**Progetti Telethon – UILDM 2010 finanziati**

LORENZA MAGLIANO

**La Famiglia dei pazienti affetti da distrofie muscolari: carico, rete sociale e supporto professionale**

*Studio Multicentrico (Coordinatore + 7 Centri)*

Le distrofie muscolari (DM) sono patologie degenerative con livelli progressivi di disabilità, che incidono significativamente sulla qualità di vita dei pazienti e richiedono un coinvolgimento familiare nell’assistenza. Nonostante non siano ancora disponibili cure risolutive, l’aumento della qualità dei trattamenti e degli strumenti diagnostici ha portato negli ultimi anni ad un aumento delle aspettative di vita per i pazienti e, conseguentemente, della durata dell’assistenza familiare.

Il coinvolgimento familiare nelle cure a pazienti con patologie di lunga durata facilita l’adattamento del paziente alla patologia, ne migliora la collaborazione nei programmi terapeutici e ne influenza positivamente la risposta ai trattamenti. Tuttavia esso può essere molto impegnativo per le famiglie, se il sostegno professionale è insufficiente.

Con il termine “carico familiare” si indicano le conseguenze pratiche e psicologiche legate all’assistenza e alla convivenza con un congiunto affetto da una malattia di lunga durata. Tra le prime, più spesso sono segnalate le difficoltà lavorative, i problemi economici, la riduzione dei rapporti sociali e delle attività ricreative. Tra le seconde, sono riportate sensi di colpa, tensione ed irritabilità, depressione, la sensazione di inadeguatezza. Gli studi hanno anche evidenziato l’importanza della rete sociale e del sostegno professionale tra i fattori protettivi di carico familiare. Tuttavia, mentre numerosi studi sono stati condotti sul carico familiare nelle patologie mentali e nei tumori, solo pochi dati sono disponibili sul carico familiare nelle DM e nessuno sul carico nei minori. La mancanza di questi dati rende più difficile l’allocazione delle risorse, economiche e professionali a sostegno delle famiglie, nonché lo sviluppo di interventi di sostegno basati sulla valutazione dei bisogni di cura specifici.

Lo studio sarà condotto in 8 Centri specializzati per la diagnosi e la cura delle DM, in ciascuno dei quali verrà reclutato un campione randomizzato di 100 casi e altrettanti familiari-chiave e, ove presenti, familiari minorenni più prossimi per età al paziente. Esso fornirà dati rappresentativi della situazione delle famiglie di pazienti con DM nel nostro Paese, utili per la messa a punto di programmi di sostegno.

GIACOMO COMI   
**Rete clinica e di laboratorio delle distrofie dei cingoli per stabilire un registro nazionale**  
*Studio Multicentrico (Coordinatore + 7 Centri)*

Questo progetto si propone l’obiettivo di ottenere una dettagliata definizione clinica e molecolare di un vasto gruppo di pazienti italiani affetti da distrofia muscolare dei cingoli, in previsione della creazione di un registro nazionale. Poiché queste forme risultano essere relativamente rare, il progetto verrà condotto attraverso una collaborazione di 8 Centri italiani specializzati nello studio delle malattie neuromuscolari. Ci si propone di studiare la progressione di queste miopatie dei cingoli in uno studio osservazionale della durata di 3 anni, definendone la storia naturale e i principali parametri di valutazione. Sarà inoltre indagata l’eterogeneità molecolare di questo gruppo di patologie, migliorando l’accuratezza diagnostica attraverso l’analisi proteica su muscolo e lo studio genomico. Saranno definite correlazioni genotipo-fenotipo. Lo studio costituirà la base per una ricerca genetica più complessa ed articolata che sarà proposta in una seconda fase, per studiare le forme autosomico recessive con mutazioni identificate in un singolo allele tramite una piattaforma dedicata, costituta da un *array* CGH che copre le sequenze codificanti di tutti i geni LGMD così come un elevato numero di geni muscolari di interesse. Verranno inoltre ricercati nuovi geni-malattia e nuovi loci attraverso analisi di *linkage*, mappa di omozigosità e sequenziamento diretto in famiglie informative. Gli approcci terapeutici recentemente proposti (mini-disferline, exon-skipping) necessitano di un’accurata tipizzazione genetica e di dati accurati di storia naturale. I risultati di questo studio genetico ed osservazionale e la creazione di un registro di casi italiani costituiscono un punto di partenza fondamentale per la selezione di pazienti e il loro arruolamento in trial terapeutici.

GIUSEPPE VITA  
**Nuove misure di outcome nella malattia di Charcot-Marie-Tooth** *Studio Multicentrico (Coordinatore + 7 Centri)*

La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) è la più frequente malattia neuromuscolare ereditaria.  
Malattia eterogenea dal punto di vista genetico, la CMT è caratterizzata clinicamente da riduzione del trofismo muscolare con debolezza ed alterazioni della sensibilità alle estremità distali degli arti. Si associa spesso a riduzione/assenza dei riflessi osteotendinei e a deformità dei piedi.

Il sottotipo più comune è la CMT1A, dovuta ad una eccessiva produzione della proteina della mielina periferica PMP22. Il secondo tipo più comune è la CMT X−linked, conseguente a mutazioni nel gene GJB1/Cx32 che codifica la sintesi di una proteina, la connessina 32, che è presente nelle *gap-junction*. La CMT1B è associata a mutazioni della proteina MPZ.

Lo scopo di questo progetto è quello di validare due misure di *outcome* (= esito), il 6MWT (*6 Minute Walk Test*) e il SAM (*Stepwatch Activity Monitor*), finora mai utilizzate negli studi di pazienti con CMT. In altre malattie queste due misure correlano con le attività quotidiane della vita del paziente e appaiono pertanto due misure di outcome promettenti e attendibili da utilizzare nei prossimi trial clinici e terapeutici nella CMT. Verrà inoltre valutata la correlazione di queste due misure con altre 4 misure di outcome che sono già state utilizzate e validate nella CMT (*10 meter walking test*, *CMTNeuropathy score*, miometria dei gruppi muscolari distali degli arti superiori ed inferiori e SF−36).

Lo studio permetterà di selezionare le misure di outcome più appropriate e sensibili in grado di cogliere eventuali modifiche della condizione clinica del paziente in un periodo di tempo di un anno e di raccogliere dati longitudinali in una ampia casistica di pazienti deambulanti affetti da tre differenti sottotipi di CMT.

MAURIZIO FERRARIN

**Sviluppo di un protocollo strumentale di Analisi del Movimento per l’analisi multitasking delle funzioni locomotorie nella malattia di Charcot-Marie-Tooth nell’età evolutiva e nell’adulto: caratterizzazione della *reliability* e *responsiveness* tramite studio multicentrico***Studio Multicentrico (Coordinatore + 3 Centri)*

Il presente studio è rivolto allo sviluppo e validazione di metodi per la valutazione precisa delle disabilità locomotorie in pazienti con neuropatia ereditaria sensori-motoria chiamata malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT). I pazienti con CMT presentano difficoltà locomotorie a causa del deficit motorio e sensitivo dovuto alla malattia. I sintomi spesso compaiono da giovani e progrediscono poi lentamente. Ad oggi non esistono trattamenti farmacologici e gli approcci terapeutici si limitano alla fisioterapia, applicazione di ortesi e chirurgia delle deformità scheletriche. C’è però ancora la mancanza di metodi di valutazione quantitativi e oggettivi per dimostrare l’efficacia di eventuali nuove terapie sulla disabilità motoria dei pazienti. L’uso di strumenti per analizzare quantitativamente il movimento umano può essere una soluzione a questo problema. Nelle fasi iniziali la malattia di CMT non altera la capacità deambulatoria dei pazienti, sebbene possa interferire con attività locomotorie più impegnative, quali il camino sulle punte o sui talloni, la salita di scale. Quindi, in aggiunta all’analisi del cammino in piano, saranno considerati anche questi compiti più impegnativi. Nel presente progetto, sarà sviluppato un protocollo per l’acquisizione di dati di Analisi del Movimento, e sarà poi applicato su un gruppo di 100 pazienti con CMT e 50 soggetti sani di età confrontabile, per avere un riferimento di “normalità”. Sarà inoltre studiata la ripetibilità e l’affidabilità del metodo, ripetendo gli esperimenti a distanza di tempo sugli stessi soggetti. Per svolgere il presente progetto è stato costituito un network di 4 Centri clinici, che copre tre aree geografiche italiane: Milano, Roma e Genova. L’associazione dei pazienti ACMT-Rete sarà coinvolta per il reclutamento dei pazienti e la diffusione dei risultati.