

# SCIENZA & MEDICINA



—  
**Filippo Maria Santorelli**  
Presidente CMS UILDM

## NUOVE TERAPIE

*Nelle pagine successive, DM vi informa sulla prossima apertura di una sede del Centro Clinico NeMO ad Ancona; Napoli e Trento e dell'avvenuta apertura del NeMO Institute of Neuromuscular Research (NINeR) deputato alla ricerca clinica neuromuscolare in ambito pediatrico. Si tratta di iniziative che mirano a migliorare la gestione dei pazienti con malattie neuromuscolari in un percorso che li accompagna dalla diagnosi alla presa in carico multidisciplinare, in stretta collaborazione con le risorse mediche e scientifiche ospedaliere ed universitarie che si occupano di malattie neuromuscolari sul territorio. Non mancate di leggere la presentazione dei progetti vincitori del bando Telethon-UILDM e le indicazioni rilevanti che ci giungono dalla National LGMD Conference e dal Congresso internazionale sulla FSDH.*

*Non manchiamo di informarvi sui progressi in ambito terapeutico e vi proponiamo, nelle prossime pagine, un aggiornamento sullo stato dell'arte della terapia genica ed una sintesi sulle nuove terapie nelle malattie neuromuscolari.*

*Chiudono questa ricca sezione, le interessanti pagine dedicate al ruolo della fisioterapia, alla formazione sul territorio promossa dalla UILDM a favore dei pediatri e dei medici di Medicina Generale ed al supporto psicologico ai pazienti con una malattia neuromuscolare.*

*Buona lettura!*

—  
**Massimiliano Filosto**  
Responsabile Scientifico DM

**I** notevoli progressi della genetica delle malattie neuromuscolari hanno permesso migliori conoscenze delle singole forme e più precise misure per programmare piani familiari, controllare rischio di ricorrenza e sviluppare opportunità terapeutiche e di prevenzione. La possibilità di effettuare diagnosi precoci e la migliore conoscenza delle complicanze hanno condotto a un approccio multidisciplinare di presa in carico con modifiche nella gestione delle malattie neuromuscolari più comuni in epoca pediatrica, come la distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e l'atrofia muscolare spinale (SMA). Ciò ha condotto a un graduale e costante aumento dell'età di sopravvivenza, con oltre il 53% dei ragazzi che supera i 30 anni e con alcuni casi che arrivano oltre i 40. L'aumento di sopravvivenza è avvenuto in parallelo all'introduzione e alla diffusione di metodiche di ventilazione non invasiva e a una più globale presa in carico.

Negli ultimi anni si è assistito al fiorire di un enorme numero di trial clinici sperimentali, incentrati su strategie volte a bloccare o rallentare la progressione della malattia. Studi recenti hanno dimostrato che la terapia con steroidi resta il 'gold standard' per i pazienti con DMD, ma non vi è tuttora un consenso su tipo e dosaggio di corticosteroide da utilizzare. Tuttavia, è grazie all'uso della terapia con steroidi che sempre più ragazzi ritardano l'utilizzo della carrozzina e riescono a camminare oltre i 13 anni. Le innovazioni che arrivano dalla ricerca offrono possibilità di disporre a breve di trattamenti concreti e più efficaci.

# nelle malattie neuromuscolari

L'approccio dell'*exon skipping* è forse il più promettente tra le proposte sperimentali degli ultimi anni e consente, con tecniche di genetica molecolare, di riportare le alterazioni del gene DMD in un codice di lettura comprensibile, garantendo la produzione di una proteina parzialmente funzionante. A dicembre 2016 l'ente regolatorio americano FDA ha approvato il farmaco Eteplirsen per le mutazioni che saltano l'esone 51 (utile nel 16% dei pazienti circa), e si spera che a breve, quest'anno, l'ente regolatorio europeo EMA adotti una simile decisione. Il farmaco Ataluren (commercializzato in Europa con il nome di Translarna®) è stato autorizzato per quel gruppo di ragazzi con DMD in cui la causa genetica è una mutazione di tipo nonsense (circa il 10-15% del totale delle mutazioni), ossia con una proteina distrofina prematuramente corta. Un altro studio promettente è quello che coinvolge il farmaco Givinostat. Lo studio, condotto attraverso biopsie muscolari effettuate ad almeno 12 mesi di distanza l'una dall'altra, ha l'obiettivo di valutare in soggetti con distrofia di Duchenne tra i 7 e gli 11 anni, in trattamento con glucocorticoidi, se il farmaco è in grado di ridurre il tessuto cicatriziale fibrotico e aumentare la quota muscolare con benefici a livello clinico.

La miopatia centronucleare da mutazioni nel gene miotubularina (XLMTM) è una malattia caratterizzata da numerosi nuclei situati centralmente nelle biopsie muscolari e da segni clinici di miopatia congenita con esordio alla nascita (ma sono possibili anche esordi tardivi). Sono comuni i sintomi prenatali, come la riduzione dei movimenti fetali e il

polidramnios. Di recente, l'effetto benefico della terapia genica con AAV8-MTM1 è stato dimostrato in modelli animali con riduzione di debolezza muscolare e migliorata capacità respiratoria a lungo termine. Il recente trial internazionale in aperto di fase I/II ASPIRO sta valutando sicurezza ed efficacia di un vettore virale che trasporta il gene MTM1 in bambini meno di 5 anni con XLMTM. I dati sono preliminari ma un'analisi iniziale ha suggerito effetti positivi su forza, velocità e precisione dei movimenti, e miglioramenti nella capacità di respirare e deglutire.

Nella SMA è attualmente disponibile un farmaco che, pur non "cancellando" la malattia, apre la prospettiva di un decorso meno severo e, se somministrato precocemente, permette un buon recupero funzionale. Il farmaco, disponibile in commercio da ottobre 2017, si chiama Nusinersen ed è commercializzato come Spinraza®. Il farmaco "costringe" la copia del gene intatta SMN2 a produrre una proteina completa e funzionale, vicariando quindi il gene SMN1 che è alterato nella malattia. La somministrazione del farmaco avviene per via intratecale, cioè per "puntura lombare", con quattro dosi ravvicinate di carico e poi una iniezione ogni 4 mesi, per un arco di tempo al momento non definibile. Naturalmente l'efficacia è maggiore nei bambini piccoli e appena diagnosticati, rispetto a bambini con una storia di malattia più lunga o nei pazienti adulti. In ogni caso deve essere chiaro che la terapia con Spinraza non va intesa come "cura che fa scomparire" la malattia. È comunque un aiuto nel trattamento dei bambini con SMA.

In conclusione, nonostante non vi sia ancora una cura per nessuna malattia neuromuscolare su base ereditaria, negli ultimi anni vi sono numerose prospettive terapeutiche che, per la prima volta, fanno intravedere la possibilità di far stare meglio i nostri ragazzi.

# QUANTO È IMPORTANTE LA FISIOTERAPIA?

**Elena Carraro**

Fisiatra, NeMO Milano

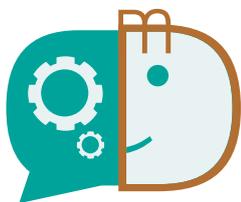
*Apriamo questo nuovo spazio della sezione Scienza&Medicina di DM, con l'obiettivo di fornire un altro strumento per rafforzare il dialogo diretto tra i medici e i pazienti. Le domande cui rispondiamo di volta in volta con l'aiuto di un esperto sono quelle raccolte dalla CMS UILDM, ma potete anche scrivere direttamente a redazione.dm@uildm.it*

**L**e distrofie muscolari sono patologie croniche, degenerative e progressive, con evoluzione continua nel tempo; il trattamento riabilitativo è finalizzato quindi a massimizzare le autonomie della persona nelle attività e la partecipazione nei diversi contesti di vita, cercando di preservare il più a lungo possibile le funzioni motorie e di prevenire complicanze secondarie. Per ogni paziente bisogna considerare non solo l'età anagrafica ma la specifica malattia, il quadro muscolare, la fase di progressione della stessa, il coinvolgimento di altri sistemi e fattori contestuali e ambientali.

Nell'ambito della riabilitazione, la fisioterapia, l'esercizio muscolare e l'allenamento possono giocare quindi un ruolo fondamentale. Le caratteristiche del muscolo scheletrico colpito dal processo patologico della malattia, pur diverse a seconda del tipo di malattia, similmente manifestano debolezza muscolare, progressiva ipo-atrofia, dolore, fatica muscolare con conseguente instabilità posturale, difficoltà di deambulazione, accorciamenti miotendinei e retrazioni. La debolezza muscolare che si sviluppa spesso è progressiva,

si associa a fatica, riduzione della resistenza e aumento delle esigenze ventilatorie durante le normali attività quotidiane. Queste condizioni possono contribuire all'instaurarsi di una debolezza muscolare "secondaria" alla patologia di base e favorire il così detto "decondizionamento muscolare", con riduzione della capacità aerobica e della tolleranza allo sforzo. La debolezza e l'affaticamento muscolare, la compromissione della mobilità e la ridotta attività fisica contribuiscono al progressivo deterioramento generale della salute, comprese le dimensioni fisiche, mentali e sociali.

Gli obiettivi riabilitativi in ambito motorio, e quindi gli obiettivi della fisioterapia, sono prevenire l'atrofia da non uso, mantenere e ottimizzare la forza muscolare residua, minimizzare la progressione della debolezza ove possibile, prevenire e contrastare la progressione di contratture, retrazioni muscolotendinee e deformità scheletriche, mantenere l'articolarietà, mantenere e ottimizzare le abilità di spostamento, di manualità, cambi posturali e trasferimenti, ottimizzare la tolleranza all'esercizio fisico e l'efficienza energetica, supportare l'autonomia nelle attività della vita quotidiana, ottimizzare la qualità di vita. Per raggiungere tali obiettivi sono utili esercizi di attivazione muscolare di tipo concentrico di moderata intensità, mobilizzazione articolare, stretching ed esercizi di allungamento muscolare attivo e passivo, esercizi di equilibrio statico e dinamico, esercizi propriocettivi, training aerobico submassimale. Sono invece sconsigliati gli esercizi muscolari contro massima resistenza (eccentrici). I piani di trattamento fisioterapico (continuativi o ciclici) dovranno quindi essere modulati per frequenza e intensità sulla base della malattia specifica, sullo stato funzionale del paziente e sull'età dello stesso.



# PSICOLOGIA NEUROMUSCOLARE

## IL CORSO FORMATIVO CHE MIGLIORA L'ASSISTENZA ALLA PERSONA

—  
**di Monica Piccapietra**

Psicologa e psicoterapeuta  
per il Gruppo Psicologi UILDM

#Capiamoci è il progetto o, forse ancor di più, la sfida di quattro ragazzi con disabilità motoria che, durante un ciclo d'incontri di un gruppo di auto mutuo aiuto, si ritrovano a condividere esperienze e problematiche del loro quotidiano. Stimolati a esprimere le loro sensazioni ed emozioni, e a mettere a fattor comune conoscenze e competenze che nascono dal loro vissuto, i ragazzi hanno fatto emergere l'enorme fatica che riscontrano nella costruzione della relazione con chi dovrebbe assisterli e agevolarli nel loro quotidiano. Difficoltà nel costruire una relazione con l'assistente. Difficoltà nel sentirsi emotivamente accolti e capiti. Difficoltà nell'essere visti non solo come "portatori di disabilità", ma come "persone" all'interno di una relazione, relazione che è quotidiana e dovrebbe essere costante e continuativa.

Nasce così #Capiamoci, il primo corso formativo per migliorare l'assistenza alla persona ideato dai ragazzi e giovani adulti con disabilità motoria, nato dal loro bisogno di sentirsi non solo "assistiti" ma anche "capiti". Il corso, che si rivolge principalmente a operatori socio-sanitari, assistenti familiari e operatori scolastici, ha come scopo quello di fornire linee guida e strumenti per migliorare la qualità della relazione tra assistiti e assistenti e migliorare il rapporto tra le persone, stitolandolo ad andare oltre la disabilità. Il corso è strutturato in 4 serate formative della durata di 2 ore circa, dedicate all'approfondimento di un tema.

La prima serata affronta il tema dell'**autonomia**. Alla quasi totale "dipendenza" dall'assistente si contrappone la fase del ciclo di vita dell'adolescenza caratterizzata dal desiderio di indipendenza e autonomia. È importante, nella relazione con il proprio assistito, riconoscere, valorizzare e stimolare i desideri, a volte latenti, di autonomia, al fine di favorire un adeguato sviluppo della personalità in termini di autostima, sicurezza, cura di sé.

Il secondo appuntamento riguarda la **relazione**. A volte le necessità di assistenza spostano in secondo piano l'importanza di costruire una relazione solida di reciproca fiducia

e conoscenza. Diventa dunque fondamentale ampliare il raggio dell'assistenza attraverso la costruzione di una relazione che consenta di conoscere a fondo i reali bisogni dell'assistito. Bisogni che non sono universali ma specifici di ognuno.

La terza serata si concentra sugli **altri**. L'estremo bisogno di assistenza continua tende a rallentare lo sviluppo relazionale dell'assistito. È importante costruire con lui una giusta distanza relazionale, che non interferisca con lo sviluppo di una sua adeguata rete di relazioni interpersonali.

L'ultimo incontro è dedicato alla **carta d'identità**. Molto spesso i percorsi assistenziali sono di breve durata. Ogni volta l'assistito si ritrova a partire da zero, con frustrazione e indebolimento della personalità. Un buon lavoro di preparazione e conoscenza preventiva da parte dell'assistente permette di indebolire l'esposizione diretta e costante a tali frustrazioni.

Le prime due edizioni del corso sono state promosse dalla GFB Onlus con cui collaboro, ed erano gratuite per tutti coloro che si occupano di assistenza alla persona. In questo momento il team di #Capiamoci è al lavoro per pianificare i prossimi incontri.

Gli enti interessati a finanziare i prossimi corsi e chi desidera ricevere informazioni sulle prossime date possono scrivere a:

[capiamoci.formazione@gmail.com](mailto:capiamoci.formazione@gmail.com)  
o visitare il sito [www.capiamoci.com](http://www.capiamoci.com)



# SCIENZA&M.

## A CHIETI UILDM OFFRE FORMAZIONE AL TERRITORIO

Il convegno nazionale rivolto ai pediatri e ai medici di medicina generale

### Antonio Di Muzio

Neurologo responsabile del Centro di Riferimento per le Malattie Neuromuscolari di Chieti

Sabato 23 novembre, mentre questo giornale arriva nelle case degli abbonati, UILDM di Pescara-Chieti - con il patrocinio di UILDM nazionale, insieme a Parent Project, al Centro Regionale per le Malattie Neuromuscolari di Chieti e alla FIMMG (Federazione Italiana dei Medici di Medicina Generale) - ha organizzato a Chieti il convegno nazionale "Diagnosi Precoce e Nuove Terapie. Inizia una nuova epoca!" per sensibilizzare e formare i pediatri e i medici di medicina generale sulle recenti possibilità diagnostiche e terapeutiche nell'ambito delle malattie neuromuscolari. Diversi sono gli obiettivi che l'evento si propone di raggiungere. Il primo, imprescindibile, è quello di diffondere presso i medici di Medicina Generale, i pediatri di base e i neurologi, le recenti importanti acquisizioni terapeutiche sulla malattia di Pompe (PD), sulla distrofia muscolare di Duchenne (DMD), sull'atrofia musco-

lare spinale (SMA) e sulla Neuropatia Amiloidosica Familiare (FAP). In un ambito, come quello delle malattie neuromuscolari, in cui l'approccio terapeutico è stato praticamente sempre limitato alla sola fisioterapia, avere a disposizione farmaci in grado di modificare in modo decisivo l'evoluzione delle patologie, in alcuni casi dei veri e propri "salvavita", ha indubbiamente un significato epocale.

Oggi stiamo vivendo un momento estremamente importante per le malattie neuromuscolari. Si vedono tutte le premesse per una possibile "esplosione farmacologica". Dal punto di vista della tecnica, la ricerca di nuovi farmaci ha superato i limiti dell'approccio per singola malattia e i risultati ottenuti possono essere così "adattati" alle esigenze di patologie diverse, con notevole accelerazione dei tempi di messa a punto delle nuove terapie. Conoscere meglio le patologie interessate è fondamentale per inviare i pazienti sospetti presso i centri specializzati, in grado di definire la diagnosi e di scegliere l'adeguata terapia, evitando ulteriori danni ai pazienti stessi, con ovvi risvolti anche di tipo medico-legale. Questo spiega

la sempre più pressante necessità di una diagnosi precoce che in alcune malattie, quali la SMA e la DMD, si sta traducendo nella possibilità di effettuare lo screening neonatale, già avviato in alcune regioni italiane. Essendo poi le nuove terapie di non sempre facile assunzione e dovendosi ad esempio avvalere della via endovenosa, nell'Alglucosidasi alfa (Myozime) nella malattia di Pompe, o di quella endotecale, come è il caso di Nusinersen (Spinraza) nella SMA, si rende necessaria la presenza di centri territoriali in grado di somministrarle, evitando al paziente l'obbligo di "emigrare" verso regioni maggiormente organizzate.

Altra non meno importante implicazione delle nuove terapie è costituita dall'induzione di sempre maggiore considerazione per le malattie neuromuscolari, patologie rare da sempre relegate ai margini dell'interesse da parte di medici, politici e amministratori. Tale interesse, a questo punto non solo "culturale" ma "pratico", muove anche i pazienti a richiedere un maggiore interessamento delle istituzioni alle loro problematiche, per usufruire, in modo ottimale e al minor costo possibile, delle nuove opportunità e di preparare al meglio il campo alle presumibilmente sempre più numerose offerte terapeutiche. Ciò obbliga le amministrazioni a individuare, sostenere ed eventualmente potenziare i centri territoriali specializzati inseriti nelle reti nazionale e internazionale esistenti, premessa indispensabile per affrontare al meglio le sempre più numerose problematiche dei pazienti. Quest'ultimo è anche, purtroppo, il caso del Centro di Riferimento per le Malattie Neuromuscolari di Chieti, nato nel 1996, che da diversi anni attraversa un periodo di notevole difficoltà ed è attualmente a rischio di chiusura.

Per informazioni:  
 Maria Giovanna Tortora  
 mg.tortora@hotmail.it



# FSHD: IL CONGRESSO INTERNAZIONALE DI MARSIGLIA

Il 19 e 20 giugno scorsi a Marsiglia si è svolto il 26° Congresso annuale Internazionale di Ricerca (IRC) sulla FSHD (distrofia facio-scapolo-omerale): ne riportiamo la relazione di alcuni rappresentanti della FSHD Society.

**Jamshid Arjomand**, Responsabile Ambito Scientifico, FSHD Society e **June Kinoshita**, Responsabile Programmi Strategici, FSHD Society. Traduzione e adattamento italiano di **Fabiola M. Bertinotti**, UILDM

**A**l congresso di Marsiglia, i 180 partecipanti hanno potuto godere di una vista spettacolare che andava dagli imponenti bastioni in pietra del XVII secolo di Fort St. Jean all'architettura d'avanguardia del Museo delle Civiltà Europea e Mediterranea. In modo simile, la conferenza ha messo in luce una panoramica tra il passato e il futuro della ricerca sulla FSHD.

In apertura, Michel Fardeau, considerato il padre della ricerca muscolare in Francia nonché fondatore dell'Istituto di Miologia a Parigi, si è soffermato sulle figure di Louis Landouzy e Joseph Dejerine, i due neurologi che identificarono questa patologia, che infatti inizialmente prese il loro nome (malattia di Landouzy-Dejerine), per poi, successivamente, essere denominata distrofia muscolare facio-scapolo-omerale (FSHD).

Brad Cairns della School of Medicine dell'Università dello Utah ha descritto le scoperte pionieristiche del suo gruppo e di altri sul ruolo di DUX4 come gene "attivatore zigotico" che "accende" il programma genetico il quale avvia la trasformazione di uno zigote di quattro cellule in un embrione e, infine, un essere umano completamente formato. Tutt'altro che benefica è invece l'espressione del DUX4 nel muscolo scheletrico adulto, espressione che determina il danno muscolare nell'FSHD. Interessante,

da un punto di vista di indagine scientifica, è lo studio del ruolo positivo del gene nella fase embrionale dell'essere umano rispetto al suo ruolo negativo durante l'età adulta, nonché l'eventuale connessione tra i due ruoli. Durante il congresso, Cairns ha presentato una ricerca ancora inedita nella quale si suggerisce che, nella fase dello sviluppo umano, il DUX4 è attivato dalla risposta cellulare provocata dal danno al DNA che - a suo dire - è "comune" in tutto il genoma durante la fase della fecondazione. Distrarre la causa e l'effetto dell'attività del DUX4 durante lo sviluppo embrionale potrebbe fornire spunti sul ruolo del gene nella FSHD e nuove strategie per trattare la malattia.

Un tema rilevante dell'IRC di quest'anno è stato il numero di presentazioni focalizzate sui fattori scatenanti non-genetici della FSHD, inclusi ormoni, stress ossidativo e, in particolare, la risposta immunitaria, aspetti che, fino a pochi anni fa, venivano considerati poco significativi. Le presentazioni di Stephen Tapscott, Joel Chamberlain e Anna Panamarova, tra gli altri, hanno messo in evidenza il ruolo della risposta immunitaria nella FSHD. Un'interessante manifestazione di meccanismi autoimmuni implicati nella FSHD è stata suggerita dalla professoressa Sabrina Sacconi dell'Ospedale Universitario di Nizza. La Sacconi ha riferito che i pazienti FSHD presentano una maggiore incidenza di malattie dermatologiche quali la dermatite atopica, cheratosi attinica, dermatite seborroica e rosacea.



Utilizzando il registro dei pazienti e i Social media francesi, il suo team ha raccolto le foto di 88 pazienti e le ha analizzate classificandole per categoria di malattia dermatologica. «Inizialmente dubitavo che ci fosse una connessione, ma poi ho dovuto ammettere che questo aspetto sembrava essere prevalente» ha affermato la Sacconi. La prevalenza delle malattie della pelle tra i pazienti con FSHD1 era del 16%, mentre tra i pazienti con FSHD2, e FSHD1 combinati con FSHD2, si avvicinava al 60%. La professoressa ha anche osservato che il topo FSHD D4Z4-2.5 sviluppa lesioni cutanee e che i meccanismi autoimmuni possono essere associati alla proliferazione anormale dei cheratinociti (un tipo di cellula cutanea).

Durante il congresso, c'è stato ovviamente un vivo interesse per le presentazioni relative ai trattamenti vicini alla fase clinica. Jeffrey Statland dell'Università del Kansas ha parlato della sperimentazione clinica ACE-083 di Acceleron e ha riferito che il farmaco, che viene somministrato attraverso più iniezioni muscolari ogni tre settimane, è "ben tollerato nell'arco di tre mesi". I dati della risonanza magnetica sulla percentuale di grasso nei muscoli (una misurazione della perdita muscolare) ha mostrato una correlazione lineare con la forza muscolare, i test funzionali e i rapporti dei pazienti (raccolti attraverso il questionario FSHD-HI). Lo studio di fase 2b controllato con placebo ha reclutato tutti i pazienti necessari e la raccolta di dati da questi pazienti dovrebbe essere completata entro l'estate. *(Nota della traduttrice: attualmente, ottobre '19, Acceleron ha interrotto il suo programma FSHD dopo che il trial in questione non ha soddisfatto gli endpoint funzionali).*

I ricercatori di Fulcrum Therapeutics, che ha avviato una sperimentazione di losmapimod di fase 2b durante l'estate 2019, hanno presentato numerosi poster che descrivono i dati che hanno portato l'azienda a selezionare il farmaco quale candidato principale. Il farmaco, infatti, inibisce la proteina chinasi (MAPK) attivata dal mitogeno p38, che è coinvolta nella risposta delle cellule allo stress. Gli studi

di Fulcrum hanno mostrato che losmapimod ha ridotto la proteina DUX4 e i geni attivati da DUX4, oltre a diminuire la degenerazione cellulare. Allo stesso tempo, il farmaco ha effetti negativi minimi sulla miogenesi (formazione del tessuto muscolare dalle cellule staminali muscolari). Joris De Maeyer di Facio Therapies ha descritto l'approccio dell'azienda allo screening di nuovi composti e alla validazione della loro piattaforma, identificando i risultati precedentemente riportati, come gli inibitori della casein kinase 1 (CK1), BET e p38.

Altri ricercatori, fra i quali Lindsay Wallace del Nationwide Children's Hospital e Rika Maruyama dell'Università di Alberta, hanno descritto i metodi per silenziare il DUX4 usando vari approcci antisense.

All'IRC di quest'anno, per la prima volta, è stato assegnato un premio per il miglior poster. Il comitato ha esaminato i 35 progetti e ha assegnato il premio a Gholamhossein Amini Chermahini, Afroz Rashnonejad e Scott Q. Harper del Nationwide Children's Hospital di Columbus, in Ohio. I ricercatori hanno inventato un metodo sensibile per rilevare l'RNA messaggero (mRNA) del DUX4 nel tessuto muscolare. Questo lavoro è stato una sfida - hanno affermato - a causa del basso livello di espressione di DUX4. La tecnica che hanno sviluppato, chiamata test RNAscope, potrebbe essere utilizzata come outcome measure negli studi terapeutici.

Infine, per la prima volta quest'anno, il congresso è stato inaugurato dai pazienti: Pierre Laurian e Marie-Martine Fleck hanno raccontato in modo toccante cosa significa vivere con la FSHD. Un sondaggio condotto fra i partecipanti al congresso ha rivelato che questi è trattato di uno dei momenti salienti dell'incontro, un potente messaggio, come ha affermato un partecipante, che «ricorda a ogni ricercatore, sia che lavori con le cellule o direttamente con i pazienti, che il nostro obiettivo principale è migliorare la vita delle persone con la FSHD».

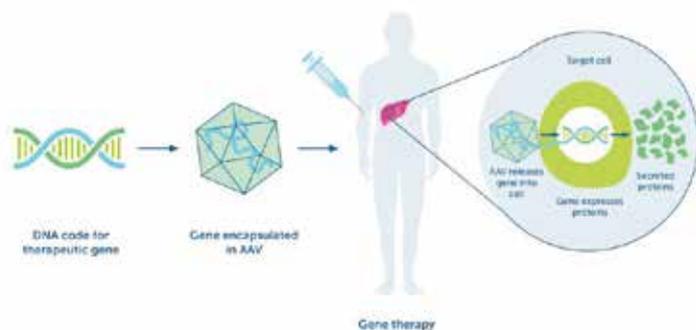
# LA TERAPIA GENICA



## Giulia Marchetti

Medico Specializzando in Genetica Medica  
Università degli Studi di Milano

I primi risultati della terapia genica su alcuni tipi di distrofia sono positivi. Giulia Marchetti spiega ai lettori di DM le novità presentate alla prima Conferenza internazionale di tutte le forme di distrofia dei cingoli, svoltasi a Chicago tra il 30 agosto e il 2 settembre scorsi.



**F**are terapia genica significa curare una malattia sostituendo il gene patologicamente mutato con una copia sana, detta “transgene”. La parola transgene deriva dal fatto che questo nuovo gene viene trasportato all’interno di una cellula. Questo trasporto avviene sfruttando un virus che viene svuotato del suo corredo genetico e inattivato, diventando così il vettore della terapia. Il vettore verrà scelto per la sua affinità verso specifiche cellule target. I vettori più sicuri e studiati a oggi sono i virus adenoassociati (AAV). Gli AAV sono piccoli virus, non capsulati, caratterizzati da una bassa immunogenicità e un’alta specificità per le cellule muscolari. Una volta che il virus raggiunge la cellula target, il suo carico di DNA passa all’interno del nucleo, ripristinando la corretta sintesi di una o più proteine. Con questo tipo di terapie, quindi, il gene difettoso non viene sostituito, ma se ne aggiunge una copia sana.

## La sequenza promotrice

Per facilitare la trascrizione del transgene, questo viene preceduto da una speciale sequenza promotrice. I promotori sono sequenze nucleotidiche tessuto-specifiche che regolano l’espressione del gene: grazie al promotore l’espressione del gene viene favorita nei tessuti colpiti dalla patologia e inibita negli altri.

## I primi risultati

Gli studi clinici sull’uso degli AAV nel campo delle distrofie muscolari sono ancora in corso ma stanno dando risultati promettenti. Il professor Jerry Mendell, del Nationwide Children’s Hospital, tra i primi innovatori della terapia genica virale nelle distrofie muscolari, ha mostrato alcuni dati del suo studio sulla distrofia muscolare di Duchenne. La principale difficoltà nell’applicazione della terapia genica a questa patologia dipende dalla notevole lunghezza del gene della distrofina: questo infatti conta approssimativamente 11.5 kilobasi, mentre un AAV può trasportare all’incirca 5 kilobasi di DNA. Per questa ragione è stata creata una versione ridotta ma funzionante del gene, chiamata microdistrofina, preceduta da un promotore, l’MCHK7, che permette una buona espressione del transgene a livello muscolare, cardiaco e respiratorio. Dopo l’iniezione del virus, i quattro piccoli pazienti inclusi nello studio mostravano un notevole aumento nell’espressione della distrofina alle analisi di proteomica. Nel caso di altre distrofie è stato invece possibile transfettare una copia integrale del gene mutato. Ad esempio, per la LGMD 2E, tre pazienti presintomatici sono stati iniettati con una bassa dose del virus AAVrh74, contenente una copia sana del gene del beta sarcoglicano e lo stesso promotore utilizzato per la DMD. I primi risultati di questo studio dimostrano un incremento nell’espressione del beta sarcoglicano nelle biopsie post trattamento, una riduzione delle CPK e un miglioramento nelle prove funzionali. Nessuno di questi risultati è ancora stato pubblicato su riviste scientifiche e pertanto si tratta di dati ancora preliminari, benché promettenti. Certamente saranno necessarie ulteriori analisi per quantificare e dimostrare la reale efficacia di queste terapie.

*Il Bando Telethon-UILD 2019 è stato finalizzato al finanziamento di progetti di ricerca clinica sulle distrofie muscolari e altre forme di miopatie. Tra i 14 progetti sottomessi la commissione valutatrice ne ha selezionati 2 ritenuti scientificamente eccellenti e su tematiche di estrema rilevanza per i pazienti.*

### **Anna Ambrosini e Giulia Ricci**

Fondazione  
Telethon, Milano

CMS UILD, Dipartimento  
di Medicina Clinica e  
Sperimentale, Università di Pisa

## **Progetto GUP19002 -**

Trial readiness e definizione di endpoint clinici nelle distrofie miotoniche congenite e infantili

(Valeria Sansone, Centro NeMO di Milano, in collaborazione con I. Besta di Milano, I. Mondino di Pavia, I. Gaslini di Genova, Policlinico Bellaria di Bologna, F. Stella Maris di Calambrone, Università Cattolica Sacro Cuore di Roma, O. Bambino Gesù di Roma, O. Le Molinette di Torino)

**Durata: 3 anni, Budget: € 212.200**

**I** bambini con distrofia miotonica (DM1) congenita presentano alla nascita insufficienza respiratoria, difficoltà di alimentazione e ipotonia, con un tasso di mortalità del 30% nel primo anno di vita. Nelle forme a esordio infantile, la manifestazione dei sintomi inizia più tardi, ma determina presto anche difficoltà comportamentali e di apprendimento. La possibilità di condurre trial terapeutici nei bambini con DM1 è limitata dalla mancanza di endpoint clinici (le misure di esito di un trattamento) e a biomarcatori appropriati. Nell'ambito del progetto la rete di neurologi pediatrici lavorerà per standardizzare i protocolli di cura di questi bambini e raccogliere dati di storia naturale mediante misure di forza, indici funzionali e di salute. I risultati funzionali saranno correlati a parametri biologici (misura della massa corporea magra tramite DEXA e modifiche dell'RNA) per identificare potenziali biomarcatori. Questo lavoro consentirà anche di definire gli endpoint appropriati e prepararsi ai trial terapeutici internazionali.

# DUE NUOVI PROGETTI

## **Progetto GUP19012 -**

Verso una medicina personalizzata con cellule umane iPS per il trattamento della cardiomiopatia associata alle distrofinopatie

(Giulio Pompilio, Fondazione IEO, Centro Cardiologico Monzino di Milano, in collaborazione con Università Cattolica Sacro Cuore di Roma, Università di Firenze e Laboratorio europeo di Spettroscopia non lineari (LENS) di Sesto Fiorentino)

**Durata: 3 anni, Budget: € 287.150**

**C**on l'aumento dell'età, la progressiva degenerazione muscolare nelle persone con distrofia muscolare di Duchenne è accompagnata anche dalla cardiomiopatia, che può avere esito fatale nei soggetti più gravi. La cardiomiopatia è legata all'assenza, o insufficienza, di distrofina a livello cardiaco (dystrophin-associated cardiomyopathy, DAC). A livello cellulare provoca danno meccanico, sregolazione delle vie metaboliche e dei processi infiammatori, morte del cardiomiocita con sostituzione adipofibrosa; a livello di organo si manifesta con disfunzioni soprattutto del ventricolo sinistro, aritmie, cardiomiopatia dilatativa e insufficienza cardiaca. La DAC è variabile tra i pazienti e gli studi di correlazione tra caratteristiche cliniche e mutazioni specifiche nel gene della distrofina non hanno ad oggi contribuito a chiarire i meccanismi di questa eterogeneità utili a predire il rischio di DAC, rendendo meno efficace anche un'accurata prevenzione. Questo studio mette a frutto i risultati di precedenti progetti di ricerca di base Telethon, per trasferire in clinica le informazioni derivate dai modelli cellulari sviluppati. In particolare, consentirà di istituire una banca di cellule iPS derivate da pazienti con distrofia di Duchenne e DAC. Queste cellule iPS saranno trasformate in cardiomiociti sui quali saranno verificati a livello molecolare approcci terapeutici mirati in base alle specifiche caratteristiche di DAC espresse da quei pazienti. Questo consentirà di affinare degli approcci terapeutici con farmaci già esistenti o, in prospettiva, di avere un modello personalizzato su cui verificare l'efficacia di nuovi farmaci.

# QUANDO LA REALTÀ È PIÙ BELLA DEL SOGNO



Tante le novità dell'autunno per il NeMO: dall'apertura di nuove sedi alla fondazione del NINeR, il primo istituto di ricerca clinica in ambito pediatrico sulle malattie neuromuscolari. Ce ne parla il presidente del Centro clinico NeMO, Alberto Fontana.

**È** sempre un'emozione essere portatore di buone notizie, soprattutto quando queste notizie sono il frutto dell'impegno e della collaborazione di molti e rappresentano l'inizio di progettualità che avranno ricadute concrete per tutta la comunità. Il rientro dalla pausa estiva, infatti, è stato foriero di belle novità per il Centro clinico NeMO, nelle quali tutti noi nutriamo grandi speranze.

## NeMO Ancona

Lo scorso 16 settembre abbiamo dato il via al Centro clinico NeMO Ancona, con la firma della convenzione tra l'A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona e Fondazione Serena. Il progetto di un NeMO nelle Marche nasce da lontano e, se oggi abbiamo raggiunto questo obiettivo, è solo grazie al grande lavoro di squadra delle associazioni dei pazienti che, insieme al Centro NeMO, hanno continuato in questi anni a mantenere aperto il dialogo con le istituzioni locali, convinte di arrivare a creare le condizioni perché tutto ciò potesse avvenire. Ecco perché dire "NeMO Ancona" significa più che mai parlare dell'unione di una comunità che ha creduto nella realizzazione di un sogno, e per questo ringrazio Fondazione Paladini, UILDM e le sue sezioni locali di Ancona e Pesaro, AISLA Onlus, Famiglie SMA, Parent Project, CIDP Italia e Collagene VI Italia: una squadra che si è unita intorno alla stessa visione di cura e ha lavorato per trasferire l'importanza del valore di porre la persona e la sua famiglia al centro di un unico grande progetto.

## Alberto Fontana

Presidente Centro clinico NeMO

Anche il NeMO Ancona nasce con l'intento di rispondere in modo efficiente ed efficace al bisogno di cura dei pazienti del territorio, attraverso il modello di presa in carico che contraddistingue il Centro clinico NeMO fin dall'origine: un modello complessivo e senza discontinuità dei bisogni clinico-assistenziali, con l'offerta di prestazioni sanitarie e socio-sanitarie qualificate, facilmente accessibili e fruibili dalla popolazione delle Marche, che non dovrà così spostarsi in altre regioni per accedere ai trattamenti di cura mirati. Concretamente, il centro di Ancona si prenderà cura di pazienti adulti e in età pediatrica, con una struttura di 12 posti letto per il ricovero ordinario, 2 posti letto per il day hospital e servizi ambulatoriali, mettendo in campo un team multiprofessionale per dare continuità di presa in carico dal punto di vista clinico, assistenziale, terapeutico e riabilitativo. L'avvio del progetto NeMO ad Ancona è un traguardo straordinario per la comunità dei pazienti marchigiani e di tutta la costa adriatica; un percorso che valorizza l'esperienza degli Ospedali Riuniti di Ancona, partendo dalla complessità dei bisogni della persona che vive l'esperienza della malattia e della sua famiglia, con l'unico intento di migliorare ogni aspetto della loro qualità di vita.





## Il NINeR

Il mese di settembre ha portato grandi novità anche dal punto di vista della ricerca scientifica: lo scorso 25 settembre, infatti, insieme a Fondazione Policlinico Gemelli di Roma, abbiamo inaugurato il NeMO Institute of Neuromuscular Research (NINeR), il primo istituto di ricerca clinica in ambito pediatrico sulle malattie neuromuscolari. Proprio perché stiamo vivendo un momento storico straordinario, nel quale la ricerca sta riscrivendo la storia naturale delle patologie neuromuscolari, un progetto come il NINeR ci permette di “attrezzarci” per gestire e affrontare nel modo migliore questa rivoluzione, valorizzando la conoscenza scientifica sviluppata fino a oggi e permettendo così ai nostri bambini di accedere il più velocemente possibile ai nuovi trattamenti di cura.

Il NINeR amplifica le possibilità di far parte di network scientifici a livello nazionale e internazionale, perché offre una struttura in grado di accogliere e gestire studi clinici che si propongono di arrivare a nuove strategie terapeutiche: oggi il NINeR ha al suo attivo già oltre 20 sperimentazioni cliniche, principalmente per la DMD e la SMA. L'Istituto ha la sua sede al Centro clinico NeMO Roma pediatrico, presso il Policlinico Gemelli, ma il lavoro di ricerca in ambito pediatrico avverrà in rete con le altre sedi del NeMO e con i centri clinici sul territorio nazionale, che hanno le caratteristiche idonee per la gestione di trial clinici secondo i criteri previsti dagli standard internazionali. L'aspetto più importante che mi piace sottolineare, e che mi rende sicuro della straordinarietà del progetto, è il patto di alleanza tra associazioni, comunità scientifica e istituzioni che dà origine al NINeR: la stessa alleanza dalla quale prende vita ogni progettualità che vede coinvolto NeMO e nella quale affonda i propri valori per potersi sviluppare. Ancora una volta, infatti, UILDM, insieme a Famiglie SMA, ASAMSI e Wamba Onlus hanno creduto nella lungimiranza e nell'importanza del progetto, sostenendone in modo concreto l'avvio.

Per questo mi piace pensare che il NINeR sia prima di tutto la casa della ricerca, nella quale ogni giorno i migliori professionisti lavorano per arrivare alle risposte di cura, dando vita a un ambiente dove i nostri bambini e le loro famiglie potranno trovare un luogo sicuro nel quale sentirsi accolti e accompagnati per affrontare le sfide del loro percorso di crescita.

## NeMO Napoli e NeMO Trento

Lo scorso 28 ottobre la Provincia Autonoma di Trento, l'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari e il Centro NeMO hanno presentato il progetto Centro clinico NeMO Trento, che sorgerà all'interno dell'ospedale riabilitativo Villa Rosa di Pergine Valsugana.

Il giorno dopo, abbiamo dato il via formalmente ai lavori di ristrutturazione del NeMO Napoli, alla presenza del presidente Vincenzo De Luca e del direttore generale dell'Ospedale Monaldi, Maurizio di Mauro.



# IL TALENT SHOW CHE INSEGNA A MANGIARE MEGLIO



## Ufficio comunicazione e sviluppo progetti Centro clinico NeMO

Torna a dicembre Special Cook, la seconda edizione del talent show che si svolge nel reparto del Centro NeMO di Milano: gli chef gareggiano sperimentando ricette adatte alle persone che soffrono di disfagia.

**A**nche l'alta cucina può essere uno strumento per affrontare le malattie neuromuscolari, quando creatività, competenza e passione si uniscono per dare vita a piatti gustosi e ricercati, che incontrano anche le esigenze nutrizionali di chi soffre di disfagia, cioè la difficoltà a ingerire cibi e bevande, quando i muscoli della faringe e dell'esofago non sono forti a sufficienza per garantire una corretta masticazione e una sincronia di deglutizione. Da questi presupposti è nata la collaborazione tra il Centro clinico NeMO di Milano e Officine Buone, la onlus che realizza format innovativi che permettono ai giovani di donare il loro talento nella musica, nell'arte e nella cucina, in ospedale e nei luoghi di fragilità.

Grazie a questa sinergia, il Centro NeMO ospiterà per la seconda volta il programma Special Cook di Officine Buone, declinato alle esigenze dei pazienti con malattia neuromuscolare. Special Cook è un talent show culinario che porta la cucina di qualità in ospedale, un progetto di volontariato dedicato agli ospiti dei reparti ospedalieri in cui la cucina assume un ruolo importante e crea allo stesso tempo un momento di formazione ed educazione alla buona alimentazione. Giovani chef professionisti si sfidano tra le corsie d'ospedale per donare il proprio talento, con i pazienti in veste di assaggiatori e di giudici pronti a regalare la possibilità di partecipare alla Finale. Ma Special Cook non è solo un talent: i migliori chef, tra cui ce ne sono alcuni di stellati,

realizzano sessioni di cucina creativa e show-cooking nei reparti, con la supervisione dei clinici, per creare ricette e piatti che rispondano alle esigenze nutrizionali dei pazienti.

Al Centro clinico NeMO gli appuntamenti vedono i giovani cuochi e i maestri della cucina coinvolgere pazienti e caregiver nella preparazione di piatti speciali, appetitosi e dal gusto ricercato, ma dalle consistenze modificate, per incontrare le esigenze di coloro che soffrono di disfagia. Il piatto poi sarà giudicato da uno chef di fama, ma anche dai pazienti del Centro clinico NeMO e dai loro familiari. Nella scorsa edizione due sono state le ricette realizzate: la food blogger Teresa Balzano ha realizzato una zuppa di pane con maionese di polpo e lo chef Carlo Andrea Pantaleo ha cucinato una crema fredda di pomodoro con burrata e prezzemolo. Gli chef sono stati giudicati da Stefano Callegaro, vincitore della quarta edizione del talent show culinario Masterchef. La vincitrice della scorsa edizione di Special Cook è stata Marzia Riva, personal chef, fondatrice de "La Taverna degli Arna" e docente di cucina naturale.

**Il prossimo appuntamento della seconda edizione di Special Cook si terrà nella palestra del NeMO di Milano domenica 1 dicembre dalle ore 16 e sarà il primo di una serie di appuntamenti mensili, nei quali sono invitati pazienti e caregiver per imparare ricette nuove e gustose da chef professionisti. Per il progetto, il Centro Clinico NeMO si è dotato di una cucina mobile, donata dal Rotary Club Milano Settimo.**

Con Special Cook il Centro NeMO vuole trasferire il messaggio importante per cui la modifica della consistenza dei piatti non significa privazione del gusto e del piacere nello stare a tavola: tutti gli alimenti infatti sono modificabili nella loro consistenza, basta munirsi delle giuste informazioni, degli elettrodomestici corretti e di una buona dose di fantasia nel provare a sperimentare soluzioni diverse.

Per informazioni sui prossimi appuntamenti:  
[comunicazione@centrocliconemo.it](mailto:comunicazione@centrocliconemo.it)