



LA RICERCA DI TELETHON SULLE MALATTIE NEUROMUSCOLARI

I nostri strumenti di lavoro per focalizzare al meglio il piano di investimento nella ricerca Telethon sono stati, in questi anni, il piano strategico e la scala della ricerca.

Il **PIANO STRATEGICO DELLA RICERCA TELETHON 2006-2010** è un documento redatto con l'aiuto di un gruppo di eminenti scienziati ed esperti internazionali e delinea obiettivi e priorità della ricerca Telethon a tutto il 2010.



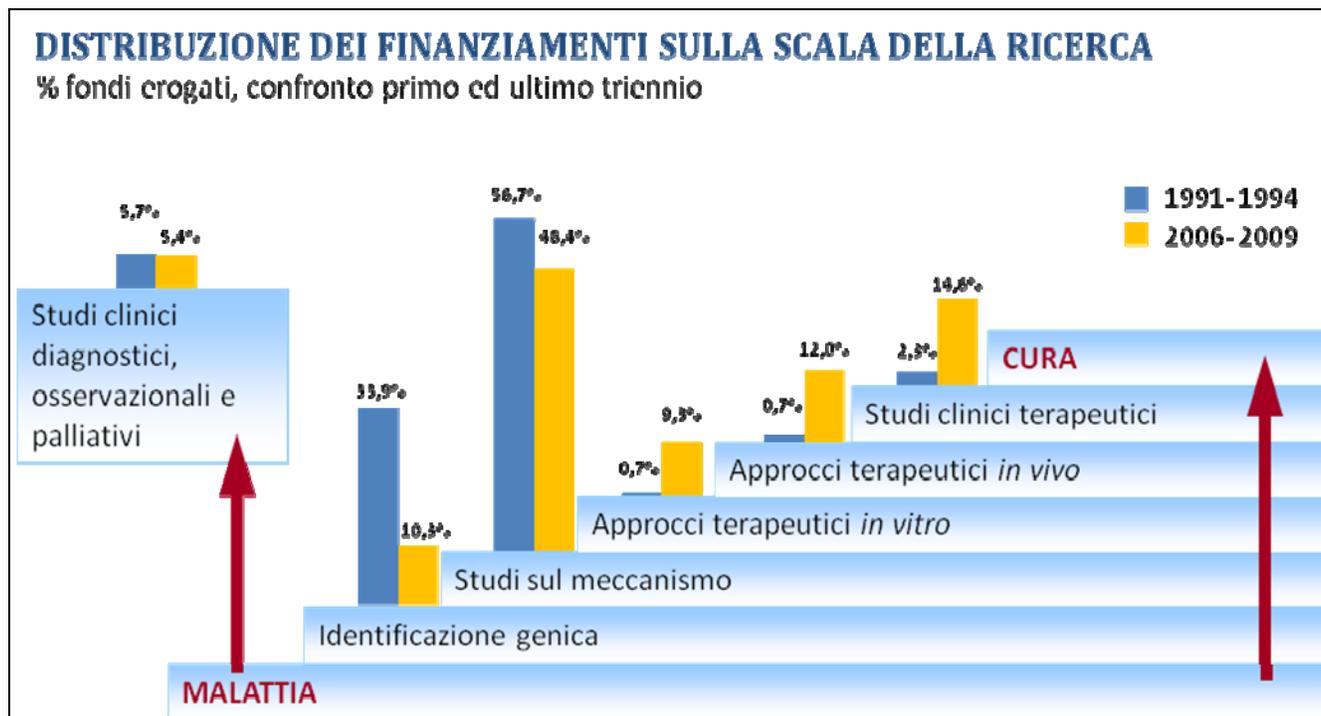
Come illustra la figura sopra, per realizzare questa visione la Fondazione Telethon si è basata su quattro priorità strategiche: **eccellenza, terapie, flessibilità e alleanze**.

Per ciascuna di queste, il piano ha identificato una o più aree di intervento su cui si sono concentrati gli sforzi. Anche l'impegno sulle malattie neuromuscolari è stato in questi anni articolato sui vari punti (toccando, in particolare, le priorità 1, 2 e 4).

Il piano strategico della ricerca è disponibile sul sito istituzionale di Telethon all'indirizzo web: http://www.telethon.it/SiteCollectionDocuments/StrategicPlan_ital.pdf.

La SCALA DELLA RICERCA

I primi due aspetti del piano strategico, "Perseguire l'eccellenza" e "Avanzare verso le terapie", possono essere meglio illustrati con il secondo strumento, la scala della ricerca, poiché la progressione degli studi verso la cura di una malattia genetica avviene attraverso tappe che possiamo idealmente schematizzare in una scala.



Il primo gradino è rappresentato dall'individuazione del difetto genetico che causa la malattia. Questa prima tappa ha anche un'importante applicazione sul piano pratico, perché permette finalmente di dare una diagnosi precisa alle famiglie e di effettuare da subito test diagnostici per l'individuazione precoce dei malati e dei portatori sani.

Nel secondo gradino, i ricercatori studiano a fondo i geni-malattia alterati, cercando di capire qual è il loro funzionamento normale nell'organismo e i meccanismi che, partendo dalla loro alterazione, portano ai sintomi della malattia. Queste informazioni sono il punto di partenza per ideare strategie in grado di compensare il difetto, come nuovi farmaci o terapie geniche, la cui efficacia sarà testata in modelli cellulari (gradino 3) o animali (gradino 4).

Soltanto le terapie che si dimostrano più efficaci nei modelli animali e potenzialmente sicure nell'uomo sono adatte a passare alla fase clinica (gradino 5), un lungo e delicato processo in cui la cura è sperimentata su gruppi sempre meno ristretti di pazienti, allo scopo di valutarne sicurezza ed efficacia. Un ulteriore filone di ricerca clinica riguarda gli studi di tipo diagnostico, osservazionale e palliativo che, pur non portando ad una cura, hanno lo scopo di migliorare la diagnosi e la qualità di vita dei pazienti. Investimenti in studi clinici di questo tipo sono stati fatti solo per le malattie neuromuscolari mediante il bando Telethon-UILDM.

La nostra sfida in questi ultimi cinque anni è stata quella di progredire il più possibile verso i gradini più alti di questa scala ideale, verso la cura.

La ricerca in ambito neuromuscolare ha costituito anche in questo periodo una fetta consistente del finanziamento Telethon, essendo circa il 32% circa del totale, con un andamento simile al resto della ricerca sui vari gradini. Vediamo ora in maggiore dettaglio quali sono stati gli ambiti di finanziamento sulle malattie neuromuscolari dall'inizio dell'attività del piano strategico ad oggi.

1° gradino: Identificazione del gene

Anche se ormai la maggior parte delle patologie neuromuscolari ha un'origine genetica conosciuta, alcune forme ancora sfuggono alla diagnosi genetica. E' il caso ad esempio di alcune forme di distrofie muscolari o miopatie congenite.

Gli studi riuniti in questo gruppo sono focalizzati all'identificazione di nuovi geni per queste forme o a studi di correlazione geneotipo-fenotipo. In particolari, abbiamo in corso vari studi multicentrici di questo tipo finanziati con il bando Telethon-UILDM e focalizzati su Distrofie Muscolari Congenite (CMD), Miopatie Congenite, Distrofia FacioScapoloOmerale (FSHD), Distrofia di Ullrich (UCMD) e Miopatia di Bethlem (BM), malattie mitocondriali, malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT).

Ricadute importanti di questi studi:

- Sviluppo di network clinici con la partecipazione di 12-14 centri clinici che hanno standardizzato il modo di fare diagnosi e hanno definito per quale tipo di mutazione/proteina ogni centro può offrire assistenza su tutto il territorio nazionale, evitando ridondanze e spreco di risorse
- Offerta di un'accurata consulenza genetica
- Maggiore accuratezza della diagnosi clinica e delle informazioni sulla prognosi
- Costituzione di registri dedicati a persone con una specifica patologia
- Raccolta di informazioni preziose per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

2° - 4° gradino: dagli Studi sul meccanismo all'Approccio sperimentale nel modello animale

I finanziamenti di Telethon sono diretti a ricerca interna ai propri Istituti, a ricerca esterna a ricercatori collocati presso le migliori università e centri di ricerca italiani e a servizi, come le biobanche neuromuscolari.

La ricerca neuromuscolare si avvale dell'esperienza di ricercatori che lavorano presso tutte queste tipologie di centro. Infatti, si fa ricerca neuromuscolare presso il TIGEM di Napoli; si occupano di studi di fisiologia del muscolo e di malattie neuromuscolari 6 ricercatori del Dulbecco Telethon Institute, nonché, ovviamente, numerosi ricercatori presso istituti di ricerca esterna. Inoltre, ben 5 centri clinici fanno parte del network Telethon delle Biobanche e sono anche la componente italiana di Eurobiobank.

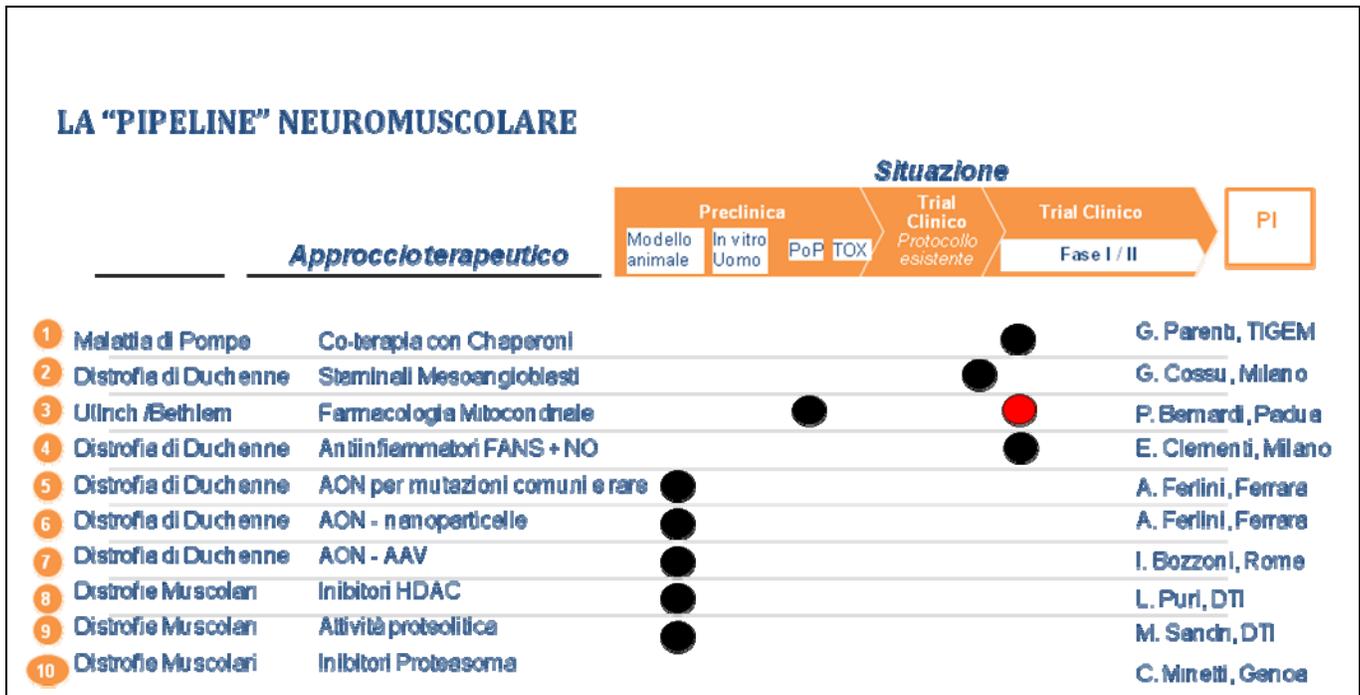
Gli studi sul meccanismo costituiscono sempre una fetta consistente del nostro finanziamento, ma negli ultimi anni si è, in effetti, assistito allo spostamento di una buona percentuale di investimento verso i

gradini più alti, quelli della ricerca che prevede la validazione dell'approccio terapeutico nel modello animale. Abbiamo in corso circa 60 progetti (finanziati tra il 2006 al 2009) per un investimento di circa 18 milioni di euro.

Le informazioni specifiche sui progetti attivi e di tutto il finanziamento pregresso sono disponibili sul *Motore della Ricerca* sul sito Telethon.

L'analisi di quanto finanziato su questi studi di base ci ha permesso di disegnare una "pipeline" per tenere sotto controllo quegli studi più promettenti che richiedono particolare attenzione e supporto per essere traghettati verso la clinica.

Nella figura riportata sotto sono riportati i progetti neuromuscolari più avanzati sui gradini della scala della ricerca.



5° gradino: Gli Studi Clinici Terapeutici

Come si vede dalla figura che rappresenta la nostra "pipeline", vari studi sono ormai prossimi allo studio in clinica.

Criticità

Trasferire allo studio clinico approcci innovativi comporta affrontare delle criticità. Qui di seguito, sono riassunte le principali, in relazione anche al tipo di studio:

- 1, 3, 4: disponibilità del farmaco ed eventualmente placebo; necessità di sviluppo di partnership con aziende; necessità di organizzare studi multicentrici per avere sufficiente numerosità di pazienti
- 2: il contributo di Telethon, oltre allo sviluppo del know-how necessario che ha portato la ricerca sino a questo punto, è ora di supporto alla consulenza (tramite un Consiglio Scientifico internazionale) per verificare il rationale preclinico ("proof of principle"), i dati di tossicologia e per il disegno dello studio di fase I/II. Sono disponibili fondi dell'EU per 3 bambini; da reperire fondi per estendere eventualmente lo studio ad altri 2-3 pazienti

- 5: Telethon ha fornito il supporto per lo studio preclinico per la validazione in vitro nelle cellule umane, utile per la selezione dei bambini da inserire nello studio. Lo studio clinico è indipendente ed è coordinato e sponsorizzato dall'azienda farmaceutica
- 2, 5: produzione secondo le linee guida degli enti regolatori di manifattura farmaceutica (GMP) del prodotto terapeutico.

Gli studi clinici Telethon-UILD

L'investimento di questi anni fatto insieme alla UILD con il bando congiunto Telethon-UILD sta dando risultati importanti su più fronti. Si è già parlato a proposito del 1° gradino della scala dell'importanza di molti studi multicentrici ai fini della diagnosi genetica e clinica.

Gli altri aspetti rilevanti, da posizionare sul 5° gradino, riguardano:

- lo sviluppo di una piattaforma clinica costituita dal network italiano;
- lo sviluppo di approcci terapeutici di tipo riabilitativo o di interventi con dispositivi medici

La piattaforma clinica

Una delle aree di intervento indicate nel piano strategico per realizzare la priorità strategica di far avanzare le terapie è proprio quella di sviluppare e sostenere delle piattaforme cliniche.

Nell'ambito neuromuscolare questo significa:

- Identificare i centri idonei a partecipare a studi multicentrici nazionali ed internazionali. Il network italiano ha identificato i centri con requisiti minimi per la partecipazione a studi internazionali, anche grazie all'intenso lavoro svolto dall'Associazione Italiana di Miologia. La selezione dei centri per la partecipazione a uno studio clinico dipende da molti fattori, non ultimi la numerosità di pazienti seguiti presso un centro e la tipologia di studio (e di esami ad esso connessi) specifica per ogni studio.
- Standardizzare gli approcci di gestione clinica con l'implementazione delle linee guida più aggiornate.
- Validare e Standardizzare le misure di valutazione della funzionalità nei pazienti. Diversi progetti anche multicentrici hanno consentito di lavorare a questo punto. Si sta lavorando alla caratterizzazione delle misure funzionali e dei biomarcatori in particolare per studi sulla DMD e sulla SMA.
- Sviluppare misure di Qualità di Vita. La "misura" della qualità di vita è uno strumento per i clinici per valutare l'efficacia di approcci terapeutici, ma anche per chi si confronta quotidianamente con la persona stessa affetta da una patologia neuromuscolare (o i suoi familiari/genitori) per far esprimere direttamente cosa sia importante e cosa contribuisca realmente a "far stare meglio", oppure per le associazioni per raccogliere il bisogno e farsene portavoce.
- Registri. La messa a punto di registri ha una valenza importante oltre che per identificare chi necessita di diagnosi e per "contarsi", anche per identificare più rapidamente i pazienti che potrebbero essere coinvolti nelle sperimentazioni cliniche.

Approcci terapeutici non farmacologici

Tramite il bando UILD si stanno finanziando studi che riguardano aspetti di riabilitazione e di prevenzione cardiologica tramite impianto di defibrillatori in pazienti con Distrofia Miotonica.

Le ALLEANZE

L'ultimo punto del piano strategico riguarda la costruzione di Alleanze, per essere più forti ed efficaci nella lotta alle malattie genetiche.

Il lavoro svolto in questi anni nell'ambito degli interlocutori sulle malattie neuromuscolari può essere ritenuto estremamente significativo.

Il Registro Ram-Net

A livello nazionale Telethon insieme a UILDM e alle altre associazioni come ASAMSI, Famiglie SMA e AISLA ha lavorato alla costruzione del registro Ram-Net, dove sono raccolti i dati di persone affette da SMA e Duchenne (è in preparazione la scheda di raccolta dati per la SLA). Il registro è collegato ad un registro sopranazionale sviluppato dal network europeo Treat-NMD e siamo già stati in grado di rispondere a diverse richieste di informazione pervenute al registro globale su entrambe le patologie. Ma siamo solo agli inizi e certamente in futuro questo strumento potrà essere potenziato, perché diventi la voce delle persone con queste malattie attraverso lo sviluppo di iniziative che facilitino l'interattività.

Il NEMO

Telethon è stata al fianco di UILDM e del suo Presidente supportando sin dall'inizio la nascita della Fondazione Serena e del Centro Clinico NEMO.

Telethon supporta l'attività del Centro NEMO anche attraverso il coordinamento dell'attività di un Consiglio Scientifico di respiro internazionale (Advisory Board) che sia di consulenza per il Direttore Scientifico ed il Direttore Clinico nella implementazione delle attività del centro. Il prossimo Consiglio Scientifico si riunirà nell'autunno 2010.

Treat-NMD

Il network ha iniziato l'attività nel gennaio 2007 con un finanziamento dell'Unione Europea della durata di 5 anni. Per l'Italia partecipa Telethon in rappresentanza del network clinico.

Molti i risultati sinora, la disseminazione di linee guida presso la comunità scientifica, la crescita professionale di giovani clinici e la promozione di collaborazioni internazionali finalizzate allo sviluppo di studi clinici.

I consorzi internazionali di associazioni di pazienti

Telethon e UILDM lavorano insieme nell'ambito internazionale e portano la voce italiana a livello delle varie piattaforme di associazioni di pazienti come l'European NeuroMuscular Centre (ENMC), l'European Alliance of Muscular Disease Associations (EAMDA), la World Alliance of Neuromuscular Disease Association (WANDA).

Quest'anno il convegno annuale dell'EAMDA sarà organizzato proprio da UILDM a Milano nei giorni 17-18 settembre.

Questo è un anno particolare in quanto si terrà anche il congresso mondiale quadriennale WANDA a Napoli, il 21 luglio, in concomitanza col congresso scientifico mondiale ICNMD organizzato dal prof. Giovanni Nigro e dalla prof.ssa Luisa Politano. UILDM e Telethon sono impegnati insieme alla preparazione della giornata WANDA.