

SCIENZA&M.

IL CONVEGNO ANNUALE DI AIM

La 24 ma edizione del Convegno nazionale Aim (Associazione italiana miologia) si è tenuta a Roma dal 5 al 9 giugno scorsi: un importante appuntamento per la comunità scientifica e per tutti i professionisti che si occupano delle patologie neuromuscolari.

Cristina Sanricca
Direttrice scientifica
di DM

L'evento raccoglie numerosi ospiti nazionali e internazionali, creando rete e raccogliendo i più importanti aggiornamenti scientifici.

Anche quest'anno hanno partecipato, oltre agli specialisti e a tanti giovani ricercatori, anche le associazioni dei pazienti (tra cui UILDM) e le company maggiormente impegnate nel settore. Ci sono state *lectio magistralis* di elevato livello scientifico, simposi sponsorizzati relativi alle patologie per cui è in stadio più avanzato la ricerca di specifici target terapeutici, e numerose sessioni dedicate ai giovani. Il convegno si è aperto con una relazione del presidente della World muscle society, la più rilevante società di miologia internazionale, il professore Volker Straub.

La tematica della relazione, che ha fatto da filo conduttore all'intero convegno, è stata quella dell'incredibile accelerazione delle conoscenze relative alle patologie neuromuscolari, e ai sorprendenti progressi in termini di nuovi target terapeutici molto promettenti. Seguendo il respiro internazionale, citiamo l'intervento del presidente della European academy of neurology, il professore Paul Boon, sulla tematica delle crisi epilettiche: l'approccio è stato di certo quello dell'integrazione e della rete, non solo tra i centri di eccellenza italiani, ma anche e soprattutto con lo sguardo rivolto verso il network di studio europeo e internazionale, a testimonianza dell'importante ruolo rivestito dall'Italia in questo panorama.

Rispetto alle tematiche trattate, il professore Giacomo Comi, presidente Aim, ha sottolineato l'attenzione alla complessità delle patologie neuromuscolari, con sfide per la gestione di patologie gravi e rapidamente evolutive, fino a forme di malattia più croniche di lunga durata. Il convegno è stato denso di relazioni e ricco di contributi selezionati come comunicazioni orali o poster, proposti da specialisti e giovani ricercatori da tutta Italia. Ci sono stati molti focus sulle innovazioni tecnologiche e aggior-

namenti per le patologie più frequenti, come per esempio la distrofia di Duchenne, la SMA, la distrofia facio-scapolomeroale, ma il sapore del convegno, come lo ha definito il professore Comi, è stato quello di alcune patologie tra cui citiamo le distrofie miotoniche: per queste ultime è nato di recente un gruppo clinico dedicato, anche in considerazione di nuovi trial terapeutici all'orizzonte (*Vi rimandiamo a pagina 44, ndr*). Vi terremo aggiornati!

Un'altra fondamentale signature di questa edizione è stato lo spazio dedicato al Gruppo Giovani, appena costituito in seno all'Aim e che proprio durante le giornate di lavoro ha avuto il suo primo incontro ufficiale, con ottima partecipazione e molto entusiasmo. È stato organizzato uno speciale contest dedicato ai giovani, il TriviAIM, ed è stato identificato all'interno del gruppo il referente Aim per la comunicazione su social media, per una maggiore attrattività anche sui nuovi piani editoriali.

La partecipazione e l'interesse scientifico del convegno è senz'altro in crescita negli ultimi anni, numerosi tra i componenti della Commissione Medico-Scientifica UILDM hanno partecipato con importanti relazioni, tavoli di lavoro e scambi scientifici... ma anche scambi umani, nella bellissima cornice della nostra bellissima Roma.

In foto alcuni componenti della Commissione Medico-Scientifica UILDM presenti al Congresso AIM



GIUGNO 2024: AIM PREMIA LE MIGLIORI RICERCHE

Massimiliano Filosto
Direttore
scientifico
di DM

Come ogni anno Aim, Associazione Italiana di Miologia, durante il Convegno dello scorso giugno (vedi relazione a pag. 46), ha assegnato numerosi premi. Qui in pagina l'elenco completo.

PREMIO	OGGETTO	RICERCATORE RICERCATRICE	TITOLO DELLA RICERCA
Premio Mitocon	Miglior lavoro attinente alle Malattie mitocondriali	Valeria Balmaceda, Padova	Urolithin A as a potential treatment for mitochondrial myopathies
Premio Gfb (Gruppo familiari beta sarcoglicanopatie)	Miglior Poster	Alberto Benetollo, Padova	The CFRT corrector C17 as potential treatment for sarcoglycanopathies: pharmacology and efficacy in mouse
Premio Parent Project	Poster su DMD/BMD	Arianna Iosca, Pavia	Motor Assessment in DMD: introduction a Novel Parameter sed after LoA
Premio Altro Domani	Miglior Oral su DMD/BMD	Maria Francesca di Feo, Helsinki	Recurrent TTN missense variants in biallelic titinopathies: a focus on Proline changes
Premio Giovanni Nigro	Migliore Comunicazione Orale sulle Distrofie Muscolari	Erica Frezza, Verona	The METMYD STUDY: baseline data and early results on efficacy and safety of metformin in myotonic dystrophy type 1
Premio Aim	Migliore Comunicazione Orale sulle Miastenie	Francesca Beretta, Firenze	Preferential binding to adult or fetal acetylcholine receptor isoform as promising predictive bioarker in myasthenia gravis
Premio Aim	Migliore Comunicazione Orale sulle Glicogenosi – Miopatie Metaboliche	Lucia Ferullo, Brescia	A comprehensive evaluation of mobile health technology revealed the ability to identify subtle motor impairment in patients with mild and asymptomatic Pompe disease: one year follow-up
Premio Aim	Migliore Comunicazione Orale sulla SMA	Maria Sframeli, Messina	MFM-32 motor scale in adult SMA patients after Risdiplam treatment: a single centre experience
Premio Aim	Miglior Poster	Giuliana Capece, Padova	Longitudinal echocardiographic measures in Becher Muscular dystrophy
Premio Aim	Migliore Comunicazione Orale	Sara Bortolami, Roma	Muscle MRI findings in Italian patients with myofibrillar and distal myopathies: an exploratory analysis from ITA-MeD

SCIENZA&M.

LA RICERCA DI ERICA FREZZA



Sono ricercatrice presso la Unit di malattie neuromuscolari del Policlinico universitario Tor Vergata a Roma e mi occupo in particolare di distrofia miotonica, miastenia gravis, neuropatie ereditarie e malattie rare. Il mio obiettivo è cercare di implementare le conoscenze della storia naturale di queste malattie e contribuire in maniera significativa alla ricerca clinica per lo sviluppo di nuove terapie. Insieme al Prof. Roberto Massa e agli altri medici dell'équipe neuromuscolare, abbiamo portato avanti uno studio no profit volto a testare l'effetto della Metformina nella distrofia miotonica di tipo 1.

Lo studio Metmyd è un progetto finanziato da Aifa con l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia su alcuni parametri di forza nella distrofia miotonica di tipo 1. In particolare, l'obiettivo primario era quello di dimostrare un miglioramento significativo al test della camminata dei 6 minuti nel gruppo di pazienti trattati rispetto al gruppo placebo, con un periodo di osservazione di due anni. L'analisi preliminare effettuata sui dati raccolti fa emergere un effetto positivo del farmaco, misurabile con il test della camminata dei sei minuti, nei pazienti trattati con 1500 mg/die di Metformina rispetto ai pazienti che hanno assunto il placebo. Lo studio si è concluso ad agosto 2024 e l'analisi dei dati è attualmente in corso. Ci auguriamo di terminare queste valutazioni al più presto, nella speranza di poter offrire ai pazienti con distrofia miotonica di tipo 1 un'alternativa terapeutica.

PREMIO	OGGETTO	RICERCATRICE	TITOLO DELLA RICERCA
Premio Giovanni Nigro	Migliore Comunicazione Orale sulle Distrofie Muscolari	Erica Frezza, Verona	The METMYD STUDY: baseline data and early results on efficacy and safety of metformin in myotonic dystrophy type 1

LA RICERCA DI LUCIA FERULLO



Le nuove tecnologie digitali stanno cambiando radicalmente il panorama della ricerca sulle malattie neuromuscolari e, tra queste, i sensori di movimento si distinguono come una delle innovazioni più promettenti. Questi dispositivi indossabili, compatti e discreti, consentono di monitorare in tempo reale le performance motorie dei pazienti, fornendo dati preziosi sulla loro capacità di movimento e sulla progressione della malattia.

I sensori di movimento sono in grado di catturare informazioni dettagliate sul cammino, l'equilibrio e la forza musco-

lare, offrendo a ricercatori e medici un quadro dettagliato e continuo delle condizioni cliniche dei pazienti. A differenza dei test clinici tradizionali, che spesso offrono solo un'istantanea del quadro clinico, questi dispositivi permettono di raccogliere dati su un periodo prolungato.

Grazie a queste tecnologie, è possibile valutare con maggiore precisione l'efficacia delle terapie, identificare tempestivamente eventuali peggioramenti motori e personalizzare i trattamenti. I dati raccolti possono anche essere utilizzati per sviluppare nuovi protocolli di studio, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti con malattie neuromuscolari. Pertanto, in un settore dove la ricerca è in continua evoluzione, i sensori di movimento rappresentano una innovativa risorsa per la valutazione e la cura dei pazienti con malattie neuromuscolari.

PREMIO	OGGETTO	RICERCATRICE	TITOLO DELLA RICERCA
Premio Aim	Migliore Comunicazione Orale sulle Glicogenosi – Miopatie Metaboliche	Lucia Ferullo, Brescia	A comprehensive evaluation of mobile health technology revealed the ability to identify subtle motor impairment in patients with mild and asymptomatic Pompe disease: one year follow-up

IL BANDO TELETHON-UILDM 2024

Danila Baldessari

Program Manager area neuromuscolare, Direzione Ricerca, Fondazione Telethon ETS

Anche quest'anno, la Fondazione Telethon e UILDM hanno confermato il loro impegno a sostegno della ricerca clinica sulle malattie neuromuscolari, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei pazienti. Questo bando si è consolidato come un punto di riferimento per la comunità scientifica italiana, contribuendo alla creazione di una rete nazionale di centri clinici di eccellenza, riconosciuta a livello internazionale.

In continuità con il bando precedente, nel 2024 il focus è stato sulle esigenze cliniche degli adulti con distrofie muscolari, in quanto l'allungamento dell'aspettativa di vita di molti pazienti grazie ai progressi della ricerca sta facendo emergere nuove problematiche legate all'età adulta. Il bando di quest'anno si è concentrato su temi fondamentali come i disturbi del metabolismo osseo, la nutrizione, i problemi cognitivi e comportamentali e la gestione cardiologica. Questi ambiti, insieme agli studi sulla storia naturale e sui biomarcatori, sono sempre più cruciali per prepararsi all'arrivo di nuove terapie. In risposta al bando 2024, sono state presentate **10 proposte** progettuali, sottoposte alla revisione di una commissione internazionale di esperti tramite un processo di *peer review*. Di queste, **6 sono state selezionate per il finanziamento**, per un **totale di 1.529.184 euro**. Fondazione Telethon ha incrementato i fondi già messi a disposizione da UILDM con un ulteriore milione di euro circa, garantendo così che tutte e sei le proposte meritevoli potessero essere finanziate.

I progetti approvati coinvolgono **55 ricercatori** e **32 istituti di ricerca** distribuiti in **13 regioni italiane**, e affrontano diverse forme di distrofia, in particolare la **distrofia muscolare di Duchenne e Becker**, la **distrofia facio-scapolo-omerale** e le **distrofie da deficit di merosina (LAMA2-RD)**.

Tra i progetti finanziati dedicati alla distrofia di Duchenne, uno studio è sulla progressione respiratoria nei pazienti adulti, un altro indaga la transizione all'età adulta con particolare attenzione all'adattamento psico-sociale e alla salute mentale, e un terzo è un'indagine sulla paura di cadere e sull'approccio riabilitativo multidisciplinare, che coinvolge pazienti con diverse distrofie, tra cui Duchenne e Becker.

Due progetti riguardano la distrofia facio-scapolo-omerale. Uno intende sviluppare modelli di intelligenza artificiale per prevedere la progressione clinica della malattia, mentre l'altro si focalizza sulla storia naturale della patologia e sui biomarcatori, con l'obiettivo di ampliare il registro nazionale dei pazienti.

Un altro progetto è dedicato alle due forme di LAMA2-RD, con lo scopo di caratterizzare la storia naturale dei pazienti italiani e identificare nuovi biomarcatori per questa patologia.

Il Bando Telethon-UILDM 2024 si è distinto per la varietà dei progetti finanziati e l'ampio coinvolgimento di centri di ricerca, con progetti multicentrici che includono da due fino a 20 centri ciascuno, oltre che per la diversità delle patologie studiate. Ogni progetto ha pienamente risposto agli obiettivi indicati nel bando, allineandosi con le esigenze prioritarie espresse dalla comunità neuromuscolare di UILDM.

Con questo bando, si rafforza l'impegno di lunga data nel supporto alla ricerca clinica sulle malattie neuromuscolari. Con i **bandi Telethon-UILDM dal 2001, oltre 15 milioni di euro sono stati investiti in 67 progetti di ricerca, coinvolgendo 136 ricercatori e 78 istituti.**

SCIENZA&M.



Maria Grazia D'angelo

Da quanto tempo si occupa di malattie neuromuscolari?

Dai tempi della tesi di laurea, nel 1993.

Dove lavora?

Dal 2000 lavoro presso l'Istituto Scientifico E Medea, sede di Bosisio Parini (Lecco).

Cosa le piace del suo lavoro?

Prendermi cura dei pazienti e delle famiglie, parlare e affrontare con loro i vari momenti della malattia.

Quali sono gli aspetti più difficili?

Gli aspetti più complessi sono la comunicazione della diagnosi e dei momenti che segnano l'evoluzione della malattia: l'impostazione di terapie specifiche o la necessità di supporti.

Com'è una sua giornata tipo?

Comincia in genere con incontri di team, valutazione dei pazienti in reparto e attività ambulatoriale. Prosegue con attività di ricerca e di programmazione del lavoro del gruppo. Al rientro a casa la giornata prosegue...

Quali sono i suoi interessi principali fuori dal mondo del lavoro?

Esplorare il mondo e conoscere culture diverse tramite viaggi in luoghi lontani e vicini, ma anche tramite la lettura, il cinema e il teatro. E poi pedalare, camminare, nuotare.

Ha già vinto in precedenza altri bandi Telethon-UILDM?

Sono stata CoPI in un progetto finanziato nel 2005 (GUP04001 Language disorders in Duchenne muscular dystrophy) e sono PI del mio centro in numerosi progetti multicentrici supportati da Telethon.

Cosa riguarda il suo progetto?

Lo studio è rivolto a ragazzi con distrofia muscolare di Duchenne, in una fase delicata della loro vita: il passaggio dall'adolescenza all'età adulta. Vogliamo

studiare la salute mentale, la cognizione sociale e la percezione dell'immagine corporea, nonché la capacità di adattamento ai cambiamenti legati sia alla malattia in sé, sia ai vari bisogni personali e sociali.

Quali sono le caratteristiche principali della distrofia di Duchenne?

È una malattia evolutiva causata da mutazione sul gene della distrofina, che porta alla mancanza di una proteina strutturale e alla degenerazione della fibra muscolare e alla progressiva perdita di forza in più distretti. Miglioramento dell'assistenza, introduzione della ventilazione meccanica domiciliare, terapia corticosteroidica e terapia cardiologica precoce hanno permesso di rallentare l'evoluzione e aumentare l'aspettativa di vita. Attualmente l'85% dei ragazzi raggiunge i 30 anni e presenta necessità fisiche e sociali molto diverse rispetto ai primi anni di vita.

Cosa si aspetta di ottenere dal suo progetto?

Restrizioni fisiche e complicazioni mediche possono ostacolare una serena transizione alla vita adulta. I pazienti e le famiglie affrontano una serie di problemi ai quali rispondono in modo eterogeneo, in relazione a diversi livelli di adattamento e strategie di coping. Questo studio, che coinvolge 18 centri italiani di eccellenza per le malattie neuromuscolari, ha l'obiettivo di migliorare la conoscenza di un ampio numero di pazienti. Studi preliminari su un piccolo gruppo hanno evidenziato la presenza di un sottogruppo con elevate capacità di adattamento psico-sociale e minimi disturbi affettivi. Ipotizziamo che un'analisi di un gruppo più esteso possa mettere in evidenza quali siano i fattori che influenzano questo atteggiamento positivo e quindi delineare per tutta la popolazione indicazioni e supporti per migliorare la qualità della vita.

Che impatto potrà avere questo progetto sulla vita delle persone?

L'identificazione di fattori influenzanti "positivi" potrà fornire indicazioni sia al singolo soggetto e alla famiglia sia ai diversi enti territoriali su quali risorse personali e relazionali sostenere e sviluppare per migliorare la qualità di vita.



Massimiliano Filosto

Da quanto tempo si occupa di malattie neuromuscolari?

Già al primo anno della Scuola di Specializzazione in Neurologia all'Università di Verona. Da

allora mi sono sempre occupato di ricerca clinica in ambito neuromuscolare.

Dove lavora?

Sono professore associato di Neurologia al Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali dell'Università di Brescia e direttore del Centro clinico NeMO-Brescia.

Cosa le piace del suo lavoro?

L'aspetto più affascinante è il confronto quotidiano con la complessità biologica e clinica. L'attività clinica, la cura e l'assistenza ai pazienti e l'attenzione ai loro bisogni e alla loro qualità di vita si coniugano ogni giorno con la ricerca clinica mirata a elucidare meccanismi e cause di anomalie.

Quali sono gli aspetti più difficili?

Non sempre l'attività di ricerca conduce a risposte immediatamente fruibili nell'attività clinica quotidiana. L'aspetto più difficile è proprio dare risposte concrete alle aspettative dei pazienti nel più breve tempo possibile.

Com'è una sua giornata tipo?

Coniuga l'attività clinica in reparto e in ambulatorio con quella didattica e gestionale e con le attività di ricerca.

Quali sono i suoi interessi principali fuori dal mondo del lavoro?

Sono appassionato di musica e, nel tempo libero, suono in un gruppo rock amatoriale. Pratico running ed equitazione insieme alla minore dei miei figli!

Ha già vinto in precedenza altri bandi Telethon-UILDM?

Sì, diversi bandi come partner in progetti focalizzati sulle miopatie metaboliche e le distrofie muscolari.

Cosa riguarda il suo progetto?

Lo studio mira a raccogliere informazioni sugli aspetti clinici di un ampio gruppo di pazienti con distrofia facio-scapolo-omerale grazie al Registro Italiano per l'FSHD. Il centri raccoglieranno informazioni sulle caratteristiche cliniche dei loro assistiti utilizzando la scheda Comprehensive Clinical Evaluation Form (CCEF). I pazienti saranno caratterizzati dal punto di vista genetico con un protocollo condiviso, costruito con lo scopo di valutare possibili fattori modificatori. Infine, verranno studiati marker infiammatori nel sangue periferico potenzialmente correlabili alla gravità della malattia, alle caratteristiche del decorso clinico e agli aspetti molecolari genetici ed epigenetici.

Quali sono le caratteristiche principali della FSHD?

È tra le più frequenti malattie muscolari ereditarie dell'adulto. Colpisce soprattutto la muscolatura del volto, della scapola, quella del comparto anteriore delle gamba e addominale. Sono ancora molti gli aspetti da chiarire, specie in tema di correlazione genotipo/fenotipo. La malattia, infatti, può colpire i portatori del difetto molecolare in modo assai variabile e imprevedibile: nella stessa famiglia possono essere presenti persone in carrozzina e persone che non mostrano segni della malattia.

Cosa si aspetta di ottenere dal suo progetto?

Il progetto mira a categorizzare i pazienti dal punto di vista molecolare e clinico e implementare il registro Telethon. La corretta caratterizzazione dei pazienti è il presupposto essenziale per ottenere risultati tangibili e significativi dai trial clinici. Sulla popolazione di pazienti presa in esame valuteremo i possibili fattori modificatori correlabili alla severità dell'espressione di malattia.

Che impatto potrà avere questo progetto sulla vita delle persone?

Nel medio e lungo termine, immaginiamo la possibilità per le persone di partecipare a trial clinici sulla base di una selezione fenotipica e genotipica adeguata e quindi con un'augmentata speranza di ottenere risultati chiari e univoci.

SCIENZA&M.



Mauro Monforte

Da quanto tempo si occupa di malattie neuromuscolari?

Ho iniziato a occuparmi di malattie neuromuscolari durante il quinto anno del corso di laurea in Medicina e Chirurgia, ormai più di 15 anni fa.

Dove lavora?

Lavoro la Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS di Roma, presso l'UOC di Neurologia come dirigente medico.

Cosa le piace del suo lavoro?

Quando mi è stato chiesto perché volessi fare il neurologo durante il corso di studi ho subito risposto: "Perché è intellettualmente stimolante!". Ancora oggi penso che il continuo stimolo alla riflessione profonda, alla ricerca di soluzioni razionali alle problematiche di salute o scientifiche che di giorno in giorno si presentano sia uno degli aspetti che più mi piacciono.

Quali sono gli aspetti più difficili?

Affrontare situazioni in cui so che non ho più strumenti materiali per aiutare le persone a stare meglio, e devo trovare altri modi per essere d'aiuto.

Com'è una sua giornata tipo?

Svolgo attività clinica nell'ambulatorio di distrofie muscolari, nei reparti di Neurologia, turni di guardia in Pronto Soccorso e mi dedico anche ad attività di ricerca scientifica.

Quali sono i suoi interessi principali fuori dal mondo del lavoro?

Mi dedico alla famiglia e alle mie due splendide bimbe. Mi piace anche molto viaggiare e sono un appassionato di tecnologia in generale e di videogames.

Ha già vinto in precedenza altri bandi Teleton-UILDM?

No, per me è la prima volta e ne sono molto felice e onorato.

Cosa riguarda il suo progetto?

Il mio progetto riguarda la possibilità di effettuare previsioni relative all'andamento della malattia in pazienti con FSHD, attraverso l'uso di metodiche di intelligenza artificiale applicate agli studi di risonanza magnetica muscolare e ai dati clinici.

Quali sono le caratteristiche principali della FSHD?

È caratterizzata da estrema variabilità di coinvolgimento: alcune persone hanno sintomi lievi, altre più severi, in alcuni periodi la progressione di malattia è rapida, in altri molto lenta o assente. Per tali motivi le nostre possibilità di predizione dell'andamento clinico sono al momento limitate e solo alcuni aspetti radiologici sono stati collegati a un maggior rischio di peggioramento.

Cosa si aspetta di ottenere dal suo progetto?

Ci proponiamo di sviluppare dei modelli di predizione che possano stimare la probabilità di progressione della malattia nei singoli pazienti e nei singoli muscoli. Questo risultato porterebbe da un lato ad avere uno strumento utile nello svolgimento dei trial clinici farmacologici: avere una traiettoria di progressione attesa dei pazienti inclusi faciliterebbe la valutazione dell'efficacia del trattamento. Dall'altro lato, queste informazioni favorirebbero la possibilità di personalizzare gli interventi fisioterapici e riabilitativi, potendosi concentrare sui distretti a maggior rischio di peggioramento.

Che impatto potrà avere questo progetto sulla vita delle persone?

Durante le visite ambulatoriali i pazienti ci pongono spesso la domanda: "Come andranno le cose tra un anno? Cosa mi devo aspettare?". Per rispondere a questa fondamentale domanda nasce l'idea di questo progetto. Avere la possibilità di stimare l'andamento futuro dell'interessamento muscolare porterà ricadute positive sia relative a come il personale sanitario affronta la malattia, ma soprattutto inerenti a come il paziente stesso la affronta, fondendo uno spiraglio di luce nell'incertezza del futuro.



Federica Trucco

Da quanto tempo si occupa di malattie neuromuscolari?

Da circa 15 anni, ovvero da prima di specializzarmi in pediatria.

Dove lavora?

Lavoro all'Istituto G. Gaslini di Genova, presso l'U.O. C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari dell'Istituto G. Gaslini in qualità di ricercatore universitario presso l'Università di Genova. Ho lavorato per cinque anni in Inghilterra, a Londra, al Dubowitz Neuromuscular Centre e al Royal Brompton Hospital, e per quasi due anni al Centro Clinico NeMO di Milano come fellow dell'Università Statale di Milano.

Cosa le piace del suo lavoro?

L'interesse relativo ai diversi aspetti clinico-diagnostici, genetici e tecnologici che caratterizzano le malattie neuromuscolari, la volontà di garantire ai pazienti e alle loro famiglie la miglior cura possibile e preparare il campo a nuove opzioni terapeutiche.

Quali sono gli aspetti più difficili?

La frustrazione nel vedere che ci sono molte barriere da superare nella società e nell'accesso alle cure, che appare sempre più disomogeneo.

Com'è una sua giornata tipo?

Alla mattina mi dedico alla parte clinica del mio lavoro, facendo il giro visite in reparto o visitando pazienti in day hospital, il pomeriggio lo dedico alla gestione dei progetti, a riunioni e alle lezioni agli studenti.

Quali sono i suoi interessi principali fuori dal mondo del lavoro?

Mi piace moltissimo viaggiare, inoltre pratico yoga e sto terminando un corso per poterlo insegnare.

Ha già vinto in precedenza altri bandi Telethon-UILDM?

No, è la prima volta che partecipo a un bando Telethon-UILDM.

Cosa riguarda il suo progetto?

Il mio progetto riguarda la caratterizzazione della progressione della funzionalità respiratoria in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne, per definirne la "storia naturale" che servirà per valutare l'effetto di nuove terapie, ma anche per identificare biomarcatori precoci, modificatori genetici e di creare un algoritmo predittivo di rischio di una progressione più rapida o lenta.

Quali sono le caratteristiche principali della distrofia di Duchenne?

I ragazzi con distrofia muscolare di Duchenne, una malattia che colpisce i maschi, sviluppano debolezza muscolare e progressiva difficoltà alla deambulazione nella prima infanzia, fino a perdere la deambulazione intorno ai 12-14 anni. Successivamente, intorno alla tarda adolescenza, a causa del progressivo coinvolgimento della muscolatura respiratoria, questi ragazzi sviluppano insufficienza respiratoria che richiede un supporto con ventilazione non invasiva. L'insufficienza respiratoria rappresenta, in questi pazienti, la principale causa di morbidità e mortalità.

Cosa si aspetta di ottenere dal suo progetto?

Mi aspetto di poter delineare la progressione della funzionalità respiratoria nella popolazione più grande studiata finora e di comprendere nuovi meccanismi che portano a questa progressione.

Che impatto potrà avere questo progetto sulla vita delle persone?

L'identificazione di biomarcatori e di modificatori genetici permetterà di stratificare la severità e di predire il rischio che ciascun paziente con distrofia muscolare di Duchenne ha di sviluppare insufficienza respiratoria. Questo permetterà di personalizzare il monitoraggio clinico di ciascuno secondo le caratteristiche peculiari, e di raccogliere informazioni necessarie per il disegno di nuovi studi clinici terapeutici per lo sviluppo di farmaci che agiscano sui meccanismi alla base dell'insufficienza respiratoria.

SCIENZA&M.



Alberto Zambon

Da quanto tempo si occupa di malattie neuromuscolari?

Mi occupo di malattie neuromuscolari dal 2017.

Dove lavora?

Lavoro presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.

Cosa le piace del suo lavoro?

Mi piace lavorare con le persone e apprezzo l'opportunità di crescita data dal lavoro multidisciplinare.

Quali sono gli aspetti più difficili?

Gli aspetti più difficili sono collegati a tre fattori, l'applicazione efficiente nella mia realtà degli standard di cura, la richiesta di aggiornamento continuo su molteplici aspetti legati alle malattie, e il riuscire a mantenere l'attenzione all'individuo nel lavoro quotidiano.

Com'è una sua giornata tipo?

La mia giornata tipo è divisa in attività clinica e di ricerca, per cui alterno le visite ai pazienti in ambulatorio o in reparto, la programmazione di progetti di ricerca e lo svolgimento degli stessi.

Quali sono i suoi interessi principali fuori dal mondo del lavoro?

Direi i viaggi e la fotografia, ma in generale i miei interessi variano dalla musica alla possibilità di evadere nella natura.

Ha già vinto in precedenza altri bandi Telethon-UILDM?

No, ma ho partecipato a uno studio finanziato da Telethon-UILDM sulla distrofia muscolare di Duchenne.

Cosa riguarda il suo progetto?

Il mio progetto riguarda lo studio di una malattia causata da mutazioni in un gene chiamato LAMA2, che determinano la perdita o il malfunzionamento di una proteina essenziale presente nella matrice-extracellulare che a sua volta causa un progressivo danno delle fibre muscolari.

Quali sono le caratteristiche principali della malattia oggetto del suo studio di interesse per lo studio stesso?

La distrofia muscolare da deficit di LAMA2 (LAMA2-RD) è principalmente conosciuta nella sua forma più grave ad esordio congenito, tuttavia c'è uno spettro di gravità che include anche forme più tardive (distrofie dei cingoli). Visto il ruolo svolto dalla proteina nell'organismo, la malattia è inoltre caratterizzata da un coinvolgimento definito "sistemico". Per tale motivo oltre alla compromissione dei muscoli scheletrici e respiratori è possibile osservare la presenza di epilessia, neuropatia periferica e importanti complicanze scheletriche come scoliosi e retrazioni tendinee.

Cosa si aspetta di ottenere dal suo progetto?

Il progetto permetterà di chiarire aspetti ad oggi poco conosciuti della malattia, come per esempio il coinvolgimento cardiaco, la prevalenza di neuropatia periferica, e la progressione nel tempo di vari parametri clinici e strumentali, un dato necessario per poter disegnare trial clinici in grado di dimostrare l'efficacia terapeutica di nuovi farmaci.

Che impatto potrà avere questo progetto sulla vita delle persone?

Le conoscenze raccolte grazie a questo progetto permetteranno da un lato di raffinare la cura dei pazienti con LAMA2-RD, fornendo indicazioni sul tipo di monitoraggio necessario per specifici organi e sistemi, a seconda del fenotipo. Dall'altro potremo fornire elementi utili per la preparazione degli studi clinici, oltre a identificare i pazienti che potrebbero beneficiare da nuovi trattamenti.



Valentina Varalta

Da quanto tempo si occupa di malattie neuromuscolari?

Quello delle malattie neuromuscolari è per me un campo di interesse nuovo.

Da anni mi occupo della riabilitazione di altre malattie neurologiche e in particolare dei disturbi cognitivi che caratterizzano tali malattie e della loro interazione con le problematiche motorie.

Dove lavora?

Lavoro presso la Sezione di Medicina Fisica e Riabilitativa del Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento dell'Università di Verona. Inoltre, il mio lavoro si svolge in parte all'interno dell'UOC di Neuroriabilitazione dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona.

Cosa le piace del suo lavoro?

Del mio lavoro mi piace il fatto che non è mai lo stesso: ogni giorno conosco nuovi pazienti e nessuno di loro è uguale all'altro nel suo bagaglio personale e nel suo percorso di malattia. Lavorare in gruppo è un'altra cosa che mi piace molto. Ogni professionista del team riabilitativo fa la sua parte per raggiungere il miglior risultato possibile con il paziente. Infine, mi piace coordinare il mio piccolo gruppo di lavoro e cercare una soluzione alle piccole grandi sfide di ogni giorno.

Quali sono gli aspetti più difficili?

Credo potrei ripetere quanto scritto sopra. Gli aspetti più stimolanti del mio lavoro sono anche i più difficili. Forse il più complesso è il lavoro multidisciplinare: tanti professionisti e tante competenze che devono coordinarsi trovando il loro spazio e la loro valorizzazione.

Com'è una sua giornata tipo?

Alle 8.15, dopo aver accompagnato i miei due figli l'uno a scuola e l'altra al nido inizia la giornata lavorativa. Le 8-9 ore successive sono un susseguirsi di visite, confronto con i giovani colleghi, riunioni organizzative degli aspetti clinici e delle attività progettuali, momenti di scambio

sull'andamento dei pazienti con la logopedista e/o con il fisioterapista. Un caffè al bar con il direttore e/o altri colleghi per discutere degli aspetti organizzativi delle ricerche in corso. In alcuni momenti dell'anno in questa scaletta aggiungiamo anche delle ore di lezione agli studenti universitari. Nelle restanti ore della giornata cerco di dedicarmi alla famiglia.

Quali sono i suoi interessi principali fuori dal mondo del lavoro?

Mi piace visitare posti nuovi. Provare ristoranti mai provati. Dedicarmi al mio piccolo orto. Uscire con le amiche.

Ha già vinto in precedenza altri bandi Telethon-UILDM?

No, per me questo è il primo.

Cosa riguarda il suo progetto?

Il progetto vuole indagare la paura di cadere nelle persone con distrofia muscolare e le relazioni di questa paura con gli aspetti cognitivi, psicologici e di disabilità. Inoltre, lo studio propone un approccio riabilitativo multidisciplinare (fisioterapia e psicoterapia) per il trattamento della paura di cadere.

Quali sono le caratteristiche principali delle malattie oggetto del suo studio di interesse per lo studio stesso?

Disturbi motori che spesso compromettono la funzionalità del cammino, rendendo la persona via via sempre meno autonoma.

Cosa si aspetta di ottenere dal suo progetto?

Comprendere meglio il fenomeno della paura di cadere in queste persone ed aiutarle a ridurre il disturbo.

Che impatto potrà avere questo progetto sulla vita delle persone?

Sarebbe un grandissimo risultato riuscire a ridurre la disabilità aumentando così un po' la qualità della loro vita.



IL GRUPPO DI STUDIO SULLE DISTROFIE MIOTONICHE

Roberto Massa

Unit Malattie Neuromuscolari
Policlinico Tor Vergata
Università di Roma Tor Vergata

Durante l'ultimo Congresso dell'Associazione italiana di miologia (Aim), un gruppo di specialisti e soci, che si occupano di queste patologie, ha formalizzato la nascita del Gruppo di Studio sulle Distrofie Miotoniche (DM). Lo scopo è unire le forze di clinici e ricercatori per costituire una massa critica che sia volano per stimolare la progettazione e l'esecuzione di studi multicentrici.

Gli obiettivi del gruppo sono:

- l'approfondimento delle conoscenze sulle basi molecolari e cellulari delle DM;
- una maggiore consapevolezza della storia di malattia;
- la collaborazione in futuri trial terapeutici.

Questo sarà reso possibile attraverso l'interazione tra specialisti. Molti dei promotori del gruppo hanno già collaborato fra loro in numerosi progetti.

Le distrofie miotoniche hanno una base genetica e fanno parte delle cosiddette malattie da espansione di sequenze instabili di DNA. La DM1 o malattia di Steinert è la forma più frequente di distrofia muscolare degli adulti, la DM2 è meno frequente in Italia e meno conosciuti sono i risvolti clinici e patogenetici. Entrambe sono trasmesse con modalità autosomica dominante e sono multisistemiche, interessano cioè molti organi e tessuti oltre a quello muscolare.

A oggi, il trattamento è limitato all'uso di farmaci sintomatici, alla fisioterapia e alla prevenzione delle complicanze, in particolare quelle cardiologiche. Per la miotonia - uno degli aspetti caratterizzanti, anche se non tra i più invalidanti - viene utilizzata la mexiletina, un farmaco nato per correggere le alterazioni del ritmo cardiaco e non più prodotto in molti paesi. La disponibilità nel nostro paese di questa molecola in modalità off-label è stata resa possibile grazie

alla sua produzione da parte dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare. Questa produzione si è ora arrestata poiché sta avendo inizio una sperimentazione ufficiale della mexiletina nella DM1 e DM2 da parte della azienda svizzera Lupin, a cui partecipano anche alcuni centri italiani. Se la sperimentazione avrà successo, la mexiletina tornerà probabilmente a disposizione dei pazienti.

Un altro farmaco già in commercio e per cui si è ipotizzato un ruolo terapeutico nelle DM è la metformina, antidiabetico per via orale. Alcuni studi preclinici hanno dimostrato che può correggere in parte la produzione di RNA messaggeri anomali risultanti dal difetto genetico primitivo e causative delle alterazioni in vari organi. Un primo studio francese di fase II ha mostrato l'efficacia della metformina nel migliorare la mobilità in un piccolo campione di pazienti con DM1. Uno studio multicentrico italiano di fase III, appena concluso, ha confermato tale evidenza in una coorte più ampia di pazienti.

L'obiettivo più ambizioso dei ricercatori è però giungere a un trattamento radicale, che corregga all'origine le modificazioni genetiche. Alcune aziende farmaceutiche sponsorizzano sperimentazioni in fase I e II con molecole disegnate per interferire con gli RNA anomali (*RNA interference* e oligonucleotidi antisense), di cui sono appena giunti i primi dati dimostranti efficacia su mobilità e forza in piccoli gruppi di pazienti.

L'ultima frontiera della ricerca è infine rappresentata dalle metodiche di terapia genica, che mirano a sostituire il gene alterato con una copia normale e dal cosiddetto *editing genetico*, che si propone di "ricucire" le alterazioni nei geni colpiti. Queste tecniche sono in corso di valutazione, per ora, solo in animali di laboratorio.

GINECOLOGIA, ANDROLOGIA, UROLOGIA, SESSUOLOGIA



Federica Ricci

Neuropsichiatra Infantile
AO Città della Salute e della
Scienza della Città di Torino

Le nuove evoluzioni diagnostiche e terapeutiche in ambito sanitario stanno impattando significativamente il decorso clinico delle distrofie muscolari e l'evoluzione dei sintomi clinici e dei bisogni. Anche i progetti di cura stanno attraversando una fase di ridefinizione, con maggior attenzione all'intervento precoce e al progetto multidisciplinare.

Nell'ambito della cura multidisciplinare, sempre maggior attenzione è dedicata agli aspetti funzionali con impatto sulla qualità di vita e sulla quotidianità delle persone con malattia neuromuscolare. Tra questi aspetti rientrano le problematiche urologiche e ginecologiche e l'ambito della sessualità e della salute riproduttiva.

Queste tematiche sono state affrontate nelle Giornate Nazionali a Lignano, grazie all'intervento della ginecologa Paola Castagna e dell'urologo Alberto Manassero, che da anni si occupano di questi aspetti anche in persone con patologie neurologiche e neuromuscolari.

Castagna ha presentato in apertura i dati di una survey condotta tramite la rete UILDM e tramite le Società Scientifiche ostetrico-ginecologiche e urologiche. La survey, per quanto limitata a pochi professionisti e centri, ha mostrato chiaramente una carenza di strutture adeguate e una mancata presa in carico ginecologica per molte donne con distrofia muscolare. La salute ginecologica delle donne con malattia neuromuscolare, che dovrebbe includere regolari visite e esami di prevenzione, quali il pap-test e la mammografia, può essere garantita solo in presenza di alcuni elementi

essenziali: strutture accessibili e con attrezzature dedicate (ad esempio lettini ginecologici regolabili in altezza, sollevatori), flessibilità organizzativa in termini di disponibilità di tempo e di multiple prestazioni e infine la disponibilità di una equipe multidisciplinare coinvolgente tra gli altri la neurologia e la pneumologia. Ancor di più questi fattori sono determinanti per garantire alle donne e ai loro compagni un percorso riproduttivo sicuro e completo, dalla diagnosi prenatale/preimpianto, al monitoraggio della gravidanza e al parto, per proseguire con il successivo supporto. Manassero ha invece presentato le problematiche urologiche più frequenti nei pazienti con malattia neuromuscolare e il loro impatto sulle autonomie e sulla qualità di vita (incontinenza urinaria, enuresi notturna, minzione impellente, infezioni delle vie urinarie). Questi aspetti risultano poco conosciuti e riconosciuti, a fronte della disponibilità di terapie e percorsi riabilitativi specifici ed efficaci, come anche risultano poco affrontate e trattate le problematiche andrologiche quali impotenza ed eiaculazione precoce. Un aspetto estremamente importante, solo in parte di pertinenza medica, è quello della sessualità. Le persone con malattia neuromuscolare hanno possibilità e diritto di accesso ad una vita sessuale attiva e soddisfacente. Questa possibilità può tuttavia realizzarsi solo in presenza di un sistema sanitario capace di accogliere ed affrontare le problematiche specifiche e, ancora di più, in presenza di una cornice sociale e culturale capace di scardinare stereotipi, di garantire una partecipazione sociale adeguata e di trasmettere e insegnare ai ragazzi e alle ragazze con malattia neuromuscolare ad avere un rapporto sereno ed equilibrato con la propria corporeità e sessualità.