker") che permetta di riconoscere, diagnosticare, monitorare le malattie, e verificare l'efficacia delle terapie, costituisce un aspetto centrale di questo sforzo, perché permette di fare studi molto estesi applicando via via, a tappeto, ogni nuova scoperta e acquisizione tecnologica al ricchissimo materiale contenuto nelle banche biologiche.
Ma in questo modo, quasi involontariamente, si stanno anche ponendo le basi per costruire uno strumento di inestimabile valore.
Ogni studio clinico è basato su un buon numero di pazienti, ma anche su soggetti sani di controllo che accettano di seguire lo stesso protocollo di prelievi, che pure vengono analizzati e conservati, proprio per poter identificare possibili marker, presenti nei pazienti e non nei controlli sani.
A volte, uno di questi "controlli" sviluppa una specifica patologia: da un lato è importante esserne a conoscenza, perché classificarlo come sano potrebbe confondere i dati (rendere difficile riconoscere un marker di malattia perché presente anche in soggetti apparentemente sani); d'altro lato, i campioni di questi "falsi controlli sani" costituiscono per la ricerca quanto di più prezioso si possa immaginare. Essi potrebbero infatti rivelare proprio quei segnali che vorremmo saper riconoscere, quei marker che in un soggetto apparentemente sano indichino il nascere e progredire nascosto della malattia.
Ecco dunque un importante compito per l'immediato futuro: riuscire a coordinare gli studi clinici che procedono contemporaneamente, sulle malattie cardiovascolari, metaboliche, neurodegenerative, tumorali e rare, con l'obiettivo di raccogliere i dati clinici, di laboratorio, e i campioni biologici raccolti nel tempo da tutti quei soggetti che, entrati come controlli sani in uno studio clinico, hanno poi sviluppato una patologia. È materiale preziosissimo, che può permetterci di arrivare a individuare la malattia prima che si presenti.
Ed ecco un ulteriore significato e valore sociale, anche per le persone sane, nel partecipare ai trial clinici, permettendo la raccolta dei loro dati clinici e campioni biologici: nel caso sfortunato che sviluppino una patologia importante, potranno essere proprio loro a dare il contributo più rilevante, magari decisivo, alla lotta contro la malattia che li ha colpiti; lotta non solo per curarla, ma addirittura, forse, per impedirle di presentarsi. ●

Riferimenti bibliografici:

1. Wang D, Cui Z, Zeng Q, Kuang H, Wang LP, Tsien JZ, Cao X. "Genetic enhancement of memory and long-term potentiation but not CA1 long-term depression in NR2B transgenic rats". PLoS One. 4:e7486, 2009. doi: 10.1371/journal.pone.0007486.

# Lo sport come terapia

Lo sport può essere uno strumento di riabilitazione straordinario per chi ha disabilità motorie o ritardo cognitivo.

Intervista a
Massimo Magnocavallo,
Istruttore Federale dal 2009 della disciplina Olimpica Triathlon,
tecnico-motivatore

**Sig. Magnocavallo, perché lo sport può essere considerato come una "terapia"?**

Lo sport è maestro di vita, l'ho sperimentato su me stesso fin da bambino. Insegna a rispettare le regole, a mettere alla prova le nostre capacità, ci stimola a credere in noi stessi, a impegnarci per raggiungere degli obiettivi, a stare con gli altri, a confrontarci con loro in modo civile e rispettoso. L'apporto dell'educazione sportiva è una risorsa fondamentale ancora scarsamente utilizzata sia per il valore fisico che psicologico della riabilitazione. L'educazione sportiva come l'intendo io, e come ribadito dalla psichiatria moderna, può essere oggi considerata un intervento riabilitativo che però ha ancora bisogno di essere sostenuto e convalidato dal mondo della medicina. Sono convinto che con passione, amore e costanza si possono raggiungere risultati inaspettati e questo è più vero che mai se si lavora con persone disabili: i risultati arrivano e sono entusiasmanti.

**Qual è la sua esperienza?**

Collaboro con alcune Cooperative Sociali e Associazioni Onlus di Milano proponendo progetti sportivi a favore di bambini in età prescolare e ragazzi con disabilità motorie e intellettivo-relazionali. Ho collaborato nel 2011-2012 con la Divisione di Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale Manzoni di Lecco seguendo nel percorso sportivo alcuni ragazzi con problematiche motorie e relazionali. Ho avuto esperienze nel Veneto, e ora in Lombardia faccio praticare sport a ragazzi e bambini con diagnosi di autismo. Nel 2011 ho allenato per 8 mesi Federico, un ragazzo milanese di 18 anni che frequenta una Cooperativa Sociale Onlus di Milano, nato con emiparesi destra e ritardo cognitivo di media gravità.
Federico prima di questa esperienza

*Nella foto: Massimo Magnocavallo insieme a un gruppo di bambini che fanno parte del progetto Supersportivi di Lainate (MI). Da sinistra: Christian, Andrea, Riccardo, William, Matteo, Massimo Magnocavallo, Nicolas, Francesco, Elisa, Luca.*

*Nella foto: Federico durante l'attraversata del lago, da Malgrate a Lecco.*

non sapeva nuotare e non praticava nessuno sport. Oggi, dopo l'esperienza positiva della traversata a nuoto in completa autonomia del tratto di lago dalla sponda di Malgrate a Lecco, dopo mesi di assiduo allenamento in piscina, nel lago del Segrino e in quello di Lecco, gioca a calcio a 5 nella squadra della Cooperativa ed è felice! Ma questo è solo uno dei tanti esempi: lavorando con questi ragazzi, ogni volta mi rendo conto di quanto lo sport sia importante, anzi fondamentale: fornisce una maggiore autostima, aiuta a sentirsi più sicuri di sé, a confrontarsi con gli altri, senza paura, elementi fondamentali per affrontare le innegabili difficoltà che incontreranno sul loro cammino.

**Qual è l'approccio più corretto per poter utilizzare lo sport come strumento riabilitativo?**

Senza ombra di dubbio è quello di condividere gli obiettivi e i risultati con gli specialisti che ruotano intorno al soggetto con disabilità, utilizzare lo sport da parte di persone con competenza tecnica e professionalità.

Credo che per poter ottenere risultati tangibili da soggetti che necessitano di osservazione da parte del mondo medico e riabilitativo, bisogna lavorare in team con noi tecnici e/o "motivatori d'azione", per sfruttare appieno le potenzialità residue latenti, ma presenti, nelle persone con disabilità, o con disagio psicosociale o che presentano difficoltà di integrazione nei diversi ambiti e contesti scolastici, famigliari e sociali.
Nelle strutture adibite alla cura, riabilitazione sulla qualità della vita di soggetti con disabilità motorie, intellettive e relazionali, esistono delle priorità: la CURA, cioè ci preoccupiamo che a ogni bambino, ragazzo o adulto che parte in situazione di svantaggio sia data la possibilità di sviluppare pienamente le sue potenzialità, la RIABILITAZIONE, cioè il massimo recupero delle capacità residue e il riconoscimento che la persona è sempre una importante risorsa sociale, la QUALITÀ DELLA VITA, che è il vero, grande obiettivo. Qualità della vita significa essere il più possibile autonomi, pur sapendo di poter ricevere supporto da persone amiche.

Lo sport è tutto questo, è una risorsa inesauribile, che andrebbe maggiormente sfruttata.

**Che cosa significa per lei questo lavoro?**

Per il momento non è un lavoro continuativo, mi dedico a questi ragazzi due volte alla settimana alla sera e al sabato pomeriggio. Il mio sogno è di poter dedicare molto più tempo a questa progettualità in centri sportivi che possano accogliere questi bambini e ragazzi e organizzare per loro le attività necessarie sia all'aria aperta che in ambienti outdoor. E perché no, creare la prima "Accademia dello Sport" che li accolga facendoli integrare con persone normodotate dando a loro la possibilità di diventare "Istruttori Speciali" insegnando a loro volta le tecniche acquisite ad altri bambini e/o ragazzi; tutto ciò con la finalità di dare loro la possibilità di inserirsi nel mondo del lavoro.
Stare con questi ragazzi è un'iniezione di gioia e ottimismo continui.
So di dare loro strumenti importanti per migliorare la loro qualità della vita, ma ricevo da loro altrettanto e anche di più e questa è la carica per la mia motivazione. È una grande soddisfazione e spero che sempre più famiglie si avvicinino a questo percorso, che arricchisce tutti, i ragazzi ma anche i genitori e noi che lavoriamo con loro. ●

# I tuoi auguri di Natale fanno *crescere* la ricerca.

QUESTO NATALE FESTEGGIA INSIEME
AI RICERCATORI DEL SAN RAFFAELE.

Il San Raffaele da anni porta avanti una ricerca di qualità e sta continuando a farlo. Lo dimostrano i 1.107 studi scientifici pubblicati nell'ultimo anno su prestigiose riviste internazionali e l'indice di produttività scientifica, ancora una volta il più alto fra gli IRCCS nazionali.
Questo Natale sostieni la ricerca destinando l'importo dei tuoi regali e auguri natalizi ai progetti del San Raffaele contro i tumori, le malattie cardiovascolari, neurodegenerative e quelle infettive, il diabete e le malattie genetiche.
Sarà anche un'importante occasione per te e la tua azienda per fare un gesto di solidarietà e di responsabilità sociale.

***Fai una donazione e richiedi i nostri biglietti di auguri personalizzati con il logo della tua azienda.***

---

Ogni donazione, piccola o grande, è importante per sostenere la ricerca dell'IRCCS Ospedale San Raffaele. Ecco come puoi donare:

**BOLLETTINO POSTALE**
Intestato a Ospedale San Raffaele srl
su c/c n. 1012856397

**BONIFICO BANCARIO**
Intestato a Ospedale San Raffaele srl su banca UNICREDIT SPA
Codice IBAN: IT03 U 02008 09432 000101974276
Per donazioni dall'estero: BIC CODE: UNCRITMMOMI

Indica SEMPRE nella causale il progetto di ricerca che desideri sostenere e riporta i tuoi dati postali per poter ricevere la nostra lettera di ringraziamento e la nostra newsletter con aggiornamenti su attività e ricerca del San Raffaele.
In caso di bonifico bancario, puoi indicare i tuoi dati personali e la destinazione della tua donazione nella causale o inviarceli via e-mail all'indirizzo donazioni@hsr.it.

IMPORTANTE: Ricorda che la tua donazione è deducibile! Per usufruire delle agevolazioni fiscali concesse dalla legge, occorre conservare le ricevute di versamento, note contabili o estratto conto emesso dalla banca, estratto conto della carta di credito.

---

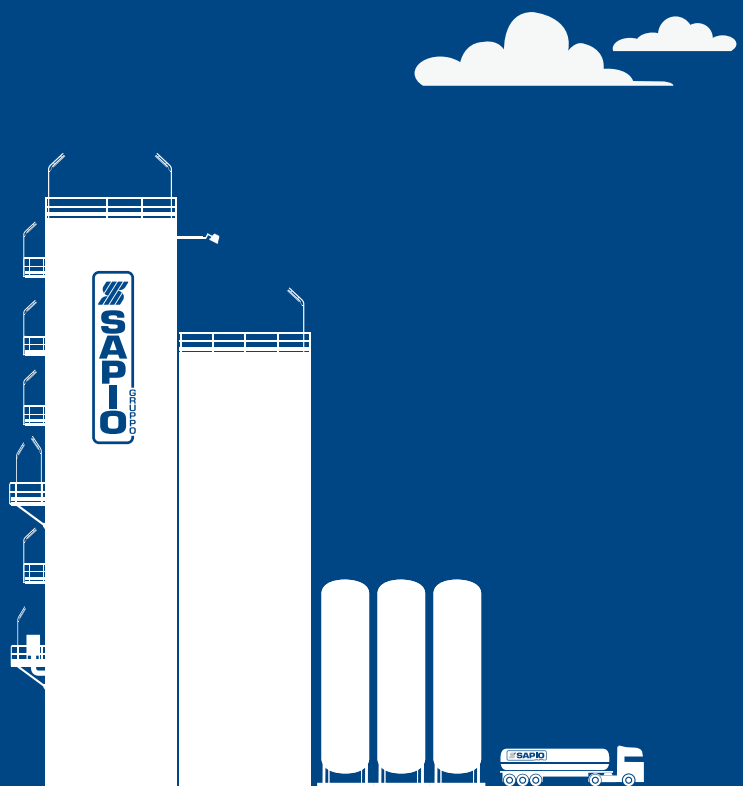
INFO: www.hsr.it
email donazioni@hsr.it – tel. 02.2643.4461

OSPEDALE SAN RAFFAELE
NON C'È CURA, SENZA RICERCA.

Produciamo

# IDROGENO OSSIGENO
# e gli altri gas

Sviluppiamo **tecnologie** nel pieno rispetto dell'ambiente.




**SAPIO PRODUZIONE IDROGENO OSSIGENO Srl**
Via S. Pellico, 48 - 20900 Monza
Tel. +39 039 83981 - Fax +39 039 836068
www.grupposapio.it - gruppo@sapio.it