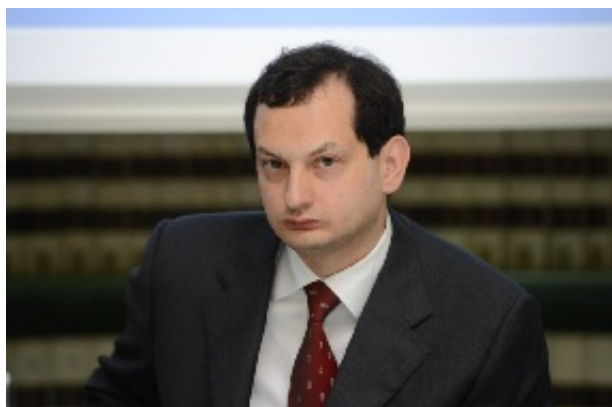




La denuncia dal Convegno “La ricerca genetica per combattere il linfedema ereditario: l’esperienza della MAGI Euregio” svoltosi a Bolzano il 23 novembre

Bolzano – Il linfedema è una patologia cronica e debilitante che affligge milioni di persone in tutto il mondo. Quasi la metà dei linfedemi è di origine primaria a base congenita (linfedema ereditario), dovuta ad una malformazione e conseguente malfunzionamento dei linfonodi e vasi linfatici: si tratta a tutti gli effetti di una malattia rara anche se non è inserita nell’elenco delle patologie esenti. Nonostante la grave disabilità causata da questa malattia, infatti, per la Sanità italiana ‘si tratta solo di un problema dermatologico’.

Di questa patologia, dei progetti di ricerca in corso e delle difficoltà – anche burocratiche – che questi pazienti devono affrontare si è parlato il 23 e 24 novembre scorso a Bolzano, in occasione del convegno “La ricerca genetica per combattere il linfedema ereditario: l’esperienza della MAGI Euregio” e dell’inaugurazione della nuova sede della cooperativa sociale MAGI Euregio.



Dott. Matteo Bertelli, Presidente di MAGI Euregio

MAGI, presieduta dal genetista Matteo Bertelli, è impegnata da anni nella ricerca genetica sul Linfedema, ed è oggi una delle protagoniste della rete di ricerca che riunisce laboratori di diagnosi, centri clinici e associazione di pazienti.

Al convegno MAGI hanno, infatti, partecipato anche il prof Sandro Michelini, direttore dell’Ospedale San Giovanni Battista di Roma e presidente della Società Europea di Linfologia; la prof.ssa Daniela Tavian del Laboratorio di Biochimica Cellulare e Biologia Molecolare presso l’Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano e il dott. Franco Forestiere, presidente dell’associazione SOS Linfedema.

“Il Prof. Michelini ha sviluppato la più ampia casistica nazionale riguardante il linfedema ereditario – spiega Bertelli, Presidente di MAGI Euregio – ed è in stretta collaborazione con lui che MAGI ha potuto aggiungere nuove informazioni sulla manifestazione clinica della malattia stessa.”

“Insieme all’Associazione SOS Linfedema e alla Rete Linfologica coordinata dal Prof. Michelini – prosegue Bertelli – vogliamo denunciare e risolvere un vero e proprio paradosso del Sistema Sanitario Nazionale, che riconosce ai malati italiani di linfedema le cure gratuite all’estero, mentre in Italia sono a completo carico del paziente”.

Il Ministero della Salute non riconosce, infatti, il linfedema come ‘patologia cronica invalidante e ingravescente’, come definita dall’OMS. Non la riconosce nemmeno tra le patologie rare, non avendola inserita nell’elenco ministeriale. Per questo l’associazione SOS Linfedema, vero e proprio punto di riferimento per tutti i pazienti italiani, sta sostenendo una protesta [lanciata pochi giorni fa via web](#) .

Una risposta è giunta dall’On. Sofia Amoddio, che da tempo si batte per le sorti dei pazienti affetti da linfedema. “Presso il Ministero della Salute abbiamo incontrato i funzionari ed il sottosegretario De Filippo – spiega Amoddio in una lettera resa pubblica durante il convegno – Da quell’incontro ne sono scaturiti altri, che hanno portato, finalmente, a redigere il documento sulle ‘Linee di indirizzo sui Linfedemi e Lipedemi’ in data 1 Luglio 2014. L’iter burocratico è sempre lento e farraginoso. So bene che gli oltre 500.000 malati non possono attendere le cure estremamente necessarie per vivere una vita sopportabile ed è per questo che non dobbiamo perdere la voglia di sperare e di lottare per il riconoscimento del corretto trattamento della patologia che superi le cure ambulatoriali che costituiscono soltanto tentativi senza effetto risolutivo.”

“Ricordo quando il Prof. Michelini mi parlò del Dr. Bertelli e del disegno ambizioso di fare rete nazionale nel campo della ricerca genetica sul linfedema – spiega Forestiere di SOS Linfedema – di lì in poi è stato un incontro di percorsi di buona volontà, di pura condivisione e solidarietà, molto rare come le patologie trattate. Grazie al lavoro della rete, oggi è possibile sperare in una terapia biologica, che possa curare i casi in cui sono stati riconosciuti i genoma testati. La disponibilità del test genetico può offrire al paziente una sorta di canale preferenziale per l’ottenimento dello status di invalido, fattispecie che difficilmente oggi viene riconosciuta ad un malato di linfedema, anche di elevata stadiazione. Sotto il profilo morale, l’attività della MAGI – conclude – rappresenta una delle poche speranze di una futura ‘cura certa’ per il linfedema, considerato che le terapie attuali riescono a migliorare la condizione del linfedemico ma non promettono la guarigione”.

INTERVISTE DI APPROFONDIMENTO

Prof. Sandro Michelini - Direttore dell'Ospedale San Giovanni Battista di Roma e presidente della Società Europea di Linfologia

“Il linfedema – spiega il Prof. Michelini - si origina per il parziale, mancato o alterato sviluppo di alcune componenti anatomiche del sistema linfatico e si estrinseca, dal punto di vista clinico, con incremento di volume delle zone affette (generalmente gli arti inferiori e/o superiori) che può portare anche a gradi estremi di disabilità. Può essere presente alla nascita (linfedemi connatali: 2-3% dei casi clinici) o insorgere entro le prime due decadi di vita (linfedema precoce: meno del 1-2% dei casi clinici) o dopo la seconda e fino alla quinta, sesta decade di vita (linfedema tardivo: 94-95% dei casi), magari a seguito di

un traumatismo che fa slatentizzare la situazione di equilibrio clinico precario.”

“In alcuni casi la patologia è associata ad altre più o meno gravi malformazioni (cosiddetti linfedemi sindromici: 1-2% dei casi); in altri è presente in altri membri dello stesso nucleo familiare (linfedemi familiari: 3-4% dei casi clinici), con trasmissione genetica di tipo mendeliano; ma nella maggior parte dei casi compare come unica o prevalente manifestazione clinica in soggetti che non presentano una familiarità accertata per l’affezione (linfedemi primari sporadici: oltre il 95% dei casi clinici). In molti di questi casi, nella genesi dell’affezione è chiamata in causa una mutazione genetica (indipendentemente dalle forme familiari o sporadiche) che è alla base dell’incompleto sviluppo anatomo-funzionale del sistema linfatico loco-regionale. Con il Laboratorio Magi abbiamo iniziato una fattiva collaborazione che ci ha portato, in pochissimo tempo, a collezionare una delle casistiche più consistenti a livello mondiale per cui siamo diventati punti di riferimento per le Linee guida mondiali, sull’argomento, delle principali società scientifiche specificamente interessate al problema. Alcuni pazienti hanno tratto giovamento dagli studi con riconoscimenti medico-legali che hanno facilitato la gestione dei loro quadri clinici e, soprattutto con la prevenzione di alcuni familiari (anche questi studiati) nei quali è stato possibile riconoscere uno stadio ‘pre-clinico’ della malattia ed instaurare una precoce ed importante prevenzione primaria.”

L’attività di ricerca di MAGI ha il compito di capire quanto possano essere dannose le mutazioni che sono state identificate nei pazienti, valutandone l’effetto sulla funzione della proteina FOXC2, fattore indispensabile per la formazione dei vasi linfatici. In questo modo è possibile definire, con un elevato grado di sicurezza, il minore o maggiore grado di patogenicità di una mutazione.

“Lo studio più importante, che ci vede in sintonia in una fattiva collaborazione, è proprio quello sui linfedemi primari familiari e sporadici – conclude l’esperto - Con MAGI abbiamo anche avviato dei protocolli di studio su altre patologie linfatiche e venose malformative sulle quali abbiamo filoni di ricerca genetica che ci auguriamo possano contribuire, in un futuro prossimo, a migliorare le capacità di diagnosi precoce, di prevenzione e di cura grazie anche alla collaborazione con équipe che si occupano di biologia molecolare (ai fini di una terapia correttiva di tipo farmacologico)”.

Prof.ssa Daniela Tavian - Laboratorio di Biochimica Cellulare e Biologia Molecolare, Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano

Le ricadute dei risultati della ricerca sono molteplici, come spiega la prof.ssa Daniela Tavian “Nell’immediato, i risultati emersi, consentono un’analisi molto accurata del danno molecolare presente nel paziente e della prognosi correlata. A medio termine, potrebbero portare ad una corretta valutazione del rischio associato all’insorgenza di tumore, consentendo un adeguato programma di prevenzione, poiché è stato ampiamente dimostrato il coinvolgimento del gene FOXC2 nei processi di trasformazione tumorale. Infine, le informazioni scientifiche di base acquisite sulla funzionalità della proteina potrebbero essere sfruttate per sviluppare protocolli terapeutici mirati”.

La dott.ssa Tavian sostiene che possa quindi esserci una relazione tra il linfedema ed il cancro: “E’ un’ipotesi che intendiamo verificare nei prossimi studi. Per ora è stato dimostrato che il gene FOXC2 risulta overespresso in vari tipi di tumore. Tra i pazienti con linfedema primario, ve ne sono alcuni che portano mutazioni nel gene FOXC2. I nostri studi funzionali hanno messo in luce che tra le mutazioni identificate, circa la metà determina una maggiore funzionalità della proteina. Questo è un dato

sorprendente da un punto di vista fisio-patologico e della ricerca. Da un punto di vista operativo, dobbiamo verificare se questa “particolare condizione genetica” sia correlata ad una maggiore suscettibilità neoplastica o meno. Se questa associazione verrà confermata, i pazienti avranno l’opportunità di essere inseriti in programmi di prevenzione adeguati”.

Dr.ssa Alice Bruson – ricercatrice laboratorio MAGI

“MAGI, anni fa, ha scelto di occuparsi della diagnosi genetica di questa patologia ‘dimenticata’ e questo ha fatto sì che sia, ad oggi, uno tra i pochi laboratori di genetica a livello europeo a fornire una diagnosi per questa condizione. Ha avuto l’intuizione – spiega Bruson - di trattare il linfedema come una qualsiasi malattia a carattere genetico e questo dato è fondamentale se si pensa che tale malattia non è inserita nella lista delle malattie genetiche del DM 279/2001. MAGI, a sostegno e in collaborazione con l’Associazione SOS linfedema, si batte ormai da anni affinché questa condizione cambi definitivamente. La strada è ancora in salita, ma qualche piccolo ma significativo risultato è stato ottenuto.

La collaborazione con numerosi centri di eccellenza italiani, in primis con il Presidente della Società Europea di Linfologia, il Prof. Sandro Michelini dell’Ospedale S. Giovanni Battista di Roma, una vera e propria istituzione a livello mondiale su questa patologia, ha permesso al laboratorio MAGI di raccogliere la più grande casistica italiana e una delle più consistenti a livello internazionale, pubblicando un articolo che ha avuto un grande impatto su tutta la comunità scientifica mondiale”.

“Il linfedema primario, patologia vascolare cronica evolutiva ed invalidante legata ad una alterazione congenita, può essere classificato sulla base dell’età d’insorgenza, della sede dell’edema, delle caratteristiche cliniche associate e delle sottostanti cause genetiche. Secondo le conoscenze attuali, sono almeno una ventina i geni potenzialmente coinvolti nell’eziopatogenesi del linfedema primario, ma solamente in 10 di questi sono state identificate mutazioni responsabili delle differenti condizioni primarie. Il laboratorio MAGI ha scelto di occuparsi dell’analisi genetica di tutte queste forme, mettendo a punto un pannello multigenico di ultima generazione in grado di analizzare contemporaneamente tutti i geni coinvolti. Rispetto al classico sistema di sequenziamento automatico secondo il metodo Sanger. L’introduzione di questo sistema NGS per la ricerca delle mutazioni ha permesso di incrementare significativamente la capacità di identificare il difetto genetico alla base della patologia. È bene precisare che la genetica del linfedema purtroppo è ancora per la maggior parte sconosciuta, ma si stanno facendo molti passi avanti e con questo nuovo sistema siamo riusciti ad aumentare la sensibilità diagnostica del test dal 6-8% al 15-20%. I risultati ottenuti confermano il coinvolgimento di tutti i geni candidati, alcuni più frequentemente mentre altri più raramente. Riguardo al tipo di mutazioni identificate, la nostra esperienza non ha permesso di evidenziare dei pattern ricorrenti o hot-spots mutazionali. Anzi, nella maggior parte dei casi sono state identificate mutazioni private e mai riportate in letteratura. In ogni caso, l’identificazione del difetto molecolare non solo è di enorme significato per il paziente e la sua famiglia (per la gestione dei casi pre-sintomatici, per l’accesso a trial clinici, ecc), ma è fondamentale anche dal punto di vista scientifico per una migliore e più ampia comprensione di questa patologia”.

Questi risultati, mostrati in numerosi congressi di rilevanza internazionale, come ad esempio il 24th Congresso della Società Internazionale di Linfologia, tutti gli ultimi convegni della European Society of Lymphology, il XXVIth World Congress of the International Union of Angiology ed altri ancora, hanno portato alla luce le basi genetiche di una malattia prima d’ora misconosciuta al pubblico. Grazie a questo apporto alla letteratura scientifica, MAGI è stata coinvolta assieme al Prof. Michelini, nella stesura del

paragrafo “Modern clinical genetics in Lymphedemas” dell’Enciclopedia Umana HUBI (Encyclopedia of Human Biology - Elsevier) per la descrizione delle attuali conoscenze genetiche sul linfedema e per la descrizione delle linee guida internazionali per la corretta diagnosi di questa malattia.

fonte: ufficio stampa