

# SCIENZA & MEDICINA



ALLEANZA

## VERSO UN'UNIONE DELLE ASSOCIAZIONI

Prosegue il percorso voluto da UILDM verso un'alleanza tra associazioni, con l'obiettivo di creare un'Unione che permetta un confronto più diretto e veloce tra le molte associazioni che gravitano attorno alle patologie neuromuscolari.

—  
**Filippo Maria Santorelli**  
Vice Presidente  
CMS UILDM



Il tema dell'Alleanza Neuromuscolare dal punto di vista delle Associazioni" è stato avviato durante la Giornata Scientifica di Lignano 2015 (p. 46, DM 186). L'idea e il valore da cui si è partiti nel proporre questo nuovo patto sono gli stessi che caratterizzano l'operato UILDM da quasi 55 anni: e cioè che uniti si è più forti, si può incidere di più, tanto nel sostegno alla ricerca quanto nella lotta per i diritti e per una migliore qualità di vita delle persone con disabilità. Con questo spirito nei mesi scorsi abbiamo tenuto viva la riflessione fino a promuovere un nuovo incontro con le realtà già coinvolte a giugno, puntando alla costituzione di un fronte comune e alla nascita di un'Unione delle Associazioni. Alla giornata di lavoro, che ha avuto luogo nei locali della Direzione UILDM

di Padova, il 17 ottobre scorso erano rappresentate AIM (Associazione Italiana di Miologia), ASNP (Associazione Italiana per lo studio sul Sistema Nervoso Periferico), Telethon, ASAMSI (Associazione per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili), Famiglie SMA, GFB Onlus (Gruppo Familiari Beta-sarcoglicanopatie), Gruppo contro le Miopatie e Distrofie da Collagene VI, Mitocon e Parent Project. Condividono gli obiettivi, ma non hanno potuto esserci ACMT-Rete, AIG (Associazione Italiana Glicogenosi), Associazione Italiana Distrofia di Emery Dreifuss, FSHD Europe e FSHD Italia, il Gruppo Malattia di Kennedy e Miotonici in Associazione. Per UILDM erano presenti il presidente Luigi Querini, il segretario Matteo Falvo e il consigliere Francesco Lombardo, con Luisa Politano, Angela Berardinelli e Filippo Maria Santorelli della Commissione Medico-Scientifica UILDM. Essenziali per la lotta alle malattie neuromuscolari le tematiche al centro del confronto: i LEA (Livelli Essenziali di Assistenza), i Registri di patologia e la Formazione.

**LEA***(Livelli Essenziali di Assistenza)*

Avere “LEA uguali per tutti” significa fare in modo che i buoni principi della ricerca clinica e degli standard di cura vengano attuati in tutto il Paese; significa Linee Guida condivise e applicate su tutto il territorio; significa Centri attrezzati col materiale e la strumentazione necessari per la presa in carico della persona, e molto altro. L’Unione delle Associazioni, parlando con voce comune nel dialogo con le Istituzioni, aumenterà il tono della visibilità e l’incisività d’azione. Conseguentemente, potranno esigere interlocutori istituzionali più idonei, e più stabili, con cui avviare il dialogo.

**REGISTRI**

L’Unione, affiancandosi e collaborando con l’Associazione del Registro delle Malattie Neuromuscolari (che esiste dal 2009), dovrà proporsi una regolamentata condivisione dei dati e un metodo di lavoro unico, affinché i diversi Registri possano arrivare a dialogare tra loro in modo utile e coerente, per rendere i dati contenuti veramente fruibili da tutti (medici, ricercatori e pazienti). Nel corso del confronto padovano è stata ribadita, inoltre, la necessità di un’alta attenzione alla sostenibilità nel tempo dei Registri e alla privacy ed è stato determinante condividere le esperienze del registro di Parent Project, di Mitocon e della realtà del database sulla SMA riportata da Famiglie SMA.

Nella foto sopra e in questa accanto:

“L’Alleanza Neuromuscolare dal punto di vista delle Associazioni”, si intitolava così il primo appuntamento dell’Unione delle Associazioni avviato durante la Giornata Scientifica UILDM di Lignano 2015.

**FORMAZIONE**

Infine, l’Unione delle Associazioni lavorerà per una formazione a 360 gradi: quella medico-sanitaria, ma anche quella intesa come “condivisione di informazioni tra le associazioni” che possono mettere in circolo le proprie competenze ed esperienze. Si lavorerà anche, in sintonia con le azioni dell’Alleanza Neuromuscolare, per sostenere un progetto formativo congiunto, con un approccio trasversale alle specifiche caratteristiche delle singole patologie neuromuscolari. Verrà certamente approfondita la possibilità di una Giornata Scientifica dell’Unione, in cui si trattino, magari a rotazione, i temi di interesse per tutte le associazioni (ad esempio fisioterapia, assistenza respiratoria, qualità di vita) e durante la quale le stesse possano condividere esperienze, idee e progetti futuri. Purtroppo, la necessità di sintesi impedisce di addentrarsi nella discussione articolata della giornata del 17 ottobre. Torneremo a informare i lettori di DM su ciò che sta irrobustendo l’alleanza tra associazioni. Già nel concreto si è deciso assieme la costituzione di tre gruppi di lavoro, uno per ogni tematica. Composti da 5 membri ciascuno (tra medici e rappresentanti delle associazioni), questi gruppi saranno coordinati da un quarto gruppo (composto da 2 medici e 2 rappresentanti delle associazioni) che aiuterà a gestire tempistiche e risultati, con la finalità di produrre una sintesi per far emergere gli strumenti più efficaci per ottenere LEA trasversali e meno disuguaglianze sui territori, armonizzare i Registri e sostenere una formazione medico-sanitaria trasversale già nei prossimi due anni.

# CONVEGNI

Un autunno ricco di appuntamenti importanti  
quello che sta giungendo al termine.

Qui le relazioni dei principali convegni  
organizzati in Italia e all'estero.



19 settembre 2015, **Modena**

## QUARTA GIORNATA PER LA FSHD

—  
**Rossella Tupler  
e Giulia Ricci**

Università di Modena  
e Reggio Emilia,  
Dipartimento di Scienze  
biomediche



Il convegno, destinato alle persone con distrofia facio-scapolomero-omero (FSHD) e alle loro famiglie, ha coinvolto tutti i ricercatori clinici e di base del network italiano per la FSHD, con l'obiettivo di illustrare lo stato dell'arte della ricerca, i risultati raggiunti e i prossimi obiettivi nell'ambito del progetto del Registro nazionale per la malattia. Sono state discusse le novità principali che interessano la comunità delle persone con malattie neuromuscolari. In particolare, sono stati presentati dei nuovi parametri che dovrebbero facilitare la consulenza genetica e il giudizio prognostico. Infatti, dalle oltre 6 mila schede cliniche raccolte e dai vari studi del DNA condotti, sono emersi numerosi elementi che attestano la complessità della FSHD. L'analisi dei dati e l'esperienza collettiva del Registro hanno presentato alcune difficoltà che sono state discusse e condivise con la comunità dei pazienti e dei loro familiari. Proprio dagli ampi studi condotti nell'ambito

del Registro è emerso che, per ottenere un valore diagnostico e predittivo, la diagnosi molecolare condotta sul singolo paziente dev'essere accompagnata dalla valutazione clinica e dallo studio molecolare di tutti i componenti disponibili della sua famiglia. Inoltre, il test molecolare va utilizzato con grande cautela, perché l'esteso lavoro clinico del Registro ha mostrato che in alcuni soggetti, portatori del difetto molecolare considerato caratteristico della malattia, non se ne osservano le caratteristiche cliniche tipiche. Dagli studi estesi alle famiglie è emersa una percentuale di portatori sani del difetto del DNA tra il 20 e il 40 per cento. Infine, si è osservato che fino al 3 per cento della popolazione sana sembra essere portatore della stessa alterazione genetica osservata nella FSHD. Tutto ciò significa che la complessità clinica e genetica della malattia è più ampia di quanto inizialmente immaginato e molto lavoro si dovrà fare anche sfruttando la potenza clinica del Registro, uno dei

più estesi in Europa e nel mondo. Durante il convegno sono state anche segnalate le importanti ripercussioni che la creazione del Registro per una malattia rara riveste sia nell'ambito della ricerca di base che nella pratica clinica, perché permette di fornire informazioni utili per la definizione della storia naturale della malattia e per l'identificazione di fattori che ne influenzano l'esordio e l'evoluzione. Quest'aspetto è particolarmente importante, perché potrebbe portare ad azioni preventive per rallentare il decorso della malattia. Sono state affrontate, infine, le problematiche e le complicanze della FSHD più comunemente osservate, discutendo delle possibilità di prevenzione e cura anche attraverso una gestione multidisciplinare del paziente, che prevede il coinvolgimento di diverse figure specialistiche, quali neurologo, genetista, fisiatra, ortopedico, oculista, pneumologo e cardiologo. *Tutte le informazioni sul sito [Giornata-fshd.org](http://Giornata-fshd.org).*

## SCIENZA&amp;M.



30 settembre/4 ottobre 2015,  
**Brighton, Inghilterra**

## **XX CONGRESSO DELLA WORLD MUSCLE SOCIETY**

—  
**Chiara Fiorillo**

Neurologia Pediatrica e  
 Malattie Muscolari, Istit-  
 tuto G.Gaslini, Genova

**S**i è tenuto a Brighton, a sud di Londra, il XX congresso della WMS (World Muscle Society), appuntamento importante per l'associazione che riunisce gli esperti internazionali di malattie muscolari. Oltre 700 delegati dai vari paesi del mondo, ricercatori di base e clinici, si sono confrontati sulle diverse forme di patologie neuromuscolari, sia genetiche che acquisite e sulle nuove possibilità terapeutiche.

I lavori si sono aperti con alcune riflessioni sul ruolo dell'esercizio fisico e sull'allenamento nelle malattie muscolari da parte del danese John Vissing e nelle malattie mitocondriali da parte di Ronal G. Haller. Vissing ha sottolineato come l'allenamento aerobico continuo e a bassa intensità sia sicuro e benefico per la funzione muscolare dei pazienti con miopatie,

mentre nei pazienti con malattie del motoneurone come la SMA o la SLA, questo tipo di allenamento può risultare meno efficace per la comparsa di un precoce affaticamento. Il professore allora ha fornito evidenze che suggeriscono come invece un allenamento breve e intenso possa essere più efficace per questi ultimi pazienti. Infine ha dimostrato che anche i pazienti con una marcata riduzione della forza (a meno del 10%), a cui è difficile proporre un allenamento, possono in realtà beneficiare di alcuni particolari terapie innovative come il *cycling* assistito e il *jogging* in camere antigravitarie.

La seconda giornata è stata invece dedicata alle forme acquisite di patologie del muscolo, del nervo e della placca neuromuscolare. Hugh Willison dell'Università di Glasgow ha associato gli anticorpi antiglicoli-

pidi con le varie forme di neuropatie autoimmuni acute e croniche come la Sindrome di Guillain-Barré, per indicare come un pattern specifico di anticorpi possa essere predittivo di una particolare forma di neuropatia. Inoltre, Werner Stenzel di Berlino ha spiegato come sia possibile riconoscere alcune miopatie infiammatorie dalla presenza nel siero di alcuni marcatori di autoimmunità, e come importanti indicazioni prognostiche e di risposte alle terapie possano essere estrapolate da uno studio più completo della biopsia muscolare. Grande spazio è stato dedicato alle sessioni dei poster, con le discussioni itineranti che hanno occupato alcuni pomeriggi. Oltre 400 contributi di giovani ricercatori sono rimasti disponibili alla lettura e al confronto con i colleghi più esperti. Tra gli italiani, Giorgio Tasca (IRCCS Ospedale Bam-



bin Gesù di Roma), che ha presentato uno studio su forme gravi di miopatie associate a doppia mutazione del gene RYR1, Federica Trucco (Istituto Gaslini di Genova), che ha descritto i risultati della chirurgia per la scoliosi in un gruppo di bambini con miopia, Luca Bello (Università di Padova), che ha presentato uno studio longitudinale sulla storia naturale dei pazienti affetti da distrofia di Becker e, infine, Lorenzo Maggi (IRCCS C. Besta di Milano), che ha descritto le caratteristiche cliniche di pazienti adulti affetti da miopatie congenite.

Sabato mattina sono stati presentati i risultati delle strategie terapeutiche, iniziando dalla ricerca di base sulle cellule staminali di derivazione dalle cellule satelliti muscolari. Come ha spiegato Jennifer Morgan, le cellule satelliti (la “riserva rigenerativa” del muscolo) sembrano essere alterate

dal difetto di distrofina tramite un effetto diretto sui meccanismi molecolari alla base della rigenerazione. Elizabeth M. McNally, studiando le complicanze cardiologiche nei pazienti con distrofinopatia, ha isolato una proteina che sembra associata alla possibilità di sviluppare cardiopatia. Analizzandone le funzioni si capirà se è possibile contrastare l’insorgenza di questa grave complicanza. Infine Brian Kaspar, del Nationwide Children’s Hospital in Ohio, Stati Uniti, ha presentato la sua ricerca che utilizza nuovi vettori virali capaci di attraversare la barriera ematoencefalica per trasportare le terapie geniche all’interno del midollo spinale e quindi direttamente al bersaglio (in caso di malattie come la SMA e la SLA).

La mattina di domenica è stata dedicata alle ultime novità della ricerca:

le nuove terapie nelle encefalopatie mitocondriali e per la miopia congenita miotubulare. Con l’utilizzo di nuove tecnologie di studio del DNA sono state inoltre identificate tre nuove forme di distrofia muscolare. Novità anche per la SMA di tipo 1: una nuova molecola di produzione svizzera sembra in grado di ripristinare la produzione di SMN2, il gene copia di SMN1 che è mancante della SMA. Nuove speranze anche per la cura della distrofia facio-scapolo-omerale: alcuni ricercatori francesi hanno presentato un nuovo studio su delle molecole capaci di sopprimere l’attivazione del gene DUX4 nella regione mutata di questa malattia.

## SCIENZA&amp;M.

10/13 ottobre 2015, **Genova**

## CONGRESSO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

—  
**Andrea Mignarri**Dipartimento di Scienze  
mediche, chirurgiche e  
Neuroscienze,  
Università di Siena

**N**umerose tematiche nell'ambito delle scienze neurologiche sono state affrontate in questi tre giorni, e le malattie muscolari hanno avuto uno spazio significativo. La distrofia miotonica di tipo 1 (DM1 o malattia di Steinert) è la più frequente distrofia muscolare dell'adulto e vede in corso numerosi trial tera-

peutici che mirano a colpire l'RNA tossico dovuto alla mutazione del gene DMPK, attraverso la somministrazione sistemica di oligonucleotidi di antisenso. Uno studio presentato da Giovanni Meola di Milano ha dimostrato che il muscolo tibiale anteriore è con tutta probabilità il migliore per testare l'efficacia degli interventi terapeutici su biopsia muscolare.

Il lavoro di un gruppo di ricercatori bolognesi ha invece focalizzato l'attenzione sulle alterazioni a carico del sistema nervoso centrale nei pazienti con DM1 utilizzando la risonanza magnetica. Analogamente, uno studio senese ha evidenziato l'utilità di tecniche neurofisiologiche avanzate, come il test delle stimolazioni ripetitive e lo studio delle variazioni delle ampiezze motorie dopo il test di affaticamento, nella diagnosi differenziale tra le varie forme di miotonia (distrofiche e congenite), che necessitano di chiara di-

stinzione per consentire un corretto trattamento e un appropriato follow up. La seconda distrofia muscolare dell'adulto per frequenza è la distrofia facio-scapolo-omerale.

Durante il congresso se ne è valutata la progressione utilizzando una nuova scala clinica validata a livello internazionale. Un'altra ricerca, guidata dalla professoressa Elena Pegoraro dell'Università di Padova, ha individuato nuove misure di outcome nella distrofia di Becker tramite interessanti correlazioni genotipo-fenotipo, fondamentali per futuri trial terapeutici. Infine, vi sono state diverse presentazioni per definire migliori caratteristiche cliniche ed elettrofisiologiche della distrofia oculofaringea (la forma di malattia muscolare tardiva che colpisce la muscolatura oculare e i muscoli responsabili della deglutizione), fornendo dati utili a lungo termine con pazienti.

14 novembre 2015, **Bosisio Parini, Lecco**

## CONVEGNO "DISTROFIA MUSCOLARE DEI CINGOLI DA DEFICIT DI CALPAINA

—  
**Filippo Maria  
Santorelli**Vice Presidente CMS  
UILDM

**I**l convegno, organizzato dalla dottoressa Maria Grazia D'Angelo, dell'Unità Patologie Neuromuscolari dell'IRCCS E.

Medea, organizzato in collaborazione con l'Associazione Italiana Calpaina 3 (AICa3) e il Policlinico di Milano, ha visto intervenire esperti nazionali e internazionali. Lo scopo dell'iniziativa, oltre a rendere possibile il confronto tra esperti e pazienti, è stato quello di dare aggiornamenti nella diagnosi e nelle prospettive terapeutiche sperimentali, farmacologiche e riabilitative della malattia. In più l'evento ha inteso creare un network di lavoro tra i medici e i ricercatori per sviluppare nuovi strumenti di attacco alla malattia, nonché dare voce a testimonianze dei pazienti per condividere le loro esperienze e renderli parte di una più forte alleanza terapeutica.

Concludiamo con gli ultimi due interventi l'esposizione dei contributi scientifici proposti durante la Giornata di aggiornamento medico-scientifico nell'ambito delle scorse Manifestazioni Nazionali UILDM.

# QUI PARLA LIGNANO

SECONDA PARTE



a cura  
della **Commissione  
Medico-Scientifica  
UILDM**

## L'ALLEANZA NEUROMUSCOLARE

**Anna Ambrosini**  
Responsabile Area  
Programmi di Ricerca,  
Direzione scientifica  
Telethon



Il bando Telethon-UILDM in oltre dieci anni di attività ha contribuito in maniera rilevante allo sviluppo di una piattaforma clinica nazionale per diffondere i migliori standard di cura sul territorio e preparare la comunità clinica per l'implementazione di proposte terapeutiche derivanti dalla ricerca di base. Dalla forza di questi risultati e dalla collaborazione di Telethon e di UILDM con le altre associazioni di pazienti e con i ricercatori clinici delle società scientifiche AIM (Associazione Italiana di Miologia) e ASNP (Associazione Italiana per lo Studio del Sistema Nervoso Periferico), nasce l'Alleanza neuromuscolare, un accordo siglato tra Telethon e le due società scientifiche per capitalizzare quanto costruito sinora e cambiare marcia alla ricerca clinica, per essere più competitivi ed efficaci.

Stringere un'Alleanza è fortemente necessario per diversi motivi. Significa innanzitutto unire le forze per essere in grado di competere a livello internazionale non solo per quanto riguarda l'attrazione di fondi, fondamentali per sostenere e sviluppare la ricerca, ma anche, e soprattutto, per essere coinvolti negli studi clinici sulle malattie neuromuscolari al di fuori dei nostri confini. Vogliamo inoltre diventare un interlocutore autorevole presso tutti i soggetti capaci di favorire la progettualità e lo sviluppo della ricerca scientifica su queste malattie, dalle strutture ministeriali e autorità regolatorie, passando per il sistema sanitario nazionale e regionale, fino alle comunità imprenditoriali, portando l'esperienza e la comunità di intenti del mondo clinico, della ricerca e del bisogno espresso dalle associazioni di pazienti.



## SCIENZA&amp;M.



L'accordo aiuterà anche a promuovere la formazione e la ricerca clinica in Italia in questo specifico ambito.

Guido Cavaletti, neurologo dell'Università di Milano Bicocca e coordinatore del gruppo, ha affermato: «Come coordinatore dell'Alleanza, mi fa piacere sottolineare l'entusiasmo con cui le tre organizzazioni hanno preso

parte a un'iniziativa che ha delle caratteristiche uniche, grazie alle competenze complementari dei partner e alla loro abitudine a operare in rete. Questa stretta collaborazione porterà di certo al raggiungimento di risultati fondamentali per i nostri pazienti, nel modo più efficace possibile: non dimentichiamo che la modalità di lavoro in rete delle due

associazioni scientifiche è rinomata e apprezzata dagli specialisti di tutto il mondo, così come il rigore del "metodo Telethon" e il suo impegno nella creazione di una rete di centri clinici sulle malattie neuromuscolari, senza tralasciare il coinvolgimento e contributo della comunità dei pazienti, fondamentale per il progresso della ricerca scientifica».

## GIVINOSTAT, UN NUOVO FARMACO?

**Sara Cazzaniga**

Italfarmaco,  
Clinical leader



**L**a distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una grave malattia genetica che colpisce un bambino su 3500 nuovi nati. Il difetto genetico alla base della malattia causa l'assenza della distrofina nei muscoli e porta alla sostituzione di questi con tessuto cicatriziale. Tale sostituzione è responsabile dell'evoluzione della malattia, che comporta la perdita progressiva della funzione muscolare. Givinostat è un inibitore delle Istone Deacetilasi (HDAC) che Italfarmaco sta sviluppando per il trattamento della DMD. Studi di laboratorio con modelli murini hanno dimostrato che Givinostat è capace di inibire i processi alla base della sostituzione fibrotica del muscolo e stimolare la rigenerazione muscolare.

Con riferimento a queste informazioni, Italfarmaco ha condotto uno studio clinico in venti bambini affetti da DMD per confermare anche nell'uomo la capacità di ridurre la sostituzione cicatriziale dei muscoli. I pazienti partecipanti allo studio (di età compresa tra i sette e gli undici anni) erano tutti capaci di camminare autonomamente ed erano in trattamento stabile con corticosteroidi. Ai bambini è stato somministrato Givinostat alla dose di 37,5 o 25 mg per due volte al giorno e per almeno 12 mesi. Ogni mese circa, i bambini sono stati visitati nei centri clinici che hanno partecipato allo studio (Ospedale Bambin Gesù e Policlinico Gemelli di Roma, Policlinico di Milano e Policlinico di Messina) per valutare la tollerabilità del farmaco ed esaminare la funzionalità muscolare. Nello studio si è effettuata una biopsia muscolare del braccio prima e dopo il trattamento, per confrontare la quantità di tessuto muscolare e tessuto cicatriziale. I risultati hanno dimostrato che il trattamento con Givinostat aumenta significativamente la quantità di muscolo presente nelle biopsie, riducendo la quantità di tessuto cicatriziale.

Inoltre il trattamento con Givinostat ha ridotto significativamente la necrosi e la sostituzione adiposa, altri due parametri caratteristici della progressione della malattia nel tessuto muscolare. Il farmaco è risultato ben tollerato alle dosi selezionate e, sebbene la numerosità dei pazienti trattati fosse piccola, le prove funzionali hanno mostrato una relativa stabilità della malattia nel periodo di assunzione del farmaco.

La metodologia di uso di Givinostat è originale e non corregge l'assenza o l'alterazione della distrofina nella DMD, ma piuttosto mira a modificare gli eventi a valle della perdita della proteina mutata per rallentare la degenerazione muscolare, favorendo il tentativo di riparazione spontanea messo in atto dagli stessi muscoli distrofici. Italfarmaco sta valutando, con gli esperti del campo, le possibili altre malattie neuromuscolari in cui poter studiare l'efficacia di Givinostat, soprattutto in quelle forme in cui si riconosce una perdita della massa muscolare e una riduzione del diametro delle fibre muscolari, con sostituzione fibroadiposa.



# SMA: QUESTO È IL TEMPO DI SPERIMENTARE



Dalla fine del 2014 alcune sperimentazioni per la cura dell'atrofia muscolare spinale sono giunte alla fase clinica umana. Coinvolti anche dei centri d'eccellenza italiani. Di seguito le principali novità degli ultimi mesi sui trial attualmente in corso.

## di Paolo Pisano

**A**vexis ha presentato, al XX congresso internazionale della World Muscle Society (p. 48 di questo numero di DM, ndr), alcuni dati dal suo trial di fase 1/2 ancora in corso con **AVXS-101**, farmaco candidato per il trattamento della SMA di tipo 1. Jerry Mendell, direttore del Centro per la Terapia genica al Nationwide Children's Hospital di Columbus, in Ohio, e sperimentatore principale dello studio, ne ha riferito le osservazioni preliminari, comprese quelle sulla sopravvivenza, che hanno indicato come nessuno dei pazienti in trattamento abbia raggiunto un "evento" negativo, cioè la morte o l'assistenza respiratoria di sedici ore giornaliere per almeno due settimane, in assenza di una malattia acuta reversibile. Inoltre Mendell ha descritto il miglioramento della funzione motoria osservata in tutti i pazienti, come risultato da un test sviluppato per misurare le capacità motorie dei pazienti affetti da SMA di tipo 1. Tutti i pazienti in questo studio hanno mostrato un miglioramento dei punteggi, modesto nel gruppo di trattamento a basso dosaggio, maggiore nel gruppo di trattamento a medio dosaggio.

PTC Therapeutics ha presentato, allo stesso congresso, i primi risultati del trial Moonfish, su pazienti trattati con il candidato farmaco **RG7800**, piccola molecola modificatore dello splicing SMN2. Moonfish è uno studio di fase 2 randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, voluto per testare sicurezza e tollerabilità di RG7800 con l'arruolamento di 64 pazienti adulti e pediatrici affetti da SMA. I risultati della prima coorte, che ha incluso 13 pazienti adulti e adolescenti hanno dimostrato che la proteina SMN può essere aumentata con RG7800; è stato osservato infatti un aumento fino al triplo del rapporto tra SMN2 full-length e SMN2Δ7 rispetto al basale, e fino al doppio della proteina SMN, come misurato nei campioni di sangue. Il trial Moonfish è stato purtroppo sospeso nell'aprile 2015, come misura precauzionale, a causa di un problema non clinico di sicurezza, osservato in uno studio a lungo termine su animali. Al momento non è noto quando lo studio verrà ripreso.

Isis Pharmaceuticals ha recentemente fornito un aggiornamento sullo studio clinico di fase 2 con **ISIS-SMNRx** sui neonati con SMA di tipo 1.

I dati riportati mostrano un continuo aumento della sopravvivenza media libera da eventi avversi e della funzione muscolare, oltre a un ottimo profilo di sicurezza e buona tollerabilità. Isis ha fornito inoltre un aggiornamento sui risultati ottenuti con bambini con SMA di tipo 2 e 3 che hanno completato lo studio a dose multipla di fase 2 con ISIS-SMNRx e continuano a ricevere il trattamento in uno studio di estensione in aperto. In linea con le precedenti osservazioni, nei bambini trattati con ISIS-SMNRx sono stati registrati ulteriori incrementi dei punteggi relativi alla funzione muscolare e negli ulteriori test sulla funzione motoria.

È iniziato inoltre un nuovo studio di estensione denominato Shine, uno studio in aperto che prevede la somministrazione di ISIS-SMNRx ai bambini che hanno terminato la loro partecipazione agli studi di fase 3 Ender e Cherish. Tutti i pazienti del trial Shine riceveranno una dose di 12 mg di ISIS-SMNRx ogni quattro mesi (per i bambini piccoli che hanno completato Ender) o ogni sei mesi per i bambini più grandi che hanno completato Cherish.

*Articolo pubblicato in SMAgazine, anno II numero III, notiziario d'informazione di Famiglie SMA. Per gentile concessione dell'associazione.*

# IL CONFRONTO



## RICERCA DI BASE VERSUS RICERCA CLINICA ARGOMENTO: FSHD

### IL RICERCATORE DI BASE: **DAVIDE GABELLINI**

ISTITUTO SCIENTIFICO SAN RAFFAELE, MILANO

**S**ono circa quindici anni che studio la distrofia muscolare facio-scapolo-omerale (FSHD). Ho iniziato nel 1999 con un post-dottorato all'Università del Massachusetts, Medical School di Worcester, negli Stati Uniti. Dalla fine del 2006 ho il mio gruppo di ricerca indipendente alla Divisione di Medicina Rigenerativa dell'Istituto Scientifico San Raffaele a Milano. Nel 1999 si sapeva relativamente poco sulle basi molecolari della FSHD. Negli anni successivi, la nostra conoscenza della malattia è avanzata e ora siamo in grado di ipotizzare possibili approcci terapeutici. Ora sappiamo che l'insorgenza della malattia è dovuta al malfunzionamento di un interruttore molecolare che si chiama D4Z4. D4Z4 è un frammento di DNA che si ripete molte volte verso la fine del cromosoma 4q35 umano. Studi condotti da diversi gruppi di ricerca hanno dimostrato che la normale funzione di D4Z4 è quella di mantenere al minimo l'attività dei geni candidati per la FSHD. In soggetti sani, D4Z4 agisce come un freno. Nei pazienti con FSHD, il freno è rimosso e l'attività dei geni candidati per la FSHD aumenta. Sulla base di questo, si ritiene che l'insorgenza

e la progressione della malattia siano dovute all'attività aberrante di uno o più geni candidati per la FSHD.

Il mio gruppo cerca una cura indagando varie vie. Stiamo studiando il meccanismo d'azione di D4Z4 con la speranza di trovare il modo per riattivare il freno nelle persone con questa patologia. Stiamo caratterizzando il meccanismo di azione dei geni espressi in modo aberrante nella FSHD per capire come la loro attività aberrante porti alla distrofia muscolare. In questo modo, speriamo di essere in grado di bloccare gli effetti a valle del malfunzionamento di D4Z4 nella FSHD. Infine, stiamo testando possibili approcci terapeutici in topi da noi generati e che presentano caratteristiche in comune con la patologia in analisi.

Molti ricercatori hanno provato a simulare la malattia in un topo di laboratorio, manipolando l'espressione dei geni candidati per la FSHD e generando i cosiddetti topi transgenici. Finora, sono stati descritti topi transgenici per ANT1, DUX4, FAT1, FRG1 e FRG2. Curiosamente, l'unico gene candidato che è in grado di provocare distrofia muscolare nei topi transgenici è FRG1. Inoltre, il tipo di distrofia muscolare svi-



luppata dai topi FRG1 è simile alla FSHD sotto diversi aspetti. Tuttavia, la FSHD è una malattia complessa e il malfunzionamento di D4Z4 ha diverse conseguenze in essa. Insieme a FRG1, ci sono quindi sicuramente altri elementi importanti che contribuiscono alla malattia. Per esempio, risultati recenti del mio laboratorio hanno evidenziato un'interazione diretta tra l'attività dei geni candidati DUX4 e FRG1. Comprendere il contributo relativo di questi e altri geni candidati alla malattia è una delle sfide attuali per la comunità scientifica.

In questi anni di duro lavoro abbiamo percorso un lungo cammino che ci ha permesso di capire molto su questa malattia affascinante. Malgrado ci sia ancora molto da fare, siamo in una posizione migliore per trovare una terapia efficace.

Prendi un ricercatore di base, prendine uno clinico e chiedi loro di fare il punto su una specifica patologia. **Davide Gabellini** e **Rossella Tupler** si sono prestati a questo confronto sulla distrofia facio-scapolo-omerale.



## IL RICERCATORE CLINICO: **ROSSELLA TUPLER**

UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA,  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE



**N**el 2007 è stato istituito, grazie a un finanziamento Telethon-UILDM, il Registro Nazionale per la FSHD, gestito e aggiornato dal MIOGEN LAB di Modena, in collaborazione con quattordici centri clinici dislocati in tutta Italia, incluse le isole (Fshd.it).

Il Registro comprende le schede di valutazione di pazienti e familiari. Le valutazioni hanno permesso di calcolare un punteggio, chiamato "FSHD score", che permette di definire il grado d'invalidità causato dalla presenza del difetto genetico associato alla malattia. Questo metodo ha permesso di studiare in modo sistematico centinaia di pazienti per ottenere un quadro ampio dell'espressività clinica della malattia. Per una malattia rara la raccolta sistematica dei dati clinici e molecolari e lo studio dettagliato delle famiglie in cui si

manifesta è importante perché permette di far emergere nuove informazioni circa la storia naturale di malattia, con importanti ripercussioni nella pratica clinica e per il consiglio genetico.

I dati del registro hanno reso possibile capire che il test del DNA, fino a oggi considerato il gold standard per la diagnosi di malattia, non è così specifico e non tutti i soggetti portatori del difetto genetico sviluppano la malattia o si ammalano nello stesso modo, anche all'interno di una stessa famiglia. Questi dati suggeriscono che probabilmente altri fattori genetici o ambientali possano essere coinvolti. Il Registro è dinamico, in continuo aggiornamento, e ci sta aiutando a definire su base statistica le modalità di evoluzione della malattia. È destinato a divenire un supporto efficace anche in previsione di nuove strategie di prevenzione/trattamento.

Per ora si è già mostrato fondamentale per un più dettagliato inquadramento clinico dei pazienti, anche prescindendo dal valore causativo del difetto molecolare sino a ora associato alla malattia.

Infatti, grazie al Registro e al lavoro del Network italiano sulla FSHD, si è potuta definire una nuova scheda capace di descrivere lo spettro di quadri clinici osservati. La nuova scheda clinica (Comprehensive Clinical Evaluation Form, CCEF) definisce delle categorie cliniche (A-D) in base all'insieme delle caratteristiche dei deficit muscolari osservate in ciascun individuo e distingue meglio coloro che presentano debolezza dei muscoli del volto e del cingolo scapolare sintomi tipici della FSHD (categoria A) da chi è affetto da una miopatia con caratteristiche atipiche (categoria D). L'utilità della nuova scheda, già in uso nei centri neuromuscolari italiani che si occupano di FSHD, è implicita e a più livelli: permetterà una più precisa classificazione dei pazienti e dei familiari, consentirà in modo più corretto lo studio della storia naturale della malattia nell'ambito della singola famiglia, sarà fondamentale per la costruzione di un algoritmo diagnostico e prognostico, e permetterà il raggruppamento dei pazienti in classi più omogenee necessarie per ulteriori studi della ricerca di base e per futuri trial terapeutici.

# INTERVISTA



## Bando Telethon-UILDLM:

## COME VENGONO IMPIEGATI

## I FONDI RACCOLTI

Apriamo un dialogo tra i soci UILDM e i ricercatori che “lavorano per loro”. Cominciamo intervistando Adele D'Amico, neuropediatra all'Ospedale pediatrico

Bambin Gesù di Roma e ricercatrice clinica nelle malattie neuromuscolari. Il suo progetto di ricerca è finanziato attraverso il bando Telethon-UILDLM.

### Qual è l'aspetto più affascinante del suo lavoro?

La continua scoperta di nuovi meccanismi patogenetici e nuovi geni malattia. Scoperte che hanno gettato le basi, per alcune malattie, per trattamenti farmacologici oggi in sperimentazione clinica.

### Qual è l'argomento della sua ricerca e quali gli obiettivi?

Studio la caratterizzazione genetica di distrofie muscolari congenite secondarie al difetto di glicosilazione di una proteina chiamata alfa-distroglicano. Queste patologie si caratterizzano per l'interessamento di muscolo scheletrico, cervello, occhio e cuore. La loro caratterizzazione genetica complessa poiché sono numerosi i geni identificati fino a oggi che possono determinare un difetto di questa proteina.

Il nostro progetto ha l'obiettivo, attraverso un “sequenziamento di nuova generazione” di analizzare in modo massivo più di novanta geni.

### Che risultati avete raggiunto e che sviluppi prevedete?

Abbiamo identificato circa cento pazienti, per la maggior parte bambini, affetti da queste forme di patologia. In alcuni abbiamo identificato mutazioni in geni noti. In una percentuale, invece, abbiamo identificato delle varianti genetiche in geni che potrebbero avere un ruolo nella glicosilazione dell'alfa-distroglicano. Prevediamo in questo anno di eseguire studi funzionali che ci permetteranno di comprendere la patogenicità delle mutazioni

### Come si colloca la sua ricerca nel panorama internazionale e per i pazienti italiani?

In Italia esiste una rete di ricercatori che da quasi dieci anni collabora in modo attivo nella ricerca in questo campo, grazie anche al sostegno della Fondazione Telethon che ha finanziato diversi progetti di ricerca dedicati a questo gruppo di patologie. Questo network,

### Filippo Maria Santorelli

Vice Presidente CMS  
UILDM intervista  
la ricercatrice  
Adele D'Amico



che coinvolge 13 centri clinici e garantisce una pronta diagnosi e presa in carico dei pazienti, si è dedicato a studi clinico-epidemiologici e di ricerca di base che hanno dato prestigio alla ricerca italiana.

### Cosa significa fare ricerca Telethon-UILDLM?

La ricerca Telethon-UILDLM rappresenta una missione.

Significa dedicarsi quotidianamente a malattie genetiche spesso neglette, per cui le risorse sono sempre insufficienti, e questo vale sia in termini assistenziali che di ricerca. Vuol dire cercare di contribuire alla “conoscenza”, spinti da una forte motivazione ma anche dalla curiosità della scoperta.

### Cosa prova a pensare che la sua ricerca sia finanziata da un'associazione di pazienti?

Sono un ricercatore clinico, un neuropediatra. Al centro della mia ricerca ci sono sempre stati il piccolo paziente e la sua famiglia. UILDM mi aiuta a fortificare questa consapevolezza.

### Qual è la sua giornata professionale “tipo”?

Per usare una metafora... è quella di un cacciatore di perle, che ogni mattina si immerge “nell'oceano oscuro” e cerca con fatica un piccolo tesoro. E poi il raccolto lo consegna alla comunità conservando la soddisfazione della scoperta.