

## Quel «salto» dell'esone

di Sonia Messina

Unità Operativa Complessa di Neurologia e  
Malattie Neuromuscolari, Policlinico di Messina

Si chiama «**DMD 114044**» la ricerca che sta coinvolgendo **diciannove Paesi** e cinque centri in Italia, per mettere alla prova una tecnica **innovativa** che converta la distrofia di Duchenne in una forma **meno grave**

**C**om'è ormai noto, la distrofia muscolare di **Duchenne** - malattia genetica che coinvolge 1 su 3.500 maschi - è causata da mutazioni nel gene che codifica per la proteina muscolare detta



### Jon Hastie

Trentenne, inglese, sta ultimando il film *A Life Worth Living*, sulla sua vita con la distrofia di Duchenne

*distrofina*. Tale gene è composto da settanta **esoni**, sorta di “mattoncini” che compongono la struttura del gene stesso. Le mutazioni più frequenti sono le *delezioni*, cioè l'assenza di uno o più esoni o “mattoncini”. Ciò impedisce alla cellula di produrre la proteina distrofina, che infatti è assente a livello muscolare.

È noto anche che oggi sono molti gli approcci terapeutici nella Duchenne, volti a limitare il processo distrofico e a incrementare i processi di rigenerazione muscolare. Attualmente, una delle terapie più promettenti è quella detta dell'**exon skipping**, letteralmente “salto dell'esone”, tecnica innovativa, che agisce direttamente a livello dell'RNA messaggero [tipo di RNA che codifica e porta informazioni durante la trascrizione dal DNA ai siti della sintesi proteica, per essere sottoposto alla traduzione, N.d.R.].

La molecola che viene iniettata a livello sottocutaneo è un *oligonucleotide antisense* capace di “far saltare” la delezione e di permettere la produzione di una distrofina più corta, ma funzionante, convertendo un quadro di distrofia di Duchenne nella forma meno grave, la distrofia di **Becker**.

La maggior parte degli studi è volta allo *skipping* (“salto”) dell'**esone 51**, poiché permette di trattare le mutazioni più frequenti nei pazienti con Duchenne. La molecola utilizzata, *PRO051/GSK2402968*, ha già mostrato - in studi preclinici e clinici di fase I e II - la sicurezza e l'efficacia, quest'ultima valutata come incremento dell'espressione della distrofina nelle fibrocellule muscolari.

### Caratteristiche del trial

Ad oggi sono ben **diciannove** i Paesi impegnati nello studio clinico *DMD 114044*, che è un trial di **fase III** [quella necessaria a verificare su larga scala i dati emersi nella fase precedente della sperimentazione, con una più accurata determinazione dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità. Per un approfondimento sui trial clinici, rimandiamo all'ampia trattazione curata da Filippo Maria Santorelli in *DM 174*, pp. 40-42, N.d.R.], randomizzato in doppio-cieco e controllato con placebo, allo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia della molecola

GSK2402968 in centottanta soggetti deambulanti affetti da distrofia di Duchenne, con mutazione in cui lo skipping dell'esone 51 è in grado di ripristinare il quadro di lettura.

I pazienti inclusi, di età superiore ai 5 anni, in grado di completare il test definito *6-minute walking distance* (6MWD), senza grave deficit della funzione cardiaca, ricevono settimanalmente una somministrazione sottocutanea di GSK2402968 alla dose di 6 mg/kg.

Tra i criteri di esclusione - oltre a patologie epatiche e renali - vi è la concomitante assunzione di altri farmaci (idebenone, coenzima Q10, anticoagulanti; antiaggreganti), eccetto gli **steroidi** iniziati almeno sei mesi prima dell'inclusione.

#### Cinque centri italiani

Lo studio clinico, della durata di cinquantadue settimane - circa un anno, dunque -, si propone come principale obiettivo di valutare l'efficacia della molecola GSK2402968 rispetto al placebo, espressa come miglioramento delle capacità funzionali verificate mediante prove temporizzate e in particolare tramite la distanza percorsa al

6MWD test, considerato il test principale di valutazione delle performance motorie.

Tra gli altri obiettivi del trial (*outcome secondari*) rientrano: la sicurezza e la tollerabilità del farmaco - testate con frequenti controlli ecocardiografici ed esami di laboratorio -, la valutazione della concentrazione ematica della molecola e la differenza nella qualità di vita tra pazienti trattati con GSK2402968 e placebo.

Cinque centri in Italia (Policlinico di **Milano**; Genetica Medica di **Ferrara**; Policlinico Gemelli di **Roma**; Ospedale Bambin Gesù di **Roma**; Policlinico di **Messina**) sono già da mesi al lavoro con il trial DMD114044, ma l'arruolamento di nuovi pazienti può essere ancora possibile in queste settimane.

Lo studio si concluderà tra circa un anno, intorno agli inizi del 2013, e saranno già disponibili i risultati preliminari negli ultimi mesi dell'anno in corso. Si prevede inoltre che nelle prossime fasi, gli studi clinici con GSK2402968 possano essere estesi a **pazienti non deambulanti** che mostrino una mutazione compatibile con lo skipping dell'esone 51. ■

## TEST PER UN FARMACO PIÙ TOLLERABILE

È nata da studi preclinici finanziati da **Telethon** ed è stata condotta in collaborazione tra il gruppo diretto da **Emilio Clementi** dell'Università di Milano e quello dell'Unità Neuromuscolare dell'IRCCS Medea di Bosisio Parini (Lecco), coordinato da **Grazia D'Angelo**. Si tratta di una sperimentazione volta a trovare una via farmacologica meno invasiva - rispetto ai corticosteroidi - nel portare a un efficace rallentamento della degenerazione muscolare ed essa ha ottenuto dapprima buoni risultati sul modello animale e ora si sta rivelando **ben tollerata** anche da trentacinque pazienti adulti affetti da distrofia di Duchenne, di Becker e dei cingoli.

Era già noto che il *nitrossido* agisce sul muscolo scheletrico con diverse funzioni protettive e di incremento della disponibilità di energia e tuttavia, considerato l'aspetto infiammatorio presente nel tessuto muscolare distrofico, esso, da solo, non si era mai dimostrato efficace. I ricercatori hanno quindi valutato la possibilità di associare a un "donatore di nitrossido" (*isosorbide dinitrato*), un antinfiammatorio non steroideo (*ibuprofene*). «È ancora presto - sottolinea **Clementi** - per dire se questo approccio sarà altrettanto efficace nell'uomo come lo è stato nell'animale e tuttavia i dati di sicurezza e tollerabilità nell'uomo sono già una solida base da cui partire».

Da segnalare che lo studio è stato condotto con il sostegno economico dell'IRCCS Medea, dell'Associazione Parent Project e della Comunità Europea (Progetto *Endostem*), coinvolgendo anche ricercatori dell'Università Milano Bicocca e dell'IRCCS San Raffaele di Milano. ■

## Un **registro** rinnovato

È assai **utile** - per tutte le persone affette da Duchenne, Becker, **SMA**, Charcot-Marie-Tooth o SLA - iscriversi al **rinnovato Registro** dei Pazienti con Malattie Neuromuscolari, prezioso **strumento nato nel 2009**

**N**ato nel settembre del 2009, il **Registro dei Pazienti con Malattie Neuromuscolari** raccoglie dati anagrafici, genetici e clinici di persone con malattie neuromuscolari, per ordinare e aggiornare al meglio tali informazioni, portando a una migliore conoscenza di queste patologie e accelerando al tempo stesso lo sviluppo di nuovi trattamenti.

Più nel dettaglio, si può dire che il Registro sia uno strumento assolutamente prezioso per *pazienti, ricercatori e clinici*, dagli obiettivi quanto mai concreti, quali favorire l'inserimento delle persone con patologie neuromuscolari in **studi clinici** che sperimentino nuove terapie - sia italiani che internazionali - ma anche fornire un supporto a iniziative finalizzate all'implementazione di standard ottimali di **diagnosi e assistenza**.

L'iniziativa ha preso avvio dall'alleanza tra la

UILDM, l'**AISLA** (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica), l'**ASAMSI** (Associazione per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili), **Famiglie SMA** e recentemente anche **ACMT-RETE** (Associazione Charcot-Marie-Tooth-RETE), insieme alla Fondazione **Telethon**.

Da qualche settimana, il sito internet del Registro ([www.registronmd.it](http://www.registronmd.it)) si presenta con una nuova veste grafica e contenuti aggiornati. Alcune pagine illustrano le finalità dell'iniziativa, danno informazione sulla gestione dei dati raccolti e descrivono le iniziative internazionali cui il Registro Italiano è associato. Si può inoltre accedere a pagine dedicate, che visualizzano le informazioni pertinenti ad ogni singola patologia.

Il sito costituisce lo strumento fondamentale per consentire a chiunque sia affetto da *atrofia muscolare spinale (SMA)*, *distrofia di Duchenne (DMD)*, di *Becker (BMD)*, *malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT)* e *sclerosi laterale amiotrofica (SLA)* - queste sono infatti le patologie finora interessate dal Registro - di **isciversi**, utilizzando le istruzioni contenute nel sito stesso. Ciò consentirà di sentirsi partecipi della comunità dei pazienti e dei ricercatori, diventando **parte attiva** nella lotta contro la propria malattia e beneficiando di tutte le ricadute positive che il Registro consentirà di ottenere.

Da non dimenticare, infine, che tutti i dati vengono gestiti in accordo con la regolamentazione sulla sicurezza e che il Registro è iscritto a quello del Garante della Privacy. ■

### DATI SULLE MITOCONDRIALI

È stato presentato in dicembre, durante un convegno a Pisa, il **Registro Nazionale delle Malattie Mitocondriali**, frutto di un progetto finanziato da Telethon, avviato nel 2010.

L'obiettivo era quello di creare una rete nazionale tra undici centri clinici italiani, per disegnare e validare un archivio dati clinico e laboratoristico. Il progetto è stato coordinato da **Gabriele Siciliano** dell'Università di Pisa, già vicepresidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM, e all'iniziativa ha collaborato anche l'Associazione **Mitocon**.

Le malattie mitocondriali, lo ricordiamo, sono un gruppo eterogeneo di patologie ereditarie causate da alterazioni nel funzionamento di particolari "organelli cellulari", detti appunto mitocondri. ■ **C.N.**

## Un **nuovo** punto di **referimento**

La prima «**duplicazione**» del modello promosso dal Centro Clinico **NEMO** di Milano sta per diventare realtà: dovrebbe infatti **avviare** le proprie attività nell'estate prossima il Centro Clinico **NEMO SUD di Messina**

**V**enti posti letto, due di day hospital e alcuni ambulatori, con una metodologia di intervento di tipo multidisciplinare, in sinergia con il Dipartimento di Neurologia e Malattie Neuromuscolari del Policlinico di Messina. Il tutto in regime di convenzione con il Servizio Sanitario Nazionale, occupando circa quaranta unità, tra medici, infermieri e fisioterapisti, che si formeranno nel Centro "gemello" di Milano.

Continuiamo dunque a seguire il percorso del **Centro Clinico NEMO Sud** di Messina, che nell'estate dello scorso anno - come avevamo riferito in DM 174 (p. 47) - aveva visto la nascita della **Fondazione Aurora**, ente preposto a curare la gestione della nuova struttura, che insieme alla **UILDM**, annovera tra i propri Soci Fondatori l'**AISLA** (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica), la **Fondazione Telethon**, il **Policlinico "Martino"** e l'**Università di Messina**, con il pieno supporto della **Regione Siciliana**.

Oggi si può dire che l'avvio operativo del Centro - che sarà ospitato al quarto piano del Padiglione B del Policlinico - si collocherà presumibilmente nella prossima estate.

All'inizio di febbraio, frattanto, il presidente nazionale della **UILDM Alberto Fontana** si è

recato nella città siciliana, per partecipare al Consiglio dei Fondatori di Aurora, incontrando **Giuseppe Pecoraro**, direttore generale del Policlinico, **Giuseppe Vita**, direttore dell'Unità Operativa Complessa di Neurologia e Malattie Neuromuscolari del Policlinico stesso, **Rita De Pasquale**, prorettore dell'Ateneo messinese, **Sonia Messina**, neurologa che fa parte anche della Commissione Medico-Scientifica **UILDM** e **Nino Caminiti**, consulente della Fondazione. Erano presenti anche il presidente della **UILDM** di Messina **Antonino Carbone** e quello della **UILDM** di Catania **Andrea Lombardo**.

«Con l'inaugurazione del Centro Clinico **NEMO SUD** - ha ribadito **Giuseppe Pecoraro**, riprendendo concetti espressi già in occasione della nascita di Aurora - il Policlinico di Messina accrescerà la propria offerta di servizi ad alta specializzazione, coerentemente con la sua mission di coniugare assistenza e ricerca, e la nostra città diventerà il centro di una rete di riferimento per tutte le strutture sanitarie del Mezzogiorno».

Ancora pochi mesi di attesa, dunque, e finalmente si potrà contare sul primo esempio riuscito di "duplicazione" del modello avviato nel 2007, con il Centro **NEMO** di Milano. ■



### **Aurora**

Luglio 2011: nasce la **Fondazione** che gestirà il **Centro Clinico NEMO SUD**

## Linee guida comuni

a cura di Stefano Borgato

Questo **serve**, secondo la Commissione Medico-Scientifica **UILDM**, per riuscire ad ottenere **in ogni Regione** - guardando alle specifiche situazioni locali - percorsi di cura reali in ambito di **malattie neuromuscolari**

**T**re incontri - a **Milano, Napoli e Roma** - la partecipazione di **trentasette Sezioni** (Ancona, Arezzo, Bareggio, Bergamo, Brescia, Bologna, Caserta, Catania, Cicciano, Cittanova, Como, Firenze, Forlì, Lecco, Legnano, Martina Franca e Brindisi, Mazara del Vallo, Milano, Modena, Monza, Napoli, Omegna, Padova, Pavia, Pescara, Pordenone, Ravenna, Reggio Emilia, Rimini, Roma, Saviano, Sondrio, Udine, Varese, Venezia, Verona e Vicenza), una base di lavoro costituita dal



CLAUDIO DE ZOTTI

### Paolo Banfi

Dal 2011 è presidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM

documento conclusivo espresso nel 2010 dalla Consulta delle Malattie Neuromuscolari e dal successivo **Accordo** sancito il 25 maggio 2011 in Conferenza Stato-Regioni, riguardante la *Presa in carico globale delle persone con Malattie neuromuscolari e malattie analoghe dal punto di vista assistenziale*: questo, in sintesi, il lavoro svolto negli ultimi mesi dalla **Commissione Medico-Scientifica UILDM**, che successivamente ne ha tratto le conclusioni, decidendo quali saranno i prossimi passi. Ma andiamo per ordine.

### Il dialogo e la condivisione

Innanzitutto un dato è particolarmente degno di nota: tutte le Sezioni coinvolte hanno espresso grande apprezzamento per questo tipo di iniziative, a dimostrazione che «la strada del dialogo e della condivisione con le specifiche esigenze di ciascuno è quella giusta», come ha sottolineato **Paolo Banfi**, presidente della Commissione. Tutti, infatti, hanno potuto esporre le proprie problematiche - avvertendo la vicinanza della Commissione - con un tratto comune, emerso soprattutto nell'incontro di Napoli (cui erano state invitate le Sezioni di Calabria, Campania, Puglia e Sicilia), ovvero la **carezza di assistenza socio-sanitaria**, per le persone affette da malattie neuromuscolari, e soprattutto l'incertezza che accompagna il paziente dopo le dimissioni dal centro di riferimento per la diagnosi.

Altro problema evidenziato più in generale è stato quello della mancanza di coordinamento a **livello regionale** - sia in ambito istituzionale che associativo - ciò che potrebbe rendere assai difficile la concreta applicazione dell'Accordo siglato in Conferenza Stato-Regioni, già di per sé penalizzato dal fatto di dover essere un intervento "a costo zero".

### Cure coordinate e continuate

Vale la pena, a questo punto, ritornare ai "cardini" di quell'Accordo, per come li aveva efficacemente sintetizzati **Luisa Politano**, vicepresidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM (coordinatrice dell'incontro di Napoli, insieme a **Maria**

**Elena Lombardo**): «Nelle intenzioni della Consulta (e dell'Accordo), il percorso per l'assistenza a un malato neuromuscolare dovrebbe articolarsi su tre livelli: *Centri di Riferimento* per la diagnosi e la certificazione; *Centri di Riabilitazione*, come punto di congiunzione tra Centro di Riferimento Diagnostico e Territorio, per l'individuazione della rete territoriale più idonea al paziente; *Territorio*, per la soddisfazione dei bisogni del paziente».

Questo nelle (ottime) intenzioni, mentre la realtà attuale - purtroppo - è spesso ben diversa, soprattutto in alcune zone del nostro Paese. «Ciò che ci è sembrato più importante - hanno rilevato nella loro relazione finale i coordinatori dell'incontro di Milano (**Paolo Banfi**, **Angela Berardinelli**, **Nadia Cellotto** e **Giancarlo Garuti**) - è la necessità di disegnare percorsi assistenziali condivisi con le **ASL**, in modo che sia innanzitutto sancito il diritto di cura coordinato e continuato e che esso non si configuri come qualcosa di estemporaneo». Un lavoro, questo, da condurre in parallelo a un altro, ovvero - come hanno scritto **Filippo Maria Santorelli** e **Federico Sciarra**, coordinatori dell'incontro di Roma, raccogliendo le impressioni di numerose Sezioni - «la necessità di far sentire maggiormente la voce dalla UILDM - anche con un maggior numero di associati tra i pazienti neuromuscolari - sia a livello di Direzioni Sanitarie Locali che dei politici regionali, magari sfruttando meglio le sinergie con altre Associazioni».

### Serve un lavoro comune

Come accennato inizialmente, la Commissione ha valutato in seguito gli esiti degli incontri di novembre, arrivando ad alcune conclusioni operative, riassunte sostanzialmente così: «L'idea è quella di progettare delle **linee guida generali**, condivise con tutte le Sezioni UILDM d'Italia e basate in primo luogo sull'Accordo fissato nel 2011 in Conferenza Stato-Regioni. In sostanza, presentandoci alle varie Istituzioni sanitarie, dovremo discutere in ogni sede regionale una presa in carico globale delle persone con malattie

neuromuscolari, per ottenere, in base alle specifiche realtà locali, **percorsi di cura reali** e non di facciata, senza per altro dimenticare la difficile realtà economica attuale». Significativa anche la conclusione: «Fino ad oggi, in questo ambito, le Sezioni - pur riconoscendo una matrice comune - hanno lavorato per lo più **in autonomia**, in relazione alle risorse locali e alle diverse situazioni. Dobbiamo dunque uscire da questo schema e lavorare insieme perché solo così otterremo dei risultati».

La prima bozza di quelle linee guida, dunque, verrà presentata il **25 maggio** a **Lignano Sabbiadoro** (Udine), durante le Manifestazioni Nazionali UILDM e nel frattempo la Commissione Medico-Scientifica ha anche richiesto alla Direzione Nazionale dell'Associazione di poter contare - ai fini di una migliore operatività - su un **referente UILDM** con cui confrontarsi per ogni Regione. ■

### DEDICATO ALLE NEGLETTATE

Si è chiusa in febbraio la prima edizione del nuovo bando *Telethon Exploratory Projects*, dedicata alle «malattie muscolari di origine genetica sinora **neglette** dal punto di vista della ricerca», come viene riferito dalla Fondazione Telethon. Si tratta di «progetti, della durata di un anno e dal budget limitato a 50.000 euro, che possono consentire ai ricercatori di validare nuove idee o di verificare l'applicabilità di metodi e concetti già sperimentati su altre patologie anche a patologie muscolari genetiche di cui fino ad oggi la ricerca internazionale non si è occupata».

Soddisfazione è stata espressa da **Alberto Fontana**, presidente nazionale UILDM, secondo il quale, «per alcune malattie muscolari non sono in corso ricerche mirate che facciano intravedere un progresso verso la cura. La UILDM, però, è costituita anche da persone affette da queste patologie ad oggi **meno studiate** e il bisogno di vedere l'eccellenza della ricerca Telethon applicata ad esse è la base su cui si fonda la speranza di avere un giorno una cura». ■

C.N.

# Si **testa** un **farmaco** per la **SMA**

a cura di Paolo Pisano  
Responsabile del sito [www.ricercasma.it](http://www.ricercasma.it)

Accade negli **Stati Uniti**, dove grazie all'interazione tra **ricercatori di base**, famiglie, medici e industria, è partita la **prima fase** di un trial rivolto specificamente alla causa dell'**amiotrofia spinale**

**U**no studio clinico di fase I con il farmaco denominato *ISIS-SMNRx* è stato recentemente avviato negli Stati Uniti, in una serie di pazienti con **amiotrofia spinale** (SMA), come annunciato dall'azienda Isis Pharmaceuticals. L'obiettivo è quello di trattare tutti i tipi di SMA, alterando lo *splicing* [processo di maturazione del trascritto primario dei geni discontinui, N.d.R.] del gene *SMN2*, per arrivare a una maggiore produzione della proteina *SMN* - quella da cui deriva la malattia - completamente funzionale.

## La strategia attuata

«La causa genetica della SMA - sottolinea **Darryl De Vivo**, condirettore del Centro Motor Neuron, presso il Columbia University Medical Center - è ben conosciuta, ma non ci sono ancora efficaci terapie contro la malattia. Attualmente, infatti, il trattamento è del tutto sintomatico e si concentra sul mantenimento della forza muscolare e della funzionalità polmonare, con terapia fisica e ventilazione assistita. Un farmaco come *ISIS-SMNRx* si rivolge in modo specifico alla **causa** della malattia e potrebbe ripristinare la funzione respiratoria, migliorando significativamente quella motoria».

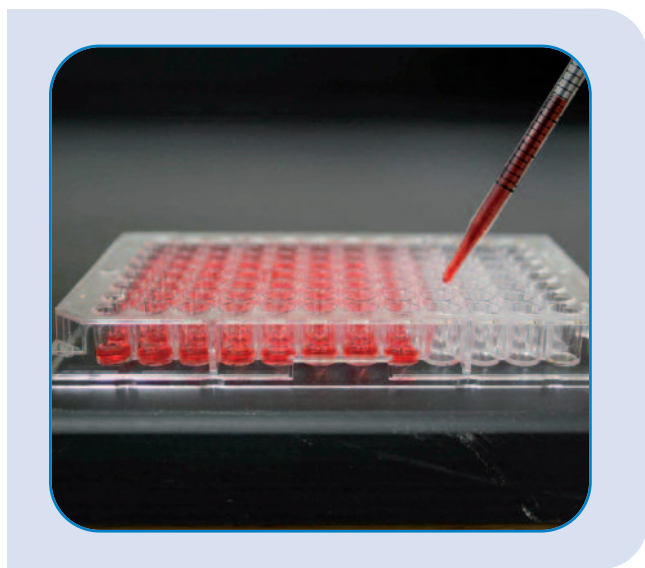
«La nostra strategia - spiega poi **Adrian Krainer** del Laboratorio Cold Spring Harbor di New York

- si basa su un semplice e potente *metodo antisense*, che aumenta i livelli di proteina *SMN*, correggendo lo *splicing* anomalo dell'RNA. Finora, lavorando con Isis, siamo riusciti a reindirizzare lo *splicing* per aumentare la produzione funzionale di *SMN*, ottenendo nel modello animale - sia con lieve che con grave forma di SMA - un marcato miglioramento del decorso della malattia».

«*ISIS-SMNRx* - conclude **Frank Bennett**, vicepresidente della Ricerca presso Isis - è il nostro primo farmaco ad intervenire nello *splicing* dell'RNA, tentando di aumentare la produzione di una proteina normale. Inizialmente lo valuteremo in dose singola su bambini affetti da SMA, passando poi a dosi multiple nei nostri studi di fase I e infine, in studi di fase II, sempre su bambini affetti da SMA, inclusi quelli con SMA di tipo I».

## Per riempire il vuoto terapeutico

Come per ogni studio di **fase I**, quello di cui si parla sarà volto a valutare la *sicurezza*, la *tollerabilità* e il *profilo farmacocinetico* del medicinale, in bambini affetti da SMA di età compresa tra 2 e 14 anni, che sono clinicamente stabili. In particolare *ISIS-SMNRx* sarà somministrato per via intratecale, con una singola iniezione direttamente nel fluido cerebrospinale, ricordando anche che la somministrazione intratecale di un altro farmaco anti-



senso, ISIS-SODIRx, ha dimostrato di essere sicura e ben tollerata in un studio di fase I in pazienti con sclerosi laterale amiotrofica (SLA), altra malattia del motoneurone.

«La SMA - ricorda **Karen Chen**, direttore scientifico presso l'americana SMA Foundation - è una malattia devastante e i bambini che ne sono affetti spesso non raggiungono mai le tappe più semplici della vita, quali camminare, strisciare e mettersi a sedere. Molti poi, nelle forme più gravi, non vivono abbastanza per raggiungere l'asilo, mentre nei casi più lievi, con la crescita si perdono progressivamente le capacità acquisite. Oltre alla perdita della funzione motoria, infine, i pazienti SMA, giovani e anziani, sono a rischio di tragiche conseguenze di semplici infezioni respiratorie. Si può ben capire, quindi, perché guardiamo a questo trial clinico come a un'iniziativa quanto mai importante, per poter finalmente riempire il vuoto terapeutico che riguarda questa malattia e trasformare le speranze e il futuro di migliaia di pazienti e famiglie».

#### Ottimismo e cautela

C'è soddisfazione, quindi, confermata anche dalle parole di associazioni come **Families of**

**SMA**, il cui presidente **Kenneth Hobby** ha dichiarato: «Siamo molto lieti di vedere che un trattamento farmacologico - potenzialmente in grado di modificare il decorso della malattia - sia arrivato agli studi clinici sui pazienti SMA. La nostra Associazione lavora da molto tempo per raggiungere l'obiettivo di trasferire terapie specifiche per la SMA dal laboratorio alla clinica e ora questo sta diventando possibile, grazie a una stretta interazione tra ricercatori di base, famiglie, medici e industria». Dal canto suo, **Valerie Cwik**, vicepresidente della Ricerca dell'MDA (Muscular Dystrophy Association), ha aggiunto: «Vediamo una reale promessa nelle strategie terapeutiche volte ad aumentare la produzione della proteina SMN e per questo siamo molto contenti che Isis Pharmaceuticals abbia iniziato lo studio di fase I con il suo farmaco antisense nei bambini affetti da SMA».

Un ottimismo che condividiamo, ma che naturalmente va controilanciato da un'**analogia cautelata**, in quanto - come si è detto - siamo solamente alla fase I e un po' di tempo dovrà ancora passare, prima di poter valutare la reale efficacia del farmaco testato. ■

### UTILE SCHEDA PER IL 118

È stato recentemente redatto da **Famiglie SMA** (Genitori per la ricerca sull'Atrofia Muscolare Spinale), Associazione partner della UILDM, un importante e utile documento, per gestire al meglio le situazioni di emergenza che prevedono l'intervento del Servizio 118 e che coinvolgono i bimbi affetti da SMA (il documento è disponibile nel sito internet **www.famiglie.sma.org**). Si tratta della *Scheda sanitaria ed anagrafica Bambino con Bisogni Sanitari Speciali affetto da SMA*, elaborata da **Angelo Giusto**, ufficiale medico che collabora con il 118, insieme a **Giancarlo Ottonello**, anestesista e rianimatore componente del Comitato Scientifico di Famiglie SMA e con l'assenso del Comitato stesso.

La scheda - giudicata con favore anche dalla Commissione Medico-Scientifica UILDM - è divisa nelle seguenti parti: "Dati anagrafici del bambino e dei Caregivers di riferimento"; "Sanitari di riferimento e Centrale 118 competente"; "Dati clinici"; "Ventilazione/Uso di apparecchiature salvavita"; "Dati per il trattamento"; "Appendice con: Decalogo per l'intervento in emergenza dei soccorritori del servizio 118, in caso di scompenso respiratorio nel bambino affetto da SMA (atrofia muscolare spinale) e in trattamento con ventilazione meccanica domiciliare in maschera".

Oltre ad auspicarne la massima diffusione possibile - ciò che anche la UILDM ritiene opportuno - l'Associazione Famiglie SMA, per tramite della presidente **Daniela Lauro**, si dichiara disponibile a ricevere ogni eventuale suggerimento o contributo, utile a migliorare il documento. ■ **S.B.**



# La **distrofia** di Emery-Dreifuss

di Luisa Politano

Servizi di Cardiologia e Genetica Medica  
Seconda Università di Napoli

La **prima parte** di un approfondimento dedicato a questa **distrofia**, descritta per la prima volta nel 1966, e dalle caratteristiche molto **eterogenee**, a seconda del gene e della mutazione **che la provocano**

**L**a distrofia muscolare di **Emery-Dreifuss** (EDMD) - così chiamata in omaggio ai clinici che per primi l'hanno descritta nel 1966 - è una patologia ereditaria caratterizzata dalla presenza di: a) precoce insorgenza di retrazioni a carico dei gomiti, delle anche e della colonna cervicale; b) compromissione e debolezza dei muscoli omeroperoneali; c) coinvolgimento cardiaco, rappresentato da patologie del sistema di conduzione, quali blocchi cardiaci e/o aritmie (*paralisi atriale*).

## Genetica della malattia

Nella prima grande famiglia descritta da Emery e Dreifuss nel 1966, erano colpiti solo soggetti di sesso maschile, per cui fu ipotizzata una trasmissione ereditaria legata al  **cromosoma X**, in base al quale le madri portatrici del difetto su uno dei due cromosomi X lo trasmettono al 50% dei figli maschi. Si deve quindi a **Daniela Toniolo** e al suo gruppo il merito di avere individuato, nel 1994, sul braccio lungo del cromosoma X (in posizione Xq28), il gene responsabile di tale patologia, chiamato *EDM* o *STA*, che codifica per una proteina di peso molecolare 29 kD, denominata **emerina** in onore del suo scopritore.

Pochi anni dopo, due gruppi indipendenti di ricerca riportarono che l'emerina è ubiquitariamente espressa in tutte le cellule e localizzata all'interno

della membrana nucleare, diversamente da tutte le altre proteine muscolari fino ad allora descritte. Fu pertanto chiaro ben presto che non tutti i pazienti con quadro clinico di Emery-Dreifuss presentavano mutazioni nel gene EDM e che quindi **altri geni** dovessero essere chiamati in causa, con meccanismi di trasmissione diversi dall'X-linked, anche perché, nel frattempo, erano state descritte numerose famiglie con *pattern [modello, N.d.R.]* di trasmissione autosomica, sia dominante che recessiva.

Nel 1999, quindi, **Gisèle Bonne** identificò un secondo gene sul braccio corto del cromosoma 1 (1q2.1), il gene *LMNA A/C*, responsabile delle forme autosomiche di Emery-Dreifuss, il quale codifica per due proteine - le **lamine A e C** - componenti della lamina nucleare, che interagiscono direttamente con l'emerina.

Mutazioni nel gene LMNA danno origine a un ampio spettro clinico di patologie, quali la cardiomiopatia dilatativa associata a difetti del sistema di conduzione (*CMD1A*), una forma di distrofia dei cingoli con difetti della conduzione atrio-ventricolare (*LGMD1B*), una forma di lipodistrofia parziale familiare (*FPLD*), una forma recessiva di neuropatia periferica (*CMT2B1*) e la displasia acro-mandibolare (*MAD*).

## Il quadro clinico

Il quadro clinico della distrofia di Emery-Dreifuss è estremamente **eterogeneo**, a seconda del gene e della mutazione che l'hanno provocata. In pratica possiamo distinguere un fenotipo ad espressione muscolare e cardiaca - tipico dell'Emery-Dreifuss da difetto di emerina - e un quadro clinico più eterogeneo (con fenotipo variabile), di volta in volta caratterizzato dalla prevalente espressione muscolare, dal coinvolgimento misto muscolare e cardiaco, dalla prevalente espressione cardiaca o dalla presenza di ipercemia isolata, nell'Emery-Dreifuss da difetto di lamina A/C. A questi si è aggiunto recentemente un ulteriore fenotipo, sia muscolare che cardiaco, ad esordio infantile.

## Emerinopatia

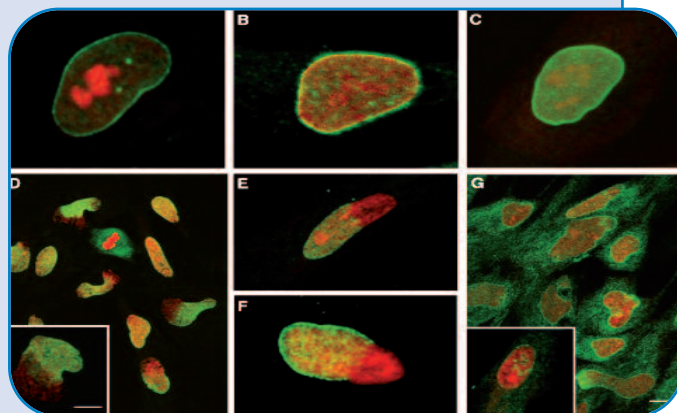
Al suo esordio, la distrofia di Emery-Dreifuss da difetto di emerina può presentarsi con il quadro cli-

nico di una distrofinopatia di **Becker**, con lenta evoluzione del coinvolgimento muscolare, prevalentemente a carico dei muscoli omero-peroneali. Se ne differenzia, invece, per la precoce insorgenza - molto prima della debolezza muscolare - di retrazioni a carico dei gomiti e delle anche e per la rigidità del collo e del rachide in toto (*rigid spine*), che compaiono di solito nella prima decade di vita. Con l'avanzare dell'età, poi, la mobilità dei pazienti è nettamente limitata, ma la maggior parte di essi conserva a lungo la deambulazione autonoma. In età adulta può esserci una stabilizzazione dell'interessamento muscolo-scheletrico.

Il **coinvolgimento cardiaco** conseguente all'assenza di emerina a livello del cuore è caratterizzato dalla precoce insorgenza - di solito all'inizio della seconda decade di vita - di **bradicardia**, con evoluzione verso la paralisi atriale o il blocco atrio-ventricolare. Ne consegue la necessità di impianto di *pace-maker*, per prevenire la morte improvvisa cardiaca. Va detto infine che l'evoluzione verso la cardiomiopatia dilatativa - caratteristica delle distrofinopatie - è tardiva e piuttosto rara.

### Laminopatia

Come già accennato, la distrofia di Emery-Dreifuss da difetto di lamina A/C può presentarsi con differenti quadri clinici: distrofia dei cingoli (*LGMD1B*); *LGMD1B* associata a cardiomiopatia; cardiomiopatia isolata; iperckemia isolata; esordio congenito.



### Laminopatia

Fibroblasti umani al microscopio, normali (A-C) e in situazione di laminopatia (D-G)

L'interessamento del muscolo scheletrico è prevalente nella forma di *LGMD1B*, con quadri clinici di grave compromissione muscolare, che costringe i pazienti in carrozzina, a partire dalla terza decade di vita.

Nelle forme congenite, le retrazioni e la debolezza muscolare sono presenti sin dalla nascita e si caratterizzano per una prevalente debolezza dei muscoli del collo (*capo cadente*); i bimbi hanno inoltre difficoltà ad acquisire sia la stazione seduta che quella eretta autonoma. La diagnosi differenziale si pone con le altre forme di distrofia muscolare congenita, associata o meno a difetto di *merosina*. ■

CONTINUA IN DM 177

## I PRIMI MESI E ANNI DI VITA

Patrocinato dalla UILDM, dall'AIM (Associazione Italiana Miologia), dall'Associazione Famiglie SMA, dalla SINPIA (Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza) e da Telethon, è in programma per il 23 e 24 marzo a **Pavia**, presso l'IRCCS Istituto Neurologico Nazionale Mondino, il Convegno *Le malattie neuromuscolari nei primi mesi/anni di vita: dalla diagnosi alla presa in carico*.

Ideato "da clinici per i clinici", «l'evento - come scrivono nella presentazione i coordinatori **Umberto Ballottin** e **Angela Berardinelli**, componente, quest'ultima anche della Commissione Medico-Scientifica UILDM - ha come obiettivo quello di presentare, grazie alla partecipazione di autorevoli esperti di fama internazionale, le recenti acquisizioni in questo settore e di declinarle nella pratica medica quotidiana, illustrando, là dove presenti, le linee guida per la presa in carico e consentendo la discussione con i partecipanti».

Le patologie neuromuscolari maggiormente interessate dall'incontro saranno le miopatie congenite, le amiotrofie spinali, le miastenien congenite, la glicogenosi di tipo II e le distrofie muscolari congenite. ■ **C.N.**

# Le **miastenien** congenite

di Angela Berardinelli  
Istituto Neurologico Mondino di Pavia

Dedichiamo una **scheda** alle miastenien congenite - forme **molto più rare di quelle** su base autoimmune - malattie di severità **molto variabile**, anche da caso a caso, che abitualmente **esordiscono in età infantile**

**L**e **miastenien congenite** sono un gruppo eterogeneo di malattie geneticamente determinate, dovute ad alterazioni di diverse componenti di quella struttura altamente specializzata che si chiama **placca neuromuscolare** e che consente la trasmissione tra nervo e muscolo.

Il malfunzionamento della placca neuromuscolare provoca debolezza muscolare - accentuata dall'esercizio - che abitualmente esordisce in età infantile. La prevalenza, cioè il numero di casi nella popolazione in un dato momento, è stimata intorno a 1 su 500.000 in Europa (Hantai D. et al., *Congenital Myasthenic Syndroms*, in «Current Opinion in Neurology», 2004, 17, pp. 539-551) e si tratta di malattie molto più rare delle miastenien su base autoimmune, vale a dire quelle in cui si ha un'alterazione della placca neuromuscolare dovuta al sistema immunitario.

La placca - che come detto è il punto di interazione tra nervo e muscolo - è costituita dalla terminazione dell'assone nervoso (parte *pre-sinaptica*), da uno spazio detto *intersinaptico* e dalla fibra muscolare (spazio *post-sinaptico*). La trasmissione neuromuscolare avviene grazie al rilascio, in conseguenza della stimolazione nervosa, di molecole di *acetilcolina* (ACh), abitualmente contenute in vescicole poste nella terminazione assonale. Tali molecole, una volta rilasciate nello spazio intersi-

naptico, si legano quindi ai *recettori per l'acetilcolina* (AChR), situati nella parte corrispondente della membrana muscolare, attivando in tal modo l'apertura di **canali ionici** (cioè per ioni, quali il sodio e il potassio), che a propria volta attivano una serie di reazioni, fino a portare alla **contrazione muscolare**.

Naturalmente l'attivazione deve avere un termine e così le molecole di acetilcolina vengono rapidamente eliminate dallo spazio intersinaptico da un enzima chiamato *acetilcolinesterasi*, per poi essere ricaptate a livello presinaptico e ricostituite nelle vescicole, fino a ridar vita a successive stimolazioni.

## Classificazione

Questa breve e molto semplificata premessa è certamente utile per capire come vengano classificate oggi le miastenien congenite, ovvero essenzialmente in:

- **Forme dovute a difetti presinaptici** (difetti nella resintesi di acetilcolina [la resintesi è sostan-



**Luke**

È un bimbo americano di sette anni, affetto da miastenia congenita

zialmente il ritorno a una sintesi precedentemente esistente, N.d.R.] - scarsità di vescicole presinaptiche - miastenie congenite simil-sindrome di Lambert-Eaton).

- **Forme dovute a difetti sinaptici** (deficit di acetilcolinesterasi di placca, trasmessa con meccanismo autosomico recessivo).

- **Difetti post sinaptici** (anomalie cinetiche dei recettori di acetilcolina - sindrome del canale lento, autosomica dominante - sindrome del canale veloce, autosomica recessiva - deficit di recettori per l'acetilcolina - anomalie delle sub-unità dei canali del sodio).

- **Forme non completamente caratterizzate** (deficit di plectina - miastenia dei cingoli familiari - miastenia congenita con aggregati tubulari).

- **Difetti non identificati.**

### Caratteristiche cliniche

Nell'impossibilità di ampliare troppo il tema, per ovvie ragioni di spazio, ma anche per la stessa estrema complessità dell'argomento, ci limitiamo a dare qui di seguito alcune indicazioni generali su questo vasto gruppo di patologie, oggetto di studio e di recenti scoperte.

Le varie forme di miastenie congenite (d'ora in poi **CMS**) hanno **aspetti clinici comuni**. L'esordio, infatti, è generalmente precoce e solo rari casi sono stati riportati con un esordio più tardivo (adolescenza o perfino in età adulta).

I sintomi principali sono l'*oftalmoplegia* (paralisi della muscolatura oculare), la *ptosi palpebrale* (palpebre "abbassate"), la *disfonia* (alterazione della voce), le *difficoltà di deglutizione*, la *paralisi della muscolatura facciale* e l'*affaticabilità muscolare*.

Nella prima infanzia il quadro è dominato dall'ipotonia, dalla scarsa mimica del volto, da difficoltà di suzione e da pianto debole. In realtà questi sintomi sono comuni a molte malattie neuromuscolari che si manifestano nella prima infanzia (ad esempio le miopatie congenite), ma caratteristici delle CMS sono gli **improvvisi peggioramenti**, legati all'esercizio o ad episodi febbrili. Come conseguenza, poi, del difetto di forza e della scarsa motilità, si associano anche retrazioni tendinee, atrofia muscolare,

aspetto peculiare del volto e scoliosi.

La severità delle CMS è **molto variabile** e il principale fattore di rischio è costituito naturalmente dalle **crisi respiratorie** che possono essere scatenate da infezioni anche banali e che sono particolarmente frequenti nei primi mesi di vita. Se non adeguatamente trattati con il necessario supporto respiratorio, tali episodi possono condurre anche alla morte.

Come è poi intuibile dall'elenco sopra riportato, solo alcune delle varie forme di CMS sono attualmente caratterizzate geneticamente. La maggior parte di esse è trasmessa con meccanismo *autosomico recessivo* (quando cioè l'alterazione è presente in entrambi gli elementi della coppia di cromosomi), ma alcune anche con meccanismo *autosomico dominante* (quando invece l'alterazione è presente in un solo elemento della coppia di cromosomi).

L'andamento di tali malattie è variabile **anche nel singolo caso**, da periodo a periodo, con possibile aggravamento in età adulta avanzata e un miglioramento in genere dopo i primi mesi di vita.

### Diagnosi e trattamenti

La diagnosi - oltre che sul sospetto clinico - si basa sull'**esame elettromiografico** e, dove sia possibile, sulla caratterizzazione genetica. La biopsia muscolare può essere utile nella diagnosi differenziale rispetto a forme miopatiche di altra natura, oltre che a rivelare alcune alterazioni suggestive delle CMS.

Per quanto riguarda poi la terapia, va detto innanzitutto che è estremamente complessa e molto specialistica; forme rispondono alla somministrazione di *anticolinesterasici*, ma nella sindrome del canale lento, ad esempio, queste stesse sostanze possono determinare addirittura un aggravamento dei sintomi. Altri farmaci possono pure essere utili, mentre non ha ovviamente senso introdurre una terapia immunosoppressiva, come si fa nella miastenia grave.

Infine, per tutto quanto già detto, un elemento essenziale del trattamento è naturalmente il **supporto respiratorio** e quello della **deglutizione**, quando sia necessario. ■