

SMA: lo stato dell'arte

Intervista a Filippo Maria Santorelli

Le **ricerche in corso**, i trattamenti, le prospettive future: **facciamo il punto** sulle atrofie muscolari spinali (SMA), malattie di cui **in questi mesi** troppi organi d'informazione hanno parlato **in modo confuso**

Forse mai come nell'estate di quest'anno, i principali organi d'informazione, nazionali e locali, si sono occupati di **atrofia muscolare spinale** (SMA). Lo hanno fatto, però, in



CLAUDIO DE ZOTTI

Filippo Maria Santorelli
Vicepresidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM, ne fa parte dal 2006

modo confuso e molto spesso impreciso, per parlare di un trattamento assai discusso, una “terapia per uso compassionevole”, basata sulle cellule staminali e riguardante alcuni bimbi affetti dalla forma più grave della malattia, la **SMA di tipo I**.

Di tale questione - che presenta anche significativi aspetti giudiziari - riferiamo ampiamente nelle pagine successive. Il momento, però, ci sembra senz'altro opportuno per fare il punto sullo “stato dell'arte” delle tante ricerche in corso sulla SMA e per questo ci avvaliamo della collaborazione di **Filippo Maria Santorelli** dell'IRCCS Fondazione Stella Maris di Calambrone (Pisa), vicepresidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM.

Partiamo dalle “origini”, dottor Santorelli. Che cosa sono le atrofie muscolari spinali (SMA) e che cosa comportano?

Si tratta di un gruppo di patologie dovute alla degenerazione delle cellule delle **corna anteriori del midollo spinale**, cellule deputate all'innervazione motoria della muscolatura scheletrica. Ne esistono **diverse forme**, classificate innanzitutto in base al difetto genetico sottostante e alla sede prevalente del difetto di forza muscolare. In termini generali, si tratta di un gruppo di **malattie ereditarie**, piuttosto frequenti nell'età evolutiva, caratterizzate da riduzione del tono muscolare ed eccessivo rilasciamento del tessuto (*ipotonia muscolare*), difetto di forza generalizzato (nelle forme più diffuse), ma prevalentemente a carico della muscolatura *prossimale* degli arti (quella più vicina al tronco) e riduzione/assenza dei *riflessi osteotendinei*.

Le forme più frequenti sono quelle legate ad alterazioni del gene **SMN1**, con grande variabilità clinica, da un esordio in genere molto precoce (primi giorni o mesi di vita, a volte addirittura nella vita intrauterina), a forme molto più lievi, con esordio più tardivo. Il difetto genetico è il medesimo per tutte queste forme. Va anche ricordato che le diverse forme non sempre sono nettamente distinguibili, ma si

tratta di un *continuum* da quella più grave a quelle più lievi.

A queste grandi categorie sono comuni le principali problematiche cliniche, declinate in varia gravità e reciproca importanza per ciascun paziente. Caratteristica comune è la compromissione generalizzata e simmetrica della **muscolatura**, maggiore però a carico degli arti inferiori e in particolare dei muscoli più vicini al tronco. La sensibilità è sempre conservata (la persona sente il caldo, il freddo, il dolore ecc.) e il livello intellettuale è del tutto normale. Nelle forme più gravi, i pazienti non acquisiscono la capacità di stare seduti da soli; poi vi sono quelle in cui i bambini possono invece stare seduti da soli, ma non camminare; e infine le forme più lievi, che consentono l'acquisizione della deambulazione autonoma. Globalmente i problemi respiratori possono

essere rilevanti, mentre il cuore non è mai interessato e sono proprio i problemi respiratori a condizionare la prognosi.

La forma più grave è la **SMA di tipo I** (nota anche come malattia di Werdnig-Hoffman), in cui il deficit neuromotorio è generalizzato e gravissimo. Il bambino giace immobile, anche se la vivacità dell'espressione del volto contrasta con questa globale immobilità. La muscolatura respiratoria è compromessa e di solito in modo così grave da essere fatale entro i primi anni di vita, sebbene esistano rari casi con fluttuazione della malattia e sopravvivenza più lunga. A questa forma possono associarsi anche difficoltà nella deglutizione e reflusso gastroesofageo che, insieme, contribuiscono ulteriormente ai problemi respiratori.

Quali sono, oggi, le più rilevanti sperimentazioni cliniche in corso? →

IN TANTI LAVORANO SULLA SMA

Una fonte sempre assai preziosa per essere costantemente aggiornati sulle ricerche riguardanti la SMA, è certamente il portale **www.ricercasma.it**, gestito da **Paolo Pisano** che, per restare solo a questi ultimi mesi, ha riferito di volta in volta delle sperimentazioni cliniche negli Stati Uniti con i farmaci *RG3039* e *ISIS-SMNRx* o delle scoperte concernenti da una parte la relazione tra bassi livelli di ossigeno e sintomi della SMA, dall'altra il peso della disfunzione dei circuiti motori, quale causa della malattia.

Tutte questioni che approfondiremo di volta in volta nei prossimi numeri del giornale. Qui riferiamo invece di un'altra ipotesi di ricerca, per la prima volta confermata sull'uomo, da un gruppo di studiosi spagnoli, diretto da **Eduardo Tizzano**. Un lavoro, questo, premiato con la Borsa di Studio "Anita Macaulay", anche nel corso dell'ultimo *International Research Meeting* delle Famiglie SMA americane (FSMA), tenutosi a Minneapolis, negli Stati Uniti.

Com'è ben noto, la SMA viene considerata come una **malattia del motoneurone** nella quale il muscolo è secondariamente atrofizzato per mancanza di innervazione. Alcune ricerche sul modello animale avevano però fatto pensare che l'alterazione riguardasse più precisamente la **giunzione neuromuscolare**. Analizzando quindi campioni di SMA del periodo *prenatale* e *postnatale*, il gruppo di Tizzano ha potuto osservare che il primo difetto presente nella SMA - a partire dalla dodicesima settimana di gravidanza - è una disgregazione dei *recettori di acetilcolina*, deputati a ricevere l'impulso proveniente dall'*assone* (conduttore di impulsi) del motoneurone. In origine, però, la formazione di questi recettori non è compromessa, dato che l'assone al muscolo ci arriva.

Il problema, pertanto, sembrerebbe nascere nel momento in cui la stimolazione proveniente dal motoneurone - e che dovrebbe essere mantenuta durante tutto lo sviluppo fetale - si interrompe e i recettori si disgregano, diventando inefficaci. Un assunto, questo, che può aprire una **nuova strada** per la ricerca di una terapia e uno spunto di lavoro che approfondiremo certamente anch'esso. ■

Ad oggi, va ricordato, non esistono terapie risolutive e generalizzabili nella SMA. La ricerca sta proponendo quindi almeno **tre tipi di approcci** allo studio di una cura.

Il **primo** è quello *farmacologico*, con sostanze neuroprotettive (ad esempio il *riluzolo* o nuovi agenti neuroprotettivi) oppure con *salbutamolo* e *valproato*, capaci di ottenere una maggiore quantità di proteina SMN completa. Tuttavia, guardando ai bimbi con SMA di tipo I, questi studi non hanno ancora ottenuto grandi riscontri, non avendone migliorato le capacità motorie. Oppure non hanno ottenuto definitiva validità in studi clinici cosiddetti in *doppio cieco randomizzato*, ossia ricerche che confrontino due popolazioni di pazienti, a una delle quali viene somministrato il farmaco e all'altra no, in modo casuale, senza che né il paziente né il medico ne siano a conoscenza.

Il **secondo** approccio è quello della *tecnica dei vettori virali*, capaci di trasportare il gene corretto, ancora in fase di test per i molti effetti collaterali che potrebbe provocare, e quello della somministrazione di *oligonucleotidi antisense*, che finora sono ancora da analizzare bene nei modelli animali di laboratorio.

Il **terzo** approccio, infine, è quello delle *cellule staminali*, delle quali esistono svariati tipi: **embrionali** (la cui produzione è vietata in Italia), **fetali** o **adulte**. Al momento non vi sono dati robusti di trial clinici con cellule staminali, ma in varie strutture - anche italiane - si sta studiando in maniera rigorosa e scientificamente solida l'efficacia su modelli sperimentali di malattia.

Altrettanto importante da segnalare è che anche nelle SMA la ricerca clinica si sta occupando delle *scale di valutazione* e dell'individuazione di *misure di progressione* di malattia che consentano di disegnare e valutare al meglio eventuali trial sperimentali.

Quindi si può dire che anche le cellule staminali saranno d'aiuto nel combattere la SMA.

Come detto, al pari degli altri approcci della ricerca di base, l'interesse per l'uso delle cellule staminali continua alacramente, anche perché la ricerca è fortemente attiva nell'analizza-

re su modelli cellulari ottenuti dai pazienti, oppure nei modelli animali della patologia, la possibilità di rimpiazzare le cellule nervose che sono andate incontro a degenerazione.

Quali trattamenti vengono oggi attuati sulle persone e con quali risultati?

I vari interventi vanno "modellati" sulle esigenze del singolo caso e della specifica situazione. Globalmente i punti cardine del trattamento consistono in: gestione degli **aspetti respiratori**, sia come monitoraggio della funzionalità respiratoria, sia del drenaggio delle secrezioni bronchiali e, quando necessario, con l'impostazione della ventilazione meccanica non invasiva; gestione delle **problematiche nutrizionali**, soprattutto rispetto alle difficoltà nel deglutire e un adeguato supporto nutrizionale; gestione e supporto della **funzionalità motoria residua**, al fine di garantire la maggiore autonomia funzionale possibile; **presa in carico** del paziente e del nucleo familiare nella sua globalità, con particolare attenzione agli aspetti emotivo-relazionali.

Che cosa si intende con "terapia per uso compassionevole"?

In termini generali, è nota nella comunità medica, come "uso compassionevole" (traduzione dell'espressione inglese *compassionate use*), la condizione in cui un farmaco che non è ancora stato approvato per l'uso, viene somministrato a un malato terminale che non abbia altri trattamenti alternativi. L'idea alla base dell'uso compassionevole è che il paziente possa morire prima che il farmaco in sperimentazione clinica o in fase di ricerca sia approvato, e se si ha la possibilità di salvare la vita del paziente, si superino i rischi potenziali.

In pratica, questa procedura può essere applicata quando non esista una valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita. Il tutto, però, sempre seguendo le **normative di legge** regolamentate dal Decreto Ministeriale dell'8 maggio 2003, sull'*Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*. ■

Un consiglio e un **appello**

a cura di Stefano Borgato

Overo il **consiglio** di riferirsi sempre a Centri Medici di **comprovata esperienza** e l'**appello** a non cercare «**scorciatoie**», quando manchi l'**evidenza scientifica**. Ben lo insegna anche una **nota, recente vicenda**

«**C**onsigliamo caldamente alle famiglie coinvolte in queste malattie di non abbandonare i canonici percorsi ventilatori e fisioterapici, che hanno dimostrato ampiamente di aumentare la durata e la qualità della vita in casi di SMA I e di fare riferimento a quei Centri Medici del nostro Paese la cui esperienza in questo settore è ormai inoppugnabile e comprovata da anni di esperienze». Avevamo concluso così, all'inizio del 2011 (DM 173, p. 48), una nota relativa alle notizie diffuse all'epoca di «una sperimentazione con **cellule staminali mesenchimali** attuata a Trieste dal dottor **Marino Andolina**, nei confronti di una bimba di sei mesi, affetta da atrofia muscolare spinale di tipo 1 (SMA 1)», sottolineando con chiarezza che **nessuna documentazione** era stata presentata, per chiarire - in accordo con le linee guida adottate dalla comunità scientifica nazionale e internazionale - l'esatta natura di tale sperimentazione.

Ebbene, molto altro è accaduto da allora e quel trattamento - che ha riguardato anche altri bimbi con la medesima malattia, sotto forma di «terapia ad uso compassionevole» - ha proseguito nella sua strada, comportando implicazioni giuridiche e trovando, in particolare nella scorsa estate, una sorprendente visibilità da parte di tanti **organi d'informazione** (giornali

e televisioni), che quasi sempre, però, hanno trattato la materia per lo meno con superficialità. Un elemento, tuttavia, si è mantenuto costante nel tempo: la persistente mancanza di ogni evidenza scientifica.

Da Trieste a Brescia

Innanzitutto, alla fine del 2011 il Comitato Etico dell'IRCCS Burlo Garofalo di Trieste aveva deciso di sospendere la sperimentazione, per «**assenza di efficacia**». Proprio recentemente, infatti - nel numero di novembre della rivista internazionale «Neuromuscular Disorders» - sono stati alcuni ricercatori coinvolti nel trattamento a spiegare come «nei tre piccoli pazienti che hanno completato i sei mesi di trattamento vi fosse stato un progressivo declino delle funzioni motorie [...] e nessuna evidenza clinica di miglioramento». Anche un Comitato Scientifico esterno aveva accertato a propria volta come il decorso clinico dei pazienti trattati non avesse portato ad effetti o esiti diversi da quelli che interessano in genere i bambini con SMA 1. →



“Bolle mediatiche”

Attenzione alle notizie “sparate” con il megafono, specie quando si parla di ricerca scientifica!

Pertanto, l'organizzazione **Stamina Foundation**, promotrice del trattamento, aveva trasferito la sperimentazione dello stesso presso gli **Spedali Civili di Brescia**.

L'AIFA e il Giudice del Lavoro

Il 15 maggio di quest'anno, tuttavia, l'**AIFA** (Agenzia Italiana del Farmaco), con un'Ordinanza dai toni non certo "morbidi", ha bloccato la sperimentazione in atto a Brescia, sostenendo tra l'altro che «la sospensione cellulare ottenuta dopo manipolazione estensiva non è in alcun modo identificabile come cellule staminali», che «i medici che iniettano il prodotto nei pazienti non risultano essere a conoscenza della vera natura del materiale biologico somministrato», che «le cartelle cliniche non descrivono mai chiaramente il trattamento somministrato ai pazienti trattati» e che «il *follow up* del trattamento terapeutico è stato eseguito su un unico paziente».

Di fronte a ciò, la famiglia di una delle bimbe coinvolte nel trattamento, ha deciso di ricorrere al **Giudice del Lavoro** di Venezia, ciò che ha causato, in particolare nella seconda metà di agosto, una vera e propria "bolla mediatica", con titoli quali *Il papà implora i giudici: «Non negate le cure a Celeste»* o *«La giustizia rischia di uccidere Celeste, e spesso con l'accusa - nemmeno troppo velata -, alle Istituzioni preposte al controllo e alla comunità scientifica, di opporsi all'estensione della sperimentazione ad altre persone affette dalla stessa malattia.*

Significativa, a tal proposito, la richiesta espressa con forza da **Alberto Fontana**, presidente della **UILDM** e dalla **Commissione Medico-Scientifica** dell'Associazione, in un comunicato prodotto in quei giorni, che cioè «quegli organi di stampa dessero voce anche a chi **quotidianamente lavora** in ambito di atrofia muscolare spinale e alle problematiche connesse a tale malattia, nonché alle **associazioni** ossia ai **pazienti**, cui è ben noto che termini come "cura", "guarigione", "trattamento salvavita", non corrispondono certamente a parole come *leggeri miglioramenti*».

Numerosi specialisti del settore hanno poi

sottoscritto un documento (integralmente disponibile, come il precedente, nel sito **www.uildm.org**), intitolato *SMA: chiarezza su staminali e ricerca*, trovando tra l'altro «scientificamente e moralmente scorretto parlare di "condanna a morte" di chicchessia in mancanza di trapianto delle cellule staminali, dal momento che non vi è alcun dato scientificamente valido a supporto dell'efficacia del trattamento con cellule staminali mesenchimali nella SMA».

No alle scorciatoie!

E arriviamo così alle scorse settimane, con il pronunciamento di una Commissione del **Ministero della Salute** e con quello del *Board di Saggi* richiesto dal ministro **Renato Balduzzi** e composto dagli esperti **Bruno Dallapiccola**, **Massimo Dominici**, **Rosaria Giordano**, **Alessandro Rambaldi** e **Angelo Vescovi**.

Le conclusioni sono pressoché analoghe e le sintetizziamo così: «Il progetto terapeutico e le condizioni di applicazione della terapia sono assolutamente **insufficienti** e senza valida documentazione scientifica e medica a supporto riconosciuta». Inoltre, «i rischi biologici connessi alla terapia sono **gravi e inaccettabili** e la conduzione della metodologia non solo non ha rispettato le norme di manipolazione e sicurezza, ma anche i più elementari standard di indagine di laboratorio».

Ci piace a questo punto concludere rinnovando il medesimo **consiglio** alle famiglie che avevano dato nell'articolo del febbraio 2011 e facendo nostro anche l'appello conclusivo dei ricercatori, pubblicato da «*Neuromuscular Disorders*», ove si parla del «rischio che la combinazione di una "bolla mediatica", insieme alla "speranza dei genitori", unite al supporto di Tribunali che si dimostrano "partecipi e vicini a famiglie con bambini con gravi malattie", possa produrre delle vere e proprie scorciatoie nella progettazione di studi clinici che avrebbero bisogno di informazioni precliniche **più rigorose**, di misure più accurate di **sicurezza ed efficacia**, e che potrebbero addirittura mettere i pazienti a rischio di **potenziali effetti collaterali** della terapia». ■

Buon lavoro, **NEMO** SUD!

a cura di Crizia Narduzzo

È stato inaugurato il 5 settembre a Messina il nuovo Centro Clinico per le malattie neuromuscolari, organizzato secondo le stesse logiche e l'impostazione dell'omonima struttura avviata ormai dal 2007 a Milano

Lo avevamo già preannunciato sia in DM 173 (pp. 43-44), con un'ampia intervista al professor **Giuseppe Vita**, sia in DM 174 (p. 47), quando avevamo riferito della nascita della **Fondazione Aurora**, sia, più recentemente, in DM 176 (p. 41). Il **5 settembre** scorso, dunque, è stato inaugurato al Policlinico "G. Martino" di Messina il **Centro Clinico NEMO SUD**, una realtà che apre oggi nuove prospettive nel trattamento delle patologie neuromuscolari, alla quale la UILDM aveva dedicato l'edizione 2011 della propria Giornata Nazionale, il maggior evento di raccolta fondi dell'Associazione.

La struttura si trova al quarto piano del Padiglione B del Policlinico e, a breve, disporrà di dieci posti di degenza che nei prossimi mesi diventeranno venti. I suoi locali sono organizzati secondo logiche e con un'impostazione che ricalcano il modello dell'omonima realtà già operativa presso l'Ospedale Niguarda Ca' Granda di **Milano** - che ha già dimostrato efficienza ed efficacia - e sono quindi moderni, attrezzati e arredati con cura, per assicurare comfort e garantire ogni tipo di assistenza. NEMO SUD - che si rivolge a persone con malattie neuromuscolari sia in età **pediatrica** che **adulta** - offre a questo scopo due ali separate e dedicate, come è giusto che sia per una realtà che

intende caratterizzarsi per un approccio multidisciplinare e proporsi come modello organizzativo con "i bisogni del paziente al centro".

A curare la gestione sarà la già citata Fondazione Aurora, nata dalla collaborazione tra la UILDM, l' AISLA (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica), la Fondazione Telethon, il Policlinico e l'Università di Messina. Una cooperazione che presto vedrà anche il supporto dell'Associazione Famiglie SMA.

«Vedo realizzato un antico sogno», ha dichiarato il giorno dell'inaugurazione il professor **Vita**, direttore dell'Unità Operativa Complessa (UOC) di Neurologia del Policlinico e futuro direttore clinico di NEMO SUD, aggiungendo poi di dirsi «orgoglioso e soddisfatto per il circolo virtuoso creatosi tra competenze cliniche, managerialità pubblica, privato sociale e volontariato. La vera sfida di NEMO SUD inizia ora, con uno staff che sarà di alta professionalità e determinato a raggiungere i massimi livelli di qualità e di soddisfazione dei pazienti». →



5 settembre 2012

Foto di gruppo per i principali protagonisti dell'inaugurazione del Centro NEMO SUD di Messina

Delle potenzialità e del futuro del Centro abbiamo parlato con la dottoressa **Sonia Messina**, componente dal 2008 della Commissione Medico-Scientifica UILDM, ricercatrice universitaria presso la stessa Unità Operativa di Neurologia e futuro vicedirettore del Centro NEMO SUD.

Dottoressa Messina, per che cosa si caratterizzerà innanzitutto NEMO SUD, rispetto al Centro Clinico NEMO di Milano?

Un primo valore aggiunto del Centro Clinico di Messina sarà la stretta sinergia operativa con il Centro per le Malattie Neuromuscolari esistente da oltre trent'anni presso il Policlinico Universitario e riconosciuto già come una realtà di eccellenza, sia a livello nazionale che internazionale. Questo forte connubio fra **diagnostica, ricerca e assistenza** ai massimi livelli permetterà ai pazienti delle aree geografiche del **Sud Italia** di accedere alle terapie più avanzate e di non dover più ricorrere a lunghi viaggi verso mete del Nord, o addirittura straniere.

In sostanza, vista la scarsa rappresentazione di Centri di eccellenza in quest'area, il nostro scopo principale sarà quello di diventare la "capitale meridionale" delle malattie neuromuscolari, con la realizzazione di una concreta presa in carico globale dei pazienti e una riduzione della mobilità fuori Regione. Si realizzerà una struttura accogliente e all'avanguardia, dove tutte le migliori competenze di un grande ospedale pubblico verranno gestite con criteri privatistici, ma anche non-profit, e messe a completa disposizione dei pazienti. Inoltre, il Centro intende imporsi per la sua metodologia e per le pratiche innovative, legate anche al Centro per le Malattie Neuromuscolari del Policlinico Universitario.

Vuole raccontarci come si è sviluppata l'idea di questo progetto e quali sono le aspettative e le prospettive future?

Dal 2009 il Centro per le Malattie Neuromuscolari si è dotato di un ambulatorio multidisciplinare per la presa in carico dei pazienti, coordinato dalla sottoscritta, sotto la guida del professor Vita. Questa realtà è nata dopo il mio rientro

a Messina e ha beneficiato della mia esperienza di oltre sei anni presso altri Centri di eccellenza a Londra e a Roma. Dopo circa un anno di tale attività, **Alberto Fontana**, presidente nazionale della UILDM, ha ipotizzato di potenziare il servizio, arricchendolo della possibilità di avere posti letti dedicati, sul modello del NEMO di Milano.

Il progetto, quindi, è nato dal profondo interesse e impegno, negli ultimi tre anni, del professor Vita e di tutto il gruppo dell'Unità Operativa di Neurologia, in stretta sinergia con Alberto Fontana, **Mario Melazzini**, presidente dell' AISLA e **Francesca Pasinelli**, direttore generale di Telethon, unitamente al fondamentale appoggio dei vertici dell'Azienda Policlinico "G. Martino" e del Magnifico Rettore dell'Università di Messina, **Francesco Tomasello**. Anche l'adesione al progetto della Regione Sicilia è stata pronta e totale.

A parere di molti, il Sistema Sanitario Regionale Siciliano sta vivendo un momento particolare e in questo ambito NEMO SUD rappresenta un esempio di concreta **innovazione e modernizzazione**. Un progetto importante, volto a migliorare concretamente la qualità della vita dei pazienti e dei loro familiari. Per questo, insieme al professor Vita e a me, a comporre lo staff del Centro ci saranno *neurologi, pneumologi, psicologi, logopedisti e fisioterapisti*, già specializzati nel trattamento di queste patologie.

Oggi che l'avvio effettivo dell'attività è ormai imminente, siamo consapevoli che le aspettative riposte in questa struttura, da parte dei Cittadini siciliani affetti da malattie neuromuscolari - che sono oltre tremila - sono veramente grandi. Io, personalmente, sono rientrata nella mia città proprio per il desiderio di aiutare i pazienti della mia terra e spero che NEMO SUD mi permetta di raggiungere questo ambizioso risultato. ■

*La Direzione del Centro Clinico NEMO SUD conferma che i ricoveri inizieranno a breve e che è già in atto una lista d'attesa. Per contattare la struttura, rivolgersi direttamente alla dottoressa **Sonia Messina** o al professor **Giuseppe Vita** (tel. 090/2212793, smessina@unime.it).*

Altri Registri di **malattie**

Tante **altre persone** potranno diventare parte attiva nella lotta contro **la loro malattia**, grazie all'ulteriore, recente ampliamento del **progetto** riguardante il Registro dei Pazienti con **Malattie Neuromuscolari**

Torniamo ancora una volta a parlare del **Registro dei Pazienti con Malattie Neuromuscolari** - come avevamo già fatto in DM 176 (p. 40) - per ragguagliare i Lettori su alcune importanti novità, che ampliano ulteriormente le potenzialità e l'importanza di questo strumento.

Innanzitutto, appare più corretto parlare di **Registri**, in quanto la principale novità di questi ultimi mesi è proprio l'ampliamento delle patologie interessate dal progetto. Se infatti il sito internet **www.registronmd.it** continua a consentire l'iscrizione diretta solo alle persone con *atrofia muscolare spinale* (SMA), *distrofia di Duchenne* (DMD) e *distrofia di Becker*, oggi la pagina principale del sito stesso segnala - tramite alcune pagine di collegamento - **altri registri**, gestiti direttamente da una rete di clinici esperti di alcune malattie neuromuscolari e finanziati tramite il Bando Telethon-UILDM sulla ricerca clinica.

Questi ultimi riguardano esattamente la *distrofia facio-scapolo-omeroale* (FSHD), le *distrofie congenite* (CMD), le *distrofie dei cingoli* (LGMD) e le *malattie mitocondriali*. Ad essi, è opportuno ricordarlo, non è possibile accedere direttamente, poiché le persone che desiderino esservi incluse e partecipare ai relativi studi clinici, dovranno contattare il **coordinatore** o uno

dei **clinici** partecipanti allo studio (direttamente o tramite il proprio referente clinico).

Da segnalare infine l'imminente operatività anche del Registro riguardante la *malattia di Charcot Marie Tooth* (CMT), mentre è ancora in fase di allestimento quello della *sclerosi laterale amiotrofica* (SLA), di cui - alla luce delle particolari caratteristiche di questa patologia - si sta valutando tuttora quali dovranno essere le caratteristiche più opportune.

L'iniziativa del Registro ha preso avvio nel 2009 dall'alleanza tra la **UILDM**, l'**AISLA** (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica), l'**ASAMSI** (Associazione per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili), **Famiglie SMA** e, più recentemente, anche **ACMT-RETE** (Associazione Charcot-Marie-Tooth-RETE), insieme alla Fondazione Telethon.

Raccogliendo dati anagrafici, genetici e clinici di persone affette da malattie neuromuscolari, a scopi epidemiologici e di ricerca, esso consente agli stessi pazienti di diventare **parte attiva** nella lotta contro la loro malattia. ■

VERTICE SULLA SMA A ROMA

L'Associazione **Famiglie SMA** ha contribuito sostanzialmente al workshop organizzato a Roma nel luglio scorso da **SMA Europe**, la Federazione Europea composta da otto Associazioni di pazienti e Fondazioni che si occupano di **atrofia muscolare spinale**.

L'incontro - che ha visto la partecipazione di trenta esperti, tra ricercatori che lavorano su possibili terapie genetiche, clinici e rappresentanti di Associazioni, oltre a coinvolgere alcune industrie farmaceutiche - si è rivelato una preziosa opportunità per poter programmare al meglio i futuri **studi clinici** in pazienti affetti da SMA, dimostrando in particolare alle industrie americane che esistono anche in Europa le condizioni per poter partecipare ai loro studi. ■

C.N.

Una risorsa per **tutti**

di Esther Picillo e Luisa Politano
Servizi di Cardiomiologia e Genetica Medica
Seconda Università di Napoli

Le Biobanche Genetiche, che raccolgono e conservano materiale **biologico umano**, utilizzato per diagnosi e ricerche, sono una risorsa **preziosa**, per i pazienti, per le associazioni e per la comunità **scientifica**

Si definiscono **Malattie Rare** quelle con incidenza inferiore a 1:2.000 e nel loro complesso, esse riguardano circa **40 milioni** di persone negli Stati dell'Unione Europea. A causa della loro rarità e della conseguente mancanza di informazioni su di esse, i pazienti che ne sono affetti non beneficiano delle stesse risorse mediche disponibili per chi soffre di malattie più comuni.

Il successo delle ricerche per l'identificazione dei *geni-malattia*, dei *geni di suscettibilità* e delle possibili *applicazioni terapeutiche* - compreso lo sviluppo di nuovi farmaci specifici - si avvale della possibilità di disporre di **campioni biologici** di persone affette o predisposte a patologie su base genetica, o che manifestano variabilità alla risposta ai farmaci.

Oggi, dunque, il rapido avanzamento della ricerca e delle tecnologie applicate alla genetica ha coinciso con un considerevole aumento di interesse verso le collezioni di materiali biologici umani, portando alla costituzione di "**Biobanche Genetiche**", definite come unità di servizio, senza scopo di lucro diretto, finalizzate alla raccolta e alla conservazione di materiale biologico umano, utilizzato per le diagnosi genetiche, per studi sulla biodiversità e per ricerche. Esse rappresentano un'importante risorsa per la diagnosi - come detto -, per la ricerca di base e per

quella che punta a trovare delle terapie.

Caratteristiche delle Biobanche

La peculiarità delle Biobanche Genetiche è che i campioni in esse conservati sono collegabili ai dati anagrafici, genealogici e clinici relativi ai soggetti da cui deriva il materiale biologico depositato, dal quale si può estrarre il DNA che compone il *genoma umano*, il cui status legale è valutabile su tre livelli: **universale**, **familiare** e **individuale**.

Le Biobanche per le Malattie Rare sono nate grazie alle donazioni delle persone colpite da queste patologie e delle loro famiglie che, generosamente, hanno collaborato e continuano a collaborare per lo sviluppo della ricerca, allo scopo di velocizzare il processo di acquisizione dei campioni necessari, accelerando così i tempi per il trattamento e le cure.

Come espressione di tale esigenza, è nato nel **2000** il primo Network Europeo di Biobanche Genetiche per le Malattie Rare (**EuroBioBank**), composto da dodici Biobanche, due Associazioni di Pazienti (**Eurodis** e la francese **AFM**) e due Agenzie di Servizi, provenienti da otto diversi Paesi (Belgio, Francia, Germania, Italia, Malta, Slovenia, Spagna e Ungheria). La rete è stata finanziata nel 2002 dalla Comunità Europea e i partner italiani erano rappresentati dalle quattro Biobanche per le Malattie Neuromuscolari presenti nel nostro Paese, due a **Milano** (Istituto Besta e Policlinico Maggiore), una a **Padova** (Università) e una a **Napoli** (Seconda Università). Dal 2007, poi, EuroBioBank è diventato partner di **Treat-NMD**, network di eccellenza nell'ambito del Progetto *Sviluppo e gestione di Biobanche Supernazionali*.

Nel 2008, infine, è nato il **TGBN**, il Network di Biobanche Genetiche Telethon, che ne riunisce dieci (otto primarie e due secondarie, sparse sul territorio nazionale) e che ha rappresentato la prima risorsa nazionale italiana di campioni biologici provenienti da pazienti affetti da malattie genetiche rare, mirata a supportare la ricerca biomedica e ad offrire un servizio ai pazienti stessi e alle loro famiglie.



Le finalità

A seguito di interessi e ricerche di singoli gruppi, le Biobanche Genetiche - la maggior parte delle quali costituite negli anni scorsi su base volontaria - attirano sempre di più l'attenzione del mondo scientifico perché costituiscono una risorsa preziosa, proprio in rapporto allo sviluppo delle conoscenze sul genoma umano. Esse infatti contribuiscono a:

- ° **favorire** le ricerche per identificare le mutazioni causa di malattie genetiche;
- ° **favorire** la collezione di individui con caratteristiche genomiche utili a capire le basi genetiche di malattie complesse e la predisposizione all'insorgenza di patologie;
- ° **mettere a disposizione** della ricerca farmacogenetica campioni utili per studiare variazioni genomiche che si associano a differenti risposte ai farmaci;

- ° **centralizzare** la raccolta di campioni di specifiche patologie genetiche, per rendere disponibili linee cellulari indispensabili alla sperimentazione in vitro di terapie innovative (ad esempio quelle geniche);

- ° **offrire** ai ricercatori un servizio per lo sviluppo dei loro studi e favorire la comunicazione e gli scambi tra i diversi gruppi di scienziati.

In quest'ottica, dunque, diventa fondamentale il contributo delle **Associazioni** di famiglie e dei pazienti, che sono invitati a donare un proprio campione biologico agli scopi elencati, mediante accordi specifici, come quello stipulato tra l'Associazione Internazionale **RING14** e il Laboratorio di Diagnosi Pre-Postnatale Malattie Metaboliche dell'**Istituto Gaslini** di Genova, finalizzato alla raccolta e alla centralizzazione di campioni molto rari per specifici progetti di ricerca.

Dal canto suo, il TGBN si propone di ottimizzare le collezioni di campioni esistenti, creandone di nuove e potenziando i Servizi di Biobanche in Europa, a beneficio dei progetti di ricerca sulle Malattie Rare, lavorando tutti insieme - Associazioni, Medici e Ricercatori - per far sì che questa risorsa possa diventare parte integrante di strutture pubbliche, ospedaliere e/o universitarie e, come tale, essere inserita stabilmente nel loro bilancio. ■

Per ulteriori approfondimenti (anche bibliografici), si può prendere contatto con la nostra redazione (tel. 049/8024303, redazione@dm.eosservice.com).

ACCORDO TRA TELETHON E SHIRE

La **Fondazione Telethon** ha recentemente siglato un accordo di collaborazione con la multinazionale del farmaco **Shire Plc**, che finanzia per cinque anni, con oltre 17 milioni di euro, gli studi del **TIGEM**, l'Istituto Telethon di Genetica e Medicina di Napoli, diretto da **Andrea Ballabio**.

«Questo accordo - commenta soddisfatto lo stesso Ballabio - rappresenta un passo importante verso l'obiettivo comune di rendere disponibili **terapie efficaci** ai pazienti affetti da malattie genetiche rare. Mentre infatti i nostri ricercatori continueranno a condurre i propri studi in maniera indipendente, i risultati più interessanti potranno successivamente essere rilevati da Shire Plc, che ne garantirà lo sfruttamento, per sviluppare terapie efficaci da rendere disponibili ai pazienti in tutto il mondo». ■ **S.B.**

Una rivoluzione nella **genetica**

a cura di Stefano Borgato

Scopriamo via via il **lavoro degli studiosi** finanziati nell'ambito del Bando **Telethon-UILDM**, dedicato alla ricerca clinica, a partire dalle **distrofie dei cingoli** e da un nuovo, rivoluzionario **approccio genetico**

Sono esattamente sei gli ultimi **progetti clinici** approvati dalla Fondazione Telethon alla fine del 2011, nell'ambito del **Bando Telethon-UILDM**, dedicato appunto alla ricerca clinica. Si tratta di studi riguardanti varie forme di distrofie muscolari, due dei quali centrati sulla *Duchenne*, gli altri sulle *distrofie congenite*, su quelle dei *cingoli*, sulla *facio-scapolo-omerale*, sulla *distrofia di Ullrich* e sulla *miopatia di Bethlem*.

Contiamo di volta in volta di approfondirne le caratteristiche, a partire da questo numero del giornale, ove ci occupiamo dello studio sulla diagnostica genetica delle varie forme di distrofie dei cingoli, coordinato da **Vincenzo Nigro**. Sulle caratteristiche degli altri progetti, per altro, si possono trovare ampie notizie anche nella sezione *Medicina e Ricerca* del sito UILDM (www.uilm.org). Sono lavori monocentrici, quello condotto a Milano da **Maria Luisa Bianchi**, sulla valutazione di marcatori specifici del metabolismo in bambini con distrofia di Duchenne trattati con corticosteroidi e quello basato sull'impiego di una dieta ipoproteica per le persone con distrofia congenita di Ullrich e miopatia di Bethlem, coordinato a Bologna da **Luciano Merlini**.

Sono invece multicentrici gli altri studi, sia

quello coordinato a Roma da **Eugenio Mercuri**, per la costituzione di un Registro delle persone con varie forme di distrofia congenita, sia la prosecuzione delle attività del Registro delle persone con distrofia facio-scapolo-omerale, guidata a Modena da **Rossella Tupler**, sia, infine, la validazione di nuove misure funzionali per persone con distrofia di Duchenne non deambulanti, ricerca coordinata a Roma da **Marika Pane**.

Qui, come detto, parliamo con **Vincenzo Nigro**, ricercatore della Seconda Università di Napoli e del TIGEM (l'Istituto Telethon di Genetica e Medicina), dello studio da lui stesso coordinato, che si chiama *Diagnosi genetica dei pazienti italiani con distrofia muscolare dei cingoli basata su sequenziamento di prossima generazione (NGS)*.

Innanzitutto, cosa si intende esattamente, oggi, per "distrofie dei cingoli"?

Le distrofie dei cingoli (dette anche *limb-girdle* o LGMD) sono un gruppo di malattie muscolari **molto diverse tra loro** nelle cause genetiche e nella clinica. Si classificano come *forme recessive* (in cui i genitori possono essere solo portatori sani del difetto genetico) e *forme dominanti* (in cui uno dei due genitori può presentare la malattia o qualche segno di essa).

La parola *cingoli* si riferisce alle articolazioni delle spalle e del bacino e fa pensare a malattie che colpiscono solo questi due distretti muscolari. In realtà esse riguardano **moltissimi muscoli** e spesso anche altri organi, ma nelle forme dei cingoli sono colpiti inizialmente i muscoli più vicini al tronco. I pazienti cominciano a presentare una debolezza muscolare non alla nascita, ma nel corso della vita. Ad esempio, nel momento in cui si rialzano da una sedia bassa o da una posizione accovacciata o quando usano una spazzola per pettinarsi. Poi la malattia può progredire e i muscoli sono progressivamente più colpiti. Di regola la gravità clinica e la velocità di progressione sono minori al confronto di distrofie come quella di Duchenne e piuttosto simili alla forma di **Becker**,

ma ci sono eccezioni più gravi o casi davvero molto lievi, con normale aspettativa di vita e modestissimi problemi di deambulazione.

Perché oggi, anche dopo esami approfonditi, in molti casi il gene che causa queste forme di malattia resta sconosciuto?

Le forme genetiche sono indicate con una lettera dell'alfabeto, preceduta dal numero **1** per le *dominanti* e dal numero **2** per le *recessive*. Ad esempio, le dominanti arrivano alla **LGMD1H**, mentre per le recessive già si parla di **LGMD2Q**. Tuttavia ci sono ancora altri geni da identificare e da mappare.

L'identificazione delle mutazioni è più semplice per alcuni geni più piccoli, mentre per altri è quasi impossibile con le tecniche tradizionali e proibitivo dal punto di vista dei costi. C'è poi un'altra grande difficoltà: alcune variazioni sono **sfuggenti** all'analisi qualitativa standard mediante sequenza diretta dei frammenti genici amplificati dal DNA. Questo perché alcune mutazioni sono apprezzabili solo sull'*mRNA* di muscolo, mentre altre solo mediante tecniche quantitative.

Tutte queste cose fanno sì che nel 35% dei pazienti più gravi e nel 55% di quelli più lievi non sia tuttora possibile identificare le mutazioni responsabili della malattia.

Lo studio finanziato nell'ambito del Bando Telethon-UILDM è basato su un nuovo approccio di analisi del DNA (NGS). Di che cosa si tratta e come differisce dalle tecniche precedenti?

L'approccio *NGS* (*Next Generation Sequencing*) è una sorta di "rivoluzione copernicana" nella genetica. Mentre infatti con un sequenziatore di tipo tradizionale, ogni frammento di DNA dev'essere prima isolato e poi letto, con l'*NGS* i frammenti si leggono **tutti contemporaneamente**. È come poter leggere tutta una biblioteca insieme e non libro per libro. Ovviamente la qualità della lettura del DNA è più bassa, ma con il sequenziatore in dotazione al mio gruppo, riusciamo a leggere contemporaneamente oltre **un miliardo e mezzo di sequenze** in dieci giorni di scansioni, più altri quindici giorni di analisi al computer. È evidente, per altro, che

più cose si leggono, più cose inutili si "pescano" e più confusione si può fare. Quindi il lavoro di selezione delle sequenze a monte e l'analisi bioinformatica a valle sono i due passaggi principali. Noi abbiamo impostato il progetto in **varie fasi**, la prima delle quali di screening dei geni muscolari, per identificare le mutazioni più evidenti già dal DNA, la seconda di analisi dell'*mRNA* estratto dalle biopsie muscolari, la terza che comprende l'analisi dell'*esoma* (cioè di tutti i geni muscolari e non), per identificare nuove malattie in famiglie con più affetti.

Quanto durerà lo studio?

Lo studio è stato pensato per un periodo di tre anni in cui saranno analizzati **duecento pazienti**, ma già le richieste di analisi hanno superato di gran lunga questa cifra. L'obiettivo è avere poi uno strumento diagnostico potente da offrire a tutti i pazienti affetti anche da altre malattie muscolari. Questo sarà importantissimo per la consulenza genetica familiare, ma anche per il reclutamento in trial clinici, per i quali la conoscenza del difetto genetico è imprescindibile. ■



TIGEM di Napoli

Vincenzo Nigro all'Istituto Telethon di Genetica e Medicina, insieme a un gruppo di collaboratrici

Il carico delle famiglie

Documentare la **situazione delle famiglie** di persone affette da distrofia, e il **sostegno professionale e sociale su cui possono contare**: è questo l'obiettivo di un progetto coordinato a Napoli e **finanziato da Telethon**

Presentato anche alle Manifestazioni Nazionali UILDM di Lignano Sabbiadoro del 2011, è partito dall'estate dello scorso anno uno studio finanziato nell'ambito del Bando Telethon-UILDM (dedicato alla ricerca clinica), denominato *La famiglia dei pazienti affetti da distrofie muscolari: carico, rete sociale e sostegno professionale*.

Si tratta della prima ricerca del genere avviata in Italia sulla situazione delle famiglie dei pazienti affetti da distrofia e di una delle poche su tale tema realizzate finora. In particolare, lo studio intende descrivere il **coinvolgimento dei**



CLAUDIO DE ZOTTI

Lorenza Magliano

È la coordinatrice, per gli aspetti metodologici, della ricerca in corso sul carico delle famiglie

familiari nell'assistenza ai loro congiunti, evidenziandone gli *aspetti positivi* - anche sulla qualità di vita e sull'adattamento alla patologia dei pazienti - e le *difficoltà* cui le famiglie fanno fronte quotidianamente.

Il "deserto" dei dati

Le varie ricerche condotte sulle famiglie di pazienti affetti da malattie mentali o fisiche di lunga durata hanno evidenziato come il prendersi cura di un congiunto ammalato possa comportare un **"carico" pratico e psicologico** anche **consistente** sul nucleo familiare, e come questo si rifletta negativamente sul benessere psicologico dei familiari e sul clima emotivo.

In particolare, dal punto di vista delle conseguenze *pratiche*, vengono segnalate difficoltà lavorative, problemi economici, riduzione dei rapporti sociali e delle attività ricreative. Rispetto poi alle conseguenze *psicologiche*, si registrano sofferenze aggiuntive, senso di colpa, tristezza, depressione e disturbi psichiatrici minori nei familiari sani, disagi ulteriori negli stessi pazienti. Quegli stessi studi hanno poi evidenziato anche l'importanza della **rete sociale** e del **sostegno professionale**, tra i possibili e auspicabili fattori protettivi.

E tuttavia, mentre il problema del "carico familiare" è stato ampiamente documentato - come detto - in ambito di malattie mentali, neurologiche e anche oncologiche, pochi studi sono stati condotti in riferimento alle **distrofie muscolari** e ancor meno sui fattori - che, legati agli interventi ricevuti e al sostegno sociale - contribuiscono ad alleviarlo.

La mancanza di questi dati rende pertanto più difficile l'allocazione delle risorse economiche e professionali a sostegno delle famiglie, nonché lo sviluppo di interventi basati sulla valutazione dei bisogni di cura specifici.

Caratteristiche dello studio

Coordinato per gli aspetti metodologici da **Lorenza Magliano** del Dipartimento di Medicina Sperimentale della Seconda Università di Napoli e per la supervisione clinica da **Luisa**

Politano dei Servizi di Cardiomiologia e Genetica Medica del medesimo Ateneo, oltretché vicepresidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM, lo studio avviato nel giugno del 2011 si propone dunque di colmare il vuoto esistente, documentando in maniera sistematica la condizione dei familiari dei pazienti affetti da distrofia muscolare nel nostro Paese.

La durata della ricerca è stata fissata in **due anni**, con il coinvolgimento di **ottocento** familiari adulti di altrettanti pazienti affetti da distrofia di Duchenne, di Becker o dei cingoli. Esattamente **otto** sono poi i Centri Clinici partecipanti, tutti specializzati nella cura delle patologie neuromuscolari e localizzati in diverse zone del Paese. Oltre a quello di **Napoli**, si tratta dell'Unità di Neuropsichiatria Infantile dell'IRCCS Mondino di **Pavia** (responsabile Umberto Balottin), del Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche e Anestesiologiche dell'Università di **Messina** (responsabile Giuseppe Vita), della Neuropsichiatria Infantile dell'Università Cattolica di **Roma** (responsabile Marika Pane), del Dipartimento di Neuroscienze dell'Unità di Medicina

Molecolare per i Disordini Neuromuscolari e Neurodegenerativi dell'Ospedale Bambin Gesù di **Roma** (responsabile Adele D'Amico), del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di **Padova** (responsabile Corrado Angelini), del Dipartimento di Neuroscienze dello Sviluppo dell'IRCCS Stella Maris dell'Università di **Pisa** (responsabile Roberta Battini) e dell'IRCCS Medea di **Bosisio Parini** (Lecco) (responsabile Maria Grazia D'Angelo).

Allo studio stanno lavorando in totale **ventisei ricercatori** che hanno ricevuto - prima dell'inizio della fase di raccolta dei dati - uno specifico training all'uso delle interviste e dei questionari necessari per rilevare le informazioni.

«L'obiettivo - come spiega **Lorenza Magliano** - non è solo quello di documentare l'attuale situazione delle famiglie dei pazienti affetti da distrofia muscolare, e il sostegno professionale e sociale su cui possono contare, ma anche di identificare gli elementi che più di altri alleviano il carico. Questi ultimi saranno utilizzati successivamente, per mettere a punto **interventi familiari mirati**». ■

UN AGGIORNAMENTO SULLA STEINERT

Riceviamo spesso in redazione richieste di aggiornamenti sulle ricerche riguardanti la **distrofia di Steinert**, vale a dire la forma più frequente e diffusa di *distrofia miotonica* e ben volentieri, quindi, cediamo la parola sull'argomento a **Filippo Maria Santorelli**, vicepresidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM, che spiega innanzitutto come «ad oggi sia sempre maggiore il numero delle segnalazioni di efficacia della *mexiletina*, sostanza nota da tempo e tuttora oggetto di sperimentazioni, che sembra utile a contrastare la perdita di forza e la lentezza nel rilassamento muscolare (*fenomeno miotonico*)».

Per quanto poi riguarda la **ricerca clinica**, «si stanno sviluppando - sottolinea Santorelli - nuove scale utili alla caratterizzazione dei pazienti, per studiarne le *complicanze cardiologiche* (e i farmaci che meglio le possano contrastare) e per ottenere misure di risonanza magnetica muscolare, allo scopo di disegnare e valutare al meglio eventuali sperimentazioni sui pazienti».

In ambito quindi di **ricerca scientifica sperimentale**, su cellule di pazienti o su modelli animali, «un approccio è quello di utilizzare i cosiddetti "oligonucleotidi antisenso", ossia brevi frammenti di DNA, composti di circa quindici nucleotidi, che anche in questa malattia dovrebbero agire nel bloccare il segnale anomalo che arriva direttamente o indirettamente alle molecole dell'*RNA messaggero* alterato a seguito della mutazione».

«Un altro approccio più recente - conclude Santorelli - consiste infine nello studio dell'espressione relativa di piccole molecole di RNA (i cosiddetti *microRNA*) nei tessuti (sangue e muscolo) dei pazienti Steinert, per poterli quantizzare ed eventualmente modulare». ■

S.B.