

# Il «caso Telethon»: dalla ricerca alla cura delle malattie genetiche

Riconosciuta in tutto il mondo come un modello per la ricerca d'eccellenza, in 15 anni la Fondazione Telethon ha ottenuto risultati che la mettono in prima fila nello studio delle malattie rare

di Sergio Pistoï, Lucia Monaco  
e Francesca Pasinelli

## Telethon»:



**A**leyna non sta ferma un attimo, come tutte le bambine della sua età. A vederla saltellare qua e là sembra quasi impossibile che soltanto tre anni fa la sua sorte fosse inesorabilmente segnata. È il 2002 e, poco dopo la nascita, la piccola comincia a stare male. La diagnosi è terribile: come un fratellino morto prima di lei, anche Aleyna è affetta da ADA-SCID, una rara e grave immunodeficienza genetica che azzerava le difese immunitarie, rendendo potenzialmente letale perfino un banale raffreddore. Per la famiglia, che vive in Belgio, è l'inizio di un calvario fatto di continui ricoveri e lunghi periodi di isolamento. L'unico farmaco che offra una speranza, il Peg-Ada, funziona solo nella metà dei pazienti e Aleyna, purtroppo, non è fra questi. È allora che i genitori, su consiglio di uno specialista, volano a Milano, dove i ricercatori del Telethon Institute of Gene Therapy (HSR-TIGET) hanno già sperimentato con successo in due piccoli pazienti la terapia genica della malattia: nelle cellule staminali del sangue, prelevate alla piccola, viene trasferita una versione sana del gene ADA, il cui difetto causa la malattia; dopo pochi giorni, con una blanda chemioterapia i ricercatori ripuliscono il suo midollo osseo dalle cellule malate e lo ripopolano con quelle che contengono il gene appena inserito. Grazie al trattamento, Aleyna ha una nuova vita: è una bambina sana, con un sistema immunitario e una vita perfettamente normali. Come lei, altri cinque bambini sono stati guariti dal 2000 a oggi grazie alla procedura dell'HSR-TIGET – messa a punto da Claudio Bordignon, Maria Grazia Roncarolo e collaboratori – la prima a permettere una guarigione completa senza uso di Peg-Ada. Il protocollo del TIGET è oggi considerato il metodo di elezione nella cura della ADA-SCID, ed è raccomandato dalla Federal Drug Administration statunitense per la terapia genica della malattia.

M. Miele/Corbis



## Un paradosso italiano

Questo importante risultato non si deve soltanto alla bravura e all'impegno degli scienziati, ma anche al sostegno volontario del pubblico, tramite i fondi raccolti attraverso una maratona televisiva, Telethon, e gestiti dalla fondazione che porta lo stesso nome. Con un massiccio investimento, 12 milioni di euro in dieci anni, Telethon ha contribuito a creare e sostenere l'HSR-TIGET, e a far sì che i suoi scienziati si concentrassero su una malattia talmente rara da essere trascurata dall'industria farmaceutica e dalla ricerca pubblica. In 12 anni di attività, Telethon ha investito in ricerca circa 203 milioni di euro, finanziando progetti su oltre 300 malattie genetiche in università e centri di ricerca pubblici e non profit, e gestendo direttamente tre istituti di ricerca.

L'approccio di Telethon parte da una constatazione lapalissiana: la ricerca si dirige dove si trovano i soldi. Mettendo a disposizione fondi adeguati, e vincolandoli a criteri di selezione rigorosi e competitivi, è possibile coinvolgere i ricercatori migliori e stimolarli a utilizzare la loro eccellenza nella lotta a malattie trascurate dai grandi investimenti pubblici e privati. Un sistema competitivo permette inoltre di selezionare le migliori idee «sul mercato» ed esplorare le strade più promettenti verso la cura. I finanziamenti di Telethon hanno spostato l'interesse di molti validi ricercatori verso le malattie genetiche, creando un piccolo paradosso italiano: in un paese dove le risorse per la ricerca sono scarse, è proprio nella ricerca sulle malattie più rare che si è sviluppata un'eccellenza riconosciuta a livello internazionale, come dimostrano anche gli indicatori di produttività scientifica (si veda il grafico nella pagina a fronte).

Gli autori di questo articolo hanno coordinato l'elaborazione di un piano strategico che guiderà l'attività scientifica di Telethon nei prossimi cinque anni, messo a punto da un comitato di indirizzo scientifico di cui fanno parte scienziati di fama internazionale. Questo attento lavoro di analisi e pianificazione è partito da alcune domande fondamentali: quali sono le prospettive della ricerca nella lotta alle malattie genetiche? Con quali strategie una fondazione come Telethon, nata «dal basso» e con potere di investimento piccolo rispetto allo Stato e all'industria, può contribuire ad accelerare la cura di queste malattie?

## Le dimensioni di una piaga sociale

La storia a lieto fine di Aleya e degli altri bambini salvati dall'ADA-SCID è purtroppo l'eccezione, e non la regola, se si considera che esistono almeno 6000 malattie genetiche, causate da alterazioni nel DNA di un individuo e trasmissibili per via ereditaria, la maggior parte delle quali sono gravi o letali e a oggi senza una cura. La varietà di queste patologie è talmente smisurata che nessun organo e nessuna età ne sono immuni; a questo si aggiunge il fatto che le singole forme colpiscono in genere poche persone, a volte meno di qualche decina in tutto il mondo. E se la rarità è in genere sinonimo di valore e interesse economico, nel campo della salute pubblica vale la regola opposta: chi è colpito da una malattia rara diventa suo malgrado un paziente «orfano», abbandonato dalla ricerca farmaceutica e dai grandi investimenti pubblici in ricerca, spesso assillato dalla difficoltà di vedere diagnosticata e riconosciuta la propria patologia.

## NUMERI DI TELETHON

Dal 1991 al 2002 Telethon ha finanziato progetti di ricerca per 203 milioni di euro, così suddivisi:

RICERCA ESTERNA: 143,4 MILIONI

Tipo di finanziamento	N. progetti finanziati (1991-2005)
Progetti di ricerca (grant)	1446
Borse di studio	264
Servizi alla ricerca (biobanche, bioinformatica, imaging, eccetera)	68

RICERCA INTERNA: 59,9 MILIONI

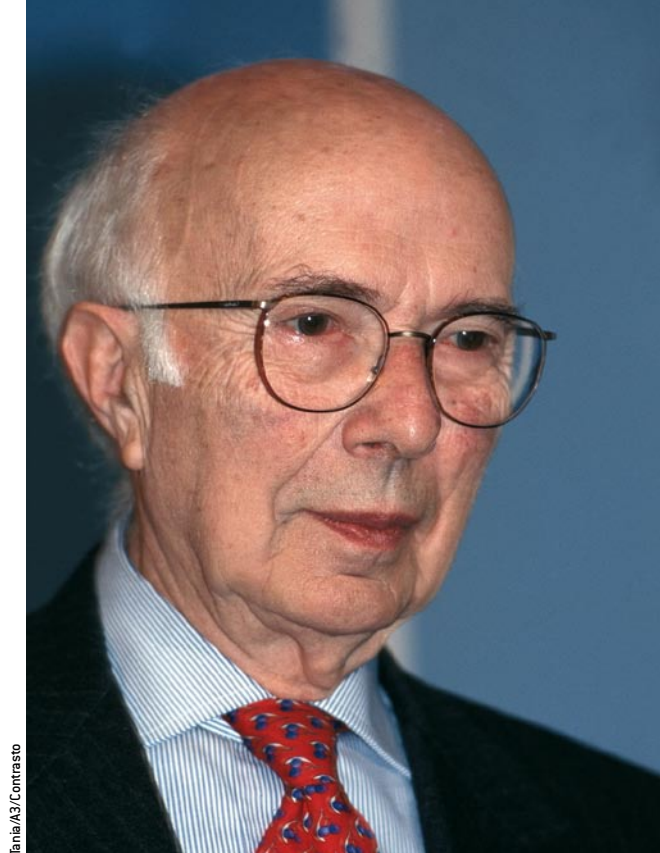
Istituto	Area di interesse
Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM, Napoli)	Identificazione e studio funzionale di geni-malattia, studio dei meccanismi fisiopatologici
San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy (TIGET, Milano)	Sviluppo di protocolli di terapia genica per le malattie ereditarie
Dulbecco Telethon Institute (DTI, sedi varie)	Laboratori in varie sedi italiane per sviluppare le carriere di ricercatori eccellenti nel campo delle malattie genetiche

## LE MALATTIE

Le malattie studiate grazie ai finanziamenti Telethon fra il 1991 e il 2005 sono state più di 300.

Le prime dieci malattie	Finanziamenti Telethon (1991-2005, milioni di euro)
Distrofia muscolare di Duchenne	6,78
Sclerosi laterale amiotrofica	4,03
Malattia di Alzheimer	2,88
Malattia di Charcot-Marie-Tooth	2,47
Malattie mitocondriali	2,25
Atrofia muscolare spinale	1,95
Diabete giovanile	1,60
Immunodeficienze primitive SCID	1,59
Epidermolisi bullosa	1,56
Fibrosi cistica	1,52

Un'indagine EurordisCare ha rivelato, per esempio, che su 6000 pazienti intervistati in 17 paesi il 25 per cento ha dovuto aspettare da 5 a 30 anni per avere una diagnosi esatta della propria malattia. Eppure, se singolarmente le malattie genetiche sono rare, il problema nel suo complesso assume le proporzioni di una vera e propria piaga sociale. Un recente rapporto della March of Dimes Foundation stima che in tutto il mondo otto milioni di bambini, il sei per cento dei neonati, nasca ogni anno con un grave difetto di origine totalmente o parzialmente genetica. Le dimensioni del problema hanno spinto da qualche anno le autorità di molte parti del mondo, tra cui l'Unione Europea e gli Stati Uniti, a riconoscere l'impatto di queste malattie orfane e introdurre agevolazioni per lo sviluppo dei farmaci destinati a curarle.

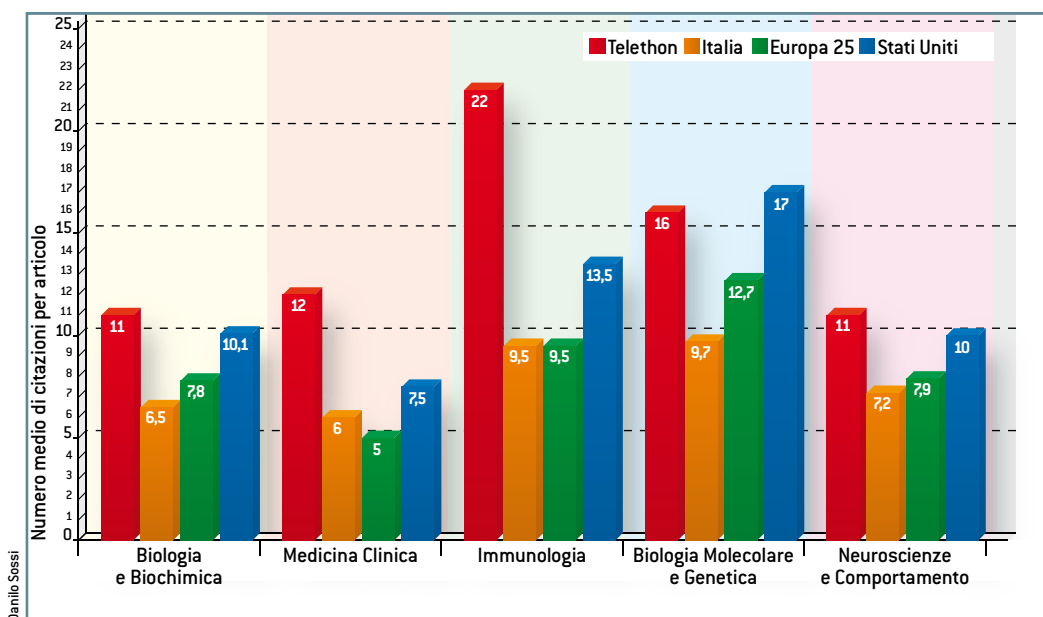


Tania/A3/Contrasto



Roberto Arcari/Contrasto

LA VITTORIA DELLA TERAPIA GENICA. Con Claudio Bordignon e altri collaboratori, Maria Grazia Roncarolo (sopra) ha sviluppato il protocollo che ha permesso di guarire l'ADA-SCID, un grave forma di immunodeficienza, in cinque bambini che non rispondevano all'unica terapia convenzionale disponibile. A sinistra, Renato Dulbecco, a cui è intitolato l'Istituto Dulbecco Telethon per sostenere la carriera di ricercatori d'eccellenza nel campo delle malattie genetiche.



Daniela Sossi

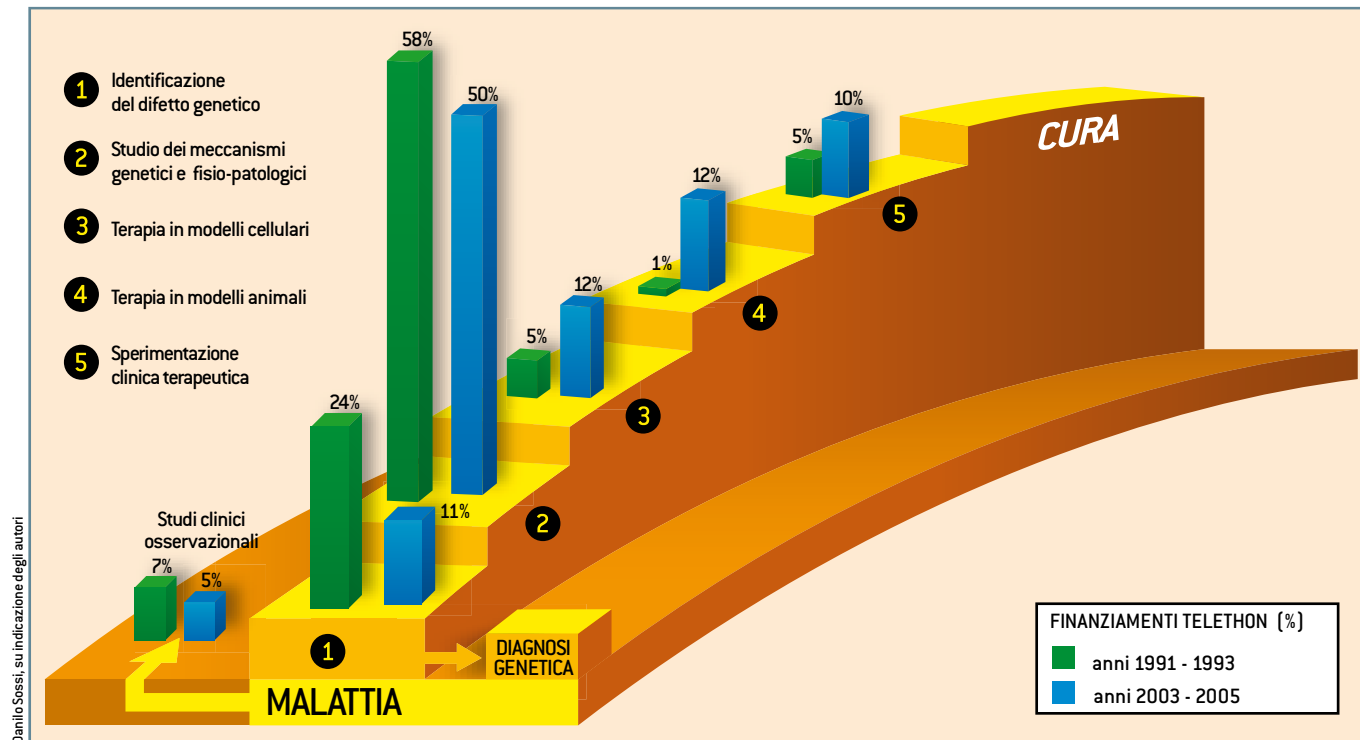
LA QUALITÀ DELLE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE scaturite da progetti Telethon nell'ultimo quinquennio (in rosso) è più alta della media italiana (in arancione) ed europea (in verde) e superiore (aree 2 e 3) o comparabile (aree 1,4 e 5) alla media statunitense (in blu) nelle cinque principali aree di ricerca pertinenti alle malattie genetiche. La misura si ottiene calcolando il numero medio di citazioni nella letteratura scientifica ottenute da ciascuna pubblicazione. (Fonti: ISI, Philadelphia e Centro Studi Telethon. Periodo: 2000-2004)

## In sintesi/Modello vincente

- Dal 1991, anno della sua istituzione, la Fondazione Telethon ha finanziato progetti di ricerca su oltre 300 malattie genetiche e ha aperto tre nuovi istituti di ricerca.
- Tra i risultati più importanti, la messa a punto di un protocollo di terapia genica, oggi raccomandato anche dalla FDA statunitense, per curare l'ADA-SCID, una grave immunodeficienza che azzerava le difese immunitarie.
- Tra i punti di forza della strategia Telethon, un sistema di selezione dei progetti fondato sui più rigorosi criteri di peer review.

Purtroppo l'eterogeneità delle malattie genetiche fa sì che non esista una soluzione applicabile a tutte. Qualunque strategia si scontra con un'infinità di variabili, come l'effetto del gene difettoso sull'organismo, i meccanismi fisiologici e patologici della malattia, la reazione immunitaria del paziente, i sistemi di regolazione ancora misteriosi del genoma; e questo spiega perché le cure sperimentate finora si siano rivelate efficaci solo in un ristretto numero di casi. Alcune malattie metaboliche ereditarie, dovute alla carenza di enzimi, si possono curare producendo una versione funzionante dell'enzima per via biotecnologica e somministrandola al paziente sotto forma di farmaco; questa terapia sostitutiva è già disponibile per tre malattie metaboliche ed è in fase avanzata di sperimentazione per altre, ma è inefficace per le forme che colpiscono il





Danilo Sestini, su indicazione degli autori

sistema nervoso centrale, dato che gli enzimi somministrati non riescono a oltrepassare la barriera fra sangue e cervello.

La terapia genica, che consiste nel trasferire una versione sana del gene difettoso in cellule staminali o direttamente nell'organismo, è un altro approccio su cui si fondano legittimamente molte speranze per la cura delle patologie ereditarie, ma finora pochissimi protocolli, tra cui quello messo a punto dai ricercatori dell'HSR-TIGET per l'ADA-SCID, si sono dimostrati totalmente sicuri ed efficaci nei pazienti. Oltre a quelle già esplorate, nuove tecniche si affacciano all'orizzonte - come l'uso di RNA antisense per «spegnere» geni la cui attività è dannosa - ampliando di continuo l'arsenale in mano ai ricercatori.

Per molte malattie genetiche la soluzione più promettente potrebbe essere quella che ancora non c'è; per questo la ricerca finalizzata alla cura deve aiutare gli scienziati a esplorare le cause delle malattie e sfruttare le conoscenze acquisite per ideare nuove terapie. Deve inoltre far sì che gli approcci più validi siano messi alla prova in laboratorio, ed eventualmente sperimentati sui pazienti.

### La lunga scalata verso la cura

La ricerca verso la cura di una malattia genetica procede attraverso tappe progressive che possiamo idealmente schematizzare in una scala (*in alto*), dove il primo gradino è rappresentato dall'individuazione del difetto genetico che causa la malattia. Questa prima tappa ha anche un'importante applicazione sul piano pratico, perché permette di effettuare da subito test diagnostici per l'individuazione precoce dei malati e dei portatori sani. Nel secondo gradino, i ricercatori studiano a fondo i geni-malattia alterati, cercando di capire qual è il loro funzionamento normale nell'organismo e i meccanismi che, partendo dalla loro alterazione, portano ai sintomi della malattia. Queste informazioni sono

LA RICERCA ORIENTATA ALLA CURA DELLE MALATTIE GENETICHE procede lungo una scala ideale che parte dalla malattia per arrivare alla cura attraverso gradini successivi: l'identificazione del difetto genetico alla base della malattia, che permette di effettuare la diagnosi genetica [1]; lo studio dei meccanismi che partendo dal difetto genetico causano la malattia [2]; la messa a punto di strategie terapeutiche in modelli cellulari [3] e animali [4] e, infine, la sperimentazione della cura nei pazienti [5]. Oltre al percorso qui descritto verso la cura, esiste un filone di ricerca (studi clinici osservazionali) che si occupa di studiare la storia naturale della malattia e di mettere a punto diagnosi e terapie palliative per migliorare la qualità della vita dei pazienti. Dal 1991 a oggi la percentuale dei fondi Telethon destinati al gradino più basso si è dimezzata, a favore di progetti nei gradini più alti della scala.



LA MARCIA DELLE MALATTIE RARE ha attraversato Parigi in occasione della XV edizione del Telethon francese per sensibilizzare l'opinione pubblica.

### COME TRASFORMARE LA RICERCA D'ECCELLENZA IN TERAPIE DISPONIBILI PER I PAZIENTI

Priorità strategiche	Aree di intervento (esempi)
<b>Eccellenza nella ricerca</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continuare a finanziare ricerca eccellente mediante bandi competitivi e selezione secondo peer review</li> <li>Promuovere le carriere di scienziati eccellenti in Italia</li> </ul>
<b>Progresso verso la cura</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Promuovere la sperimentazione sui pazienti delle terapie più promettenti</li> <li>Creare borse di studio per la formazione di ricercatori clinici</li> </ul>
<b>Coinvolgimento della società</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rafforzare la comunicazione con i pazienti e le associazioni</li> <li>Stringere collaborazioni nazionali e internazionali (fondazioni, enti pubblici)</li> </ul>

il punto di partenza per ideare strategie in grado di compensare il difetto, come nuovi farmaci o terapie geniche, la cui efficacia verrà testata in modelli cellulari (gradino 3) o animali (gradino 4). Soltanto le terapie che si dimostrano più efficaci nei modelli animali e potenzialmente sicure nell'uomo sono adatte a passare alla fase clinica (gradino 5), un lungo e delicato processo in cui la cura è sperimentata su gruppi sempre meno ristretti di pazienti, allo scopo di valutarne sicurezza ed efficacia.

Un interessante risultato ottenuto da ricercatori finanziati da Telethon - Paolo Bernardi, Paolo Bonaldo e i loro collaboratori dell'Università di Padova - illustra il percorso che porta a ideare nuove strategie terapeutiche partendo dallo studio dei meccanismi alla base della malattia. Gli scienziati padovani hanno recentemente scoperto che la ciclosporina, un farmaco comunemente usato come immunosoppressore, potrebbe limitare i danni causati dalla distrofia di Ullrich, una grave malattia ereditaria del muscolo. Pochi anni prima i ricercatori avevano identificato la causa della distrofia: l'eccesso di calcio nei mitocondri (le «centrali energetiche» della cellula), che si traduce nella morte della fibra muscolare. Cercando un farmaco in grado di fermare questo processo, hanno così optato per la ciclosporina, che ha fra i suoi effetti proprio quello di bloccare l'entrata di calcio nei mitocondri.

Grazie ai progressi nella mappatura del genoma, che hanno reso relativamente facile associare i difetti genetici alle malattie, l'interesse dei ricercatori, prima confinato all'identificazione dei geni-malattia, si è oggi spostato in alto nella scala, verso lo studio dei meccanismi con cui questi stessi geni sono regolati e funzionano nell'organismo. Questa tendenza è confermata da un monitoraggio che abbiamo effettuato sui progetti finanziati da fondazioni ed enti di ricerca internazionali su varie malattie genetiche, e vale anche per la ricerca Telethon: dal 1991 a oggi la quantità di fondi destinati a studi genetici si è dimezzata, a favore di progetti nei gradini più alti della scala.

IL PIANO STRATEGICO DI TELETHON per il 2006-2010 parte dalla nostra visione (*in rosso*) e si articola secondo priorità strategiche (*freccie*) e aree di intervento utili a raggiungere lo scopo. Per ciascuna area sono previste azioni specifiche, descritte nel piano. Per una copia del piano: [www.telethon.it](http://www.telethon.it).

### UN MODELLO DI RICERCA PARTECIPATA

Perché se lo Stato e l'industria farmaceutica finanziano già la ricerca (anche se meno del dovuto, in Italia) una fondazione privata dovrebbe chiedere ai cittadini di donare fondi per lo stesso scopo? Il panorama internazionale ci offre una prima risposta, apparentemente paradossale: è proprio nei paesi dove la scienza riceve più attenzione che esistono le più grandi fondazioni e la più lunga tradizione di ricerca finanziata dai privati, ai quali viene riconosciuto un ruolo importante soprattutto in campo biomedico. Il record spetta alla Gran Bretagna, dove il contributo delle fondazioni non profit (le *charities*, per utilizzare la terminologia internazionale) rappresenta circa il 13 per cento della spesa complessiva in ricerca biomedica. Uno studio dell'Association of Medical Research Charities ha calcolato che di tutti i lavori scientifici pubblicati da ricercatori britannici nel periodo 1998-2000, uno su tre era stato finanziato almeno in parte da una fondazione.

Altrove, l'incidenza economica delle fondazioni è relativamente modesta (circa il tre per cento del totale della ricerca biomedica negli Stati Uniti e il cinque per cento in Italia, che però spende nel settore 62 volte meno degli USA) ma qualitativamente importante, come conferma un recente rapporto della Commissione Europea (<http://europa.eu.int/invest-in-research/policy08.htm>), che suggerisce azioni per valorizzare il loro impatto nella ricerca europea.

Alle fondazioni viene riconosciuto un ruolo complementare a quello dello Stato nel sostenere la ricerca pubblica. Se lo Stato ha il compito di mantenere la «macchina» della ricerca, coprendo gran parte delle spese fisse di tipo strutturale (istituti, laboratori, salari e così via), le fondazioni private hanno un ruolo importante nel garantire ai ricercatori la «benzina», cioè i finanziamenti per i progetti, focalizzando il loro interesse su specifiche patologie.

Forti della competenza specifica che sviluppano, le fondazioni sono in grado di elaborare una visione a lungo termine per far avanzare la ricerca nel loro settore; inoltre autonomia e flessibilità permettono loro di cogliere le migliori opportunità che arrivano dal mondo della ricerca. Le fondazioni basate sul sostegno volontario del pubblico, come Telethon, fungono anche da anello di congiunzione rispetto alla ricerca tra i cittadini (che della ricerca sono contemporaneamente i sostenitori e i beneficiari) e lo Stato (che mantiene l'infrastruttura della ricerca, pagando per esempio gli stipendi dei ricercatori). In questa posizione si trovano a essere i catalizzatori naturali delle istanze e delle aspettative dei pazienti nei confronti della ricerca.

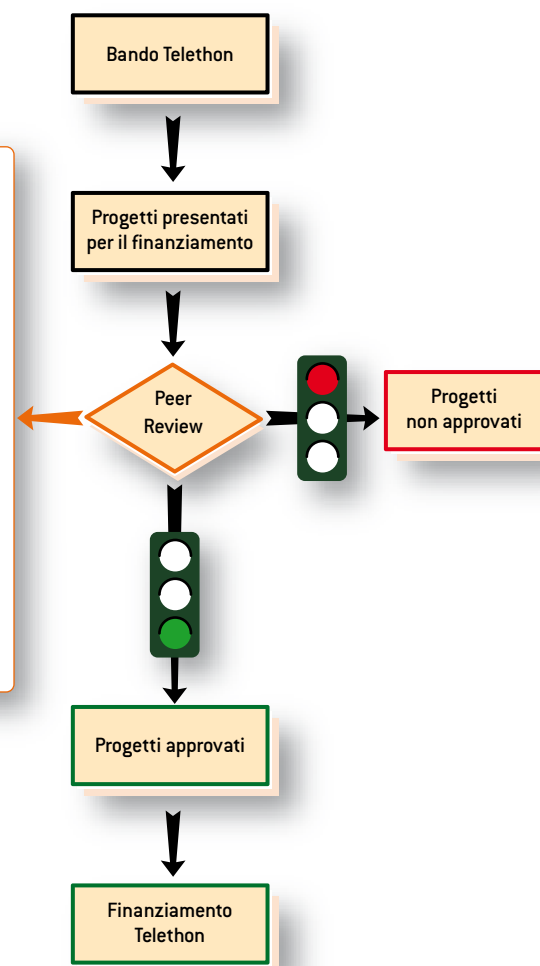
Fonti dei dati: Amrc; CNR-CERIS; Moses e altri, «Jama», Vol. 294, p. 1333, 2005; OCSE; Farmindustria; Telethon; AIRC; fonti varie. Anni di riferimento: 2002-2003.



## COME FUNZIONA LA PEER REVIEW

Il termine anglosassone *peer review*, difficilmente traducibile (letteralmente significa «revisione da parte dei pari») è il metodo condiviso dalla comunità scientifica con il quale gli enti di tutto il mondo valutano i progetti da finanziare e che le grandi riviste scientifiche utilizzano per decidere se pubblicare i risultati di un lavoro. Questo sistema si basa sulla valutazione di ogni progetto da parte di uno o più ricercatori esperti nell'area a cui il lavoro si riferisce. Il processo di *peer review* adottato da Telethon (schematizzato nella figura) è stato citato nella letteratura scientifica come esempio di efficienza insieme a quello del National Institute of Health statunitense. Esso prevede che ciascun progetto proposto venga assegnato per la valutazione a tre membri della Commissione medico-scientifica e ad almeno due revisori esterni che risultino altamente competenti sull'argomento del progetto, scelti nell'ambito della comunità scientifica internazionale. La Commissione è formata da scienziati di fama internazionale che restano in carica quattro anni. Le presenze italiane sono volutamente ridotte per limitare possibili conflitti di interesse. Per l'elenco e i curricula dei membri: <http://www.telethon.it/ricerca/cms.asp>.

- Peer Review**
- Valutazione di ciascun progetto da parte di tre membri della Commissione scientifica e di almeno due revisori esterni
  - Discussione dei progetti in una riunione plenaria della Commissione scientifica
  - Votazione dei progetti da parte della Commissione scientifica
  - Compilazione di una graduatoria delle votazioni medie
  - Approvazione dei progetti migliori
  - Invio di un resoconto ai candidati



Daniilo Soassi

Se l'immagine della scala ci aiuta a concepire un processo ideale, la realtà è più complicata: uno stesso progetto di ricerca si può estendere contemporaneamente a più gradini; inoltre, spesso è necessario tornare indietro nella scala per rispondere a nuove domande sui meccanismi della malattia o per perfezionare la strategia di cura. Tenendo conto di questi limiti, la scala è comunque un modello realistico, e rappresenta uno strumento con cui possiamo valutare il progresso della nostra ricerca verso la cura.

### Prepararsi al futuro

Continuare a sostenere ricerca d'eccellenza, e trasformare i risultati in terapie disponibili per i pazienti è la visione su cui si basa il piano strategico di Telethon per i prossimi cinque anni. Partendo da essa, il piano individua le priorità strategiche e le azioni che dovranno permettere di raggiungere i nostri scopi. Un sistema di selezione dei progetti rigoroso e basato sulla competizione fra ricercatori sono i punti di forza da cui parte la strategia di Telethon.

Attualmente, il 75 per cento dei fondi è erogato attraverso bandi annuali a cui i ricercatori di università e centri pubblici

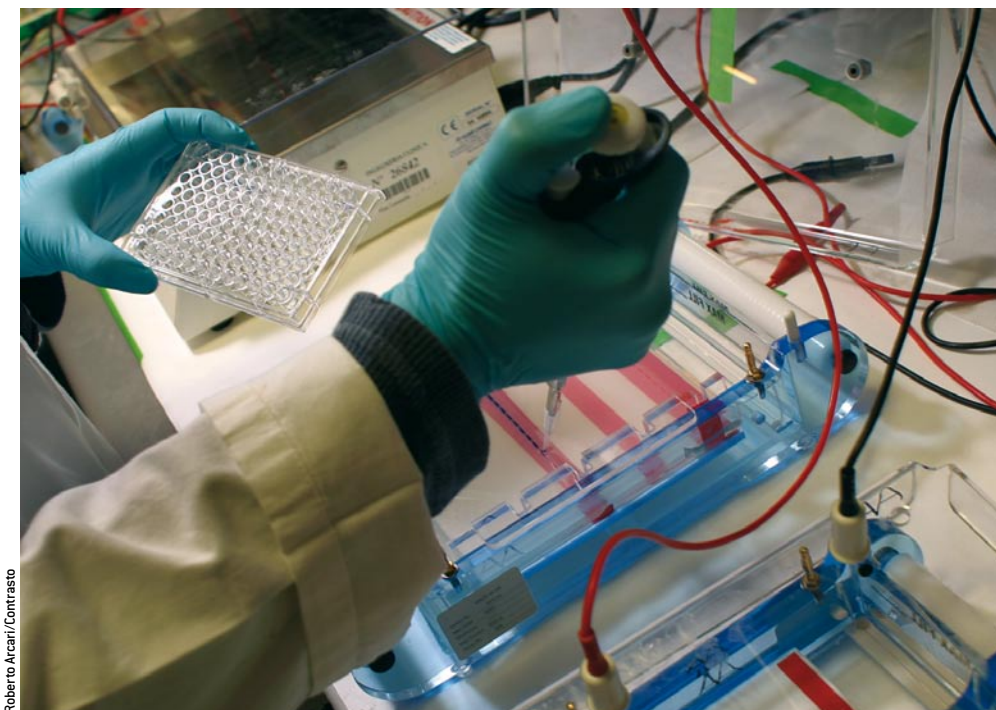
e non profit in tutta Italia sono invitati a partecipare, presentando proposte dettagliate di progetto. La selezione dei progetti da finanziare avviene attraverso il sistema internazionalmente condiviso della *peer review*, dove il primo, imprescindibile criterio di giudizio è quello della qualità: solo i progetti giudicati scientificamente eccellenti hanno possibilità di essere finanziati. Un altro criterio di valutazione, che non prescinde dalla qualità scientifica, riguarda la prospettiva terapeutica: fra tutti i progetti eccellenti vengono premiati quelli che hanno più possibilità di generare informazioni utili a elaborare o migliorare una terapia. La selezione è estremamente competitiva: mediamente, soltanto il 20 per cento delle proposte è approvato per il finanziamento, che dura tre anni. Una parte dei fondi (attualmente il 25 per cento) serve a finanziare gli istituti TIGET e TIGEM, i cui progetti vengono comunque sottoposti a revisione ogni cinque anni con il sistema della *peer review*.

Nei prossimi cinque anni il traguardo più importante per Telethon sarà promuovere attivamente la sperimentazione clinica delle terapie più promettenti. Fra i progetti che Telethon finanzia, infatti, alcuni hanno ottenuto risultati interessanti nella terapia in modelli cellulari e animali: la nostra intenzione è selezionare quelli che risultano più promettenti per un trasferi-

mento all'uomo e promuoverne la sperimentazione sui pazienti, avvalendoci dell'aiuto di comitati internazionali di esperti convocati *ad hoc*.

Un altro obiettivo che ci poniamo è promuovere la collaborazione tra ricercatori con interessi comuni sulle malattie, identificando le aree strategiche di ricerca utili ad accelerare il progresso verso la cura e finanziando progetti coordinati che sfruttino le sinergie tra diversi ricercatori. Tutti questi obiettivi richiedono

UN RICERCATORE AL LAVORO nei laboratori dell'HSR-TIGET, il San Raffaele-Telethon Institute for Gene Therapy di Milano.



Roberto Arcari/Contrasto

### GLI AUTORI

LUCIA MONACO è *research program manager* presso la Fondazione Telethon ed è responsabile del Centro Studi Telethon, dopo un'esperienza ventennale di ricerca in biologia molecolare e biotecnologia. FRANCESCA PASINELLI, farmacologa, è direttore scientifico della Fondazione Telethon, a cui è approdata nel 1998 dopo 15 anni nell'industria farmaceutica. SERGIO PISTOI, biologo e giornalista scientifico, è consulente del Centro Studi della Fondazione Telethon.

### PER APPROFONDIRE

AIUTI A. e altri, *Correction of ADA-SCID by Stem Cell Gene Therapy Combined with Nonmyeloablative Conditioning*, in «Science», Vol. 296, p. 2410-2413, 28 giugno 2002.

IRWIN W.A. e altri, *Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis in Myopathic Mice with Collagen VI Deficiency*, in «Nature Genetics», Vol. 35, pp. 367-371, 2003.

Ulteriori informazioni sull'attività di Telethon e di altre organizzazioni di ricerca medica e sulla ricerca in materia di malattie rare sono reperibili agli indirizzi Internet: <http://www.telethon.it>, <http://www.eurordis.org>, <http://www.amrc.org.uk/>.

una grande flessibilità gestionale, che permetta di spostare facilmente gli investimenti sulle strade che si rivelano più promettenti, cogliendo le migliori opportunità per avanzare verso la cura. Perciò in tutte le nostre iniziative privilegiamo un modello di finanziamento basato su bandi competitivi, che permette di gestire il portafoglio di ricerca in modo estremamente flessibile.

### Prima che sia troppo tardi

L'impegno nella ricerca rischia di diventare vano se non si arriva fino all'ultimo passaggio: rendere le cure disponibili per tutti i pazienti. Perché una nuova terapia esca dalla fase sperimentale è necessario che venga approvata dalle autorità sanitarie (rappresentate in Italia dal Ministero della Salute o, in alternativa, dall'ente europeo sui farmaci EMEA) e registrata come trattamento commercializzabile, ed eventualmente rimborsabile ai pazienti. Il successo della terapia genica per l'ADA-SCID, per la quale stiamo intraprendendo l'iter di registrazione presso l'EMA (che ha già riconosciuto al protocollo del TIGET lo status di «farmaco orfano»), ha dimostrato che questo è un obiettivo raggiungibile per Telethon. Cosa succederà, però, quando molte altre terapie, come speriamo, saranno arrivate in fasi avanzate della sperimentazione?

Qui ci scontriamo con la dura realtà delle cifre: sviluppare farmaci fino alla loro registrazione comporta spese enormi, che non sono soltanto fuori dalla portata di Telethon, ma che neanche le grandi industrie farmaceutiche sono disposte a spendere, considerato l'esiguo mercato rappresentato dalle singole malattie genetiche. Se è vero che gli incentivi previsti per i farmaci orfani hanno creato un mercato di nicchia appetibile per le piccole aziende, che possono trarre vantaggio dalla loro maggior flessibilità rispetto ai grandi produttori, difficilmente questo basterà a convincerle a sviluppare farmaci che servono a curare poche decine di persone in tutto il mondo.

Come fondazione di ricerca sostenuta dai cittadini, Telethon non può che essere un catalizzatore delle istanze di tanti pazienti troppo spesso trascurati, ma non può e non deve sostituire il ruolo fondamentale dello Stato nel garantire la tutela della salute di tutti. L'unica soluzione, per la quale vogliamo lanciare un appello, è che si sviluppino tavoli di confronto seri ed efficaci fra Stato, industria farmaceutica, organismi finanziatori e associazioni dei pazienti sul tema specifico delle malattie genetiche. Solo così sarà possibile garantire gli stessi diritti anche a chi ha la sfortuna di essere colpito da malattie ereditarie gravi e spesso rare.