

**Dott. Muntoni quali sono le scoperte più recenti realizzate dalla sua equipe?**

Nel Luglio 2011, ho pubblicato su Lancet uno studio che ha riaperto le speranze per le persone affette da Distrofia Muscolare di Duchenne.

Il nostro team ha infatti trovato una strada, diversa da quelle esplorate fino ad ora, per 'costringere' il corpo dei malati di Distrofia di Duchenne, a produrre la distrofina, una proteina fondamentale per il funzionamento muscolare che, a causa di alterazioni genetiche, in queste persone non viene prodotta causando così la progressiva degenerazione tipica della malattia.

Un esempio che faccio spesso alle famiglie dei ragazzi affetti da Duchenne, per permettere loro di comprendere come abbiamo riprodotto la proteina muscolare mancante: per capire la patologia di mutazione nella parte centrale del gene, immagini di avere un ponte sospeso, dove, con una sega, si tagliano due metri centrali. Anche se solo due metri, il ponte crolla.

La metodica da noi sviluppata, ci aiuta a posizionare una 'pezza sostitutiva' tra le due parti. Il ponte non crolla più. Magari non ci camminerei sopra con un tir, la funzionalità non è completamente ristabilita, ma sicuramente si tratta di un grande passo nella direzione giusta.

"Abbiamo cominciato questo studio, senza avere idea di come avrebbe funzionato e di quale sarebbe stata l'efficacia. I parametri di efficacia che ci eravamo imposti sono stati superati.

Questa ricerca era una "proof of principle", finalizzata a verificare come la terapia funzionasse e venisse tollerata. Adesso bisogna esaminare quanto i bambini migliorino. C'è bisogno di studio molto più lungo, che rilevi in quale misura, la proteina sostituita, ritardi, rallenti o elimini la progressione della malattia.

Per proseguire con l'esempio utilizzato, questa 'parte mancante', è di lunghezza diversa o da posizionare in diversamente, a

# Il futuro della lotta contro le malattie neuromuscolari

di Raffaella Quieti

**L'Exon skipping** è una tecnica che sfrutta la capacità di piccole molecole di mascherare il difetto genetico responsabile della malattia, permettendo così la produzione di una distrofina (la proteina che i pazienti con Duchenne non possono produrre) più corta, ma ancora capace di funzionare. In tal modo si punta a trasformare la forma di Duchenne in quella molto meno grave di Becker, che è normalmente associata ad un'aspettativa di vita normale e la possibilità di camminare anche in età adulta. Nel mondo, sono diversi gli studi clinici che mirano a testare farmaci basati su questo principio, detti oligonucleotidi antisense. Al momento è attivo un trial clinico finanziato dall'industria farmaceutica **Glaxo Smith Kline**.

## Distrofia di Duchenne

La distrofia di Duchenne o DMD è un disordine neuromuscolare a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, caratterizzata da degenerazione progressiva dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci, che genera debolezza muscolare diffusa. Colpisce prevalentemente i maschi mentre le femmine di solito sono asintomatiche. Si manifesta nella prima infanzia con difficoltà progressive nella deambulazione che progrediscono fino alla perdita dell'autonomia. Negli anni precedenti la speranza di vita era limitata alla seconda decade prevalentemente a causa di complicanze cardiache o respiratorie. Attualmente ancora non esiste una cura, ma l'attenzione sin dalla diagnosi alle Raccomandazioni Cliniche di trattamento permette di raddoppiare l'aspettativa di vita.

**Francesco Muntoni**, Professore di neurologia Pediatrica e Direttore del Dubowitz Neuromuscular Centre presso l'UCL **Institute of Child Health ed il Great Ormond Street Hospital**, di Londra, è a capo dell'equipe di ricercatori che ha contribuito a ridare la speranza ai milioni di bambini affetti dalla distrofia di Duchenne.

seconda del caso specifico. È realistico aspettarsi che risultati di questa seconda fase dello studio, iniziata quest'anno, siano disponibili verso fine del 2013.

Dalla fine del 2013 agli inizi del 2014, ci saranno incontri con le autorità competenti per la regolazione del medicinale, per renderlo reperibile in forma di pillole da poter comprare in farmacia nel 2015.

## Quali sono le metodiche di analisi genetica che utilizza il vostro team?

Il punto di partenza è l'identificazione del "deep phenotyping". La caratterizzazione fenotipica dei pazienti ci aiuta a capire le basi molecolari di queste forme di malattie neuromuscolari, ed a migliorare gli standard di terapia. Se ad esempio analizziamo 100 pazienti con debolezza muscolare, ci rendiamo conto che sono presenti diversi geni che contribuiscono a tale difetto. Si tratta di malattie diverse, accomunate dal fenotipo debolezza. Più di 50 geni responsabili per miopatie e distrofie muscolari sono attualmente note, alcune molto rare; ma è anche chiaro che negli anni futuri si individueranno 40/50 geni diversi in questo gruppo di malattie, con caratteristiche differenti. Alcune saranno associate ad interessamento cardiaco, ed altre no. Sapere con estrema esattezza, cosa affligge il singolo caso, consente di preparare un management (follow-up plan) altamente personalizzato. Una volta ben caratterizzato il paziente (personalized assessment and treatment plan) bisogna

capire meglio le basi molecolari della malattia, ed aiutare il paziente ad essere ben seguito anche in una seconda fase del trattamento, che potrebbe avvenire in altri ospedali.

Il terzo aspetto di una gestione efficace della malattia neuromuscolare, consiste nello stabilire un management plan abbastanza ambizioso da permetterci non solo di gestire le patologie secondarie del paziente, ma di prevenirle.

La nostra ricerca prevede, al momento della diagnosi, la raccolta dai pazienti di cellule che ci aiutino successivamente ad esaminare in laboratorio determinate modalità terapeutiche (biobank).

L'efficacia e potenziale tossicità della terapia, viene in seguito verificata su animali. Se i risultati sui modelli animali sono incoraggianti, si trasferiscono all'uomo. Sull'iter della terapia genica Exon skipping, abbiamo quindi concluso due studi di portata internazionale, che stano portando alla definizione di quello che potrebbe essere, per la prima volta, un trattamento che comincerà presto a dare risultati tangibili.

**“LA NOSTRA STRATEGIA SI FOCALIZZA SU ASPETTI CLINICI, SFRUTTANDO PERÒ LE CONOSCENZE GENETICHE.”**

All'interno del nostro laboratorio, stiamo inoltre effettuando studi basati sull'utilizzo di cellule staminali per la lotta contro la distrofia muscolare.

#### **Qual'è lo stato attuale ed il future della ricerca sulle malattie neuromuscolari?**

Fino a 4 anni fa nella mia specialità non si facevano trials clinici. Per capirne l'evoluzione, possiamo utilizzare l'esempio del cancro: nel 1920, non si compivano trials clinici. Nel 1960 ne furono fatti circa 50. Nel 1980 ce ne furono 500. Nel 2000, circa 5000.

Il campo delle patologie rare sta esplodendo negli ultimi 3/4 anni: oggi siamo in grado di capire le basi molecolari e genetiche delle malattie neuromuscolari in maniera molto più precisa rispetto a qualche anno fa. I progressi più rapidi sono stati compiuti grazie alle metodiche di analisi genetica che stanno evolvendo di anno in anno.

Stiamo facendo molti progressi, ma si tratta solo della punta dell'iceberg. Per realizzare una ricerca efficiente che dia

“SIAMO IL PUNTO DI RIFERIMENTO NAZIONALE PER IL REGNO UNITO PER LE MALATTIE NEUROMUSCOLARI RARE. **LA NOSTRA ATTIVITÀ DI RICERCA È SPONSORIZZATA DAL NATIONAL COMMISSIONING GROUP** (PARTE DELL'NHS, IL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE DEL REGNO UNITO), PER LE DIAGNOSI E GLI ASPETTI CLINICI DELLE MALATTIE RARE NEUROMUSCOLARI. IN PARTICOLARE, CI DISTINGUIAMO PERCHÈ CERCHIAMO DI SFRUTTARE CONOSCENZE CLINICHE E DI GENETICA PER PORTARE AVANTI MODELLI SPERIMENTALI.”



risultati rapidi e di utilità quasi immediata, è necessario reperire fondi, avere un ambiente multidisciplinare, ed essere dotati di una massa critica di personale con competenze diverse.

Il centro che dirigo è uno dei principali in Europa ad essere dotato della massa critica necessaria. I fondi ottenuti ci hanno permesso di formalizzarlo come centro internazionale di medicina neuromuscolare translazionale.

Abbiamo inoltre 3 networks nazionali per aiutare i pazienti ad essere seguiti, secondo guidelines specifiche, sul territorio del Regno Unito.

A livello europeo, siamo partners di Treat NMD il network internazionale di eccellenza per la cura delle malattie neuromuscolari.

È stata individuata la base genetica di tutte le forme più comuni delle malattie neuromuscolari, ma esistono tutt'ora molte malattie rare le cui basi genetiche non sono conosciute.

Il nostro fine a breve termine, è quello di rendere possibile, a tutti i pazienti diagnosticati, di prendere nuovi medicinali e di partecipare a trial clinici.



“La strategia che ha contribuito al successo del nostro team di ricerca, **si basa sulla creazione di un network di collaborazione nazionale ed internazionale** che ci ha permesso di individuare diversi geni coinvolti nel processo di degenerazione neuromuscolare. Negli ultimi 15 anni abbiamo identificato e pubblicato 20 nuovi geni malattia con collaboratori esterni, 2 nuovi locus genetici nel nostro laboratorio, per forme di distrofia muscolare congenita. Grazie alle nuove metodologie di biologia molecolare negli ultimi 4 mesi abbiamo identificato, 7 nuovi geni malattia.”