

# ABOUTSCIENCE *Junior*

**Special Issue**

## **Science in High Schools**

Selezione di articoli redatti da allievi del Liceo Classico  
Manzoni di Milano

**Un giorno raro**

*Sergio Giacomobono*

**Lo stigma attorno alla malattia: HIV e AIDS**

*Alex Landi*

**L'emofilia**

*Emma Bonali*

**Ricerca e aziende farmaceutiche**

*Sergio Giacomobono*

---

## ABOUTSCIENCE

### **AboutScience Srl**

Piazza Duca d'Aosta, 12 - 20124 Milano (Italy)

### **AboutScience Junior**

Published online on September 30, 2023

DOI: 10.33393/asjunior.2023.2663

### **Disclaimer**

This issue of AboutScience Junior offers a selection of papers authored by students of Liceo Classico Manzoni (Milan, Italy), reprinted and translated with permission. The contents and style have intentionally been maintained as originally produced by the young authors. These articles have been previously published in the school journal "L'urlo" and we thank the school board for their collaboration in this project. The images included with each

article have been generated using Adobe Firefly, a AI art generator trained on Adobe's own stock images. This special issue has been made possible thanks to the unconditional financial support of Horizon Therapeutics. Patients and readers are invited to seek professional advice and information from their physician before taking active part in a clinical trial.

The statements, opinions and data presented are solely those of the individual authors and do not reflect the opinion of the Editors or the Publisher. The Editors and the Publisher disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in the articles or advertisements. The use of registered names and trademarks in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.



**Editoriale**..... 1  
*Editorial*



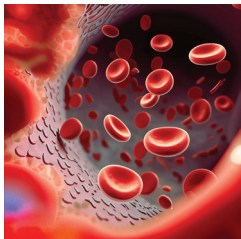
**Un giorno raro**..... 3  
*A rare day*

*Sergio Giacomobono*



**Lo stigma attorno alla malattia: HIV e AIDS**..... 5  
*The stigma surrounding HIV and AIDS*

*Alex Landi*



**L'emofilia**..... 9  
*Hemophilia*

*Emma Bonali*



**Ricerca e aziende farmaceutiche**..... 13  
*Research and pharmaceutical companies*

*Sergio Giacomobono*

# La freschezza dell'approccio giovane alla scienza

In questa edizione speciale di *About Science Junior*, abbiamo l'onore di presentarvi quattro articoli scritti da studenti di liceo, giovani menti in cerca di conoscenza e desiderose di esplorare il vasto mondo della scienza, con un approccio fresco e spontaneo.

È importante sottolineare che questi articoli potrebbero riportare alcune imprecisioni o non essere perfettamente aggiornati alle ultime scoperte scientifiche o alle teorie più avanzate. Tuttavia, vi incoraggiamo a guardare oltre queste piccole imperfezioni e a concentrarvi sulle storie personali che emergono da ciascun articolo.

Ciò che rende straordinari questi contributi è l'approccio curioso che i giovani autori hanno adottato nei confronti della scienza, condividendo il loro vissuto personale rispetto all'innovazione e alle malattie, portando una prospettiva unica e autentica alla ricerca scientifica. I loro contributi dimostrano come abbiano compreso il cambiamento di passo che l'avanzamento terapeutico ha permesso di registrare negli ultimi anni e la speranza che esso porta nelle vite di molte persone.

Questi giovani hanno abbracciato il desiderio di comprendere il mondo che li circonda, dimostrando un entusiasmo contagioso che merita il nostro rispetto e la nostra ammirazione.

L'approccio dei giovani alla scienza è intrinsecamente diverso da quello degli esperti, ma questa differenza è ciò che lo rende così prezioso. Questi giovani, potenziali futuri

scienziati, si pongono domande che molti di noi potrebbero dare per scontate, e questo li spinge a esplorare nuovi territori intellettuali con occhi freschi e mente aperta. Il loro desiderio di apprendere e scoprire è inestimabile, e questa special issue è un tributo al loro impegno e alla loro passione.

Valorizzare la prospettiva dei giovani è cruciale, non solo per la loro crescita personale ma anche per la comunità scientifica nel suo insieme. La voce dei giovani ci ricorda che la scienza è innanzitutto una ricerca di significato e connessione con il mondo che ci circonda.

L'importanza di incoraggiare e sostenere l'entusiasmo dei giovani scienziati non può essere sottovalutata. Questi ragazzi rappresentano il futuro della ricerca e della divulgazione scientifica, e il loro punto di vista unico può arricchire il nostro modo di comprendere il mondo. La collaborazione tra generazioni è essenziale per costruire una più corretta informazione scientifica e per valorizzare la loro spinta positiva.

Speriamo che, mentre leggete gli articoli dei nostri giovani autori, possiate essere ispirati dalla loro passione e dal loro impegno, e che possiate guardare al futuro della scienza con rinnovato ottimismo.

Buona lettura!

*La redazione di AboutScience Junior*



## The freshness of the young approach to science

In this special edition of About Science Junior, we have the honor of presenting you with four articles written by high school students, young minds in search of knowledge and eager to explore the vast world of science with a fresh and spontaneous approach.

It is important to emphasize that these articles may contain some inaccuracies or may not be perfectly up to date with the latest scientific discoveries or advanced theories. However, we encourage you to look beyond these minor imperfections and focus on the personal stories that emerge from each article.

What makes these contributions extraordinary is the curious approach that young authors have adopted towards science, sharing their personal experiences with innovation and diseases, bringing a unique and authentic perspective to scientific research. Their contributions demonstrate how they have understood the change of pace that therapeutic advancement has allowed in recent years and the hope it brings into the lives of many people.

These teenagers have embraced the desire to understand the world around them, demonstrating an infectious enthusiasm that deserves our respect and admiration.

The approach of young people to science is naturally different from that of experts, but this difference is what makes it so valuable. These young, potential future scientists ask

questions that many of us might take for granted, and this drives them to explore new intellectual territories with fresh eyes and an open mind. They show a priceless thirst for learning and discovery, and this special issue is a tribute to their dedication and passion.

Valuing the perspective of the teenagers is crucial, not only for their personal growth but also for the scientific community as a whole. The voices of the young remind us that science is, above all, a search for meaning and connection with the world around us.

The importance of encouraging and supporting the enthusiasm of young scientists cannot be underestimated. These students represent the future of research and science communication, and their unique point of view can enrich our understanding of the world. Collaboration between generations is essential to build a more accurate scientific understanding and to harness their positive drive.

We hope that as you read the articles of our young authors, you may be inspired by their passion and commitment, and that you may look to the future of science with renewed optimism.

Enjoy your reading!

*The Editors of AboutScience Junior*



# Un giorno raro

Sergio Giacomobono

Studente, Liceo Classico "Alessandro Manzoni", Milano



C'era una volta un giorno lasciato da solo.

Un giorno di quelli speciali, eppure solo.

Quei giorni che capitano di rado, pieni di mistero e carichi di aspettative. Aveva un colore ed una forma, ma non faceva nessun rumore, non poteva parlare e farsi sentire, confidava nell'aiuto dei microfoni altrui per avvertire della propria venuta.

Arrivava ogni quattro anni, in silenzio si adoperava per abbattere i muri che dividevano i pochi dai tanti, per superare le frontiere della supposta normalità. La solitudine di essere tra quei pochi, lui la conosceva bene, così come detestava il carico della sua diversità.

Era il 29 di febbraio, un giorno sì diverso dagli altri, diverso da tutti gli altri giorni, ma non per questo doveva essere allontanato, addirittura non considerato. Spariva dai calendari, anche dalla memoria di chi con lui era nato, dall'abitudine delle feste o di ogni celebrazione, dal ricordo di un lutto.

Era il 29 febbraio quando terminò l'assedio di Sarajevo, o quando un terremoto uccise un terzo della popolazione di Agadir in Marocco, o quando ci fu un colpo di stato ad Haiti, era il 29 febbraio quando Luca Barbarossa vinse il festival di San Remo.

È il giorno più raro dell'anno, cosa significa essere raro? Significa essere prezioso, unico, resiliente, ma sicuramente a volte anche solo.

Il 29 febbraio ricorre la Giornata Mondiale delle Malattie Rare, proprio per celebrare i malati rari, i caregiver, la comunità.

Nessuno a scuola aveva sentito parlare prima di malattie rare, neanche io.

In Europa una malattia si definisce rara quando colpisce *non più di 5 persone ogni 10mila*. 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, o grave carico assistenziale*.

Le malattie rare che si manifestano con maggiore frequenza sono le malformazioni congenite, le malattie delle ghiandole endocrine e i disturbi immunitari in età pediatrica, mentre le malattie rare più frequenti nella popolazione adulta appartengono al gruppo delle patologie del sistema nervoso o del sangue.

In Italia si stima che siano più di un milione le persone con malattia rara di cui la maggior parte bambini o adolescenti ([www.osservatoriomalattierare.it](http://www.osservatoriomalattierare.it)).

Parliamo di persone che dentro la loro malattia hanno ancora più difficoltà, vivono con malattie poco conosciute anche tra i medici. Proprio la rarità della condizione rende difficile sviluppare e studiare trattamenti specifici, così come ottimizzare percorsi adeguati di gestione della malattia.

Il servizio sanitario italiano cerca di tutelare i malati rari garantendo l'esenzione da ticket per le prestazioni mediche necessarie per il trattamento e monitoraggio della malattia, ma il problema è che spesso la malattia stessa non viene accertata o lo viene fatto in ritardo. Il malato raro è sottoposto a visite ed esami innumerevoli prima di avere una diagnosi corretta, e il più delle volte non può comunque essere curato con farmaci sviluppati per combattere la sua malattia. Mancano investimenti su patologie di nicchia, soprattutto manca conoscenza sul processo di malattia. Tutto è più difficile di fronte ad una malattia rara.

Per questo è importante il 29 febbraio, in questo giorno la rarità diventa rivincita e ricchezza, unicità da valorizzare e mai discriminare. La giornata delle Malattie Rare riesce a portare l'attenzione su questo problema sanitario, a far sentire meno soli i malati rari e a coinvolgere più interlocutori possibili in modo che agiscano per rendere equa la rarità, almeno nella malattia.

*Perché sia equo l'accesso alla diagnosi, al trattamento e alle cure.*

Perché chi tra di noi conosce un malato raro possa aiutarlo, perché tutti siano un giorno in grado di vedere, includere e sostenere la rarità, e questo ogni giorno dell'anno non solo il 29 febbraio.





# A rare day

Sergio Giacomobono

Student, Liceo Classico "Alessandro Manzoni", Milan



Once upon a time, there was a day left alone.

A day of those special ones, yet completely alone.

Those days come rarely, full of mystery and laden with expectations. This day had a color and a shape, but it made no sound, could not speak and be heard. It relied on the help of others' microphones to announce its arrival.

This day was used to come every four years, silently working to break down the walls that separated the few from the many, to overcome the boundaries of presumed normality. The loneliness to belong to those few was well-known and it detested the burden of his uniqueness as such.

It was the 29th of February, a day so different from the others, different from all other days, but for that reason, not to be dismissed or even disregarded. It vanished from calendars, even from the memory of those who were born on it, from the habit of celebrations or any kind of observance, from the memory of a mourning.

It was the 29th of February when the siege of Sarajevo ended, or when an earthquake killed a third of the population of Agadir in Morocco, or when there was a coup in Haiti, it was the 29th of February when Luca Barbarossa won the San Remo festival.

This is the rarest day of the year, what does it mean to be rare? It means being precious, unique, resilient, but certainly sometimes just alone.

On the 29th of February, the World Rare Disease Day is observed, precisely to celebrate rare patients, caregivers, the community.

No one at school had heard of rare diseases before, not even me.

In Europe, a disease is considered rare when it affects no more than 5 people out of 10,000. Between 6,000 and 8,000 rare diseases are known, diseases that are very different from each other but that often share common problems of delayed diagnosis, lack of a cure, or heavy caregiving burden.

The most frequently occurring rare diseases are congenital malformations, diseases of the endocrine glands, and immune disorders in pediatric age, while the most frequent rare diseases in the adult population belong to the group of nervous system or blood pathologies.

In Italy, it is estimated that there are more than one million people with rare diseases, most of them being children or adolescents ([www.osservatoriomalattierare.it](http://www.osservatoriomalattierare.it)).

We are talking about people who, within their illness, face even more difficulties, living with diseases that are poorly known even among doctors. The rarity of the condition itself makes it difficult to develop and study specific treatments, as well as optimize appropriate disease management pathways.

The Italian healthcare system seeks to protect rare patients by granting exemptions from fees for medical services necessary for disease treatment and monitoring, but the problem is that often the disease itself is not diagnosed or is diagnosed belatedly. The rare patient undergoes countless visits and examinations before receiving a correct diagnosis, and most of the time cannot be treated with drugs developed to fight their disease. There is a lack of investment in niche pathologies, and above all, there is a lack of knowledge about the disease process. Everything is more challenging when facing a rare disease.

This is why the 29th of February is an important day; on this day, rarity becomes triumph and wealth, uniqueness to be cherished and never discriminated against. Rare Disease Day manages to draw attention to this healthcare issue, to make rare patients feel less alone, and to involve as many stakeholders as possible so they act to make rarity fair, at least in the context of disease.

The final goal is a fair access to diagnosis, treatment, and care.

The final goal is to help a rare patient, so that everyone can one day see, include, and support rarity, and this every day of the year, not just on the 29th of February.



# Lo stigma attorno alla malattia: HIV e AIDS

Alex Landi

Studente, Liceo Classico "Alessandro Manzoni", Milano



Spesso lo stesso termine 'stigma' viene associato alla sieropositività all'HIV e all'AIDS, in quanto ancora oggi continua ad essere perpetrata una discriminazione molto forte, collegando la malattia a uno stile di vita sregolato e fuori dai contesti sociali ordinari e convenzionali.

Il linguaggio che sembra funzionare maggiormente per confutare le tesi di hater e ignoranti è quello scientifico, che pare essere portato a galla così frequentemente da chiunque. Ma quali di queste informazioni sono effettivamente affidabili?

Partiamo dal principio. Uno dei fattori che crea più confusione quando si tratta di queste tematiche è la differenza tra le due sigle: HIV e AIDS. In verità la questione è molto più semplice di quanto si possa pensare: nel primo caso parliamo del virus, nella seconda eventualità si indica la malattia che presenta già sintomi evidenti. Si può essere positivi al virus, con una infezione in atto e la potenzialità di trasmettere il virus ad altre persone, ma non sviluppare i sintomi della malattia.

Chiuso questo minuscolo capitolo, possiamo passare a un'effettiva spiegazione quantomeno lontanamente scientifica.

L'HIV, conosciuto anche come virus dell'immunodeficienza umana, dopo essere entrato a contatto con l'organismo, inizia a moltiplicarsi a causa di una proteina che ritroviamo nella

membrana esterna del virus, che si lega direttamente alla cellula da infettare.

Riguardo alle modalità di trasmissione, che considero essere la parte centrale del pregiudizio, esse si sviluppano soprattutto nella sfera sessuale, poiché il virus può trasmettersi attraverso il liquido seminale o il fluido vaginale. Inoltre anche in questi casi la trasmissione di HIV può avvenire solo se la persona non sa di avere l'HIV o lo sa, ma non ha ancora raggiunto la soppressione virale attraverso l'assunzione di una terapia efficace.

Al contrario del pensiero comune, una maggior frequenza nel contagio tramite rapporto anale, rispetto a uno di tipo vaginale, dipende solamente da un fattore biologico legato alle rispettive mucose interne. Nel primo caso c'è una membrana più sottile e quindi che mette più a rischio gli individui che praticano il rapporto, che sia etero o omosessuale; nel secondo invece una più resistente.

Un altro veicolo di diffusione è il sangue, con un tasso più elevato nei paesi più sviluppati. I soggetti maggiormente a rischio sono i tossicodipendenti, in caso di scambio di siringhe, o chiunque faccia trasfusioni senza controlli adeguati, per questo l'epidemia ha avuto il suo apice negli anni 80-90, i decenni dell'eroina. Ma di storia parleremo più tardi.

Il metodo di trasmissione meno conosciuto è quello verticale madre-figlio. La nomenclatura potrebbe originare confusione, eppure la teoria è, in questo caso, più semplice delle altre in modo assai probabile. Ciò avviene durante la gravidanza attraverso la placenta, o durante il parto, in cui il bambino potrebbe entrare in contatto con del sangue infetto della madre. Anche nell'allattamento si può verificare la medesima eventualità.

Dal virus si può sviluppare anche una patologia, l'AIDS, a cui ho fatto poco fa riferimento.

La terapia per contrastare sia la sieropositività che la malattia vera e propria si compone di farmaci antivirali, che impediscono al virus di riprodursi.

Non è attualmente disponibile una cura che elimini completamente ogni traccia di materiale virale o patogeno nelle cellule; è tuttavia possibile per la persona infetta, condurre una vita simile a quella di chi non è sieropositivo. Si fa uso di una terapia combinata, in quanto, se si facesse affidamento ad un solo farmaco, il soggetto potrebbe sviluppare resistenza alla medicina. Le persone che assumono la terapia antiretrovirale quotidianamente e che raggiungono un livello di virus HIV non rilevabile, non sono per fortuna in grado di trasmettere il virus tramite rapporto sessuale, quindi una coppia composta da un partner HIV positivo con virus non rilevabile da almeno 6 mesi e uno HIV negativo, potrebbe non avere rischio di trasmissione del virus, anche in caso di rapporti sessuali non protetti.



Arriviamo ora allo spaccato stoico che ha reso HIV e AIDS così negativamente famigerati. Noi conosciamo solo la parte 'bianca' del passato, ignorando che in realtà l'epidemia ha avuto inizio in Africa, nella seconda metà del XX secolo, quando iniziarono a venir diagnosticati dei casi di *slim disease* (mal sottile), a causa del quale si registrò un aumento di mortalità per tubercolosi (probabilmente aggravata dall'AIDS). La seconda nazione vittima del virus fu Haiti, per due motivi distinti: i notevoli rapporti con l'Africa centrale e il diffuso turismo queer nell'isola. Nei primi anni '80 iniziò a diffondersi anche negli USA, in particolare nella comunità LGBTQ+, per via della maggior frequenza di rapporti anali, il tutto aggravato dalla totale discriminazione di questa comunità. Subito venne chiamato, dato che non se ne conosceva l'origine, 'immunodeficienza gay-correlata', oppure, 'cancro dei gay'.

Dovrei rimanere imparziale riguardo a ciò che scrivo, ma trovo tutto quello che riguarda la pandemia di HIV e il modo in cui è stata trattata orripilante e disumano. Non trovo altre

parole per definirlo se non una strage: addirittura i malati rimanevano senza famiglia, ma non per mancanza di parentela ma perchè le famiglie non accettavano una scelta di vita diversa e a volte non riconoscevano i nomi scelti dalla comunità trans.

Il governo davanti a tutto ciò rimase inizialmente indifferente e cieco. Come spesso accade, le minoranze vennero invisibilizzate e lentamente distrutte. La gravità e la rapida diffusione dell'infezione sollevarono una serie di preoccupazioni riguardo alla salute pubblica e ai diritti umani, che guidarono poi le prime politiche di risposta all'HIV/AIDS.

Per concludere, vorrei condividere una citazione da un film, "The normal heart", riguardante proprio questo periodo: è molto semplice, ovvia, quasi banale. Eppure la trovo così puramente potente.

*"I keep screaming inside:  
<<Why are they letting us die?>>"*



# The stigma surrounding HIV and AIDS

Alex Landi

Student, Liceo Classico "Alessandro Manzoni," Milan



Often, the term 'stigma' is associated with HIV and AIDS seropositivity, as a strong discrimination persists even today, linking the disease to an unconventional and non-mainstream lifestyle.

The language that seems to work best in refuting the claims of haters and ignorant persons is the scientific language, which is frequently brought to light by anyone. But which of this information is actually reliable?

Let's start from the beginning. One of the factors that mostly creates confusion when it comes to these issues is the difference between the two acronyms: HIV and AIDS. Actually, everything is simpler than one might think: in the first case, we are talking about the virus, while in the second case we refer to the disease that already exhibits noticeable symptoms. One can be positive for the virus, with an ongoing infection and the potential to transmit the virus to others, without developing the symptoms of the disease.

With this minor chapter closed, we can move on to a somewhat scientific explanation.

HIV, also known as the human immunodeficiency virus, after entering the body begins to multiply due to a protein found in the virus's outer membrane, which directly binds to the cell to be infected.

Regarding the mode of transmission, which I consider to be the central part of prejudice, it mainly interests the sphere of sexual activity because the virus can be transmitted through seminal or vaginal fluid. Furthermore, in these cases, the transmission of HIV can only occur if the person is unaware of having HIV, or while being aware without having yet achieved viral suppression through effective therapy.

Contrary to common belief, a higher frequency of infection through anal intercourse, compared to vaginal intercourse, depends solely on a biological factor related to the respective internal mucous membranes. In the former case, there is a thinner membrane, which puts individuals at higher risk, either in case of heterosexual or homosexual intercourse; in the latter case, there is a more resistant membrane.

Blood is another mode of transmission, with a higher rate in more developed countries. The individuals most at risk are drug users, in case of sharing needles, or anyone receiving transfusions without appropriated controls. For this reason, the epidemic peaked in the 1980s and 1990s, the decades of heroin use. But we will deep history issues later.

The least known method of transmission is the vertical transmission, from mother to child. The nomenclature might be confusing, yet the theory, in this case, is likely simpler than the others. The transmission occurs during pregnancy through the placenta or during childbirth, where the baby could come into contact with the infected mother's blood. The same possibility can occur during breastfeeding.

The virus can also lead to a disease, AIDS, which I mentioned earlier.

The therapy against both seropositivity and the actual disease consists of antiviral drugs that prevent the virus from reproducing.

Currently, there is no cure that completely eliminates every trace of viral or pathogenic material in the cells; however, it is possible for the infected person to lead a life similar to that of non-seropositive persons. Relying on a single drug could lead to resistance to the medicine, thus combination therapy is often used. People who daily take antiretroviral therapy and achieve an undetectable HIV virus level are fortunately unable to transmit the virus through sexual intercourse. Therefore, a couple made of an HIV-positive partner with an undetectable virus for at least 6 months and an HIV-negative partner, may have no risk of virus transmission, even in the case of unprotected sexual intercourse.

Now, let's address the historical context that has made HIV and AIDS so negatively notorious. We only know the 'white' part of the past, ignoring that, in reality, the epidemic began in Africa in the second half of the 20th century



when cases of *slim disease* (likely worsened by AIDS) began to be diagnosed, resulting in increased mortality from tuberculosis. The second nation affected by the virus was Haiti, for two distinct reasons: significant ties to central Africa and widespread queer tourism on the island. In the early '80s, the virus also began to spread in the USA, particularly in the LGBTQ+ community, due to the higher frequency of anal intercourse, all exacerbated by the total discrimination against this community. It was immediately called, as its origin was unknown, 'gay-related immunodeficiency,' or 'gay cancer'.

I should remain impartial in what I write, but I find horrifying and inhumane everything related to the HIV pandemic and the way it was handled. I can find no other words to describe it other than a massacre: sick people were left without families, not because of a lack of relatives but because families did not

accept a different lifestyle choice and sometimes did not recognize the names chosen by the transgender community.

The government remained initially indifferent and blind to all of this. As it often happens, minorities were rendered invisible and slowly destroyed. The severity of the infection and its rapid spread raised a series of concerns regarding public health and human rights, which then guided the first policies in response to HIV/AIDS.

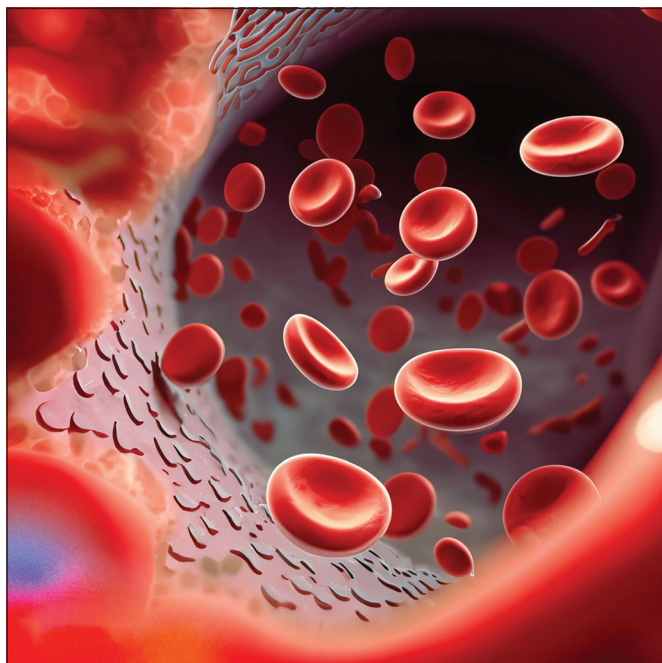
In conclusion, I would like to share a quote from a movie, "The Normal Heart," concerning this very period: it is very simple, obvious, almost banal. Yet I find it so purely powerful.

*"I keep screaming inside:  
<<Why are they letting us die?>>"*

# L'emofilia

Emma Bonali

Studente, Liceo Classico "Alessandro Manzoni", Milano



L'emofilia è una malattia genetica rara ed ereditaria causata dalla mancanza di alcune proteine (fattori VIII e IX) che favoriscono la coagulazione del sangue.

Cosa sono e come nascono queste malattie? La patologia genetica, in generale, è causata da una o più anomalie del patrimonio genetico, che si trasformano in mutazioni dei geni o dei cromosomi, originando una o più sindromi. Queste malattie sono, per lo più, ereditarie e possono essere classificate in queste due categorie:

- **patologie multifattoriali:** causate dall'effetto combinato di fattori genetici e ambientali (ad esempio ipertensione, diabete, celiachia, malattia di Alzheimer). A questo gruppo appartengono le disfunzioni per le quali la base genetica costituisce un fattore necessario ma non sufficiente, infatti anche la componente ambientale gioca un ruolo importante.
- **patologie monogenetiche:** definite anche mendeliane perché seguono nella loro trasmissione, dai genitori ai figli, le regole descritte dagli esperimenti di Mendel: sono le malattie causate esclusivamente da alterazioni di un singolo gene su uno specifico cromosoma.

Fra le malattie genetiche così generalmente presentate, ne approfondiamo una in particolare che appartiene al

secondo gruppo: l'emofilia. L'emofilia è una malattia genetica ereditaria causata dalla mancanza del fattore VIII (emofilia di tipo A) o IX (emofilia di tipo B), ovvero due proteine prodotte dal fegato, preposte alla coagulazione sanguigna. La sua espressione può essere lieve, moderata o grave, a seconda della severità della mutazione genetica. È una patologia che si esprime attivamente solo negli individui assegnati con sesso maschile alla nascita, perché i fattori VIII e IX vengono codificati da un gene presente esclusivamente nel cromosoma X, di cui questi hanno solo una copia. Per questa ragione, le persone alla nascita di sesso femminile, che hanno due cromosomi X, possono "compensare" con il cromosoma sano quello mutato, risultando così "solo" portatrici sane del difetto genetico. Loro, dunque, non sviluppano i sintomi della malattia, ma, essendo l'emofilia ereditaria, possono trasmetterla ai figli maschi con una percentuale del 50%. Questa particolarità nella trasmissione ereditaria dell'emofilia la rende particolarmente insidiosa perché spesso accade che, se per un paio di generazioni in una famiglia nascono solo figlie femmine (quindi sane o inconsapevolmente portatrici), si perda traccia dello storico della patologia e, quindi, anche dello screening preventivo nelle nuove generazioni.

I sintomi della malattia sono variabili a seconda della gravità: i più comuni, in caso di malattia lieve, sono la comparsa di lividi emorragici anche in assenza di traumi (soprattutto nei bambini più piccoli, per esempio alle ginocchia per il gattonamento), il sanguinamento prolungato delle ferite, fino ad arrivare, nei casi più gravi, a emorragie esterne e interne, anche spontanee, a carico delle articolazioni e degli organi interni. Può determinare, quindi, anche il decesso. Ad oggi, l'emofilia è una malattia curabile ma non guaribile, anche se approcci chirurgici e di innovazione tecnologica hanno cambiato e cambieranno la storia della malattia. È una malattia scoperta di recente, quindi le prime terapie specifiche risalgono ad appena 40 anni fa. L'approccio alla cura iniziò con la terapia sostitutiva, ovvero con la trasfusione dei fattori di coagulazione mancanti, in relazione alla tipologia di emofilia riscontrata nel soggetto. Questi venivano estratti dal plasma intero dei donatori di sangue. Questa pratica, però, poneva grandi limiti perché, purtroppo, si fatica sempre a reperire plasma da donatori in quantità sufficiente e i trattamenti del sangue donato erano molto costosi e poco sicuri. In particolare, fino circa alla prima metà degli anni ottanta, il sangue che veniva utilizzato per le trasfusioni, spesso proveniva da donatori affetti da altre patologie all'epoca poco note – e quindi non monitorate – come l'AIDS o l'epatite, con la conseguenza del diffondersi di queste altre gravi malattie. La rivoluzione nella cura è avvenuta nei primi anni 2000, a iniziare proprio dal Policlinico di Milano dove si è svolto il primo trapianto di

fe­gato di un uomo emofili­co. L'interven­to, ad altis­si­mo ri­schio date le emor­ragie con­ti­nue nel pa­zi­ente, durò più di tredici ore, ma fu un gran­de suc­ces­so. Es­sen­do pro­prio il fe­gato l'or­gano pre­posto alla pro­du­zione dei fat­to­ri di coa­gula­zione, il tra­pia­nto con un or­gano sano, po­ne­va fine alla ma­lattia.

Que­sto pri­mo pa­zi­ente era mio non­no e da al­lora so­no trascorsi 22 anni. Se il tra­pia­nto rap­pre­sen­ta an­cora og­gi l'uni­ca pos­si­bi­lità di cura, con tut­ti i ri­schio che deri­vano da un in­ter­ven­to così in­vasi­vo, nel frat­tem­po an­che i trat­ta­men­ti non chi­rur­gici si so­no mol­to evo­luti: og­gi ai pa­zi­enti af­fetti da emofilia ven­gono in­fusi deri­vati del plas­ma sin­te­ti­ci, ri­pro­dot­ti

in la­bo­ra­to­rio, che non com­por­tano i ri­schio delle tra­sfu­sio­ni di plas­ma in­te­ro.

Si tratta di far­ma­ci in gra­do di pre­venire e cu­rare le emor­ragie, che pos­sono es­se­re som­mi­ni­stra­ti es­clu­si­va­men­te per via en­do­ve­no­sa e han­no ot­ti­ma ri­spo­sta nei pa­zi­enti trat­ta­ti, sal­vo una per­cen­tuale sti­ma­ta in­tor­no al 33% che svi­lup­pa nel tem­po una ri­si­stenza au­toim­mu­ne alla te­ra­pia. La nuo­va fron­te­ra sarà ri­uscire a eli­mi­nare que­sta ma­lattia in­ter­ven­do sul pa­tri­mo­nio ge­ne­ti­co. La cosa più im­por­tante, quin­di, è ef­fet­tuare uno screening ge­ne­ti­co sop­rat­tu­to per le donne in gra­vi­danza.

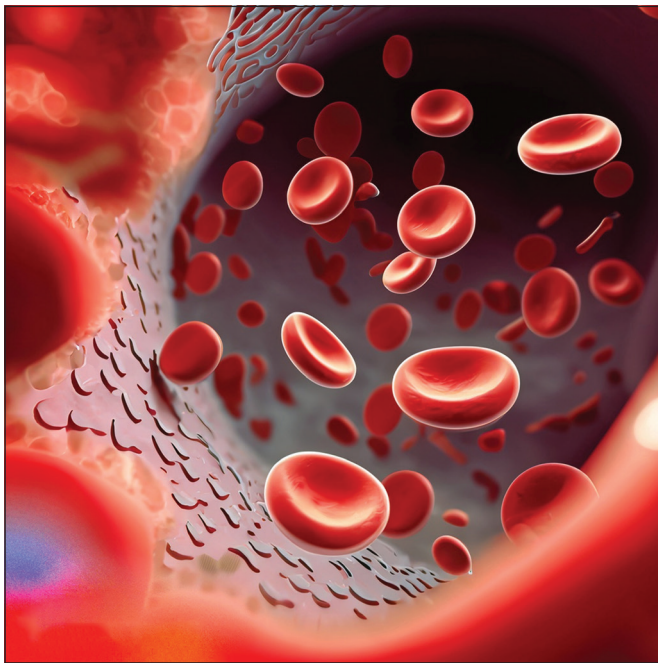




# Hemophilia

Emma Bonali

Student, Liceo Classico "Alessandro Manzoni," Milan



Hemophilia is a rare genetic and hereditary disease caused by the lack of certain proteins (factors VIII and IX) that promote blood coagulation.

What are these diseases, and how do they arise? Genetic diseases, in general, are caused by one or more abnormalities in the genetic heritage. These abnormalities are then translated into gene or chromosome mutations, giving rise to one or more syndromes. Such diseases are mostly hereditary and can be classified into these two categories:

- **Multifactorial diseases:** caused by the combined effect of genetic and environmental factors (e.g., hypertension, diabetes, celiac disease, Alzheimer's disease). This group includes conditions where the genetic basis is necessary but not sufficient, as environmental factors also play an important role.
- **Monogenic diseases:** also known as Mendelian diseases because they follow the rules described by Mendel's experiments in their transmission from parents to offspring. These diseases are exclusively caused by alterations in a single gene on a specific chromosome.

Among the genetically diseases mentioned above, we delve into one in particular that belongs to the second group:

hemophilia. Hemophilia is a hereditary genetic disease caused by the deficiency of factor VIII (type A hemophilia) or IX (type B hemophilia), which are two proteins synthesized by the liver responsible for blood clotting. Hemophilia can range from mild to severe, depending on the severity of the genetic mutation. It is a condition that actively manifests only in males at birth, because factors VIII and IX are encoded by a gene exclusively located on the X chromosome, present in only one copy in males. For this reason, females at birth, with two X chromosomes, can "compensate" for the mutated chromosome with a healthy one, resulting in being "only" carriers of the genetic defect. Therefore, females at birth do not develop symptoms of the disease, but since hemophilia is hereditary, they can transmit it to male offspring with a 50% probability. The specific hemophilia inheritance pattern makes it particularly insidious because it often happens that in case in a family only female offspring (healthy or unknowingly carriers) are born for a couple of generations, the disease's history and, consequently, preventive screening in new generations may be lost.

Symptoms of the disease vary depending on its severity. In cases of mild hemophilia, common symptoms include the appearance of bleeding bruises even in the absence of trauma (especially in young children, such as on the knees from crawling), prolonged bleeding from wounds. In severe cases, prolonged external and internal bleeding can occur, even spontaneously, affecting joints and internal organs. Hemophilia can also lead to death.

Hemophilia is currently a treatable but not curable disease, although surgical and technological innovation approaches have changed and will continue to change the course of the disease. It is a relatively recent discovered disease, so the first specific therapies date back only 40 years. The approach to treatment began with replacement therapy, i.e., transfusion of the missing coagulation factors, depending on the type of hemophilia found in the individual. These factors were extracted from the whole blood of blood donors. However, this process had significant limitations because sufficient plasma from donors was often difficult to obtain, and blood treatments were very costly and not very safe. In particular, until the first half of the 1980s, the blood used for transfusions often came from donors affected by other diseases, still poorly known at the time and therefore not monitored, such as AIDS or hepatitis, leading to the spread of these severe diseases. The revolution in treatment occurred in the early 2000s, starting from the Policlinico of Milan, where the first liver transplant to a hemophilic patient took place. The procedure, highly risky due to continuous bleeding in the patient, lasted more than thirteen hours but was a great success. Since the liver is the organ responsible for



producing coagulation factors, a transplant with a healthy organ put an end to the disease.

This first patient transplanted was my grandfather and 22 years have passed since then. If transplantation still represents the only cure, with all the risks that come with such an invasive procedure, non-surgical treatments have also evolved significantly in the meantime. Nowadays, patients with hemophilia are infused with synthetic plasma derivatives produced in the laboratory, which do not carry the risks of whole plasma transfusions.

These are drugs that can prevent and treat bleeding and can be exclusively administered intravenously, with an excellent response in treated patients, except for an estimated 33% who develop autoimmune resistance to therapy over time. The new frontier will be to erase this disease by intervening on the genetic heritage. Therefore, the most important thing is to carry out genetic screening, especially for pregnant women.



# Ricerca e aziende farmaceutiche

Sergio Giacomobono

Studente, Liceo Classico "Alessandro Manzoni", Milano



Tutti almeno una volta abbiamo usato un farmaco, chi è fortunato magari solo per abbassare la febbre, chi invece convive con malattie gravi ne usa di diverso tipo ogni giorno. Sentiamo a volte dire che i farmaci fanno male, capiamo insieme cosa sono e quanto è difficile garantire che tutti, ovunque, possano usufruire del farmaco giusto nel momento di bisogno.

## Come si scopre un nuovo farmaco?

Sicuramente non nasce da una semplice idea, né da una fortuita coincidenza. O almeno quasi mai è così. Per sviluppare un farmaco attivo nell'organismo ci vogliono anni di ricerca e di studio, soprattutto bisogna identificare un bersaglio, un meccanismo importante nel processo di malattia che si possa modulare e contrastare. Dopodiché bisogna riuscire a sintetizzare una molecola capace di interagire con il target selezionato e anche capace di arrivare nell'organismo dove è utile che si verifichi l'interazione. Un farmaco è una sostanza che ha un effetto nel nostro corpo ed è questo effetto che può contrastare una malattia. Tutto nasce dalla comprensione delle cause e del processo di una malattia, ma poi bisogna attentamente verificarne gli effetti positivi e gli eventuali effetti collaterali (anch'essi derivano dall'attività del

farmaco e spesso sono prevedibili conoscendone il meccanismo d'azione).

Tante malattie oggi si possono curare grazie agli antibiotici non si muore più come in passato di polmonite, grazie a farmaci chemioterapici è aumentata la sopravvivenza in molti tumori, grazie a farmaci innovativi anche malattie rare o malattie gravi ora si possono curare.

Grazie ai vaccini si prevencono tante malattie infettive, anche con essi abbiamo ricominciato la nostra vita dopo la pandemia.

## Come si sviluppa e si sperimenta un nuovo farmaco?

Una volta accertato in laboratorio l'effetto del farmaco sul bersaglio prescelto e definito un accettabile grado di sicurezza per poterlo utilizzare, bisogna verificarne la reale tollerabilità ed efficacia sull'uomo. L'intera sperimentazione clinica deve essere condotta secondo le norme di buona pratica clinica (Good Clinical Practice, GCP), il cui rispetto, per gli studi condotti in Italia, è verificato dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

Il percorso della sperimentazione clinica è suddiviso in quattro fasi (I, II, III e IV) divenute "standard" in ogni paese.

## Gli studi clinici di fase I rispondono alla domanda fondamentale: il farmaco è sicuro?

Essi vengono effettuati in pochi centri selezionati su un piccolo numero di volontari sani. Lo scopo principale di questi studi è quello di fornire una valutazione preliminare sulla sicurezza e sulla distribuzione del farmaco nell'organismo e di confermare nell'uomo i dati ottenuti, nella fase di ricerca preclinica, in laboratorio e sull'animale.

In caso si tratti di gravi patologie (per esempio patologie oncologiche), gli studi di fase I possono essere condotti direttamente sui malati.

## Gli studi clinici di fase II, invece, rispondono all'importante quesito: il farmaco funziona?

Sono definiti anche "studi terapeutici pilota".

Il loro scopo è quello di dimostrare l'attività di un potenziale farmaco in pazienti colpiti da una malattia e di confermarne la sicurezza.

Questi studi sono eseguiti su un numero limitato di persone, in genere poche centinaia, e spesso mettono a confronto (studi comparativi) l'efficacia del farmaco che si sta valutando con un altro medicinale o con una sostanza priva di

efficacia (placebo). In questa fase si decide quale sia la dose più efficace e meglio tollerata dal malato.

### **Gli studi clinici di fase III rispondono ai quesiti fondamentali: il farmaco quanto è efficace? Ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio?**

Sono chiamati studi “terapeutico-confermatori”, eseguiti su gruppi di malati più numerosi al fine di determinare il rapporto tra la sicurezza e l’efficacia del nuovo farmaco, anche per cure prolungate nel tempo. Si indagano quindi le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse e degli effetti indesiderati che si rilevano confrontando il farmaco con un placebo o con altri farmaci già in uso. In questa fase sono coinvolti in genere migliaia di pazienti in diversi paesi.

Sulla base degli studi condotti nelle prime tre fasi, le autorità sanitarie competenti verificano sicurezza ed efficacia del nuovo farmaco e ne autorizzano la registrazione e l’immissione in commercio (AIC) stabilendone il prezzo che dovrà avere sul mercato. Le procedure di AIC del nuovo farmaco possono essere nazionali (per l’Italia l’Autorità competente è l’AIFA), o centralizzate in Europa (con il coinvolgimento degli Stati Membri attraverso l’EMA). I farmaci prodotti in paesi non appartenenti all’Europa, avendo seguito regole diverse, non possono essere introdotti come tali all’interno del mercato Europeo.

Dopo la registrazione di un medicinale si eseguono i cosiddetti studi clinici di fase IV che coinvolgono un grande numero di malati al fine di confermare che il farmaco, impiegato secondo le indicazioni autorizzate, sia efficace e sicuro anche quando è somministrato a una moltitudine di persone come avviene dopo la sua commercializzazione. Tali studi possono

essere mirati alla “farmacovigilanza”, attività che consente di individuare gli effetti collaterali (reazioni avverse) che potrebbero non essere emersi nella fase di sperimentazione clinica condotta su numeri di pazienti significativamente più ristretti ed omogenei.

### **Cos’è l’industria farmaceutica?**

L’industria farmaceutica è il settore economico che riunisce le attività di ricerca e sviluppo, produzione e commercializzazione dei farmaci per la medicina umana. Le aziende farmaceutiche fanno ricerche e sostengono la sperimentazione di farmaci innovativi, si occupano di ottenere le autorizzazioni per la commercializzazione e poi si adoperano per garantire l’accesso sostenibile al trattamento.

A volte però se ne sente parlare male, forse perché tra gli obiettivi dell’industria farmaceutica c’è anche il profitto, un obiettivo che le accumuna ad altre attività commerciali quali ad esempio catene di supermercati o di gioiellerie. Perché parlare di profitto dell’industria farmaceutica risulta un tema critico? Perché? mi chiedo.

Se avere un impatto positivo per la società crea profitto vuol dire che si sta realizzando un circolo virtuoso. Inoltre maggiori sono i profitti, più alta è la possibilità di reinvestimenti in ricerca e sviluppo.

Ho conosciuto campagne di sensibilizzazione e di divulgazione organizzate dalle aziende farmaceutiche, senza cui alcune malattie poco conosciute sarebbero rimaste non considerate. Esiste l’università, la comunità clinica e la comunità dei pazienti, esistono le istituzioni e la società tutta, esistono i costi dei farmaci e i costi per il loro sviluppo, esistono investimenti e profitto, esistono persone che lavorano per questo, esiste un sistema salute fatto da tutto questo grazie al contributo di ognuno di noi.





# Research and pharmaceutical companies

Sergio Giacomobono

Student, Liceo Classico "Alessandro Manzoni", Milano



At least once, we have all used medication, the lucky ones perhaps only to lower a fever, while those who live with serious illnesses use different types every day. We sometimes hear that medications are harmful. Let's understand together what medications are and how difficult it is to ensure that everyone, everywhere, can access the right one in their time of need.

## How is a new drug discovered?

It certainly does not come from a simple idea, or a fortunate coincidence. Or at least, it is almost never the case. Developing a drug that is effective within the body takes years of research and study. Above all, it is necessary to identify a target, a crucial mechanism in the disease process that can be modulated and counteracted. Afterwards, one must be able to synthesize a molecule capable of interacting with the selected target and also of reaching the place within the body where the interaction needs to occur. A drug is a substance that has an effect on our body, and it is this effect that can counteract a disease. It all stems from understanding the causes and the process of a disease, but then one must carefully assess its positive effects and any

potential side effects (which also arise from the drug's activity and are often predictable by knowing its mechanism of action).

Many diseases today can be treated, thanks to antibiotics people no longer die of pneumonia as they did in the past. Survival rates have increased in many cancers due to chemotherapeutic drugs, and now, thanks to innovative medications, even rare or severe diseases can be treated. Vaccines prevent numerous infectious diseases, and thanks to them, we start over our lives after the pandemic.

## How is a new drug developed and tested?

Once the drug's effect on the chosen target has been established with laboratory work, and an acceptable level of safety has been defined for its use, the actual tolerability and effectiveness in humans must be verified. The entire clinical trial process must be conducted according to the principles of Good Clinical Practice (GCP). For the studies conducted in Italy the compliance to GCP is overseen by the Italian Medicines Agency (AIFA).

The clinical trial pathway is divided into four phases (I, II, III, and IV), which have become 'standard' in every country.

## Phase I clinical trials answer the fundamental question: is the drug safe?

These are carried out in a few selected centers on a small number of healthy volunteers. The primary purpose of these studies is to provide a preliminary assessment of the drug's safety and distribution within the body, and to confirm in humans the data obtained during the preclinical research phase, in the laboratory and on animals.

In case of severe conditions (such as oncological diseases), phase I studies can be conducted directly on patients.

## Phase II clinical trials, on the other hand, answer the important question: does the drug work?

They are also called 'pilot therapeutic studies.'

Their purpose is to demonstrate the activity of a potential drug in patients affected by a disease and to confirm its safety.

These studies are conducted on a limited number of individuals, typically a few hundred, and often compare (comparative studies) the efficacy of the evaluated drug with another medicine or with a substance with no efficacy (placebo). At this stage, the most effective and well-tolerated dose for the patient is determined.





### **Phase III clinical trials answer the basic question: how effective is the drug? Does it have any additional benefit over similar drug already on the market?**

They are called ‘confirmatory therapeutic studies,’ and are conducted on larger groups of patients to determine the relationship between the safety and efficacy of the new drug, even for prolonged treatment over time. The characteristics of the most frequent adverse reactions and side effects are investigated by comparing the drug with a placebo or other drugs already in use. Typically, thousands of patients from different countries are involved in this phase.

Based on the studies conducted in the first three phases, competent health authorities verify the safety and efficacy of the new drug and authorize its registration and market entry (Marketing Authorization, MA), establishing its market price. The procedures for MA of the new drug can be national (in Italy, the competent authority is AIFA) or centralized in Europe (involving Member States through the EMA). Drugs produced in non-European countries, having followed different regulations, cannot be introduced as such into the European market.

After the registration of a medicine, the so-called phase IV clinical trials are conducted, involving a large number of patients to confirm that the drug, used according to authorized indications, is effective and safe even when administered to a multitude of people as it happens after its commercialization. These studies can be aimed at ‘pharmacovigilance,’ an activity that helps identify side effects (adverse reactions)

that might not have emerged in the clinical trial phase conducted on significantly smaller and more homogeneous groups of patients.

### **What is the pharmaceutical industry?**

The pharmaceutical industry is the economic sector that encompasses the activities of research and development, production, and commercialization of medicines for human healthcare. Pharmaceutical companies research and support the testing of innovative drugs, handle obtaining marketing authorizations, and then work towards ensuring sustainable access to treatment.

However, sometimes negative things are said about it, maybe because one of the objectives of the pharmaceutical industry is also profit, a goal shared with other commercial activities such as supermarket chains or jewelry stores. Why is talking about the pharmaceutical industry’s profit considered a critical issue? Why? I wonder. If having a positive impact on society generates profit, it means that a virtuous cycle is being realized. Furthermore, higher profits enable greater chances for reinvestment in research and development.

I have come across awareness and educational campaigns organized by pharmaceutical companies, without which some lesser-known diseases would have remained unconsidered. University, the clinical community, the patient community, institutions, and society exist as a whole. There are costs for medicines and costs for their development, there are investments and profit, there are people working for this, there is a healthcare system including all of this, thanks to the contribution of each one of us.



