

Il bosco della ricerca

a cura di Stefano Borgato

È stata **quanto mai ampia** la panoramica di aggiornamento medico-scientifico, fornita a **Lignano Sabbiadoro**, durante le Manifestazioni Nazionali UILDM, anche con un'attesa tavola rotonda sulle **cellule staminali**

E' stato il presidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM, **Paolo Banfi**, ad aprire con la sua relazione annuale la giornata delle Manifestazioni Nazionali dell'Associazione, interamente dedicata a temi medico-scientifici. Banfi ha innanzitutto esposto i risultati di un questionario elaborato dalle Sezioni UILDM, dal quale è emerso che queste ultime, oltre a un **aggiornamento costante** sugli sviluppi della ricerca, chiedono alla Commissione di rendersi **garante dei percorsi assistenziali**, anche con sostegni di tipo giuridico.



CLAUDIO DE ZOTTI

Tavola rotonda

I relatori dell'incontro di Lignano dedicato al tema **Staminali: istruzioni per l'uso**

Proprio questi, del resto, sono stati gli obiettivi perseguiti nell'ultimo triennio dalla Commissione stessa, il cui gruppo di lavoro verrà rinnovato nell'autunno prossimo.

Nel soffermarsi infine sul futuro della ricerca neuromuscolare, Banfi ha dichiarato che essa «richiederà una nuova generazione di giovani e brillanti ricercatori, pronti a soddisfare le diverse esigenze di cura dei pazienti». In tal senso, è in fase di discussione, insieme a Telethon, un progetto che «sostenga delle borse di studio per coloro che desiderino fare ricerca clinica indipendente, in un Istituto di Ricerca pubblico o senza scopo di lucro».

La distrofia di Duchenne - sulla quale esiste oramai una grande quantità di dati di riferimento, pur ricordando che gli studi in questo ambito potranno portare a informazioni utili anche per altre malattie muscolari - è stata poi al centro degli interventi successivi, con **Sonia Messina**, **Giancarlo Garuti** e **Maria Elena Lombardo** - tutti componenti della Commissione Medico-Scientifica UILDM - che hanno rispettivamente proposto un'ampia panoramica sulle ricerche e i trattamenti oggi esistenti, sulle cure domiciliari e sull'innovativo tema della scolarità e dell'apprendimento per i ragazzi appunto affetti da Duchenne.

Anna Ambrosini dell'Ufficio Scientifico di Telethon ha poi concluso la prima parte della giornata, illustrando i vari passaggi della ricerca Telethon per la cura delle malattie neuromuscolari e soffermandosi in particolare da un lato sulla progressiva evoluzione della piattaforma clinica italiana, dall'altro sui positivi sviluppi delle alleanze, anche internazionali, e sui risultati sempre più importanti provenienti dai registri di pazienti con malattie neuromuscolari.

Nel pomeriggio sono poi intervenuti **Maurizio Moggio** dell'Università di Milano e **Vincenzo Nigro** del TIGEM di Napoli. Il primo ha aggiornato i presenti sulla ricerca clinica in ambito di **distrofie dei cingoli**, il secondo, invece, ha presentato la recente scoperta di una nuova forma di queste distrofie, attuata presso l'Istituto in cui opera, tema di cui

riferiamo a parte nelle pagine successive.

È seguita l'attesa tavola rotonda denominata *Staminali: istruzioni per l'uso*, moderata da chi scrive, coordinatore della Commissione Medico-Scientifica UILDM, aperta dal vicepresidente di quest'ultima **Filippo Maria Santorelli** e alla quale hanno partecipato anche **Eduardo Tizzano**, ricercatore dell'Ospedale Santa Croce e San Paolo di Barcellona e **Marco Carrozzi** dell'Ospedale Burlo Garofalo di Trieste. Ne emerso un quadro assai interessante, da una parte sulle grandi, effettive potenzialità delle **cellule staminali**, dall'altro dei gravi rischi connessi a trattamenti come quello proposto

dalla discussa ONLUS **Stamina Foundation**, che tanto sta facendo parlare da più di due anni, rischi sintetizzabili in una frase pronunciata da Tizzano, ovvero che «l'incendio dell'«albero della disperazione» non provochi il rogo dell'intero «bosco della ricerca»».

In parallelo, infine, apprezzato, come già nel 2012, è stato l'incontro teorico-pratico dedicato all' *Assistenza domiciliare respiratoria*, curato da **Giancarlo Garuti** e **Federico Sciarra** della Commissione Medico-Scientifica UILDM, insieme alle fisioterapiste respiratorie **Chiara Mora** e **Barbara Turola**. ■

UN CONSIGLIO FERREO E IMMUTATO

Ma che cosa è successo, in quest'ultimo anno, rispetto ai trattamenti proposti da **Stamina Foundation**, la discussa ONLUS di cui ormai da anni ci occupiamo e parlando della quale - in DM 178 (p. 42) -, ci eravamo sentiti di dare un consiglio alle famiglie, facendo nostro l'appello conclusivo di alcuni ricercatori di Trieste che il sistema di Stamina avevano utilizzato («Attenzione al 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»)?

È successo innanzitutto che quella "bolla mediatica" si è ingrossata fino letteralmente a "**scoppiare**"; che **numerosi Tribunali** hanno consentito ad altrettante persone affette da malattie assai diverse tra loro di proseguire il trattamento; che un provvedimento di legge promosso dapprima dal ministro Balduzzi e successivamente **ratificato dal Parlamento**, nella nuova Legislatura, ha sancito l'avvio di una **sperimentazio-**

ne lunga un anno e mezzo, da effettuarsi secondo i crismi e i canoni prescritti nel mondo per la ricerca scientifica; e ancora, che l'autorevole rivista **«Nature»** ha clamorosamente accusato Stamina Foundation di avere presentato dati "non originali", ma attinti da precedenti ricerche.

Fatti certamente clamorosi, quindi, e in continua evoluzione. E tuttavia, ci accorgiamo che quel consiglio alle famiglie resta sempre lì, ferro e immutato, insieme a quello - nello specifico della SMA (atrofia muscolare spinale) - 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 1 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.

È questo che abbiamo raccontato alle persone a **Lignano**, durante le Manifestazioni Nazionali UILDM, così come all'Assemblea Nazionale di Famiglie SMA, in giugno a **Roma** e che continueremo a fare il più possibile, presentando con chiarezza tutti gli elementi emersi, oltretutto attendendo sempre, da Stamina Foundation, dati e risultati reali, comprovati scientificamente, ciò che chiediamo in modo esplicito ormai da più di due anni e mezzo. ■

STEFANO BORGATO

Solo **insieme** **si può**

di Rossella Tupler e Monica Govi
Laboratorio Miogen
Università di Modena e Reggio Emilia

Il «lavoro di squadra» che sta alla base degli incontri di Modena sulla distrofia facio-scapolo-omerale, il terzo dei quali si è svolto in aprile, è un modello da proporre senz'altro per tutte le Malattie Rare

Resa possibile dalla collaborazione tra la UILDM di Modena, Telethon, il Policlinico locale e l'Università di Modena e Reggio Emilia, la **Terza Giornata FSHD** si è tenuta il 13 aprile nella città emiliana, con il coinvolgimento di circa duecento pazienti e cinquanta neurologi del Consorzio Telethon per la Distrofia Muscolare Facio-Scapolo-Omerale.

Importanti, innanzitutto, gli interventi di

Licia Petropulacos, direttore generale del Policlinico e di **Palma Costi**, presidente dell'Assemblea Regionale dell'Emilia Romagna, che hanno entrambe centrato l'attenzione sullo sforzo di **“andare avanti”**, nonostante la crisi economica e gli impedimenti dovuti alle calamità naturali che hanno colpito il territorio emiliano. Andare avanti, cercando di tenere alti gli obiettivi e di mantenere buono il livello della sanità offerto ai pazienti, senza rinunciare alla ricerca sulla malattia.

La giornata ha messo in luce l'attivo coinvolgimento dei **pazienti** e delle loro **famiglie**, concretizzatosi nell'interazione con i neurologi e con gli specialisti presenti (pneumologo, oculista, fisiatra), permettendo di discutere sui vari aspetti associati all'FSHD, dal punto di vista di chi ne è colpito. Del resto, la forza di questi incontri sta proprio nella partecipazione collettiva di famiglie, volontari della UILDM, biologi del Laboratorio Miogen e medici del Consorzio, con la consapevolezza che la responsabilità dell'obiettivo è comune e che l'unica modalità per poter ottenere dei risultati è quella del **lavoro di squadra**, il più delle volte in modo del tutto gratuito e volontario.

Insieme al Consorzio dei clinici di tutta Italia, impegnati nel settore, che costituiscono il **punto di riferimento** per la distrofia muscolare facio-scapolo-omerale nel nostro Paese, e alle varie **Sezioni UILDM**, la Giornata FSHD offre dunque ai pazienti e alle loro famiglie un percorso molto importante di consulenza genetica, analisi molecolare e ricerca, in modo certamente irrinunciabile, per ottenere risposte concrete sulla vita quotidiana, ma anche per contribuire allo sviluppo della ricerca scientifica, allo scopo di comprendere le cause della malattia e di arrivare a terapie efficaci.

In sostanza, la volontà di tutti è che questa attiva collaborazione sia esemplare per chi affronta lo studio di **tutte le Malattie Rare**, poiché solo insieme si può avere la forza per combatterle. ■



Rossella Tupler
È responsabile del Laboratorio Miogen
dell'Università di Modena e Reggio Emilia

Standard di cure **condivisi**

di Paolo Banfi

Pneumologo. Presidente della
Commissione Medico-Scientifica UILDM

Il delicato passaggio dalla cura intensiva al proprio domicilio e il **ruolo** del fisioterapista respiratorio sono stati **al centro** della Conferenza Internazionale sulla Fisioterapia Respiratoria **di Genova**

Si è tenuta nel marzo scorso a **Genova** la Seconda **Conferenza Internazionale sulla Fisioterapia Respiratoria**, organizzata dall'**ARIR** (Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria) e patrocinata anche della UILDM. Con l'importante appuntamento, intitolato Facing a New Reality: from Hospital to Home (letteralmente: "Affrontare una nuova realtà: dall'ospedale a casa"), si è voluto presentare l'attuale realtà sanitaria delle persone con problematiche respiratorie, nel delicato passaggio tra l'alta specializzazione - in un contesto di cura intensiva - e il proprio domicilio.

A Genova era presente anche **Paolo Banfi**, pneumologo presso la Fondazione Don Gnocchi di Milano, e dall'inizio del 2011 presidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM, cui cediamo la parola, per alcune riflessioni sulla Conferenza.

L'obiettivo principale della Conferenza di Genova è stato quello di promuovere il **comune impegno** per garantire la coerenza tra i servizi offerti e i fabbisogni dei pazienti, adeguando la pratica clinica agli standard internazionali, migliorando l'assistenza respiratoria e promuovendo ulteriormente lo sviluppo delle tecnologie applicate alle persone.

I temi trattati sono stati quelli riguardanti la **presa in carico** del paziente respiratorio in generale, cioè di colui che è affetto da una patologia *restrittiva*, quale può essere appunto una malattia neuromuscolare, oppure *ostruttiva*, quale può essere invece la broncopatia cronica ostruttiva (BPCO). L'obiettivo da raggiungere, per i clinici che si occupano di fisioterapia respiratoria, è lo **standard di cura** per la presa in carico globale delle persone con malattie neuromuscolari, che prevede la conoscenza di un percorso condiviso tra esperti, estrapolato dalla letteratura e da pratiche di *Evidence-Based-Medicine* ("EBM", ovvero la medicina basata sull'evidenza estrapolata dai dati disponibili dalla ricerca scientifica, ottenuti prevalentemente da studi clinici), ritenuto il più idoneo a trattare la malattia.

Sono state quindi presentate e discusse le numerose **possibilità di trattamento** del deficit respiratorio dei pazienti neuromuscolari, come il **timing** per la ventilazione non-inva- ➔



Paolo Banfi

Presiede dall'inizio del 2011 la
Commissione Medico-Scientifica UILDM

siva, l'uso corretto e l'applicabilità delle *cough machines* ("macchine della tosse"), mettendo anche a confronto i vari esperti su questioni come il condizionamento dei gas ispirati e la scelta dell'interfaccia più idonea nella ventilazione non-invasiva e invasiva.

La particolarità emersa con forza a Genova è stata senz'altro quella riguardante la figura del **fisioterapista respiratorio**, un professionista non certamente nuovo, ma che va ampiamente valorizzato, per il suo coinvolgimento in prima persona nella presa in cura del paziente respiratorio.

In un periodo in cui abbiamo poche risorse economiche - contrapposte però a un aumento del bisogno medico-sociale - vi è una particolare necessità di nuovi professionisti in ambito sanitario, che possano impegnarsi, mettendosi in gioco, per la miglior cura possibile degli ammalati respiratori. Il fisioterapista respiratorio non è quindi una "figura di nicchia", un "lusso" che solo alcune strutture possono permettersi, ma uno dei **cardini fondamentali**

della nuova buona riabilitazione respiratoria. Durante la Conferenza, infatti, sono stati proprio i fisioterapisti respiratori a dibattere sulle diverse forme di disostruzione bronchiale, evidenziando le differenze tra i vari sistemi: apparecchio meccanico per la tosse, ventilazione percussiva, *air stacking* con o senza pulsione addominale ecc... E sono stati sempre loro a discutere sulle differenze tra le varie interfacce, tra i respiratori e le modalità di ventilazione.

Anche nel nostro Paese, insomma, stiamo facendo il necessario "salto di qualità", formando dei professionisti che non prendono le veci del medico, ma che ne completano l'opera, permettendogli di dedicarsi ad altri bisogni intrinseci alla patologia respiratoria.

In conclusione, a Genova non sono emerse nuove metodiche o particolarità tecniche innovative, ma si è evidenziata la necessità di trovare **altri partner** nella scala della Sanità Italiana, che possano portare avanti il grande problema dello standard di cure. ■

MOTORE SANITÀ

«È bene che si discuta di questi temi ai massimi livelli, perché i **tagli orizzontali** che da tempo colpiscono la sanità, senza distinguere tra virtuosi e "spreconi", stanno per compromettere l'equilibrio finanziario anche di Regioni con i conti in ordine, come il Veneto. È dunque urgente applicare **criteri e costi standard** in sanità, per mettere la parola fine a sprechi e inefficienze, perché altrimenti si rischia di non poter più garantire ai cittadini il diritto costituzionale alla salute».

Ha aperto così - **Luca Coletto**, assessore alla Sanità della Regione Veneto - i lavori del convegno *Motore Sanità. Innovazione e tecnologia per un sistema sanitario competitivo e sostenibile*, rivolto a dirigenti di Assessorati alla Sanità, direttori generali e sanitari, direttori di Aziende Sanitarie Pubbliche, dirigenti di strutture private e medici, svoltosi in giugno a Venezia, a cura della Conferenza delle Regioni, dell'ANCI (Associazione Nazionale Comuni Italiani)-Federsanità e della Regione Veneto, con il patrocinio del Parlamento Europeo.

Oltre a Coletto, vi hanno partecipato **Guido Riva**, presidente del Comitato Tecnico Sanità di Confindustria, **Tiziano Carradori**, direttore generale della Sanità della Regione Emilia Romagna, **Angelo Lino Del Favero**, presidente di ANCI-Federsanità, **Stefano De Capitani**, direttore generale del CSI Piemonte (l'azienda informatica della Pubblica Amministrazione di tale Regione), **Daniel Lapeyre**, vicepresidente di Farmindustria, **Roberto Messina**, presidente di Federanziani, **Andrea Manto**, direttore del Vicariato di Roma, **Sarah Thomson** dell'Osservatorio Europeo sui Sistemi Sanitari ed **Eva Weinreich-Jensen** di Hospitals for Europe.

Per un ampio resoconto dei vari interventi, rimandiamo tutti gli interessati all'Ufficio Stampa UILDM (uildmcomunicazione@uildm.it), ricordando che l'occasione è stata utile anche per presentare il nuovo social network *Motore Sanità*, realizzato dal CSI Piemonte, per connettere il mondo della sanità italiana, fare emergere esigenze, valorizzare buone prassi e avviare nuovi progetti. ■

UILDM VENEZIA

NEMO SUD: lo stato dell'arte

Intervista a Letizia Bucalo

Il Centro Clinico NEMO SUD di Messina, prima «duplicazione» del modello promosso dal Centro Clinico NEMO di Milano, ha avviato da qualche mese le proprie attività e si prepara a realizzare altri progetti

A occuparsi del Settore Comunicazione, Marketing e Raccolta Fondi del Centro Clinico NEMO SUD di Messina (tel. 090/2217065) è **Letizia Bucalo**, avvocato, che coltiva da sempre un interesse per il Terzo Settore e in particolare per le iniziative di raccolta fondi. È lei ad aggiornarci sul presente e il futuro di questa struttura.

NEMO SUD è ora avviato. Come vanno le cose?

In questi primi tre mesi di attività, ci sono stati circa 180 day hospital e una settantina di ricoveri, quasi 200 colloqui psicologici e un centinaio di visite ambulatoriali. Siamo partiti con un immediato carico di responsabilità, ma allo stesso tempo di emozioni e sorrisi di pazienti del Sud Italia, che da anni attendevano un Centro come il nostro, a pochi chilometri da casa.

Quali sono le maggiori criticità riscontrate e quali le aspettative?

Pazienti e familiari sentono la necessità di nuovi e più ampi spazi di socializzazione. NEMO SUD è una famiglia dove quotidianamente ci si confronta, ci si racconta, si condividono conoscenze ed esperienze. Stiamo quindi pensando di soddisfare questa esigenza. Abbiamo uno splendido terrazzo che si affaccia sullo Stretto di Messina e proprio per questa zona stiamo elaborando un progetto

ambizioso: un **percorso fisioterapico** che permetta ai pazienti di godere del sole, guardando il mare e potenziando le loro capacità con l'aiuto dei nostri fisioterapisti. Tutto ciò sarà possibile con il sostegno di molti. Ad esempio, l'architetto che sta "ridisegnando" il terrazzo sta lavorando *pro bono*. Credo che donare la propria professionalità sia davvero meraviglioso!

Quali servizi mettete a disposizione delle persone con patologie neuromuscolari?

La riabilitazione fisioterapica - con peculiarità specifiche per la riabilitazione neuromotoria - la fisioterapia respiratoria e l'addestramento agli ausili tecnologici per l'autonomia del paziente e dei caregiver. Sono inoltre previsti la valutazione e i trattamenti logopedici, i colloqui psicologici, la valutazione neurologica e quella pneumologica. I dieci posti di degenza diventeranno venti entro il 2014 e avremo una palestra con spazi più ampi, che ci permetteranno di dedicare un'area sempre più colorata ai **pazienti più piccoli**.

Speriamo di fare sempre meglio... le idee nuove nascono ogni giorno e con il contributo di molti, sono certa che riusciremo presto a realizzare tutti i nostri progetti. ■ (Crizia Narduzzo)



Lo staff

Il Centro NEMO SUD è un nuovo punto di riferimento per tanti pazienti neuromuscolari

Alla guida di FSHD Europe

Incontro con Fabiola Bertinotti

È un'italiana, **Fabiola Bertinotti**, a presiedere la rete europea, voluta dalla **UILDM**, da Amis FSH (Francia), da VSN e FSHD Stichting (Olanda), **per rappresentare le persone con distrofia facio-scapolo-omerale**

Il progetto era stato lanciato nel 2010 e lo avevamo presentato in DM 171 (pp. 35-36), con un'intervista a **Fabiola Bertinotti**, che da sempre, all'interno di **FSHD Europe** (www.fshd-europe.org), "voce europea delle persone con distrofia facio-scapolo-omerale", rappresenta la UILDM quale membro italiano. Ora, Bertinotti è diventata **presidente** di tale organizzazione e sempre con lei facciamo il punto, qui di seguito, sugli impegni attuali e sugli obiettivi futuri.

«È una vera gioia - dice - condividere con la UILDM questa novità, che è un'opportunità per l'Italia, ma prima di tutto un riconoscimento per la stessa Associazione. Dalla fondazione, uno dei principali obiettivi di FSHD Europe è stato quello di fare assumere alla persona colpita dalla malattia e alle famiglie un **ruolo centrale e attivo**, nell'ambito del dialogo portato avanti tra queste ultime, i ricercatori, i clinici e le aziende interessate. E come ho ribadito più volte, una delle nostre priorità rimarrà sempre il tentativo di rendere il paziente consapevole del fatto che **non è solo** e che la sua battaglia verso la cura e per una

migliore qualità di vita è condivisa da molti altri. Negli ultimi anni, su scala mondiale - sia in ambito associativo che tra gli scienziati - si è sviluppata una grande attenzione in questo senso, che credo abbia trovato linfa anche da quanto abbiamo cercato di fare noi».

«Nel 2010 e nel 2012 - prosegue Bertinotti - sono stati scoperti i **meccanismi genetici** alla base delle forme di **FSHD 1 e 2** e benché si parli sempre di una malattia complessa anche nelle cause, ora la ricerca può concentrarsi maggiormente su ciò che accade nel muscolo e nelle stesse persone affette. Diverse aziende farmaceutiche hanno firmato contratti con gruppi di ricerca e le verifiche su molti composti sono in corso. Proprio lo scorso aprile, infatti, scienziati di tutto il mondo si sono riuniti in Olanda - dove anche FSHD Europe era rappresentata - per discutere dei trial, e di quando questi **saranno disponibili**».

Per FSHD Europe, quindi, sarà ora importante preparare i pazienti e i loro familiari a questi **studi clinici** e dare loro pieno supporto, giusto? «Senza dubbio - conferma Bertinotti -, da un lato per aiutarli a gestire le legittime aspettative e riuscire a fare emergere anche in questo contesto l'importanza del loro ruolo, dall'altro per arrivare ad assicurare la creazione, fondamentale, di una **rete di registri nazionali**. Siamo consapevoli che per fare ciò al meglio, dobbiamo ampliare il più possibile le adesioni e il sostegno alla nostra rete. Solo così, infatti, potremo essere rappresentativi delle istanze delle persone con FSHD in Europa, e avere la "forza" necessaria al momento di confrontarsi e avanzare richieste alle autorità europee, ai gruppi di ricerca e alle aziende farmaceutiche. Si tratta di un compito impegnativo, ma, uniti, possiamo farcela! Da parte mia, ricordo a tutto il "mondo UILDM" che **sono sempre a disposizione** per informazioni e aggiornamenti su tutto quanto concerne l'FSHD». ■ (Crizia Narduzzo)

Malattie assai **diverse** tra loro

Intervista a Eugenio Mercuri

250 casi geneticamente confermati o in corso di definizione compongono attualmente il database sulle **distrofie congenite**, frutto di un progetto del Bando Telethon-UILDM, di cui continuiamo a seguire gli sviluppi

Dopo averne presentato le caratteristiche generali in DM 179 (pp. 42-43), continuiamo a seguire gli sviluppi di uno dei progetti approvati in questi ultimi anni dalla Fondazione Telethon, nell'ambito del **Bando Telethon-UILDM**, concernente la ricerca clinica.

Si tratta dello studio multicentrico denominato *Sviluppo di un database sulle distrofie muscolari congenite nel contesto di un network collaborativo nazionale per ricostruire elementi di storia naturale di queste malattie*, che è nel pieno del suo secondo anno di lavoro. Dopo avere quindi ricordato ancora una volta che su tutti i progetti del bando citato si possono trovare ampie notizie anche nella Sezione *Medicina e Ricerca* del sito UILDM (www.uildm.org/scienza-e-medicina), torniamo a parlarne con **Eugenio Mercuri**, neuropsichiatra infantile del Policlinico Gemelli di Roma, che coordina lo studio.

Dicevamo, nella nostra precedente intervista, della grande eterogeneità che contraddistingue le varie forme di distrofie congenite. E ci risulta anche che alcune siano state identificate solo di recente... Le distrofie muscolari congenite sono un gruppo di malattie molto diverse tra di loro, che **condividono alcuni aspetti**, come i segni di distrofia alla biopsia muscolare e la comparsa di segni clinici

alla nascita o nei primi anni di vita. Si tratta, come detto, di un gruppo **molto eterogeneo**, che comprende forme assai diverse tra loro, da quelle di *Ullrich*, con lassità delle articolazioni, a quelle con *deficit di merosina*, fino a quelle con *deficit di distroglicano*, che spesso presentano anche un interessamento cerebro-oculare.

Confermo poi che molte di queste forme sono state identificate solo nell'ultimo decennio, grazie ai progressi della ricerca, che ci hanno permesso di individuare per ognuna i geni responsabili e di comprendere meglio i meccanismi che sono alla base della malattia.

E tuttavia, nonostante gli avanzamenti della ricerca, per queste malattie ci sono ancora poche opzioni terapeutiche...

Rispetto ad altre malattie neuromuscolari, come la distrofia di Duchenne o l'atrofia muscolare spinale, il numero di opzioni terapeutiche per le distrofie congenite è effettivamente ridotto. Uno dei motivi è che l'intero gruppo è di per sé poco frequente, ma se poi andiamo a considerare ciascuna forma specifica, parliamo di malattie **ancora più rare**. ➔



Charlie

È un bimbo americano affetto da una forma di distrofia muscolare congenita

L'altro problema è che quando si parla di opzioni terapeutiche - con poche eccezioni - gli approcci sono mirati al meccanismo specifico della forma considerata e le varie distrofie congenite sono legate ognuna a proteine, a geni e quindi a meccanismi diversi, noti solo da pochi anni e in alcuni casi ancora in fase di determinazione.

A questo punto, anche alla luce di un quadro tanto variegato, vale certamente la pena tornare a ribadire perché sia stato importante avviare questo progetto di un database, legato anche al registro internazionale di tali malattie.

Esattamente. Questo progetto nasce proprio per rispondere ad alcune difficoltà specifiche, legate a queste malattie. La presenza di un registro nazionale, infatti, ci permetterà di avere un'idea più precisa di quanti casi esistano per ciascuna forma di distrofia congenita sul territorio italiano, contribuendo al tempo stesso al registro internazionale, sviluppato da **CMD Care** (<http://curecmd.org>) la cui base è negli **Stati Uniti**. Questo, oltre a fare aumentare il numero di casi riconosciuti a livello mondiale, permetterà anche una maggiore visibilità all'Italia, facendo crescere le possibilità di essere **inseriti negli studi** che potrebbero partire nei prossimi anni. Il registro, inoltre, ci darà anche l'opportunità di identificare i casi che non hanno completato lo screening dei geni noti e di promuove

vere standard di cura e misure di valutazione simili a quelli usati a livello internazionale.

A circa un anno e mezzo dall'approvazione del progetto, come sta procedendo il lavoro?

Nel primo anno del progetto, gli obiettivi principali sono stati la traduzione del testo del registro americano, l'adattamento alla **realtà italiana** - considerando che alcune voci erano legate a problematiche assistenziali o di finanziamenti non applicabili al nostro Paese -, la ricognizione dei casi italiani e l'identificazione di quelli seguiti in più centri [al progetto, oltre al centro coordinatore di Roma, ne collaborano altri tredici, N.d.R.], fino alla costruzione di un database comprendente oltre **250 casi** geneticamente confermati o in corso di definizione.

A partire ora dal mese di settembre, verrà data ai pazienti e alle loro famiglie la possibilità di iscriversi al registro, cercando di facilitare l'inserimento di dati più tecnici sulla genetica o sulle biopsie. Il registro stesso (www.registronmd.it, alla voce **CMD**) servirà da base non solo per il censimento e l'identificazione di pazienti per possibili studi clinici terapeutici, ma anche per promuovere **studi più mirati** a forme specifiche di distrofie congenite e per dare impulso a nuove tecniche diagnostiche, standard di cura e studi di storia naturale. ■

CINGOLI 1F: SCOPERTA LA CAUSA

Ci eravamo ampiamente occupati, in DM 178 (pp. 48-49), del nuovo approccio di analisi del DNA denominato **NGS** (*Next Generation Sequencing*), utilizzato presso il **TIGEM di Napoli** (Istituto Telethon di Genetica e Medicina). In tale occasione, lo ricordiamo, il ricercatore **Vincenzo Nigro** ne aveva parlato come di «una sorta di "rivoluzione copernicana" nella genetica». Ebbene, ora cominciano a presentarsi anche i primi risultati concreti.

Qualche mese fa, infatti, proprio avvalendosi dell'**NGS**, un gruppo di ricercatori guidati dallo stesso Nigro ha identificato il difetto genetico alla base della **distrofia dei cingoli di tipo 1F**, forma molto eterogenea sia nella sua manifestazione clinica che dal punto di vista genetico. Nel dettaglio, analizzando il patrimonio genetico di sessantaquattro persone di una famiglia italo-spagnola, Nigro e il suo gruppo hanno identificato il responsabile della malattia in un gene localizzato sul *cromosoma 7*, quello di una proteina chiamata *transportina 3*.

Si tratta di un risultato importante non solo per le persone direttamente coinvolte, ma anche per la ricerca più in generale, poiché è stato messo in luce un meccanismo patologico del tutto nuovo, che potrebbe spiegare anche altre malattie simili che colpiscono i muscoli. ■

S.B.

Le disferlinopatie

di Luisa Politano

Servizi di Cardiologia e Genetica Medica
Seconda Università di Napoli

Una **scheda** dedicata a queste forme di **distrofie dei cingoli**, causate da mutazioni nel gene della disferlina, sulle quali sono in corso numerosi studi nel mondo, sia a livello **clinico** che **genetico**

Le disferlinopatie (LGMD2B) appartengono al vasto ed eterogeneo gruppo delle **distrofie muscolari dei cingoli** ad ereditarietà *autosomica recessiva*, trasmesse cioè da un'alterazione del DNA presente in entrambi gli elementi della coppia di cromosomi. A tali patologie abbiamo già dedicato un ampio approfondimento generale in DM 170 (pp. 41-44) al quale rimandiamo.

Per quanto poi riguarda il termine *disferlinopatia*, esso deriva dal fatto che la malattia è provocata da mutazioni nel gene della **disferlina**, posto sul braccio corto del cromosoma 2 (2p12-14), che ha un proprio omologo nel fattore spermatogenetico *fer-1*, nella *Caenorhabditis elegans*, piccolissimo organismo animale, molto usato negli studi biomolecolari. Il corrispondente prodotto proteico - anch'esso chiamato disferlina - è una proteina transmembrana di 230 Kb [il Kb è il *chilo coppia-base*, unità di misura usata in genetica, pari a mille nucleotidi, N.d.R.], coinvolta nei processi di riparazione delle membrane, nella differenziazione dei mioblasti e nella tubulogenesi.

Quadro clinico

Dal punto di vista fenotipico, la disferlinopatia può presentarsi con differenti quadri clinici:

- distrofia muscolare dei cingoli (LGMD2B);

- miopatia di Miyoshi (MM);
- miopatia distale con iniziale coinvolgimento del muscolo tibiale anteriore (il muscolo della faccia anteriore della gamba) (DMAT);
- iperCKemia isolata;
- sindrome da spina rigida (RSS).

L**LGMD2B** è caratterizzata dalla prevalente debolezza e atrofia muscolare di entrambi i cingoli (pelvico e scapolare), che di solito insorge nella seconda decade di vita, più raramente nella terza e nella quarta. L**MM** è una distrofia distale ad esordio nell'età adulta, caratterizzata dal prevalente interessamento dei muscoli del polpaccio. La **DMAT** è anch'essa una distrofia distale, caratterizzata però dal prevalente interessamento dei muscoli del compartimento anteriore degli arti inferiori. L**iperCKemia isolata** è di frequente riscontro nei cosiddetti "casi preclinici", ove il dato emerge in età precoce, quasi sempre su base occasionale. Infine, l**RSS** è una distrofia congenita caratterizzata da rigidità della colonna vertebrale, debolezza muscolare e problemi respiratori.

L**LGMD2B** è la forma più frequente di ➔



Disferlinopatie

Vari progetti di ricerca clinica e genetica sono in corso nel mondo su queste forme di distrofie dei cingoli

distrofia dei cingoli nei Paesi occidentali e in Giappone, subito dopo la calpainopatia. Di solito i pazienti riferiscono un normale sviluppo delle tappe motorie. I sintomi all'esordio consistono in difficoltà nel correre e nel salire le scale ed è presente un'andatura particolare, caratterizzata dal precoce coinvolgimento dei muscoli della faccia posteriore delle cosce e delle gambe (*adduttori, gastrocnemi e soleo*). I muscoli del cingolo superiore (*spalla e braccio*) vengono invece coinvolti più tardivamente, specialmente il *sopra e sottospinato* e il *bicipite*.

Nelle fasi iniziali della malattia, i pazienti possono presentare solo una lieve debolezza prossimale del **cingolo superiore** (scapolomeroale), anche se tecniche di risonanza magnetica nucleare muscolare sono in grado di evidenziare precocemente anche il coinvolgimento del cingolo pelvico. Nell'ambito di un'ampia variabilità fenotipica, sono state segnalate anche forme ad esordio congenito, forme insorte dopo i settant'anni e casi di portatori sintomatici. Da segnalare inoltre che la diagnosi di disferlinopatia può riguardare pazienti che fino a pochi mesi prima dell'insorgenza della debolezza muscolare avevano praticato **attività sportiva**, spesso a livello agonistico. Tale pregressa attività - così come la presenza di un quadro infiammatorio a livello di biopsia muscolare - influenza negativamente il decorso e l'evoluzione della patologia.

La malattia progredisce velocemente **dopo i vent'anni**, portando alla perdita dell'autonomia motoria e alla seduta in carrozzina. I livelli di creatinichinasi (CK) sono molto elevati (fino a cinquanta volte il valore massimo normale), paragonabili a quelli che si osservano nelle distrofinopatie, ma a differenza di queste ultime, essi permangono elevati per lungo tempo negli anni. Il coinvolgimento cardiaco è raro, mentre circa il 50% dei pazienti vanno incontro a problemi respiratori, di grado variabile.

Genetica

Il gene della disferlina è composto da **cinquantacinque esoni**. La maggior parte delle mutazioni riscontrate consistono in piccole sostitu-

zioni o piccole inserzioni/delezioni (*indels*), che rendono necessaria un'analisi dell'**intera sequenza genica** per essere identificate. Da ciò si evince come l'indagine molecolare del gene della distrofina, per confermare un sospetto diagnostico, sia piuttosto lunga, complessa e non sempre fruttuosa. Dall'analisi di ampie casistiche di pazienti, si è infatti capito che entrambe le mutazioni causa di malattia sono identificate nel 70-80% dei casi, una sola mutazione nel 10-20% dei pazienti e nessuna mutazione in circa il 5-10% dei pazienti.

Questi dati possono essere spiegati con l'ineadeguatezza delle tecniche impiegate per evidenziare mutazioni introniche nascoste, con la presenza di mutazioni in altri geni, con ampi riarrangiamenti intragenici oppure ancora con condizioni di eterozigosi sintomatica.

Contrariamente a quanto dimostrato nel gene della distrofina, non esistono "punti caldi" (*hot spots*) di mutazione, ma tutti gli esoni (tranne *1bis, 5a e 40a*) possono essere coinvolti. Mutazioni particolari, causa di un "effetto fondatore", sono presenti solo in poche piccole comunità.

Lo **screening genetico** effettuato con regolarità è un passaggio di particolare importanza, sia per l'accuratezza diagnostica, sia per la consulenza genetica e per approntare un trattamento "personalizzato".

Diagnosi

La diagnosi - sospettata su base clinica, guardando alle caratteristiche del coinvolgimento dei gruppi muscolari di cui si è detto in precedenza - si fonda sul riscontro dell'**assenza completa o parziale di disferlina** a livello del muscolo, ottenuto mediante biopsia muscolare e dimostrabile con metodiche di *immunofluorescenza (IF)* o di *Western Blotting (WB)*.

Quest'ultima si è dimostrata più affidabile nel cogliere le variazioni quantitative della proteina, essendo in grado di identificare quantità minori o uguali al 50%, rispetto all'IF. È stato inoltre dimostrato che esiste una correlazione inversa tra quantità di disferlina al WB e tasso di successo nell'identificazione delle mutazioni.

Infatti, l'assenza completa di disferlina più facilmente correla con la possibilità di identificare entrambe le mutazioni nel gene della disferlina.

Recentemente, un gruppo di ricerca coordinato da **Noemi De Luna** ha dimostrato la presenza di disferlina anche nei monociti [*cellule del sangue che fanno parte dei globuli bianchi, N.d.R.*], e messo a punto una metodica non invasiva per lo studio di tale proteina. Questo sistema consente di giungere a una diagnosi anche nei casi in cui il paziente rifiuta la biopsia muscolare, oppure quando l'atrofia muscolare, negli stadi avanzati della malattia, non consente il prelievo.

Da segnalare infine che le disferlinopatie sono le uniche patologie primitive del muscolo a mostrare a livello di biopsia la presenza di un **quadro infiammatorio**. Tuttavia, a differenza delle forme infiammatorie pure (*polimiositi, dermatomiositi*), esse non presentano un incremento dell'espressione di *MHC-I*, complesso di istocompatibilità tipico dell'infiammazione.

Trattamenti e ricerche

Come per tutte le malattie muscolari di origine genetica, purtroppo non esiste ancora, al momento, un **trattamento causativo**. E tuttavia, numerosi tentativi terapeutici sono stati effettuati sui pazienti con alterni risultati.

Il trattamento con il corticosteroide *Deflazacort*, condotto in Germania su venticinque pazienti deambulanti, non ha mostrato dopo un anno alcun miglioramento nella forza e nella funzione muscolare. Invece, il trattamento in due pazienti con l'immunosoppressore *Rituximab* ha avuto un effetto favorevole in entrambi.

Cinque progetti clinici sono attualmente in corso, allo scopo di censire il numero di pazienti con tale patologia nel mondo, di conoscere meglio la progressione della malattia nel tempo e di chiarirne la patogenesi. Altri **diciannove progetti**, poi, si basano su tentativi di terapia genica, adoperando gli *AVV* (*virus adeno-associati*) o un gene più piccolo dell'originale (*mini-disferlina*) o anche tecniche di *exon-skipping*, sulla scia di quanto è stato fatto per la distrofia di Duchenne. ■

QUESTIONE DI "IMPALCATURA"!

Rigenerare i muscoli danneggiati grazie a un'"impalcatura molecolare" a base di *collagene VI*: lo suggerisce uno studio finanziato da **Telethon**, curato all'Università di Padova dal gruppo coordinato da **Paolo Bonaldo**. Si tratta di una ricerca che oltre a chiarire un aspetto importante del modo con cui il muscolo si riforma dopo un danno, propone anche un **nuovo approccio** di terapia cellulare da applicare in malattie muscolari degenerative.

«Sono oltre quindici anni - spiega Bonaldo - che studiamo il collagene VI, proteina normalmente responsabile dell'ancoraggio delle fibre muscolari alla loro struttura esterna di supporto, la matrice, che quando è difettosa, porta allo sviluppo di due rare malattie ereditarie del muscolo, la **distrofia congenita di Ullrich** e la **miopatia di Bethlem**. In questo studio abbiamo dimostrato nel modello animale di queste patologie come il collagene VI sia essenziale per una corretta rigenerazione muscolare. In caso di danno ai muscoli, infatti, il compito di avviarne la riparazione è in capo a particolari cellule staminali adulte, chiamate *satelliti*, che per funzionare hanno bisogno di una vera e propria "impalcatura di supporto" di cui il collagene VI è un ingrediente essenziale. Se questa "nicchia" manca invece del collagene VI, le cellule satelliti non si attivano nel modo giusto e rimangono come confuse, incapaci pertanto di mantenere la loro funzione di generare nuovo muscolo».

Come detto, quindi, tale ricerca accresce sì le conoscenze sui difetti ereditari del collagene VI, ma suggerisce anche un nuovo approccio di terapia cellulare. Essa si basa infatti su una proteina prodotta principalmente da cellule molto note e diffuse, nonché facili da coltivare in laboratorio, come i **fibroblasti**, che sul modello animale hanno consentito di migliorare significativamente sia il quadro complessivo che le capacità rigenerative dei muscoli. ■

UFFICIO STAMPA TELETHON

Per ogni ulteriore approfondimento bibliografico, è possibile anche prendere direttamente contatto con l'Ufficio Stampa UILDM (**tel. 049/8021001, uildmcomunicazione@uildm.it**).