

**LEGGE REGIONALE 10 dicembre 1996, n.37****Integrazione legge regionale 3 aprile 1995, n. 9 recante: "Piano Sanitario Regionale 1995-1997" - Azione programmata per l'assistenza, diagnosi, studio e ricerca delle patologie neurogenetiche***IL CONSIGLIO  
REGIONALE**Ha  
approvato**IL COMMISSARIO  
DEL GOVERNO**Ha apposto il  
visto**IL PRESIDENTE  
DELLA GIUNTA REGIONALE**Promulga*

la seguente legge:

*Art.  
1*

1. All'articolo 20, comma 1 della legge regionale 3 aprile 1995, n. 9 è aggiunta, tra le Azioni programmate, la lettera s) con il seguente oggetto: "assistenza, diagnosi studio e ricerca delle patologie neurogenetiche", che è approvata e fa parte integrante, come allegato, della presente legge.

*Art.  
2*

1. All'onere finanziario derivante dalla presente legge si farà fronte con i fondi del Servizio Sanitario Regionale, Capitolo 4211103 - parte corrente destinazione indistinta del Bilancio di previsione della Regione Calabria 1996 che presenta la necessaria disponibilità.

*Allegato "s" Azione  
programmata**ASSISTENZA,  
DIAGNOSI, STUDIO E RICERCA DELLE  
PATOLOGIE NEUROGENETICHE***1. Introduzione**

Le malattie genetiche che compromettono il Sistema Nervoso Centrale e Periferico sono un rilevante problema di sanità pubblica, data la gravità e la mancanza di terapie per la maggior parte di esse. L'avanzamento delle tecnologie e la nascita della biologia molecolare hanno però concretamente contribuito alla identificazione delle cause aprendola strada a possibili strategie terapeutiche.

La Calabria è il terreno ideale per lo studio di queste patologie, ritrovandosi contemporaneamente e straordinariamente insieme una serie di condizioni favorevoli.

La popolazione calabrese, pur etnicamente varia nella sua strutturazione, è stata di fatto negli ultimi secoli relativamente stabile. Si sono verificate molte emigrazioni ma poche immigrazioni e ciò ha fatto sì che il pool genico della popolazione calabrese sia rimasto costante nel tempo. Questo fenomeno, unitamente alle caratteristiche geografiche della Regione, ha favorito una "consanguineità" di popolazione, tale da dar luogo alla comparsa di malattie geniche recessive, anche rarissime (Ceroidlipofuscinosi, Polineuropatie sensomotorie ereditarie, Mucopolisaccaridosi, etc.).

Anche patologie dominanti, che non risentono della consanguineità di popolazione, presentano tuttavia "addensamenti" in Calabria: Malattia di Alzheimer ereditaria, Atassia Cerebellare di tipo 1 (ADCA), Demenze Cortico- Sottocorticali, Neurofibromatosi, Sclerosi Tuberosa.

Esistono, inoltre, zone in cui sono presenti "addensamenti" di psicosi maggiori (Schizofrenia, Psicosi Maniaco Depressiva).

La causa è probabilmente legata, ancora una volta, alle caratteristiche della Regione: la difficoltà delle vie di comunicazione ed il relativo isolamento della popolazione hanno prodotto un meccanismo noto in genetica come "effetto fondatore", per cui i discendenti di un individuo affetto, vissuto in epoche remote, sono ancora oggi tutti vicini geograficamente.

L'elevata concentrazione di patologie rare, quindi, la popolazione relativamente stabile, unite alla buona conservazione di

archivi di Ufficio di Stato Civile e Parrocchiali, in alcune zone già dal 1500, rendono la Calabria unica e preziosa per gli studi di genetica delle malattie del Sistema Nervoso.

La rapida urbanizzazione, lo sviluppo di reti di comunicazione viarie più efficienti e la graduale scomparsa di una cultura contadina, che ha caratterizzato nei secoli la Calabria, porterà nel tempo alla perdita delle caratteristiche genotipiche della popolazione calabrese. I gruppi etnici presenti oggi nella regione rappresentano un patrimonio prezioso per lo studio delle malattie eredo-famigliari così come in precedenza gli Amish della Pennsylvania, gli Ebrei Askenazy, la popolazione Finlandese.

## 2. Finalità

Le malattie genetiche rappresentano

un modello unico per lo studio delle cause di numerose patologie sia familiari che acquisite. Lo sviluppo di nuove metodologie di studio, principalmente di biologia molecolare, ha permesso la comprensione dei meccanismi patogenetici di numerose malattie geniche, la identificazione dei geni responsabili e delle alterazioni molecolari e biochimiche alla base di tali patologie. Ciò ha reso possibile la diagnosi precoce di malattie la cui identificazione precedentemente richiedeva l'instaurarsi di un quadro sintomatologico e semeiologico completo.

La conoscenza del difetto molecolare e la disponibilità di tecniche diagnostiche di elevata sensibilità e specificità permette lo screening precoce dei soggetti a rischio di ammalare e la possibilità di intervenire in fase presintomatica e di operare una efficace prevenzione nelle patologie ad esordio neonatale.

La metodologia impiegata per l'identificazione del locus genico responsabile di una malattia monogenica si basa essenzialmente su studi di linkage che dimostrano la cosegregazione di polimorfismi genetici con la malattia.

Da questa informazione si ottiene la localizzazione cromosomica grossolana del locus implicato da cui con strategie di "clonaggio posizionale" si arriva all'identificazione e dal sequenziamento del gene responsabile.

Studiando la cascata di

eventi che dal gene alterato provoca la malattia, è teoricamente possibile intervenire con strategie terapeutiche atte a bloccare il processo patogenetico. Infine con il crescente perfezionamento delle tecniche di ingegneria genetica si può arrivare a sostituire o affiancare il gene mutato con una copia normale e funzionante (terapia genica).

La base di intervento della biologia molecolare è costituita dagli ampi pedigrees, estesi sia in orizzontale (elevato numero di affetti contemporaneamente viventi) che in verticale (elevato numero di generazioni ricostruite), tali da fornire significatività statistica allo studio di linkage. Quando poi, come in Calabria, sia fortemente probabile l'origine comune dei vasti pedigrees ricostruiti, è possibile identificare il gene tramite lo studio degli aplotipi (linkage disequilibrium).

Il progetto si inserisce quindi nelle linee attualmente in grande sviluppo nella ricerca internazionale proponendo di isolare e studiare gli ampi pedigrees

calabresi in cui segregano malattie ereditarie e su cui sia possibile effettuare studi di epidemiologia genetica, genetica formale, molecolare e biochimica al fine di prevenire e curare le patologie suddette.

La Regione Calabria ha quindi la possibilità di assumere un ruolo trainante nel campo della assistenza e della ricerca scientifica neurogenetica internazionale.

Tramite l'utilizzazione della propria memoria storica la Calabria può contribuire alla individuazione delle cause e al trattamento di patologie altamente invalidanti per le quali, con le tecnologie offerte dalla genetica molecolare, si aprono nuove strategie terapeutiche.

## 3. Strutture esistenti

Nella Regione non esiste una struttura assistenziale centralizzata cui afferiscano le patologie neurogenetiche. Il materiale biologico (DNA) proveniente da pazienti affetti da patologie rare è da sempre stato inviato in centri nazionali o internazionali, con il frequente risultato di "perdere" il rapporto indispensabile tra clinica e genetica molecolare. Gli studi di linkage per l'identificazione dei geni hanno infatti necessità di un aggiornamento clinico costante, è indispensabile conoscere cioè il rischio genetico di un individuo e il suo status clinico (malato/sano) nei vari momenti della sua vita, dalla nascita fino all'età senile.

Le collaborazioni nazionali e internazionali, validissime sul piano culturale e scientifico tendono a volte a risentire dell'assenza di questa stretta interazione.

Lo studio delle patologie neurogenetiche è stato finora affidato più all'inventiva dei singoli che non ad iniziative "istituzionali". E in questo senso che si colloca il lavoro del gruppo di Lamezia Terme (Bruni, Montesi), riconosciuto e finanziato dal Consiglio Nazionale delle Ricerche dal 1984 con l'istituzione di una Unità Operativa (U.O.), afferente al Progetto Strategico per il Mezzogiorno: Network per la raccolta di materiale biologico negli studi di biologia molecolare del Sistema nervoso.

Dal 1981, in collaborazione con l'Ospedale della Salpetriere di Parigi, ha inizio lo studio clinico, genetico

formale ed epidemiologico della Malattia di Alzheimer genetica. La malattia è generalmente rara, ma in Calabria sono stati identificati molti casi ad esordio giovanile, ricondotti in oltre dieci anni di lavoro a poche famiglie.

L'originale metodo di studio (clinico genealogico) consente negli anni la ricostruzione di enormi alberi genealogici (alcuni risalenti fino al 1600), in cui è possibile seguire le linee di trasmissione della malattia e stabilire in termini probabilistici lo stato di affezione di soggetti vissuti nei secoli passati.

Tale lavoro, unico al mondo, ha sempre suscitato l'interesse della comunità scientifica internazionale, stimolando un sempre maggior numero di collaborazioni, e rendendo il gruppo di Lamezia punto di riferimento per lo studio della Malattia di Alzheimer. Lo studio ha prodotto il grande, recentissimo risultato della identificazione e clonazione del gene AD3 responsabile del 70 per cento delle forme familiari di MA ad esordio precoce (Sherrington et al. 1995).

Negli anni a seguire, la ricerca si è sempre più caratterizzata come studio di epidemiologia genetica e moltissime altre sono state le patologie ereditarie studiate con lo stesso metodo e per le quali sono ancora in corso gli studi di biologia molecolare.

#### 4. Strategia

Da quanto detto finora emerge l'importanza della creazione di un Centro Regionale di Neurogenetica cui possano afferire i pazienti affetti da malattie ereditarie del Sistema Nervoso provenienti dal territorio calabrese. Gli obiettivi del Centro possono essere schematizzati in tre gruppi, realizzati da tre settori cooperanti:

##### Obiettivo 1

Settore clinico-genetico epidemiologico

A - Identificazione delle famiglie con patologie genetiche

B - Diagnosi

C - Epidemiologia

D - Informatizzazione

E - Genetica formale

##### Obiettivo 2

Banca di DNA e Tessuti Biologici

A - Acquisizione e conservazione di materiale biologico proveniente dalle famiglie identificate

##### Obiettivo 3

Laboratorio di genetica molecolare e Terapia genica

A - Ricerca delle anomalie geniche (se non note)

B - Diagnosi molecolare

C - Terapia genica

D - Protocolli riabilitativi

L'articolazione e l'organizzazione sarà definita con provvedimento della Giunta regionale, previa intesa da raggiungere con l'Azienda Unità Sanitaria Locale n. 6 di Lamezia Terme, l'Università degli Studi di Reggio Calabria - Facoltà di Medicina e Chirurgia di Catanzaro, l'Associazione per la ricerca neurogenetica di Lamezia Terme e altri soggetti pubblici e privati interessati.

#### 5. Organizzazione e strutturazione

Per raggiungere gli obiettivi esposti nei precedenti punti sarà costituito, con provvedimento della Giunta regionale, un Comitato Tecnico Scientifico, che durerà in carica 5 anni e sarà così composto:

- a) l'Assessore regionale alla sanità, o suo delegato, con funzioni di Presidente;
- b) il Direttore di cattedra e U.O. di Neurologia della Facoltà di Medicina di Catanzaro;
- c) un membro esperto designato dalla Facoltà di Farmacia di Catanzaro;
- d) un rappresentante dell'Azienda U.S.L. n. 6 di Lamezia Terme;
- e) il Direttore del Centro, quando nominato.

#### 6. Locali e personale

I locali idonei a contenere tutta l'attività del Centro saranno messi a disposizione, tramite apposita convenzione, dall'Azienda U.S.L. n. 6 di Lamezia Terme, che assicurerà anche il personale operante nel settore. Detto personale se trasferito da altre U.S.S., nel centro, dovrà essere sostituito. La scelta ricade sull'Azienda U.S.L. n. 6 per la presenza dell'equipe già operante nello specifico campo, oltre che per la centralità regionale.

#### 7. Supporto clinico e strumentale

Il supporto

clinico e strumentale per la diagnosi sarà offerto, tramite apposita convenzione, dal Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università degli Studi di Reggio Calabria Facoltà di Medicina di Catanzaro, che assicurerà anche un "turn-over" di specializzandi.

#### 8. Supporto per la ricerca e l'assistenza

L'Associazione per la Ricerca Neurogenetica di Lamezia Terme, non ha fini di lucro, sorta con lo scopo di supportare la ricerca e l'assistenza nel campo delle malattie neurologiche genetiche, fornirà, tramite apposita convenzione, le attrezzature minime necessarie per attivare la prima fase del progetto.

L'Associazione, inoltre, sarà di aiuto all'opera di sensibilizzazione e informazione della popolazione".

La presente legge regionale sarà pubblicata nel Bollettino Ufficiale della Regione. E

fatto obbligo, a chiunque spetti, di osservarla e farla osservare come legge della Regione Calabria.

Catanzaro, 10 dicembre 1996

Nisticò

---