



PROGRAMMA TELETHON PER LE MALATTIE SENZA DIAGNOSI

(dati aggiornati al 31/12/22)

Nonostante i numerosi sforzi della comunità medico-scientifica e i progressi nell'analisi del DNA, **esistono ancora migliaia di malattie genetiche rarissime e con cause sconosciute che restano non diagnosticabili.** Per le famiglie con bambini affetti da queste malattie, la sfida è ancora più drammatica: l'assenza di una diagnosi implica non soltanto un profondo stress emotivo, ma anche una grande incertezza su come e quanto velocemente la malattia evolverà. Inoltre, la malattia sconosciuta non può essere compresa, né si può sperare in eventuali trattamenti farmacologici o sperimentali in corso di sviluppo.

Per questo, Fondazione Telethon ha avviato, nel 2016, il programma Malattie Senza Diagnosi (UDP), finalizzato all'identificazione della diagnosi in pazienti, prevalentemente in età infantile, con malattie di origine genetica non ancora diagnosticate.

L'attività di ricerca per la definizione della diagnosi viene gestita dall'Istituto Telethon di genetica e medicina (Tigem) di Pozzuoli, grazie all'utilizzo di tecnologie di sequenziamento del Dna di ultima generazione (NGS). Il Tigem ha anche il ruolo di coordinamento dell'intero Programma, che vede la collaborazione di una rete di **18 centri clinici** di riferimento per la genetica medica distribuiti in tutta Italia. Avviato con un orizzonte di tre anni (quindi, con scadenza 2019), dopo una prima proroga di un anno, nel 2020 è stata presentata un'ulteriore richiesta di rinnovo. Dopo un processo di valutazione con peer-review, il Programma è stato rifinanziato. Ad oggi l'investimento complessivo nel programma è di circa **3 milioni di euro**.

I pazienti considerati senza diagnosi, dopo la valutazione clinica vengono indirizzati all'analisi genetica mediante sequenziamento del DNA dell'esoma, che corrisponde alla regione codificante e altamente informativa del genoma umano. Per aumentare le probabilità di successo nell'identificazione delle varianti del DNA (mutazioni) associabili al quadro clinico (fenotipo), oltre al paziente vengono sottoposti a sequenziamento dell'esoma anche i genitori ed eventuali fratelli o parenti sani. L'analisi genetica è condotta presso il Tigem su campioni di DNA isolato da sangue, previo consenso informato degli interessati. Combinando il sequenziamento di nuova generazione del Dna (Next Generation Sequencing, o NGS) con un'approfondita caratterizzazione clinica, i medici e ricercatori coinvolti condividono i risultati ottenuti con la comunità scientifica internazionale mediante l'utilizzo di piattaforme informatiche: questo aumenta le probabilità di identificare possibili altri pazienti nel mondo con lo stesso profilo clinico e ampliare ulteriormente le conoscenze sulla malattia.

Per assicurare gli standard Telethon di eccellenza, rigore e merito, **il progetto è stato sottoposto alla valutazione da parte di una commissione medico-scientifica internazionale** ad hoc. Il flusso di lavoro adottato schematizzato sottopone il programma Telethon a un livello di qualità pari a quello dei programmi internazionali più avanzati in corso in paesi come Usa, Canada e Giappone.

Il paziente che volesse accedere al programma deve contattare il proprio medico di riferimento, il quale attraverso una piattaforma web dedicata accessibile dal sito di Fondazione Telethon può segnalare il caso che sarà esaminato e smistato verso uno dei centri clinici coinvolti.

Dopo una prima valutazione, i pazienti considerati avviabili al programma sono convocati per una visita presso uno dei centri clinici. Viene data una **priorità di accesso al programma in base alla gravità e alla complessità della malattia, all'età di insorgenza e alla storia familiare.**



In alcuni casi l'analisi genetica per sequenziamento **non è necessaria, laddove la visita consenta di arrivare a una diagnosi grazie al confronto tra gli esperti coinvolti e all'esecuzione di test ulteriori suggeriti dalla valutazione congiunta**. La decisione finale sull'inserimento dei pazienti nel programma di sequenziamento viene presa nel corso di riunioni periodiche tra i centri clinici coinvolti. In ogni caso, la famiglia e il medico di riferimento sono sempre informati della decisione presa e delle motivazioni al riguardo.

Dal 2016, nell'ambito del programma del Tigem sono stati analizzati e refertati **830 casi**. In **circa la metà dei casi – 411 in totale** - è stato possibile **arrivare a una diagnosi**. Quando invece l'analisi con il sequenziamento non è stata risolutiva, i dati dei pazienti sono stati comunque inseriti in un database internazionale: grazie al continuo confronto con la comunità scientifica internazionale e con il progredire delle conoscenze è possibile che in futuro si possa arrivare a una diagnosi anche nel loro caso. Gli altri casi sono invece ancora in fase di studio.

Complessivamente sono **47 gli articoli di ricerca** dal programma.