

■ ECCELLENZE Il laboratorio di Genetica del Gom di Reggio

«Con l'intelligenza artificiale individuamo prima le malattie rare»

di CATERINA TRIPODI

REGGIO CALABRIA-Dimenticate provette ed alambicchi vari e, proprio nell'appena trascorsa giornata mondiale delle malattie rare (che, non a caso si celebra in un giorno "raro" come il 29 febbraio e che negli anni non bisestili ricorre il 28 febbraio, ndr), facciamo una sorprendente scoperta: la Calabria è all'avanguardia nel settore della diagnostica genetica e non ha nulla da invidiare alle altre Regioni.

In particolare al Gom di Reggio Calabria, grazie a sofisticate strumentazioni e piattaforme che sfruttano da ben due anni l'intelligenza artificiale, si stanno facendo passi da gigante nella diagnostica delle MR.

A guidarci dentro questo delicatissimo segmento della medicina è **Corrado Mammi, Responsabile della UOSD Genetica Medica del Gom di Reggio Calabria**, che ci spiega con entusiasmo quanto questa "seconda rivoluzione genetica (dopo la scoperta del Dna)" che sta vivendo il settore grazie all'uso delle tecnologie AI accompagnate agli strumenti bioinformatici, sta cambiando lo scenario scientifico e sta rendendo il reparto, nel campo dell'indagine diagnostica, un fiore all'occhiello della sanità calabrese.

Ma prima di tutto va fatto un passaggio sullo scoglio più arduo per il malato raro: «La caratteristica specifica del "malato raro" è che proprio essendo raro ha difficoltà ad essere diagnosticato: la diagnosi è solo il primo step di qualunque percorso medico ma, nel paziente raro è quello più complesso, spesso i malati vanno incontro ad un'autentica odissea diagnostica».

Che stato di salute manifesta il piano regionale delle malattie rare?

«La regione Calabria si è dotata del piano regionale malattie rare 2024-26: la Calabria ha realizzato subito la rete secondo quanto previsto dal piano nazionale, ha costituito il coordinamento e ha creato subito la rete regionale con caratteristiche di hub e spoke (i tre ospedali hub che sono il Gom di Reggio, l'Annunziata di Cosenza e il Mater Domini Pugliese Ciaccio di Catanzaro). Il piano regionale delle M.R. mette a rete le risorse e fluidifica la gestione del paziente con uno sforzo organizzativo da parte delle strutture, sfrutta una rete collegata, fluida e perfettamente funzionante. Orgogliosamente possiamo dire che la Calabria in questo settore non ha nulla da invidiare alle altre Regioni».

Inoltre il reparto reggino nel settore della ricerca diagnostica è un'eccellenza: di cosa dispone in particolare?

«Reggio è il centro di genetica più importante della Regione per la diagnostica delle malattie genetiche. Disponiamo di un laboratorio di genetica molecolare che si è dotato delle ultime strumentazioni NGS (Next Generation Sequencing) o sequenziamento di seconda generazione che ci permette di studiare, dal 2020, ben 5500 geni in contemporanea su un singolo paziente con un unico test. Questo sistema di indagine risolve gran



Corrado Mammi, Responsabile della UOSD Genetica Medica del Gom di Reggio Calabria

parte delle problematiche diagnostiche delle malattie rare. A livello nazionale, è infatti dimostrato che queste strumentazioni permettono di fare diagnosi nel 50 per cento dei malati rari perché è cambiata la filosofia del test. Prima avevamo il sequenziamento tradizionale di Sanger che ci permetteva di studiare un gene o parte di un gene e quindi dovevamo avere prima il sospetto di quella specifica malattia rara, oggi invece la filosofia è totalmente mutata. Si parte senza ipotesi sulle patologie, si esegue il test sui 5500 geni e si va a vedere se i geni che risultano alterati possono essere responsabili di quel fenotipo clinico che riconduce ad una specifica malattia».

E cosa succede?

«Subito dopo parte la diagnosi con gli strumenti bioinformatici, si analizzano tutte le varianti genetiche su questi 5.500 geni si arriva ad una cinquantina di varianti, una delle quali potrebbe essere causa di quella malattia».

Quindi queste piattaforme Ngs sono tra le più avanzate, snelliscono sensibilmente la ricerca diagnostica e riducono il calvario di un paziente in cerca di risposte?

«Sì e sono proprio quelle che abbiamo la fortuna di utilizzare al Gom di Reggio Calabria. Queste sofisticate strumentazioni sono state acquistate con fondi regionali per la "rete tumori rari" ed anche attraverso un bando del Piano ope-

rativo salute (Pos), traiettoria 3, con biomarcatori molecolari che vede azienda capofila il "Pascale" di Napoli».

Ma come fa un paziente calabrese che sospetta una patologia rara ad attivare tutti i meccanismi che portano all'individuazione della patologia: quale è la procedura?

«Effettuiamo

diagnosi e diagnosi precoci grazie all'esoma clinico (un programma attivo solo presso la Genetica di Reggio). A questi esami diagnostici il paziente accede gratuitamente attraverso una semplice impegnativa del medico curante con il codice di esenzione R99 (sospetto malattia rara) riportato direttamente dal medico di famiglia. Questa modalità, del tutto gratuita, costituisce anche un canale preferenziale di prenotazione direttamente in reparto. Le possibilità diagnostiche dell'esoma clinico sono così efficaci che riceviamo campioni da processare anche da Cosenza e da Catanzaro. E grazie al servizio sanitario nazionale tutto il percorso diagnostico è gratuito».

Una volta accertata la malattia rara cosa accade? Il paziente come viene preso in carica dal servizio sanitario nazionale?

«Si emette la certificazione della malattia rara, con il codice di esenzione specifico. Verrà indicato il centro di riferimento su scala regionale che lo prende in carico, sempre gratuitamente. Secondo il piano regionale, ogni malattia rara ha il proprio centro di riferimento in Regione, e se qualche malattia non ha ancora un centro di riferimento, sarà assegnato all'unità operativa di regione più vicina al malato. Al centro di riferimento gli sarà assegnato un piano terapeutico assistenziale personalizzato, in cui è riportato tutto ciò di cui il malato ha bisogno (in ter-

LA SCHEDA

Che cosa sono e quanto incide "l'odissea" diagnostica

Una malattia rara per definizione colpisce meno di 5 persone su diecimila e proprio per questo viene collocata in un ambito di relativo interesse da parte di chi fa ricerca, dalle istituzioni e dall'opinione pubblica rispetto ai grandi numeri. Nel mondo, però, sono oltre 300 milioni le persone colpite nel mondo.

Si conoscono tra le 6mila e le 8mila malattie rare, molto diverse tra loro ma spesso con comuni problemi di ritardo nella diagnosi, mancanza di una cura, carico assistenziale. Esiste un altro aspetto che accomuna le malattie rare: la loro origine genetica. Oltre il 70% delle patologie rare pare sia determinato da una mutazione genetica. Molte altre condizioni sono acquisite e il meccanismo genetico che porta alla comparsa della malattia è conosciuto: ad esempio sono rare molte malattie autoimmuni. Per altre la causa è



Il robot preparatore sequenziatore Ngs utilizzato al reparto di genetica del Gom di Reggio Calabria

ancora sconosciuta. Spesso le malattie rare sono gravi, per lo più croniche e ad andamento progressivo: la maggior parte di esse sono presenti già alla nascita o si manifestano nella prima infanzia, ma sono numerose quelle che esordiscono in età adulta. In Italia dal 2000 c'è una legislazione ad hoc.

mini di farmaci e di ausili). Sarà preso in carico da una delle unità operative di riferimento all'interno delle quali sono stati definiti preventivamente anche i case manager infermieristici, cioè gli infermieri di riferimento. Nel frattempo, i centri di Malattie rare si rapportano con l'Asp per la gestione a livello territoriale del malato raro. Le Asp dovrebbero comunicare dei case manager di riferimento negli ospedali spoke perché uno dei principi su cui si basa il piano sanitario nazionale è che il paziente con malattia rara possa essere curato nell'ospedale più vicino a casa propria».

Dopo la certificazione della malattia rara ed il piano terapeutico assistenziale personalizzato c'è l'inserimento del paziente nel registro regionale delle Malattie rare....

«Sì è uno step importantissimo step: il paziente viene inserito nel registro malattie rare regionale che è collegato con quello nazionale (ogni anno in Italia vengono registrati 20 mila pazienti). In pratica un censimento dei malati rari seguiti e presi in carico dalla sanità regionale che affluisce nel bacino più grande del registro nazionale delle Malattie rare».

L'applicazione dell'esoma clinico vi sta dando grosse soddisfazioni diagnostiche in generale ma l'utilizzo in alcuni reparti in particolare vi rende ancora più orgogliosi del vostro lavoro

«Sì in particolare stiamo avendo risultati positivi ottimi in ambito pediatrico e persino neonatologico. Insieme a Isabella Mondello primario di Neonatologia al Gom applichiamo l'esoma clinico al dna dei cosiddetti "neonati critici", quelli che presentano fin da subito disturbi neurologici e malformazioni congenite. Siamo riusciti a diagnosticare con l'esoma clinico due specifiche malattie rare su altrettanti neonati che presentavano problemi clinici con grave compromissione neurologica ma non avevano ancora una diagnosi: si tratta della "Pura syndrome" (con dismorfie facciali e coinvolgimento neurologico) e della "Pacs1" (coinvolgimento neurologico). Siamo anche laboratorio di riferimento per tutte le indagini genetiche oncematologiche richieste dall'UOC di ematologia centro trapianti midollo osseo ed oncoematologia pediatrica. Anche in questi casi applichiamo le tecniche Ngs con cui studiamo circa un centinaio di geni che possono essere coinvolti nella malattia. Una volta identificata la mutazione specifica (il driver) che guida lo sviluppo della malattia possono essere utilizzati dei farmaci target per quella specifica mutazione e si rientra nel quadro della medicina personalizzata. Tutto lo studio genetico delle malattie oncematologiche viene eseguito qui a Genetica».

Perché è utile la diagnosi così precoce delle malattie rare?

«Perché anziché perdere tempo nella ricerca della diagnosi, grazie alle potenzialità dell'esoma clinico abbiamo una diagnosi precoce che ci consente di mettere in atto il prima possibile, proprio quando ancora il bimbo è in fasce, tutti i presidi di cura o riabilitativi necessari ad ottenere la massima potenzialità del bambino. Oltre ad avviare un trattamento specialistico precoce, anche la famiglia avverterà un minore disagio psicologico sapendo cosa ha effettivamente il proprio bimbo, e potrà assisterlo il prima possibile nel migliore dei modi».

Viste le difficoltà diagnostiche e l'ampio ventaglio delle MR, è possibile anche in questo settore fare screening di prevenzione?

«Ci muoviamo nel settore prenatale da oltre vent'anni. Il Gom è infatti l'unico centro calabrese di diagnosi prenatale mediante amniocentesi. Tutti i prelievi effettuati in ogni provincia e città della Calabria vengono mandati e processati a Reggio».

■ I DETTAGLI Se non curata può sfociare in amiloidosi

Quella tipica che colpisce i calabresi è la febbre mediterranea familiare

Dal registro regionale malattie rare si evince con particolare incidenza qualche patologia specifica, che pur nella sua rarità, vede portatori proprio i cittadini calabresi?

«Una sola. Si tratta della febbre mediterranea familiare (FmF) dovuta ad una alterazione del gene Mefv, E' una patologia molto frequente tra popolazioni medio-orientali e la nostra area quella dello Stretto e della Sicilia orientale sono state oggetto migliaia di anni fa a massicce migrazioni di popolazioni

mediorientali. La Fmf comporta febbri periodiche inspiegabili che durano dai due ai tre giorni e che vanno via senza alcun trattamento farmacologico. Si tratta di febbri ricorrenti che possono verificarsi anche ogni mese. E' una malattia rara i cui sintomi non vanno assolutamente sottovalutati perché, se non diagnosticata e curata, sfocia nella ben più grave "amiloidosi renale" e nell'insufficienza renale.

La Fmf è una malattia infiammatoria, provoca infiammazioni senza causa: se si tratta con

un farmaco comune come la colchicina, sparisce l'infiammazione ed anche il rischio di amiloidosi, patologia pericolosa diventata sempre più diffusa in Calabria. Recentemente abbiamo individuato la più anziana paziente con amiloidosi. La signora di 86 anni, in fase di anamnesi, nel ricordare la sua lunga e sana vita ha rammentato però che, mensilmente veniva colpita per qualche giorno da febbri ricorrenti. Si trattava proprio della febbre mediterranea familiare».