PUBBLICAZIONE: NCF Notiziario Chimico Farmaceutico
PAESE: ITA
TIPOLOGIA: Print
AVE: €9958.60
REACH: 15148
AUTORE: Giuliana Miglierini
PAGINA: 46,47,48,49,50
SUPERFICE: 493.00 %
> 1 novembre 2026 alle ore 0:00



La voce del paziente

Giuliana Miglierini - PhD, giornalista scientifica

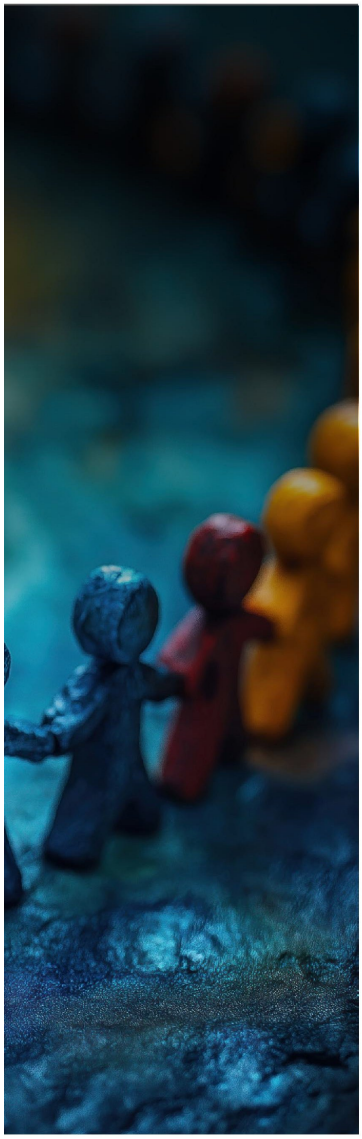
Associazioni collaborare nella ricerca contro le malattie rare

La centralità del paziente non si esprime soltanto nella partecipazione ai processi decisionali o nella valutazione degli esiti di cura. In alcuni contesti, infatti, le organizzazioni che rappresentano i malati arrivano a svolgere un ruolo attivo nella costruzione dell'innovazione. Il caso dell'Associazione cblC rappresenta un esempio concreto di questo percorso



Onclusive
Tutti i diritti riservati
https://onclusive.com/en-gb/talk-to-us/

PUBBLICAZIONE: NCF Notiziario Chimico Farmaceutico
PAESE: ITA
TIPOLOGIA: Print
AVE: €9958.60
REACH: 15148
AUTORE: Giuliana Miglierini
PAGINA: 46,47,48,49,50
SUPERFICE: 493.00 %
> 1 novembre 2026 alle ore 0:00



C'è un valore aggiunto che può essere apportato dalle associazioni di pazienti affetti da malattie rare e dalle loro famiglie che spesso non viene considerato: riguarda la possibilità di collaborare a un processo di ricerca volto a individuare nuovi interventi terapeutici. Esemplificativo in tal senso è il caso dell'Associazione Italiana Acidemia Metilmalonica con Omocistinuria di tipo cblC, che finanzia per un importo di 150 mila euro un progetto di ricerca volto alla messa a punto di una nuova terapia enzimatica per questa malattia rara dovuta a un difetto del metabolismo della vitamina B12 (NdR, si vedano i dettagli nell'articolo a seguire).
Il progetto è coordinato dalla Fondazione Toscana Life Sciences e realizzato in collaborazione con la Sezione di Biofisica del CNR di Palermo, l'Università di Ferrara e si appoggia, come centro clinico, alla Clinica De Marchi, IRCCS Policlinico di Milano. Vede coinvolta la Mass Spectrometry Unit di TLS con la ricercatrice Laura Tinti in qualità di Principal investigator. Ne approfondiamo genesi e obiettivi insieme ad **Alessandro Costetti**, medico e presidente dell'Associazione cblC.

Una scelta lungimirante

L'Associazione cblC è nata nel 2017 dall'iniziativa di sette soci fondatori e cinque famiglie di pazienti, restando fin dall'inizio una realtà monomalattia. «È stata una scelta estremamente lungimirante nell'ottica di riuscire a concentrare il più possibile gli sforzi



Alessandro Costetti,
presidente Associazione cblC

in un'unica direzione - sottolinea il presidente Costetti - Nel caso delle associazioni multi-malattia, infatti, la frammentazione degli interessi può portare a perseguire pochi obiettivi comuni, che spesso non hanno un orizzonte temporale lungo. Più si va verso traguardi ambiziosi, più le differenze tra le patologie si demarcano maggiormente, comportando obiettivi diversi e talvolta distanti tra loro: travalicare questi ostacoli per arrivare a una visione comune non è assolutamente scontato». La micro-associazione nata nel 2017 ha quindi iniziato a raccogliere informazioni e a formarsi per diventare sempre più in grado d'interagire con il mondo scientifico. «Inizialmente, abbiamo ricevuto molto aiuto dall'Ospedale Bambin Gesù di Roma, in particolare dal dottor Dionisi. L'anno prossimo diventiamo "maggiorenni", festeggeremo i dieci anni dalla fondazione e potremo così avere rappresentanza diretta come associazione sui tavoli amministrativi. In dieci anni siamo cresciuti in modo esponenziale, oggi contiamo centoventi soci e rappresentiamo più di cento casi, un numero estremamente impor-

Onclusive Tutti i diritti riservati https://onclusive.com/en-gb/talk-to-us/

PUBBLICAZIONE: NCF Notiziario Chimico Farmaceutico
PAESE: ITA
TIPOLOGIA: Print
AVE: €9958.60
REACH: 15148
AUTORE: Giuliana Miglierini
PAGINA: 46,47,48,49,50
SUPERFICE: 493.00 %
> 1 novembre 2026 alle ore 0:00



Identikit della malattia

L'acidemia metilmalonica con omocistinuria di tipo cblC, malattia monogenica a trasmissione autosomica recessiva, è conseguente alla mancata funzionalità della proteina MMACHC. Si tratta dell'enzima fondamentale che trasforma le forme inattive della vitamina B12 nelle sue forme attive; in sua assenza, si possono accumulare metaboliti tossici e si ha l'interruzione dei cicli metabolici che coinvolgono la vitamina B12. «Ne risultano tutta una serie di problematiche a livello sistemico di natura neurologica, con ritardi cognitivi e di sviluppo, e di natura fisica, con ritardi di sviluppo muscolare - spiega Alessandro Costetti - Tanti pazienti presentano anche problematiche oculari, in particolare una forma di maculopatia tipica della cblC simile alla retinite pigmentosa avanzata e per la quale ancora non si conosce una cura definitiva, né un meccanismo patogenetico chiaro». A partire dal 2017, l'Italia ha avviato un programma di *screening* neonatale per l'individuazione precoce della malattia, che vede attualmente circa una quindicina di nuove diagnosi l'anno. Il presidente dell'Associazione cblC sottolinea come questo passo sia risultato molto importante non solo a livello di diagnosi della malattia, ma anche di prognosi. «Lo *screening* ha permesso di avere un'idea reale dei numeri: prima che iniziasse, le diagnosi erano tre-quattro l'anno, i casi non erano riconosciuti e i bambini morivano nel giro di pochissime settimane dalla nascita a causa della patologia. Sopravvivevano solo quelli con una penetranza incompleta, che non manifestavano un fenotipo tanto grave da portare a morte in poco tempo oppure quelli che, per pura casualità, nascevano in centri di riferimento formati a riconoscere patologie metaboliche rare come questa. A livello prognostico, disponendo di una diagnosi precoce prima che si manifesti l'acidosi e quindi vi siano manifestazioni cliniche e introducendo subito la terapia, si riesce ad abbattere questa problematica. I bambini diagnosticati con lo *screening* hanno, di fatto, un'autonomia più forte. Unica eccezione a questo miglioramento è proprio la maculopatia, che procede in modo indipendente da quando viene diagnosticata. Si può quindi parlare di due fasi nette della malattia: prima e dopo lo *screening* neonatale, sono proprio pazienti diversi».

tante per un'associazione monomalattia di una malattia rara», racconta Alessandro Costetti. L'Associazione cblC è così diventata un imprescindibile punto di riferimento per le famiglie dei pazienti affetti da acidemia metilmalonica con omocistinuria di tipo cblC non solo in Italia, ma anche a livello internazionale. «Qualche tempo fa, ad esempio, mi ha contattato una mamma spagnola a cui era stato dato il nostro contatto direttamente dal National Institute of Health americano. Siamo diventati il primo caso al mondo di associazione di pazienti direttamente coinvolta nella stesura delle linee guida della patologia. Tutto questo è stato possibile perché siamo concentrati su un unico obiettivo: è stata una scelta difficile all'inizio, ma sicuramente vincente sul lungo periodo». Per la cronaca, l'articolo sulla prima revisione delle linee guida mondiali per la diagnosi e il trattamento dei difetti della rimetilazione, tra i quali la cblC è la forma numericamente più rappresentata, è stato pubblicato a giugno 2026 sul *Journal of Inherited Metabolic Disease* e vede anche Alessandro Costetti tra gli autori, in rappresentanza dell'Associazione. (*https://doi.org/10.1002/jimd.70177*) «Lavorare in rete, cito le parole di un economista, non è una possibilità, è una scelta inevitabile nel mondo d'oggi e deve essere perseguita nel modo migliore possibile - sottolinea Costetti - Essere monomalattia e rappresentare così tanti casi ci permette di avere voce in una rete internazionale, che ci ha accolto a pieno diritto e ci permette di concentrare gli sforzi ed evitare duplicazioni. Ad esempio, siamo entrati in contatto con ricercatori esteri che lavoravano su altri aspetti della patologia e abbiamo evitato di sovrapporci, puntando piuttosto a condividere i risultati per arrivare a esiti complessivi migliori. Con le nuove linee guida, anche la terapia si sta uniformando a livello mondiale per i nuovi casi identificati dallo *screening*, che però in alcuni Paesi come la Francia ancora non è attivo. Lavorare in rete vuol dire conoscere meglio le peculiarità della malattia, avere un'idea della sua storia naturale molto più veritiera e, quindi, un'idea di progresso molto più aderente alla realtà».

I limiti attuali

L'attuale terapia per la cblC si basa sulla somministrazione di idrossicobalamina, l'unica tra le possibili isoforme d'interesse farmaceutico della vitamina B12 a essere già attiva. In questo modo, si forza il metabolismo dei piccoli pazienti, che non riesce da solo a trasformare le forme inattive. «Usando dosi estremamente massicce di vitamina B12 in questa isoforma, è possibile saturare i vari siti metabolici dei cicli legati alla B12 con una molecola che non è esattamente quella giusta, ma quasi - indica il Alessandro Costetti - Si riesce così a restituire una buona funzione metabolica, soprattutto ai pazienti che iniziano la terapia da molto piccoli. Lo svantaggio è che l'idrossicobalammina non è in grado di ovviare a tutte le problematiche della patologia; inoltre, i

Onclusive Tutti i diritti riservati https://onclusive.com/en-gb/talk-to-us/

PUBBLICAZIONE: NCF Notiziario Chimico Farmaceutico
PAESE: ITA
TIPOLOGIA: Print
AVE: €9958.60
REACH: 15148
AUTORE: Giuliana Miglierini
PAGINA: 46,47,48,49,50
SUPERFICE: 493.00 %
> 1 novembre 2026 alle ore 0:00



dosaggi devono aumentare sempre più con la crescita dei bambini e l'unico farmaco attualmente in commercio non ha una concentrazione sufficiente al crescere dei pazienti, che hanno fortunatamente, un'aspettativa di vita, se trattati, sovrapponibile alla popolazione generale».
Anche se l'idrossicobalammina non è in grado di compensare completamente il deficit di metabolismo della vitamina B12, si tratta di un farmaco idrosolubile e quindi con un profilo favorevole di sicurezza, in quanto l'eccesso viene espulso tramite la funzione renale, che di solito è buona nei piccoli pazienti. «La terapia oggi disponibile è meglio della terapia dietetica di altre malattie metaboliche, ci dà il tempo di aspettare l'arrivo di nuovi approcci. I bambini trattati con lo *screening* e con l'alto dosaggio hanno un quadro neurologico di fatto normale o ai limiti anche in presenza di maculopatia, che comunque riduce la loro capacità cognitiva», indica il presidente dell'Associazione.

Alla ricerca di una nuova terapia enzimatica

L'interesse dell'Associazione cblC per i risultati preliminari ottenuti da Fondazione TLS nella messa a punto di una nuova terapia enzimatica per il trattamento della malattia nasce nel 2022, quando Alessandro Costetti entra in contatto con la ricercatrice Laura Tinti. «La telefonata è stata subito estremamente costruttiva, ho percepito immediatamente la competenza, la passione e l'entusiasmo su questo progetto, che aveva basi scientifiche estremamente solide. È un indice che il progetto andrà bene, che non vuol dire che si otterranno le risposte desiderate: vuol dire che si avranno delle risposte. La ricerca è ottenere delle risposte, che magari non sono quelle volute ma che comunque indirizzano. Dopo aver approfondito con il *team* di ricerca, ho pensato che questo progetto fosse uno dei modi migliori d'investire le risorse che l'associazione era riuscita e riesce ancora a raccogliere grazie a tutti i nostri soci. Ad oggi, questa visione è stata assolutamente corretta, pur non avendo ancora i risultati finali. L'altra cosa importante è il rapporto di fiducia che si è creato sin da subito, anche con TLS che è una fondazione di altissimo livello. Ciò ha permesso di lavorare e parlarci in serenità: le difficoltà, infatti, iniziano molto prima della sperimentazione clinica, ad esempio per trovare i partner giusti o affrontare le problematiche burocratiche, che oltre a essere voraci di tempo sono voraci anche in risorse economiche. Come associazione, sappiamo di aver dato fiducia alle persone giuste; da parte loro, sanno che non ci sarà mai un'intromissione investigativa, ma una collaborazione sinergica e fattiva». Al di là del mero contributo finanziario allo svolgimento del progetto, il ruolo dell'Associazione cblC è importante proprio come segnale di fiducia nelle attività dei centri di ricerca, sottolinea il presidente Costetti. «È un compito soprattutto del comitato direttivo e dei presidenti che vogliono intraprendere la strada della ricerca. Molti rischiano di arrendersi al vivere con la malattia e sperando in un miracolo. La ricerca non fa miracoli, fa ricerca: sono due cose diverse. Secondo me, il valore aggiunto della nostra azione sta innanzitutto nel sensibilizzare i membri dell'associazione. È importante spiegare ai membri dell'associazione cosa vuol dire poter contare sulla ricerca, favorendo un dialogo tra i ricercatori e i pazienti. Molto spesso, potrei dire quasi sempre, ricerca e pazienti parlano due lingue diverse e molto lontane tra di loro, perché i punti di vista sono estremamente diversi pur perseguendo, paradossalmente, uno scopo comune. Il ruolo dell'associazione deve essere quello di far dialogare due mondi che non si parlano, in questo modo gli obiettivi diventano gli stessi».



Onclusive Tutti i diritti riservati https://onclusive.com/en-gb/talk-to-us/

PUBBLICAZIONE: NCF Notiziario Chimico Farmaceutico
PAESE: ITA
TIPOLOGIA: Print
AVE: €9958.60
REACH: 15148
AUTORE: Giuliana Miglierini
PAGINA: 46,47,48,49,50
SUPERFICE: 493.00 %
> 1 novembre 2026 alle ore 0:00



I consigli di chi ha già intrapreso il cammino

L'esperienza maturata dall'Associazione cblC rappresenta per il momento un caso abbastanza unico, almeno nel panorama italiano, viste le piccole dimensioni di questa realtà. Realtà che potrebbe rappresentare comunque una fonte d'ispirazione per altre associazioni di pazienti potenzialmente interessate a intraprendere un simile percorso di supporto alla ricerca nel campo delle malattie rare.
«I consigli potrebbero essere tanti - indica Alessandro Costetti - Le associazioni dovrebbero imparare ad avere una visione d'insieme, costruirsi un comitato scientifico quanto più eterogeneo possibile, senza legarsi a un solo centro clinico. In questo modo, è possibile avere una visione a 360 gradi della patologia. Poi è importante trovare dei ricercatori competenti e appassionati. Se si realizzano queste condizioni, si riescono a portare avanti i progetti. Consiglierei alle associazioni di avere il coraggio di rischiare: i fondi che raccogliamo sono fatti per realizzare i nostri progetti per aiutare e migliorare la cura e la qualità di vita dei pazienti. Bisognerebbe rischiare anche su progetti che possono sembrare ambiziosi, perché portano comunque dei risultati.
In secondo luogo, non bisogna avere paura di aspettare i tempi e, terzo, bisogna avere il coraggio di confrontarsi e comprendersi. Il consiglio più importante è di avere coraggio, provarci e rischiare, ricercando i fondi, che ovviamente servono, una visione insieme e dei ricercatori competenti e appassionati. In Italia ce ne sono tanti, abbiamo un'ottima struttura».

Le possibili evoluzioni

La collaborazione tra l'Associazione cblC, TLS e i ricercatori coordinati da Laura Tinti parte quindi da queste basi ed è stata strutturata tramite un contratto di ricerca pluriennale, anche questo un caso piuttosto raro. «Di solito si ragiona di anno in anno, noi invece abbiamo messo sulla carta un contratto pluriennale: già questo è un segnale di fiducia importante. Poi ogni sei mesi ci può confrontare sull'avanzamento dei risultati. Il monitoraggio diventa così un dialogo tra chi conduce materialmente la ricerca e chi è il portatore d'interesse. C'è un rapporto di onestà intellettuale e di fiducia. Il contratto prevede poi degli *endpoint* e delle pietre miliari sotto forma di rapporti». Per una realtà di piccole dimensioni di questo tipo, avviare un progetto di ricerca vuole dire anche affrontare molte sfide sul piano organizzativo e finanziario. «Quando abbiamo firmato il contratto pluriennale con TLS, sapevamo già di avere i fondi per sostenere il progetto, ma non se avremmo potuto sostenerne altri. La difficoltà era decidere dove investire. Lo statuto dell'associazione prevede la possibilità di sostenere la ricerca, purché sia tutto tracciato e trasparente. La difficoltà è anche nella rendicontazione, perché un'associazione come la nostra che ha personalità giuridica, deve seguire lo stesso schema di rendicontazione di una grande azienda. Ci vogliono delle infrastrutture, che fortunatamente abbiamo nel nostro CDA». Un progetto di ricerca come quello sostenuto dall'Associazione cblC e coordinato da TLS procede ovviamente per stadi successivi, con la ricerca attuale che si colloca alla fase pre-clinica. «Le associazioni, in quanto portatori di interesse, desidererebbero avere subito dei risultati e possibilmente quelli sperati. Una delle difficoltà maggiori è nell'evolvere da un punto di vista culturale per seguire i tempi della ricerca», indica Costetti. La collaborazione con la Fondazione TLS ha consentito anche di accedere a competenze indispensabili per il prosieguo del progetto, ad esempio in campo regolatorio. Un ambito molto complesso da approcciare per una piccola realtà come cblC aps, sottolinea il suo presidente, e che può evolvere lungo direzioni diverse a seconda di quale sarà l'evoluzione stessa del progetto. «Sempre parlando di un orizzonte molto lungo, a seconda delle fasi cambiano il regolatorio, i costi e le assicurazioni richieste. Si entra in un campo specifico, che richiede competenze avanzate che per una associazione come la nostra non ha senso avere, visto che sarebbe un costo enorme senza nessun vantaggio - commenta Costetti - Possiamo, invece, intervenire per migliorare l'aspetto comunicativo, per trovare i giusti *stakeholders*, contattarli per presentare il progetto insieme ai ricercatori. È importante che l'associazione sia presente con una Lettera d'intenti, perché in questo modo il progetto può essere più facilmente approvato dai comitati etici. L'associazione, infatti, non ha secondi fini commerciali, agisce a solo beneficio dei pazienti; è qualcosa che facilita il percorso regolatorio e che l'associazione può fare senza particolari dotazioni».

Onclusive
Tutti i diritti riservati
https://onclusive.com/en-gb/talk-to-us/