

SCIENZA & MEDICINA

TELETHON

Telethon, tempo di Convention. Ma solo dopo il Convegno clinico neuromuscolare.



—
Anna Ambrosini

Responsabile Area Progetti di Ricerca,
Direzione Scientifica Telethon

Dal 9 all'11 marzo scorsi, Riva del Garda (Trento) ha ospitato l'appuntamento biennale con la Convention Telethon, arrivata alla sua XVIII edizione. Al convegno hanno partecipato oltre 600 ricercatori che, grazie al sostegno di Telethon, ogni giorno portano il loro contributo nella lotta alle malattie genetiche rare.

Per Telethon questa è l'opportunità di seguire più da vicino i risultati della ricerca finanziata, mentre per i responsabili dei progetti è l'occasione per illustrare le ultime novità del loro lavoro e favorire dei momenti formativi per i giovani collaboratori, che trovano qui una massa critica di scienziati di altissimo livello e si possono confrontare con altri interlocutori che si occupano di malattie rare e di genetica.

Ai lavori hanno partecipato anche alcuni rappresentanti della Commissione Medico-Scientifica di Telethon, nonché il presidente e i membri del Consiglio di indirizzo scientifico della Fondazione, che si è riunito per dare la propria consulenza strategica alla Fondazione nei giorni successivi alla Convention.

A ogni edizione, la Fondazione sceglie delle tematiche specifiche per le sessioni orali, che riflettano le principali novità della ricerca dove i ricercatori Telethon siano stati impegnati ottenendo risultati ritenuti rilevanti dalla comunità scientifica internazionale. Si è parlato di SMA e altre malattie del motoneurone, di

atassie, di malattie dell'osso e del sistema scheletrico e di difetti nei meccanismi di riparazione del DNA, con particolare enfasi verso le malattie neurologiche neurodegenerative, in cui questi difetti determinano gravi conseguenze.





Sono stati inoltre discussi temi di interesse trasversale a molte malattie, come la difficoltà di passare da una ricerca di base, fatta al bancone, a una che miri allo sviluppo di approcci terapeutici dapprima nei modelli cellulari o animali per arrivare poi alla sperimentazione in clinica. C'è stato spazio anche per discutere di sperimentazione animale, integrità della ricerca scientifica, rapporto con l'industria e per un aggiornamento sullo stato di avanzamento di terapie per la beta talassemia e la mucopolisaccaridosi di tipo VI, che sono in fase avanzata di sviluppo.

Contemporaneamente, il 9 e 10 marzo è stato ospitato il IV Convegno dei pazienti delle Associazioni Amiche di Telethon, a cui sono intervenuti oltre 100 rappresentanti di associazioni di malattie rare per discutere di temi legati all'approccio partecipativo dell'associazione e dei pazienti verso argomenti di ricerca e sviluppo clinico. È stata inoltre un'occasione strategica di confronto diretto tra ricercatori e pazienti.

Gli eventi della Convention sono stati possibili anche grazie alla collaborazione con la Provincia di Trento, che negli anni ha ripetutamente contribuito a sostenere in maniera importante i costi dell'evento.

IL SECONDO CONVEGNO CLINICO NEUROMUSCOLARE

La Convention Scientifica Telethon costituisce un momento di incontro anche per i clinici titolari di progetti Telethon-UILDM, che approfittano

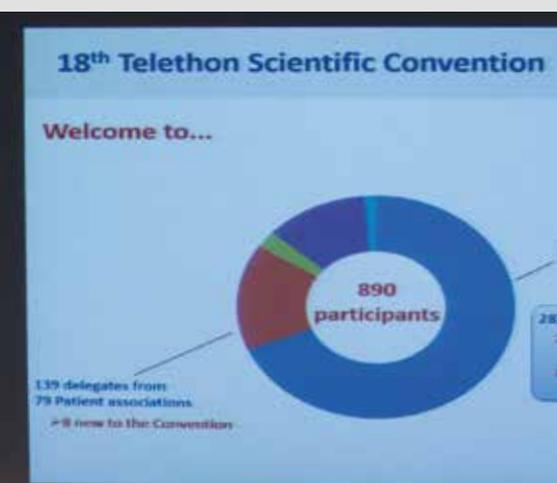
dell'occasione per fare il punto sui loro studi e sugli sviluppi ulteriori. Nel corso delle varie edizioni della Convention, quest'attività è diventata sempre più strutturata, fino a costituire un evento satellite del convegno scientifico e punto di riferimento non solo per i clinici, ma anche per i ricercatori che studiano la fisiopatologia del muscolo e traggono beneficio dallo scambio di conoscenze con i clinici.

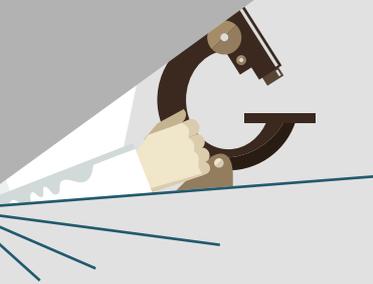
Anche quest'anno si è ripetuta questa consuetudine e l'8 e il 9 marzo, prima del convegno scientifico, si è tenuto il II Convegno clinico neuromuscolare. All'evento, organizzato insieme all'Associazione Italiana di Miologia (AIM) e all'Associazione per lo studio sul Sistema Nervoso Periferico (ASNP), hanno partecipato circa 120 studiosi fra clinici e ricercatori, insieme ad alcuni rappresentanti della UILDM e di altre associazioni neuromuscolari.

Questa volta, però, non si è trattato di un aggiorna-

mento generale sulla ricerca, quanto piuttosto di un convegno con finalità altamente strategiche. È stata infatti presentata un'iniziativa che si è andata definendo nel corso del 2014 per la firma di un Protocollo d'intesa tra Fondazione Telethon, AIM e ASNP. Si tratta di un'Alleanza siglata per mettere a frutto quanto costruito sinora, anche grazie all'importante e costante contributo del bando Telethon-UILDM, e per valorizzare le specifiche competenze di ciascuna parte integrandole in una prospettiva comune, per dare un'identità alla rete clinica neuromuscolare italiana e maggiore impulso allo sviluppo di studi clinici, e per diffondere i migliori standard di cura per i pazienti con una malattia neuromuscolare.

Hanno aperto i lavori tre ospiti illustri. Il presidente UILDM, Luigi Querini, ha ribadito il costante sostegno del-





la UILDM alla ricerca come strumento chiave per consentire l'accesso alle migliori cure. Il vice-presidente di Telethon, Omero Toso, ha saputo infondere nei presenti la motivazione verso il senso del loro lavoro, sottolineando quanto la comunità delle famiglie guardi a loro con speranza e ribadendo l'impegno di Telethon a fare sì che si possa arrivare alla cura delle malattie genetiche. Il professor

Salvatore di Mauro dell'Università della Columbia (New York, USA), punto di riferimento per i clinici neuromuscolari italiani, molti dei quali hanno potuto formarsi anche tramite periodi di ricerca trascorsi nella sua clinica e i suoi laboratori, ha ribadito quanto la clinica neuromuscolare italiana sia già molto forte a livello internazionale e ha auspicato che attraverso le nuove iniziative possa avere ancora maggiori riconoscimento e successo.

Durante il convegno sono stati presentati alcuni esempi che già costituiscono l'avvio di progettualità specifiche nell'ambito del Protocollo d'intesa. In particolare, si è parlato di

registri, della raccolta di dati di storia naturale e di misure funzionali e di sviluppi innovativi della ricerca genetica sulle malattie muscolari grazie alle nuove tecnologie NGS. È stato ribadito come in ciascuno di questi tre ambiti la presenza delle associazioni di pazienti come interlocutore sia fondamentale: come titolare dei dati e garante della gestione del processo di gestione dei registri, come supporto di conoscenza e delle risorse per lo sviluppo delle nuove progettualità e come riferimento per la partecipazione attiva dei singoli soggetti coinvolti negli studi, che mettono a disposizione le informazioni relative alla propria patologia e stato di salute.

Un'Alleanza che ci rende più forti

Filippo Maria Santorelli
Vice presidente CMS UILDM

Il nuovo Protocollo d'intesa per lo sviluppo di progetti congiunti può, in un'ottica di rete, rendere più forti le singole iniziative, fortificare la "voce" dei medici e delle associazioni a livello ministeriale e nei confronti dell'Istituto Superiore di Sanità e consentire in un'ottica di condivisione, di inclusione e contemporaneamente di forte specializzazione di presentarsi come "sistema Italia" alle future richieste di fondi per la ricerca europei.

In pratica, la nuova Alleanza ha costruito la struttura che potrebbe rendere più agevole la gestione e la sostenibilità dei registri delle malattie senza che questi debbano disperdersi per la mancanza di organizzazione o di fondi dedicati o di uniformità delle piattaforme informatiche. Altro vantaggio è quello di creare un'infrastruttura ove far convergere i fondi già disponibili per organizzare al meglio su tutto il territorio nazionale le iniziative di misure funzionali, ossia di valutazioni cliniche avanzate sulla progressione e la storia naturale della malattia. Le iniziative che già sono in essere sarebbero fortificate e rilanciate in un'ottica europea, se ricollegate a un'unica struttura

di coordinamento e sorveglianza e il sistema Italia per le patologie neuromuscolari potrebbe giocare d'anticipo rispetto alle altre realtà europee e sollecitare un sempre maggiore interesse da parte delle industrie farmaceutiche interessate a sviluppare farmaci per la malattie muscolari.

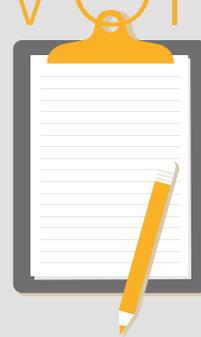
L'iniziativa di rete costituita dall'Alleanza si porrebbe anche come il giusto contenitore ove far convergere le professionalità che lavorano nelle diverse realtà e che sono obbligate a interagire con le nuove informazioni che emergono dagli studi del DNA di nuova generazione (NGS).

Lo sforzo di decodifica e di contestualizzazione dei molteplici dati che emergono da un'analisi del DNA ad ampio spettro non possono essere iniziative dei singoli e non possono precludere dall'intervento di altre professionalità come statistici, bioinformatici e biologi che si occupano di modellare al computer gli effetti delle mutazioni del DNA o di creare complessi modelli strutturali di proteine.

Pertanto l'Alleanza rappresenta un ulteriore punto di convergenza di questa nuova esigenza e potrebbe ancora una volta porre i ricercatori neuromuscolari italiani all'avanguardia nella ricerca internazionale.

ORA RISPONDETE VOI

IL QUESTIONARIO CHE INDAGA GLI STILI ALIMENTARI



Ad aprile arriva ai soci UILDM il questionario sull'alimentazione, nato da un progetto di ricerca sugli stili alimentari a cura delle Sezioni UILDM di Padova e Bologna.

Antonella Pini

Neuropsichiatra infantile IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna.
Presidente di UILDM Bologna

Finalmente il questionario GNAMM (Gruppo Neurologia Alimentazione nelle Malattie neuroMuscolari), presentato in DM 183 (p. 44), ha ottenuto i contributi finanziari per giungere alla sua digitalizzazione ed essere quindi divulgato alle Sezioni UILDM e alle altre associazioni partner del progetto. Toccherà a noi e a loro sensibilizzare e invitare i soci affetti da patologia a compilarlo e a reinviarlo per la successiva elaborazione. La sua digitalizzazione è stata pensata per consentire la realizzazione di uno strumento utile e il più possibile accessibile a tutti con comodità per raccogliere i dati (si potrà compilare il questionario anche da smartphone, per esempio) e per analizzare agevolmente grandi numeri (prevediamo centinaia di questionari compilati, dato che il progetto si rivolge a tutto il territorio nazionale e prende in considerazione molte malattie). Ciascuno potrà compilarlo collegandosi al sito (il cui indirizzo verrà comunicato a breve) con la propria e-mail, e successivamente il sistema non consentirà più a quella stessa persona di ricollegarsi.

Gli aspetti tecnico-informatici saranno coordinati dalla Sezione UILDM di Padova. A metà/fine aprile il questionario arriverà ai destinatari insieme a una lettera con le informazioni di accompagnamento necessarie.

Il progetto GNAMM nasce da una sinergia tra le Sezioni UILDM di Padova e Bologna, innanzitutto allo scopo di raccogliere (in maniera ovviamente anonima) dati conoscitivi in uno studio di popolazione circa le abitudini alimentari delle persone affette dalle principali malattie neuromuscolari afferenti alle associazioni di volontariato. L'obiettivo, spiegato in modo semplice, è quello di sapere cosa mangiano le persone affette da malattie neuromuscolari in Italia. Le informazioni che si vogliono trarre dal questionario non sono di tipo quantitativo (non viene chiesto il peso delle porzioni o calcolato il numero di calorie assunte) bensì qualitativo (mangi cereali? mangi o no lo yogurt?) e di frequenza dell'assunzione del tale alimento.

In secondo luogo il questionario potrà rappresentare una base per diari alimentari specifici per le malattie contemplate, base che i dietologi potranno utilizzare nella gestione delle problematiche di salute del paziente, nel team multidisciplinare del centro clinico di diagnosi e cura delle malattie neuromuscolari cui il paziente afferisce. Il questionario avrà anche il significato di essere "messo alla prova" da tutti coloro che lo compileranno e che potranno darci ritorno, eventualmente, delle loro impressioni per contribuire a migliorarlo.

Dallo stesso non scaturiranno indicazioni su correttivi dietetici specifici, perché non è questa la finalità e perché non esistono indicazioni universalmente concordate sulle specifiche malattie. Tuttavia gli orientamenti che scaturiranno circa le abitudini alimentari dei nostri iscritti affetti da malattia neuromuscolare potranno essere almeno raffrontati con quelli relativi a una "sana alimentazione" anti-ossidante e anti-infiammatoria, per comprendere quanto si discostino da essi. Potranno essere introdotte, inoltre, alcune correlazioni tra stili alimentari e patologie associate alla patologia neuromuscolare (ad esempio quelle del tratto gastro enterico).

L'INTERVISTA



UN'INTERA VITA DEDICATA A NOI

Luisa Politano

Presidente della CMS

UILDM

La presidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM intervista il professor Giovanni Nigro, per ripercorrere con lui il suo lungo e importante cammino personale e professionale nell'ambito delle malattie neuromuscolari.

La vita della UILDM e quella di Giovanni Nigro, umana e professionale, sono talmente intrecciate da rendere quasi un dettaglio il fatto che egli sia stato per sette anni presidente nazionale dell'Associazione e a lungo responsabile della Commissione Medico-Scientifica.

Non basteranno quindi certo queste poche pagine di giornale a "raccontare tutto", ma quando dalla redazione di DM mi è stato proposto di intervistare il professore - in vista della sua presidenza al congresso della Mediterranean Society of Myology e a quello dell'AIM (Associazione Italiana di Miologia), in programma a Napoli dal 18 al 23 maggio - per me è stato un onore accettare. Da attuale presidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM e soprattutto "da allieva a maestro".

Com'è avvenuto "l'incontro" con le malattie muscolari?

La "radice scientifica" affonda nell'ormai lontano 1953. Ero studente al sesto anno di medicina e venne a Napoli una commissione internazionale composta da Paul Dudley White, vero e proprio fondatore della cardiologia mondiale, Ancel Keys, scopritore del colesterolo e della cosiddetta "dieta mediterranea", e Gunnar Björck, che aveva il compito di valutare l'incidenza delle malattie coronariche in due popolazioni a confronto (Napoli e Bologna), in relazione alla dieta.

Fu scelta la Struttura di Patologia Medica diretta da Flaviano Magrassi, dove lavoravo come studente interno - ma già responsabile della Cardiologia - per esaminare la nostra casistica. Il materiale venne suddiviso in tre gruppi, uno per ogni membro della Commissione, illustrato da due assistenti del professor Magrassi e da me, unico studente. Capita con Björck, che alla fine del lavoro ebbe per me parole di lode e mi invitò ad andare in Svezia. Gli feci notare che non ero ancora laureato e allora mi disse: «Venga subito dopo la laurea». Dopo sette mesi ero a Malmö in Svezia, coronando il mio sogno di iniziare l'attività scientifica presso una prestigiosa università straniera.

La "radice umana", invece, deriva dall'aver prestato la mia attività di medico presso l'Ambulatorio comunale per i pescatori poveri, aperto a Mergellina nel 1956, cui afferrivano pazienti da tutte le zone costiere della città, affetti dalle più diverse patologie. Un giorno arrivò una ragazza che presentava un'"insufficienza muscolare diffusa" e che non rispondeva ad alcuna terapia. Nel cercare di dare risposte ai suoi familiari, mi resi conto che grande era la mia ignoranza in proposito, e realizzai che mai, durante tutto il mio percorso di studi, ci era stato presentato un caso simile. All'epoca, del

resto, l'ignoranza - nel senso, naturalmente, di non conoscenza - regnava sovrana in Italia e altrove, e decisi pertanto che mi sarei occupato di queste patologie, mettendo a frutto quanto imparato in Svezia sulle analogie cuore-muscolo.



Con Federico Milcovich all'Assemblea Nazionale di Rimini, 1983

E in questo percorso, quando ha incontrato UILDM?

Per caso, leggendo un trafiletto di giornale che annunciava un meeting a Trieste, organizzato da pazienti con malattie muscolari e operatori nel campo. Era il 1961.

Il primo impatto fu disastroso, in quanto nessuno aveva nozione delle malattie muscolari, né di quanto fosse necessario fare per migliorare le conoscenze e tentare una terapia. Rimasi tuttavia affascinato dal carisma di un uomo robusto, tenace e volitivo, che presiedeva il congresso: era Federico Milcovich, che già allora aveva intuito come solo associando ricerca, assistenza clinica e assistenza sociale, partendo dalle basi comuni, si potesse raggiungere un risultato.

Su queste basi fu fondata la UILDM, con Milcovich che la guidò da segretario per più di cinque lustri.

Cosa ha comportato, da un punto di vista umano e professionale, l'incontro con UILDM?

Dal punto di vista umano mi ha spronato a creare nel '67 una Sezione UILDM a Napoli, e grazie alla generosità dei miei concittadini, con una raccolta "porta a porta" fatta da me e dai miei collaboratori Lucia Comi e Franco Limongelli, nel '71 nacque il primo Centro di riabilitazione per le malattie muscolari in Campania.

Quella struttura ha permesso da un lato ai ragazzi di uscire dalle loro case - dove spesso erano tenuti letteralmente "nascosti", nei bassi e nei sottoscala, per evitare che il problema malattia impedisse il matrimonio alle sorelle - e dall'altro lato ha liberato i genitori, almeno per un certo numero di ore al giorno, dal peso del loro accudimento, in quanto i ragazzi erano presi al loro domicilio dai pulmini del Centro e lì vi frequentavano la scuola dell'obbligo - ciò che non era possibile prima di allora -, mangiavano (spesso l'unico pasto della giornata), facevano fisiokinesiterapia (e se necessario anche terapia medica) e venivano riaccompagnati a casa nel tardo pomeriggio.

Inoltre, non appena stipulata la convenzione con il Ministero della sanità, che ci assicurava un sostegno economico, ho privilegiato l'assunzione dei genitori e dei familiari dei ragazzi che non ave-

vano un'attività lavorativa, nel Centro, cosicché quest'ultimo, nel corso di quarantaquattro anni di attività, è diventato anche un sostegno economico per circa settanta famiglie.

Dal punto di vista professionale, l'incontro con UILDM mi ha fatto capire che il mio interesse non era solo una semplice curiosità scientifica, ma il risultato di un intrecciarsi di sentimenti scientifici, umani e sociali, che andavano tutti in una sola direzione. Incominciai a studiare la mioglobina e i citocromi, sostanze importanti per la respirazione delle cellule, e fondai all'Università il primo Laboratorio di biochimica cardiaca e muscolare, assoluta novità nel mondo accademico. Nel '76, poi, creai il Centro di cardiomiologia e miologia al Primo Policlinico dell'Università di Napoli, che nell'80 la Regione Campania trasformò in Servizio speciale di cardiomiologia e miologia, dedicato alla diagnosi, al follow-up e alla cura delle malattie muscolari.

Grazie alla mia visione olistica del paziente, ho fatto in modo che i ragazzi che arrivavano alla nostra attenzione potessero trovare nel Servizio tutte le branche specialistiche (cardiologia, miologia, genetica, pneumologia, ortopedia, fisioterapia) necessarie per una corretta "presa in carico" del paziente (formula ora tanto di moda, da noi attuata da più di trent'anni).

Quindi, nell'85, grazie a un incontro fortunato di Lucia Comi - mia prima e preziosa collaboratrice - con Yves Rideau, si effettuarono per la prima volta in Italia - a Napoli - gli interventi precoci chirurgico-ortopedici, messi a punto per prolungare il periodo di deambulazione autonoma dei pazienti con distrofia di Duchenne.

L'amicizia affettuosa e il sodalizio sociale con Federico Milcovich furono coronati dalla mia elezione a presidente nazionale UILDM dal '79 all'86 e successivamente a presidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM dall'84 al '90, composta dai più illustri colleghi che si interessavano di malattie muscolari: Corrado Angelini, Lodovico Bergamini, Ferdinando Cornelio, Gian Antonio Danieli, Giovanni Lanzi, Corrado Messina, Davide Schiffer, Pietro Tonali (e spero di non aver dimenticato nessuno).



Con Reinhardt Rüdell e Ysbrand Poortman, all'atto della nascita dell'ENMC

Arriviamo così alla primavera del '90, quando mi recai in Francia, a Bordeaux, per ottenere da Bernard Barataud, presidente dell'AFM (Associazione Francese per le Malattie Muscolari), il consenso a portare in Italia il logo Telethon e a iniziare anche nel nostro Paese la maratona per la raccolta di fondi in favore delle distrofie (e poi di tutte le malattie genetiche), giunta lo scorso anno alla sua venticinquesima edizione.

Subito dopo ricevetti dal neurologo inglese Victor Dubowitz l'informazione che agli inizi dell'Ottocento c'era stato a Napoli - molto prima di Duchenne de Boulogne - un medico napoletano che aveva descritto un caso di Duchenne. Insieme ai miei collaboratori, e in particolare al compianto Vito Petretta, trovai conferma di ciò negli annali clinici dell'Ospedale Incurabili, in un articolo del 1836, a nome di Gaetano Conte. Decisi pertanto di fondare l'Accademia Gaetano Conte per lo studio delle malattie del cuore e dei muscoli striati, e di organizzare meeting biennali da dedicare alle distrofie, durante i quali sarebbero stati assegnati i Premi Gaetano Conte agli studiosi nel mondo che si fossero distinti nel campo della ricerca di base, clinica e sociale.

Dal '91 ad oggi, tutti i maggiori "miologi" di fama internazionale sono stati insigniti del Premio Conte e la tradizione continuerà anche nel prossimo mese di maggio, in occasione del XII Congresso della Mediterranean Society of Myology (MSM), da me fondata in Ischia nel '93, con il contributo di ventuno Paesi dell'area Mediterranea.

Gli Anni Novanta sono stati sicuramente un'epoca di crescente attenzione scientifica nel campo delle malattie muscolari. Nel '95 - su invito - mi incontrai con Dubowitz e Luciano Merlini, che volevano fondare una Società Mondiale di Miologia, sulla scia dell'MSM. In quella sede proposi il nome della nuova Associazione, la World Muscle Society, fondata ufficialmente a Londra l'anno successivo, con Dubowitz presidente, Merlini segretario e io stesso tesoriere, carica che ho mantenuto fino al 2009.

Nel 2000, infine, contribuì a fondare - ultima, ma non per importanza - l'Associazione Italiana di Miologia, il cui quindicesimo congresso ospiteremo anch'esso in maggio a Napoli.

Quando ha avuto la percezione che per i malati muscolari - e in particolare per i pazienti affetti da Duchenne - stesse arrivando "la svolta" di una vita più lunga e migliore?

Due eventi sono stati per me fondamentali: da una parte l'incontro con Yves Rideau e con le tecniche di riabilitazione chirurgica precoce, dall'altra i risultati ottenuti con gli steroidi e in particolare con il Deflazacort.

Quali dovrebbero essere oggi i compiti di un'associazione come UILDM?

Stimolare la ricerca scientifica, facilitare i contatti tra i pazienti, i medici e i ricercatori di base, supportare i pazienti nelle problematiche di tipo sociale, spalancando le braccia ad accogliere le altre associazioni - sempre più mirate a patologie particolari - ma mantenendo la funzione di "ombrello", sotto il quale tutte possano trovare riparo e sostegno.

Pensa che tra una ventina d'anni nasceranno ancora bambini con distrofia di Duchenne?

Purtroppo sì, non essendo possibile identificare le mutazioni de novo, che causano un terzo di tutti i nuovi casi. Sono certo, però, che tra una ventina d'anni la malattia sarà diventata "guaribile".

In più di sessant'anni dedicati alle malattie muscolari, quale ricordo è rimasto indelebile nel suo cuore?

Ricordo ancora di avere curato per molto tempo, agli inizi della mia professione, un ragazzo con distrofia di Duchenne con problemi cardiologici importanti. Un giorno i suoi genitori vennero a dirmi che era mancato qualche giorno prima, ma che in punto di morte si era fatto promettere che il contenuto del suo salvadanaio "fosse dato al professor Nigro, quale contributo per la creazione di un Centro per le malattie muscolari". Erano solo 19.000 lire, ma rappresentarono un seme molto importante e oggi il Centro Gaetano Torre per le malattie muscolari porta proprio il nome di quel ragazzo!

Con il suo gruppo, il figlio Vincenzo e la professoressa Politano, il giorno del suo onomastico, 24 giugno 2014



Miopatie da deficit di collagene



Luciano Merlini

Neurologo, Università di Ferrara

Le miopatie da deficit del collagene tipo 6, causate da mutazioni dei geni COL6A1, COL6A2, o COL6A3, comprendono un continuo clinico con aspetti in comune ma diversa gravità, in cui sono ben riconoscibili due forme distinte, la miopatia di Bethlem (BM) più lieve, e la distrofia muscolare congenita di Ullrich (UCMD) più grave, e due presentazioni rare: miopatia miosclerotica (MM), e distrofia dei cingoli.

La miopatia di Bethlem

La BM è caratterizzata dalla combinazione di ipotrofia e debolezza muscolare a prevalente distribuzione cingolare e assiale e di contratture che interessano soprattutto flessori delle dita delle mani, tendine di Achille, gomiti, e flessori del collo. Specialmente nelle fasi iniziali della malattia si può rilevare la peculiare coesistenza di contratture e lassità distale. In molti pazienti si manifesta una forma lieve di malattia, con moderata progressione, conservazione della capacità di camminare, e normale attesa di vita. In altri invece si manifesta una più costante progressione della debolezza e necessità in età adulta di supporto nel cammino o perdita della capacità di camminare. La compromissione respiratoria è variabile, talora progressiva e severa tale da richiedere

la ventilazione meccanica anche in soggetti in grado di deambulare, più spesso lieve o moderata. L'esordio della malattia, trattandosi di una forma lieve, è spesso difficile da determinare, può essere congenito o più spesso diventa visibile nelle due prime decadi di vita.

La distrofia muscolare congenita di Ullrich

La UCMD è caratterizzata da debolezza muscolare congenita associata a contratture prossimali e lassità distale. Alcuni bambini acquisiscono la capacità di camminare che però viene perduta di solito entro la prima decade di vita. Altri riescono solo a stare seduti. La capacità intellettuale è nella norma. La debolezza della muscolatura assiale è causa di scoliosi e precoce

e progressiva debolezza respiratoria, con necessità di ventilazione meccanica nella prima o nella seconda decade di vita.

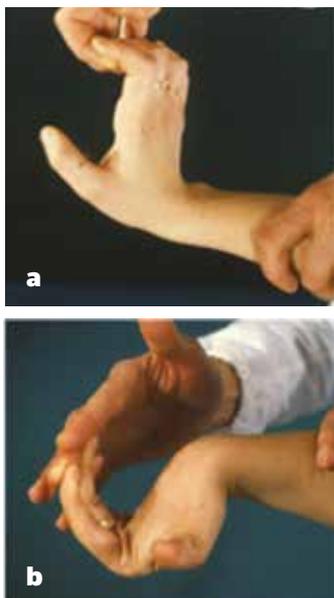
Forme rare

Nella miopatia miosclerotica predomina l'aspetto atrofico fibrotico della involuzione muscolare, con conseguente limitazione del range di movimento di tutte le articolazioni, mentre nella forma cingolare le contratture sono assenti o tardive.

Diagnosi

Trattandosi di forme rare la diagnosi può non essere immediata o facile e richiede: riscontro dei segni clinici caratteristici, indagini di laboratorio, imaging muscolare, biopsia muscolare e cutanea, e soprattutto indagine

SCIENZA&M.



In alto A polso esteso (A) la retrazione dei muscoli flessori delle dita impedisce la completa estensione delle dita che è invece possibile a polso flessso (B) per la lassità distale.

genetica molecolare dei tre geni che codificano per le tre catene del collagene tipo VI. La UCMD e BM possono esordire alla nascita o nella prima infanzia e la loro distinzione può quindi non risultare immediata. I bambini con BM tuttavia acquisiscono la deambulazione in epoca normale. In entrambe le forme si possono riconoscere alcune caratteristiche cutanee: ipercheratosi, cheloidi, cicatrici esuberanti o sottili. La coesistenza di contratture e lassità distale è caratteristica delle miopatie da collagene VI. Il CPK risulta normale o lievemente elevato (fino a 4-5 volte il valore superiore della norma) nei bambini con UCMD, mentre valori più variabili da poco a marcatamente elevato (tra 10 e 20 volte il valore superiore della norma) si riscontrano

nei giovani con BM. L' imaging muscolare è particolarmente indicativo, mostrando un selettivo precoce interessamento e della muscolatura assiale e a livello della coscia mostrando il precoce interessamento delle fibre muscolari a diretto contatto con la fascia, risparmiando invece le fibre che stanno nel ventre muscolare.

La biopsia muscolare

La biopsia muscolare conferma il sospetto di UCMD mentre può risultare non indicativa nei pazienti con BM. Le mutazioni associate alla UCMD alterano il pattern di assemblaggio del collagene VI che può risultare ridotto o assente nel muscolo e nei fibroblasti cutanei coltivati dei pazienti. Anche i macrofagi derivati dai monociti del sangue periferico esprimono collagene VI e possono essere utilizzati per studiare l'effetto delle mutazioni, sia a livello proteico che trascrizionale. Il collagene VI può risultare ridotto anche nelle forme più lievi di miopatia di Bethlem e Miosclerosi, associate a mutazioni recessive, mentre è quantitativamente normale nella miopatia di Bethlem causata da mutazioni dominanti.

L'analisi molecolare

La conferma diagnostica di miopatia di Ullrich/Bethlem si ottiene dal riscontro di mutazioni patogenetiche a carico dei geni che codificano per il collagene di tipo VI. Mutazioni che interessano i geni COL6A1, COL6A2 (localizzati sul cromosoma 21) o COL6A3 (localizzato sul cromosoma 2) si riscontrano in circa il 75% dei casi di UCMD e circa il 60% dei casi di BM. In entrambi i fenotipi, le mutazioni possono essere in eterozigosi (cioè interessare solo una copia del gene, se trasmesse con modalità dominante o insorte de novo) oppure in omozigosi/eterozigosi composta (se interessano entrambe le copie del gene e sono trasmesse con modalità recessiva). Pressoché la totalità delle mutazioni ad oggi descritte nei geni del collagene tipo VI sono mutazioni "puntiformi", cioè piccole variazioni di sequenza identificabili mediante la metodica di sequenziamento genico. La tecnologia standard di sequenziamento con metodo Sanger (onerosa per la grande estensione dei geni coinvolti) rappresenta la metodologia più consolidata in ambito diagnostico. Tuttavia sono già in utilizzo approcci di sequenziamento di nuova generazione (NGS) basati su pannelli di geni, analizzabili contemporaneamente.

amente in tempi molto brevi e a costi contenuti e destinati a sostituire la tecnologia standard. Di recente, mutazioni a carico del collagene tipo XII sono state descritte in fenotipi assimilabili alle miopatie di Ullrich/Bethlem, ma la percentuale di pazienti riconducibili a tale eziologia rimane da definire.

È verosimile che l'eterogeneità genetica sia notevole con nuovi geni ancora da identificare.

Terapia

Gli interventi mirati a ridurre il deficit funzionale comprendono la fisioterapia (in particolare stiramenti per le contratture), la correzione ortopedica di retrazioni importanti, il trattamento con corsetti o chirurgico della scoliosi, la ventilazione meccanica per contrastare l'insufficienza respiratoria, e la nutrizione parenterale quando vi sia denutrizione. Il monitoraggio periodico della condizione ortopedica, della funzione respiratoria e dello stato nutrizionale permettono interventi precoci e mirati. Da osservare tuttavia che: 1) l'esercizio eccessivo aggrava la miopatia nel modello murino, 2) la chirurgia e in particolare quella per la scoliosi comporta rischi importanti e non è efficace nel contrastare l'insufficienza ventilatoria.

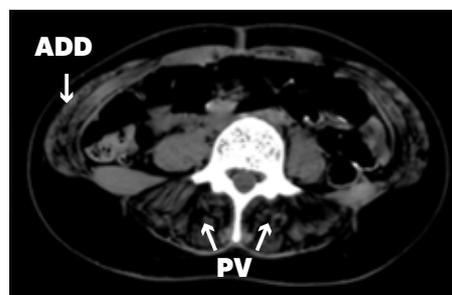
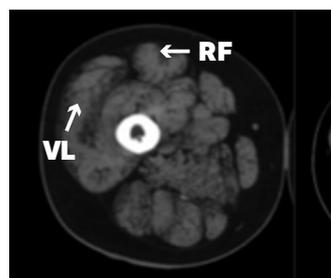
Risultati della ricerca

I gruppi di ricercatori italiani sono all'avanguardia e hanno identificato nel modello murino e nell'uomo due meccanismi patogenetici interdipendenti: disfunzione mitocondriale e deficit di autofagia. La mancanza di COL6 ha un grave effetto nelle fibre muscolari causando un corto circuito nei generatori di energia della cellula, i mitocondri, ed eccessiva morte cellulare. Il fattore scatenante è l'apertura incontrollata del cosiddetto Poro di Transizione di Permeabilità (PTP), un canale che può essere controllato dalla ciclosporina A (CsA). È stato poi dimostrato che la "autofagia", meccanismo attraverso il quale la cellula "autodigerisce" le proteine e i mitocondri danneggiati, è difettosa sia nel modello murino che nei pazienti e che la stimolazione della autofagia attraverso vari meccanismi nutrizionali (digiuno, dieta ipoproteica) è risultata efficace nel curare i topi.

Trials clinici

Uno studio pilota a breve termine con CsA in pazienti con miopatie da collagene VI è risultato efficace nel correggere la disfunzione mitocondriale, mentre uno studio di più lunga durata

in pazienti UCMD ha migliorato la forza dei muscoli degli arti. La somministrazione di una dieta ipoproteica normocalorica ha mostrato in 7 pazienti con miopatie da collagene VI di essere efficace nell'attivare l'autofagia nel muscolo e nei leucociti e nel preservare/migliorare le prove funzionali, la forza muscolare e la funzione respiratoria. È auspicabile che la correzione della disfunzione mitocondriale e del difetto autofagico possano essere ottenuti con l'uso di farmaci privi dell'effetto immunosoppressore della CsA e con interventi nutrizionali meno impegnativi e più accettabili da parte dei pazienti di quanto non sia la dieta ipoproteica.



A fianco La TAC muscolare a livello della coscia mostra nel vasto laterale (VL) il precoce interessamento delle fibre muscolari a diretto contatto con la fascia e il risparmio invece delle fibre che stanno al centro del ventre muscolare. A livello del retto del femore (RF) la maggior sofferenza delle fibre muscolari che sono addossate alla invaginazione centrale della fascia realizza un aspetto a cuore della parte centrale risparmiata del muscolo.

Nuovi “pezzi di ricambio”

Uno dei più ambiti obiettivi della ricerca è modulare le proprietà delle cellule staminali per rimpiazzare tessuti danneggiati o malfunzionanti. L'idea prevede l'utilizzo delle cellule staminali come fossero piccoli mattoncini LEGO, assemblabili per colore e grandezza, per rinforzare o sostituire un'impalcatura precaria. Lo sviluppo di un sistema in vitro, che mimi perfettamente la struttura danneggiata, consentirebbe non solo di studiare in diretta il funzionamento di quel tessuto ma permetterebbe di creare un modello-malattia, limitando l'utilizzo dei modelli animali.

Nonostante si siano ottenuti buoni risultati nella creazione in vitro di tessuto epatico, polmonare e cardiaco, non si è però ancora riusciti a produrre un valido modello di tessuto muscolare. Date le numerose malattie metaboliche, neuromuscolari e distrofiche che colpiscono il muscolo e l'assenza di un'efficiente terapia, la creazione di un modello ad hoc rappresenterebbe un traguardo fondamentale nonché la possibilità di disporre di un vero e proprio “pezzo di ricambio” per i muscoli malfunzionanti.

Il primo passo è stato fatto grazie a uno studio finanziato dal *National Institutes of Health* degli Stati Uniti e coordinato dai bioingegneri Bursac e Madden, che hanno coltivato un piccolo campione di cellule umane generate da cellule staminali su una sorta di scheletro gelatinoso tridimensionale arricchito di nutrienti e sono riusciti a creare fibre muscolari allineate e perfettamente funzionanti, in grado di rispondere a una grande varietà di sostanze e farmaci. Secondo i ricercatori questo sistema potrà ben presto permettere di coltivare in laboratorio

piccoli campioni di tessuto muscolare ottenuti direttamente dal paziente mediante biopsia, consentendo un approccio terapeutico personale.

Grazie a questo sistema, oltre a utilizzare il tessuto artificiale come banco di prova per studi funzionali e farmacologici personalizzati, sarà possibile riprodurre in vitro dei modelli-malattia paziente specifici. L'obiettivo prossimo è infatti “sintetizzare i pezzi di ricambio” direttamente dal paziente affetto. Le cellule staminali infatti, dopo essere state isolate direttamente dal tessuto affetto, possono essere “corrette geneticamente” e reimpiantate nel tessuto da cui sono state prelevate.

A tale proposito un gruppo di ricercatori del Center of Cell Research and Application dell'Università di Kyoto ha recentemente dimostrato la possibilità di utilizzare le staminali per la terapia genica della distrofia muscolare di Duchenne (DMD). I risultati, pubblicati su *Stem Cell Reports*, dimostrano come grazie all'utilizzo di specifici enzimi programmabili (TALEN, CRISPR) sia possibile effettuare una sorta di intervento di microchirurgia sul DNA delle cellule staminali ottenute da un paziente affetto, per poi utilizzare le cellule “corrette” per il differenziamento in una fibra muscolare scheletrica priva dell'alterazione genetica.

Questi risultati rappresentano un'importante ipotesi di partenza verso la creazione di terapia personalizzata, che si possa estendere al trattamento delle distrofie muscolari ma anche ad altre malattie in cui il muscolo è secondariamente colpito (atrofie muscolari, sindrome di Kennedy, eccetera).

—
Ilaria Pezzini,
Filippo Maria Santorelli
 IRCCS Stella Maris,
 Calambrone-Pisa

Due madri e un padre per un figlio sano

Le malattie mitocondriali rappresentano un vasto gruppo di patologie dovute ad alterazioni, per lo più su base genetica, dei mitocondri, organuli della cellula sede del più efficiente sistema di produzione di energia, in presenza di ossigeno, nell'organismo, denominata catena respiratoria. Queste malattie, pur interessando frequentemente il muscolo scheletrico e il sistema nervoso centrale, nella maggior parte dei casi sono multisistemiche in quanto comportano il coinvolgimento di molti altri organi ed apparati, cuore, apparato visivo e uditivo, endocrino e digerente. Dal punto di vista genetico e per capire il rischio di trasmissione

Il decreto anti-truffa

Il 21 gennaio 2015 il ministro della Salute Beatrice Lorenzin firma il decreto cosiddetto “Anti-truffa” che regolamenta l'utilizzo dei medicinali preparati “su base non ripetitiva” - cioè non elaborati dall'industria farmaceutica - affidando all'AIFA, l'Agenzia italiana del farmaco, il compito di autorizzarne di volta in volta l'utilizzo esclusivamente all'interno di ospedali pubblici, cliniche universitarie e istituti di carattere scientifico. La possibilità di una valutazione è vincolata alla capacità di fornire supporto teorico alla dimostrazione di pratica efficacia del medicinale.

ereditaria, bisogna sottolineare come i mitocondri contengono una quantità di DNA che, seppure in quantità molto inferiore a quella presente sui cromosomi nel nucleo di una cellula, è importante per consentire il corretto funzionamento della catena respiratoria. Questo DNA, che è funzionalmente integrato con il DNA nucleare, può andare incontro, al pari del DNA nucleare, a mutazioni in grado di determinare una patologia. Esistono, pertanto, malattie mitocondriali in cui la causa genetica si colloca in un gene all'interno del DNA nucleare e malattie mitocondriali in cui la causa genetica è legata a una mutazione sulle molecole del DNA del mitocondrio stesso. Ebbene, la recente notizia secondo cui è possibile introdurre un gene mitocondriale da una donatrice sana senza modificare i geni nucleari provenienti dai due genitori sottolinea come sia possibile intervenire,

in termini di prevenzione eugenetica primaria, con tecniche di integrazione di DNA da donatore sano, proprio nelle condizioni patologiche caratterizzate da una mutazione del DNA mitocondriale. Infatti per tali mutazioni si verificano delle condizioni di rischio di trasmissione che si atten- gono a leggi diverse dalle classiche leggi di trasmissione mendeliana di un difetto genetico nucleare. Questo è dovuto al fatto che, al momento della fecondazione, i mitocondri, e con essi il proprio DNA, sono trasmessi esclusivamente dalla cellula uovo, e mai dallo spermatozoo: si verifica pertanto un meccanismo di trasmissione per via "matrilineare" delle relative patologie che ha, tuttavia, caratteristiche diverse dalla più nota trasmissione legata al sesso per via materna, attraverso il cromosoma X. Una coppia in cui la donna è affetta da una di queste gravi sindromi può de-

siderare di avere un figlio che erediti sì il DNA nucleare di entrambi i genitori, ma il cui genoma mitocondriale non debba derivare dalla madre, ma da una donatrice sana. In tal modo, il figlio (che altrimenti avrebbe ereditato in modo pressoché invariabile la mutazione, anche se non necessariamente nella stessa percentuale della madre) potrà essere geneticamente "simile" ai genitori non affetto dalla patologia. Tra pochi mesi ciò potrebbe essere non più un'ipotesi teorica, ma una possibilità concreta, almeno in Gran Bretagna dove alcune settimane fa il parlamento ha approvato, tale tecnica di fecondazione assistita che, al di là delle polemiche di ordine etico o religioso (in parte anche comprensibili), dal punto di vista esclusivamente medico-scientifico rappresenta un indubbio progresso nel campo della "medicina mitocondriale".

Occorrerà infatti fornire «tutti i dati di sicurezza ed efficacia provenienti da sperimentazioni cliniche eventualmente disponibili» e «il fondamento razionale proposto». Inoltre, «le terapie avanzate devono essere prodotte in conformità ai principi delle norme europee di buona fabbricazione dei medicinali». Questa rigida regolamentazione ministeriale delle cure compassionevoli è l'ultimo risultato di una pressione che il mondo della ricerca clinica e di base nelle malattie neuromuscolari - e non solo - ha messo in atto dall'inizio della querelle nata attorno al caso "Stamina". La possibilità che un organo scientifico - e non più i vari organi giuridici del recente passato - debba attentamente vagliare terapie mediche preparate su base non

industriale (in pratica le cellule del metodo Vannoni) prima di un loro utilizzo, anche compassionevole, pone una seria barriera alle sperimentazioni da retrobottega e tutela i pazienti da truffe e millantati miracoli.

È importante che la regolamentazione ministeriale sottolinei la necessità di un significativo fondamento teorico di sicurezza ed efficacia per non incorrere in malpractice clinica, per affidarsi a ricercatori seri ed evitare decisioni prese sull'onda del sentimento o della pressione mediatica.

È stato un lungo percorso. Fin dall'inizio la CMS UILDM si è impegnata anche mediante incontri conoscitivi diretti con i "protagonisti" della triste vicenda "Stamina". Storie come quella appena

citata hanno arrecato sofferenza e disillusione a molti pazienti, perché si era costituita una sponda istituzionale alla "truffa mediatica". Speriamo che ciò serva da futuro esempio per una messa al bando definitiva della medicina miracolistica. Ci auguriamo inoltre che gli organi di informazione tengano conto del significato di questo decreto e imparino a essere più cauti nella diffusione di notizie non rigorosamente verificate, che generano false speranze e accendono polemiche e dubbi scaturiti dalla disperazione delle famiglie.

Paolo Banfi, Angela Berardinelli, Luisa Politano, F. M. Santorelli

Gabriele Siciliano

Neurologo,
Università di Pisa;
Presidente
UILDM Pisa

CORSI & CONVEGNI



Nuovi concetti di malattie neuromuscolari in età pediatrica

Fondazione Mariani

Dal 12 al 14 marzo, con il patrocinio di AIM (Associazione Italiana di Miologia) e la collaborazione del Policlinico Gemelli, si è tenuto a Roma il corso “Nuovi concetti di malattie neuromuscolari in età pediatrica”, organizzato dalla Fondazione Mariani di Milano, da trent’anni dedita alla neurologia infantile. Il corso, diretto dal professor Eugenio Mercuri del Policlinico Gemelli, si proponeva di fornire un aggiornamento sulle metodiche diagnostiche più recenti, incluse le nuove tecniche di sequenziamento genetico che hanno ridotto drasticamente il numero di casi senza diagnosi.

Sono stati anche forniti algoritmi su come un approccio combina-

to clinico, istopatologico e neuroradiologico possa aiutare nella scelta delle indagini genetiche da effettuare. Inoltre, ampio spazio è stato dedicato alle nuove classificazioni di gruppi di patologie (distrofie muscolari congenite, distrofie dei cingoli, miopatie congenite) e al lavoro di network dei centri italiani di riferimento. È stato infine presentato un aggiornamento sugli studi clinici nella distrofia muscolare di Duchenne e nell’atrofia muscolare spinale (SMA), attualmente in svolgimento o in programmazione per il 2015. Nel comitato scientifico Stefano Di Donato ed Enrico Bertini. I materiali scientifici sul corso saranno disponibili a breve sul sito della Fondazione, Fondazione-mariani.org.

Malattia di Pompe: aspetti clinici e terapeutici

Letizia Manneschi

U.O. di Neurologia di Fidenza (PR)

Il 29 novembre 2014 si è svolto a Pontetaro (Parma) il convegno sulla Malattia di Pompe, organizzato dalla U.O. di Neurologia di Fidenza (PR). La Malattia di Pompe (o Glicogenosi di tipo II) è una patologia neuromuscolare rara, cronica e disabilitante, spesso mortale, che colpisce circa 10.000 individui nel mondo – tra neonati, bambini e adulti – e circa 300 persone stimate in Italia. Nella famiglia delle malattie metaboliche da accumulo lisosomiale, è caratterizzata dal mancato smaltimento del glicogeno, e può essere efficacemente trattata attraverso la terapia enzimatica sostitutiva somministrata per via endovenosa. La forma dell’adulto è caratterizzata da debolezza muscolare prossimale e insufficienza respiratoria senza coinvolgimento cardiaco. Talvolta le problematiche respiratorie sono il sintomo d’esordio. La malattia è dovuta al deficit di alfa-1,4-glicosidasi acida, che idrolizza il glicogeno in unità di glucosio, comportando un accumulo intralisosomiale di glicogeno. Il deficit è ubiquitario, ma è espresso solo in alcuni organi (soprattutto il cuore e/o i muscoli scheletrici). Il gene (GAA) è localizzato sul cromosoma 17q23. L’eterogeneità clinica dipende dall’eterogeneità delle mutazioni, alcune delle quali sono più comuni. La trasmissione è autosomica recessiva.

Letizia Manneschi, direttore scientifico del convegno, ha introdotto gli aspetti diagnostici sia della forma infantile che dell’adulto, facendo riferimento anche agli ultimi dati emersi nel convegno internazionale di Torino (21-22 novembre 2014).

Il professor Nicolino Ambrosino di Pisa ha illustrato le problematiche respiratorie, sia diagnostiche che di assistenza. La diagnosi biologica si basa sull’evidenza di un deficit enzimatico (sui linfociti nelle gocce di sangue essiccato, sui fibroblasti o sui villi coriali freschi). Il dottor Severo Pagliardini di Torino ha descritto in dettaglio le possibilità diagnostiche soffermandosi sulla metodica DBS (Dried Blood Spot). Il dottor Massimiliano Filosto di Brescia ha illustrato la terapia enzimatica sostitutiva applicata nelle varie forme di malattia, i dati internazionali e del gruppo italiano, nonché le problematiche connesse con l’infusione. In particolare, è emersa una nuova forma clinica caratterizzata da pazienti con sopravvivenza prolungata grazie alla terapia sostitutiva. Infine, la professoressa Valeria Tugnoli di Ferrara e la dottoressa Cristina Sancricca di Roma hanno parlato dell’esperienza dei centri attivi per la terapia e di alcuni casi clinici con esordio peculiare di malattia nell’età adulta.

Il convegno si è concluso con l’apporto delle associazioni, UILDM di Salsomaggiore e Parma e Telethon.