

## Altri **3** anni insieme

La **Commissione Medico-Scientifica UILDM** è stata rinnovata e ha ricevuto mandato per i prossimi **3** anni. Confermata la disponibilità degli **stessi componenti**. Ora al timone c'è **Luisa Politano**

**V**enerdì 24 gennaio 2014 si è insediata la nuova CMS (Commissione Medico-Scientifica) della UILDM per il triennio 2014-2016, composta da Paolo Banfi, Angela Berardinelli, Nadia Cellotto, Giancarlo Garuti, Maria Elena Lombardo, Sonia Messina, Luisa Politano, Filippo

Santorelli e Federico Sciarra. Nella stessa riunione è stato eletto il Direttivo che ha individuato in Luisa Politano il nuovo presidente e in Angela Berardinelli e Filippo Maria Santorelli i due vice presidenti. La Politano si è detta onorata di poter contare su un gruppo di colleghi compatto e affiatato (tutti facenti parte della CMS uscente), con competenze che spaziano dalla genetica alla neurologia, dalla cardiologia alla pneumologia, dalla neuropsichiatria infantile alla fisioterapia.

La CMS si è posta come obiettivi il continuo aggiornamento sulle tematiche di interesse neuromuscolare, il miglioramento dell'assistenza e l'uniformità dei trattamenti in ambito nazionale e l'organizzazione di convegni medico-scientifici per seguire i progressi della ricerca. Il consigliere nazionale UILDM Roberto Maggi, con delega ad hoc, affiancherà la CMS nell'espletamento delle sue funzioni. ■

### IL PANORAMA DEL TIGEM

Lo storico edificio che fu dell'Olivetti, nel golfo di Pozzuoli (Napoli), è la nuova sede del TIGEM (Istituto Telethon di Genetica e Medicina). Intitolato a Susanna Agnelli, sarà più spazioso dell'attuale in alcuni locali del CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche) di Napoli. Alcuni ambienti erano già pronti all'inaugurazione del progetto, avvenuta lo scorso dicembre alla presenza di autorità istituzionali e del mondo associativo.

Così descriveva l'edificio durante la sua prima inaugurazione Adriano Olivetti: «Di fronte al Golfo più singolare del mondo, questa fabbrica si è elevata, nell'idea dell'architetto, in rispetto della bellezza dei luoghi e affinché la bellezza fosse di conforto nel lavoro di ogni giorno. La fabbrica fu quindi concepita alla misura dell'uomo, perché questi trovasse nel suo ordinato posto di lavoro uno strumento di riscatto e non un congegno di sofferenza». Correva l'anno 1955. ■



**All'inaugurazione** Erano presenti, insieme al presidente UILDM Luigi Querini e al vice presidente della Sezione di Napoli Salvatore Leonardo, il presidente della Repubblica Giorgio Napolitano e il presidente di Telethon Luca Cordero di Montezemolo

# Te lo **devo** **dire**

di Jacopo Casiraghi  
Psicologo e coordinatore  
del Numero Verde STELLA di Famiglie SMA

**Diversi studi dimostrano che numerosi sono gli elementi che influenzano gli effetti della comunicazione di una diagnosi di patologia neuromuscolare su chi la riceve. A partire dal luogo in cui si verifica**

**C**omunicare una diagnosi di patologia neuromuscolare non è semplice e spesso si scelgono vie che non soddisfano chi la riceve. Lo dimostra una ricerca che ho condotto con Sebastiano Bianca, Chiara Barone e l'associazione Famiglie SMA: più della metà dei genitori intervistati disapprova le modalità comunicative con cui ha ricevuto la diagnosi.

Per questo ritengo fondamentale confrontarsi su questo tema e aprire un dialogo tra le parti coinvolte. Cominciando con il dire che si tratta di una comunicazione critica, con contenuto profondamente negativo e che pertanto non può essere ricordata positivamente. Spesso, inoltre, chi la riceve arriva al momento della comunicazione dopo settimane o mesi di accertamenti ed è emotivamente già scosso, anche alla luce dei possibili sospetti diagnostici e delle speranze e paure nel frattempo accumulate. Il momento della comunicazione diagnostica diventa perciò un atto formale in cui il medico conferma i sospetti e circoscrive il campo delle speranze e delle alternative possibili. È anche il primo vero passo verso il trattamento terapeutico e la presa in carico: una buona comunicazione diagnostica è direttamente correlata con la *compliance* (adesione informata) del paziente e/o della famiglia al trattamento e con la qualità della vita futura. Si tratta perciò di un

momento sociale significativo in cui l'intero sistema di cura dovrebbe dare il massimo per costruire la rete di supporto e non far sentire il paziente o la famiglia in balia di un uragano senza fine: «Dico sempre che sono scesa all'inferno e poi sono risalita perché sapevo che mia figlia doveva morire e volevo morire anch'io. Non abbiamo avuto il giusto supporto all'inizio» (dall'intervista a una mamma).

Per i medici si tratta di una responsabilità enorme che a volte travalica le normali competenze acquisite: infatti, oltre alle conoscenze specifiche (il sapere) e alle competenze pratiche (il saper fare) è richiesta l'attitudine alla comunicazione (il saper essere).

## Il Protocollo SPIKES

Cosa dovrebbe saper fare un medico durante la comunicazione diagnostica per essere professionale, efficace, preciso, empatico, accogliente e rispettoso? «Non è tanto il livello o la quantità di informazioni che influiscono, quanto la modalità con cui le stesse sono fornite» risponde la psicologa Rosa Bruna Dall'Agnola. Da un lato vi sono delle linee guida riconosciute internazionalmente (ad esempio il Protocollo SPIKES), normalmente applicate nella comunicazione di "cattive notizie", dall'altro vi sono pubblicazioni importanti come quella dell'Istituto Superiore di Sanità (dedicate al mondo della psico-oncologia) che offrono spunti su cui anche chi si occupa di patologie neuromuscolari può confrontarsi al fine di costruire delle buone prassi condivise e specifiche.

Sfrutterò il Protocollo SPIKES, sviluppato da Walter Baile, Robert Buckman e dai loro collaboratori americani nel 2000, per focalizzare l'attenzione su alcuni aspetti connessi al tema della comunicazione. SPIKES è un acronimo e sta per "Setting, Perception, Invitation, Knowledge, Emotions e Summary" (Contesto, Percezione, Invito, Conoscenze, Emozioni e Sintesi). In questo articolo accennerò ai primi due punti, rimandando ad altre occasioni un ulteriore approfondimento.

## Setting

Il primo, il Contesto, è uno degli aspetti basilari del processo comunicativo ed è fortemente “sentito” da chi riceve la diagnosi. Molte volte risulta sacrificato mentre richiederebbe una seria riflessione organizzativa: è il contesto di riferimento dove avviene il colloquio che permette la facilità e la disponibilità all’ascolto di entrambe le parti. Il luogo fisico dove avviene la comunicazione e il tempo messo a disposizione sono fondamentali per costruire un contesto di supporto adatto.

Quando parlo di tempo alludo anche ai “tempi mentali” necessari al medico per prepararsi al colloquio. La comunicazione della diagnosi è un processo delicato che convoglia tutte le risorse mentali e attentive di chi la sta effettuando.

## Perception

*Perception* significa capire il punto di vista del paziente o della famiglia circa la situazione. La psicologa Lidia Del Piccolo consiglia alcune domande tipiche: «Cosa le è stato detto di questa malattia?», «Qual è la sua idea?», «Come descriverebbe la sua situazione attuale?». Trovo interessante il processo di ingaggio, simile a quello del lavoro terapeutico: i primi “esperti” della situazione sono il paziente stesso e la sua famiglia e la comunicazione viene co-costruita nella relazione.

Infine, un appunto circa la comunicazione non verbale. La mimica facciale, il contatto visivo, la gestualità influiscono molto sulla comprensione. Alcune ricerche ipotizzano addirittura un’influenza superiore al 90% rispetto alla comunicazione verbale. Imparare a controllare i differenti livelli del linguaggio, a valutare i propri stili comunicativi e gli errori effettuati nella comunicazione è fondamentale non solo per il paziente e la famiglia, ma anche per gli operatori: una comunicazione diagnostica appropriata riduce i rischi di *burn-out* professionale, e cioè una sindrome di esaurimento emotivo. Una comunicazione diagnostica malamente gestita infatti ha ripercussioni anche su chi la fa: il

### Come giudica complessivamente la comunicazione diagnostica ricevuta?



Espressioni riferite da 46 genitori di bambini affetti da SMA (Atrofia Muscolare Spinale) risultate apprese che hanno ricevuto una diagnosi dopo il 2000. Rilevamento: maggio 2013

## L'indagine

**Sono stati intervistati 46 genitori di bambini affetti da SMA (Atrofia Muscolare Spinale), che hanno ricevuto una diagnosi dopo il 2000. Rilevamento: maggio 2013**

medico sente diminuire la propria efficacia professionale e la propria alleanza con i pazienti. Se le emozioni di inefficacia si ripetono, rischia di provare emozioni negative e un abbassamento della propria autostima con il tangibile rischio di non sentirsi più adeguato. ■

Nei prossimi articoli approfondirò le altre voci del protocollo SPIKES.

Una breve anticipazione:

Nell’**“Invito”**, il medico cerca di comprendere quanto la famiglia desidera sapere e che linguaggio utilizzare.

Nella fase chiamata **“Conoscenze”**, il medico personalizza le informazioni da trasmettere, bilanciando i dati fondamentali con quelli richiesti.

Nella fase **“Emozioni”**, il medico sollecita l’esternazione dei sentimenti e impara a controllare le proprie emozioni.

Nella **“Sintesi”**, è necessario riassumere i temi emersi nel colloquio e lasciare tempo e spazio per ulteriori domande.

# Ohio e **Milano** a braccetto

di Stefania Corti, Chiara Zanetta e Giacomo P. Comi  
*Centro Dino Ferrari, Università degli Studi di  
Milano, IRCCS Fondazione Ca' Granda*

**Un anno importante per la ricerca sulla SMA, il 2014: in partenza la fase clinica umana di un trial di terapia genica promettente, condotto dall'americano Nationwide Children's Hospital, in cui anche l'Italia è coinvolta**

**L**a FDA (Food and Drug Administration) americana ha recentemente dato la sua approvazione ai medici del Nationwide Children's Hospital a Columbus, in Ohio, per cominciare un trial clinico di fase I per la sperimentazione della somministrazione sistemica di AAV9-SMN. Il trial dovrebbe cominciare nei primi mesi del 2014 e sarà indirizzato a pazienti affetti dalla SMA (Atrofia Muscolare Spinale) di tipo I, con un'età compresa tra 0 e 9 mesi. Ecco di cosa si tratta.

## **La terapia genica che sostituisce SMN1**

La terapia genica sembra essere uno degli approcci più promettenti per la terapia della SMA, che nella sua forma classica è causata da mutazioni geniche della proteina SMN (Gene Survival Motor Neuron), che portano all'assenza dell'esone 7 del gene SMN1 e a una significativa riduzione della produzione della proteina SMN. Il principale approccio di terapia genica ha come scopo l'incremento dei livelli di questa proteina (attraverso la sostituzione del gene SMN1 mutato).

È stato però necessario individuare il modo di traghettare una copia normale del gene SMN1 all'interno di una cellula così difficilmente accessibile come il motoneurone. Alcuni studi

in precedenza condotti da Brian Kaspar, professore associato presso il Nationwide Children's Hospital dell'Ohio State University, hanno dimostrato che i vettori virali costituiti da AAV9 sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica.

## **Il trial in partenza**

Tenendo in considerazione questi risultati e quelli ottenuti da altri studi preclinici, nella sperimentazione in partenza il gene SMN sarà somministrato per via iniettiva nel torrente ematico. Jerry Mendell, neurologo e direttore del Centro per la Terapia Genica al Nationwide Children's Hospital, sarà a capo dello studio.

Il disegno del trial clinico prevede l'arruolamento di 9 soggetti con un'età compresa entro i 6 mesi di vita, con una mutazione provata del gene SMN e che possiedono 2 copie del gene SMN2. I criteri di esclusione sono: l'uso di un supporto ventilatorio, una saturimetria dell'ossigeno inferiore al 95% e un elevato livello di anticorpi diretti contro AAV9. I medici, inoltre, stanno progettando uno studio a dosi crescenti (basso ed alto dosaggio). Il miglioramento nella funzionalità muscolare sarà valutato con l'utilizzo della scala Safety/Chop-In-Tend (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders). Il follow-up sarà eseguito a 1, 2, 4, 8 e 12 settimane e, successivamente, ogni 3 mesi fino all'età di 12 anni. Inoltre, un ulteriore studio che utilizzi il vettore AAV9-SMN è in programma, con lo scopo di valutare una diversa via di somministrazione, inoculando il virus direttamente nel liquor cefalorachidiano, fluido corporeo che si trova nel sistema nervoso centrale e che occupa i ventricoli cerebrali, gli spazi subaracnoidali delle meningi e il sacco durale del midollo spinale. Lo studio sulla sicurezza è stato completato nei grandi mammiferi e ora sta procedendo verso la fase pre-investigativa del *New Drugs Stage* alla FDA.

Inoltre, anche altri ricercatori stanno programmando un trial per la sostituzione del gene SMN1 attraverso l'utilizzo della terapia genica. Attual-

mente, stanno scegliendo un vettore candidato per studi preclinici di tossicità e per studi in primati non umani, in modo da ottimizzare il protocollo di somministrazione e il dosaggio.

### La terapia genica in Italia

Al Centro Dino Ferrari di Milano, insieme a Giacomo Comi, il nostro gruppo di ricerca è impegnato nello sviluppo di strategie terapeutiche cellulari (con cellule staminali) e molecolari (con oligonucleotidi antisenso) per le malattie del motoneurone, tra cui la SMA e l'Atrofia Muscolare Spinale con Distress Respiratorio (SMARD1). Inoltre, uno dei nostri progetti ha come principale scopo quello di contribuire allo sviluppo di un approccio di terapia genica per il trattamento di queste patologie. Per realizzare questo obiettivo stiamo attivamente collaborando con il gruppo di Brian Kaspar e, attualmente,

uno dei nostri colleghi sta lavorando nel suo laboratorio in modo da facilitare una traslazione clinica di questa strategia terapeutica in Europa e in particolare in Italia.

A un livello preclinico, il nostro attuale obiettivo è di investigare il potenziale dei vettori costituiti da AAV9, sia classici che modificati (con un diverso capsido, cioè la parte esterna del vettore virale), contenenti il gene SMN per la SMA o il gene IGHMBP2 per il trattamento della SMARD1. Stiamo testando questo approccio in modelli murini di questa malattia. Questo studio aumenterà le nostre conoscenze sulle tecnologie basate sull'utilizzo di vettori virali adeno-associati come potenziali strategie terapeutiche per il trattamento di malattie genetiche del motoneurone, e potrà contribuire significativamente allo sviluppo di una cura efficace per la SMA e la SMARD1. ■



GINEVRA MAGIAR

**Ginevra** Una bimba affetta da SMARD, che fa parte dell'associazione Famiglie SMA

# Raggruppare i dati

di **Gabriele Siciliano, Michelangelo Mancuso**  
e **Daniele Orsucci**  
*Clinica Neurologica, Università degli Studi di Pisa*

**Grazie anche a un finanziamento Telethon-UILDM, prende forma il Registro per le Malattie Mitocondriali, che conta più di mille pazienti e permette studi partendo sia dal fenotipo che dal genotipo**

**N**egli ultimi 2 anni, il nostro gruppo di ricerca del Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università degli Studi di Pisa ha coordinato un progetto biennale multicentrico italiano di ricerca clinica applicata che, finanziato anche dal bando Telethon-UILDM (progetto GUP09004), e sostenuto dall'associazione Mitocon per lo studio e la cura delle Malattie Mitocondriali, ha avuto avvio nel 2010 e ha coinvolto 11 Centri con esperienza nella medicina mitocondriale. Scopo di questo progetto è la costituzione di un Registro per le Malattie Mitocondriali, inserito in una Rete Internazionale per queste stesse malattie e connesso al Registro Nazionale per le Malattie Rare.

Ad oggi abbiamo raccolto i dati di più di 1160 pazienti, con esordio sia pediatrico che adulto. Grazie al network, abbiamo creato una rete italiana di Centri Clinici con specifica esperienza, un database informatico armonizzato con altre reti e database europei, e abbiamo caratterizzato un ampio gruppo di pazienti.

## L'utilità

Il principale impedimento al progresso nella ricerca della cura e nella terapia delle Malattie Mitocondriali è costituito dal fatto che queste ultime, pur numerose nel loro complesso (oggi se ne conoscono alcune centinaia), rappresentano ciascuna una

## LE MALATTIE MITOCONDRIALI

I mitocondri sono organelli cellulari la cui principale funzione è quella di produrre energia, sotto forma di ATP (adenosina trifosfato), indispensabile per la vita della cellula. Sono malattie rare, sia del bambino che dell'adulto, causate da alterazioni genetiche mitocondriali, con una prevalenza calcolata di almeno 1 su 5.000. In tali malattie, al coinvolgimento miopatico spesso si associano altri disturbi neurologici o internistici.

limitata popolazione di pazienti. Da questo punto di vista, lo sviluppo di un registro informatico (via Web) di pazienti può rappresentare uno strumento utile a descrivere la reale consistenza del problema assistenziale in queste patologie, in aggiunta necessario per sviluppare strategie sinergiche nel settore sanitario e nella ricerca, atte a migliorare la comprensione dei fenotipi clinici, la storia naturale della malattia e l'individuazione di nuove ed efficaci terapie.

Il database consente diversi tipi di studi, partendo sia dal fenotipo (l'insieme delle caratteristiche morfologiche e funzionali di un organismo, determinate dall'interazione fra la sua costituzione genetica e l'ambiente) che dal genotipo (l'insieme dei geni contenuti nel DNA e custoditi nel nucleo delle cellule).

## Esempio di approccio basato sul fenotipo Intolleranza all'esercizio

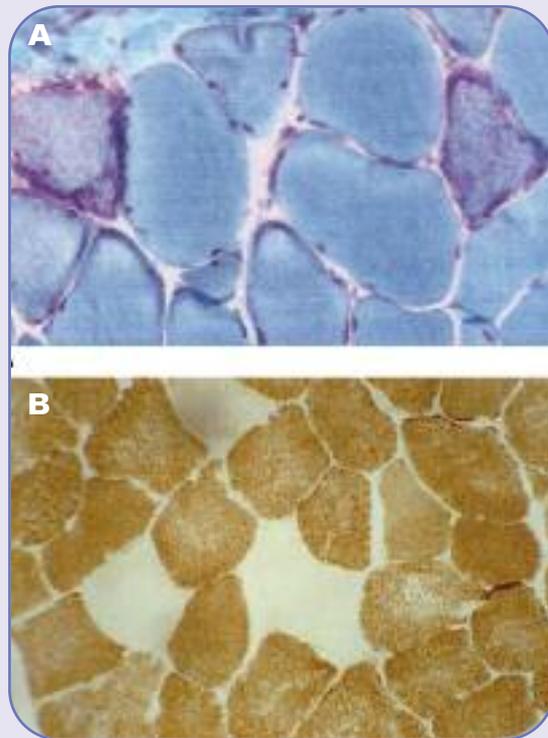
La fatica e l'intolleranza all'esercizio, inteso come attività fisica generica, sono sintomi comuni delle Malattie Mitocondriali, difficili da valutare clinicamente. Abbiamo osservato che più del 20% dei nostri pazienti riferisce intolleranza all'esercizio. Questo sintomo si associa a mutazioni specifiche. I livelli sierici di CK (CK è la creatinina chinasi, una proteina enzimatica che interviene nella produzione di creatina ed energia sotto forma di ATP) sono elevati nel 34% circa dei pazienti con intolleranza all'esercizio, non confermando l'idea

che le CK sono normali nella grande maggioranza di questi pazienti. Inoltre, tutti gli altri sintomi “miopatici” inclusi nel nostro database (mialgie, ipotrofia muscolare, ptosi palpebrale/oftalmoparesi, cardiomiopatia) sono associati a intolleranza all’esercizio. Le fibre *ragged red* (fibre muscolari rosse stracciate, tipiche nelle Malattie Mitocondriali) e, maggiormente, le fibre COX-negative (fibre in cui l’attività di un determinato enzima mitocondriale è difettiva o del tutto assente) sono più frequenti nei pazienti con questo sintomo, mentre i livelli di lattato non sono in grado di predire la presenza o meno di intolleranza all’esercizio. Facciamo riferimento al lattato perché è un prodotto del processo del metabolismo facilmente misurabile nel sangue, rilasciato dai muscoli in condizioni di esercizio fisico. Nelle Malattie Mitocondriali il metabolismo ossidativo è alterato e si ha una maggior produzione di acido lattico.

### Approccio basato sul genotipo

#### La mutazione 8344A>G nel nostro database

L'Epilessia Mioclonica con fibre *ragged red* (MERRF) è una rara sindrome mitocondriale, più comunemente associata alla mutazione 8344A>G del DNA mitocondriale. La maggior parte degli studi precedenti è basata su singoli casi o famiglie, o serie di pochi pazienti. Nel nostro database sono stati identificati 42 pazienti portatori della mutazione 8344A>G. La grande maggioranza di questi non presenta il fenotipo MERRF completo. Il mioclono (e cioè un disturbo del movimento in cui si hanno brevi e ripetuti “scatti” muscolari involontari) è presente solo in 1 paziente su 5, mentre le caratteristiche cliniche più comuni sono i segni e sintomi “miopatici”, l’epilessia generalizzata, l’ipoacusia, la ptosi palpebrale e la lipomatosi multipla. Alcuni soggetti asintomatici sono presenti. Il mioclono è più frequentemente associato con l’atassia che con le convulsioni generalizzate nei soggetti adulti con mutazione 8344A>G. Questi dati mostrano una maggior eterogeneità di quanto comunemente ritenuto. Inoltre, la MERRF potrebbe essere meglio definita come un’Atassia Mioclonica piuttosto che un’Epilessia Mioclonica.



**A** 2 Ragged Red Fibers (RRF) in alto a destra e una in alto a sinistra (tricromica di Gomori)

**B** Numerose fibre COX-negative (bianche) alla colorazione istochimica per la COX

### Durabilità

Studi multicentrici come questo, i cui risultati sono stati pubblicati sulle maggiori riviste scientifiche del settore, sono assolutamente necessari per caratterizzare meglio il quadro clinico e la storia naturale di queste malattie, al fine di identificare possibili contromisure (farmacologiche, fisiche o di altro tipo). È auspicabile, pertanto, che questa attività possa continuare a svilupparsi in futuro con un maggiore coinvolgimento di medici, pazienti e strutture sanitarie, fine per il quale è nostro comune impegno disegnare una strategia, come oggi si usa dire, di durabilità dell’iniziativa, anche in termini di impegno di risorse umane e sostegno economico. ■

# Miopatie Distali

di Giorgio Tasca

Neurologo, Università Cattolica del Sacro Cuore,  
Policlinico Gemelli e Medicina Molecolare,  
Ospedale Bambino Gesù, Roma

**Una presentazione delle miopatie che coinvolgono principalmente i muscoli delle estremità, malattie muscolari rare rispetto cui, almeno per diverse forme, sono in corso degli studi sui meccanismi patogenetici**

**L**e Miopatie Distali sono un gruppo di malattie muscolari genetiche caratterizzate, a differenza della maggioranza delle malattie muscolari, da debolezza principalmente a carico dei muscoli delle estremità, con difficoltà ad esempio a sollevare i piedi o a estendere le dita delle mani. Si tratta di malattie rare ma verosimilmente sottodiagnosticate, visto che tradizionalmente si riteneva che le malattie primitivamente muscolari causassero deficit di forza a carico dei muscoli dei cingoli e del tronco, cioè dei grandi gruppi muscolari prossimali, mentre solo le malattie del nervo periferico, come la malattia di Charcot-Marie-Tooth, potessero presentare disturbi (debolezza e ipotrofia) limitati o prevalenti nei muscoli delle estremità distali degli arti.

Inoltre, se prima si pensava che le Miopatie Distali fossero presenti solo in particolari popolazioni come quella giapponese o scandinava, oggi, grazie alla maggiore consapevolezza diagnostica e alla possibilità di eseguire test genetici ad ampio spettro, la maggior parte di queste forme è stata documentata in diverse aree del mondo. Ad oggi se ne conoscono più di 20 forme geneticamente identificate e altre sono caratterizzate dal punto di vista clinico e istopatologico ma non ancora genetico.

## Le Distrofie dei Cingoli

Tra le Miopatie Distali sono classicamente inserite anche forme di Distrofie Muscolari dei Cingoli, che in alcuni casi possono presentarsi con prevalente coinvolgimento distale, come la LGMD2B (Distrofia dei Cingoli 2B), dovuta a mutazioni del gene della disferlina, e la LGMD2L, dovuta a mutazioni del gene dell'anotamina-5, mentre vengono escluse forme di malattie muscolari come la Distrofia Facio-Scapolo-Omerale o la Distrofia Miotonica di Steinert, che pure possono presentare fin dall'esordio un coinvolgimento dei muscoli delle estremità.

## Classificazione per trasmissione

Le Miopatie Distali possono presentare una modalità di trasmissione sia autosomico-dominante, ovvero con rischio di trasmissione del 50% alle generazioni successive da parte di un genitore affetto, che autosomico-recessiva, con rischio di trasmissione del 25% da parte di 2 genitori portatori generalmente non affetti.

Esempi di Miopatie Distali a trasmissione dominante sono la Distrofia Muscolare Tibiale o Miopatia di Udd, causata da mutazioni del gene della titina, la Miopatia Distale di Welander, causata da mutazioni del gene recentemente identificato TIA1, e le forme distali di Miopatie Miofibrillari, come quelle dovute a mutazioni dei geni della desmina, miotilina e mutazioni del gene ZASP.

Miopatie Distali a trasmissione recessiva sono, tra le altre, la miopatia da mutazione del gene GNE, anche detta Miopatia a Corpi inclusi ereditaria, e la Miopatia di Miyoshi, allelica alla LGMD2B.

L'esordio può avvenire in epoche diverse, dall'infanzia (come generalmente nella Miopatia Distale di Laing, dovuta a mutazione del gene MYH7) all'età adulta o avanzata. La modalità di trasmissione e l'età di esordio sono elementi fondamentali per indirizzare il sospetto diagnostico.

Con alcune importanti eccezioni, si tratta generalmente di malattie scarsamente evolutive e a lenta progressione, specialmente nelle forme a esordio tardivo.

### Come si diagnosticano

L'iter diagnostico inizia con la raccolta dell'anamnesi e dell'esame obiettivo. Si procede poi con metodiche elettrofisiologiche, quali l'esame elettromiografico, e di laboratorio, quali il dosaggio dell'enzima sierico creatin kinase, cioè con le procedure comuni alla generale diagnostica neuromuscolare. Di notevole importanza la valutazione della biopsia muscolare, che nel nostro Centro viene ormai eseguita prevalentemente con metodiche mini-invasive mediante l'uso del concotomo (strumento chirurgico), e l'Imaging Muscolare.

Quest'ultimo, mediante risonanza magnetica, permette di identificare con grande dettaglio la distribuzione delle alterazioni del tessuto muscolare, con il duplice vantaggio di indirizzare il sospetto diagnostico e di permettere di scegliere il muscolo più appropriato su cui effettuare il prelievo bioptico (vedi immagine). L'obiettivo finale è la diagnosi molecolare, ovvero l'identificazione dell'alterazione genetica responsabile della malattia.

La corretta diagnosi precoce è importante per indirizzare il follow-up, evitando esami inutili e invece pianificando quelli necessari come gli screening cardiologici nelle Desminopatie, e per fornire informazioni prognostiche e di consulenza genetica sul rischio di ricorrenza.

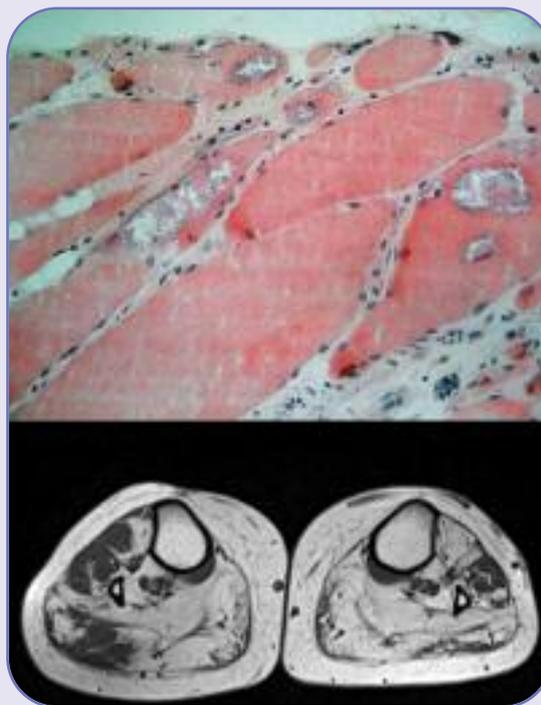
### Ricerca e prospettive future

Un importante aspetto di ricerca riguarda la caratterizzazione genetica dei pazienti e delle famiglie ancora non diagnosticate dal punto di vista molecolare. Le nuove tecniche genetiche di *massive parallel sequencing* (sequenziamento massivo parallelo), che permettono il rapido e relativamente economico screening contemporaneo di un gran numero di geni candidati o addirittura delle sequenze codificanti di tutto il genoma, hanno permesso l'identificazione di nuovi geni-malattia e l'identificazione di nuove mutazioni in geni anche molto grandi, il cui screening era fino a pochi anni fa proibitivo.

In diverse forme di Miopatie Distali sono in corso studi sui meccanismi patogenetici. In particolare, non è ancora chiaro il motivo per cui queste malat-

tie siano selettive per muscoli in genere risparmiati dalle altre miopatie, e se e come questo possa essere in relazione al fatto che i difetti genetici sono per la maggior parte a carico di proteine strutturali sarcomeriche e non a difetti della membrana muscolare come in molte distrofie muscolari.

Identificare l'alterazione molecolare alla base delle singole malattie e comprendere il meccanismo che da questa porta al danno muscolare è la premessa necessaria per concepire una strategia per contrastare la malattia. Un esempio di questa strategia sono i tentativi terapeutici attualmente in fase 2 di sperimentazione clinica con acido sialico, o in alternativa l'uso di precursori dello stesso, nella Miopatia da mutazione del gene GNE, che è un enzima coinvolto appunto nella biosintesi dell'acido sialico. ■



### Gli esami utili alla diagnosi

Una biopsia muscolare e una risonanza magnetica dei muscoli delle gambe tipiche della Miopatia Distale da mutazione di GNE

# Siamo tutti diversi

Intervista a Renata Lonigro  
Università degli Studi di Udine

La **medicina personalizzata** tiene conto dell'eterogeneità genetica dei pazienti e, partendo dalla costruzione di una banca dati che raccolga le **differenze**, cerca terapie "su misura"

**L**e differenze genetiche tra individui non solo possono determinare se un individuo è sano o malato ma, in caso di malattia, determinano anche una risposta diversa a una terapia. Da questo dato sono partiti i ricercatori di D.NAMICA, un progetto co-finanziato dalla Regione Friuli Venezia Giulia con i fondi POR FESR (Programma Operativo Regionale del Fondo Europeo) 2007-2013, per la costruzione di una banca dati che integri le classiche informazioni cliniche con quelle genetiche dei pazienti. Una delle sperimentazioni pilota tratta la SMA (Atrofia Muscolare Spinale). Al progetto partecipano istituti di ricerca, aziende e centri di trasferimento tecnologico.

Intervistiamo Renata Lonigro, responsabile del gruppo di Neurogenetica dell'Università di Udine per la sperimentazione pilota sulla SMA.

## Può dirci qual è il punto di partenza del progetto?

Ad oggi nessun farmaco è ancora stato validato per il trattamento della SMA. Noi pensiamo che una delle ragioni sia l'eterogeneità genetica dei pazienti. Le terapie geniche oggi in fase di sperimentazione si concentrano sul gene SMN2. Nei pazienti affetti da SMA, infatti, il gene SMN1 risulta assente, mentre SMN2, un gene simile a SMN1, è presente ma incapace di produrre una quantità di proteina sufficiente a garantire uno stato di salute. Noi riteniamo che la diversità dei geni



IGA TECHNOLOGY SERVICES

SMN2 nei diversi soggetti comporti una diversa risposta alle terapie: se questo assunto è vero, per poter avanzare la ricerca non si può prescindere dal personalizzare lo strumento terapeutico.

## Ecco una delle parole chiave del progetto, "medicina personalizzata": la strada per una terapia efficace?

Pensiamo di sì. Gli esseri umani sono geneticamente identici per il 99,9% del loro genoma. Lo 0,1% residuo di diversità genetica è responsabile di tutte le differenze normali e patologiche degli esseri umani. Differenze genetiche infinitesimali determinano uno stato normale o patologico.

## A D.NAMICA collaborano aziende private e centri di trasferimento tecnologico. Perché?

Per realizzare la nuova banca dati, è necessario coinvolgere diverse competenze: aziende informatiche per la creazione della piattaforma e l'integrazione dei dati, ad esempio. Ma è anche necessario che i clinici e i ricercatori lavorino a stretto contatto e si confrontino continuamente, in modo da creare uno strumento utile e utilizzabile dallo staff medico degli ospedali. ■

## Per saperne di più

Per guardare le videointerviste ai ricercatori e avere maggiori informazioni potete visitare il sito Dnamica.it. Oltre all'Università di Udine, nel progetto sono coinvolti: Insiel Mercato, IGA Technology Services, Nuvon, Fondazione Italiana Fegato, SISSA, Friuli Innovazione, Istituto di Genomica Applicata e Ospedali Riuniti di Trieste.

## Grazie alle malattie rare

di Ilaria Pezzini e Filippo Maria Santorelli  
IRCCS Fondazione Stella Maris di Calambrone (Pisa)

**Un nuovo strumento per la sconfitta del cancro scoperto grazie alla ricerca sulle malattie genetiche rare: il traguardo è stato raggiunto da un gruppo di ricercatori del TIGET di Milano**

**L**a critica più frequente rivolta ai ricercatori che studiano i meccanismi e le basi di malattie rare e genetiche è che ci si concentri con tempo e denaro su un gruppo di patologie a “basso mercato”, ossia che interessano un numero relativamente piccolo di individui (se paragonato al numero di coloro che sono affetti da Diabete di tipo II, Sclerosi Multipla, malattia di Parkinson, eccetera) e che la loro ricerca difficilmente conduca a significative modifiche degli strumenti terapeutici nella pratica clinica.

L'articolo scientifico che ha recentemente pubblicato un gruppo italiano su *Science Translational Medicine*, una delle più prestigiose riviste scientifiche, è un esempio di quanto queste convinzioni popolari e dei media siano errate. Il gruppo italiano, guidato da Luigi Naldini, direttore dell'istituto TIGET del San Raffaele di Milano, è stato in grado di “curare” bambini con almeno 2 malattie genetiche rare (la Leucodistrofia Metacromatica e la Sindrome di Wiskott Aldrich), mediante tecniche di terapia genica che sfruttano le cellule staminali del sangue. Oggi, un ancor più recente successo di Naldini e dei suoi giovani collaboratori ha trasferito a un campo più ampio le conoscenze maturate nello sviluppo di terapie geniche delle suddette malattie, sfruttando le sempre maggio-

ri evidenze che hanno riconosciuto nel sistema immunitario un importante strumento per contrastare lo sviluppo dei tumori (la cosiddetta cancerogenesi).

### L'idea del gruppo di Naldini

Il principale ostacolo per l'utilizzo dell'immunoterapia contro il cancro è costituito dal microambiente tumorale, ovvero dal contesto biologico e biochimico favorevole alla crescita del tumore, che inibisce la risposta immunitaria sia innata che specifica: di recente, il gruppo di Naldini ha proposto di riprogrammare il microambiente tumorale per renderlo maggiormente permissivo nei confronti dell'azione degli esecutori del sistema immune.

Il gruppo del TIGET ha messo sotto la lente di ingrandimento una molecola già nota nella terapia del cancro: l'interferone alfa (IFN-α). Si tratta di una proteina della famiglia delle citochine, un gruppo di proteine anti-infiammatorie, prodotta da alcune cellule della serie bianca del sangue (monociti e linfociti) per combattere le infezioni virali. Oltre all'attività antivirale e antinfiammatoria, l'IFN-α possiede anche un'attività immunomodulatrice: la proteina promuove infatti la sopravvivenza, la proliferazione e la citotossicità dei linfociti T e favorisce l'azione delle cellule nell'attivazione della risposta immuno-specifica. Inoltre, promuove la proliferazione delle cellule Natural Killer (NK) e l'espressione di antigeni tumorali sulla superficie delle cellule neoplastiche.

### Per aggirare la tossicità

La molecola si è rivelata efficace anche nella terapia antitumorale, tanto da essere utilizzata come citochina di prima scelta per il trattamento contro il cancro. Attualmente il farmaco è utilizzato per la cura di diversi tumori tra i quali quello del rene, il Melanoma, il Mieloma Multiplo e alcune forme di Leucemia, ma l'utilizzo è limitato a causa della sua elevata tossicità.

Nonostante ciò, date le sue eccellenti caratteristiche, i ricercatori hanno ideato un modo →

per sfruttare le proprietà biologiche dell'IFN- $\alpha$ , evitando gli effetti collaterali dovuti alla somministrazione sistemica, inglobandola all'interno di una specie di "cavallo di Troia" per ingannare il nemico (il tumore).

Si è utilizzata una classe di leucociti chiamati TEM (TIE2-Expressing Monocytes), preferenzialmente reclutati in sede tumorale a causa della loro attività pro-angiogenica. L'idea è stata quella di istruire le cellule a produrre IFN- $\alpha$  in sede tumorale grazie a tecniche di terapia genica. Le istruzioni per la produzione e il rilascio di interferone vengono inserite all'interno di cellule staminali ematopoietiche (HS/PCs, hematopoietic stem/progenitor cells) mediante l'utilizzo di un vettore virale innocuo e opportunamente modificato.

Tuttavia, per impedire che l'attivazione dell'IFN- $\alpha$  potesse far "impazzire" la proteina facendola funzionare troppo, fino a rivolgersi verso bersagli diversi da quelli programmati (ad esempio le cellule staminali), si è opportunamente modificato il vettore virale inserendo

dei "controllori" (miRNA126 e miRNA130), 2 molecole capaci di frenare la produzione di interferone laddove necessario.

Grazie al vettore ingegnerizzato, quindi, il gene antitumorale si attiva solamente in una specifica frazione di cellule differenziate del sangue, le TEM, che sono normalmente richiamate dal circolo sanguigno alla sede del tumore dove svolgono un'azione che ne favorisce la crescita. In questo modo, regolando l'espressione genica del transgene, si può specificamente limitarne l'azione alla tipologia della cellula bersaglio e a un suo specifico livello di differenziazione.

Una volta raggiunto il tumore, l'IFN- $\alpha$  agisce quindi ri-programmando il microambiente tumorale da una condizione che favorisce la crescita del tumore a una condizione ostile (e quindi distruttiva nei confronti del tumore). Questo può avvenire grazie ai molteplici meccanismi mediati dalla molecola: dall'induzione della morte delle cellule tumorali e dei vasi sanguigni alla stimolazione della risposta immunitaria loco-specifica.

### Il futuro

Al momento, il metodo messo appunto da Naldini è stato testato esclusivamente e con successo nell'ambito della sperimentazione murina, ma è ragionevole pensare che si possano aprire nuove fasi di ricerca su quella che potrebbe diventare la terapia del futuro per specifiche forme tumorali.

Il passo successivo sarà l'esecuzione di ulteriori test di questo tipo su altri tumori, al fine di valutare quali forme possano essere più adatte a tale terapia genica.

Brindiamo quindi all'arrivo di un nuovo strumento terapeutico efficace, oltre che a un nuovo successo italiano, nato dalle osservazioni di laboratorio sulle patologie rare e neglette che darà beneficio non solo ad altre malattie genetiche, ma anche a un vasto gruppo di pazienti con malattie oggi solo in parte curabili.

Da esempi del genere si può capire perché è fondamentale il sostegno alla ricerca delle malattie genetiche. ■



### Interferone

Alcune fiale della proteina interferone, con capacità immunomodulatrice