

# TRE ANNI DI CONCRETEZZA

*I ruoli all'interno della nuova Commissione Medico-Scientifica UILDM sono stati assegnati, il programma è stato discusso, alcune azioni sono iniziate.*

*Fino al 2019, ecco cosa succederà.*

## **a cura di Crizia Narduzzo**

Coordinatrice CMS UILDM

**I**l 20 gennaio scorso la Commissione Medico-Scientifica UILDM quasi al completo, si è insediata ufficialmente.

In continuità con il percorso avviato dal gruppo precedente, sono stati eletti presidente Filippo Maria Santorelli, già vicepresidente dal 2013 al 2016, e vicepresidenti Giancarlo Garuti e Marilena Lombardo, anch'essi componenti della CMS già da diversi anni. Il primo incontro del nuovo gruppo di lavoro, che opererà fino a fine 2019, si è svolto nella sede padovana della Direzione Nazionale.

Oltre ai componenti, hanno partecipato alla riunione Stefania Pedroni, consigliera nazionale con delega ai Rapporti con la CMS, e Crizia Narduzzo, coordinatrice della stessa.

È stata Pedroni a dare il benvenuto - insieme al presidente nazionale Marco Rasconi intervenuto telefonicamente per un augurio di buon lavoro - e a condurre la prima parte dei lavori. Pedroni innanzitutto ha spiegato, come già anticipato alle Sezioni nel corso dell'ultimo Consiglio nazionale del 2016, che fin dall'inizio il progetto della nuova CMS prevedeva l'inserimento della figura di uno psicologo, e che però tale figura sarebbe stata inserita solo quando fosse stata identificata la più adatta. Alla fine dell'anno scorso è stata scelta la psicologa Sigrid Baldanzi, introdotta ufficialmente in CMS in occasione di questo incontro. Poiché dunque nello scorso numero di DM (p 45 e seguenti) il suo volto manca tra quelli rappresentati, approfittiamo di queste pagine per farla conoscere ai lettori.



### **In foto**

Il gruppo della Commissione Medico-Scientifica UILDM nel giorno del suo insediamento. Nella foto anche Stefania Pedroni, consigliera nazionale con delega ai Rapporti con la CMS, e Crizia Narduzzo, coordinatrice della stessa. Assente Giulia Ricci.

# SCIENZA&M.



**SIGRID  
BALDANZI**



Essere in questa Commissione rappresenta per me sia un traguardo che una sfida personale; da sempre ho desiderato mettermi alla prova percorrendo strade anche difficili e unendo la mia forza a quella degli altri. Ho conseguito una laurea quinquennale in Psicologia ma è durante il dottorato di ricerca, grazie anche all'esperienza all'interno della Sezione UILDM di Pisa, che ho capito davvero che uno psicologo può uscire dal setting lavorativo tradizionale per immergersi nel "mondo neuromuscolare", impegnandosi nella ricerca, attività imprescindibile dato il grande sforzo scientifico necessario per conoscere e combattere la malattia, e per affiancare il paziente nella vita di ogni giorno. Concepisco il mio lavoro come un "ponte" che unisce in maniera armoniosa la ricerca scientifica e la realtà dei pazienti, con le loro domande, le curiosità e le incertezze verso il futuro. Data la mia giovane età spero di essere all'altezza del ruolo, e mi auguro che il triennio di lavoro che mi aspetta possa contribuire a forgiare ancor più il mio carattere e la mia professionalità.

## Le aspettative della Direzione UILDM

**L**a Direzione Nazionale per il prossimo triennio ha un'idea ampia di progettualità che desidera sviluppare insieme alla propria Commissione Medico-Scientifica, con obiettivi concreti. Tra questi, prioritaria è la definizione di linee guida, per tutto il territorio italiano, in particolare su due importanti macro-aree: la qualità della vita dei pazienti e la presa in carico multidisciplinare. Queste Linee o Raccomandazioni, infatti, per l'Associazione sono strumenti fondamentali da spendere nelle battaglie politiche, per sedersi a tavoli di lavoro e di confronto con le Regioni, le istituzioni, il governo, con i quali è possibile dialogare solo con protocolli o linee guida che abbiano una validità scientifica. Sempre in tema di presa in carico multidisciplinare, riteniamo molto utile inoltre una mappatura aggiornata di tutti i centri presenti sul territorio e a cui fare riferimento, da fornire direttamente alle Sezioni per metterle nella condizione di rispondere con rapidità e competenza alle richieste di soci e utenti. Anche il tema di una "carta di identità" del paziente con malattia neuromuscolare, utile in caso di crisi per far capire agli operatori come si debba intervenire, è senz'altro un'altra attività a cui guardiamo con interesse. Infine, siamo dell'avviso che quanto realizzato nel 2016 in occasione della Giornata Scientifica (GS) di Lignano (UD) sia stato un successo – lo sviluppo di un argomento monotematico, in quel caso l'alimentazione, e lo sviluppo di una proposta formativa attorno allo stesso – e auspichiamo che possa consolidarsi come prassi, prevenendola sempre come una proposta formativa completa, meglio se monotematica e sempre con la possibilità di accreditamento ECM.

-

**Stefania Pedroni**

## Obiettivi concreti e una *road map* precisa

**I**nanzitutto ringrazio i colleghi per la fiducia nell'avermi assegnato il ruolo della presidenza della Commissione e confermo a tutta l'Associazione, e a chi da sempre fa riferimento alla CMS UILDM, che l'impegno nei prossimi tre anni sarà in continuità con quanto fatto fino a oggi, con obiettivi concreti che possano rispondere alle esigenze della Direzione Nazionale ma anche lasciare spazio alla progettualità e propositività dei nuovi componenti, che sapranno portare linfa e idee innovative. Il nostro primo obiettivo sarà realizzare una Giornata Scientifica, a Lignano, basata su un approccio formativo che dia però spazio anche agli aggiornamenti sulle terapie, un tema che in questi ultimi anni sta vivendo una fase entusiasmante. La mattina della GS sarà quindi dedicata a un Corso di aggiornamento sulla riabilitazione, con alcune presentazioni e casi pratici, rivolto sia a tecnici (saranno erogati crediti ECM), sia a tutti i delegati, soci, persone con una malattia neuromuscolare e familiari. Al pomeriggio sarà dato spazio alla tavola rotonda sulle terapie, moderata da Anna Ambrosini di Fondazione Telethon, che come consueto aggiornerà anche sulla ricerca della Fondazione che rappresenta. Seguiranno due corsi tecnico-pratici per caregiver, uno sulle tecniche respiratorie, l'altro sugli ausili motori per il quale stiamo invitando le officine ortopediche. Non mancherà uno spazio per "La CMS risponde". Tra i progetti che ci vedranno attivi da subito vi è quello relativo alla Tessera associativa rinnovata, sul quale come CMS ci stiamo confrontando da circa un anno e per il quale la nostra coordinatrice Crizia Narduzzo è incaricata di avviare un tavolo di lavoro con Sigrig Baldanzi e Myriam Pastorino per la CMS, due membri della Direzione Nazionale UILDM, un avvocato esperto nel settore gestione dati

e tema privacy e probabilmente un altro esperto. L'obiettivo è condividere un primo aggiornamento già a Lignano e cercare, entro la fine di quest'anno, di concludere un progetto che abbia tra le finalità quella di contribuire a una mappatura del numero di persone con malattia neuromuscolare – specificando inoltre di quale si tratti - che afferiscono a UILDM, e alla loro collocazione geografica. Con il contributo del nuovo componente della CMS Massimiliano Filosto, segretario AIM - che sta predisponendo un nuovo censimento per il proprio sito - saremo in grado di condividere anche sul nuovo portale UILDM e nella rivista DM, per tipologia, l'elenco aggiornato dei centri italiani di eccellenza in ambito di malattie neuromuscolari. Inoltre, tenendo sempre come riferimento il lancio del nuovo sito UILDM previsto per il prossimo maggio, stiamo sviluppando un progetto di FAQ (Frequent Asked Questions) sulle esigenze, sui bisogni più diffusi tra i pazienti, a cura dell'altro nuovo componente della CMS Gerardo Nigro. Continueremo a rimanere attivi sul fronte della consulenza quotidiana, rispondendo ai quesiti che ci vorranno porre i soci UILDM e non solo, sul fronte della produzione di materiale aggiornato per iniziative della Direzione, e per la costruzione della parte medico-scientifica della rivista associativa DM. A questo proposito, comunico – facendogli i migliori auguri di buon lavoro – che il nuovo responsabile della Segreteria scientifica di DM è Massimiliano Filosto, al quale con grande fiducia affido questa attività che ho curato per diversi anni. Infine, ricordo a tutti che molti membri della CMS fanno parte del CAMN (Coordinamento Associazioni Malattie Neuromuscolari, cui UILDM aderisce e per cui rimandiamo a p. 16 di questo numero di DM, ndr.). Ciò permetterà nei prossimi mesi di monitorare l'attività di questo coordinamento e offrire un contributo fattivo allo sviluppo dei progetti interni allo stesso, tra cui il tema della carta di identità/documento sanitario del paziente.

-  
**Filippo Maria Santorelli**

### *Errata corrige*

*Nel precedente numero di questa rivista (DM 190, p 46 in fondo alla colonna centrale) Michela Armandò è stata erroneamente presentata come fisioterapista, mentre è una fisiatra. Ci scusiamo con lei e i lettori per la svista.*

*Gli effetti collaterali significativi dei farmaci corticosteroidi ne limitano l'assunzione cronica negli adolescenti con distrofia muscolare di Duchenne. In sperimentazione un altro farmaco, l'idebenone, che finora risulta ben tollerato.*



## L'IDEBENONE NELLA DISTROFIA DI DUCHENNE

**di Grazia D'Angelo**

Unità Neuromuscolare  
Dipartimento di Riabilitazione  
Neuromotoria, IRCCS E Medea

**L**a distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è caratterizzata da debolezza muscolare ingra- vescente e inesorabile, con perdita prima del cammino autonomo e successiva riduzione della funzionalità degli arti superiori e di tutta la muscolatura, compresa quella respiratoria. L'alterazione della funzionalità respiratoria, che si manifesta prevalentemente a partire dalla seconda decade di vita, costituisce assieme alla cardiomiopatia la maggior causa di morbilità e di morte precoce nei ragazzi con DMD.

Le linee guida internazionali suggeriscono un regolare monitoraggio della funzionalità respiratoria, con indicazioni a supporto ventilatorio invasivo o meno a seconda dell'avanzare della malattia.

Allo stato attuale delle conoscenze medico scientifiche, i corticosteroidi rappresentano la terapia più diffusamente studiata, capace di rallentare il declino della forza muscolare e della funzionalità respiratoria. Tuttavia, gli effetti collaterali, più importanti al momento della perdita del cammino, ne riducono la possibilità di assunzione cronica nell'età adolescenziale, proprio quando iniziano a comparire i disturbi respiratori. Ne consegue che molti ragazzi con DMD e iniziale deficit della muscolatura respiratoria rimane privo di terapia farmacologica in grado di rallentare il decorso della malattia.

L'idebenone è un potente antiossidante e un inibitore della perossidazione lipidica, capace di stimolare il flusso mitocondriale di elettroni e la produzione di energia cellulare.

La casa farmaceutica Santhera, da più di dieci anni studia la sicurezza e l'efficacia di tale antiossidante nella distrofia di Duchenne, in progetti di studio preclinici e clinici. Nel modello murino mdx (un modello animale di topo con distrofia muscolare di Duchenne), l'idebenone ha mostrato un effetto cardioprotettivo e di miglioramento della performance muscolare. Inoltre, in un piccolo gruppo di soggetti con Duchenne si è visto che lo stesso ha un effetto benefico sulla muscolatura respiratoria.

Tra il 2009 e il 2012 lo studio multicentrico internazionale Delos ha coinvolto sessantasei pazienti con distrofia di Duchenne (di età compresa fra i 10 e i 18 anni) in un protocollo di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, coinvolgente dieci paesi europei quali Belgio, Germania, Paesi Bassi, Svizzera, Francia, Svezia, Austria, Italia, Spagna e Stati Uniti. In questo studio i pazienti sono stati assegnati in modo casuale, con un rapporto di uno a uno, a ricevere per via orale idebenone o placebo. A distanza di cinquantadue settimane dall'inizio dello studio, i parametri della funzionalità respiratoria (picco di flusso espiratorio - PEF, capacità vitale forzata - FVC e volume espiratorio massimo in un secondo - FEV1) hanno dimostrato un trend di stabilità nei ragazzi che hanno

assunto l'idebenone contrapposto al declino dei valori del gruppo placebo.

Il trattamento con idebenone appare sicuro e ben tollerato, e gli eventi avversi moderati.

I pazienti trattati con idebenone hanno subito, nell'anno di osservazione sperimentale, un numero ridotto di infezioni alle vie respiratorie rispetto al gruppo placebo; queste infezioni inoltre sono state di durata ed entità minore rispetto a quelle dei ragazzi in placebo. Una ulteriore dettagliata valutazione della forza della muscolatura inspiratoria (essenziale nel corso di processi infettivi, nel riflesso della tosse, eccetera) ha anche confermato l'effetto protettivo dell'idebenone sull'evoluzione della malattia.

Dai dati finora ottenuti, l'idebenone dimostra di essere una promettente molecola "protettiva", capace di rallentare la degenerazione della funzionalità della muscolatura respiratoria nei ragazzi con distrofia di Duchenne, garantendo pertanto uno stato di benessere generale con un'immediata ricaduta sulla qualità della vita.

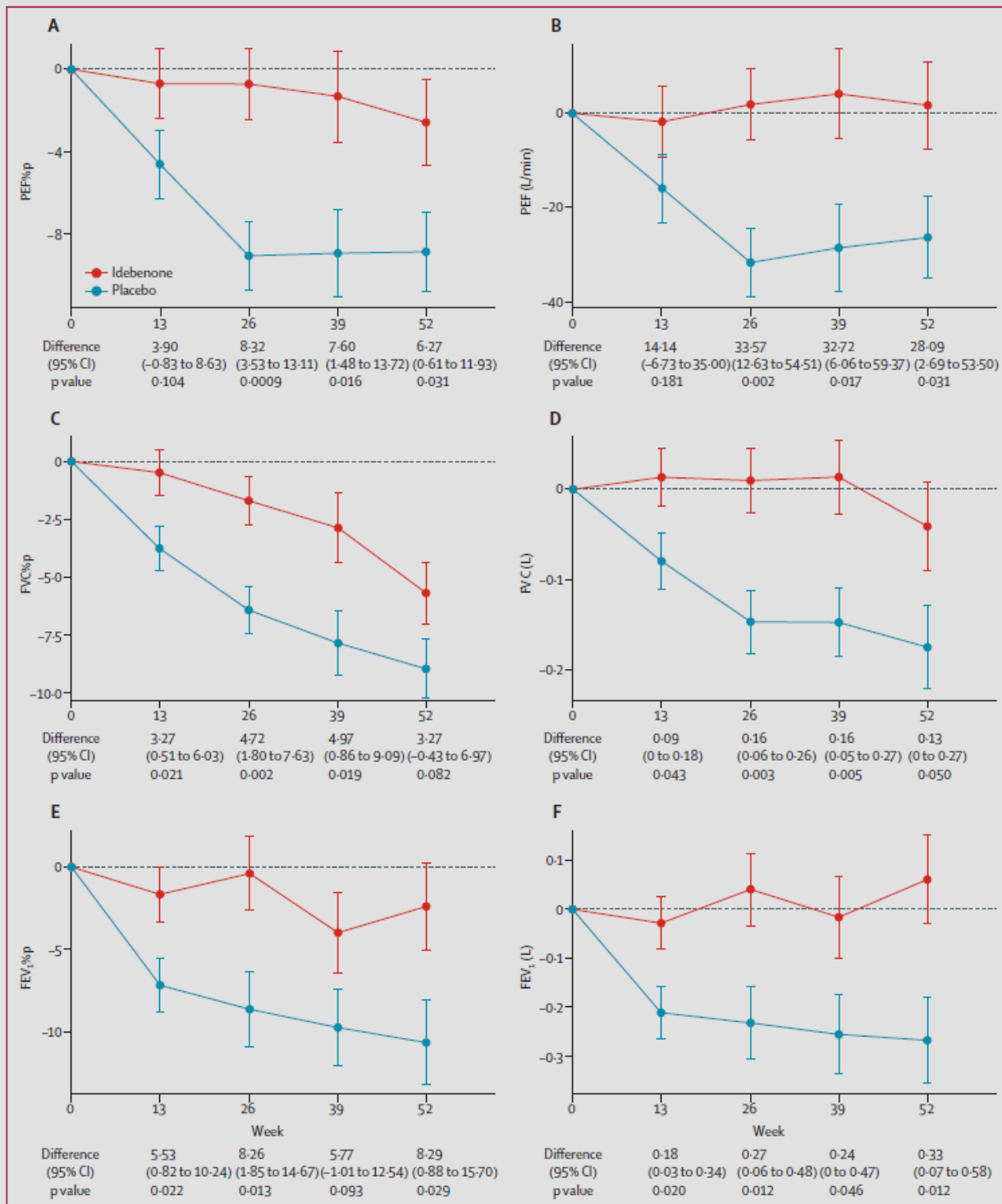
Grazie ai dati fino ad ora ottenuti, si sta completando la sottomissione della documentazione necessaria per l'autorizzazione da parte dell'EMA (Agenzia Europea Medicinali) e dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), affinché il farmaco possa essere somministrato al di fuori della sperimentazione ai pazienti con DMD di età maggiore di dieci anni, che non assumono terapia steroidea.

Contemporaneamente, è iniziato un

nuovo studio multicentrico internazionale (Sideros) che coinvolge più di sessanta centri in Europa e Stati Uniti (otto dei quali italiani) ed è sponsorizzato sempre dalla casa farmaceutica Santhera. Lo studio Sideros valuterà ragazzi con DMD maggiori di 10 anni che assumono terapia steroidea indipendentemente dalla loro capacità di deambulare.

## La differenza tra l'idebenone e il più conosciuto Coenzima Q10

L'idebenone è un potente antiossidante e un inibitore della perossidazione lipidica, capace di stimolare il flusso mitocondriale di elettroni e la produzione di energia cellulare. È un derivato dell'ubichinone (il Coenzima Q10, CoQ, Q10), sintetizzato in laboratorio per migliorarne la farmacocinetica; infatti, a differenza del Q10 (poco solubile in acqua e con limitate dimostrazioni di capacità protettive del metabolismo cellulare al di fuori di patologie specifiche), ha un'eccellente biodisponibilità, profilo di sicurezza e ne è stata documentata elevata tollerabilità in ampia gamma di patologie.



**Figura 1** Risultati delle valutazioni respiratorie nei pazienti nello studio DELOS. In rosso sono indicati i valori medi dei pazienti "trattati" con idebenone ed in blu quelli con placebo. Si osservi il mantenimento di valori stabili o comunque migliori nel gruppo placebo nel corso delle 52 settimane dello studio.

## SCIENZA&amp;M.

# LAMINOPATIE: UN GENE, MOLTI QUADRI CLINICI

Dalla distrofia muscolare di **Emery-Dreifuss** alla Progeria, un unico gene risponde a più casi clinici.

Ecco una scheda esaustiva, che raggruppa tutte le patologie interessate.

—  
**di Giovanna Lattanzi**

Istituto di Genetica Molecolare  
Sede di Bologna

**L**e laminopatie rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie rare legate a mutazioni del gene LMNA, acronimo che codifica la lamina A/C, un componente chiave della membrana del nucleo. Sono caratterizzate da un'ampia varietà di sintomi clinici tra cui distrofia muscolare, lipodistrofia, sindrome metabolica e diabete con insulino-resistenza, riassorbimento osseo e progeria (invecchiamento precoce). Nella maggior parte delle laminopatie i sintomi compaiono dopo la nascita. Alcune laminopatie possono portare a morte precoce per disturbi cardiaci o cardiovascolari. Le laminopatie possono essere tessuto-specifiche o coinvolgere l'intero organismo. In questa scheda intendo elencare le forme più frequenti.

## Laminopatie tessuto-specifiche

### Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss

La distrofia muscolare di Emery-Dreifuss (EDMD) colpisce i muscoli scheletrici e il cuore e si manifesta al termine dell'infanzia o nei primi anni dell'adolescenza. Tra i primi sintomi si presentano le contratture, che limitano i movimenti di certe articolazioni. Le contratture diventano più evidenti durante l'adolescenza e coinvolgono maggiormente i gomiti, le caviglie e il collo. Le due forme principali sono causate da mutazioni non solo in LMNA ma anche in EMD, acronimo che codifica la proteina emerina, il principale partner proteico della lamina A/C.

### Distrofia dei cingoli tipo 1B (LGMD 1B)

Nella forma LGMD 1B è coinvolta in maniera predominante la muscolatura dei cingoli (bacino e spalla) e si associano anomalie della conduzione cardiaca, morte improvvisa e cardiomiopatia dilatativa. La patologia si trasmette con modalità autosomica dominante ed esordisce in genere prima dei vent'anni.

### Cardiomiopatia dilatativa con difetto di conduzione

La cardiomiopatia dilatativa con difetto di conduzione è una patologia del muscolo cardiaco. Possono verificarsi dilatazione delle cavità cardiache e difetti del ritmo del cuore. La patologia può causare morte improvvisa. Molti pazienti manifestano anche disturbi della muscolatura scheletrica.

## Laminopatie sistemiche

### MADA

La displasia mandibuloacrale (MAD) è una rara sindrome autosomico-recessiva che colpisce alcune ossa, il tessuto adiposo e la pelle, e si manifesta nell'infanzia. Nella MAD si verifica una perdita di tessuto osseo nelle clavicole, nella mandibola e nelle falangi terminali della mano. Il tessuto adiposo si accumula nella zona del collo. Si manifesta anche una lieve forma di invecchiamento precoce.

### Progeria di

### Hutchinson-Gilford

La Progeria è una malattia estremamente rara, con i sintomi di invecchiamento precoce già manifestati entro il primo anno di età. Con l'avanzare dell'età sopraggiungono patologie più gravi correlate all'invecchiamento, come l'aterosclerosi e i problemi cardiovascolari. Gli individui con progeria difficilmente superano il tredicesimo anno di vita. Almeno il 90% dei pazienti muore per complicazioni legate all'aterosclerosi, come infarto e ictus.

### Lipodistrofia parziale familiare tipo Dunningan

La FPLD2 è una rara forma di lipodistrofia caratterizzata da perdita di grasso sottocutaneo negli arti e nei glutei e da insulino-resistenza, spesso associata a diabete di tipo 2. In questa malattia un eccesso di tessuto adiposo si deposita sul collo.

## Laminopatie e terapie

Le terapie delle laminopatie muscolari, in particolare delle cardiomiopatie, sono essenzialmente sintomatiche e si avvalgono dei protocolli cardiologici convenzionali. Nel caso di grave difetto di conduzione cardiaca, purtroppo frequente nei pazienti cardiopatici, si richiedono l'impianto di un pacemaker o di un defibrillatore. Alcune forme di cardiomiopatia dilatativa da difetto di lamina A/C degenerano fino a richiedere un trapianto cardiaco. Le laminopatie con lipodistrofia e disordini metabolici vengono trattate con farmaci antidiabetici e con il principio attivo pioglitazone ad azione insulino-sensibilizzante. Questi trattamenti tuttavia non risolvono l'alterata distribuzione del tessuto adiposo e l'ipertrofia muscolare. Per le laminopatie progeroidi sono in corso nuovi trial clinici basati sull'utilizzo di rapamicina quale attivatore di autofagia, allo scopo di indurre la degradazione della proteina mutata. Quest'ultimo approccio sembra promettente anche per le laminopatie muscolari. Un forte impulso allo studio di terapie per le laminopatie è stato dato dalla creazione del Network Italiano Laminopatie che riunisce ricercatori, medici e associazioni di pazienti (AIDMED, AIProSaB, Associazione Alessandra Proietti) in una rete finalizzata alla condivisione di dati, ricerche cliniche e progetti di ricerca.



# IL CONFRONTO



## RICERCA DI BASE VERSUS RICERCA CLINICA: LE SARCOGLICANOPATIE

### IL RICERCATORE DI BASE: **DORIANNA SANDONÀ**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE, LABORATORIO DI FISIOPATOLOGIA DEL MUSCOLO SCHELETRICO, UNIVERSITÀ DI PADOVA.

I sarcoglicani (SG) costituiscono un complesso strutturale essenziale per l'integrità del muscolo striato. Associandosi alla distrofina e a numerose altre proteine, questo complesso contribuisce al trasferimento della forza di contrazione del muscolo e a stabilizzare e proteggere la membrana plasmatica (sarcolemma). Quando mutazioni colpiscono i geni codificanti i sarcoglicani, si osserva la scomparsa o forte riduzione del complesso dal sarcolemma, con la conseguente progressiva degenerazione del muscolo e lo sviluppo delle sarcoglicanopatie.

Mentre l'assenza dei sarcoglicani è comprensibile in mutazioni che ne impediscono la sintesi (come in molti casi italiani della sarcoglicanopatia nota come LGMD2E), è più difficile da spiegare in presenza di mutazioni che generano un sarcoglicano di lunghezza regolare, contenente un solo aminoacido non corretto.

Nel 2008, il nostro gruppo e quello diretto dalla dottoressa Richard in Francia hanno dimostrato, studiando il comportamento di alcuni

di questi mutanti di  $\alpha$ -SG, che la proteina contenente l'aminoacido sbagliato non è in grado di assumere una conformazione molecolare normale, e viene quindi riconosciuta come difettosa dal sistema di controllo qualità delle cellule muscolari. Per evitarne l'accumulo intracellulare, che potrebbe risultare tossico, questi mutanti vengono marcati e rapidamente eliminati da una sorta di "biotrituratore" delle proteine chiamato proteasoma. Mancando uno dei componenti, anche la formazione del complesso viene compromessa. Qualche anno dopo, Richard ha dimostrato che questo destino è comune a qualsiasi sarcoglicanopatia contenente un aminoacido sbagliato. Infine, nel 2014, il nostro gruppo ha decifrato l'intera via degradativa, individuando gli enzimi e le proteine responsabili dell'eliminazione di un  $\alpha$ -SG mutato, riscontrato frequentemente nei casi di LGMD2D. Un'osservazione suscettibile di importanti sviluppi terapeutici emersa da questi studi è che, nella maggior parte dei casi, limitando la degradazione del SG difettoso,



viene reintegrato nella membrana plasmatica non solo lo specifico mutante ma anche l'intero complesso. Di conseguenza, abbiamo avviato un programma di ricerca, finanziato da Telethon Italia e dall'Association Francaise contre les myopathies, per verificare se l'uso di piccole molecole farmacologiche possa evitare la distruzione dei sarcoglicani mutati, o aiutare i mutanti a raggiungere una conformazione compatibile con la formazione di un complesso funzionalmente attivo. Considerando che la frequenza di questo tipo di mutazioni nelle sarcoglicanopatie è elevata, riteniamo che, una volta validate, queste strategie terapeutiche potranno essere di beneficio a un gran numero di pazienti.



Prendi un ricercatore di base, prendine uno clinico e chiedi loro di fare il punto su uno specifico argomento. **Dorianna Sandonà** e **Giacomo Comi** si sono prestati a questo confronto sulle sarcoglicanopatie.



## IL RICERCATORE CLINICO: **GIACOMO COMI**



CENTRO DINO FERRARI, DIPARTIMENTO DI FISIOPATOLOGIA MEDICO-CHIRURGICA E DEI TRAPIANTI, UNIVERSITÀ DI MILANO, UOC NEUROLOGIA, FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO.

**L**e sarcoglicanopatie sono tra le prime distrofie muscolari dei cingoli (LGMD nella sigla inglese: Limb Girdle Muscular Dystrophy) a essere identificate a partire dal 1995, con la scoperta di mutazioni nel gene che codifica per il  $\gamma$ -sarcoglicano in casi pediatrici prevalentemente in Tunisia. Era già noto dagli studi di Kevin Campbell che la distrofina si associa sulla membrana del muscolo a diverse altre proteine, incluso un gruppo di quattro sarcoglicani denominati in sequenza  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - e  $\delta$ -sarcoglicano (-SG). I difetti di  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -SG sono stati classificati come rispettivamente causativi delle LGMD2D, LGM-D2E, LGMD2C e LGMD2F. Le sarcoglicanopatie sono trasmesse in forma autosomica recessiva,

cioè possono essere trasmesse con una probabilità del 25% da genitori portatori sani. La prevalenza nella popolazione italiana è stimata intorno a 5-6 casi ogni 100 mila abitanti. I pazienti presentano una progressiva debolezza prossimale muscolare a esordio dalla muscolatura del cingolo pelvico. Lo spettro di manifestazioni cliniche delle sarcoglicanopatie è ampio, andando da forme che assomigliano (per età di esordio e decorso) alla distrofia muscolare di Duchenne, a forme più lievi con interessamento cingolare a esordio tardo-adolescenziale, a casi pseudo metabolici, in cui le manifestazioni cliniche sono caratterizzate almeno all'inizio da rabdomiolisi da sforzo. Come osservato anche recentemente nelle  $\beta$ -sarcoglicanopatie, nei casi più gravi insorge, dopo la perdita della deambulazione, un deficit respiratorio, mentre la cardiomiopatia può non correlare con il grado di compromissione muscolare. L'età di insorgenza delle sarcoglicanopatie 2C e 2E è tra le più precoci nell'ambito delle distrofie dei cingoli, secondo i dati raccolti dal network

italiano in uno studio relativo a 599 pazienti LGMD (di cui il 20% costituito da SG).

Un gran numero di mutazioni dei quattro geni SG sostituiscono un aminoacido corretto con uno diverso nella sequenza della proteina (mutazioni missense): queste mutazioni si riscontrano nel 53% di tutti i pazienti SG, raggiungendo l'83% in LGMD2D e il 36% nelle altre tre sarcoglicanopatie.

In una proporzione di pazienti albergano invece mutazioni nulle che abrogano interamente la funzione del gene. Le dimensioni dei SG si prestano ad una terapia genica sostitutiva veicolata da vettori virali adeno-associati (AAV) sotto il controllo di sequenze regolatorie muscolo-specifiche. Promettenti studi in tal senso sono condotti dal gruppo del professor Mendell (Columbus, Ohio), che ha ottenuto interessanti risultati sperimentali di sicurezza e di espressione proteica locale in alcuni pazienti affetti da LGMD 2D e prove preliminari nei modelli sperimentali animali per la LGMD2E.

# SCIENZA&M.

## ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

# IL FARMACO PER VIA COMPASSIONEVOLE

Come preannunciato nello scorso numero di DM, è iniziata per via compassionevole la somministrazione del primo farmaco per la SMA. Finora i destinatari sono bambini e adulti con la forma più grave di atrofia muscolare spinale, quella di tipo 1.



**D**al mese di novembre 2016 la casa farmaceutica Biogen ha messo a disposizione gratuita in Italia il farmaco Nusinersen per tutti i pazienti con SMA di tipo 1 geneticamente caratterizzata (con esordio entro i primi sei mesi di vita e che non hanno mai potuto assumere la posizione seduta) attraverso un programma di accesso allargato chiamato EAP, che sta per Expanded Access Program (DM 190, p. 50). Prima di arrivare a questo storico momento, il farmaco è stato testato attraverso differenti trial clinici di fase 2 e 3, in particolare su bambini piccoli con SMA di tipo 1. Il principio della molecola è semplice: aumentare la proteina carente in questi pazienti modificando il gene protettore SMN2. Sono stati ottenuti risultati soddisfacenti sia per la sicurezza che per l'efficacia clinica ed è stata recentemente ottenuta l'autorizzazione per la commercializzazione dall'autorità americana (FDA) con il nome di Spin-

raza, mentre si attende ancora quella europea (EMA). Per venire incontro a tutte le richieste e per gestire nel modo più trasparente e serio le procedure di arruolamento nel programma, è stato creato in Italia un Comitato che, coordinato dalle associazioni Famiglie SMA e ASAMSI, vede la partecipazione di clinici ed esperti della patologia, rappresentanti di famiglie, pazienti, associazioni, psicologi, un avvocato, un bioeticista e un rappresentante di Telethon. Nei cinque centri che partecipano ai trials con Nusinersen, ovvero il Centro NEMO di Milano, l'Istituto Giannina Gaslini a Genova, il Policlinico Gemelli - Centro NEMO di Roma, l'Ospedale Bambin Gesù a Roma e il Policlinico G. Martino - Centro NEMO Sud di Messina, dall'inizio del programma (7 novembre 2016) a tutt'oggi (abbiamo da poco superato i primi cento giorni circa) sono stati trattati 52 pazienti di cui 9 prime diagnosi. Il programma è aperto.

## Da sapere assolutamente

### Per i medici ospedalieri e di famiglia:

In caso di nuove diagnosi siete pregati di informare la famiglia dell'esistenza del programma e di contattare i centri responsabili.

### Per le famiglie:

Per le norme di privacy è necessario, se un familiare rientra nei criteri sopra citati e si ha interesse all'arruolamento, scrivere una e-mail a

**comitato.eap.italia@famigliesma.org**  
autorizzando il Comitato stesso a essere contattati.

—  
**di Claudio Bruno**  
CMS UILDM  
Istituto Gaslini, Genova