

## L'intelligenza della **distrofina**

Incontro con Irene Bozzoni

La distrofina non ha solo un ruolo meccanico, ma anche «**dirigenziale**»: la scoperta del gruppo guidato da **Irene Bozzoni** potrebbe aprire la strada a nuove terapie per la **distrofia di Duchenne**. Vediamo perché

**S**e la **distrofina**, proteina assente nelle persone affette da **distrofia di Duchenne**, non ha solo la funzione meccanica di fare contrarre i muscoli, ma anche quella di fornire informazioni specifiche ad altri geni che controllano lo *stress ossidativo* e la *fibrosi*, allora si potrebbe mettere a punto una terapia genica che ripristinasse questa sua capacità e non più solo quella meccanica.

È quanto ha dimostrato un team di ricerca italiano - finanziato anche dalla Fondazione Telethon e da Parent Project ONLUS - che lavora all'interno dell'Università La Sapienza di Roma, sotto la guida di **Irene Bozzoni**. Ora occorrerà tradurre l'importante esito



**Alla Sapienza di Roma**

È in tale ateneo che Irene Bozzoni (a destra) coordina il suo gruppo di ricerca

della ricerca - pubblicata dalla rivista «Cell Metabolism» - in risposta farmacologica. Questo significa che si tenteranno di individuare strategie terapeutiche che, «se si dimostreranno efficaci e prive di effetti collaterali, potranno affiancarsi a quelle già attualmente in avanzata fase di sperimentazione nei bambini con la distrofia di Duchenne», come precisa **Tiziana Mongini**, presidente uscente della Commissione Medico-Scientifica UILDM, nell'accogliere con entusiasmo la scoperta di «un nuovo tassello sulla via della comprensione dei meccanismi che portano alla degenerazione nella distrofia di Duchenne».

### L'RNA è un possibile farmaco

La squadra di Irene Bozzoni attualmente studia l'**RNA** e in particolare le diverse classi di piccoli RNA non codificanti (*sncRNA*) e presenti nelle cellule umane.

L'RNA - va ricordato - è una molecola di acido nucleico fondamentale per il funzionamento della cellula e tra le sue funzioni vi è quella di trasportare l'informazione genetica del DNA al citoplasma, dove viene decodificata in proteine. Recentemente sono state identificate molte nuove funzioni dell'RNA che potrebbero avere interessanti sbocchi terapeutici. «Siccome è una molecola multifunzionale, altamente versatile e capace di diverse reazioni - spiega la professoressa Bozzoni - essa potrebbe essere utilizzata come farmaco, mettendo a punto *oligoribonucleotidi sintetici* chimicamente modificati. Abbiamo capito, infatti, che l'RNA può essere sfruttato come agente terapeutico per modificare specificamente l'espressione di geni di interesse nel campo della terapia molecolare delle malattie genetiche».

### Duchenne e distrofina

Abbiamo dunque chiesto a Bozzoni perché gli studi del suo team si siano concentrati proprio sulla distrofia di Duchenne. «Perché - ci ha risposto - si tratta di una malattia causata dalla mancanza di **un solo gene**. Le cellule dei pazienti non sono in grado di produrre la proteina chiamata *distrofina* e questo, ovviamente, aiuta la ricerca a focalizzarsi su un unico punto specifico».

Ma che cos'è esattamente la distrofina? «Com'è già ben noto, è una proteina assente nei pazienti con distrofia di Duchenne, situata sulla superficie delle cel-

lule muscolari in associazione con una serie di altre proteine. Finora si pensava che avesse solo un ruolo meccanico e che la sua assenza rendesse la membrana più fragile a ogni contrazione e più permeabile a fattori esterni, fino a portare alla morte delle fibre muscolari e di conseguenza all'instaurarsi di un processo infiammatorio cronico, che a poco a poco sostituisce il muscolo, con vere e proprie cicatrici di tessuto fibroso incapaci di contrarsi».

«Oggi invece - prosegue la ricercatrice della Sapienza - abbiamo scoperto che la distrofina ha anche una funzione più sofisticata, controllando cioè **l'attività di specifici geni** che hanno un ruolo rilevante nel mantenere l'omeostasi muscolare. In assenza di distrofina, tale funzione viene meno, contribuendo al peggioramento della malattia. Nel nostro lavoro abbiamo dimostrato che questi geni codificano per RNA microscopici (*microRNA*), che controllano funzioni importanti nel processo degenerativo della Duchenne, quali lo **stress ossidativo** e la **fibrosi**. Quando questo ruolo viene meno, la cellula muscolare si am-

mala progressivamente».

«Questi piccoli RNA - conclude Bozzoni - potrebbero quindi essere utilizzati come **"farmaci intelligenti"**, in grado di mettere le cellule muscolari sulla strada giusta. Sono farmaci che agiscono in modo molto specifico e che esercitano un effetto anche in piccole quantità».

Ma ora - le chiediamo - a che punto è la ricerca? «Quelle che abbiamo proposto sono osservazioni teoriche che provengono dalla ricerca di base. Dobbiamo ancora iniziare la fase sperimentale. Viceversa, siamo in fase avanzata con la sperimentazione del cosiddetto *exon-skipping* [*"salto dell'esone"*, N.d.R.]».

### **L'exon-skipping**

«Una decina di anni fa - spiega infatti la ricercatrice, soffermandosi sull'**exon-skipping** - alcuni laboratori hanno messo a punto una strategia di ricostruzione della distrofina, modificandone l'*RNA messaggero*. Si rimuove la regione contenente la mutazione patologica, arrivando alla possibilità di produrre una proteina

## **LA NUOVA COMMISSIONE**

In occasione del Consiglio Nazionale UILDM del 13 novembre scorso, è stata rinnovata la **Commissione Medico-Scientifica** dell'Associazione che, come da nuovo Statuto, assumerà un mandato triennale, restando in carica sino alla **fine del 2013**.

Tale organismo - lo ricordiamo - «ha lo scopo di promuovere e sviluppare attività, iniziative e manifestazioni a carattere culturale, medico e scientifico a sostegno delle azioni deliberate dagli Organi Nazionali in relazione alle finalità statutarie» (**articolo 20 del nuovo Statuto UILDM**). La Commissione, inoltre, «propone agli Organi Nazionali relazioni, indirizzi, indicazioni e iniziative su tematiche mediche, scientifiche e sanitarie, riguardanti la distrofia muscolare e le malattie neuromuscolari sia sul fronte della ricerca, sia sul fronte clinico od altri; fornisce consulenza agli Organi Nazionali su temi medico-scientifici; assume le iniziative che ritiene utili al perseguimento delle proprie finalità anche con contatti, intese e collaborazioni con altri analoghi organismi e/o istituzioni».

Il nuovo gruppo, dunque, oltre che sui riconfermati **Angela Berardinelli, Nadia Cellotto, Sonia Messina, Luisa Politano, Filippo Maria Santorelli e Federico Sciarra**, potrà contare sull'apporto dei nuovi entrati **Paolo Banfi, Giancarlo Garuti e Maria Elena Lombardo**.

Nel prossimo mese di gennaio verranno definite le cariche interne della Commissione, ma a questo punto non può mancare un caldo ringraziamento da parte dell'Associazione tutta e della redazione di DM a **Tiziana Mongini, Gabriele Siciliano e Andrea Vianello**, per tanti anni componenti dell'organismo (Vianello e Mongini anche come presidenti, rispettivamente dal 2000 al 2006 e dal 2006 al 2010 e Siciliano come vicepresidente, dal 2008 al 2010) e che hanno in ogni caso già fornito la propria disponibilità a continuare a collaborare con la UILDM. ■

sana, un po' più corta, ma ancora funzionale. Abbiamo portato avanti queste ricerche, pensate inizialmente per la talassemia, e nel 2002 siamo stati tra i primi a ottenere un risultato positivo per la Duchenne».

**Diceva che si tratta di una ricerca in fase avanzata.**

Sì, abbiamo ceduto infatti il brevetto a una ditta olandese specializzata nella creazione di virus capaci di portare geni terapeutici alle cellule muscolari. In questa fase stanno facendo dei test preclinici sui maiali e poi la sperimentazione, non prima di un anno e mezzo o due, **passerà all'uomo.**

**Ma quale differenza c'è tra l'exon-skipping e la recente vostra scoperta sui microRNA?**

Con la prima strategia si ricostruisce la distrofina, mentre con la seconda si punta a produrre dei microRNA che collaborino con la distrofina. Si tratterebbe, in quest'ultimo caso, di una tecnica che non sostituisce, ma **migliora** gli effetti dell'exon-skipping.

**Come vengono assunte queste sostanze dai pazienti?**

La nostra ricerca - sia per quanto riguarda l'exon-skipping che i microRNA - mira a mettere a punto una terapia genica. Ci sono altri laboratori, invece, che hanno messo a punto **terapie farmacologiche** per cui l'effetto terapeutico dura due settimane, ovvero fintantoché permane il farmaco. Il problema, qui, è capire se l'assunzione prolungata può avere effetti collaterali indesiderati. La nostra idea, invece, è quella di modificare le fibre musco-

lari stabilmente, introducendo dei geni che possano permettere la sussistenza dell'effetto terapeutico a lungo termine, anche per diversi anni. ■

## LAURO PRESIDENTE

Partner della UILDM, l'Associazione **Famiglie SMA** - fondata nel 2001 da un gruppo di genitori di bambini affetti da amiotrofia spinale, per far conoscere all'esterno le proprie esperienze e favorire così una maggiore informazione sulla patologia e stimolare la ricerca - ha nominato **Daniela Lauro** nuovo presidente, in occasione del Sesto Convegno Nazionale dell'Associazione stessa.

Mamma di Nathan Josaef, colpito da SMA 1, Lauro è dottore di ricerca e professore a contratto nell'ambito degli studi umanistici presso l'Università di Palermo. «Gli obiettivi che ci ripromettiamo - ha dichiarato - sono la ovvia prosecuzione dei percorsi già intrapresi negli anni precedenti, vale a dire i progetti di ricerca finalizzati alla cura e al miglioramento della qualità di vita di tutti i nostri bambini, l'attività di consulenza e di tutela giuridica dei soci attraverso il Numero Verde Stella **800 589738**, lo sprone verso la formazione degli operatori per una maggiore conoscenza della malattia e delle potenzialità delle persone affette da amiotrofia spinale e un nuovo slancio di comunicazione esterna, per dare la giusta visibilità alle nostre attività». ■

## SPERIMENTAZIONE SULLA SMA

È recentemente iniziato il reclutamento di pazienti affetti da **amiotrofia spinale** (SMA), per la sperimentazione clinica promossa dalla società biotecnologica francese Trophos, con il farmaco *olesoxime* (TRO19622).

Si tratta di uno studio di fase II, multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, riguardante persone con SMA di forma 2 e 3, non deambulanti, di età compresa tra i 3 e i 25 anni, avente come obiettivo la valutazione della sicurezza e dell'efficacia del farmaco.

Per il reclutamento dei pazienti, Trophos ha scelto di appoggiarsi alla rete europea **Treat-NMD**, cui aderisce anche il **Registro Italiano dei Pazienti con Malattie Neuromuscolari**, che ha reso nota la notizia tramite il proprio sito internet. Pertanto, tutti i pazienti iscritti al Registro, potenzialmente idonei ad essere inclusi nella sperimentazione, sono stati (o saranno) contattati direttamente, insieme ai clinici di fiducia indicati nella scheda di registrazione, per fornire maggiori informazioni e per verificare l'interesse a partecipare allo studio clinico.

Una volta di più, quindi, appare opportuno invitare tutte le persone affette da malattie neuromuscolari ad **isciversi al Registro**, onde facilitare i contatti e la procedura di inclusione in questo e in altri studi. La procedura per farlo, con tutti i dettagli, è disponibile all'indirizzo internet **www.registronmd.it**. ■

# La necessità di **collaborare**

di Bruno Lucci

**Infatti - com'è emerso dalla riunione della FIAN (Federazione Italiana Associazioni Neurologiche) - solo rinforzando il collegamento tra le organizzazioni, si arriverà a un migliore servizio per i cittadini**

**L**a Società dei Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri (SNO) ha inserito nel programma del suo 50° Congresso Nazionale di **Parma** - organizzato in maggio da **Donata Guidetti**, responsabile della Neurologia di Piacenza - una sessione dedicata al confronto tra le associazioni laiche nazionali che si occupano di malati di competenza neurologica, appartenenti alla **FIAN** (Federazione Italiana Associazioni neurologiche).

All'incontro - moderato dal presidente della SNO **Marcello Bartolo** e da quello della FIAN **Massimo Osler** - hanno partecipato l'Associazione Italiana Lotta all'Ictus Cerebrale (ALICE), l' AISLA (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica), l' AISM (Associazione Italiana Sclerosi Multipla), l'Associazione Parkinson Italia, l'Associazione Alzheimer Italia, l'AINP (Associazione Italiana Neuropatie Periferiche) e la FNATC (Federazione Nazionale Associazioni Traumi Cranici).

Chi scrive - che fa parte della UILDM di Pordenone - ha rappresentato per l'occasione la **UILDM**, su incarico del Consiglio Nazionale e del presidente **Alberto Fontana**, impegnato contemporaneamente alle Manifestazioni Nazionali di Lignano Sabbiadoro.

I relatori sono intervenuti di fronte a un pubblico non numerosissimo, ma attento e soprattutto **diversificato** nelle rispettive competenze, costituito da persone interessate dalle varie patologie, da familiari, da medici e da rappresentanti di numerose Associazioni.

Oltre alle singole relazioni, due delle quali sono per altro state pubblicate negli atti congressuali, hanno avuto particolare evidenza soprattutto due aspetti. Innanzitutto l'opportunità di rinforzare il collegamento fra le Associazioni - concretizzato dalla FIAN - onde avere **maggiore visibilità** con gli interlocutori istituzionali. In secondo luogo la **necessità di collaborare**, per poter suggerire ogni provvedimento che riesca a integrare, al meglio delle possibilità, la prestazione offerta dal Servizio Sanitario Nazionale, spesso inadeguata, specialmente di fronte alla cronicità della menomazione.

In questo senso è stata da tutti riconosciuta come meritoria l'iniziativa della SNO che, nella sua veste di Società Scientifica Nazionale, si può fare portavoce delle proposte atte a migliorare il servizio ai cittadini, dal "centro" (il Governo) alle "periferie" (le Aziende Sanitarie). ■

## RIABILITAZIONE PER LA CMT

Promosso dall'**ACMT-Rete** - l'Associazione per la malattia di Charcot-Marie-Tooth, partner della **UILDM** - in collaborazione con la **Fondazione Don Gnocchi** e con il patrocinio della **SIRN** (Società Italiana di Riabilitazione Neurologica), si è tenuto alla fine di novembre a Roma il quarto Corso Teorico-Pratico, denominato *La riabilitazione del soggetto con malattia di Charcot-Marie-Tooth*.

Coordinati da **Daniele Martini** (Ospedale di Ariccia) e **Angelo Schenone** (ACMT-Rete), i lavori hanno previsto una serie di interventi su temi specifici riguardanti la CMT (*Dalla clinica alla genetica; L'età infantile; La chirurgia funzionale; Il ruolo delle Associazioni*), seguiti da tre sessioni di *Laboratori di riabilitazione* e da una tavola rotonda conclusiva. ■

# Duchenne: lavori in corso

a cura di Stefano Borgato

Continuano le **scoperte**, provenienti dalla ricerca internazionale - e anche **da quella italiana** - che ampliano le possibilità di future terapie per la **distrofia di Duchenne**. Esaminiamo due tra i più recenti **studi**.

**L**a speranza è sempre viva, a giudicare dall'intensità con cui proseguono in ogni parte del mondo - e anche in Italia - le ricerche sulla **distrofia di Duchenne**. Qualche pagina più indietro abbiamo presentato il lavoro coordinato da Irene Bozzoni, che ha ridefinito il ruolo della distrofina. Qui approfondiamo altri **due studi**, con il primo dei quali si punta, in futuro, al *trapianto di cellule staminali autologhe*, mentre con il secondo si cerca di trovare il sistema di ritardare quanto più possibile gli effetti degenerativi della malattia.

## Trapianto di staminali autologhe

Nel settembre scorso, si è parlato di una sorta di "menù genetico", in riferimento a uno studio coordinato da **Giulio Cossu**, della Divisione di Medicina Rigenerativa del San Raffaele di Milano e finanziato da Parent Project ONLUS, tramite il **Fondo Daniele Amanti**.

Si tratta, in altre parole, di un progetto di ricerca - la cui prima fase durerà tre anni - volto a correggere geneticamente le cellule muscolari del topo distrofico, mediante un cromosoma artificiale umano, per poi procedere successivamente al **trapianto autologo**, cioè senza donatore. In tal modo, il gruppo milanese, con cui collaborano anche i ricercatori giapponesi della Tottori

University, intende creare uno strumento ad hoc, per affrontare le difficoltà provocate dalla complessità e dalle grandi dimensioni del gene della distrofina, causa della distrofia di Duchenne.

L'idea, in sostanza, è quella di poter scegliere - tramite appunto una sorta di "menù genetico" - una serie di sequenze codificanti per la distrofina, sequenze regolatorie, fattori di differenziamento e proliferazione, per "ingegnerizzare" il cromosoma in laboratorio e inserirlo poi in *mesoangioblasti*, le cellule staminali muscolari che servono al trapianto. Con questo approccio, si potrebbero correggere geneticamente i mesoangioblasti difettosi, estratti dallo stesso paziente affetto da distrofia, e procedere poi al trapianto autologo, evitando così le complicanze del trapianto da donatore eterologo, come il problema della compatibilità e quello legato alla necessaria immunosoppressione.

«Come ben si sa - commenta **Filippo Maria Santorelli**, componente della Commissione Medico-Scientifica UILDM - la Duchenne è la più frequente e nota tra le distrofie dell'infanzia, causata da una mutazione nel gene della *distrofina*, proteina con ruolo strutturale e regolatorio nella cellula muscolare. La malattia ha purtroppo un decorso relativamente rapido e attivo. Nonostante gli enormi progressi fatti dalla ricerca, non esistono terapie specifiche e si è ancora costretti ad assistere impotenti alla progressione inesorabile della perdita di forza, all'atrofia muscolare e alla progressiva sostituzione delle masse muscolari con tessuto fibroso incapace di contrarsi. Continuano, però, gli sforzi dei ricercatori di correggere il gene malato mediante il trapianto con **cellule staminali muscolari** ed è in questo scenario che dobbiamo salutare con rinnovata fiducia la progettazione del gruppo diretto da Giulio Cossu.

L'idea di questa ricerca consiste nello studiare la fattibilità, l'efficacia e i vantaggi terapeutici derivanti dalla sostituzione del gene malato mediante la costruzione di un **cromosoma artificiale umano**, procedendo poi al suo trapianto **senza donatore** (ossia *autologo*) in un modello di topo immunodeficiente. In questo modo, ci si aspetta-

no informazioni scientificamente pertinenti, per offrire in seguito una sorta di “menù genetico” per la distrofina, prerequisito necessario a “ingegnerizzare” il cromosoma in laboratorio e a inserirlo poi nelle cellule staminali muscolari che servono al trapianto.

Si tratta di ricerche lunghe e complesse, e non prive di ostacoli per l'alto livello di tecnologia che impongono, ma sono da promuovere per la loro **complementarietà** con le altre ricerche di terapie geniche con impatto clinico più immediato. Laddove infatti le ricerche scientifiche proseguono alacremente a livello internazionale, crescono anche le speranze per una terapia fruibile dal maggior numero possibile di pazienti».

### Guadagnare un po' di tempo

«Battere la Duchenne sul tempo» è stata invece la formula scelta per comunicare l'esito di un altro studio, condotto da **Pier Lorenzo Puri**, ricercatore dell'**Istituto Telethon Dulbecco**, presso la Fondazione Santa Lucia di Roma. In questo caso, infatti, sono stati individuati nuovi bersagli farmacologici da sfruttare, per rinviare il più possibile quel “punto di non ritorno” oltre il quale i muscoli delle persone con Duchenne non riescono più a rigenerarsi da soli. Anche qui cediamo la parola per un commento a **Filippo Maria Santorelli**.

«Nonostante il suo decorso rapido e attivo, la distrofia di Duchenne viene in genere riconosciuta intorno al **terzo anno di vita**, quando cioè cominciano ad essere evidenti l'incapacità di camminare o correre ovvero quando queste funzioni avrebbero già dovuto essere acquisite. Scendendo nel dettaglio, va detto che nel muscolo scheletrico, la risposta infiammatoria da un lato attiva meccanismi di successiva progressione della malattia, ma dall'altro innesca un'attiva sollecitazione sulle **cellule staminali del muscolo** (*cellule satelliti*) che sono stimolate a generare nuovo tessuto. Nei pazienti distrofici il processo diventa alla lunga insostenibile e il “salvataggio” delle staminali cede, con una conseguente trasformazione del muscolo in tessuto fibroso ina-

dato a funzionare in maniera efficace.

Lo studio coordinato da Pier Lorenzo Puri ha analizzato i meccanismi molecolari con cui il muscolo si rigenera dopo un danno e ha in parte chiarito in modelli murini (di topo) e in cellule muscolari i meccanismi che collegano il differenziamento delle cellule staminali muscolari con gli stimoli rigenerativi successivi al rilascio di fattori pro-infiammatori. Tale ricerca ha prospettato anche la possibilità che si possano regolare i meccanismi dell'infiammazione, per spingerli sempre più verso i segnali che favoriscono la **rigenerazione e per un tempo più lungo**. I prossimi passi, dunque, saranno volti all'identificazione di farmaci o sostanze atti a modulare questi meccanismi.

L'obiettivo finale sarebbe quello di ritardare l'effetto degenerativo della malattia o per lo meno di rallentarlo in maniera significativa, con la prospettiva di ampliare la finestra temporale di operabilità utile alla ricerca scientifica per adottare nuove strategie terapeutiche». ■



**Filippo Maria Santorelli**  
È entrato a far parte nel 2006 della  
Commissione Medico-Scientifica UILDM

# Se la dieta aiuta il muscolo

a cura dell'Ufficio Stampa Telethon

Un recente **studio di laboratorio** ha dimostrato che nella miopatia di **Bethlem** e nella distrofia di **Ullrich** giova al muscolo la «**pulizia cellulare**» ottenuta tramite una dieta povera di proteine o con **certi farmaci**.

**P**oca carne: le cellule muscolari ringraziano. In uno studio finanziato da **Telethon** e pubblicato dalla rivista scientifica «Nature Medicine», **Paolo Bonaldo** dell'Università di Padova e **Marco Sandri** dell'Istituto Veneto di Medicina Molecolare, hanno dimostrato come promuovendo la *pulizia cellulare* tramite una dieta povera di proteine o con certi farmaci, si possano migliorare le condizioni e

## L'INCONTRO DI MESSINA

Dopo il primo incontro aperto a pazienti e familiari, svoltosi in aprile a Modena (se ne legga in DM 171, pp. 42-43), la seconda giornata interamente dedicata alla distrofia facio-scapolo-omerale (**FSH** o **FSHD**) si è avuta a **Messina**, il 9 ottobre scorso.

Il convegno - realizzato in collaborazione con la UILDM, Telethon, l'AIM (Associazione Italiana di Miologia), l'Università di Messina e quella di Modena e Reggio Emilia - è stato diviso in due sessioni (*Aspetti clinici e molecolari* e *Aspetti terapeutici e organizzativi*), condotte la prima da **Tiziana Mongini** e **Giuseppe Vita**, la seconda da **Lucia Morandi** e **Antonio Toscano**.

Tra i molti autorevoli specialisti intervenuti, vi erano anche **Rossella Tupler**, soffermatasi sul tema del *Registro Nazionale per la FSHD*, **Gabriele Siciliano** (*Fatica muscolare nel paziente con FSHD*) e **Angela Berardinelli** (*FSHD in età evolutiva*). ■

la forza dei muscoli distrofici.

Grazie a tale studio - che ha visto la collaborazione anche di altri ricercatori finanziati da Telethon, come **Luciano Merlini** dell'Università di Ferrara, **Nadir Maraldi** dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna e **Paolo Bernardi** dell'Università di Padova - è stato dimostrato per la prima volta che si possono migliorare i sintomi della **miopatia di Bethlem** e della **distrofia muscolare di Ullrich**, controllando la cosiddetta *autofagia*, ovvero quel processo fisiologico che rimuove dalle cellule sostanze tossiche oppure porzioni cellulari danneggiate.

### Bethlem e Ullrich

La miopatia di Bethlem e la distrofia di Ullrich sono due rare malattie genetiche dovute a un difetto nel **collagene VI**, la proteina responsabile dell'ancoraggio delle fibre muscolari alla loro struttura esterna di supporto, chiamata *matrice*.

Come già dimostrato nel 2008 dai medesimi ricercatori, tra le conseguenze patologiche del difetto genetico vi è un'alterazione dei **mitocondri**, le "centrali energetiche" delle cellule: con la progressione della malattia, infatti, i mitocondri difettosi si accumulano nelle cellule muscolari e le portano alla morte.

I ricercatori del gruppo coordinato da Bonaldo e Sandri hanno dimostrato ora che questi sintomi sono strettamente correlati a un'inefficiente attività dell'autofagia, sia nei topi distrofici, sia nelle biopsie muscolari prelevate dai pazienti. Essi hanno inoltre osservato che grazie a una dieta povera di proteine o a un trattamento farmacologico, si può promuovere la *pulizia cellulare* nei topi distrofici, quanto basta per rimuovere i mitocondri difettosi e mantenere le fibre muscolari pulite dalle sostanze di scarto. In tal modo si ottiene un miglioramento significativo della salute dei muscoli, che nel modello animale si è tradotto anche in un **aumento della forza**.

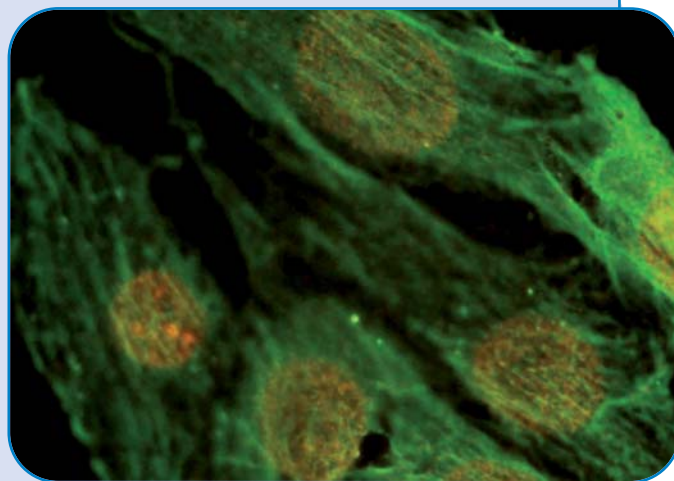
### Autofagia, ma con giusto equilibrio

«L'autofagia - spiega **Paolo Bonaldo** - è molto importante per un riciclo "intelligente" delle sostanze che si accumulano nella cellula. Essa fornisce infatti energia, quando l'apporto metabolico è insuf-

ficiente ed evita la morte cellulare quando la cellula è affollata da materiali di scarto. Poterla controllare con la dieta o con un trattamento farmacologico mirato, potrebbe rivelarsi una strategia vincente per contrastare la progressione della distrofia muscolare di Ullrich e della miopatia di Bethlem».

Più in generale, il controllo dell'autofagia potrebbe contribuire a contrastare **l'invecchiamento delle cellule** legato all'età: consumando una dieta povera di proteine e di aminoacidi e facendo tanto movimento si può insomma "dare una mano" ad attivare questo meccanismo e a mantenere attivo il metabolismo basale del nostro corpo.

«È importante però - sottolinea **Marco Sandri** - mantenere un giusto equilibrio: se infatti l'autofagia viene attivata in modo eccessivo, la cellula è portata di fatto ad "autodigerirsi" e quindi a morire. Occorre quindi poter controllare questa attivazione: come accade generalmente in natura, il giusto equilibrio è sempre la strategia vincente». ■



### **Cellule muscolari**

**Nella miopatia di Bethlem e nella distrofia di Ullrich, una dieta povera di proteine aiuta a "ripulirle"**

## **L'FSH RESTA UNA MALATTIA COMPLESSA**

«La scoperta è certo interessante, ma la distrofia muscolare facio-scapolo-omerale (FSH o FSHD), resta una malattia molto complessa, non riconducibile a un modello "classico", come quello che riguarda ad esempio la distrofia di Duchenne, ovvero alterazione di un gene = malattia».

Questo il commento di **Rossella Tupler** dell'Università di Modena e Reggio Emilia - coordinatrice del **Consorzio Italiano sull'FSHD**, che ha recentemente avviato il **Registro Nazionale** per tale malattia ([www.fshd.it](http://www.fshd.it)) - dopo la pubblicazione da parte della rivista «Science» di una ricerca secondo la quale sarebbe un cosiddetto "gene spazzatura" o - con immagine giornalisticamente efficace - un "gene zombi" l'unica causa della terza forma di malattia ereditaria muscolare più frequente dopo la distrofia di Duchenne e la distrofia miotonica di Steinert.

In sostanza, la ricerca pubblicata da «Science» ha indagato sulle funzioni del cosiddetto "DNA spazzatura" (*junk DNA*), quello che non produce proteine (oltre il 67% di tutto il DNA umano), rilevando che anch'esso servirebbe a regolare l'espressione dei geni. In tal senso un fenomeno del genere si avrebbe proprio con la distrofia facio-scapolo-omerale.

Si tratta, come detto, di un terreno d'indagine senz'altro importante e che potrebbe portare in futuro a calibrare meglio possibili strade terapeutiche, ricordando per altro ancora che, come segnala Tupler, «più che cercare un unico difetto genetico responsabile dell'FSHD, è opportuno continuare la ricerca che porti all'identificazione dei vari fattori, sia genetici che ambientali, che determinano l'esordio e lo sviluppo di una malattia tanto complessa e assai **variabile nella sua espressione** anche all'interno di persone della stessa famiglia. I dati che stiamo raccogliendo attraverso il Registro Nazionale dei pazienti vanno proprio in questa direzione».

Con la sua ampia casistica, fatta di centinaia di persone appartenenti a famiglie con FSH, il Consorzio Italiano sull'FSHD è certamente uno tra i principali gruppi al mondo impegnati in questo settore. ■ **S.B.**



# Le distrofie dei cingoli, oggi

di Luisa Politano

Servizi di Cardiologia e Genetica Medica  
Seconda Università di Napoli

Con la **presente scheda**, inauguriamo una serie di test di aggiornamento realizzati **dai componenti della Commissione Medico-Scientifica UILDM e dedicati alle varie malattie neuromuscolari**

**L**e distrofie muscolari dei cingoli - indicate di solito come **LGMDs**, sigla che deriva dall'inglese *Limb* (arto), *Girdle* (cintura) e *Muscular Dystrophy* (distrofia muscolare) - costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie geneticamente determinate, coinvolgenti in maniera primitiva la muscolatura dei cingoli, sia *pelvico* (inferiore) che *scapolare* (superiore).

Il decorso clinico è **estremamente variabile**, con



**Luisa Politano**

Fa parte dal 2008 della Commissione Medico-Scientifica UILDM

forme gravi ad insorgenza precoce e rapida progressione e forme di minore entità che permettono agli individui che ne sono affetti una quasi normale aspettativa di vita e di autonomia motoria.

## Trasmissione genetica

Queste forme di distrofie possono essere trasmesse con meccanismo **autosomico** (cioè colpiscono entrambi i sessi), sia *dominante* (di solito uno dei genitori affetti trasmette la malattia al 50% dei figli) che *recessivo* (entrambi i genitori devono essere portatori non affetti del gene malattia perché il 25% dei figli sia malato). Va ricordato anche che le forme recessive sono più frequenti in caso di consanguineità o quando entrambi i genitori provengono da piccoli paesi, con scarso numero di abitanti (*isolati geografici*).

La causa è di solito dovuta a *mutazioni* (alterazioni nella sequenza del DNA, la struttura fondamentale di ogni essere vivente) in geni diversi, **sette dominanti e quattordici recessivi**, ma il loro numero è destinato ad ampliarsi. La mutazione genica, a sua volta, provoca una ridotta presenza o la completa assenza della proteina corrispondente, che non può più svolgere il proprio lavoro.

## Classificazione delle varie forme

Le forme **dominanti** (*LGMD1A-LGMD1G*) sono di solito più benigne e relativamente rare, rappresentando meno del 10% di tutte le distrofie dei cingoli. Le forme **recessive** (*LGMD2A-LGMD2N*), invece, sono molto più frequenti e presentano una prevalenza globale di una persona affetta su 15.000, con una diversa distribuzione geografica.

Quasi tutte le proteine codificate dai geni responsabili delle forme recessive sono state identificate (esattamente tredici su quattordici), a differenza delle proteine responsabili delle forme dominanti, delle quali al momento se ne conoscono **solo tre**.

La più recente classificazione utilizza la proteina carente per individuare la specifica forma di distrofia dei cingoli: si parlerà quindi di *calpainopatia* per le malattie da deficit di calpaina 3, di *disferlinopatia* per le malattie da deficit di disferlina e così via.

### Quadro clinico e diagnosi

Il quadro clinico è caratterizzato da debolezza dei muscoli del cingolo pelvico, con difficoltà nel salire le scale, nel rialzarsi da terra e nel correre speditamente.

I sintomi correlati alla debolezza muscolare degli **arti superiori** - benché presenti sin dall'inizio (*scapole alate*) - sono di solito più tardivi. Ad essi si associa un aumento dei valori della *creatinkinasi* (CK o CPK), di entità variabile da tre-cinque fino a cento volte il valore massimo normale, a seconda delle varie forme.

La diagnosi - sospettata sulla base del quadro clinico - può essere confermata sia con la ricerca delle proteine interessate su biopsia muscolare o mediante l'analisi molecolare dei geni sospettati, in circa il **60-65%** dei casi.

### Progressione della malattia

Nelle distrofie dei cingoli la progressione della malattia è **variabile**; alcune di esse più frequentemente portano alla perdita della deambulazione autonoma (*sarcoglicanopatie gamma e delta*), con conseguente comparsa di retrazioni a livello degli arti inferiori, scoliosi ecc.

Altre vanno incontro a coinvolgimento cardiaco (*sarcoglicanopatie, laminopatie, LGMD2I*) e/o respiratorio (*sarcoglicanopatie, LGMD2I*). È quindi necessario che i pazienti con distrofie dei cingoli si sottopongano periodicamente a controlli cardiaci e respiratori presso centri specializzati.

### Trattamenti e diagnosi prenatale

Al momento **non esiste una terapia causativa** per nessuna forma di distrofia dei cingoli. I tentativi in atto tendono ad attenuare l'evoluzione della patologia. A tale scopo, risultati incoraggianti possono essere ottenuti con l'uso di *steroidi, fisiokinesiterapia o chirurgia ortopedica* ove indicata.

La terapia cardiologica è indicata nei casi di interessamento cardiaco, la terapia preventiva antibiotica e l'uso della ventilazione meccanica assistita in quelli di insufficienza respiratoria.

Risultati promettenti sono stati ottenuti in via sperimentale sui topi privi di alfa-sarcoglicano, mediante l'inoculazione dei *mesangioblasti*; tali esiti necessitano per altro di ulteriori conferme, prima di potere arrivare a un'applicazione a livello dell'uomo.

Nei casi in cui è stato messo in evidenza il difetto molecolare responsabile della particolare forma di distrofia dei cingoli, è possibile individuare i portatori asintomatici della patologia e procedere alla **diagnosi prenatale di feto affetto**, ove richiesta.

La ricerca punta a capire il ruolo delle varie proteine per cercare di vicariarne le funzioni. Molto si attende dai progressi della **terapia genica**. ■

*Per approfondimenti bibliografici, prendere contatto con la nostra redazione (049/8024303, [redazionedm@eosservice.com](mailto:redazionedm@eosservice.com)).*

## RICONOSCIMENTO AL SITO UILDM



Il rinnovamento del sito internet UILDM ([www.uildm.org](http://www.uildm.org)) e della parte di esso dedicata agli aggiornamenti medico-scientifici ha coinciso con un importante riconoscimento, vale a dire la possibilità di fregiarsi dell'**HONcode**, un codice identificato dal simbolo che qui a fianco presentiamo, rilasciato dalla fondazione svizzera **Health On the Net** (HON).

Quest'ultima è un'organizzazione no profit, non governativa e accreditata presso il Consiglio Economico e Sociale delle Nazioni Unite, che promuove e guida la distribuzione di un'**utile e trasparente** informazione sanitaria on-line, riferendosi a una serie di **linee guida** le quali hanno lo scopo di garantire all'utente un livello di affidabilità e di imparzialità delle informazioni medico-scientifiche pubblicate, senza poi che queste possano ledere il normale funzionamento della salute pubblica (evitando, ad esempio, che tali informazioni siano utilizzate da utenti non medici a scopo di autodiagnosi o autocura). ■