

INTRODUZIONE

ASPETTI GENETICI E AMBIENTALI: EPIGENETICA E GENETICA QUANTITATIVA

Ogni essere umano è unico, questo perché ognuno presenta un proprio DNA, ad eccezione dei gemelli omozigoti. Anche in quest'ultimo caso però i gemelli presenteranno una loro unicità derivante dalla diversità dell'ambiente in cui crescono e dallo stile di vita che adottano. Infatti, la vita umana può essere definita come un progetto che si costruisce attraverso una complessa interazione tra genetica e ambiente.

La crescita e lo sviluppo di un individuo sono direttamente condizionati sia dal proprio patrimonio genetico che dai fattori ambientali. Questi fattori ambientali, a partire dalla nascita, hanno la capacità di influenzare il modo in cui i geni regolano i processi cellulari, compresa la trascrizione del DNA e la sua traduzione in proteine. Tali processi sono oggetto di studio nell'ambito dell'epigenetica, e la ricerca in questo campo suggerisce che l'ambiente, sia fisico che sociale, può effettivamente apportare modifiche dirette al patrimonio genetico di un individuo e può orientare lo sviluppo del suo organismo lungo determinate direzioni invece di altre.

Gli stimoli che hanno il potere di innescare tali modifiche sono vari: includono suoni, luci, variazioni di temperatura, alimentazione, contatto fisico, voci e odori delle figure genitoriali. Inoltre, aspetti più legati alle relazioni, come l'affetto ricevuto, l'attaccamento, l'uso ricco del linguaggio da parte dei genitori o l'esperienza di violenza, abusi o negligenza, possono svolgere un ruolo significativo nel plasmare il percorso di sviluppo di un individuo.

A parità di genotipo i fattori ambientali possono essere determinanti nella strutturazione del fenotipo. L'epigenetica ha a che fare anche con molti dei meccanismi che normalizzano lo sviluppo embrionale, il quale viene controllato e sorvegliato da alcuni geni regolatori che verranno successivamente inattivati una volta terminati

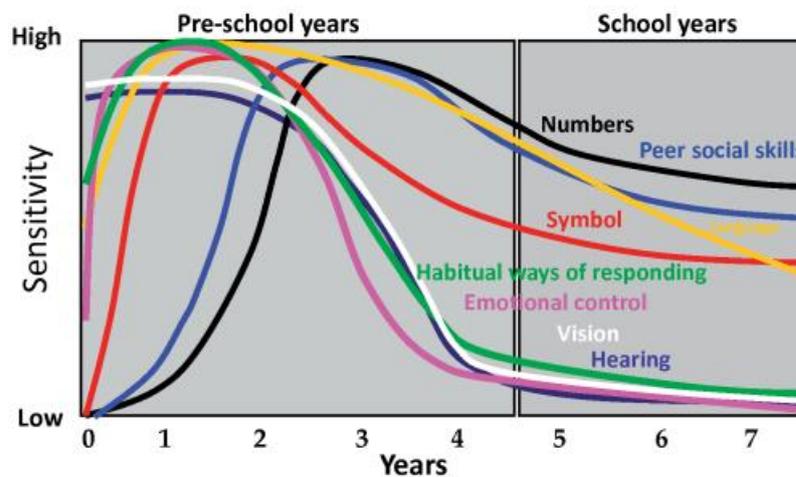
questi processi, ma che potranno essere nuovamente riattivati in condizioni particolari di rigenerazione cellulare o di evoluzione neoplastica anche dopo anni o decenni.

Proprio durante lo sviluppo embrionale un'alterazione nella costruzione del genotipo, nel complesso e variegato network cellulare che opera attraverso successioni regolatorie di accensione e spegnimento, può determinare l'insorgenza di malattie genetiche più o meno rare.

Anche in presenza di malattie genetiche rare, l'insieme delle lettere del messaggio (genotipo) rimane uguale ma può essere letto in modo da comportare cambiamenti visibili nell'organismo (fenotipo) sulla base di stimoli che provengono dagli ambienti circostanti: **le stimolazioni che l'ambiente produce su un genotipo alterato può modificare sostanzialmente il fenotipo, soprattutto se si interviene in maniera precoce ed intensiva.**

Un altro importante processo attraverso il quale l'ambiente influisce sullo sviluppo dei bambini è la modulazione delle connessioni cerebrali in base all'uso. Questo significa che le connessioni neurali diventano più forti quando vengono utilizzate regolarmente, mentre possono indebolirsi o persino scomparire quando non vengono sfruttate. Questo fenomeno è reso possibile grazie all'alta plasticità cerebrale, cioè la capacità del cervello di adattarsi in risposta alle esperienze. Tuttavia, è importante sottolineare che non tutte le aree del cervello sono ugualmente plastiche, e che la loro plasticità può variare a seconda dell'età. Ad esempio, come illustrato nel grafico seguente, alcune aree come quelle responsabili del controllo dell'udito e di quello della vista sono molto plastiche nei primi anni di vita ma diventano meno plastiche con il trascorrere degli anni. Viceversa, i circuiti neurali coinvolti nelle competenze relazionali, rimangono plastiche per un periodo più lungo dopo la nascita. Le esperienze vissute durante questi periodi sensibili di maturazione del SNC, sia a casa che a scuola che nelle sessioni di terapia, possono modificare in maniera permanente ed avere un impatto duraturo sui circuiti cerebrali, rendendoli difficili da variare in seguito.

Sensitive Periods in Early Brain Development



Graph developed by Council for Early Child Development (ref: Nash, 1997; Early Years Study, 1999; Shonkoff, 2000.)

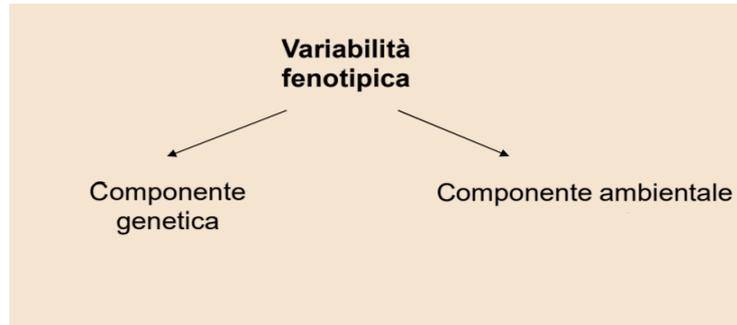
Inoltre, un'altra ricerca evidenzia che ciò che accade nei primi anni di vita influenza significativamente il corso futuro della vita di una persona, agendo sullo sviluppo e sulla capacità di regolazione di vari sistemi biologici che svolgono un ruolo chiave nel modellare il rapporto dell'individuo con l'ambiente. Questi sistemi biologici includono:

- Il sistema di regolazione dello stress;
- Il sistema nervoso autonomo;
- I sistemi responsabili della memoria, dell'attenzione e delle funzioni esecutive;
- Il sistema immunitario;
- Il sistema di affiliazione sociale.

Le funzioni regolate da questi sistemi influenzano la salute fisica, la capacità di apprendimento e i comportamenti dalla nascita (ma anche prima) e lungo tutto il corso della vita. La presenza di eventuali alterazioni nel loro funzionamento, possono avere impatti profondi e duraturi su una persona in tutti gli aspetti che la coinvolgono.

I soggetti che soffrono di una malattia rara risultano essere più vulnerabili sul piano psicologico, sociale, economico e culturale. Tale difficoltà potrebbe essere aggirata per mezzo di interventi politici appropriati. Purtroppo, però, a causa della mancanza di sufficienti conoscenze mediche e scientifiche, molti pazienti non vengono

diagnosticati e le loro malattie non vengono riconosciute. Per questo motivo, generalmente la presa in carico di questi soggetti è per lo più sintomatica.



Ad oggi non è ancora ben chiara la linea di demarcazione tra quanto le differenze individuali siano dovute ai geni e quanto invece siano dovute ai fattori ambientali. A tal proposito la genetica quantitativa studia come la variabilità tra individui per un dato carattere sia determinata durante lo sviluppo.

Questa tipologia di sviluppo umano implica quindi che ciò che un individuo è, non è solo frutto del suo patrimonio genetico o degli ambienti in cui vive, ma è il prodotto dell'interazione di questi fattori.

I CAPITOLO

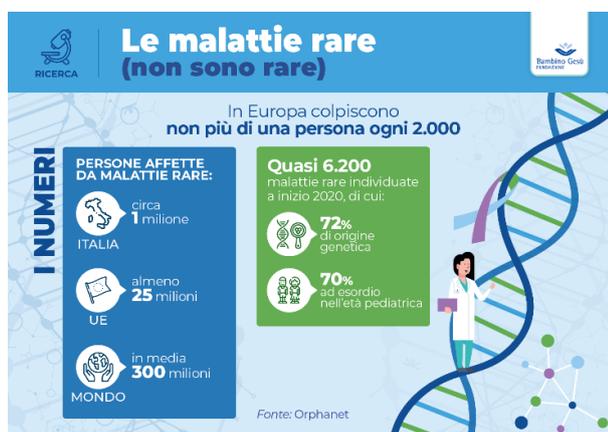
MALATTIE GENETICHE

“Nessuna malattia è così rara da non meritare attenzione”

1.1 IL SIGNIFICATO DI MALATTIA GENETICA RARA

Secondo l’Unione Europea viene definita “rara” una malattia che colpisce la popolazione con una frequenza non superiore a 1 ogni 2.000 cittadini. Si tratta di malattie caratterizzate da una vasta varietà di sintomi e segni che si differenziano non solo da malattia a malattia, ma anche da paziente a paziente seppur affetti dalla stessa patologia.

Le malattie rare sono numerose, variano ampiamente nella loro natura e sono sparse in diverse regioni geografiche. La maggior parte di queste malattie non è prevenibile o curabile, molte sono croniche e spesso portano a una morte prematura. Nonostante la loro diversità, tali malattie hanno in comune una caratteristica legata alla loro rarità, il che richiede un approccio globale alla salute pubblica. Affrontare le sfide legate alla bassa incidenza di queste malattie, alla mancanza di conoscenza e competenze, alla loro natura cronica, degenerativa e potenzialmente letale, ha reso le malattie rare una priorità nella politica della salute pubblica in Europa.



“Rare is not rare”: questo è il messaggio che si cerca di far emergere dai dati più recenti resi pubblici da "Orphanet e EURORDIS – Rare Diseases Europe e Orphanet Ireland" nel 2019 sul *European Journal of Human Genetics*. Sebbene l'incidenza di ciascuna malattia rara sia limitata, queste malattie nel loro insieme attualmente colpiscono tra il 3,5% e il 5,9% della popolazione mondiale, il che coincide con circa 300.000.000 persone in tutto il mondo (per un totale stimato tra 27.000.000 e 36.000.000 solo all'interno dall'Unione Europea). Ad oggi, sono riconosciute dalla comunità scientifica l'esistenza di 6.000-8.000 malattie rare, con altre 250-280 nuove patologie che vengono scoperte ogni anno. Il 72% di queste malattie ha una base genetica, e la maggior parte di esse, circa il 70%, si manifesta durante l'età evolutiva: si stima infatti che oltre un terzo dei decessi dei lattanti con età inferiore a 1 anno sia causato proprio da malattie rare.

Le malattie genetiche rare costituiscono una sfida notevole per i sistemi sanitari globali: poiché, soprattutto nei bambini, queste condizioni sono difficili da identificare clinicamente, i test genetici e genomici sono diventati la spina dorsale dei test diagnostici. Negli ultimi dieci anni, le tecnologie di sequenziamento di nuova generazione hanno consentito di testare simultaneamente più geni della malattia, che vanno dai pannelli genici mirati al sequenziamento dell'esoma (ES) al sequenziamento del genoma (GS). Il GS sta rapidamente diventando un test pratico di primo livello, poiché i costi diminuiscono e le prestazioni migliorano. Un numero crescente di studi dimostra che GS può rilevare una gamma senza precedenti di anomalie patogene in un unico flusso di lavoro di laboratorio; questo strumento ha il potenziale per fornire diagnosi molecolari imparziali, rapide e accurate ai pazienti attraverso diverse indicazioni cliniche e presentazioni complesse.

A causa della limitata conoscenza nel campo medico e scientifico di tali malattie, molte persone non ricevono una diagnosi adeguata alle loro condizioni, e, per questo motivo, spesso la gestione si basa principalmente sui sintomi che questi pazienti manifestano.

I soggetti colpiti dalle malattie rare risultano essere maggiormente suscettibili sia sul piano psicologico, ma anche su quello sociale, relazionale e lavorativo; ciò viene maggiormente aggravato dal fatto che le conoscenze a livello scientifico e medico di tali malattie sono molto scarse e inadeguate, sia da parte di medici e ricercatori, che dalle istituzioni.

Le malattie rare, sebbene siano estremamente vaste ed eterogenee, presentano tuttavia numerosi tratti comuni ed esigenze particolari tra i pazienti, che includono:

1. La sfida nell'ottenere una diagnosi tempestiva e accurata per i pazienti;
2. La limitata disponibilità di terapie risolutive per queste patologie;
3. La tendenza delle malattie rare a progredire in modo cronico e invalidante;
4. L'impatto significativo a livello individuale, familiare e sociale che tali malattie comportano;
5. La ridotta aspettativa di vita e qualità della vita dei pazienti, con alcune malattie rare che possono rivelarsi letali a causa del ritardo o dell'assenza di una diagnosi adeguata.

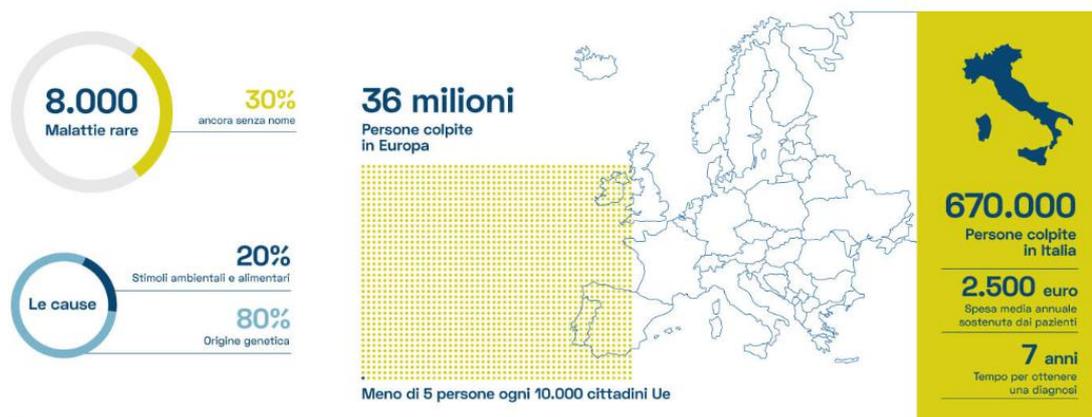
A causa di queste importanti sfide, i soggetti con malattie rare richiedono un'attenzione specifica che spesso rimane non soddisfatta. Questi individui necessitano di un team di specialisti in grado di seguirli lungo tutto il percorso della loro vita, partendo dal fornire loro un'adeguata diagnosi, una corretta informazione ai genitori, un'adeguata terapia. Tutto questo dall'età pediatrica all'età adulta, fino alla terza età, al fine di garantire loro il miglior supporto possibile.

1.2 MALATTIE GENETICHE RARE CONOSCIUTE

Attualmente, ci sono circa 10.000 malattie rare conosciute e diagnosticate, ma questa cifra continua a crescere grazie ai progressi nella ricerca scientifica, e, in particolare nella ricerca e nello studio dei geni.

Il 20% di queste patologie coinvolge bambini, la maggior parte di età inferiore ai 14 anni. Tra questa popolazione di pazienti, le malattie rare più comuni includono le malformazioni congenite (45%), le malattie delle ghiandole endocrine, della nutrizione o del metabolismo e i disturbi immunitari (20%).

Per quanto riguarda gli adulti, le malattie rare più frequenti rientrano sono quelle appartenenti al gruppo delle patologie del sistema nervoso e degli organi di senso (29%) o del sangue e degli organi ematopoietici (18%).



Effettivamente, la definizione di "malattia rara" può variare da un paese all'altro e da un'organizzazione all'altra, il che ha portato alla creazione di diverse liste di patologie rare. Alcune delle organizzazioni e delle fonti riconosciute a livello internazionale per l'elenco di malattie rare includono:

1. **National Organization for Rare Disorders (NORD)**: questa organizzazione negli Stati Uniti è nota per la sua ampia base di dati sulle malattie rare e per la promozione della consapevolezza e della ricerca su tali condizioni;
2. **Office of Rare Diseases**: questo ufficio, sempre negli Stati Uniti, è coinvolto nella definizione e nella classificazione delle malattie rare;
3. **Orphanet**: rappresenta una risorsa globale che offre una lista di circa 6.000 malattie rare, compresi i sinonimi, ed è ampiamente utilizzata a livello internazionale.

In Italia, l'Istituto Superiore di Sanità ha sviluppato un elenco di malattie rare esenti dal pagamento del ticket, che sono quelle per cui è previsto un rimborso completo o

parziale delle spese sanitarie da parte del sistema sanitario nazionale. Inoltre, alcune regioni italiane hanno disposto esoneri anche per patologie che non rientrano nell'elenco del Decreto 279/2001, in modo da fornire assistenza e supporto ai pazienti colpiti da condizioni rare specifiche.

È importante notare che le liste di malattie rare possono variare da un'organizzazione e/o paese all'altro, ma l'obiettivo comune è quello di riconoscere e affrontare le esigenze dei pazienti affetti da tali condizioni. Di seguito, vengono riportate alcune delle malattie genetiche rare più conosciute.

Malattie rare:

- Acidosi Tubulare Renale distale
- Acromegalia
- Albinismo
- Alfa-mannosidosi
- Algodistrofia
- Amiloidosi
- Amiloidosi Cardiaca
- Angioedema Ereditario
- Atassia di Friedreich
- Atrofia Muscolare Spinale (SMA)
- Cistinosi Nefropatica
- Deficit di Alfa-1-Antitripsina
- Deficit di Piruvato Chinasi
- Distrofia Muscolare di Duchenne
- Emoglobinuria Parossistica Notturna
- Epidermolisi Bollosa

- Fenilchetonuria (PKU)
- Fibrosi Cistica
- Immunodeficienze
- Ipofosfatasia
- Istiocitosi
- Leucodistrofia Metacromatica
- Linfangioleiomiomatosi (LAM)
- Linfedema Ereditario
- MPS I - Mucopolisaccaridosi I
- MPS II - Sindrome di Hunter
- MPS III - Sindrome di Sanfilippo
- MPS IV - Sindrome di Morquio
- MPS VI - Sindrome di Maroteaux-Lamy
- MPS VII - Malattia di Sly
- Macrodatilia
- Malattia Correlata a GNAO1
- Malattia Polmonare da Micobatteri Non Tubercolari
- Malattia di Dupuytren
- Malattia di Huntington
- Malattia di Kennedy
- Malattia di Lyme
- Malattia di Niemann-Pick
- Malattia di Still
- Malattia di Wilson

- Malattia di von Willebrand
- Malattie rare della retina
- Miastenia Grave
- Narcolessia
- Neurofibromatosi
- Neuropatia Motoria Multifocale (MMN)
- Neuropatia Ottica Ereditaria di Leber (LHON)
- Nevralgia del Pudendo
- Osteogenesi Imperfetta
- Polineuropatia Demielinizzante Infiammatoria Cronica (CIDP)
- Porfiria
- Porpora Trombotica Trombocitopenica acquisita
- Pseudo-Ostruzione Intestinale Cronica
- Psoriasi Pustolosa Generalizzata
- Purpura Fulminans
- Rachitismo Ipofosfatemico
- Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)
- Sclerosi Sistemica
- Sensibilità Chimica Multipla (MCS)
- Sindrome Emolitico-Uremica atipica
- Sindrome da Chilomicronemia Familiare
- Sindrome da Stanchezza Cronica
- Sindrome dell'X Fragile
- Sindrome di Alport

- Sindrome di Angelman
- Sindrome di Cushing
- Sindrome di Guillain-Barrè
- Sindrome di Lennox-Gastaut
- Sindrome di Marfan
- Sindrome di Ondine
- Sindrome di Prader-Willi
- Sindrome di Rett
- Sindrome di Williams
- Sindromi da febbri periodiche
- Talassemia
- Trombocitopenia Immune
- Vasculiti

Altre malattie rare:

- Adrenoleucodistrofia
- Anemia falciforme
- Ceroidolipofuscinosi Neuronal (Malattia di Batten)
- Citomegalovirus in gravidanza
- Deficit di AADC
- Deficit di Lipasi Acida Lisosomiale
- Deficit di tessuto limbare corneale
- Emofilia
- Epilessia

- Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF)
- Ipercolesterolemia Familiare (FH)
- Iperossaluria Primitiva
- Ipertensione Arteriosa Polmonare
- Lipodistrofia
- Malattia di Charcot-Marie-Tooth
- Malattia di Fabry
- Malattia di Gaucher
- Malattia di Pompe
- Malattie epatiche autoimmuni
- Malattie metaboliche
- Sindrome di Dravet

1.3 NORMATIVE E CODICI DI MALATTIA

Il testo unificato delle proposte di legge recante "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani", noto come Testo Unico sulle Malattie Rare, è divenuto legge il 29 novembre 2021, data in cui il voto unanime della Commissione XII Igiene e Sanità del Senato, in sede deliberante, ha approvato il testo in via definitiva. La Legge 10 novembre 2021, n. 175 è pubblicata in Gazzetta Ufficiale. Il provvedimento è entrato ufficialmente in vigore il 12/12/2021.