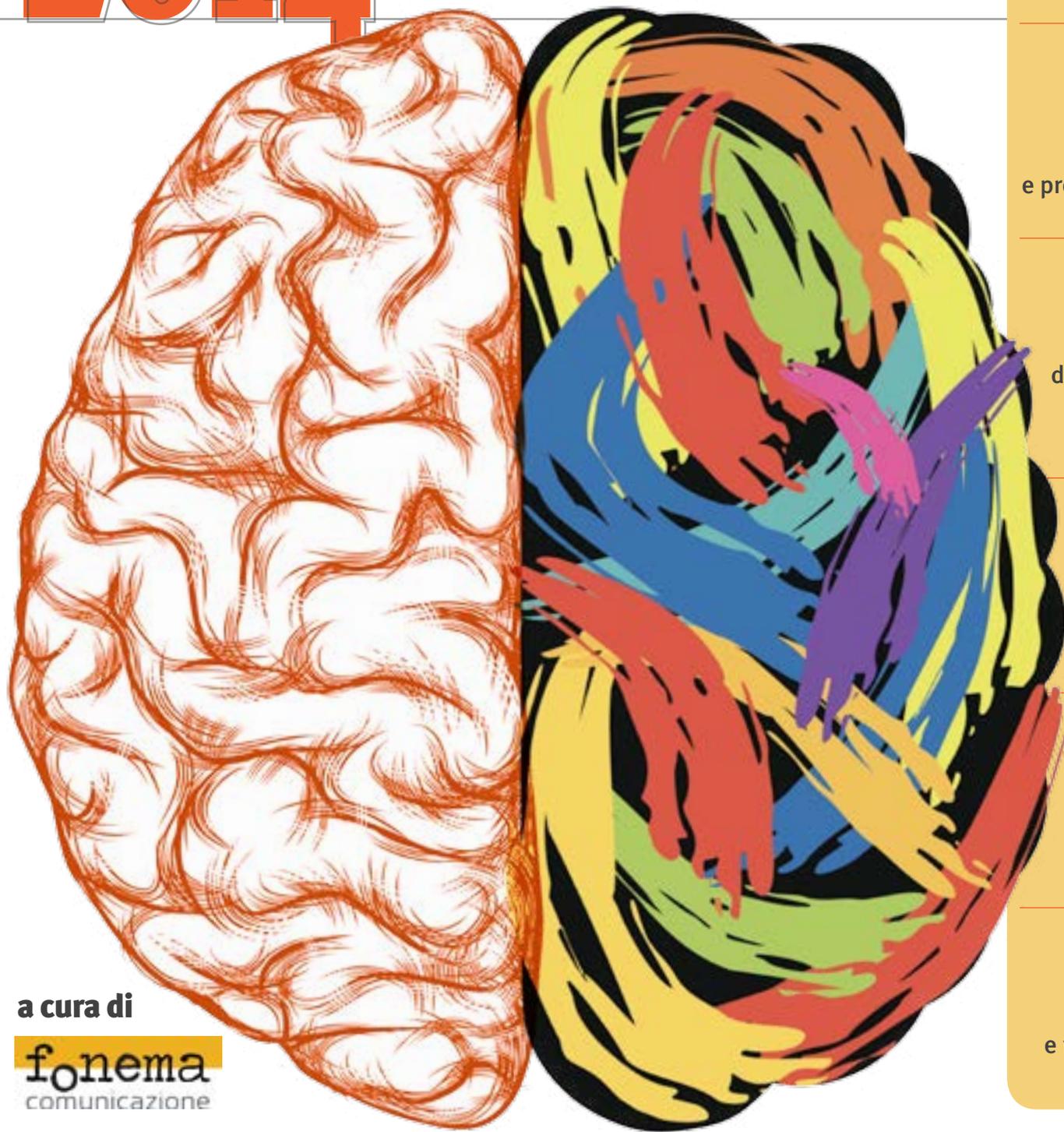


Neurologia

2014



a cura di

fonema
comunicazione

EDITORIALE

Nuove **politiche sanitarie** e **personalizzazione** di diagnosi e terapie

ORIZZONTI

Neuroimaging avanzamento tecnologico e progressi della ricerca scientifica

SCENARI

Evoluzione del ruolo di **Associazioni e Fondazioni** di pazienti nella ricerca scientifica per la SM

ORIZZONTI

Realtà virtuale e wearable technology per pazienti con difficoltà motorie

FOCUS

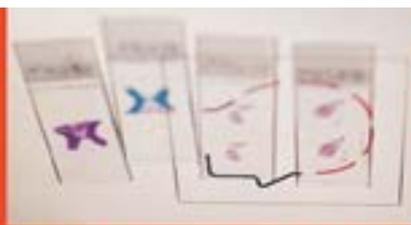
Alterazioni genetiche associate alla Malattia di Alzheimer

FOCUS

Demenze Frontotemporali e future strategie terapeutiche

**SCLE
ROSI
MULTI
IPLA**
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM



www.aism.it

LA RICERCA SULLA SCLEROSI MULTIPLA

La Neurologia in cammino: un percorso evolutivo che punta alla personalizzazione delle diagnosi e delle terapie

Negli ultimi anni i poderosi sviluppi della medicina hanno interessato la Neurologia per alcune sue peculiarità: un sostanziale ritardo sia in ambito diagnostico che terapeutico dovuto alla complessità della disciplina e alle difficoltà nell'explorare il cervello che si vanno sciogliendo solo con l'avvento delle tecniche di imaging funzionale e strutturale e le recenti acquisizioni della biologia molecolare. Questi cambiamenti si riflettono anche sui modelli organizzativi da attuare per consentire una più puntuale fruizione da parte dei pazienti oltre che una razionalizzazione ed ottimizzazione degli investimenti. I modelli assistenziali incentrati sui livelli di intensità di cura trovano una declinazione particolare in Neurologia perché il problema dell'emergenza-urgenza appare fortemente intricato con il problema delle patologie croniche neurodegenerative che sono in forte espansione per l'invecchiamento della popolazione. Un elemento chiave comune a queste patologie è l'assenza di terapie in grado di modificare sostanzialmente il decorso della malattia; fa eccezione la Sclerosi Multipla, che però ha un esordio clinico molto precoce prevalentemente nell'età giovanile, nella quale la fase neurodegenerativa è preceduta da attacchi che rivelano la presenza della malattia talvolta in coincidenza con l'esordio biologico. Per tutte le altre, SLA, Malattia di Parkinson, Demenze Primarie ecc. vi è un sostanziale ritardo della comparsa dei segni clinici rispetto all'instaurarsi delle alterazioni biologiche che ne sono la causa. Ciò spiega probabilmente il fallimento delle terapie fin qui testate, anche quando queste si erano dimostrate assai promettenti. È per tutte queste patologie in atto un grande sforzo per anticipare la diagnosi alla fase preclinica e poter così iniziare un trattamento precoce come avviene nella Sclerosi Multipla. Ma iniziare un trattamento in fase preclinica comporta una serie di rischi e il più rilevante è che per quel determinato paziente magari la malattia non si svilupperà mai per cui occorre disporre di biomarcatori dotati non solo di elevata sensibilità, ma anche di rilevante specificità. Inoltre occorre che questa rivoluzione concettuale trovi adeguate conferme da opportuni studi epidemiologici.



Giancarlo Comi

Past President della Società Italiana di Neurologia (SIN)

In questo ambito un ruolo crescente va assumendo la genetica in quanto in grado di rivelare non solo il livello individuale di rischio, ma anche la predisposizione alla risposta a determinati trattamenti. È questo un passo fondamentale per la medicina personalizzata ma richiede, per essere una ricerca produttiva, un'azione concertata dei centri di eccellenza ospedalieri, universitari e degli IRCCS, un'iniziativa fortemente promossa dal Ministero della Salute con il progetto delle reti di malattia.

Anche per le manifestazioni neurologiche di tipo acuto, come l'Ictus, vi è un forte cambiamento in atto: gli assessorati regionali e il Ministero della Salute hanno fissato in modo più attento i requisiti che le stroke unit

debbono possedere per rispondere ai compiti cui sono preposte ma ci sono tuttora condizioni paradossali di strutture qualificate come stroke unit che non sono in grado di garantire la terapia trombolitica. Uno sviluppo interessante nella cura dell'Ictus è dato dalla possibilità di strutturare reti assistenziali con centri di primo e di secondo livello, consentendo la scelta del trattamento grazie ad una decisione condivisa, oggi possibile anche grazie alla telemedicina, i cui primi esperimenti sono in programmazione.

Ma la Neurologia d'urgenza non si esaurisce qui e come ottimizzare l'assistenza sarà argomento di discussione nell'ambito del Congresso di Neurologia di quest'anno.

Infine aspetti innovativi in ambito neurologico sono le nuove terapie in arrivo per la SM, gli sviluppi diagnostici in ambito di neuroimaging e le terapie basate su modulazione mediante stimoli elettrici e magnetici dei processi di danno e recupero che vedono ampie applicazioni nel Parkinson, nella SM e nell'Ictus.

La Società Italiana di Neurologia è conscia di queste grandi sfide e dell'importanza degli aspetti di aggiornamento che ne conseguono e per questo ha approntato come strumento complementare a tutte le iniziative già attuate quello della Scuola Superiore di Neurologia, che ha appena concluso il suo primo corso sulle Metodologie delle Sperimentazioni Cliniche.

Dalla stimolazione transcranica a quella del midollo: le risposte di una tecnica italiana

Correnti continue a bassa intensità veicolate sulle zone da trattare per rispondere a problemi dell'umore come della deambulazione. È questa la stimolazione transcranica, allo studio in Italia e all'estero con ottimi risultati: una tecnica ideata negli anni '90 in Italia e sviluppata successivamente in Germania. "La tecnica è molto semplice in quanto consiste nell'applicare delle correnti continue di intensità molto bassa attraverso elettrodi posizionati su superfici dello scalpo in corrispondenza della regione del cervello che si vuole trattare e può essere eseguita da personale specificamente addestrato - illustra Alberto Priori, Direttore del Centro di Neurostimolazione della Fondazione IRCCS Ca' Granda e pioniere della tecnica -. Il trattamento dura alcuni minuti, il soggetto non sente alcun dolore e può essere in condizioni di riposo o meno, gli effetti vanno da minuti a ore a giorni". Quali sono le applicazioni della stimolazione transcranica? "Inizialmente ha avuto una grossa diffusione nei laboratori di neurofisiologia poi, negli ultimi 8 - 10 anni, è stata una metodica diffusa anche nella pratica clinica: nella depressione, nei disturbi dell'umore come quelli causati dal Parkinson e in particolare nei pazienti con resistenza ai farmaci, nei pazienti che hanno avuto l'Ictus e soprattutto per l'afasia,



Alberto Priori

Direttore del Centro di Neurostimolazione della Fondazione IRCCS Ca' Granda

disturbo del linguaggio ad esso conseguente, terzo caso di applicazione è sicuramente la terapia del dolore. Si tratta di risultati in via del tutto sperimentale ma comunque molto promettenti per l'efficacia dimostrata". Negli ultimi anni vi sono state ulteriori innovazioni, ovvero le sperimentazioni di due nuove metodiche: la stimolazione del cervelletto e del midollo spinale. "Per il cervelletto la tecnica è sovrapponibile ma gli elettrodi vengono posti nella zona del cervelletto, si ottengono benefici sia per l'ambito motorio che per quello cognitivo e - prosegue il prof. Priori - al momento ci sono trial in corso a livello internazionale; invece la stimolazione del midollo spinale avviene attraverso la pelle e incide favorevolmente sulle paraplegie oltre che sulle malattie neurodegenerative che toccano il midollo. Anche in questo caso non ci sono terapie consolidate, ma la metodica ha già fornito risposte importanti in Svizzera dimostrando che con questa tecnica inventata in Italia si può migliorare la risposta per la deambulazione". Quali sono gli effetti collaterali? "Ne esiste uno soltanto ed è la possibilità di bruciature ma solo nella sede dell'applicazione e - conclude il Direttore - solo se gli elettrodi non sono applicati correttamente, avviene quindi molto raramente".

VANESSA SALZANO

IN QUESTO NUMERO

2) Focus

Nuove applicazioni della Stimolazione Transcranica

4) Orizzonti

Diagnosi della Malattia di Parkinson: primo sistema di RM 7Tesla

5) Orizzonti

Ictus: le frontiere aperte della Telemedicina

6/7) News

Sclerosi Multipla: RMI nella pratica clinica e terapia "individualizzata"

8) Scenari

Alzheimer: Neuro Imaging e diagnosi precoce

9) News

Sclerosi Multipla: Early Treatment e farmaci iniettabili

Vanessa Salzano

Giornalista dal 2000 ha sempre scritto di Medicina e Salute. Ha collaborato con Il Mattino, Il Pensiero Scientifico Editore, il Dipartimento di Funzione Pubblica, Formez News

Flavia Innocenti

Giornalista pubblicitaria dal 2009, Communication Consultant, ha collaborato con l'Ufficio stampa del CNR e l'Agenzia AdnKronos, scrive per Tecnichenuove

Ringraziamenti

Si ringrazia la Società Italiana di Neurologia. Il Past President, Prof. Giancarlo Comi per la cortese attenzione riservata alla supervisione dello speciale.

AISM, FISM e la Dott.ssa Paola Zaratini, Direttore Ricerca Scientifica di AISM



100mila di queste emozioni

Perché Novartis ha a cuore i pazienti con sclerosi multipla.
Perché nulla è più straordinario di una vita normale.

Imaging e demenze: dall'esclusione alla conferma delle malattie

Negli ultimi anni è cambiato molto il panorama della diagnostica per immagini in ambito neurologico sia per lo stato di avanzamento tecnologico delle apparecchiature, che diventano sempre più sofisticate anche grazie all'aiuto di software specifici, sia per i progressi della ricerca scientifica nella caratterizzazione delle patologie e delle loro singole fasi: due evoluzioni della conoscenza fra loro complementari. In cosa consiste questo cambiamento? “Fino a pochi anni fa il ruolo delle tecniche di neuroimaging, quali la TC e la Risonanza Magnetica, era limitato a un obiettivo di esclusione di malattie diverse da quelle neurodegenerative – descrive il prof. Andrea Falini, Direttore Unità di Neuroradiologia dell'Ospedale San Raffaele – ma in anni più recenti e soprattutto con l'uso della risonanza si è passati a un concetto di conferma diagnostica della malattia. Ciò è stato recepito nelle Linee Guida dei criteri diagnostici per l'Alzheimer che sono stati pubblicati nel 2007 e che sono stati rivisti molto recentemente. Oggi la risonanza viene utilizzata anche per la conferma delle malattie e questo perché abbiamo capito in modo più preciso come si manifestano”. Va precisato che quando si parla di demenze

ci si riferisce soprattutto all'Alzheimer, che incide per il 67% dei casi. “Nell'Alzheimer la TC e la risonanza riconoscono la perdita di componenti neuronali che inizia nell'ippocampo e si distribuisce posteriormente nelle regioni parietali; in un paziente con la malattia in fase iniziale, ma già conclamata, ciò si vede chiaramente e – continua Andrea Falini – è possibile confermare questo tipo di pattern e differenziare la diagnosi. Abbiamo poi imparato a confermare questo pattern anche nelle forme prodromiche ovvero nei pazienti che cominciano ad avere disturbi isolati della memoria perché costoro, a distanza di tempo, convertono in Alzheimer: ecco, anche in questi pazienti è possibile studiare la regione ippocampale. Questo può esser fatto con tecniche avanzate o applicando software automatici o semi automatici che misurano le dimensioni dell'ippocampo, regione che è interessata dal processo neurologico. Questi pazienti perdono cellule e in modo maggiore rispetto ai soggetti normali: mentre negli anziani si ha una perdita dello 0,5 % per anno, nei pazienti con Alzheimer la perdita è del 2% e quindi studi seriali con tecniche volumetriche consentono la caratterizzazione della malattia”. Quali sono queste tecniche avan-

zate? “Mi riferisco a tecniche di imaging funzionale come quella di 'Resting State', interessante per la patologia degenerativa perché presuppone che il paziente stia semplicemente in condizione di riposo o agli studi di diffusione. Con queste tecniche è possibile vedere anche la fase prodromica dell'Alzheimer ed effettuare analisi per vedere le modificazioni nella sostanza grigia e in quella bianca”. Al momento si tratta di dati molto interessanti ma scaturiti da studi di gruppo, successivamente, combinando i vari parametri, si arriverà alla diagnosi precoce nel singolo individuo. “Questo è importante perché i depositi di amiloide alla base dell'Alzheimer sono presenti anche 20 anni prima che la malattia sia conclamata, si sposta così la finestra diagnostica prima della manifestazione clinica e ciò è importante per la ricerca farmacologica”. Vi sono poi altre forme di demenze come le frontotemporali e altre ancora. Come si manifestano e come vengono inquadrare dalla diagnostica per immagini? “Esistono alcune differenze principali in questo secondo gruppo di demenze che si manifestano coinvolgendo regioni diverse del cervello quali i lobi frontali, nella forma comportamentale, la regione tem-



Andrea Falini

Direttore Unità di Neuroradiologia dell'Ospedale San Raffaele di Milano

porale nella variante semantica o quella frontale inferiore nelle forme non fluenti. Ancora, è possibile differenziare le forme logopenica, che è a cavallo fra Alzheimer e frontotemporali, e le forme a esordio posteriore – conclude il Direttore – ovvero le atrofie corticali posteriori, anche queste hanno un pattern molto riconoscibile”. Sono quindi la Risonanza Magnetica, i nuovi software e le tecniche RM avanzate gli strumenti che aiutano sempre di più a differenziare le malattie da demenza degenerativa, con l'obiettivo di giungere alla sperimentazione di farmaci prima dell'esordio clinico.

VANESSA SALZANO

In breve }

Presso l'Unità di Neurologia del San Raffaele si visitano circa 1100-1200 pazienti/anno affetti da demenza. I ricoveri a fini diagnostici riguardano 120-150 pazienti e tutti effettuano una TC e/o una RM encefalo. Le RM eseguite durante il ricovero ospedaliero riguardano circa il 70% e sono riservate a quei pazienti che presentano diagnosi dubbie, forme giovanili, varianti rare. In più vi sono i pazienti che eseguono la diagnostica neuroradiologica ambulatorialmente per una stima totale approssimativa di circa 300 esami/anno.

RM a 7tesla nella diagnosi della Malattia di Parkinson

È dal 2012 che presso la Fondazione di Ricerca Imago7 di Pisa è in uso il 1° sistema di Risonanza Magnetica ad ultra alto campo (7Tesla) installato in Italia: un tomografo a RM autorizzato per uso sperimentale che fa parte dei 50 sistemi ad ultra alto campo installati nel mondo per fini di ricerca. Rispetto ai comuni apparecchi ad uso clinico (1,5T) e a quelli ad alto campo (3T), il sistema a 7T offre nuove opportunità sia nell'imaging a RM che nella spettroscopia a RM e nella Risonanza Magnetica funzionale. Come funziona? “L'ultra alto campo aumenta il rapporto segnale rumore e consente di incrementare la risoluzione spaziale fino a cento micron permettendo un imaging anatomico mai raggiunto in vivo – spiega Mirco Cosottini, Ricercatore del Dipartimento di Ricerca Trasazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia dell'Università di Pisa, e Coordina-

tore dell'attività di sperimentazione clinica del Centro Imago7 -. La maggiore sensibilità alla suscettività magnetica consente di ottenere nuovi tipi di contrasto capaci di distinguere all'interno di una struttura anatomica componenti a differente suscettività come l'aspetto laminare della corteccia cerebrale”. In che modo la RM a 7T può essere utile nella diagnosi della Malattia di Parkinson? “In una recente ricerca promossa dalla A.O. Pisana, pubblicata su “Radiology”, sono state studiate 38 persone, di cui 17 pazienti affetti da Parkinson e 21 soggetti sani di controllo. Utilizzando la RM a 7T è stato possibile identificare la degenerazione della pars compacta della substantia nigra in tutti i soggetti affetti da Malattia di Parkinson e stabilirne la normale morfologia nel 92% dei soggetti sani di controllo – continua il dott. Cosottini -. La malattia di Parkinson è una malattia neurodegene-

rativa il cui substrato anatomopatologico è costituito dalla degenerazione della pars compacta della substantia nigra ove sono contenuti i neuroni dopaminergici responsabili della sintomatologia”. Oggi la diagnosi di Malattia di Parkinson è clinica e raggiunge un'accuratezza del 90% in 5 anni di osservazione, in questo periodo il 5,9% dei pazienti ottiene una diagnosi alternativa: è per questo che un supporto tecnologico per una diagnosi precoce sarebbe auspicabile. “Con le metodiche di Risonanza Magnetica convenzionali purtroppo non si riesce a rilevare alcuna anomalia della substantia nigra in questi pazienti e in particolare non è possibile identificare la componente pars compacta. Attualmente – conclude Mirco Cosottini – stiamo cercando di trasferire le conoscenze acquisite su apparecchiature a 3T, che hanno una maggiore diffusione e possibilità di applicazione clinica”.

VANESSA SALZANO



Mirco Cosottini

Dipartimento di Ricerca Trasazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia dell'Università di Pisa

Ictus, le frontiere aperte dalla telemedicina

Si chiama Telestroke e rappresenta la gestione del paziente con Ictus grazie alla telemedicina. L'obiettivo è garantire la somministrazione dell'unica terapia disponibile per il trattamento dell'Ictus in fase acuta, nel più breve tempo possibile entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi, anche ai pazienti che afferiscono a ospedali non dotati di competenze neurologiche ultra-specialistiche sfruttando una consulenza on-line h24. Quali sono i modelli applicativi del Telestroke? "Esistono diversi modelli in funzione delle esigenze. Il più diffuso - descrive Luisa Roveri, Coordinatrice dell'Area Attività U.O. Cerebrovascolare dell'IRCCS San Raffaele - è il modello Hub-and-spoke strutturato verticalmente con un centro ultra-specialistico (Hub) a cui si rivolgono i centri satellite (spoke) non dotati delle competenze specialistiche per il trattamento acuto dell'Ictus. Un modello alternativo orizzontale risponde a esigenze organizzative di turnazione del personale per garantire una continuità assistenziale ultra-specialistica h24. Ciascun centro a rotazione funziona da Hub per i centri affiliati alla rete. Un'alternativa che si sta diffondendo in particolari realtà territoriali si basa sul modello Hub-and-spoke con copertura limitata alla fascia oraria notturna e ai giorni festivi". Quali i vantaggi del Telestroke? "Una simile organizzazione ha la potenzialità di aumentare

la proporzione di pazienti con Ictus acuto che ricevono la trombolisi, eliminare i tempi di trasferimento del paziente e - risponde la dott.ssa Roveri - ridurre l'intervallo tra esordio dei sintomi e inizio del trattamento trombolitico. Inoltre è possibile raccogliere i dati anamnestici ed effettuare la visita neurologica con la consultazione di immagini diagnostiche da una postazione remota così da verificare i criteri di eleggibilità, stimare il rapporto rischio/beneficio e decidere la terapia nel più breve tempo possibile. Dai dati del registro SITS-ISTR si può stimare un guadagno di 60 minuti tra l'arrivo in Pronto Soccorso e l'inizio del trattamento". Per il corretto funzionamento della rete di Telestroke un requisito fondamentale, oltre l'aspetto tecnologico, è il coordinamento tra i gruppi di lavoro. In cosa consiste effettivamente questo intervento medico-sanitario? "Il coordinamento di competenze e tempi è necessario per la gestione di una patologia dove 'il tempo è cervello' e dove la complessità del paziente è elevata. Una rete di Telestroke - spiega Roberto Sterzi, già Direttore SC Neurologia e Direttore Dipartimento Neuroscienze AO Niguarda - offre la possibilità di: effettuare un esame obiettivo del paziente mediante webcam presso i PS dei Presidi Ospedalieri (spoke), alcuni dei quali privi di reparti di neurologia consentendo una consulenza online h24 da parte del-

le Stroke Unit di II o III livello (hub); trasmettere le immagini TAC encefalo alla neuroradiologia dell'AO di riferimento; trasferire il paziente con Ictus acuto presso una Stroke Unit di II o III livello nel caso sia necessaria la monitoraggio del paziente o, in caso di Ictus emorragico, trasferire il paziente in neurochirurgia o presso la Stroke Unit". Quanto viene utilizzato in Italia? "Mentre in altri Paesi la telemedicina è una realtà consolidata e l'Unione Europea la prevede nella Digital Agenda 2020, in Italia - risponde il dott. Sterzi - manca ancora una normativa chiara che ne consenta regolamentazione e inserimento tra le prestazioni erogate dal SSN. La SIT (Società Italiana Telemedicina e sanità elettronica) ha elaborato le linee d'indirizzo e le ha sottoposte recentemente al vaglio della Conferenza Stato-Regioni. In questa situazione di incertezza normativa e tariffaria, l'applicazione del Telestroke riveste ancora carattere sperimentale come per i progetti Telestroke dell'ASL di Brescia, dell'Ospedale San Camillo-Forlanini di Roma o tra l'Ospedale di Pavullo e la Stroke Unit di Modena. Però - conclude il Dott. Sterzi - considerando l'elevata incidenza dell'Ictus e la necessità di ridurre i tempi per i trattamenti, anche considerando spese iniziali e manutenzione, l'intera rete ha un ottimo rapporto costo-efficacia ed è presumibile che possa presto divenire prassi comune". VANESSA SALZANO



Luisa Roveri

Coordinatrice dell'Area Attività U.O. Cerebrovascolare dell'IRCCS San Raffaele



Roberto Sterzi

Direttore SC Neurologia e Direttore Dipartimento Neuroscienze AO Niguarda

Hi - Health: con le realtà virtuali e la wearable technology passi da gigante per la riabilitazione dei pazienti con difficoltà motoria da traumi neurologici

La realtà virtuale, la cosiddetta realtà aumentata, è ormai entrata a far parte della pratica clinica ed è destinata a rivoluzionare il campo medico e a trasformare in modo radicale l'assistenza sanitaria. In particolare, tali strumentazioni si stanno rivelando estremamente interessanti nel campo della riabilitazione per i pazienti con difficoltà motoria da traumi neurologici. Ma come cambia il percorso terapeutico e l'assistenza sanitaria con le nuove strumentazioni wearable technology? Quali sono i dispositivi medici più utilizzati, in grado di aumentare la realtà e potenziare le capacità dei pazienti con difficoltà motorie? "La realtà virtuale è un ambiente di esercizio che permette al paziente con deficit di mobilità di incrementare l'attenzione e la motivazione e di supportare il movimento - spiega il prof. Franco Molteni, fisiatra dell'Ospedale Valduce - Villa Beretta di Costamasnaga, Lec-

co, e Responsabile Trial Clinic Rewalk in Europa - ad esempio permette di muovere oggetti e riconoscere la loro forma e consistenza grazie ad informazioni e stimoli multisensoriali inviati dal computer al cervello". Nel Centro di robotica avanzata dell'Ospedale Valduce vengono utilizzati nella pratica clinica strumenti avanzati di wearable technology: "dall'evoluzione dei 'serious game' oggi possiamo beneficiare di nuove e avanzatissime tecnologie come, ad esempio, Kinect che migliora l'efficacia della terapia e può essere utilizzato anche a domicilio dal paziente, inoltre, tale dispositivo permette l'interazione tra pazienti, un altro importante risultato che consente al paziente di comunicare e socializzare; molto utile risulta anche Oculus Rift, degli occhiali 3D che immergono completamente chi li indossa in una realtà estremamente verosimile, i visori offrono un'esperienza altamente sofisticata. An-

che i Google Glass sono estremamente interessanti, nell'assistenza a pazienti con difficoltà motorie dovute a traumi neurologici, sono in grado di focalizzare il controllo ambientale e l'attenzione permettendo un potenziamento dei movimenti, inoltre, possono registrare immagini, audio e video con la prospettiva di chi guarda, offrono l'opportunità di visualizzare dati e di elaborare informazioni sul paziente". "I Google Glass - continua Molteni - possono essere combinati con Oculus Rift e Kinetic. Tutte queste strumentazioni non costituiscono un costo proibitivo e sono molto fruibili. Ad oggi, nella pratica clinica gli esercizi tradizionali vengono sostituiti da apparecchi ad elevato contenuto tecnologico in grado di creare ambienti interattivi particolarmente stimolanti e capaci di supportare i medici nell'impostazione del corretto piano di cura, la tecnologia diventa così servizio ed esercizio". FLAVIA INNOCENTI



Franco Molteni

Fisiatra dell'Ospedale Valduce Villa Beretta di Costamasnaga, Lecco

Sclerosi Multipla

Sclerosi Multipla. La rivoluzione della RMI nella pratica clinica: diagnosi e monitoraggi più tempestivi e accurati

Quali progressi ha prodotto finora l'utilizzo della RMI (Risonanza Magnetica per Immagini) nella diagnosi e nel monitoraggio della Sclerosi Multipla? E quali i benefici clinici per il paziente? Lo abbiamo chiesto al prof. Nicola De Stefano, Associato di Neurologia presso l'Università degli Studi di Siena, Dipartimento Scienze Neurologiche, Neurochirurgiche e del Comportamento.

Può farci un breve excursus di come la RMI ha cambiato la diagnosi e il monitoraggio della SM? Si è meno tolleranti nei confronti di terapie parzialmente efficaci?

“L’RMI rappresenta uno strumento imprescindibile che ha permesso nel tempo una vera e propria rivoluzione, sia nella fase di diagnosi che in quella di monitoraggio. In passato per formulare una prima diagnosi erano necessari almeno due eventi clinici evidenti, oggi, al contrario, con una prima analisi clinica ed un preciso pattern di RMI vi è la possibilità di effettuare una diagnosi con un buon margine di precisione. La Risonanza Magnetica per Immagini - continua De Stefano - è essenziale anche nel monitoraggio in quanto le informazioni sull’accumulo delle lesioni ci permettono di comprendere il reale avanzamento dalla malattia e ci forniscono preziosi elementi per poter impostare un iter di cure specifico. Nella pratica clinica continuiamo ad utilizzare anche farmaci che potremmo chiamare ‘parzialmente efficaci’, va premesso, infatti, che le medicine che oggi impieghiamo sono di contenimento della malattia, non esiste ancora una cura specifica in grado di curarla. E’ necessario valutare caso per caso, un farmaco può essere efficace per un paziente ed esserlo meno per un altro, inoltre, nel tempo, un medicinale può agire diversamente anche nello stesso soggetto”.

I nuovi farmaci in arrivo per la SM hanno mostrato un livello di efficacia sui parametri di RMI superiore alle terapie di prima linea. Ci può commentare questo risultato? Inoltre, come - a suo avviso - questo può riflettersi su un beneficio clinico per il paziente?

“I nuovi farmaci orali sembrano avere una maggiore efficacia rispetto ai precedenti, e soprattutto vi è anche una migliore predisposizione del paziente a riceverli, garantendo così una maggiore aderenza alla terapia. La cosa importante è che, rispetto a qualche anno fa abbiamo più “freccie al nostro arco”, con grande beneficio per i pazienti. Prevedo negli anni un’interazione sempre più stretta tra la RMI e la pratica clinica, tale tecnologia, infatti, ci consente di capire se abbiamo intrapreso la giusta strada, anche attraverso l’osservazione dell’assenza progressiva di attività: ‘Diseases-Activity-Free’; un vero e proprio ‘navigatore’ che indirizza il nostro lavoro e ci segnala eventuali percorsi da evitare o da perseguire, con grande beneficio per i pazienti”.

L’importanza della RMI, sia dei parametri classici che di quelli più innovativi come la MTR e le lesioni corticali,

aunderà ancora nel follow-up dei pazienti in trattamento?

“Proprio in questo momento stiamo valutando nuove tecniche che ancora non sono entrate nella pratica clinica, ma che fanno ben sperare, la RMI in futuro avrà un ruolo sempre più dominante nel follow-up dei pazienti, già oggi non possiamo farne a meno, è parte integrante delle visite mediche e degli esami”.

Qual è il contributo della RMI nella previsione di risposta alla terapia e come si integra con la valutazione clinica?

“Il contributo della Risonanza Magnetica per Immagini nella previsione di risposta alla terapia è altrettanto importante, perché ci permette di perfezionare le cure da prescrivere, un fattore non trascurabile perché se ciò è valutato con precisione e più precocemente possibile, tanto migliore sarà la gestione stessa della malattia”.

In base alla sua esperienza qual è la percezione del paziente nei confronti della RMI?

“Il paziente affetto da SM è di solito un paziente giovane e informato, comprende senza fraintendimenti le indicazioni che gli vengono fornite, ed ha piena consa-



Nicola De Stefano

Professore Associato di Neurologia presso l’Università degli Studi di Siena, Dipartimento Scienze Neurologiche, Neurochirurgiche e del Comportamento

pevolezza della funzione dell’RMI. Nella pratica quotidiana non abbiamo riscontrato diffidenza nei confronti di questo strumento. Credo anche che l’informazione diffusa attraverso i media abbia fornito un contributo prezioso nel formare un’opinione corretta”. FLAVIA INNOCENTI

Focus }

“ Secondo una ricerca condotta dal Ministero della Salute e, tra gli altri, da AISM e FISM, dall’Università di Genova, dall’Università di Siena e dalla Fondazione Laboratorio per le Politiche Sociali “Labos”, i costi superano i 2,7 miliardi di euro, il costo medio annuo per paziente al 2011 è stato stimato tra 23 mila euro per pazienti con disabilità lieve e in 63 mila euro per pazienti con disabilità grave. ”



Lotta alla Sclerosi Multipla. Le nuove sfide del futuro: efficacia, tollerabilità e sicurezza, verso una terapia 'individualizzata'

La pluralità di offerta terapeutica apre interessanti scenari nella lotta alla Sclerosi Multipla. Trattamenti più efficaci miglioreranno la qualità della vita del paziente e insieme rivoluzioneranno l'approccio alla malattia. Quali sono le nuove sfide del futuro che i neurologi dovranno affrontare? Lo abbiamo chiesto a Maria Pia Amato, membro del Consiglio Superiore di Sanità, Professore Associato di Neurologia, Università di Firenze, Responsabile del Centro Sclerosi Multipla, Neurologia 1, AOU (Azienda Ospedaliero- Universitaria) Careggi, Firenze.

Lo scenario terapeutico della SM si sta rapidamente evolvendo. Quali sono le principali novità in questo campo?

“Lo scenario terapeutico nella SM ha subito una costante evoluzione a partire dagli anni novanta, non paragonabile a quella di altre malattie neurologiche. I primi farmaci modificanti il decorso introdotti sul mercato, sono stati gli immunomodulanti farmaci somministrati per autoiniezione sottocutanea o intramuscolare; tuttavia, la necessità di un trattamento cronico, la modalità di somministrazione iniettiva e gli effetti collaterali, pongono **problemi di tollerabilità e aderenza al trattamento**, specie nel medio-lungo termine. Sappiamo che dopo circa due anni dall'inizio, fino al 30% dei pazienti va incontro a un'assunzione irregolare delle terapie o alla sospensione, con conseguente impatto negativo sull'efficacia del trattamento. Per il paziente neo-diagnosticato è difficile accettare la terapia iniettiva: al di fuori delle ricadute cliniche, il soggetto sta generalmente bene e, mentre gli effetti collaterali sono subito percepibili, i vantaggi della prevenzione tramite la terapia sono a lungo termine. Successivamente è stato introdotto il primo anticorpo monoclonale, per somministrazione endovenosa, un secondo monoclonale è stato recentemente approvato ed altri sono in fase avanzata di

sviluppo. Sono terapie molto attive, che, a causa dei possibili effetti collaterali, sono utilizzate essenzialmente come “seconda/terza linea” in pazienti selezionati con decorso di malattia più aggressivo. Una **svolta decisiva** negli ultimi anni è stata rappresentata dall'**introduzione di molecole orali**: il primo farmaco orale introdotto sul mercato è una molecola di buona efficacia (circa il 50% sulle ricadute, con effetto significativo anche sul rallentamento della progressione), anch'esso prevalentemente usato come “seconda linea” e nei pazienti più attivi. Di recente lo scenario terapeutico è ancora più interessante con l'approvazione di due nuove molecole orali: un **farmaco antiproliferativo**, la cui efficacia negli studi clinici è risultata analoga a quella degli immunomodulanti e un **farmaco in grado di accoppiare all'azione anti-infiammatoria e immuno-modulante anche un'azione antiossidante e quindi potenzialmente neuro-protettiva, che produce una riduzione delle ricadute intorno al 50% e una riduzione della progressione della disabilità del 30%, che ha dimostrato inoltre un profilo di tollerabilità e sicurezza finora molto rassicuranti”**.

In particolare, i nuovi farmaci, oltre a presentare una sempre maggiore semplicità di assunzione per il paziente garantiscono un'efficacia superiore rispetto ai farmaci immunomodulanti classici. Da ora in avanti, come si modificherà l'approccio del neurologo nella scelta del trattamento? Quanto una maggiore efficacia sulle ricadute e sui parametri di RMN, a parità di sicurezza e tollerabilità, rappresenterà un motivo di scelta di un farmaco di prima linea rispetto agli altri?

“Con una tale **pluralità** di offerta terapeutica la scommessa del neurologo è di riuscire a proporre una terapia ritagliata sulle caratteristiche del singolo paziente, cioè “indi-

News }

“ La scommessa del neurologo è di proporre una terapia individualizzata. ”

vidualizzata” considerando gli indicatori di prognosi del paziente, alcuni di tipo clinico (come il sesso, il decorso di malattia, il tipo e la frequenza delle ricadute), altri, più sensibili, di Risonanza Magnetica (come il numero, l'attività e la sede delle lesioni) e anche, sia pure in misura ancora limitata, alcuni biomarkers (ad esempio lo sviluppo di anticorpi). Nella scelta terapeutica l'efficacia deve essere il parametro guida, non disgiunto dalla tollerabilità e dalla sicurezza, nel breve e nel lungo termine. **Una delle sfide per il futuro è valutare la sequenzialità ottimale delle terapie e le possibili interazioni nell'uso combinato di diversi farmaci sotto il profilo della sicurezza**, aspetti ancora non sufficientemente indagati”.

Quanto è importante che un trattamento sia efficace ma anche di semplice gestione?

“La semplicità nella gestione e nel follow-up, dal punto di vista del paziente, è determinante nel favorire l'aderenza al trattamento e quindi l'efficacia stessa della cura. Il paziente è spesso giovane e conduce una vita familiare e lavorativa attiva, quindi poco incline a sottoporsi a frequenti e complessi controlli. Inoltre, la semplificazione e riduzione degli esami al follow-up potrà comportare una notevole diminuzione dell'impiego di risorse umane e dei costi diretti legati agli esami di monitoraggio”.



Maria Pia Amato

Professore Associato di Neurologia, Università di Firenze, Responsabile del Centro Sclerosi Multipla

Nella sua esperienza di gestione di uno dei Centri SM più importanti in Italia, qual è l'aspettativa dei pazienti nei confronti dei nuovi farmaci? Quanto sarà forte la richiesta di essere trattati con farmaci innovativi, più efficaci e più semplici da assumere?

“L'insofferenza per le terapie iniettive, specie dopo anni di assunzione, è crescente come la richiesta di farmaci altrettanto o più efficaci, di semplice assunzione, di facile monitoraggio, che migliorino la qualità di vita del paziente. Nella scelta della prima strategia terapeutica o nella decisione di un'eventuale modifica di una terapia già in atto, sarà sempre più importante la corretta e completa informazione del paziente e la condivisione della scelta, basata su una buona relazione medico-paziente e sulla reciproca fiducia. Per evitare che aspettative e speranze vengano deluse è importante che i pazienti si affidino al proprio medico, l'unico in grado di chiarire eventuali dubbi”.

FLAVIA INNOCENTI



Nemboja



Maria Pia Amato
Neurologia



Sirona
Ricerca

Biogen Idec è la biotech company indipendente con la più lunga tradizione alle spalle, una delle più importanti al mondo, grazie a una ricerca d'avanguardia capace di offrire risposte a esigenze di cura ancora insoddisfatte. In particolare la **Sclerosi Multipla** è stata la prima area terapeutica su cui l'azienda ha indirizzato le proprie attività, a testimonianza di un impegno fortemente radicato e tuttora in costante sviluppo. Impegno che si traduce nella volontà di accompagnare quotidianamente nel loro percorso i **pazienti** e tutte le **persone** coinvolte nella lotta a questa patologia. E con loro **condividere obiettivi, speranze e risultati** di una ricerca tesa a offrire **5 nuove soluzioni terapeutiche nei prossimi 5 anni**. Nuovi farmaci, ma anche **servizi e strumenti di informazione**: tutte espressioni di una sfida che, giorno dopo giorno, in Biogen Idec appassiona tutti.

biogen idec.

**Daniela Perani**MD Vita-Salute Università San Raffaele,
Dipartimento di Medicina Nucleare**Francesco Carlo Caltagirone**Professore ordinario di Neurologia
Università di Roma Tor Vergata

Lotta all'Alzheimer: Neuroimaging e diagnosi precoce, la speranza della prevenzione

La scoperta di nuovi metodi di neuroimaging, preziosi tasselli di un puzzle ancora incompleto

In Europa sono sei milioni i pazienti affetti da Alzheimer, secondo il Rapporto Mondiale 2013, realizzato dall'Alzheimer's Disease International (ADI). Tra il 2010 e il 2050, il numero totale di anziani con esigenze di tipo assistenziale passerà da 101 a 227 milioni di persone. Il processo degenerativo dell'Alzheimer non può arrestarsi, ma se la terapia viene praticata nei primi stadi è possibile conservare la funzionalità del cervello anche per anni. Attraverso nuove e sofisticate tecniche di imaging si ottengono diagnosi della malattia in stadi precoci: "La tomografia ad emissione di positroni (PET), insieme alla Risonanza Magnetica strutturale e funzionale (fMRI) svolgono un ruolo di primo piano nell'ambito delle neuroscienze - spiega la prof.ssa Daniela Perani, MD Vita-Salute Università San Raffaele, Dipartimento di Medicina Nucleare, divisione di Neuroscienze Istituto Scientifico San Raffaele - tali tecniche sono in grado di dimostrare l'interazione tra flusso ematico, metabolismo e attività cerebrale e consentono di studiare le funzioni cerebrali, i sistemi di neurotrasmissione e le loro

alterazioni in caso di malattie neurodegenerative come le demenze. Recentemente, nuovi radiotraccianti PET hanno dimostrato la possibilità di valutare il carico di amiloide in vivo nella MA (Malattia di Alzheimer). Fino a 20 anni fa - continua la Prof.ssa Perani - la diagnosi di Alzheimer avveniva solo dopo la morte del paziente. Con molta probabilità, in futuro, le tecnologie di neuroimaging a nostra disposizione rivestiranno un ruolo fondamentale nella prevenzione della MA"; ma per ottenere risultati apprezzabili non basta limitarsi a osservare le immagini: "Per cercare di favorire un processo che conduca a migliorare la diagnosi precoce della MA, - sottolinea la prof.ssa Perani - un aspetto importante nella pratica clinica è la misura quantitativa dei parametri molecolari e funzionali del cervello: ad esempio misure del metabolismo cerebrale e della quantità di amiloide nel cervello; tuttavia è necessario validare protocolli per la quantificazione dei dati PET e non limitarsi ad osservare le immagini, e ciò deve essere diretto da Centri di Ricerca di Eccellenza".

Alzheimer al momento è una malattia incurabile e, proprio per questo resta fondamentale la diagnosi tempestiva: "Il trattamento precoce permette di ridurre la progressione della malattia e di valutare l'eventuale utilità dei farmaci utilizzati - spiega Francesco Carlo Caltagirone, Professore ordinario di Neurologia Università di Roma Tor Vergata, Direttore Scientifico IRCCS Fondazione Santa Lucia Roma -. I ricercatori da tempo hanno individuato due proteine patologiche: uno è il livello totale della proteina tau, l'altro è il livello della amiloide beta. Ma quali sono le ultime novità in questo campo? Da qualche mese - continua il Prof. Caltagirone - sono stati approvati dall'Agenzia Europea del Farmaco e dall'AIFA, dei radiofarmaci in grado di evidenziare i depositi nel cervello di proteina beta amiloide e tau che si depositano nel tessuto nervoso provocando la morte dei neuroni. Tali mezzi di contrasto sono in fase di sperimentazione e in attesa della convalida della Commissione Europea che esercita l'autorità di approvare l'immissione in commercio nell'UE, la decisione è attesa per Ottobre".

FLAVIA INNOCENTI

AI SM e ricerca, un approccio multi-stakeholder

Essere concreti. È questo l'obiettivo delle Associazioni e delle Fondazioni di pazienti il cui ruolo si è andato evolvendo proprio affinché si risponda alla necessità urgente di dare risposte tangibili ai reali bisogni e ciò è tanto più vero per le associazioni che si occupano di malattie neurodegenerative, come l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AI SM) insieme alla sua fondazione (FISM). Negli ultimi 24 anni FISM ha investito 47,4 milioni di euro per la ricerca: oggi è la prima agenzia italiana per il finanziamento pubblico della ricerca SM e la terza a livello mondiale. Quali sono i focus sui cui verte oggi la ricerca nell'ambito della sclerosi multipla? "Oggi abbiamo principalmente due grosse sfide: la prima concerne lo sviluppo di nuovi trattamenti sempre più personalizzati e per le forme progressive di malattia - risponde la dott.ssa Paola Zarin, Direttore Ricerca Scientifica dell'AI SM - la seconda riguarda la sanità pubblica, ovvero far sì che la ricerca sia uno strumento di advocacy e si rifletta in una risposta concreta da parte delle istituzioni. Per raggiungere questi obiettivi abbiamo assunto un modello

di collaborazione sempre più stretta con tutti gli attori coinvolti (multi-stakeholder) prendendo sempre più un ruolo di partner nella promozione, finanziamento e sviluppo dei progetti di ricerca che vedono sempre al proprio centro la persona con SM. Seguendo proprio questo modello multi-stakeholder di collaborazione vogliamo rompere le barriere che hanno impedito lo sviluppo di terapie per le forme progressive di Sclerosi Multipla (SM) negli ultimi 10 anni. È proprio per questo che nel 2010 è nata la "PROGRESSIVE SM ALLIANCE", promossa dalle persone con SM nel mondo attraverso le Associazioni che le rappresentano - illustra la dott.ssa Zarin continuando -: per la prima volta le associazioni internazionali si sono messe insieme per indirizzare le eccellenze internazionali verso un unico obiettivo e cioè fare in modo che la ricerca venga tradotta in trattamenti per le forme progressive". Come viene gestita la ricerca in questo contesto? "Attualmente sono 3 gli ambiti di intervento. Abbiamo coinvolto in maniera organizzata la comunità scientifica internazionale identificando le aree importanti da presidiare e quindi le giu-

ste risorse. Abbiamo iniziato a lavorare concretamente grazie ad un primo bando internazionale. Stiamo sviluppando modelli operativi per rendere possibili collaborazioni internazionali seguendo il modello d'integrazione e multi-stakeholder. Per quanto riguarda la seconda sfida - prosegue la Zarin - una priorità riguarda i Registri di Dati: soltanto ottenendo dati su larga scala potremo identificare in modo dettagliato le diverse esigenze; vanno quindi favorite sempre più le iniziative di raccolta dei dati che pensiamo possano avere un impatto importante sui servizi e sull'economia sanitaria. La terza priorità invece ci vede impegnati a tradurre le evidenze del trattamento neuro-riabilitativo avanzato con ciò che potrà comportare per il territorio. Questi progetti di ricerca hanno un approccio che porta tutti gli attori a lavorare assieme fin dall'inizio. Tutto questo - conclude Paola Zarin - senza dimenticare che le Fondazioni sono sempre state una garanzia di innovazione e nel caso di FISM anche continuando a finanziare il bando annuale aperto a tutti ricercatori e studiosi della Sclerosi Multipla".

VANESSA SALZANO

**Paola Zarin**

Direttore Ricerca Scientifica di AI SM

La nuova era della Sclerosi Multipla, quali farmaci?

Efficacia, sicurezza e tollerabilità. Sono questi i dati imprescindibili che rendono ancora attuali gli iniettabili come farmaci di prima linea nelle terapie dedicate al trattamento della Sclerosi Multipla, nonostante l'approvazione e la prossima entrata in commercio di nuovi farmaci orali.

Basti pensare che il primo interferone è in uso ormai da circa 25 anni e gli altri, interferoni e glatiramer acetato, da circa 15-20 anni per comprendere cosa si intende quando si parla di dati consolidati di efficacia clinica e di sicurezza sia nel breve che nel lungo periodo, quale può essere quello previsto per una malattia cronica come la Sclerosi Multipla.

“Sono convinto che i farmaci iniettabili continueranno a vivere bene ancora per diversi anni nonostante l'arrivo dei nuovi farmaci orali per questioni di sicurezza e tollerabilità ma anche e soprattutto di efficacia – avverte Diego Centonze, Direttore Responsabile del Centro Sclerosi Multipla dell'Università di Tor Vergata -: l'agevolezza della terapia orale eserciterà un richiamo notevole e sarà un fattore importante da considerare nella scelta farmacologica da attuare, tuttavia è evidente che non si può trascurare il fatto che per una malattia cronica come la Sclerosi Multipla è fondamentale poter contare su terapie che hanno dimostrato di essere efficaci e sicure anche dopo molti anni.

Il primo farmaco orale approvato per il trattamento della Sclerosi Multipla è invece in commercio da circa quattro anni ed ha delle limitazioni nella prescrizione – continua il prof. Centonze –; che ne condiziona la prescrivibilità a coloro che presentano forme più aggressive di malattia, che per fortuna non sono la maggioranza

dei pazienti. Inoltre, anche recentemente, sono emersi dati a favore della significativa efficacia dei farmaci iniettabili, specie nelle popolazioni di pazienti all'esordio della malattia”.

Il dato evidente risulta quindi che per i farmaci orali ancora non c'è un'esperienza clinica paragonabile a quella che i neurologi hanno con i farmaci iniettabili. “Ciò non vuol dire che i dati a nostra disposizione non siano sufficienti per impiegare i nuovi farmaci con una certa tranquillità, ma è evidente che solo l'esperienza clinica reale, e non quella dei trial clinici, può fornire i dati conclusivi sulla tollerabilità e la sicurezza di un farmaco. Se non altro perché i trial clinici coinvolgono necessariamente un numero limitato di pazienti per un periodo di tempo altrettanto limitato. In questo modo è evidente che eventuali effetti collaterali più infrequenti e associati al trattamento prolungato possono non emergere durante i trial ma solo dopo anni di impiego clinico.

”D'altronde proprio per questo esistono gli studi di post-marketing e di Fase 4 dopo l'immissione in commercio di un farmaco. Quali sono i risultati di questi studi relativamente all'utilizzo degli iniettabili? “Negli anni sono stati raccol-

ti moltissimi dati dopo i trial clinici registrativi. Ad esempio – risponde Diego Centonze - è stata valutata l'efficacia sui parametri cognitivi, sulla neurodegenerazione e sull'accumulo di disabilità che nei trial registrativi non erano stati presi in debita considerazione in quanto disegnati per valutarne l'efficacia sulle ricadute cliniche. Oggi abbiamo a disposizione diversi studi pubblicati relativi all'efficacia complessiva dei farmaci iniettabili nella pratica clinica reale. Alcuni di questi studi sono stati effettuati con tecniche statistiche molto sofisticate e riescono a garantire affidabilità comparabile a quella dei trial clinici randomizzati.

Prevenire le ricadute cliniche non significa necessariamente ridurre la disabilità, ma oggi sappiamo che i farmaci iniettabili di prima linea possono modificare il decorso della Sclerosi Multipla grazie alla riduzione della progressione del danno assonale e del volume dei 'black holes', effetti che spiegano la loro efficacia anche nella prevenzione della disabilità clinica tipica delle fasi più tardive della malattia. Il tempo ci dirà se i nuovi farmaci ancora non in commercio potranno garantire simili risultati nel lungo periodo”.

VANESSA SALZANO



Diego Centonze

Direttore Responsabile del Centro Sclerosi Multipla dell'Università di Tor Vergata

Focus }

“L'agevolezza della terapia orale eserciterà un richiamo notevole e sarà un fattore importante da considerare nella scelta farmacologica da attuare, tuttavia è evidente che non si può trascurare il fatto che per una malattia cronica come la Sclerosi Multipla è necessario fare affidamento su terapie che hanno dato sicurezza già negli anni.”

TEVA

Il nostro impegno in Neurologia

Tra le prime aziende al mondo nel settore farmaceutico, Teva è da sempre impegnata nel rendere accessibili terapie di alta qualità attraverso lo sviluppo, la produzione e la commercializzazione di farmaci equivalenti, farmaci innovativi, specialità farmaceutiche e principi attivi.

*Con i nostri farmaci
curiamo il presente
per sostenere il futuro.*

Tutti i geni dell'Alzheimer: sono più di 20 le alterazioni genetiche che conferiscono il rischio di malattia

Tra le cause principali dell'Alzheimer gli scienziati da tempo hanno individuato dei particolari geni che sarebbero all'origine della malattia; ma quali sono? Malgrado questa scoperta è corretto definire l'Alzheimer una patologia genetica? Lo abbiamo chiesto ad Alessandro Padovani, Professore Ordinario di Neurologia, Presidente Corso di Laurea in Fisioterapia, Direttore Clinica Neurologica, Università degli Studi di Brescia, AO Spedali Civili. "Lo sviluppo della ricerca nell'ambito della genetica ha consentito di identificare una serie ampia di alterazioni genetiche associate alla Malattia di Alzheimer; alcune di queste, in particolare quelle a carico dei geni per la Proteina Precursore dell'Amiloide (APP) e per le Preseniline (PS1 e PS2), sono ormai note e danno origine a forme cosiddette autosomiche dominanti con trasmissione mendeliana; di recente, grazie al progresso delle tecniche di indagine, sono state individuate numerose alterazioni o variazioni genetiche a carico di diversi geni, definiti

geni di suscettibilità; queste alterazioni non danno origine a forme autosomiche dominanti a trasmissione mendeliana ma possono determinare una compromissione di meccanismi correlati alla malattia conferendo di fatto un rischio cumulativo aumentato. Allo stesso tempo sono stati identificati numerosi fattori non genetici, propriamente detti ambientali o acquisiti, i quali risultano fortemente associati alla Malattia di Alzheimer. Quindi la Malattia di Alzheimer ha certamente una base genetica, sulla quale agiscono fattori ambientali che esprimono un'azione protettiva e fattori che esprimono un'azione sfavorevole. Il 25% della popolazione - continua il Professor Padovani - presenta una storia familiare di demenza che coinvolge un parente di primo grado. Le forme mendeliane in realtà sono rare e rappresentano meno del 5% di tutti i casi, trattandosi per lo più di forme a esordio presenile associate a mutazioni a carico dei geni APP, Presenilina 1 e Presenilina 2. Nella maggior parte dei casi, invece, si parla di forme

poligeniche dovute a combinazioni di alterazioni genetiche a carico di numerosi geni cosiddetti di suscettibilità. A tal riguardo - spiega Padovani - sono state identificate più di 20 alterazioni o variazioni genetiche (APOE, PICALM, Clusterin, CASS4, CELF1, FERMT2, HLA-DRB5/HLA-DRB1, INPP5D, MEF2C, NME8, PTK2B, SLC24A4/RIN3, SORL1, ZCWPW1, BIN1, CD2AP, EPHA1, CLU, MS4A6A, and ABCA7) le quali da sole conferiscono un minimo rischio di malattia ma che, se combinate tra loro, verosimilmente possono incrementare in modo significativo il rischio di sviluppare la demenza. Tuttavia, negli ultimi anni sono state identificate anche alterazioni genetiche che riducono il rischio della Malattia di Alzheimer e quindi proteggono dallo sviluppo della demenza. Tali studi hanno permesso di capire che in larga parte le alterazioni insistono su specifici meccanismi coinvolti nel metabolismo dell'amiloide, ancora oggi considerata la principale causa dell'Alzheimer, meccanismi strettamente correlati al metabolismo



Alessandro Padovani

Direttore Clinica Neurologica, Università degli Studi di Brescia, AO Spedali Civili

del colesterolo, alle funzioni di endocitosi e al sistema immunitario. In conclusione, in futuro, l'identificazione dei complessi meccanismi correlati permetterà di sviluppare farmaci in grado di prevenire lo sviluppo della Malattia di Alzheimer". FLAVIA INNOCENTI

Demenze Frontotemporali. Le FTD su base genetica rappresentano ad oggi circa il 10-15% dei casi. Quali le future strategie terapeutiche?

Il termine Demenza Frontotemporale viene usato per indicare la patologia neurodegenerativa che interessa i lobi cerebrali frontali e temporali e che, anche se più rara rispetto alla Malattia di Alzheimer, rappresenta la più frequente causa di demenza in età presenile. Tra le cause i ricercatori hanno individuato anche il fattore ereditario. Ma che ruolo svolge la genetica nelle Demenze Frontotemporali? "Le forme di Demenza Frontotemporale su base genetica rappresentano ad oggi circa il 10-15% dei casi - spiega Elio Scarpini, Direttore della Unità Dipartimentale Malattie Neurodegenerative, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Università di Milano - ma si tratta di un dato probabilmente sottostimato, in quanto il ruolo di alcuni geni proposti come causali è ancora

oggetto di studio, ed esistono ancora molte famiglie con una chiara trasmissione autosomica dominante ad oggi non riconducibili ad alcuno dei geni causali noti. Inoltre, contribuisce alla sottostima della reale percentuale di casi familiari il fatto che i fenotipi clinici associati alle mutazioni sono estremamente eterogenei ed includono anche sintomi non tipici, quali deficit di memoria o stati psicotici. Anche dal punto di vista istopatologico la malattia non si presenta in modo uniforme, in quanto sono state identificate almeno due diverse proteine che si accumulano nel cervello: la proteina tau e la TDP-43 (TAR DNA Binding Protein 43), la prima legata a disfunzione nel trasporto assonale, la seconda connessa ad un disturbo della regolazione trascrizionale. Quali sono le

cure in via di sperimentazione? "Le future strategie terapeutiche, al momento ancora in fase preclinica, mirano ad agire sui meccanismi patogenetici, ad esempio bloccando o rimuovendo la proteina tau, oppure modificando la TDP-43 in modo da rendere la proteina funzionale - spiega il prof. Scarpini -. Al fine di identificare biomarcatori specifici occorre studiare i soggetti portatori di mutazioni, in quanto il tipo di patologia è prevedibile in vita: nei cervelli di portatori di mutazioni nel gene MAPT (Microtubule Associated Protein Tau) si accumula la proteina tau mentre nei portatori di mutazioni in nei geni GRN (progranulina) e C9ORF72 (Chromosome 9 Open Reading Frame 72; una proteina di 72 aminoacidi a funzione ignota) si deposita la proteina TDP-43. È in corso un

progetto multicentrico internazionale, al quale prendono parte anche alcuni Centri italiani, in cui sono già stati arruolati circa 300 soggetti di famiglie con un probando affetto portatore di una mutazione, studio che ha l'obiettivo, tramite uno screening longitudinale clinico, neuropsicologico, bio-molecolare e di imaging, di identificare biomarcatori per l'avvio di sperimentazioni cliniche farmacologiche differenziate in base al tipo di meccanismo patogenetico (<http://genfi.org.uk/>)".

FLAVIA INNOCENTI



Elio Scarpini

Direttore Unità Dipartimentale Malattie Neurodegenerative, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico

Focus }

“Secondo la AFTD – the Association for Frontotemporal Degeneration, il segno distintivo della FTD è un graduale, progressivo declino nel comportamento e nel linguaggio ad esordio spesso precoce (tra i 50 e i 60 anni). Mano a mano che la malattia progredisce, diventa sempre più difficile per le persone pianificare e organizzare le proprie attività”



100 mila di questi traguardi

Perché Novartis ha a cuore i pazienti con sclerosi multipla.
Perché nulla è più straordinario di una vita normale.

XLV CONGRESSO SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

**Cagliari, 11-14 Ottobre 2014
Fiera Internazionale della Sardegna**



Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA