

Una **ricerca** tutta **italiana**

Intervista ad Alessandra Ferlini

Ricercatrice dell'**Università di Ferrara**, Alessandra Ferlini coordina un **importante studio** finanziato da Telethon, riguardante le distrofie di **Duchenne** e di **Becquer**. Cerchiamo di capirne gli sviluppi e le **prospettive**

In DM 168 (*Sono sferette invisibili!*, p. 40) abbiamo lanciato la notizia dello studio curato dal suo gruppo di ricerca sulle nanoparticelle e l'exon-skipping, preannunciando un approfondimento. In che cosa consiste dunque questo studio e quali sono i suoi obiettivi?

La nostra ricerca, finanziata da Telethon, ha come scopo quello di identificare dei sistemi di trasporto e di rilascio, che sono appunto le **nanoparticelle**, per le *molecole antisense*. Il tutto per migliorare l'efficienza e l'efficacia di queste ultime e quindi l'exon-skipping, che induce l'effetto terapeutico nei tessuti dei pazienti, quindi nei muscoli e nel cuore.

I nostri lettori sono già a conoscenza dell'approccio denominato exon-skipping, da alcuni anni al centro di diversi studi. Può spiegarci come si collocano ora le nanoparticelle rispetto a quello stesso approccio?

Le nanoparticelle sono composte di "nanomateriale inerte" che assomiglia molto al materiale con cui da molti anni si realizzano le protesi per l'anca. Praticamente il cuore delle nanoparticelle è biocompatibile e biodegradabile, mentre all'esterno abbiamo costruito noi stessi dei "ponti" carichi di molecole in grado di legare gli *antisense*, i quali, tra l'altro, grazie alle stesse nanoparticelle possono essere somministrati in dosi molto inferiori, mantenendo tuttavia l'efficacia.

Gli antisense sono, appunto, le molecole che inducono l'exon skipping e quindi hanno l'effetto terapeutico di **aumentare la distrofina prodotta**. Per semplificare e rendere quanto più chiaro possibile questo concetto, possiamo dire che le nanoparticelle svolgono il ruolo di "navette", in quanto legano, trasportano e rilasciano gli antisense.

In precedenza altri studi o ricerche avevano focalizzato l'attenzione sulle nanoparticelle?

No, si tratta di elementi nuovissimi che abbiamo sintetizzato noi per la prima volta e utilizzato per la prima volta come navette delle molecole antisense. Per questo abbiamo anche potuto brevettarli.

È possibile che esse si rivelino utili anche in altri ambiti di ricerca?

Assolutamente sì; infatti, stiamo già lavorando anche su altre possibili patologie che potrebbero trarre giovamento dall'utilizzo di queste nuove nanoparticelle, che fungerebbero sempre da cosiddetto "sistema di trasporto". Vorrei ribadire, infatti, che le nanoparticelle non hanno un effetto terapeutico proprio, bensì il loro effetto deriva dalla capacità che esse hanno di trasportare "in giro" **molecole e farmaci**.

Tornando allo studio nel suo complesso, quali sono le prossime attività previste?

Dopo avere dimostrato che queste particelle hanno un'ottima capacità di trasporto delle molecole, ci stiamo focalizzando sulla comprensione di come le stesse **vengano poi eliminate**. Da questo punto di vista stiamo lavorando ancora sui topi, ma riteniamo che questo sia l'ultimo aspetto importante da accertare, per poi valutare un'applicazione nell'uomo, chiaramente a livello di trial. Inoltre stiamo valutando se le nanoparticelle consentano la somministrazione di molecole antisense attraverso il cibo - e quindi per bocca - ovviamente, per ora, nel modello animale.

A tal proposito, avete per caso rilevato al momento delle "controindicazioni" o registrato le prime avvisaglie rispetto al fatto che le nanoparticelle possano non essere positive per l'organismo?

No, nessuna. Si tratta infatti di particelle che non hanno **alcun effetto tossico**, non sono immunogene, non richiedono nessun tipo di trattamento ulte-

riore. Come dicevo, l'unico problema che adesso stiamo studiando - con l'ultimo progetto Telethon partito verso la fine del 2009 - riguarda il tempo che il nostro organismo impiega ad eliminarle. Per tutti gli altri aspetti, infatti, abbiamo già le necessarie evidenze che le particelle non hanno alcun effetto tossico.

E nel caso in cui l'eliminazione da parte del nostro organismo fosse molto lenta e lunga, sarebbe un problema?

Sì, sarebbe un problema, ma noi non crediamo che sia così, poiché la maggior parte delle particelle viene eliminata attraverso le feci, quindi tramite un processo estremamente fisiologico.

Solo un ulteriore chiarimento: non essendo le particelle tossiche, perché una loro permanenza troppa lunga nell'organismo costituirebbe un problema?

Sarebbe un problema dal punto di vista farmacologico, perché essendo le distrofinopatie [*Duchenne e Becker, N.d.R.*] delle patologie croniche, questa sarebbe una terapia da fare per tutta la vita e quindi è evidente che noi dobbiamo avere dei dati che ci dimostrino che queste particelle - più o meno in due, tre mesi - vengano eliminate. Infatti, pur non essendo tossiche, se si pensa che potrebbe succedere di dover tenere una persona in terapia per sessanta, settant'anni, non sarebbe possibile farlo senza questo tipo di riscontro rispetto alla loro eliminazione. Solo sapere molto bene in quanto tempo questa avviene ci permetterà di capire come procedere per avvicinarci a un trial clinico.

È possibile fare delle valutazioni sul tempo necessario per arrivare alla conclusione dell'intero progetto?

Tra due anni noi avremo in mano tutte le risposte necessarie per quanto riguarda il comportamento delle particelle. Solo in quel momento, quindi, sapremo se queste saranno dei veicoli utilizzabili oppure no in trial clinici. Siamo praticamente alla fase finale del nostro lavoro.

Nel caso in cui tra due anni le particelle si rivelassero utilizzabili in trial clinici, quanto tempo potrebbe passare da quel momento alla concreta realizzazione di quei trial?



Università di Ferrara
Alessandra Ferlini vi dirige l'Unità Operativa di Genetica Medica

È veramente difficile dirlo oggi perché le procedure per approdare a nuovi farmaci sono molto complesse e passano tutte attraverso l'EMEA [*European Medicines Agency, N.d.R.*]; quindi c'è un percorso obbligato che tuttavia ci dev'essere perché è **a garanzia del paziente**. Senza dubbio, però, se le particelle si dovessero rivelare utili, ci rimboccheremmo le maniche e cercheremmo di fare il più in fretta possibile.

Lo studio riguarda tutti i pazienti con Duchenne e Becker o solo una parte di essi?

Con questo progetto, al momento, stiamo indagando l'approccio delle nanoparticelle solo su pazienti con distrofia di Duchenne, della quale stiamo cercando di studiare e considerare diversi tipi di mutazioni, non solo quelle più frequenti.

Parlando di nanoparticelle, ci risulta che i Centri che hanno collaborato a questo studio specifico siano solo italiani. Ritiene che questa cosa sia importante? →

Confermo il fatto che i quattro Centri coinvolti nel progetto sono **tutti italiani**. Una cosa, questa, che conferisce allo studio un ulteriore valore ed è - per Telethon e per i nostri pazienti - garanzia di trasparenza e di grande impegno. Infatti, questi finanziamenti di Telethon interamente usati "a casa nostra", uniti al nostro investimento di ricerca e di impegno scientifico, contribuiscono a far crescere le nostre competenze e la nostra credibilità.

Senza dubbio, anche le collaborazioni tra Centri e ricercatori di diversi Paesi del mondo sono molto importanti. Una cosa, però, sono le collaborazioni, altra cosa è utilizzare un finanziamento Telethon - squisitamente italiano - per lavorare in Italia e far crescere la *nostra* ricerca nel *nostro* Paese. È uno dei grandi meriti di Telethon, quello di darci delle ricerche tutte italiane.

Con la sua grande esperienza che deriva da molti anni di ricerca e di lavoro in questo settore, che cosa si sente di dire ai lettori di DM che verso le ricerche come questa nutrono grandi aspettative?

Vorrei dire che oggi la terapia per alcune malattie neuromuscolari - e probabilmente nel futuro anche per molte altre - non è più soltanto una speranza bensì qualcosa che è già in corso, è realtà. Adesso più che mai, quindi, posso dire a tutti di continuare a supportare i ricercatori e in particolare - come organizzazione UILDM - di continuare ad aiutarli a mantenere i livelli di eccellenza che già ci sono in Italia. Focalizzando il più possibile, quindi, l'appoggio a quei Centri dove costanza, perseveranza, impe-

gno, competenze, molti anni di esperienza e già ottimi risultati alle spalle rappresentano **una grande base** per gli importanti passi che si sta cercando in ogni modo di compiere in questo preciso e delicato momento, che fino a dieci anni fa sembrava ai più quasi impossibile da raggiungere.

Personalmente sono convinta che nelle distrofie muscolari siamo già passati **dalla ricerca di base a quella "traslazionale"**. La *ricerca di base* non ha "obblighi" immediati sulla salute, è strutturata in modo differente, rappresenta la base di un'ipotetica piramide della ricerca, deve necessariamente essere "multivalente e creativa". La *ricerca traslazionale*, invece, è più strutturata, più concreta e non si può improvvisare, specie nell'ambito di queste patologie. Essa deve avere **ricadute sulla salute**, e per questo motivo, per avere massimo successo, dovrebbe essere svolta in un contesto di assoluta eccellenza e consolidate capacità scientifiche e mediche. Diciamo così, più "centralizzata", cioè in **Centri dedicati o altamente integrati**.

Non trovandoci più, quindi, in una fase di speranza, ma in una di concretezza e realtà, come "famiglia UILDM" continuate ad aiutare chi in tutti questi anni ha lavorato e continua a lavorare per accrescere ancora di più la possibilità di trattare il maggior numero possibile di persone con nuove terapie. È il momento di non disperdere alcuna risorsa e anzi cercare di concentrarle il più possibile. Solo in questo modo si riusciranno a raggiungere gli obiettivi di terapia e cura ai quali ci stiamo avvicinando. ■

PER ARRESTARE LA FIBROSI

Nelle tipiche condizioni della distrofia di **Duchenne**, ma anche più in generale di tutte le malattie degenerative del muscolo scheletrico, i **mioblasti** - particolari cellule di origine staminale - non producono nuovo tessuto muscolare, come quando un muscolo subisce un danno in condizioni normali, ma *tessuto fibroso*. In sostanza è come se i muscoli si riempissero di "cicatrici", diventando sempre più rigidi, incapaci di contrarsi e di compiere la loro normale funzione.

È questo l'oggetto di studio di una ricerca finanziata da Telethon e coordinata da **Paola Bruni** dell'Università di Firenze, che ha dimostrato il meccanismo con cui i mioblasti vengono "dirottati" verso la fibrosi. Al centro vi è l'aumento della produzione della molecola *sfringosina 1-fosfato*, che ha la particolarità di avere un effetto diverso sulle cellule a seconda di chi la riceve. Quando ad esempio si lega al suo recettore **S1P2**, manda ai mioblasti il segnale di trasformarsi in muscolo, quando invece si lega a **S1P3**, li indirizza a differenziarsi in tessuto fibroso. L'idea dei ricercatori è ora quella di **bloccare con dei farmaci il recettore S1P3**, per arrestare la produzione di tessuto fibroso. Questo, pur non curando le malattie interessate dal meccanismo, potrebbe comunque rallentare la progressione e migliorare la qualità della vita di chi ne è colpito. Prossimo obiettivo sarà dunque quello di verificare in vivo se il blocco selettivo del recettore S1P3 possa effettivamente arrestare la degenerazione dei muscoli. ■

Parliamo di calpainopatia

di Luisa Politano
 Servizi di Cardiologia e Genetica Medica
 Seconda Università di Napoli

Gruppo eterogeneo di malattie geneticamente determinate, oggi le varie distrofie dei cingoli prendono il nome dai prodotti proteici dei geni che le provocano. La calpainopatia è la più diffusa, anche in Italia

I progressi nella genetica molecolare degli ultimi quindici anni hanno modificato profondamente le nostre conoscenze nel campo delle distrofie muscolari. La patogenesi di tali malattie - causata dal deficit di proteine che nella maggior parte delle distrofie scindono il complesso *distrofina-proteine associate* - ha portato a una **nuova classificazione** basata sui difetti proteici e gnomici, nella quale il nome della proteina deficitaria precede sempre il termine *-patia*.

Le **distrofie dei cingoli** (LGMDs) costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie geneticamente determinate che coinvolgono in maniera primitiva o predominante la muscolatura dei cingoli, sia pelvico che superiore (Dalkilic I, Kunkel L, 2003, *Muscular dystrophies: genes to pathogenesis*, Curr Op Genet Dev 13:231-238). Il decorso clinico è caratterizzato da ampia variabilità, con forme gravi a insorgenza precoce e rapida progressione e forme di minore entità che permettono agli individui che ne sono affetti una pressoché normale aspettativa di vita e autonomia motoria.

Ventuno loci sono stati finora individuati,

sette autosomici dominanti e quattordici autosomici recessivi (Nigro V, 2003, *Molecular bases of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies*, Acta Myol 22:35-42 e anche www.musclegenetable.org). Ulteriori analisi hanno tuttavia indicato che tale numero **non è esaustivo**.

Le forme *dominanti* (LGMD1A-G, quelle cioè trasmesse da un'alterazione del DNA presente in un solo elemento della coppia di cromosomi) sono di solito più benigne e relativamente rare, rappresentando meno del 10% di tutte le distrofie dei cingoli. Le forme *recessive* (LGMD2, quelle cioè trasmesse da un'alterazione del DNA presente in entrambi gli elementi della coppia di cromosomi) sono molto più frequenti, con una prevalenza globale di 1 caso su 15.000 nati e una diversa distribuzione geografica.

I prodotti proteici dei ventuno geni responsabili delle forme recessive sono stati tutti identificati.

Si tratta di: calpain-3 (LGMD2A), disferlina (LGMD2B), gamma-sarcoglicano (LGMD2C), alfa-sarcoglicano (LGMD2D), beta-sarcoglicano (LGMD2E), delta-sarcoglicano (LGMD2F), telethonina (LGMD2G), TRIM32 (LGMD2H), proteina correlata alla fukutina (LGMD2I) e titina (LGMD2J), protein-O-mannosyl-transferase →



Luisa Politano

Dal 2009 è vicepresidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM

1 (LGMD2K), anoctamina 5 (LGMD2L), Fukutin (LGMD2M), protein-O-mannosyl-transferase 2 (LGMD2N), protein-O-mannose beta 1,2-N-acetylglucosaminyltransferase 1 (LGMD2O).

È la più frequente tra le recessive

La **calpainopatia** (LGMD2A) è la forma più frequente di distrofia recessiva, con una prevalenza geograficamente variabile tra il 26% della popolazione giapponese e il 79% della Regione Basca, in Spagna. È stata descritta come entità genetica distinta nel 1995, in pazienti provenienti da famiglie dell'Isola di Réunion, nelle quali è stato localizzato il gene sul 15q15.1 (Richard I, Broux O, Allamand V et al, *A novel mechanism leading to muscular dystrophy: Mutations in calpain 3 cause limb girdle muscular dystrophy type 2a*, Cell 81:27-40).

Il quadro clinico

La calpainopatia è tipicamente una **miopatia dell'età adulta**, con insorgenza variabile dalla prima alla terza decade di vita; di solito è compresa tra gli 8 e i 15 anni per almeno i due terzi dei pazienti, con un range tra i 2 e i 40 anni.

Le prime tappe motorie sono in genere normali, benché i bambini affetti appaiano talvolta meno forti rispetto ai loro coetanei. I sintomi più precoci consistono in debolezza nei muscoli del cingolo pelvico, con difficoltà nel salire le scale, nel rialzarsi dal pavimento e nel correre speditamente. Benché ci sia obiettivamente un coinvolgimento precoce dei muscoli del cingolo superiore, i sintomi correlati alla debolezza

muscolare degli arti superiori sono in genere più tardivi. Quadri clinici atipici (pazienti con fenotipo Duchenne, con retrazioni simili a quelle osservate nella distrofia di Emery-Dreifuss o con fenotipo pseudometabolico caratterizzato da rigidità muscolare e mialgia) sono presenti nel 25% delle persone.

La **debolezza muscolare associata ad atrofia** - di solito localizzata a livello scapolo-omerale e pelvico - è una caratteristica della calpainopatia e spesso ne permette la diagnosi clinica. Successivamente sono interessati il gluteo massimo, gli adduttori dell'anca e, in misura minore, i flessori delle anche, mentre gli abduttori sono relativamente risparmiati. Più tardivo, infine, l'interessamento dei muscoli tibiali.

Nel cingolo superiore sono primitivamente colpiti i muscoli latissimo del dorso, il romboide, il serrato anteriore e il gran pettorale, con conseguente scollamento e risalita delle scapole, simili a quelli che si osservano in corso di distrofia facio-scapolo-omerale.

Negli arti superiori, poi, sono precocemente colpiti bicipite e brachioradiale, mentre il tricipite è preservato. Da segnalare una certa lassità dei muscoli addominali e una precoce lordosi. I muscoli facciali, extraoculari e faringei sono di solito risparmiati. L'ipertrofia dei gastrocnemi [*muscoli posteriori del polpaccio*, N.d.R.], che può essere osservata nelle fasi iniziali della malattia, associata a valori elevati di CK, può erroneamente far orientare per una forma di distrofia X-linked. Retrazioni a carico dei tendini di Achille appaiono precocemente

CONTINUA IL "TOUR" DELLA COMMISSIONE

Dopo i primi due appuntamenti di **Messina** e **Napoli** - di cui abbiamo riferito in DM 169 (p. 41) - la Commissione Medico-Scientifica UILDM sta proseguendo il suo ciclo di incontri con le **Sezioni** e i **Comitati Regionali** dell'Associazione, allo scopo di far emergere i vari problemi del territorio e di definire strategie comuni, utili ad allestire adeguati supporti alle famiglie.

Il 20 novembre, dunque, sono state coinvolte a **Bologna** le Sezioni di Emilia Romagna, Marche e Toscana, con il coordinamento di **Angela Berardinelli** e la collaborazione di **Antonella Pini**, già segretario della Commissione Medico-Scientifica e oggi presidente della UILDM di Bologna.

Le prossime "tappe" dovrebbero essere quelle di Padova, Roma e Torino - entro la fine del 2010 - e in conclusione del ciclo verrà prodotta una pubblicazione con il resoconto di tutti gli incontri. ■

e in alcuni individui possono progredire, interessando anche i gomiti e il rachide. Il quadro generale predominante è l'**atrofia**.

Evoluzione della patologia

Un'evoluzione più rapida è stata osservata **nei maschi rispetto alle femmine** su una popolazione di 530 pazienti da noi analizzata (Piluso G, Politano L, Aurino S et al, 2005, *The extensive scanning of the calpain-3 gene broadens the spectrum of LGMD2A phenotypes*, JMG, in stampa) e la causa di ciò non è nota. Si è ipotizzato che - come accade per altre patologie - gli estrogeni possano modulare il meccanismo d'azione della calpaina 3, ciò che dovrebbe essere tenuto presente per eventuali futuri trattamenti.

Benché il decorso sia inesorabilmente progressivo, l'età di esordio e l'età di perdita della deambulazione autonoma sono **variabili**. Lo stop della marcia avviene di solito tra gli 11 e i 28 anni successivi all'esordio della malattia. Il 50% dei pazienti è in carrozzina tra i 20 e i 30 anni, ma la perdita della deambulazione può verificarsi sia prima che dopo questa età. L'aspettativa di vita è normale.

Rara è la compromissione cardiaca, nonostante la calpaina 3 sia espressa in maniera consistente nel cuore fetale. Sono stati segnalati disturbi di conduzione cardiaca in due fratelli. Di solito, essendo questa una popolazione "adulta", può andare incontro alle malattie cardiovascolari proprie dell'età (ipertensione, malattie coronariche ecc.). La capacità vitale è in genere preservata e le funzioni cognitivo-intellettive sono normali. La CK è elevata (fino a 80 volte il valore normale), in particolare durante gli stadi iniziali della malattia e in fase preclinica (inferiore a 10 anni di vita).

La genetica

Il gene *CAPN3* si estende lungo una regione di 52.8 Kb ed è suddiviso in 24 esoni; viene trascritto in un RNA messaggero di 3.3 Kb sottoposto a *splicing* alternativo che dà origine a 9 isoforme diverse (Richard I et al, cit.). Codifica per un enzima proteolitico di 94 kDa, che è la calpaina 3 o p94, costituita da 821 aminoacidi.



Risultati incoraggianti

Qualche anno fa si è stabilita la fattibilità di una terapia genica anche per la calpainopatia

Quest'ultima ha quattro domini funzionali: il I e il III a funzione non nota, il II con funzione proteolitica [*degradazione delle proteine nell'organismo, N.d.R.*] e il IV con cinque motivi *EF-hands* in grado di legare il calcio. Presenta inoltre tre sequenze specifiche (NS, IS1 e IS2), implicate nella regolazione della sua funzione. Sembra che la calpaina 3 possa giocare un ruolo nei sistemi di trasduzione del segnale intracellulare ed essere coinvolta nel meccanismo dell'apoptosi.

Le mutazioni del gene *CAPN3* sono **eterogenee**. Al momento sono riportate più di 200 mutazioni causative associate al fenotipo LGMD2A, che interessano quasi tutti gli esoni del gene senza *hot spots* (punti caldi, preferenziali, di mutazione). A queste vanno aggiunte 45 nuove mutazioni identificate dal nostro gruppo di ricerca (Piluso G et al, cit.). E tuttavia l'85% di tutte le mutazioni descritte riguardano solo 9 esoni (1, 4, 5, 7, 10, 11, 13, 21 e 22).

La maggior parte delle mutazioni sono varianti private o limitate a particolari popolazioni. Così la mutazione R572Q è caratteristica dei pazienti dell'Isola di Réunion, la R769Q dell'isolato geografico degli Amish dell'Indiana del →

Nord, la 2362AG>TCATCT della popolazione basca e la 550delA dell'Est Europeo, suggerendo l'ipotesi di un "effetto fondatore".

La prevenzione primaria

Una volta individuata la mutazione responsabile della comparsa della patologia, sono possibili l'indagine molecolare, l'individuazione dei portatori silenti di mutazione genica tra i familiari di primo grado dell'affetto e - ove richiesta - la diagnosi prenatale di feto affetto, in caso di nuova gravidanza. Il rischio di ricorrenza della malattia, per una coppia che abbia già avuto un figlio affetto, è del **25% per ogni nuova gravidanza**.

Un soggetto affetto, invece, trasmette a tutti i propri figli il gene mutato e pertanto essi saranno tutti portatori silenti della malattia. Il rischio che un affetto possa a sua volta avere un figlio affetto è legato alla probabilità che si unisca a un

individuo portatore dello stesso difetto. Tale condizione si realizza più facilmente in caso di consanguineità o provenendo dallo stesso piccolo paese ("isolati geografici").

La diagnosi

Nei casi tipici la diagnosi può essere sospettata sulla base del quadro clinico. La conferma può ottenersi tramite indagine di *western blot*, che evidenzia un'assenza o una riduzione della banda di 94 kDa o mediante indagine molecolare. Ampi studi basati su analisi di *western blot* hanno mostrato un deficit parziale o totale di calpaina nel 28-33% dei casi (Fanin M, Fulizio L, Nascimbeni AC et al, 2004, *Molecular diagnosis in LGMD2A: mutation analysis or protein testing?*, Hum Mut 24:52-62). Tale dato è stato confermato molecularmente, con il riscontro di una mutazione causativa solo nel 56% dei casi.

Il nostro gruppo di ricerca ha identificato mutazioni nel gene CAPN3 nel 36% di pazienti italiani con fenotipo LGMD e grave coinvolgimento muscolare prossimale (Piluso et al, citato), confermando che il deficit di calpaina 3 rappresenta, anche nella nostra popolazione, la **prima causa di distrofia dei cingoli**.

La terapia

Non esiste al momento una terapia causativa per questa patologia e tuttavia, recentemente, è stata valutata la potenzialità dell'uso di vettori virali ricombinanti adeno-associati (**rAAV**) per la terapia genica in un modello murino [*di topo*, N.d.R.] di calpainopatia (Batoli M, Roudaut C, Martin S et al, 2006, *Gene Transfer in a Mouse Model of Limb-Girdle Muscular Dystrophy Type 2a*, Molecular Therapy, 13:250-9). I ricercatori riportano un'efficiente e stabile espressione transgenica nel muscolo, con ripristino dell'attività proteolitica e senza evidenti effetti tossici. La presenza dell'enzima ha prodotto un miglioramento delle caratteristiche istologiche del muscolo ed effetti a livello fisiologico, con una correzione dell'atrofia e recupero della forza muscolare.

Tali risultati sono **incoraggianti** in quanto stabiliscono la fattibilità di una terapia genica AVV mediata per il deficit di calpaina 3. ■

DEDICATO AI GENITORI

Abbiamo già pubblicato in **DM 167** (pp. 34-35) un approfondimento riguardante il **SAPRE**, servizio pubblico non associativo in forza presso la Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli Regina Elena di Milano, nato dalla volontà di un gruppo di genitori che avevano vissuto l'esperienza diretta, con il loro bambino, di una patologia neurologica altamente invalidante e senza possibilità di cura, come l'amiotrofia spinale di tipo 1.

Per l'occasione avevamo parlato con la coordinatrice **Chiara Mastella**, che proprio recentemente ha curato - insieme a **Giancarlo Ottonello** dell'Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione dell'Istituto Gaslini di Genova - il libro *SMA 1 abita con noi - Vademecum per una sostenibile vita quotidiana a casa*.

«Il testo - ha spiegato Mastella nel corso della presentazione di Milano - è rivolto a quei genitori che hanno visto la loro esistenza sconvolta da una diagnosi tanto crudele e che necessitano di un sostegno globale, morale e psicologico da una parte, più strettamente tecnico dall'altra». Per ricevere il libro e per altre informazioni: **tel. 02/55400823, sapre@policlinico.mi.it**. ■

Contarsi, ma non solo

Un **dettagliato censimento**, ma anche la possibilità - **iscrivendosi direttamente** - di diventare **parte attiva** nella lotta alla propria malattia: sono nati i **Registri dei Pazienti** con Malattie Neuromuscolari

Tra i primi obiettivi di **TREAT-NMD** - la rete europea nata nel 2007 per promuovere la ricerca e le iniziative sulle malattie neuromuscolari - vi era la creazione di *registri internazionali e banche dati* di pazienti, con la precisa finalità di facilitare le indagini epidemiologiche e gli studi terapeutici in modo omogeneo in tutti i Paesi europei.

Nei mesi scorsi, dunque, tramite la fondazione di una specifica Associazione ONLUS, è stato avviato in Italia il **Registro dei Pazienti con Malattie Neuromuscolari**, i cui partner - insieme a UILDM e Fondazione Telethon - sono l' AISLA (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica), l'Associazione Famiglie SMA (Atrofia Muscolare Spinale) e l'ASAMSI (Associazione per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili), con l'appoggio dell'AIM (Associazione Italiana Miologia).

Contarsi, ma non solo, anche conoscersi bene: sintetizzati in poche parole sono questi gli scopi dell'iniziativa, che cerca di rispondere per la prima volta in modo organico alla mancanza nel nostro Paese di una panoramica completa e dettagliata su quanti siano in Italia i malati neuromuscolari e sulle loro condizioni cliniche.

In questa prima fase si stanno già raccogliendo

do i dati anagrafici, genetici e clinici di persone affette da distrofia di **Duchenne** e di **Becker**, da **amiotrofia spinale** (SMA) e da **sclerosi laterale amiotrofica** (SLA), prevedendo in futuro di allargare la raccolta dei dati anche ad altre malattie neuromuscolari. E sono le stesse persone affette da queste patologie ad iscriversi direttamente al Registro che li riguarda, tramite il sito internet **www.registronmd.it** (Sezione *Registrati*). È per altro auspicabile il supporto di un familiare o di un medico di fiducia, possibilmente esperto di malattie neuromuscolari, se non la supervisione di uno specialista di riferimento, presumibilmente vicino a una **Sezione UILDM**.

«Siamo certi - hanno scritto recentemente a tutte le Sezioni UILDM il presidente nazionale **Alberto Fontana** e **Tiziana Mongini**, presidente della Commissione Medico-Scientifica - di poter contare sulla vostra collaborazione per far sì che tante persone possano d'ora in poi sentirsi sempre più partecipi della comunità dei pazienti e dei ricercatori, beneficiando di tutte le ricadute positive che il Registro consentirà loro di ottenere». ■

L'FSH MERITA ATTENZIONE

Nata per volontà di alcune organizzazioni di persone di tutta Europa colpite da distrofia facio-scapolo-omero-ale, l'Associazione **FSHD Europe** (sito internet: **www.fshd-europe.org**) ha come partner italiani la UILDM e Telethon ed è coordinata per il nostro Paese da **Fabiola Bertinotti**.

Per parlare di tale realtà, ma anche del Registro Nazionale per l'FSH (**www.fshd.it**; se ne legga in DM 169, pp. 46-47), la ricercatrice **Rossella Tupler** ha promosso per il **10 aprile a Modena** un incontro aperto ai pazienti e ai loro familiari cui, oltre a Bertinotti, parteciperanno per la UILDM **Alberto Fontana** e **Tiziana Mongini**, insieme ad altri noti specialisti medici del settore.

Un successivo incontro, rivolto al Centro-Sud d'Italia, verrà organizzato presumibilmente entro la fine del 2010. ■

FSH e attività sportiva

a cura di Stefano Borgato

Può un'attività fisica non agonistica e moderata accelerare la progressione di una distrofia facio-scapolo-omerale? Un interessante studio coordinato a Torino sembra proprio dimostrare che non sia così

Un interessante studio coordinato a Torino da **Liliana Vercelli** del Centro per le Malattie Neuromuscolari "P. Peirolò" - in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Modena e Reggio Emilia - riguarda l'attività sportiva, passata e presente, svolta dalle persone affette da **distrofia facio-scapolo-omerale** (FSH).

Quest'ultima, com'è noto, è la malattia ereditaria muscolare più frequente dopo la distrofia di Duchenne e quella miotonica di Steinert. Geneticamente determinata, con eredità *autosomica dominante*



Il nuoto

Risulta tra le attività sportive più praticate dalle persone con FSH

te (una persona affetta ha cioè una probabilità del 50% di trasmetterla ai propri figli, indipendentemente dal sesso), l'FSH esordisce in genere attorno ai vent'anni, coinvolgendo principalmente i muscoli orbicolari del volto, il cingolo scapolare e pelvico e i muscoli distali degli arti inferiori (quelli più lontani dall'asse centrale del corpo).

Il campione e i risultati

I pazienti selezionati nel corso dello studio sono stati **91** (53 donne e 38 maschi), tutti affetti da FSH con diagnosi geneticamente confermata ed età compresa fra i 15 e gli 85 anni (età media 49 anni).

Ebbene, è risultato che di fronte al **40,6%** di persone che non hanno mai praticato alcuna attività sportiva, il **59,4%** la pratica o l'ha praticata in passato. La percentuale di pazienti donne "sportive" è del 45,2%, quella degli uomini il 78,9%. Le discipline più "gettonate" sono state (o sono) la *palestra*, il *nuoto* e il *calcio*.

Conclusioni

Un primo dato appare significativo: i pazienti che hanno svolto o svolgono attività sportive lo fanno con percentuali simili a quelle della **popolazione generale**: nei primi, infatti, il gruppo dei "sedentari" corrisponde al 40,6% contro il 41% degli italiani.

Altro dato significativo, le caratteristiche genetiche della malattia dei "sedentari" rispetto a quella di chi ha praticato uno sport sono abbastanza simili, anche se, per questi ultimi, la malattia stessa esordisce prevalentemente nel **distretto coinvolto** dalla disciplina praticata (*palestra*, *nuoto* e *pallavolo*, principalmente per l'esordio al *cingolo superiore*; *palestra*, *calcio*, *sci* e *ciclismo* per il *cingolo inferiore*). E tuttavia, non sembra esserci un'evoluzione più rapida nei pazienti che svolgono attività sportiva rispetto a quelli "sedentari".

Quasi conseguentemente si può dire che alle persone affette da FSH non vada controindicata - anche ai fini dell'idoneità sportiva - l'attività fisica **non agonistica e moderata**, poiché non sembra esserci un peggioramento clinico rispetto chi svolge una vita sedentaria. Questo pur registrando che l'esordio della patologia può essere senz'altro associato allo sport praticato. ■

Questa è «fantamedicina»!

di Filippo Maria Santorelli e Luisa Politano

Se una **scoperta** che potrà avere preziose ricadute **contro l'infertilità** viene deformata dalla «**grande**» **informazione**, può succedere che si crei l'illusione di un suo utilizzo per la **cura delle malattie genetiche**

La recente scoperta di un gruppo di ricerca dell'Università di **Stanford** in California che alcuni geni umani sono in grado di modulare le prime fasi (e poi l'ulteriore sviluppo) delle cellule germinali (*ovociti e spermatozoi*), partendo da cellule staminali embrionali, ha aperto un grande dibattito a mezzo stampa, ma a nostro avviso completamente **inappropriato**.

In sostanza, il lavoro del gruppo californiano guidato da **Reijo Pera** ha caratterizzato la funzione di alcuni geni (*DAZL, DAZ, BOULE*), scoprendo nuovi meccanismi che promuovono la crescita e la divisione cellulare dei gameti umani. Nello studio i ricercatori hanno trattato le staminali embrionali umane con proteine note, per stimolare la formazione germinale e hanno iniziato ad "accendere" e "spegnere" vari geni nel mirino, per capire quale ruolo avessero nella formazione delle cellule riproduttive. In tal modo hanno scoperto che *DAZL* agisce precocemente, mentre *DAZ* e *BOULE*, regolano le fasi più avanzate dello sviluppo.

Indubbiamente la scoperta che i gameti umani possano essere isolati da cellule staminali totipotenti e poi crescere e maturare apre nuove conoscenze nella lunga lotta all'**infertilità**

(maschile e femminile). Laddove approfondito e confermato, il dato apre infatti la strada per consentire di avere figli a donne in menopausa precoce oppure di rendere padri coloro che sono sterili a seguito di cure contro il cancro o per cause tossiche. Al contrario, la scoperta è stata interpretata come la prima pietra per la procreazione umana non assistita da alcun genitore ("Bebè senza padre e madre"), creando attese e polemiche sul piano etico e scientifico.

Tale notizia, ingigantita dagli organi d'informazione, ha suscitato in tante coppie con problemi di patologie genetiche l'impressione di poter fare a meno di madre natura e che la scoperta potesse essere utilizzata per la cura delle malattie genetiche. In realtà la ricerca parla di produzione di cellule germinali a partire da cellule staminali - non di materiale genetico - per cui l'ipotesi di un "bebè orfano" resta "**fantamedicina**" di cui obiettivamente non si sentiva la necessità. ■

ENDOCRINOLOGIA E DUCHENNE

È stato raggiunto l'obiettivo che l'Associazione **Parent Project** si era posta in ottobre a **Firenze**, con il primo meeting internazionale dedicato agli **aspetti endocrinologici** della distrofia di Duchenne. Per quest'ultima malattia, infatti, pur non esistendo ancora una cura, il trattamento da parte di un'équipe multidisciplinare consente di migliorare le condizioni generali e quanto meno di raddoppiare le aspettative di vita.

Ebbene, l'**endocrinologia pediatrica** - per la quale sono arrivati in Toscana alcuni esperti a livello mondiale - è appunto uno degli aspetti di questo approccio multidisciplinare, che però fino ad ora non era stato condiviso ed elaborato dai clinici, dai pazienti e dai ricercatori che compongono la "comunità Duchenne". Il principale risultato dell'evento fiorentino è stato invece l'avvio di un **tavolo di studio**, che permetterà ora di indagare sui vari problemi endocrinologici legati alla patologia e all'uso dei farmaci ad essa relativi. ■

Dalla prevenzione all'**emergenza**

di Rosalia Chendi
Presidente della UILDM di Varese

Relatori di spessore e temi fondamentali: è stato un successo il convegno di **Busto Arsizio** dedicato al deficit ventilatorio, organizzato dalla UILDM di Varese per il quarantennale dalla propria **fondazione**

Si è tenuto il 26 settembre dello scorso anno all'Ospedale di **Busto Arsizio** (Varese) il convegno sul tema *Il deficit ventilatorio nei pazienti neuromuscolari: dalla prevenzione alla gestione dell'emergenza in terapia intensiva*, organizzato dalla **UILDM di Varese** in occasione del quarantennale dalla sua fondazione. Scopo dell'iniziativa è stato quello di migliorare e diffondere le conoscenze sulle malattie neuromuscolari, ancora troppo poco all'attenzione della scienza e della medicina, così come accade per tutte le malattie rare.

All'organizzatore del convegno **Carlo Bianchi** - che da decenni è medico consulente della UILDM di Varese - va il merito di avere convocato per quell'evento formativo alcuni importanti professionisti che si occupano di malattie neuromuscolari in Italia e all'estero nelle diverse specializzazioni: *rianimazione, broncopneumologia, fisiatria*.

Era presente ad esempio **Dominique Robert di Lione**, eminente rianimatore che da sempre si occupa di problemi respiratori acuti in queste malattie. È stato dunque trattato il tema dell'emergenza, cioè delle crisi respiratorie acute, che sono un evento possibile nel corso delle malattie neuromuscolari, ma grande rilievo è stato dato anche alle tecniche per prevenire tali eventi e in particolare a quelle di supporto alla tosse e all'eliminazione delle secrezio-

ni bronchiali tramite "in-exsufflazione".

Con la presenza di **Alberto Fontana**, presidente della UILDM, e di **Mario Melazzini**, presidente dell' AISLA (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica), si è inteso poi sottolineare il ruolo delle nostre Associazioni nel creare occasioni utili a diffondere le conoscenze scientifiche che possono migliorare lo stato di salute dei nostri soci e la loro qualità di vita.

Dal canto suo il direttore generale dell'Azienda Ospedaliera di Busto **Pietro Zoia** ha ribadito la disponibilità di tale struttura a sostenere questo percorso formativo, nell'ambito di malattie che richiedono grande conoscenza, oltre che intensa capacità di assistenza da parte delle strutture sanitarie a fianco delle famiglie.

Al convegno erano presenti specialisti del calibro di **Alberto Lissoni, Maurizio Grandi e Carlo Vittorio Landoni** - legati alla storia del Centro di

E DOPO LA DIAGNOSI?

Il momento della diagnosi, della comunicazione e della predisposizione di un percorso di sostegno è senz'altro determinante per affrontare correttamente l'approccio a una malattia neuromuscolare.

Su tale tema la **UILDM di Sassari** ha organizzato il 17 dicembre, nella propria città, un incontro in collaborazione con l'Ordine dei Medici locale e con l'Istituto di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Sassari, principalmente allo scopo di creare una rete di comunicazione tra pazienti, medici di base e pediatri. In tal senso si può dire che alcuni buoni "semi" siano stati certamente gettati.

Al seminario hanno partecipato **Gianni Marrosu** del Centro per la Diagnosi e la Cura delle Malattie Neuromuscolari di Cagliari, **Maria Antonietta Melis** del Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie dell'Università di Cagliari e **Antonella Pini**, neuropsichiatra infantile dell'Ospedale Maggiore di Bologna, oltre che presidente della UILDM felsinea e già segretario della Commissione Medico-Scientifica Nazionale UILDM. ■ **S.B.**

LA TENACIA CHE PAGA

Il nuovo **Centro di Riabilitazione** inaugurato a **Chioggia** (Venezia), che consentirà a numerose persone con patologie neuromotorie di utilizzare un servizio altrimenti possibile solo con lunghe trasferte, è il frutto di un lavoro di dieci anni svolto dalla UILDM locale, in sinergia con il Comune e l'ASL, senza dimenticare il fondamentale apporto della UILDM di Venezia, forte dell'esperienza maturata in anni di attività nel Centro Medico di Marghera.

La nuova struttura - che si avvale tra l'altro anche di alcuni particolari e avanzati **ausili**, quali una *cyclette* da utilizzare stando in carrozzina, con movimenti servoassistiti di gambe e braccia o una *bilancia* che consente comodamente di pesare le persone in carrozzina - si rivolgerà, a pieno regime, a circa **cinquanta persone** con patologie prevalentemente neuromotorie, «le quali - sottolineano dalla UILDM di Chioggia - non godevano di alcun tipo di trattamento riabilitativo sul nostro territorio, dovendo quindi eventualmente sottoporsi a trasferte di centinaia di chilometri settimanali». ■

S.B.

Costamasnaga (Lecco) - di **Massimo Corbo** e **Paolo Banfi** del nuovo Centro Clinico NEMO di Milano, di **Fabrizio Racca** e **Andrea Wolfler**, anestesisti che da anni si dedicano a studiare protocolli di trattamento degli eventi acuti nei bambini e negli adulti neuromuscolari. Numerosi, inoltre, sono stati gli iscritti *medici, fisioterapisti e infermieri* che hanno voluto approfondire una tematica rara e di difficile approccio, che richiede quindi maggiore studio per rispondere alle esigenze cliniche dei malati e per rendere loro possibile una migliore qualità di vita. È vero, si tratta di **“malattie rare”**, cioè poco frequenti, ed è proprio per questo che necessitano di attenzione, perché “poco conosciute” e “poco studiate”.

Sono state presentate infine anche diverse tipologie di percorsi di trattamento, sia in ambito ospedaliero che a livello territoriale e in particolare quelle del citato Centro NEMO di Milano e del territorio piemontese.

L'occasione è stata altresì propizia per far conoscere ai professionisti l'iniziativa di UILDM, AISLA, Telethon e altre Associazioni di malati con amiotrofia spinale (SMA), per creare un **Registro dei Pazienti con Malattie Neuromuscolari** [il tema viene trattato specificamente nelle pagine precedenti di questo giornale, N.d.R.]. L'obiettivo è quello di “contarci”, ma anche di dare alla società un dato numerico che possa consentire di “conoscere” per avere elementi precisi, necessari a una corretta programmazione dei servizi e per allocare le risorse là dove sono più necessarie,

sia in ambito sanitario che sociale.

Levento ha avuto il patrocinio della Provincia e dell'ASL di Varese, del Comune di Busto Arsizio e dell'Ambito Sociale dei Comuni della Valle Olona. Importante anche il contributo dei Lions Club di Laveno Mombello, di quelli riuniti nell'Associazione Mario Ravera di Busto Arsizio (Busto Host, Gorla Valle Olona, Castellanza Malpensa) e del Centro AIAS (Associazione Italiana Assistenza Spastici) di Busto, a dimostrare il legame della UILDM di Varese con il proprio territorio.

Hanno partecipato inoltre numerosi **Soci UILDM** e alcuni giocatori degli **Skorpions Varese**, campioni d'Italia di wheelchair hockey. La soddisfazione è stata generale. ■



UILDM VARESE

Associazioni e specialisti

Il tavolo dei relatori al Convegno di Busto Arsizio del 26 settembre 2009