



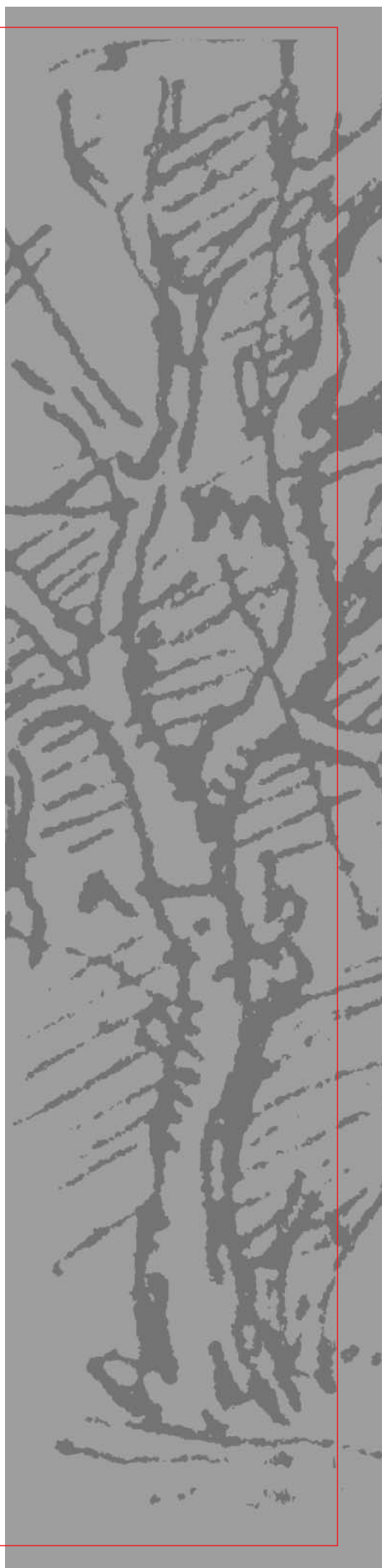
Arte e ricerca

2009

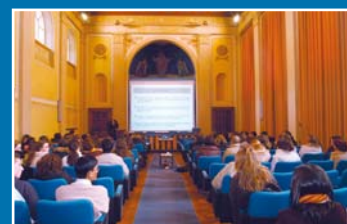
PER L'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI

PROGETTO FIBRONETTINA

STUDIARE UNA MALATTIA RARA PER CAPIRE LE MALATTIE PIÙ COMUNI



Il Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare “Aldo e Cele Daccò”



ARanica, in provincia di Bergamo, Villa Camozzi ospita il Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare “Aldo e Cele Daccò”, la prima struttura clinica dell'Istituto Mario Negri che, sin dal 1992, si occupa della ricerca e della cura delle malattie rare.

Il centro svolge attività di:

- raccolta di documentazione e diffusione di informazioni sulle malattie rare
- ricerca sperimentale
- ricerca clinica
- coordinamento dei centri lombardi che si occupano di malattie rare
- formazione di giovani ricercatori

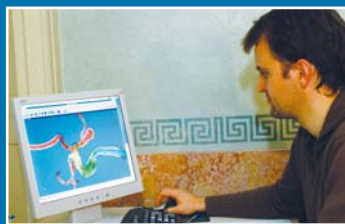
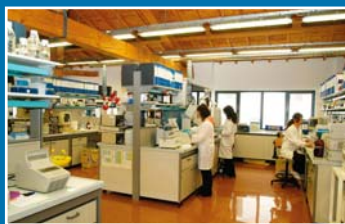
Si tratta quindi di una struttura che è in grado di accogliere e sviluppare tutte le fasi del percorso di un progetto di ricerca, con un grande vantaggio

in termini di condivisione delle informazioni e delle esperienze.

Il Centro Daccò fa parte dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, un'organizzazione scientifica privata che opera senza fini di lucro nel campo della ricerca biomedica.

L'Istituto Mario Negri è nato a Milano nel 1963 con tre obiettivi principali: la realizzazione di progetti di ricerca scientifica, la formazione di giovani laureati e diplomati e la diffusione dei risultati della ricerca a tutti i livelli. Oggi conta oltre 1.000 collaboratori con sedi a Milano, Bergamo e Santa Maria Imbaro (Chieti). Operando con la massima libertà d'iniziativa e d'azione, ha potuto darsi l'efficienza tipica delle organizzazioni private mettendola al servizio dell'interesse pubblico.

Il Progetto Fibronettina



Nell'ambito dell'attività di ricerca del Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò", è stato attivato un progetto mirato a studiare una malattia renale ereditaria molto rara, in cui è coinvolta la fibronettina: la glomerulopatia con depositi di fibronettina.

La malattia

La glomerulopatia con depositi di fibronettina colpisce i reni e in particolare i glomeruli, piccoli gomitoli di capillari a livello dei quali avviene la depurazione del sangue, ed è caratterizzata da presenza di sangue e dalla perdita di proteine nelle urine, aumento della pressione arteriosa e progressiva perdita della funzione renale fino alla dialisi. La lesione che si osserva nei glomeruli al microscopio è caratterizzata da un accumulo di

fibronettina, una proteina che fissa le cellule renali alla loro matrice.

È stata descritta per la prima volta come una nuova malattia ereditaria nel 1995 e a oggi si conoscono 16 famiglie in tutto il mondo portatrici di tale malattia, due delle quali sono italiane. Ogni malato ha una probabilità del 50% di trasmettere la malattia a ciascun figlio.

Gli studi

I ricercatori del Mario Negri hanno trovato che la causa della malattia sono mutazioni nel gene della fibronettina. Tali risultati sono stati pubblicati nel 2008 sulla rivista americana *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. I ricercatori hanno dimostrato che le mutazioni provocano una perdita della capacità della

fibronettina di ancorare le cellule del glomerulo renale alla loro matrice. I glomeruli dei malati sono un pò come una casa di mattoni tenuti insieme da cemento avariato.

Perché studiamo una malattia così rara?

Lo studio della fibronettina è molto importante anche per capire malattie molto più comuni. Infatti un eccessivo deposito di fibronettina si osserva anche nel rene di pazienti con altre malattie renali più diffuse (ad esempio la nefropatia diabetica, la nefrite lupica e la sclerosi focale) e questo sembra avere un ruolo nella progressione verso l'insufficienza renale terminale e la dialisi.

Quindi, capire i meccanismi molecolari che regolano la deposizione di fibronettina e le sue conseguenze funzionali in una malattia rara,

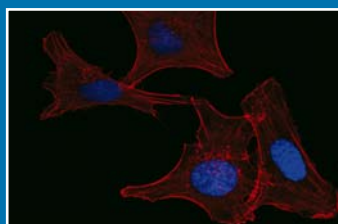
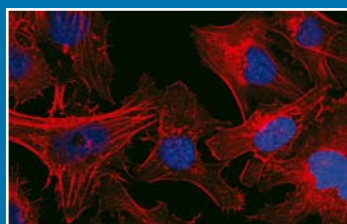
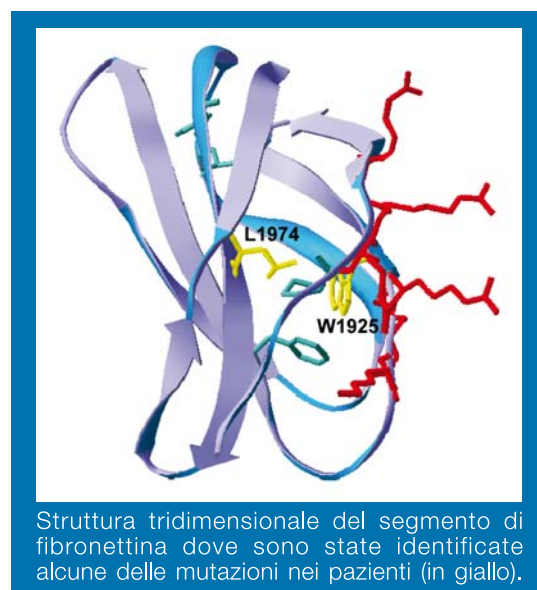


Immagine al microscopio confocale di cellule dell'endotelio vascolare adese a una matrice di fibronettina normale a sinistra, o mutata, a destra.

permetterà in futuro di disegnare degli approcci terapeutici utili anche per nefropatie più comuni. Inoltre la fibronettina, presente in numerosi organi e tessuti, è essenziale perché i linfociti B maturino e producano gli anticorpi che sono fondamentali per proteggerci dalle infezioni.

É quindi importante continuare il lavoro anche su patologie che coinvolgono il sistema immunitario, in particolare le immunodeficienze.

Che risultati vogliamo ottenere?

I ricercatori del Mario Negri intendono continuare il lavoro di ricerca per individuare nuove cure per malattie rare provocate da difetti della proteina fibronettina e per scoprire se e come sia possibile controllarne il ruolo in diverse altre malattie.

Il Centro di Ricerche per le malattie rare del Mario

Negri è già stato in grado di tradurre lo studio della genetica in benefici per il malato.

Ciò è avvenuto ad esempio nel caso della Sindrome Emolitico Uremica (SEU), un'altra malattia rara del rene, spesso mortale, che colpisce soprattutto i bambini e che oggi in molti casi può essere curata con successo proprio grazie alle conoscenze derivate dai risultati dei ricercatori del Mario Negri. La ricerca medica attualmente più avanzata si occupa di studiare le anomalie genetiche che determinano molte patologie e trovare i mezzi per curare tali anomalie: è questa la nuova frontiera della medicina a cui i ricercatori del Mario Negri danno un contributo importante anche grazie alla struttura del Centro Daccò, che affianca la ricerca sperimentale genetica alla ricerca clinica.

Le Malattie Rare



Cosa sono le malattie rare: un pò di numeri

Secondo l'Unione Europea, una patologia è rara quando colpisce meno di 5 persone ogni 10.000. Pur interessando ciascuna un piccolo numero di individui, solo apparentemente le malattie rare sono un problema di pochi: l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima ve ne siano tra le 6.000 e le 7.000 e nel loro insieme rappresentano il 10% delle patologie umane. Circa 15 milioni di persone nell'Unione Europea hanno una malattia rara. Solo in Lombardia le esenzioni rilasciate per tali patologie sono circa 30.000. Colpiscono apparati diversi e possono essere causate da anomalie genetiche o essere acquisite.

Le persone colpite da malattie rare sono due volte sfortunate: sono ammalate e hanno una malattia che si conosce poco.

Per studiare le malattie rare è indispensabile un programma di ricerca clinica con un approccio multidisciplinare, come quello utilizzato presso il Centro dell'Istituto Mario Negri.

I farmaci orfani

Le malattie rare si chiamano anche orfane, perché i progetti di ricerca sono pochi e scarsamente finanziati. Le industrie farmaceutiche non sono interessate a investire in progetti costosi per sviluppare nuovi farmaci per poche migliaia di persone. Nonostante ciò, negli ultimi dieci anni sono stati compiuti molti progressi nella lotta contro le malattie rare: negli Stati Uniti sono stati approvati 160 farmaci dal 1995 al 2005, contro i 108 farmaci nei 10 anni precedenti e meno di 10 farmaci negli anni 70.

La ricerca è l'unica strada

Una delle difficoltà maggiori nella pianificazione dei progetti di ricerca sulle malattie rare è l'individuazione di un numero sufficiente di pazienti, che normalmente sono sparsi su un'ampia area, a dimensione nazionale o addirittura internazionale. Il primo passo per lo studio delle malattie rare è quindi la costituzione di un Archivio, come quello realizzato a Ranica, dal Centro di Informazione per le Malattie Rare, che costituisce oggi lo strumento più adatto per identificare pazienti potenzialmente arruolabili in un progetto di ricerca.

Dopo avere identificato i pazienti i ricercatori del Centro attivano progetti di ricerca volti a identificare le cause della malattia. Vengono così intrapresi studi di genetica per scoprire quale



Il Centro di Informazione per le Malattie Rare

All'interno del Centro Daccò, opera il Centro di Informazione per le Malattie Rare. È un servizio gratuito - primo esempio in Italia - a disposizione dei pazienti, dei loro familiari e dei loro medici,

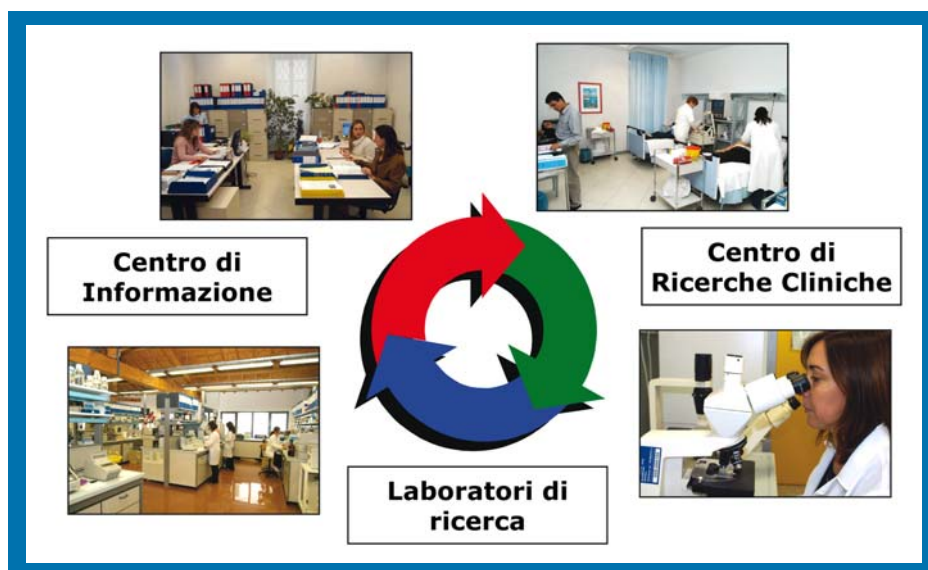


gene tra i più di 300.000 del nostro patrimonio è alterato e quale è la proteina mutata responsabile della malattia. Questo non è banale perché non sempre la proteina alterata è prodotta nell'organo dove si manifesta la malattia, ma può essere prodotta ad esempio nel fegato o in un'altra ghiandola e poi essere trasportata all'organo bersaglio attraverso il sangue. Bisogna poi capire come e perché la proteina mutata causa la malattia e come intervenire per correggere il malfunzionamento.

Sulla base dei risultati di queste ricerche viene avviato un percorso che, attraverso varie fasi, porta infine all'attivazione di studi clinici per valutare se e quali scelte terapeutiche sono più efficaci.

nato con l'idea, oltre che di aiutare i pazienti, di costituire un Archivio contenente informazioni relative alle malattie rare e di favorire la collaborazione con i Centri di ricerca clinica in Italia e in Europa. Dal 2001 il Centro di Informazione è diventato Centro di Coordinamento della Rete Regionale per le Malattie Rare in Lombardia (<http://malattierare.marionegri.it>).

I dati raccolti dal centro confluiscono con quelli provenienti dagli altri Registri Regionali nel Registro Nazionale delle Malattie Rare, istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità.



I risultati del Centro Daccò

14.319	richieste di informazione al Centro	41	geni studiati
2.500	pazienti sottoposti ad analisi genetiche	1.180	lavori scientifici pubblicati su riviste internazionali
884	malattie rare codificate	620	ricercatori formati fino ad oggi
170	mutazioni genetiche trovate		

I laboratori di ricerca

Le linee di ricerca dei laboratori che hanno sede presso il Centro sono molteplici. Nel campo delle malattie rare, i ricercatori studiano i geni coinvolti nel loro sviluppo, in particolare per quanto riguarda le malattie rare associate a danno renale. L'identificazione delle alterazioni genetiche può infatti fornire un aiuto importante nello sviluppo di nuove terapie. Inoltre, i laboratori, che si avvalgono del supporto della Fondazione Ricerca Trapianti, hanno in corso studi di terapia cellulare e genica, di farmacocinetica e farmacogenomica rivolti al miglioramento del trattamento dei pazienti sottoposti a trapianto di organo.

La ricerca clinica

La presenza in un'unica sede di tutte le competenze necessarie per progettare e eseguire direttamente ricerche cliniche è un esempio unico. Medici, farmacologi, biostatistici, biologi, infermieri lavorano in stretta collaborazione per valutare lo stato di salute del paziente, raccogliere i dati degli studi e rielaborarli al fine di determinare in modo rigoroso l'efficacia di nuove strategie terapeutiche. Presso il day hospital vengono seguiti pazienti affetti da malattie rare, ma anche diabete e malattie renali croniche.

Aiutando la Ricerca Aiuti la Vita

I CONTRIBUTI CHE ENTI E PRIVATI CITTADINI OFFRONO ALL'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI SONO DEVOLUTI A INCREMENTARE I PROGRAMMI DI RICERCA PER LO STUDIO DELLE PIÙ GRAVI MALATTIE CHE AFFLIGGONO L'UOMO E A ISTITUIRE BORSE DI STUDIO PER I GIOVANI RICERCATORI CUI SARANNO AFFIDATE LE RICERCHE FUTURE.



**Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare
"Aldo e Cele Daccò"**

Villa Camozzi - 24020 Ranica (BG)
Tel. 035 45351 - Fax 035 4535371
www.marionegri.it
<http://villacamozzi.marionegri.it>
villacamozzi@marionegri.it