

# ABC della ricerca nella SM



**SCLE**<sup>ONLUS</sup>  
**ROSI**  
**MULT**  
**iPLA**  
associazione  
italiana

un mondo  
**libero** dalla SM

“ Trial clinici,  
studio di fase II,  
il doppio cieco...  
Come faccio a orientarmi  
tra queste parole?  
come faccio a capire  
a che punto è  
la ricerca sulla SM? ”



**SCLE**  
**ROSI**  
**MULT**  
**iPLA**  
ONLUS  
associazione  
italiana

un mondo  
**libero** dalla SM

A cura di:  
Grazia Rocca e Alessandro Leonardi

Coordinamento editoriale 2<sup>a</sup> edizione:  
Silvia Lombardo

Revisione editoriale 2<sup>a</sup> edizione:  
Silvia Zino

Progetto Grafico:  
Michela Tozzini

Finito di stampare nel mese di giugno 2011  
Arti Grafiche Giuseppe Lang - Genova  
1<sup>a</sup> edizione 2008; 2<sup>a</sup> edizione giugno 2011

AISM  
Associazione Italiana  
Sclerosi Multipla - Onlus  
Sede Nazionale  
Via Operai, 40  
16149 Genova

Numero Verde 800 80 30 28  
[www.aism.it](http://www.aism.it)  
[aism@aism.it](mailto:aism@aism.it)

©2011 Edizioni SM Italia s. cons. a r.l.  
ISBN 978-88-86318-25-9

ABC

DELLA RICERCA NELLA SM

# Indice

- 9 Premessa**
- 11 Concetti generali sulla SM**
- 13 Gli ambiti della Ricerca**
  - 14 Neuroimmunologia
  - 16 Neurobiologia
  - 19 Genetica
  - 21 Ricerca sulla diagnosi  
e il monitoraggio di malattia
  - 24 Ricerca sui trattamenti
  - 26 Cellule staminali
- 31 Gli obiettivi futuri e le strategie di sviluppo**
  - 32 L'Associazione Italiana Sclerosi Multipla  
e la sua Fondazione
  - 38 AISM e FISM per la ricerca  
sulla sclerosi multipla
  - 41 Principali criteri di valutazione  
dei progetti nella peer review

## **43 I farmaci**

- 44 Farmaci preparati in farmacia (galenici)
- 44 Farmaci di origine industriale
- 47 Le ricerche sui farmaci
- 47 Fase preclinica
- 48 Fase clinica
- 54 Tabella riepilogativa

## **56 Domande e risposte**

## **66 Sistema Nervoso Centrale**

## **76 Sistema Immunitario**

## **82 Glossario**

## **92 Siti internet**

## **93 Bibliografia**



# Premessa

La Sclerosi Multipla (SM) è una grave malattia del sistema nervoso centrale su cui la ricerca scientifica investe molte energie. La giovane età di molte persone colpite, le cause sconosciute, l'assenza di una cura definitiva e i sintomi che influenzano notevolmente la qualità di vita delle persone, sono tutti aspetti che stimolano la ricerca in diverse direzioni. Grazie agli studi svolti fino a oggi è possibile fare prima e meglio la diagnosi e avere a disposizione trattamenti di base efficaci: la ricerca è quindi fondamentale per trovare una soluzione decisiva per questa malattia.

**ABC della ricerca nella SM** nasce dal bisogno di conoscere e comprendere le attività e gli indirizzi della ricerca dimostrato dalle persone con SM, dai loro familiari, conoscenti e amici. Ricevere una diagnosi di sclerosi multipla ha infatti come immediata conseguenza l'esigenza e l'urgenza di capire che cosa sta succedendo. È sembrato quindi importante scrivere una pubblicazione con lo scopo di spiegare attraverso un linguaggio semplice i diversi settori in cui opera la ricerca sulla SM, illustrarne la terminologia tecnica e fornire informazioni sulle varie fasi che portano all'approvazione di un farmaco. L'intento è quello di avvicinare i non addetti ai lavori al mondo della ricerca e spiegare i termini tecnici usati.



# Concetti generali sulla SM

La SM è una malattia neurologica, poiché le lesioni che la caratterizzano (demyelinizzanti) si trovano nel Sistema Nervoso Centrale (SNC), l'insieme di cervello e midollo spinale; di conseguenza, i sintomi della malattia sono di natura neurologica: motori, sensitivi, visivi, ecc. Nonostante ciò ormai si ritiene da tempo che i meccanismi alla base della SM siano immunologici. In altre parole i sintomi della malattia si manifestano quando il sistema immunitario, mal funzionante, aggredisce e distrugge lo stesso organismo che dovrebbe proteggere, in particolare riconoscendo come “estranea” la mielina del SNC. Per questi e altri motivi la SM viene considerata una malattia autoimmune.

La SM è anche considerata una malattia degenerativa, in quanto oltre alle lesioni demielinizzanti si possono verificare danni assonali (degenerazione) responsabili di deficit neurologici permanenti.



# Gli ambiti della ricerca

Il passo della ricerca sulla SM sta realmente accelerando. In questi ultimi decenni abbiamo assistito a significativi progressi nella ricerca di base, parte dei quali hanno aperto la strada a nuovi approcci terapeutici e oggi sono in fase di valutazione per la sicurezza e l'efficacia molti nuovi trattamenti. La ricerca ha sempre lo scopo ultimo di sviluppare trattamenti che possano migliorare la vita delle persone con SM e possibilmente prevenire e curare la patologia. Proprio per poter arrivare un domani ad avere trattamenti definitivi, efficaci, sicuri, per prevenire l'insorgenza della malattia, per migliorare sempre di più la capacità di fare diagnosi precoce e per saper formulare una prognosi attendibile, i ricercatori focalizzano soprattutto la propria attenzione sulle seguenti aree di ricerca:

- ❖ **neuroimmunologia**, per individuare i meccanismi che innescano l'infiammazione o la spengono;
- ❖ **neurobiologia**, per comprendere i danni della malattia;
- ❖ **genetica**, per trovare i geni coinvolti nello sviluppo della malattia e nella risposta ai farmaci;
- ❖ **ricerca clinica**, per migliorare la diagnosi e il monitoraggio della malattia;
- ❖ **ricerca sui trattamenti**, per sviluppare terapie di base o sintomatiche e, un domani, approcci innovativi come ad esempio le cellule staminali.

### Neuroimmunologia

Studia le reciproche interazioni tra il sistema nervoso e il sistema immunitario, sia in condizioni normali che in condizioni patologiche. Alla base di questa area di ricerca vi è ovviamente la ragionevole convinzione che la SM sia una malattia autoimmune. A favore dell'autoimmunità vi sono diverse evidenze scientifiche. Per esempio, le persone con SM presentano problemi di regolazione del sistema immunitario. Inoltre, le persone con SM hanno nel loro patrimonio genetico “varianti” di geni (alleli) coinvolti nei processi immunologici di tipologia spesso differente rispetto alla popolazione generale. Infine, l'Encefalomielite Allergica Sperimentale (EAE), una malattia inducibile negli animali da laboratorio molto simile alla SM dell'uomo, è di natura autoimmunitaria.

Una tra le maggiori sfide della neuroimmunologia è quella di comprendere i meccanismi immunologici specifici che, quando alterati, contribuiscono alla SM. Una conoscenza completa di quali elementi della funzione immunitaria siano difettosi nella SM permetterà di sviluppare nuove terapie mirate, aventi lo scopo di agire sul preciso meccanismo molecolare alterato nella malattia. Questo tuttavia facendo sì che le restanti funzioni immunologiche “normali” continuino a funzionare, per esempio consentendo di combattere adeguatamente le infezioni o le cellule tumorali.

Gli studi sulla EAE hanno permesso di capire che molte cellule e molecole del sistema immunitario partecipano agli eventi “a cascata” che portano alla demielinizzazione. Cellule attivatrici, cellule inibitorie e cellule regolatrici interagiscono tra di loro, ma non si conosce ancora nel dettaglio la chiave che innesca il processo, né l'esatto ordine in cui i vari eventi immunologici si svolgono. Gli studi fatti in questo ambito hanno permesso di sviluppare sostanze come gli anticorpi monoclonali (che bloccano le funzioni di alcune cellule immunitarie e prevengono le manifestazioni dell'EAE), e sostanze immunomodulatorie, che possono aiutare a regolare la funzione immunitaria. Queste ricerche, molto promettenti, pur avendo già portato alla creazione di farmaci sperimentali per la SM, sono nella maggior parte dei casi da sviluppare ulteriormente, per poter essere in futuro applicate in maniera sicura ed efficace nell'uomo.

### **Ricerca su agenti patogeni (virus e batteri)**

Ma che cosa innesca questa reazione immunitaria “sbagliata”? A questa domanda cerca di rispondere un settore di ricerca dedicato che si occupa di indagare se qualche virus o batterio possa essere considerato il vero responsabile della patologia. Taluni ritengono che la SM sia scatenata da qualcosa presente nell'ambiente, forse un agente infettivo virale o

batterico, che però non è ancora stato identificato. Per molti anni, gli scienziati hanno cercato di individuare “l’agente patogeno responsabile della SM” al fine di mettere a punto un vaccino o un trattamento che potesse eliminare all’origine la malattia. Sono state studiate decine di virus o batteri, ma nessuno di essi ha mostrato di avere una relazione di tipo causa-effetto con la SM. Questa intensa ricerca comunque continua, anche se la maggioranza degli scienziati ipotizzano che nessun agente infettante da solo possa causare la SM e che invece il problema possa essere nel modo in cui un sistema immunitario geneticamente predisposto reagisce alle più comuni infezioni. Comunque cercare di comprendere le diverse modalità con cui i sistemi immunitari di ciascuna persona reagiscono alle infezioni e determinano lo sviluppo della risposta autoimmunitaria rappresenta un obiettivo importante di quest’area di ricerca.

### Neurobiologia

I sintomi della sclerosi multipla sono il risultato del processo infiammatorio e del danneggiamento finale della mielina e delle fibre nervose. La mielina viene prodotta e mantenuta dalle cellule gliali, in particolare dagli oligodendrociti. Comprendere come funzionano queste cellule, come formano la mielina e come possono nel caso riformarla, almeno in

parte, dopo l'insorgenza della malattia (riemielizzazione) è molto importante. Le fibre nervose funzionano come dei cavi elettrici: i segnali vengono inviati attraverso di esse dal cervello e dal midollo spinale ai muscoli, e le informazioni sensoriali ritornano al cervello e al midollo spinale per trasmettere “informazioni” sull'ambiente dagli organi di senso quali gli occhi, le orecchie o la pelle. Quando la mielina è infiammata o distrutta, la conduzione lungo le fibre nervose viene danneggiata, rallentata o interrotta completamente. Il danno della mielina è, almeno nelle prime fasi di malattia, parzialmente reversibile, ma può comportare alla lunga un danno irreparabile delle fibre nervose sottostanti. Queste ultime, perduto il rivestimento di mielina, tendono infatti progressivamente a degenerare. Per anni si è creduto che una volta danneggiata, la mielina non potesse essere rigenerata. Non è così: il sistema nervoso centrale può remielinizzarsi, cioè è in grado di formare nuova mielina.

Nonostante ciò nella SM il processo di demielinizzazione procede via via con gli anni più velocemente di quello di remielinizzazione. Conoscere nel dettaglio questi fenomeni è ovviamente fondamentale per cercare un domani di modificarli favorevolmente. In linea di principio, la nuova formazione di mielina sulle fibre nervose danneggiate può essere stimolata promuovendo i processi endogeni di remielinizzazione,

oppure trapiantando cellule in grado di produrre mielina. Numerosi studi a riguardo hanno dimostrato che diversi tipi di cellule oltre agli oligodendrociti sono in grado, in particolari situazioni (cioè se ricevono adeguati stimoli) di ricostituire la mielina danneggiata. È inoltre necessario identificare i meccanismi attraverso i quali l'infiammazione e le sostanze prodotte dall'infiammazione causano il danno della fibra nervosa, per sviluppare farmaci che ne contrastino l'azione svolgendo quindi un'azione "neuroprotettiva".

Grande attenzione è rivolta alla possibilità di utilizzare in questo settore le cellule staminali (vedi approfondimento a pag. 24), in particolare quelle derivate dall'organismo adulto e dal midollo osseo, per ricostituire il pool di progenitori degli oligodendrociti implicati nella remielinizzazione. Infine studi in modelli animali dimostrano che alcune sostanze chimiche, chiamate fattori "di crescita" o "trofici" possono accelerare la remielinizzazione. Mancano tuttavia ancora dei tasselli importanti per poter avere un quadro completo riguardo a queste problematiche, tale da consentire di identificare definitivamente gli interventi terapeutici volti a riparare la lesione nervosa o addirittura prevenirla.

## Genetica

La SM non è una malattia genetica ereditabile propriamente detta, come per esempio l'anemia mediterranea o la distrofia muscolare, poiché non è trasmissibile da un unico gene alterato presente nel patrimonio genetico di un genitore. Il contributo dei geni alla malattia esiste ma è solo parziale, determinando unicamente una aumentata probabilità di contrarre la malattia: si parla pertanto di “rischio genetico”. Questo contributo è stato valutato intorno al 20%, valore che si è stabilito calcolando e studiando le famiglie di persone con SM. Si sa che i geni che conferiscono un aumentato rischio di ammalarsi di SM sono molti, probabilmente oltre 10. Alcuni di questi geni sono importanti nel determinare le funzioni del sistema immunitario e il loro controllo, ma altri non sono correlati alle funzioni immunitarie, e altri devono ancora sicuramente essere scoperti. La ricerca in genetica è importante poiché potrebbe permettere di prevedere chi contrarrà la malattia. Se fossimo in grado di sapere anticipatamente chi contrarrà la SM, o almeno il rischio percentuale preciso di sviluppare la malattia in chi ha ereditato certi geni dai genitori, si potrebbe intervenire molto precocemente con terapie volte a combatterla nei suoi primi stadi o persino prima che si manifesti.

Conoscere le basi genetiche della malattia potrebbe inoltre in futuro aiutare a manipolare e forse a “correggere”

i geni malfunzionanti. Infatti in alcune malattie propriamente genetiche come per esempio la distrofia muscolare di Duchenne e la fibrosi cistica, in cui è stato già individuato con precisione il gene responsabile, già oggi sono disponibili terapie sperimentali che mirano a correggere il gene difettoso. La stessa possibilità potrebbe valere per la SM, anche se in questo caso il tutto diventa più complesso essendo la malattia multigenica e non essendoci quindi un gene solo su cui agire. Utilizzando le tecniche più innovative e studiando famiglie in cui più di un membro presenta la malattia, oltre che popolazioni di diverse etnie e gruppi con una ridotta mescolanza geografica e genica, i ricercatori hanno esaminato l'intera composizione genica (genoma) degli individui con la malattia. Confrontando questo patrimonio genetico con quello degli individui sani, gli studiosi del settore sperano di identificare i geni responsabili della predisposizione ad ammalarsi e la loro esatta collocazione nel DNA. Lo studio nel campo della genetica è anche importante per porre le basi di una nuova, importantissima branca della scienza detta farmacogenomica. La farmacogenomica si pone lo scopo di capire perché le persone rispondono in maniera diversa agli stessi farmaci, fatto che consentirebbe di programmare a priori le terapie, prevedendone forse nel dettaglio efficacia, dosaggio necessario, effetti collaterali, ecc.

## Ricerca sulla diagnosi e il monitoraggio di malattia

Negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli progressi nell'ambito delle conoscenze sulla SM e un ruolo fondamentale è stato sicuramente svolto dalla Risonanza Magnetica (RM). Tale strumento è determinante non solo nel processo diagnostico, cioè per arrivare a identificare con certezza la presenza della malattia, ma anche nella definizione prognostica, cioè nella previsione del decorso della malattia, e nel monitoraggio terapeutico, ossia nella valutazione degli effetti delle terapie.

Gli strumenti diagnostici utilizzati prima dell'avvento della RM in un quadro di sospetta SM si basavano principalmente sulla clinica, sugli esami neurofisiologici (potenziali evocati) e sull'esame del liquor. La diagnosi di SM perciò fino a pochi anni fa era molto più clinica che strumentale. I progressi compiuti nell'ambito tecnologico con lo sviluppo delle metodiche di RM, che hanno incrementato la sensibilità nel rilevare le lesioni della SM, e d'altra parte la scoperta di terapie in grado di rallentare già nelle sue fasi precoci la progressione della malattia, hanno reso necessaria nel 2001 la formulazione di nuovi criteri di diagnosi detti «di McDonald» (dal nome dello studioso che li ha formulati). Questi criteri sono stati successivamente revisionati nel 2005 e nel 2011 attribuendo sempre più importanza al ruolo

diagnostico della RM. I criteri sono nati dall'esigenza da un lato di semplificare e uniformare tra i vari medici il processo diagnostico, e dall'altro di formulare il più rapidamente possibile la diagnosi di SM. Il fine di arrivare a una diagnosi in tempi "accelerati" è principalmente quello di cominciare precocemente una terapia se necessaria. Qualora la diagnosi non sia ancora supportata dall'evidenza clinica di una disseminazione nello spazio e nel tempo delle lesioni demielinizzanti, questi due presupposti, fondamentali per sospettare con certezza la malattia, possono essere documentati appunto dalla RM. In particolare nella pubblicazione dei nuovi criteri è stata posta maggiore attenzione alla diagnosi della sindrome clinicamente isolata o in quelle situazioni che presentano sintomi compatibili con una malattia infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale. Inoltre è stata anche considerata la possibile applicazione di questi criteri all'interno di popolazioni specifiche come nel caso della SM pediatrica e nelle popolazioni asiatiche e latino-americane. Una volta formulata la diagnosi, rimane la difficoltà di fornire informazioni rispetto alla possibile evoluzione della malattia. Studi prospettici hanno dimostrato che la RM è l'indicatore prognostico più affidabile tra quelli presi in considerazione. Essa si è rivelata uno strumento fondamentale per lo studio in particolare delle prime fasi della malattia, permet-

tendo di individuare, tra i pazienti con primo episodio clinico suggestivo di sclerosi multipla, quelli ad alto rischio di conversione verso la forma definitiva di malattia.

Per cercare di migliorare ancora le potenzialità della RM sopra descritte, sono oggi allo studio nuove tecniche, cioè nuove modalità di studio del sistema nervoso attraverso questo strumento radiologico, che troveranno sempre un maggior impiego nello studio della SM. Si tratta della RM con trasferimento di magnetizzazione (MT), la RM pesata in diffusione e la RM in spettroscopia. Tutte queste nuove metodiche hanno lo scopo di superare i limiti della RM convenzionale, aumentando sempre di più i livelli di risoluzione delle immagini al fine di investigare al meglio la malattia già nelle sue prime fasi, e permettendo di ottenere indicazioni prognostiche sempre più affidabili, sperabilmente anche nelle fasi più avanzate di malattia.

Sempre nell'ambito della diagnosi ha notevole importanza l'individuazione di markers biologici o immunologici di malattia. Il marker, o marcatore biologico, è una sostanza presente nei fluidi biologici (urina, sangue, liquor, ecc.) delle persone con una malattia. Un marker è tanto più affidabile e utile per il medico quanto più è presente in modo costante e riproducibile, in modo che la sua rilevazione possa funzionare da criterio diagnostico o prognostico. L'individuazione di marcatori biologici per la SM si basa sullo studio di moleco-

le del sistema immunitario, di meccanismi cellulari che sostengono i processi autoimmunitari (con la recente identificazione di diversi quadri immunopatologici a livello delle lesioni infiammatorie del sistema nervoso centrale) e sui risultati delle analisi del genoma di persone e di famiglie con SM. Anche in questo settore molte ricerche devono essere ancora portate avanti, e si è ancora distanti dall'identificazione di un marcatore biologico ideale.

### **Ricerca sui trattamenti**

Le scoperte dell'ultimo decennio nell'ambito della SM hanno contribuito a individuare sia alcuni dei meccanismi patologici sia nuovi bersagli terapeutici, e di conseguenza molecole terapeutiche potenzialmente efficaci. Il risultato concreto di questi studi è la sperimentazione nel mondo di oltre 50 nuove molecole farmacologiche potenzialmente più efficaci e più maneggevoli di quelle oggi a disposizione. L'obiettivo principale rimane riuscire a trovare una cura definitiva per la SM. Nel corso degli anni sono stati studiati numerosi trattamenti con diversi meccanismi di azione.

Alcuni studi poggiano su solide conoscenze scientifiche inerenti al processo patogenetico della SM e sono stati condotti mediante sperimentazioni cliniche di alta qualità. Altri tentativi sono completamente empirici, non basati su ipotesi

solide o dati certi, e pertanto non risultano credibili. È fondamentale quindi che la sperimentazione di nuove sostanze sia condotta attraverso studi rigorosi, atti a valutare nel dettaglio la loro sicurezza e la loro efficacia, e che la scelta dei farmaci da studiare sia correlata alle conoscenze di base del processo patogenetico. In generale lo studio di nuovi trattamenti in medicina è un processo lento e difficile. Dimostrare il beneficio di un trattamento e valutarne la sicurezza sono obiettivi di estrema importanza ma laboriosi da raggiungere: occorre prudenza nell'interpretare i risultati ottenuti, soprattutto se riguardano piccoli numeri di pazienti.

Le tipologie base di farmaci su cui si continuano a effettuare varie ricerche sono gli immunosoppressori e gli immunomodulanti (che rispettivamente sopprimono o regolano le reazioni del sistema immunitario) e i neurotrofici (sostanze che preservano o ricostituiscono il tessuto nervoso lesionato dalla SM).

Se da un lato l'obiettivo finale è quello di trovare una cura definitiva per la SM, vi sono anche vari obiettivi parziali, ma non di minore importanza. Tra questi si possono citare l'induzione di una remissione della fase attiva della malattia, il prolungamento della fase di remissione in modo che la malattia non si riattivi, la modifica del decorso della malattia (mediante rallentamento della progressione o riduzione della frequenza degli attacchi acuti), il sollievo dai sintomi.

Lo scopo delle ricerche svolte nell'ambito dei trattamenti sintomatici è alleviare i sintomi di malattia, al fine di ottenere un miglioramento della qualità di vita delle persone con SM. Per sintomi come la fatica, i disturbi cognitivi, il dolore neuropatico vi è ancora molto da investire e da fare, anche se già oggi sono a disposizione molecole di provata efficacia.

Non di minore importanza è quella parte di ricerca dedicata alla riabilitazione. Nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati lavori che dimostrano l'efficacia del trattamento riabilitativo in questa patologia: pertanto, la ricerca investe oggi molto in questo settore per ottenere risultati sempre più soddisfacenti.

Infine, nell'ambito della ricerca sui trattamenti, si collocano le cellule staminali, argomento che suscita sempre grande interesse e che merita uno spazio di approfondimento a sé.

### **Cellule staminali**

Isolate per la prima volta nel 1998, le cellule staminali possono fare cose potenzialmente straordinarie, risultando per questo di grande interesse nella lotta a molte malattie umane. L'eccezionalità deriva dalla loro capacità di rigenerarsi, fino a quando l'organismo è in vita, praticamente all'infinito, dando origine, se opportunamente stimolate, a diversi tipi di cellule "mature" che compongono i vari tessuti.

Potenzialmente dalla stessa cellula possiamo così ottenere in laboratorio pelle, sangue, cuore, fegato, cervello, muscoli e così via. Da qui si è ipotizzato di utilizzare il trapianto di cellule staminali per riparare organi o tessuti danneggiati da una malattia degenerativa (SM, morbo di Parkinson, Alzheimer, infarto cardiaco) o da una lesione traumatica (cartilagini, midollo spinale). In base alla loro origine e alle loro capacità di differenziarsi, le cellule staminali si classificano in: **embrionali**; **germinali embrionali**; del **cordone ombelicale** o **della placenta**; **adulte**. Le **cellule staminali embrionali** derivano da embrioni umani di circa cinque giorni di vita (creati con la fecondazione artificiale o derivati da aborti) e si definiscono totipotenti perché possono dare origine a qualsiasi tipo di cellula, senza limitazioni. Le **germinali embrionali**, prelevate da embrioni di circa sei settimane, sono invece definite pluripotenti, poiché da esse derivano solo alcuni tipi di cellule e tessuti. Fonti alternative di staminali pluripotenti sono il **cordone ombelicale** e la **placenta**. In questi casi l'estrazione può essere fatta dopo il parto, senza pericolo per il nascituro e per la madre, tanto che la donazione del cordone ombelicale (al momento solo come donazione volontaria a scopo di ricerca) è già una realtà in molti ospedali. Infine ci sono le **cellule staminali adulte**, anch'esse pluripotenti, che si ritrovano nei tessuti già differenziati, quindi in tutti noi, ma in piccolo

numero, e solo in alcuni distretti (midollo osseo, gonadi, cervello, retina). Per vagliare le prospettive terapeutiche dell'uso delle cellule staminali adulte nella cura della SM sono stati aperti tre filoni di indagine. Il primo studia le potenzialità del tipo **neurale** (derivate dal sistema nervoso centrale), il secondo delle **staminali mesenchimali** (estratte dal midollo osseo e destinate a dare origine a muscoli, ossa, cartilagini e tessuto connettivo), il terzo delle **staminali ematopoietiche**, precursori del sangue (derivate anch'esse dal midollo osseo). Grazie alla loro versatilità le staminali, una volta prelevate dai tessuti che le contengono, possono essere stimulate in laboratorio (cioè in vitro) a crescere, proliferare e a differenziarsi. Raggiunta una massa giudicata sufficiente per il successo della procedura, possono essere trapiantate nel paziente con un'iniezione endovena. Attraverso il sangue, le staminali raggiungono l'organo bersaglio dove dovrebbero insediarsi e moltiplicarsi. Nonostante se ne senta parlare spesso, talora in modo assai impreciso (o perfino falso), le cellule staminali non rappresentano, almeno per ora, una terapia praticabile per la sclerosi multipla. La procedura prima descritta, infatti, non è di facile realizzazione nell'uomo, e allo stato attuale non se ne conosce la sicurezza e neppure la fattibilità, anche se del tutto recentemente sono partite in Europa alcune esperienze "pilota" su piccoli gruppi di pazienti.

I promettenti risultati ottenuti sugli animali, quindi, non hanno ancora una ricaduta immediata per l'uomo e gli ostacoli da superare sono tuttora parecchi.

Un discorso a parte riguarda le staminali ematopoietiche che, similmente a quanto accade nelle leucemie, vengono trapiantate e nella sclerosi multipla proseguono le ricerche cliniche anche se la procedura è limitata a pochi casi di forma più aggressiva di malattia.

In questo particolare settore delle staminali adulte mesenchimali e neurali i ricercatori italiani sono tra i primi al mondo: attualmente, i due filoni di ricerca su cui si stanno concentrando i maggiori sforzi sono la neuroprotezione (cioè utilizzare le cellule staminali come fonte di nuova mielina per rallentare, o addirittura bloccare, la perdita negli assoni) e l'immunosoppressione (cioè sfruttare la supposta attività antinfiammatoria e immunomodulante delle cellule staminali per proteggere il tessuto nervoso).



# Gli obiettivi futuri e le strategie di sviluppo

Di che cosa si occupa la ricerca scientifica? In quali ambiti si muove e perché? Quali sono le aree di interesse dei ricercatori e quali tipi di ricerca vengono finanziati? Queste domande e molte altre simili costituiscono la base della necessità di sapere e di conoscenza che hanno le persone con SM e la loro rete di familiari, amici e conoscenti, ovvero tutti coloro che sono coinvolti e che hanno a che fare con la sclerosi multipla.

Le aree in cui si stanno muovendo i ricercatori sono numerose ed esistono obiettivi futuri che il mondo scientifico si è già posto e strategie di ricerca molto promettenti. L'AIMS, Associazione Italiana Sclerosi Multipla, attraverso la sua Fondazione FISM, è il principale ente finanziatore della ricerca sulla SM in Italia e al terzo posto nel mondo: per AISM e FISM dare impulso alla ricerca scientifica significa costruire un grande ponte capace di unire e integrare il passato, il presente e il futuro; la comunità scientifica nazionale e quella internazionale; i migliori ricercatori, la ricerca di base, la ricerca clinica e le persone con sclerosi multipla, le istituzioni, i cittadini, la società intera. Le domande possono essere molte, ma l'obiettivo è chiaro: è la visione di un «mondo libero dalla sclerosi multipla» quella che guida i passi di un impegno costante e a tutto campo.

### **L'Associazione Italiana Sclerosi Multipla e la sua Fondazione**

L'Associazione Italiana Sclerosi Multipla attraverso la sua Fondazione FISM, nata nel 1998, indirizza, promuove e finanzia da oltre 20 anni la ricerca scientifica in ogni ambito, con lo scopo di arrivare alla cura definitiva della sclerosi multipla e di mettere a disposizione di ogni persona con SM i trattamenti migliori e più adeguati.

L'impegno è considerevole e a 360 gradi. Considerevole perché fino a oggi FISM ha investito oltre 30 milioni di euro per la ricerca delle cause e della cura della sclerosi multipla e per nuovi metodi diagnostici che permettono una diagnosi precoce e un rapido inizio dei trattamenti, in modo da garantire un'alta qualità di vita per molti anni. A 360 gradi perché tale è l'impegno di AISM: questo vuol dire che al centro di tutto ci sono le persone con sclerosi multipla, cioè i singoli individui con le loro specificità. In questo modo si spiega l'impegno dell'Associazione a indagare in ogni ambito, anche in quelli più innovativi, perché è chiaro che ogni singola persona, ogni forma di malattia, ogni sintomo deve avere alla fine benefici perché la ricerca deve dare risposte concrete e qualità di vita.

La ricerca promossa da AISM agisce quindi per consentire a ciascuno di poter scegliere con piena consapevolezza e sulla base di dati certi, per raggiungere massima autonomia e inclusione sociale, garantendo sempre un'informazione rigorosa, corretta, completa.

Negli ultimi anni la ricerca ha realizzato notevoli progressi: si stanno comprendendo sempre meglio i meccanismi con cui la malattia agisce, grazie alle nuove tecnologie si arriva con efficacia a una diagnosi precoce e, iniziando in anticipo la cura, si riesce a rallentare la progressione della sclerosi multipla e a garantire alle persone una qualità di vita positiva per molti anni. L'obiettivo è comunque arrivare a scoprire le cause della SM e a trovare la cura risolutiva: per fare ciò il prima possibile si è consolidato un forte coordinamento internazionale, nel quale AISM è in prima fila. Insieme ai principali attori e finanziatori della ricerca mondiale, l'Associazione contribuisce a delineare i percorsi strategici e gli ambiti più promettenti nei quali investire e oggi si lavora sulla ricerca delle cause e sulla messa a punto di terapie innovative. Nel panorama mondiale, l'Italia, con AISM e la sua Fondazione FISM, è infatti il terzo ente finanziatore della ricerca, posizionandosi subito dopo gli Stati Uniti e il Canada. Per quanto riguarda l'ambito nazionale, AISM è il primo ente promotore della ricerca scientifica che si occupa di promuovere, indirizzare e finanziare la ricerca scientifica d'eccellenza, di base e applicata: facendo da ponte tra le persone, la comunità scientifica dei ricercatori e le Istituzioni, l'Associazione punta a dare un presente e un futuro migliore a tutti coloro che hanno la sclerosi multipla e ai loro familiari.

### **Il sostegno di AISM e FISM alla ricerca sulla sclerosi multipla**

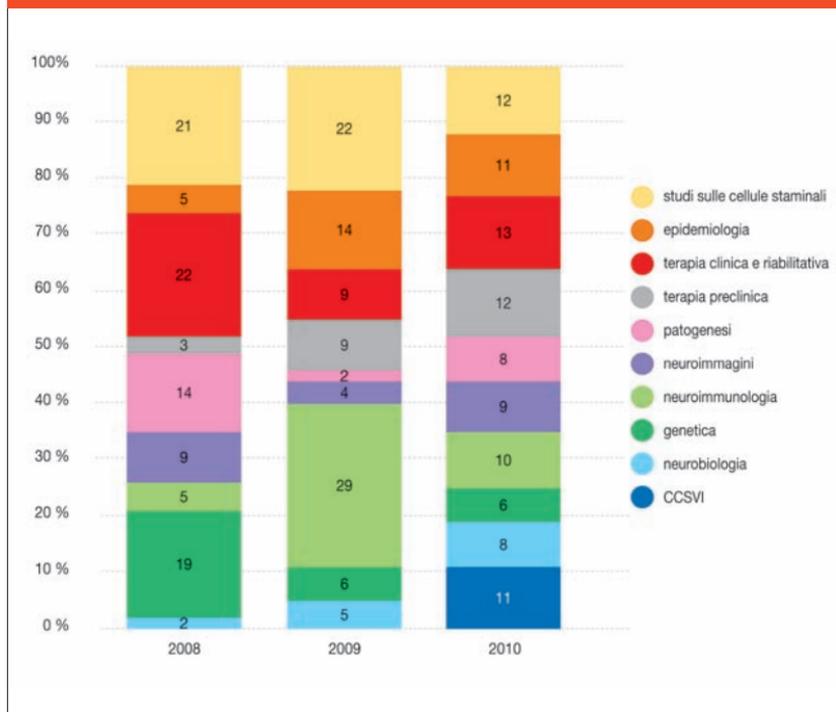
Ogni anno AISM mette a disposizione consistenti fondi selezionando tramite bando i migliori progetti di ricerca. L'Associazione, con la sua Fondazione, investe molto finanziando anche progetti speciali, progetti internazionali e network di eccellenza, nonché ricerca riabilitativa. In totale sono 4,3 i milioni di euro investiti nel 2010 per sostenere 37 progetti di ricerca e importanti progetti speciali sulle cellule staminali, sui fattori ereditabili della SM o sulla correlazione tra malformazioni venose (CCSVI) e sclerosi multipla.

L'impegno nella ricerca di AISM e FISM è analizzato nel dettaglio nel grafico qui riportato, relativo alle diverse aree di ricerca, che si riferisce alla percentuale dei progetti finanziati negli ultimi tre anni suddivisi per area d'intervento. Il grafico evidenzia un andamento stabile e coerente negli ambiti di ricerca, la continuità sui progetti speciali e, nel 2010, una notevole crescita degli studi sulla CCSVI a seguito del dibattito internazionale, per verificare l'ipotesi della sua correlazione in relazione alla SM e i cui risultati sono attesi per la fine del 2011.

### **Per conoscere le cause della malattia**

Le cause dell'insorgenza della SM sono ancora sconosciute ed è determinante quindi indagare in questo campo al fine di individuare le possibili cure risolutive: per questo AISM è impegnata sia nell'ambito dei fattori eziologici genetici sia in

## IL FINANZIAMENTO PER AREE DI RICERCA



quello dei fattori eziologici ambientali. In quest'ottica sono di rilievo gli studi che riguardano l'analisi della predisposizione genetica perché conoscere le basi genetiche coinvolte nella patogenesi della SM può portare appunto a individuare le cause e di conseguenza a progettare terapie mirate per combattere la malattia.

### **Dalla ricerca alla cura: le cellule staminali**

Dal 2006 AISM sta investendo ampiamente nell'ambito innovativo degli studi sulle cellule staminali: si tratta di un percorso sperimentale dai risultati incoraggianti e, ora, per le cellule staminali mesenchimali adulte prende il via un progetto internazionale per sperimentare trattamenti sull'uomo coordinato da ricercatori italiani.

### **Un approccio a 360 gradi nel trattamento delle persone con sclerosi multipla**

La persona è davvero al centro se può scegliere i migliori trattamenti e le migliori cure: per questo AISM ha dedicato grande attenzione al finanziamento di studi in ambito riabilitativo, cioè quelli che possono incidere già da oggi sulla qualità della vita delle persone.

Nell'ambito dello sviluppo di nuovi metodi diagnostici e nuovi trattamenti, risultano determinanti anche gli apporti degli studi di neurofisiologia, neuroimmunologia e neuroimaging. Infine AISM ha sostenuto e continuerà a sostenere studi finalizzati alla messa a punto di strumenti diretti alle persone, per consentire loro una partecipazione attiva ai processi di ricerca e cura.

### **Nuove ipotesi di ricerca**

Nel 2010 AISM si è impegnata nel nuovo ambito di ricerca sulle possibili correlazioni tra patologie del circolo venoso intra ed extra cranico (CCSVI) e sclerosi multipla. AISM sta effettuando il più ampio studio osservazionale multicentrico mai realizzato al mondo in questo ambito: vi concorrono 43 Centri SM e vi partecipano 1200 persone con SM, 400 persone con altre patologie neurodegenerative e 400 controlli sani. Lo studio è condotto in doppio cieco su un protocollo rigoroso, e viene realizzato tramite analisi sonologica effettuata con ecocolordoppler, standardizzata attraverso un attento processo di formazione.

### **AIMS e FISM per la ricerca sulla SM**

Nel cuore dell'Associazione c'è anche la formazione dei ricercatori, un campo cui AISM con FISM dedica molto impegno, perché finanziare i migliori ricercatori e la ricerca di eccellenza è il modo migliore per raggiungere l'obiettivo di un mondo libero dalla sclerosi multipla. AISM ha messo a punto un tragitto per sostenere e rafforzare i ricercatori dall'inizio alla fine del loro percorso: finanzia borse di addestramento per neolaureati presso gruppi di ricerca consolidati, borse di ricerca per laureati con buona esperienza di ricerca per progetti realizzati autonomamente, borse annuali o biennali per ricercatori 'senior' diventati a propria volta capaci di guidare gruppi di ricerca.

AIMS ha istituito il Premio Rita Levi Montalcini, nato nel 1999, per riconoscere l'impegno dei giovani nella ricerca scientifica sulla sclerosi multipla. Ogni anno una giuria internazionale conferisce il premio a un giovane ricercatore scelto tra una rosa di candidati proposti dal Comitato scientifico FISM: il ricercatore viene premiato per l'attività svolta nella sua carriera scientifica e per la rilevanza internazionale del suo contributo alla ricerca sulla sclerosi multipla.

Nel 2010 si è inoltre concluso il primo percorso triennale legato al programma "Costruisci una carriera nella ricerca scientifica", che ha preso il via nel 2007 e che prevede un

finanziamento di durata appunto triennale dedicato a ricercatori qualificati, di talento e scientificamente autonomi che desiderino rientrare in Italia dall'estero e condurre presso un'istituzione italiana di eccellenza un proprio progetto di ricerca.

La Fondazione Italiana Sclerosi Multipla si avvale di un Comitato scientifico internazionale composto da esperti del settore. Il suo Comitato scientifico è attualmente formato da un massimo di 18 membri in parte nominati con incarico biennale e in parte coinvolti annualmente sulla base delle aree di ricerca maggiormente rappresentate nei progetti scientifici presentati al bando per la richiesta di finanziamenti. Anche dal punto di vista dell'intero processo, nel 2008 FISM ha implementato il software che consente la gestione interattiva dei progetti - dalla presentazione alla rendicontazione finale - per permettere la gestione online tanto del lavoro degli esperti e quanto del monitoraggio.

La garanzia dell'eccellenza della ricerca che FISM sceglie di finanziare è data dal rigore col quale da sempre - fin da quando AISM nel 1986 emise il primo bando per il finanziamento della ricerca scientifica per la sclerosi multipla - valuta e seleziona le richieste. Lo stesso rigore viene riservato anche ai finanziamenti dei progetti speciali.

AISM ha infatti innovato l'approccio alla selezione dei

progetti di ricerca scientifica di eccellenza in Italia introducendo per la prima volta nel 1986 il sistema di valutazione chiamato “peer review”, quando ancora nel nostro paese non veniva utilizzato.

La peer review rappresenta lo standard internazionale di valutazione indipendente dei progetti di ricerca scientifica, adottato da FISM per i progetti che giungono alla Fondazione attraverso il bando. Ogni anno i progetti candidati ai finanziamenti sono valutati da un gruppo di esperti (referee), italiani e stranieri, nei vari ambiti di competenza dei progetti presentati. Ogni progetto è valutato da scienziati indipendenti, individuati garantendo l'assenza di conflitti d'interesse per la qualità scientifica e la rilevanza della ricerca per la SM.

## PRINCIPALI CRITERI DI VALUTAZIONE DEI PROGETTI NELLA PEER REVIEW

- ❖ Tempo e piano di ricerca necessari alla caratterizzazione di nuovi meccanismi patogenetici
- ❖ Tempo e piano di ricerca necessari allo sviluppo di una terapia per la sclerosi multipla
- ❖ Chiarezza, originalità e completezza del progetto, compresi gli aspetti metodologici, come indicato nel regolamento (per tutti i tipi di progetti di ricerca)
- ❖ Chiarezza e ragionevolezza dell'ipotesi alla base del progetto
- ❖ Chiarezza e completezza del programma di addestramento proposto (per le borse di addestramento)
- ❖ Fattibilità dello studio
- ❖ Precedente produttività/esperienza sull'argomento del proponente/borsista e/o della struttura a cui si appoggia/di provenienza
- ❖ Congruità delle specifiche richieste finanziarie e necessità della strumentazione eventualmente richiesta.



# I farmaci

Per farmaco si intende ogni sostanza o associazione di sostanze avente proprietà curative o profilattiche delle malattie e ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche.

Tutti i farmaci sono costituiti da **principi attivi**, i componenti da cui dipende la loro azione curativa (le molecole farmacologiche in senso stretto), e da vari **eccipienti**. Gli eccipienti sono componenti inattivi, cioè privi di azione farmacologica, ma che svolgono varie funzioni utili che migliorano o consentono l'effetto del principio attivo. Ad esempio, possono proteggere il principio attivo da agenti esterni che potrebbero danneggiarlo o rendere le soluzioni o sospensioni in cui è inserito più stabili, evitandone la sedimentazione sul fondo dei contenitori, o ancora facilitare l'assorbimento del principio attivo nell'organismo o evitare la sua aggressione da parte dei succhi gastrici.

I farmaci possono distinguersi in:

- ❖ **preparati in farmacia** (galenici);
- ❖ **di origine industriale**: ovvero medicinali preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo industriale, che hanno una denominazione commerciale. Lo stesso principio attivo può avere differenti denominazioni commerciali.

### Farmaci preparati in farmacia (galenici)

I farmaci allestiti in farmacia si possono distinguere in **formule magistrali**, se preparati in base a una prescrizione medica destinata a un determinato paziente, e **formule officinali**, se preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e destinati a essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia. In relazione al tipo di sostanze presenti nella formulazione, le formule officinali, così come gli altri farmaci, possono essere dispensate senza ricetta medica, con ricetta medica ripetibile, non ripetibile o speciale. Il farmacista per allestire prodotti galenici magistrali o officinali deve attenersi a quanto previsto nelle Norme di Buona Preparazione (guida contenente le indicazioni per preparare in maniera corretta i farmaci) e deve seguire delle procedure ben definite, aventi lo scopo di impedire errori e di assicurare il possesso dei necessari requisiti di garanzia e omogeneità.

### Farmaci di origine industriale

L'immissione in commercio di ogni farmaco di origine industriale deve essere autorizzata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e/o dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA).

Il farmaco autorizzato viene definito **farmaco di riferimento**. Si definisce invece **farmaco generico** un farmaco

che è equivalente a un farmaco di riferimento, cioè con la stessa composizione in principi attivi, la stessa forma farmaceutica, la stessa via di somministrazione e le stesse indicazioni terapeutiche, ma con brevetto scaduto. I farmaci generici sono sottoposti agli stessi controlli e procedure di registrazione e vigilanza che AIFA riserva a tutte le specialità in commercio. Prima che un nuovo farmaco entri in commercio e possa essere quindi prescritto deve esserne dimostrata la sicurezza e l'efficacia. Inoltre il rapporto tra rischi (effetti collaterali) e benefici (effetti terapeutici) deve essere favorevole.

L'azienda proprietaria del farmaco ha la responsabilità di dimostrare la sicurezza e l'efficacia del farmaco da immettere in commercio.

Oggi esistono regole precise per quanto riguarda la valutazione di efficacia e la sperimentazione dei farmaci. In particolare, per documentarne la sicurezza e l'efficacia sono necessarie procedure lunghe e complesse, che talvolta durano anni e coinvolgono molti gruppi di persone in differenti città o nazioni.

Inoltre, parlando di malattie croniche complesse (con andamenti variabili e poco prevedibili) quali la sclerosi multipla, dove l'obiettivo principale non è la guarigione ma il controllo del decorso della malattia e il miglioramento del benessere della persona, ci si trova talora di fronte a difficoltà nel

capire quali progressi clinici possono essere attribuiti con sicurezza a quel determinato trattamento piuttosto che a variazioni dovute all'andamento stesso della malattia.

Per tali motivi si deve ricorrere a “prove” che permettano di dare un giudizio scientifico, cioè motivabile e basato su esperienze ripetibili, riguardo all'efficacia e alla sicurezza di un farmaco. Tale dimostrazione si può ottenere solo tramite uno studio clinico (clinical trial). Lo studio clinico può essere svolto in modo controllato e randomizzato. Si parla di studio controllato quando si confronta un gruppo di persone trattato con il nuovo farmaco in valutazione, con un gruppo “di controllo”, non trattato con nessun principio attivo (cioè in placebo), o curato con la migliore terapia “tradizionale” disponibile. Lo studio controllato viene definito randomizzato quando il tipo di trattamento alla singola persona (farmaco tradizionale o sperimentale o placebo) è assegnato dal caso, e non scelto dal medico o dalla persona stessa.

La ricerca in ambito farmacologico è regolata da agenzie quali Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti, EMA in Europa e in Italia AIFA. A queste agenzie vengono sottoposti i dati degli studi clinici per ottenere l'approvazione all'introduzione in commercio e nella pratica clinica.

## Le ricerche sui farmaci

Lo sviluppo di un nuovo farmaco richiede una lunga serie di studi, prima in laboratorio e su animali (preclinici) e poi su soggetti umani (studi clinici), per un periodo che può durare dai 7 ai 10 anni. Per gli studi sui farmaci sono state proposte le seguenti classificazioni:

- ❖ **per fasi**, a partire da studi di fase zero a quelli di fase quattro. Ciascuna fase avrà distinti obiettivi, diverso disegno sperimentale e diversa tipologia e numerosità dei soggetti coinvolti;
- ❖ **per obiettivi**, che si articola in base a cosa viene indagato nello studio. Per esempio studi di farmacologia umana hanno lo scopo di valutare gli effetti biologici del farmaco sull'organismo (compresi gli effetti tossici); studi di uso terapeutico indagano invece gli effetti terapeutici di un farmaco già in uso nella pratica clinica, ecc.

## Fase preclinica

Basata su esperimenti eseguiti su animali da laboratorio, ha l'obiettivo di fornire sufficienti informazioni farmacologiche e tossicologiche in modo tale da poter passare successivamente alle fasi cliniche sull'uomo con un ragionevole e predefinito margine di sicurezza. Da sottolineare l'estrema impor-

tanza di questa fase per la valutazione della potenziale pericolosità della nuova molecola.

### **Fase clinica**

Basata su sperimentazione sull'uomo e suddivisa in 4 fasi con obiettivi e metodologie diverse.

#### **Fase 1 (di sicurezza del farmaco)**

Gli studi condotti in questa fase rappresentano la prima applicazione nell'uomo di un nuovo farmaco. In Italia, al termine della fase preclinica, è necessario chiedere e ottenere l'autorizzazione alla sperimentazione dal Ministero della Salute. Lo scopo di questa fase è fornire una prima valutazione della sicurezza e della tollerabilità del principio attivo, destinato a diventare eventualmente un farmaco, senza considerare al momento il reale potenziale curativo.

In genere, questi studi vengono condotti in pochi centri selezionati, su un numero limitato di volontari sani (20-50 in tutto), in cui si è documentata l'assenza di malattie (compresa quella per la quale il farmaco è stato pensato), di sesso preferibilmente maschile (per evitare il rischio di danno su feto o embrione).

L'obiettivo principale è la valutazione degli effetti collaterali, che si erano o no precedentemente manifestati durante le

sperimentazioni sugli animali (alcuni effetti potrebbero, infatti, essere peculiari dell'uomo) e la valutazione della modalità di azione e distribuzione del farmaco nell'organismo (farmacocinetica e farmacodinamica).

Per poter passare alle fasi successive di sperimentazione il farmaco deve dimostrare di avere una tossicità accettabile, rispetto all'uso previsto. Infatti, la valutazione del bilancio rischi e benefici di un farmaco in sperimentazione cambia se la nuova molecola in questione è considerata "salvavita" in assenza di alternative (in questo caso si sarà più permissivi passando alla fase successiva).

## **Fase 2 (o terapeutico esplorativa)**

Lo scopo è fornire le prime valutazioni sulla efficacia del principio attivo, confermare il profilo di sicurezza e tossicità del farmaco su un numero più grande di persone rispetto a quanto possibile in una fase 1, identificare la dose migliore da sperimentare nelle fasi successive e determinare l'attività del farmaco. Gli studi di fase 2 sono solitamente condotti su qualche centinaio di volontari affetti dalla patologia per la quale si sta sperimentando il farmaco, con livelli non gravi della malattia e reclutati in grandi centri ospedalieri di comprovata esperienza. I pazienti vengono divisi in più gruppi, a cui vengono assegnate dosi diverse del farmaco in esame, e,

quando eticamente possibile, un placebo, cioè una molecola inerte non distinguibile dal farmaco vero, utile per valutare obiettivamente quali effetti osservabili (positivi o negativi) siano realmente imputabili al nuovo farmaco. Tutto ciò è accettabile naturalmente solo se non comporta un danno alla salute del paziente che ha deciso di prendere parte alla sperimentazione. Al fine di evitare valutazioni che siano alterate dalle aspettative dei partecipanti o dei curanti, in caso sia prevista la somministrazione del placebo, le valutazioni dei parametri di attività e sicurezza sono condotte in cieco, cioè né il medico né il paziente conoscono il tipo di trattamento somministrato o ricevuto. Questa fase dura circa un paio d'anni.

### **Fase 3 (o terapeutico confermativa)**

L'obiettivo di questa fase è definire il rapporto rischio-efficacia e la sicurezza del nuovo farmaco, anche attraverso un confronto con un altro farmaco di riferimento se già esistente. Vengono studiate centinaia o migliaia di persone (viene cioè esteso il campione, utilizzando un maggior numero di ricercatori e ospedali), utilizzando come indicatori di efficacia la sopravvivenza, il controllo dei sintomi o la qualità della vita. Si confronta inoltre il nuovo farmaco con il trattamento di riferimento prescelto (placebo, nessun trattamento, altro

farmaco se disponibile). Lo studio clinico può essere controllato (gruppo di controllo con cui confrontare i risultati), e/o randomizzato (se ai partecipanti allo studio viene assegnato casualmente o il nuovo principio attivo, oppure il farmaco standard per quella patologia). Durante questa fase vengono controllate con molta attenzione l'insorgenza, la frequenza e la gravità degli effetti collaterali. La durata della somministrazione del farmaco è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione si pone, e dipende dal tipo di studio.

### **Fase valutativa da parte delle agenzie regolatorie (registrazione del farmaco)**

Terminata la fase 3, tutti i dati derivati dalle precedenti valutazioni sono raccolti in un dossier che viene sottoposto alla autorità competente (per gli Stati Uniti FDA; per l'Unione europea EMA; per l'Italia AIFA), al fine di ottenere la registrazione e l'autorizzazione alla commercializzazione del nuovo farmaco. Le autorità sanitarie preposte (che possono essere internazionali, nazionali o locali), dopo aver controllato la documentazione, provvedono alla registrazione del farmaco. Durante la registrazione viene assegnato alla molecola un nome commerciale: a questo punto il nuovo farmaco approvato può essere immesso nel mercato. Con l'immissione in commercio del farmaco non finiscono però gli

studi, poiché è necessario un monitoraggio continuo dei farmaci in commercio.

### **Fase 4 (uso terapeutico)**

Questa fase inizia quando il nuovo farmaco entra in commercio e ha l'obiettivo di confermarne le caratteristiche, con particolare attenzione alla sicurezza e tollerabilità a lungo termine e al suo valore terapeutico in condizioni reali (cioè non durante una sperimentazione). Durante le fasi 1-3 non può ad esempio essere documentata con certezza l'effettiva frequenza degli effetti collaterali rari, quelli cioè che si verificano in un caso su 1.000 o meno, e che non sono quindi osservabili su un numero limitato di pazienti. Inoltre, un monitoraggio attento ed esteso può portare a identificare il rischio di particolari effetti negativi in tipologie di pazienti mai o poco coinvolti negli studi precedenti l'immissione in commercio, come per esempio gli anziani o i soggetti con altre patologie rilevanti, solitamente esclusi dai criteri di selezione delle sperimentazioni cliniche.

Per raccogliere tutte le segnalazioni relative a un farmaco dopo la sua immissione in commercio è importante che i cittadini collaborino con il personale sanitario. Le persone in trattamento con un nuovo farmaco devono quindi segnalare al proprio medico o al farmacista l'eventuale

comparsa di qualsiasi effetto collaterale, anche di quelli già previsti nel foglietto illustrativo, tramite un apposito modulo presente negli ospedali o nelle farmacie. Il medico o il farmacista a questo punto riporterà gli eventuali effetti collaterali al Dipartimento per la farmacovigilanza, facente capo ad AIFA. Oltre a quest'attività di farmacovigilanza, la fase 4 comprende ogni ricerca clinica condotta dopo la registrazione, sempre limitatamente all'indicazione approvata, compresi i cosiddetti studi di outcome (cioè di esito). Questi studi hanno l'obiettivo di valutare l'effettiva resa di un farmaco di cui si è documentata l'efficacia nel contesto di studi clinici, ma di cui si hanno dubbi sull'effettivo impatto sulla salute in un contesto reale, cioè una volta che il farmaco sia utilizzato su tutta la popolazione che ne ha l'indicazione. Si tratta quindi di studi di osservazione nei quali la valutazione degli effetti della terapia è condotta su ampie casistiche poco selezionate, e i trattamenti non sono mai lasciati al caso (cioè non esiste più il placebo), ma sono scelti dal medico e dalla persona alla luce di quanto è ritenuto il miglior trattamento in quello specifico caso.

## TABELLA RIEPILOGATIVA

Fase zero  
(preclinica)

La molecola viene studiata o su culture cellulari o animali e viene sottoposta a una serie di test per determinarne le caratteristiche principali.

Fase1  
(sicurezza)

Prime applicazioni nell'uomo  
Obiettivo: fornire una prima valutazione della sicurezza e della tollerabilità del principio attivo, destinato a diventare farmaco

Fase 2  
(efficacia)

Obiettivo: fornire le prime valutazioni sulla efficacia del principio attivo, confermare il profilo di sicurezza e tossicità del farmaco su un numero più grande di persone, identificare la dose migliore da sperimentare nelle fasi successive, e determinare l'attività del farmaco su alcuni parametri legati alla salute del paziente.

Fase 3  
(efficacia sul  
campo)

Definire il rapporto rischio-efficacia, attraverso un confronto con un altro farmaco di riferimento o placebo o nessun trattamento.

Fase 4  
(farmacovigilanza)

Inizia quando il nuovo farmaco entra in commercio.

Obiettivo: confermare le caratteristiche del farmaco nella pratica corrente, con particolare attenzione alla sicurezza e tollerabilità a lungo termine e al suo valore terapeutico in condizioni reali

Per fase 4 si intende ogni ricerca clinica condotta dopo la registrazione, limitatamente all'indicazione approvata (cioè solo per determinate patologie, per le quali il farmaco è stato pensato), e quindi contiene ad esempio gli studi di farmacovigilanza.

# Domande&Risposte

## **Di che cosa si occupa la neuroimmunologia nella SM?**

La neuroimmunologia individua i meccanismi che innescano, mantengono e spengono l'infiammazione. Da una conoscenza completa di questi meccanismi e degli elementi partecipanti a questi, sarà possibile sviluppare terapie mirate, come per esempio anticorpi specifici, aventi lo scopo di agire sul preciso meccanismo alterato nella malattia.

## **Quali obiettivi si pone la ricerca in neurobiologia nella SM?**

In primo luogo quello di capire come si verificano i danni della malattia e come questi possano essere riparati. In particolare, la comprensione del funzionamento delle cellule deputate alla produzione e mantenimento della mielina (oligodendrociti) e di come questi possano riformarla dopo l'insorgenza della malattia è molto importante allo scopo di sviluppare nuovi approcci terapeutici.

## **Di che cosa si occupa la genetica?**

La ricerca nella genetica cerca di individuare i geni coinvolti nello sviluppo della malattia e nella risposta ai farmaci del singolo soggetto (farmacogenomica).

Conoscere le basi genetiche della malattia potrebbe aiutare a manipolare e forse “correggere” i geni malfunzionanti, mentre capire perché le persone rispondono in maniera diversa agli stessi farmaci consentirebbe di programmare a priori le terapie, prevedendone efficacia, dosaggio, effetti collaterali.

### **Che cosa significa fare ricerca nell’ambito della diagnosi della SM?**

Poter sviluppare nuove modalità di studio del sistema nervoso centrale attraverso nuove metodiche aventi come scopo quello di superare i limiti della risonanza magnetica convenzionale e l’individuazione di markers biologici o immunologici di malattia, è estremamente importante per accelerare la diagnosi della malattia e per ottenere indicazioni prognostiche sempre più affidabili.

### **Di che cosa si occupa l’area di ricerca dei trattamenti?**

Quest’area di ricerca è importantissima perché studia lo sviluppo di terapie di base o sintomatiche innovative inclusi approcci quali l’utilizzo di cellule staminali. L’obiettivo principale rimane riuscire a trovare una cura definitiva per la SM.

### **Cosa sono le cellule staminali?**

Le cellule staminali sono capaci di rigenerarsi praticamente all'infinito, dando origine, se opportunamente stimolate, a diversi tipi di cellule "mature" che compongono i vari tessuti. Potenzialmente dalla stessa cellula è possibile ottenere in laboratorio pelle, sangue, cuore, fegato, cervello, muscoli e così via. Da qui si è ipotizzato di utilizzare il trapianto di cellule staminali per riparare organi o tessuti danneggiati da una malattia degenerativa (SM, morbo di Parkinson, Alzheimer, infarto cardiaco) o da una lesione traumatica (midollo spinale).

### **Cosa significa studi sulla "qualità di vita"?**

Nelle sperimentazioni sulla qualità di vita viene valutato l'impatto di un intervento medico o della terapia sulla vita quotidiana del malato e sulla sua sfera psicosociale.

### **Cos'è una sperimentazione clinica?**

Una "prova in condizioni protette" nella quale si verificano l'efficacia e i rischi di un qualsiasi intervento medico, comprese le nuove terapie. L'aggettivo clinico indica che la sperimentazione viene compiuta sull'uomo, malato o sano. La sperimentazione clinica in

genere viene preceduta da una fase pre-clinica, che ricorre invece a modelli in vitro (colture di cellule) o in vivo (animali da laboratorio).

### **Quali tipi di sperimentazioni cliniche esistono?**

Dipende dalle finalità, che possono essere molteplici. Si possono verificare l'efficacia e gli effetti collaterali di una terapia, oppure l'utilità di un nuovo esame diagnostico o l'efficacia di una determinata misura preventiva.

Di conseguenza esisteranno:

- a) studi terapeutici, per verificare l'efficacia di un nuovo trattamento;
- b) sperimentazioni diagnostiche, per valutare l'utilità di un esame in termini di sensibilità (capacità di dimostrare la presenza di una determinata patologia) e specificità (capacità di rilevare una patologia solo quando è effettivamente presente);
- c) studi di screening, per valutare la capacità di un esame di identificare una malattia prima che essa provochi sintomi;
- d) sperimentazioni sulla qualità di vita, per valutare l'impatto della malattia o di un certo trattamento sulla vita quotidiana del malato e sulla sua sfera psicosociale.

### **Si possono ottenere dei vantaggi partecipando a una sperimentazione clinica?**

Sì, è un modo per occuparsi in prima persona della propria salute: si può aver accesso a nuove terapie ancora non accessibili, essere curati da esperti della materia e partecipare al progresso della ricerca scientifica.

### **Quali rischi si corrono partecipando a una sperimentazione clinica?**

I principali rischi sono gli eventuali effetti collaterali, anche gravi, che possono non essere ancora stati studiati nel dettaglio. Inoltre chi partecipa può anche non trarre nessun vantaggio dalla terapia proposta (poiché per definizione la sua efficacia deve essere ancora dimostrata) e, per tale motivo rinunciare a un trattamento di provata efficacia.

### **Si può interrompere la partecipazione a una sperimentazione clinica?**

In qualsiasi momento, e per qualsiasi ragione, si può decidere di interrompere la partecipazione a uno studio, senza l'obbligo di fornire spiegazioni.

## **Che cosa sono gli effetti collaterali?**

Effetti collaterali e reazioni avverse da farmaci sono le conseguenze non desiderate dell'assunzione dei farmaci, che possono verificarsi immediatamente dopo l'assunzione della terapia o a lunga distanza. Gli effetti collaterali più comuni sono, per esempio, nausea, vomito, mal di testa, eritema cutaneo, modifiche rispetto al valore normale in alcuni esami di laboratorio.

## **Quali domande dovrebbe porre una persona che intenda partecipare a una sperimentazione clinica?**

Le principali informazioni sono di solito contenute nella documentazione fornita nel momento in cui la sperimentazione viene proposta. Tuttavia prima di partecipare a uno studio, ecco quali sono le domande da porre al medico:

- Qual è lo scopo dello studio?
- Perché i ricercatori ritengono che il trattamento proposto possa essere utile?
- Il trattamento è già stato sperimentato?
- Se sì, che risultati hanno dato gli altri studi?

- Quali sono gli effetti collaterali del trattamento?
- Quanto dura lo studio?
- Dovrò essere ricoverato in ospedale?
- Chi finanzia lo studio?
- Se la terapia proposta risultasse efficace, mi verrà fornita gratuitamente anche una volta terminata la sperimentazione?
- Sarò rimborsato per eventuali spese sostenute?

### **Che cosa è il consenso informato?**

Il consenso informato è un atto con valore giuridico che si esplicita formalmente con la firma di un documento, contenente le informazioni sulla ricerca proposta. Il medico ha il dovere di spiegare in modo chiaro ed esaustivo il contenuto del consenso informato, che il paziente, firmando, dichiara di aver letto e compreso appieno.

### **Che cos'è il protocollo di uno studio?**

Il protocollo di uno studio è il progetto della ricerca in cui vengono descritti in modo dettagliato gli scopi, le modalità della sperimentazione, i criteri di inclusione ed esclusione, gli esami da effettuare e le

loro scadenze, i parametri su cui verrà valutata l'efficacia, i metodi statistici con cui verranno analizzati i risultati, il nome del medico o dei medici sperimentatori a cui poter far riferimento e il loro recapito.

### **Che cos'è il placebo?**

Il placebo è una sostanza inattiva, biologicamente inerte (ad esempio zucchero); viene somministrato come pillola, in polvere o sostanza liquida ai pazienti che appartengono al gruppo di controllo in modo da mimare il vero farmaco oggetto di sperimentazione. Serve a verificare la possibilità che gli effetti osservati nel gruppo che riceve il trattamento siano indotti non dal farmaco attivo ma dalle aspettative o dai timori del paziente. È indispensabile per comprendere la reale efficacia di un nuovo farmaco.

### **Che cosa significa studio multicentrico?**

Multicentrico indica che più ospedali partecipano allo studio. Se i centri appartengono a una sola nazione si tratta di uno studio nazionale, se appartengono a più paesi, internazionale.

### **Cosa significa studio clinico controllato?**

È un tipo di sperimentazione in cui i partecipanti vengono suddivisi in due gruppi: uno riceve l'intervento medico o il farmaco, l'altro nulla o il placebo. Questo tipo di disegno permette di confrontare l'andamento della malattia nei due gruppi e verificare in modo più rigoroso l'efficacia del trattamento in esame.

### **Cosa significa studio clinico randomizzato?**

È un tipo di sperimentazione in cui l'assegnazione dei soggetti partecipanti al gruppo attivo o a quello di controllo avviene in modo casuale (random); di solito è un programma computerizzato a decidere l'assegnazione del paziente a uno dei due gruppi, in modo che nessun sperimentatore possa influenzare la scelta.

### **Cosa significa studio clinico in singolo/doppio cieco?**

È la condizione in cui lo sperimentatore o il paziente (singolo cieco) oppure entrambi (doppio cieco) non conoscono l'assegnazione del paziente al tipo di trattamento, cioè non sanno chi riceve il farmaco attivo e chi il placebo.

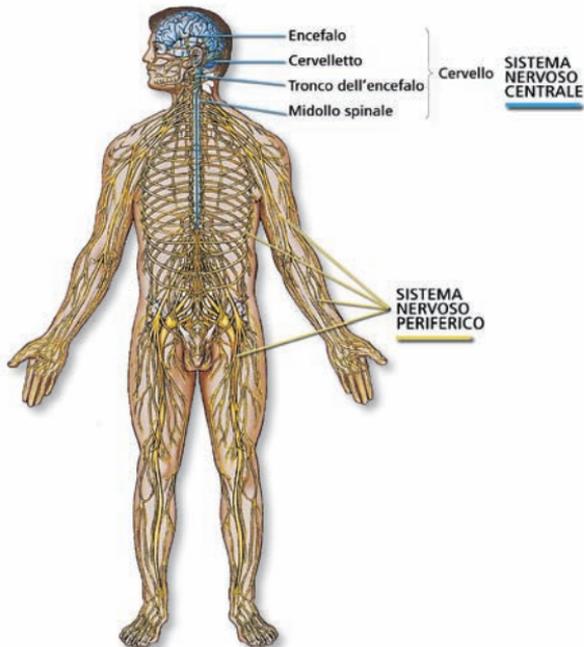
### **Cosa vuol dire “statisticamente significativo”?**

Vuol dire che la differenza osservata in uno studio (per esempio l'entità del miglioramento di un sintomo) non è dovuta al caso, ma è una differenza attribuibile con alta probabilità al trattamento/terapia. Questa affermazione può essere fatta dopo un'adeguata elaborazione statistica dei dati ottenuti, su un gruppo sufficientemente ampio di soggetti.

# Sistema Nervoso Centrale

Il sistema nervoso risulta costituito da una parte centrale e una periferica; quella centrale a sua volta è costituita dal midollo spinale e dal cervello, mentre la parte periferica è formata dai nervi periferici e dai gangli.

## IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

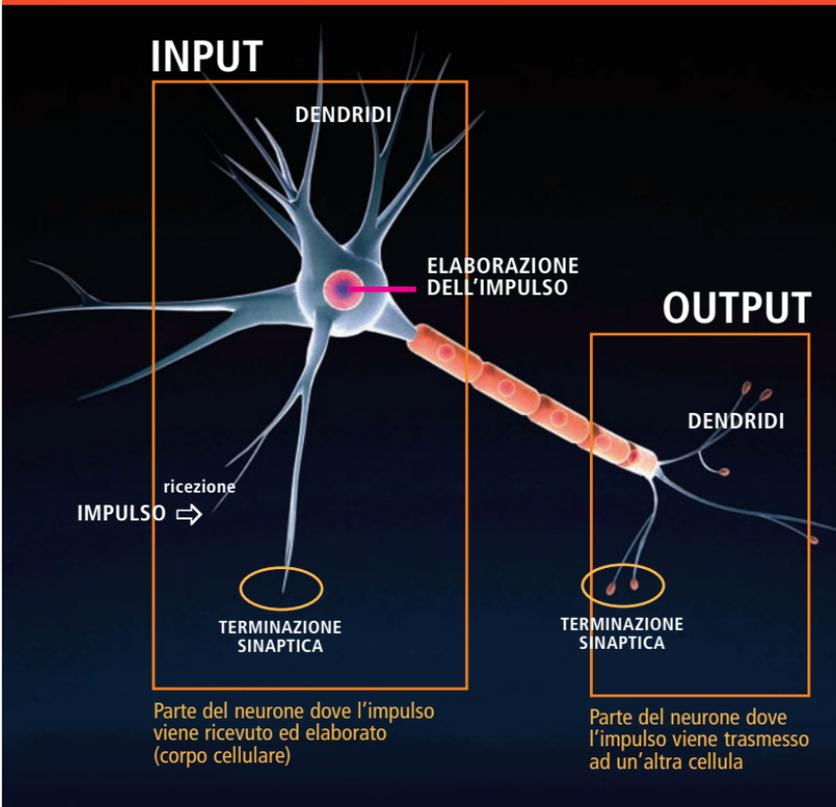


Anche se considerate due parti anatomicamente distinte, la parte centrale e quella periferica sono reciprocamente connesse e interagiscono tra di loro nello svolgimento delle numerose funzioni cui sono deputate. Per esempio un atto motorio, anche molto semplice, richiede per la sua esecuzione l'integrazione di diverse strutture. L'unità costituente del sistema nervoso centrale (SNC) è il neurone; altre cellule fondamentali sono le cosiddette cellule gliali, numerose e diversificate, anche nella funzione: rappresentano il cemento che lega insieme i neuroni e fornisce loro i nutrimenti necessari. Nel SNC si può inoltre distinguere la sostanza grigia, contenente i corpi cellulari dei neuroni, e la sostanza bianca, dove si trovano gli assoni.

Il **neurone** è un elemento complesso, specializzato nel trasmettere gli impulsi nervosi, e possiede forma e caratteristiche tali da svolgere il proprio compito di trasmissione. In un neurone si distinguono:

- ❖ **Dendriti:** il loro nome dipende dalla parola greca *déndron*, che vuol dire albero; i dendriti si dipartono dal corpo della cellula nervosa, ramificando vicino al corpo cellulare. Inoltre hanno superficie liscia e svolgono l'importante compito di rispondere ai segnali provenienti da altri neuroni o dall'ambiente esterno.
- ❖ **Corpo cellulare:** parte centrale del neurone, contenente il nucleo (contenitore del materiale genetico) e tutti

## IL NEURONE



quegli elementi indispensabili per produrre proteine, lipidi e carboidrati. Il corpo cellulare rappresenta inoltre un centro di smistamento dei segnali elettrici che provengono dai dendriti: quando arriva un impulso, il corpo cellulare lo interpreta e decide se produrre il segnale di uscita.

- ❖ **Assone:** prolungamento originante dal corpo cellulare, ramifica lontano dal corpo cellulare. È rivestito di mielina e ha il compito di trasportare i segnali elettrici dal corpo a un'altra cellula bersaglio, che può appartenere a un muscolo, una ghiandola o un'altra cellula nervosa. La velocità alla quale viene trasportato l'impulso è molto variabile e dipende dalle dimensioni dell'assone che lo trasporta. Negli assoni più voluminosi, ad esempio, la velocità può raggiungere anche diversi chilometri al secondo.
- ❖ **Terminale:** all'estremità l'assone si divide in rami più piccoli, ognuno dei quali finisce con un terminale che si congiunge alle cellule nervose contigue.
- ❖ **Sinapsi e bottone sinaptico:** spazio di separazione tra l'assone di un neurone e il dendrite della cellula nervosa vicina. Il bottone sinaptico è l'estremità del terminale che ha il compito di liberare i "neurotrasmettitori", sostanze chimiche aventi il compito di condurre il messaggio nervoso attraverso lo spazio sinaptico.
- ❖ **Mielina:** sostanza di rivestimento che forma una guaina isolante intorno agli assoni delle fibre nervose. Ha funzioni di conduttore, aumentando notevolmente la velocità di trasmissione dei segnali.

Le **cellule gliali** sono numerose e svolgono diverse funzioni: sono elementi di sostegno, dando forma e consistenza al tessuto nervoso; hanno funzione di rimuovere i frammenti cellulari che si formano in seguito a morte o lesione delle cellule nervose; svolgono funzioni nutritive; guidano la migrazione dei neuroni e dirigono la crescita degli assoni; contribuiscono a captare i neurotrasmettitori e, alcune di loro, danno origine alla barriera emato-encefalica. Tra le cellule gliali vi sono:

- ❖ **Astrociti**, sono il tipo più abbondante di cellule. Forniti di numerose estroflessioni che ancorano i neuroni al loro rifornimento di sangue, sono presenti nella sostanza grigia e nella sostanza bianca. Regolano l'ambiente chimico esterno dei neuroni e si ritiene che siano i "blocchi di costruzione" della barriera ematoencefalica.
- ❖ **Oligodendrociti**, presenti nella sostanza grigia e nella sostanza bianca del sistema nervoso centrale. Quelli presenti nella sostanza bianca rivestono gli assoni del sistema nervoso centrale con la mielina attraverso la cosiddetta guaina mielinica. La guaina isola l'assone permettendo quindi una migliore propagazione dei segnali elettrici (conduzione saltatoria). Tale ruolo a livello del sistema nervoso periferico viene svolto dalle cellule di Schwann.
- ❖ **Precursori degli oligodendrociti**, sono i precursori per gli oligodendrociti durante la fase di sviluppo del siste-

ma nervoso, ma alcuni di essi rimangono anche nel cervello completamente sviluppato. Costituiscono circa il 5-8% di tutte le cellule del sistema nervoso.

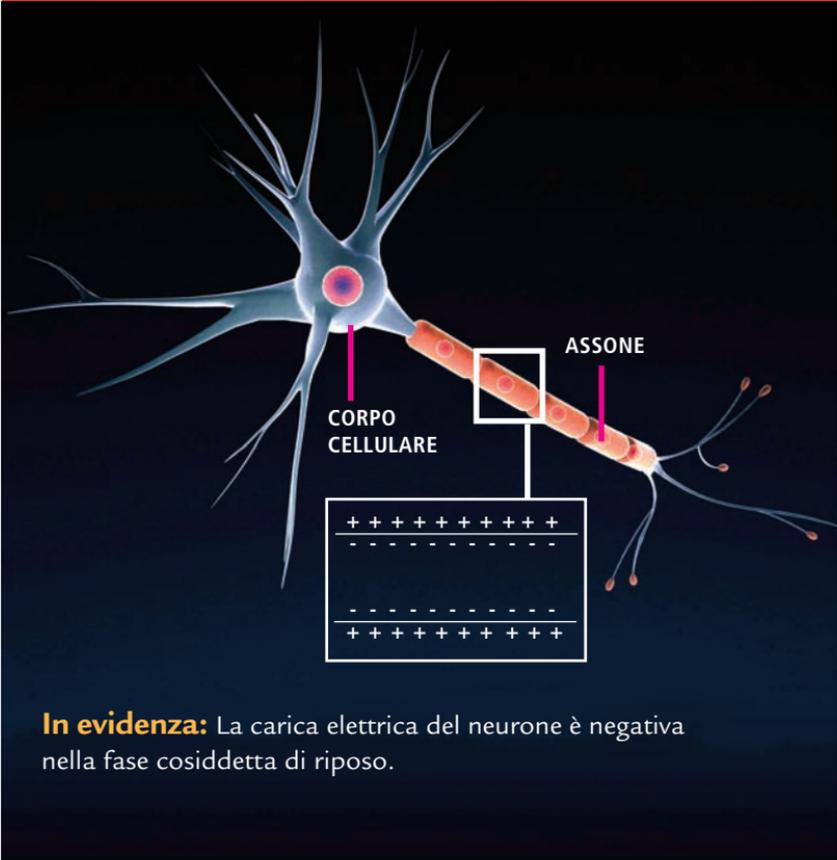
- ❖ **Cellule ependimali**, delimitano le cavità del sistema nervoso centrale e favoriscono la circolazione del liquido cerebrospinale. Esse costituiscono i “muri” che delimitano le varie sezioni.

## Come comunicano le cellule nervose tra di loro?

La comunicazione tra cellule nervose avviene tramite due forme di energia: quella elettrica e quella chimica. L'energia elettrica fa muovere il messaggio da un'estremità all'altra di una cellula nervosa fino ai trasmettitori. L'energia chimica è invece necessaria per poter superare lo spazio esistente tra le due cellule (sinapsi). I neurotrasmettitori svolgono questa funzione, facendosi carico di guidare l'impulso attraverso lo spazio intersinaptico fino alla cellula vicina, dove si legano a specifici recettori. Si distinguono diverse fasi in questa forma di comunicazione:

- 1) **fase di riposo**: il neurone non riceve né trasmette messaggi. In questa particolare situazione la membrana cellulare presenta una carica elettrica negativa, dovuta al fatto che il neurone libera ioni sodio ( $\text{Na}^+$ ), dotati - appunto - di carica positiva. Il neurone acquista così la negatività.

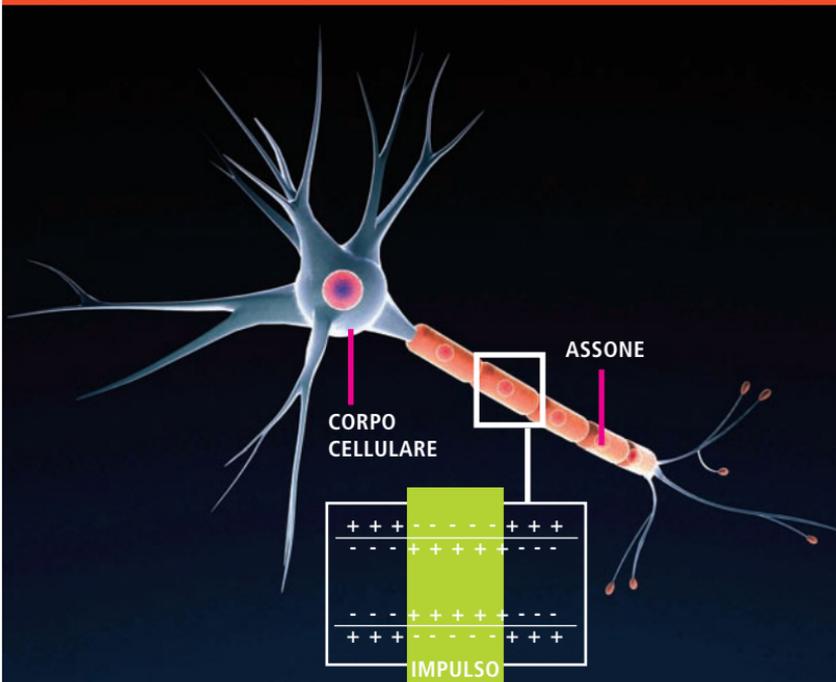
## COMUNICAZIONE: FASE 1 O FASE DI RIPOSO



**In evidenza:** La carica elettrica del neurone è negativa nella fase cosiddetta di riposo.

- 2) fase in cui il messaggio è in movimento:** se la cellula viene stimolata, i canali ionici presenti sulla superficie esterna della membrana cellulare si aprono e consentono l'ingresso di ioni a carica positiva. Questi, attraversando la membrana, la fanno acquisire carica positiva.

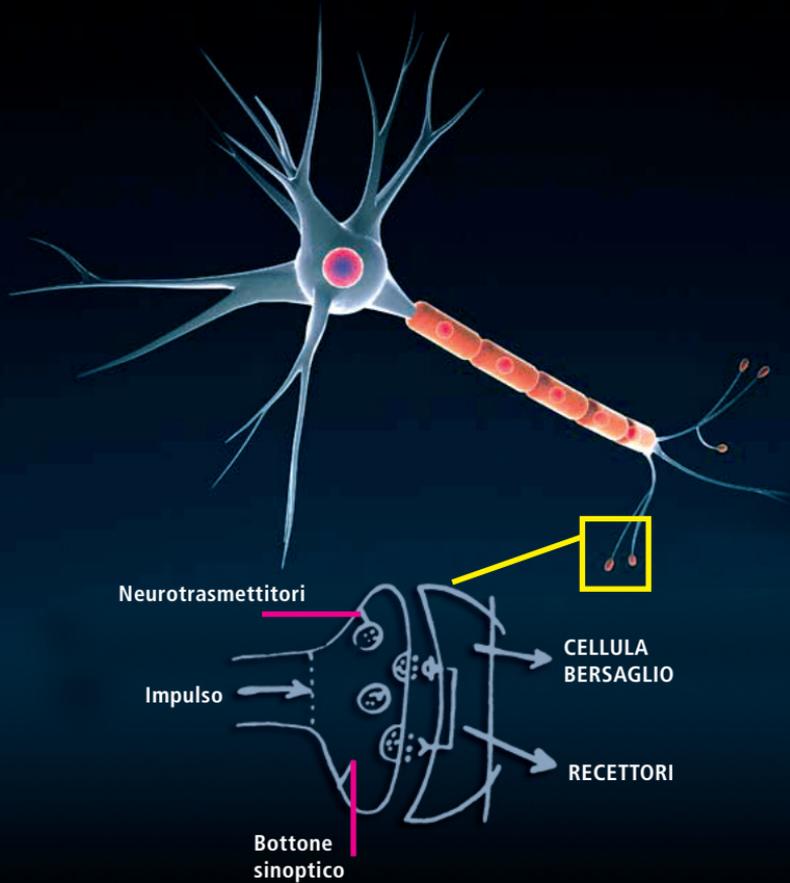
## COMUNICAZIONE: FASE 2 O FASE DI ATTIVAZIONE



**In evidenza:** L'impulso elaborato dal corpo cellulare viene trasmesso lungo l'assone, determinando la variazione della carica elettrica interna negativa in positiva. In questo modo l'impulso arriva alla sinapsi successiva.

va. La differenza di potenziale elettrico generata in questo punto provoca l'apertura di altri canali ionici e così via. In questo modo l'impulso si propaga rapidamente lungo tutto l'assone, con un movimento a onda. Una volta passato l'impulso, i canali si richiu-

## COMUNICAZIONE: FASE 3 O FASE DI RICEZIONE



**In evidenza:** Quando l'impulso elettrico arriva alla sinapsi vengono liberati i neurotrasmettitori, che superano lo spazio intersinaptico per legarsi sulla cellula bersaglio attraverso i recettori specifici.

dono, gli ioni sodio fuoriescono e la membrana assume nuovamente carica negativa, cioè torna in situazione di riposo.

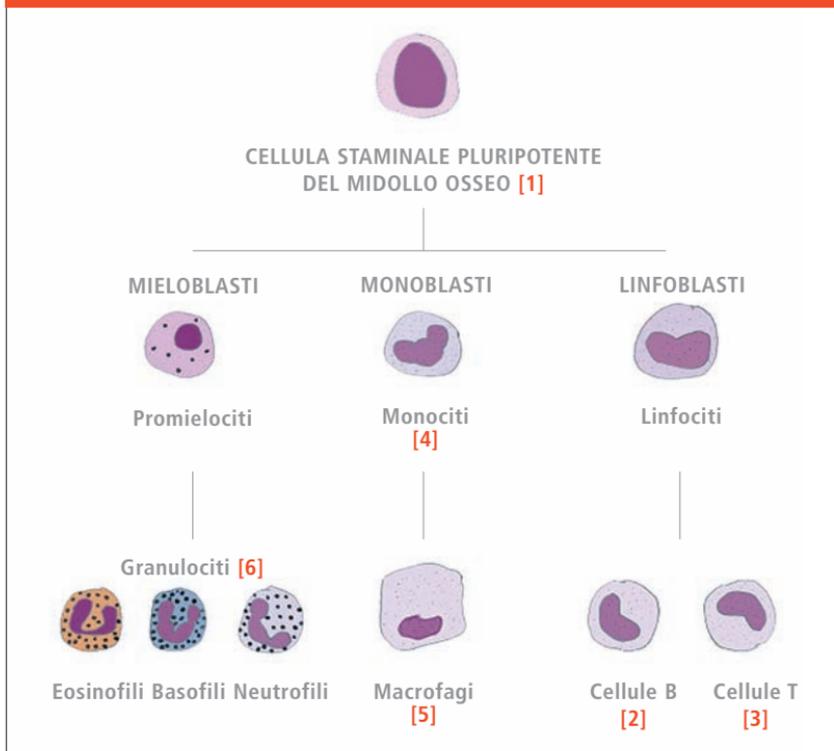
- 3) fase in cui il messaggio è stato ricevuto:** gli impulsi elettrici raggiungono i terminali dell'assone e provocano la liberazione da parte delle vescicole sinaptiche di neurotrasmettitori nello spazio intersinaptico. A questo punto il neurotrasmettore si lega a specifici recettori presenti sulla superficie cellulare della cellula bersaglio, determinando in questa un'alterazione del potenziale elettrico della membrana e provocando così una risposta. Per esempio, se il bersaglio a cui deve arrivare il messaggio è una cellula muscolare, la risposta potrà essere una contrazione muscolare.

# Sistema Immunitario

Il sistema immunitario protegge l'organismo dall'invasione di agenti patogeni che possono causare le malattie. Nel loro insieme questi nemici possono essere riconosciuti perché sono dotati di una specie di etichetta (antigene) ognuna diversa dalle altre. Ogni molecola non appartenente all'organismo, viene riconosciuta dal sistema immunitario come estranea: reagisce di conseguenza mettendo in atto tutti i meccanismi a sua disposizione. Tutte le cellule del sistema immunitario derivano da un'unica cellula del midollo osseo [1], che successivamente si differenzia in:

- ❖ **Linfociti B [2]** uniche cellule capaci di produrre anticorpi, sulla membrana cellulare è presente il recettore per l'antigene e proprio l'interazione dell'antigene con il recettore determina l'attivazione dei linfociti B che si trasformano in modo da produrre anticorpi e cellule B della memoria. Queste cellule interverranno nella risposta secondaria, cioè a una seconda stimolazione da parte dello stesso antigene.
- ❖ **Linfociti T [3]** migrano nel timo dove maturano, non producono anticorpi sono linfociti T helper e linfociti T citotossici.

## CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO



- ❖ **Natural killer (NK)** linfociti di grandi dimensioni, contenenti granuli di enzimi litici che danno a tali cellule la capacità di provocare la lisi delle cellule bersaglio e indurne la morte per apoptosi.

- ❖ **Fagociti mononucleati** cellule la cui funzione primaria è la fagocitosi, attraverso la quale riescono a inglobare l'antigene estraneo e a distruggerlo, grazie alla presenza di enzimi litici al loro interno. Appartengono a questo gruppo i monociti [4] (non ancora totalmente differenziati presenti nel sangue) e i macrofagi [5] (cellule derivate dai monociti che maturano nei tessuti).
- ❖ **Granulociti** [6] chiamati così per la presenza di abbondanti quantità citoplasmatiche di granuli, spesso catalogati come cellule infiammatorie poiché svolgono un ruolo fondamentale nell'infiammazione e nell'immunità naturale e servono a eliminare microrganismi e tessuti morti. Esistono 3 tipi neutrofili, eosinofili, basofili, distinti in base alle caratteristiche di colorazione dei loro granuli.
- ❖ **Cellule dendritiche** cellule accessorie che svolgono un ruolo importante nell'induzione delle risposte immunitarie.

I meccanismi di tipo immunitario a cui partecipano a vario titolo le diverse componenti sopra descritte sono di due tipi:

**Immunità naturale** (o innata) costituita da diversi meccanismi di difesa non specifici, presenti fin dalla nascita e presenti già prima dell'esposizione all'antigene, rappresentando la prima vera barriera difensiva dell'organismo. Tra le componenti principali dell'immunità innata, altamente efficiente ma priva di memoria immunologica, vi sono le barriere fisico-chimiche come per esempio la pelle, la mucosa del naso, alcune proteine presenti nel sangue, i macrofagi e alcune sostanze che agiscono su altre cellule come le citochine (prodotte dai macrofagi).

**Immunità acquisita** (o specifica) agisce in senso specifico, ossia per ogni tipo di stimolo viene innescata una risposta che vale solo per quello stimolo; questa specificità assicura un alto grado di efficienza. I tempi di risposta sono relativamente lunghi ma ha una memoria immunologica. L'immunità specifica può essere ulteriormente distinta in umorale (mediata da anticorpi) e cellulo-mediata (mediata dai linfociti T). Entrambe le immunità specifiche sono indispensabili perché, mentre l'immunità umorale costituisce un meccanismo di difesa nei confronti di microbi extracellulari e delle loro tossine, l'immunità cellulo-mediata è indispensabile per la difesa contro microrganismi intracellulari (virus e batteri), che proliferano all'interno delle cellule dell'ospite.

Il sistema immunitario inoltre è dotato di alcune caratteristiche fondamentali:

- ❖ **Specificità** ogni linfocita presenta, sulla sua superficie, un recettore che riconosce un solo antigene.
- ❖ **Diversità** ogni individuo possiede un “repertorio linfocitario” costituito da un numero molto elevato di linfociti per distinguere almeno  $10^9$  diversi determinanti antigenici.
- ❖ **Memoria** il sistema immunitario risponde a un particolare antigene estraneo in maniera più efficace quando è già entrato in contatto con tale antigene una prima volta, infatti le risposte immunitarie secondarie sono più rapide e intense.
- ❖ **Autolimitazione** tutte le risposte immunitarie normali si esauriscono col tempo dopo l’eliminazione del patogeno.
- ❖ **Discriminazione del “self” e del “non-self”** le cellule del sistema immunitario sono capaci di riconoscere, rispondere ed eliminare antigeni estranei (non-self) senza reagire contro i componenti antigenici del proprio

stesso organismo (self). Questo fenomeno si chiama “tolleranza”. Anomalie nei processi di tolleranza verso il self portano alla comparsa di risposte immuni verso gli antigeni self scatenando reazioni autoimmuni.

# Glossario

**AIFA** L'Agenzia Italiana del farmaco è un organismo di diritto pubblico che opera per il Ministero della Salute.

**ALLELE** Forme diverse (alternative) di un gene.

**ANTIGENE** Qualsiasi sostanza, in genere proteica, in grado di innescare una reazione immunitaria di difesa. Nella SM, è una componente della mielina che viene erroneamente riconosciuta come antigene e che scatena la reazione autoimmunitaria.

**APOPTOSI** Forma di morte cellulare regolata fisiologicamente, in cui il nucleo va incontro a condensazione e frammentazione e anche la membrana cellulare mostra fenomeni di degenerazione. La cellula morta viene rapidamente fagocitata.

**ASSONI** Gli assoni sono le fibre nervose che trasmettono gli impulsi dal cervello alle differenti aree periferiche dell'organismo. Ogni cellula nervosa possiede solo un assone. Gli assoni sono normalmente protetti da strati concentrici di mielina, che ha la funzione di accelerare la trasmissione degli impulsi.

**AUTOIMMUNE** Malattia provocata da una reazione immunitaria anomala, diretta contro costituenti propri dell'organismo, che vengono erroneamente "riconosciuti" come elementi estranei al corpo (antigeni).

**EFFICACIA** Quanto un intervento si dimostra capace di causare un effetto specifico in una condizione sperimentale

**EPIDEMIOLOGIA** Scienza che studia la diffusione e la frequenza di una malattia in una determinata popolazione in rapporto all'età, al sesso, a fattori di rischio e ad altre numerose variabili: aree geografiche, profili demografici, fattori socioeconomici, genetici e, soprattutto in passato, infettivi.

**EZIOLOGIA** Scienza che studia tutti i fattori che hanno un ruolo diretto o indiretto nello sviluppo delle malattie e delle loro interrelazioni: predisposizione genetica, natura del fattore eziologico, via di accesso, ecc.

**FOLLOW-UP** In uno studio clinico il follow-up è il periodo di osservazione (monitoraggio), di solito di durata superiore alla terapia. In altre parole il soggetto che partecipa allo studio clinico segue la terapia per un determinato periodo, dopo il quale viene sottoposto a esami e controlli periodici per valutare l'efficacia della terapia stessa e gli eventuali effetti collaterali a medio e lungo termine.

**GENE** Unità fondamentale dell'informazione genetica e quindi del patrimonio ereditario di ciascun individuo. I geni sono sequenze di DNA di varia lunghezza, aventi ognuna specifica funzione e struttura.

**GENOMA UMANO** Patrimonio genetico che ciascun individuo della specie umana possiede e che lo rende unico e diverso da tutti gli altri.

**GRUPPO DI CONTROLLO** In uno studio clinico controllato è il gruppo di soggetti che assume il trattamento standard o placebo invece del trattamento in studio.

**IMMUNOMODULANTI** Farmaci in grado di modificare specifiche attività del sistema immunitario, quando alterate. Per la SM: interferoni beta, glatiramer acetato e natalizumab.

**IMMUNOSOPPRESSIONE** Trattamento che rallenta o inibisce le risposte immunitarie naturali, incluse quelle dirette a parti o componenti dei propri tessuti, come avviene nel corso della SM verso un componente della mielina. Nella SM: mitoxantrone, ciclofosfamide e azatioprina sono esempi di trattamenti immunosoppressivi.

**LIQUIDO CEREBROSPINALE** Il liquido (o liquor) cerebrospinale è un liquido che nutre e lubrifica i tessuti molli del cervello e del midollo spinale, all'interno degli involucri ossei del cranio e delle vertebre. L'esame del liquor è utile nella diagnosi di molte malattie del sistema nervoso centrale, tra cui la SM e si effettua tramite puntura lombare (rachicentesi).

**MIELINA** Guaina di protezione delle fibre nervose, che agisce come isolante e impedisce che l'impulso elettrico si disperda, assicurando una conduzione molto rapida ed efficiente degli impulsi nervosi.

**MULTICENTRICO** Si dice di uno studio clinico condotto in più centri, ospedali o istituti. Gli studi multicentrici sono condotti specialmente quando è necessario coinvolgere un numero di soggetti molto grande.

**NEUROIMMUNOLOGIA** Scienza che studia le correlazioni esistenti tra il sistema nervoso e il sistema immunitario, entrambi ampiamente coinvolti nello sviluppo della SM.

**NEUROBIOLOGIA** Scienza che studia i processi vitali, chimici, fisiologici, endocrinologici, ecc, del funzionamento del sistema nervoso centrale.

**PLACEBO** Sostanza inerte, priva di proprietà farmacologiche (per esempio, una pillola di zucchero), somministrata al gruppo di controllo all'interno di uno studio clinico, al fine di paragonare gli effetti del trattamento in studio con gli effetti attribuibili al solo fatto di ricevere un trattamento, anche se non attivo. Quest'ultimo fenomeno, detto appunto "effetto placebo", è di esistenza dimostrata, e spesso risulta di notevole importanza e va quantificato per ciascun nuovo farmaco. Il placebo deve essere del tutto indistinguibile, per esempio per colore, odore e sapore, dal trattamento sperimentale, per assicurare che né i pazienti né spesso chi somministra possano distinguere il gruppo dei trattati da quello dei non trattati.

**POTENZIALI EVOCATI** Serie di test non invasivi che si rivelano molto importanti soprattutto nell'evidenziare una compromissione delle vie nervose nei casi di diagnosi dubbia. I potenziali evocati permettono di rilevare l'eventuale rallentamento nella conduzione e nell'interpretazione da parte del cervello di uno stimolo visivo, acustico e, più raramente, tattile. Queste procedure, che non sono dolorose, né invasive, registrano l'attività elettrica cerebrale, attraverso l'uso di elettrodi che sono posti in aree ben precise dello scalpo. Questa tecnica non viene eseguita in tutti i Paesi e sta assumendo un ruolo progressivamente meno importante, grazie alla sempre maggiore diffusione della risonanza magnetica, che rappresenta l'esame più sensibile.

**PROTOCOLLO** Insieme di dati e ipotesi che caratterizzano uno studio, lo giustificano scientificamente e ne stabiliscono l'obiettivo e le procedure dettagliate da seguire rigorosamente nelle varie tappe della ricerca.

**RANDOMIZZAZIONE** Processo di assegnazione casuale dei partecipanti a uno dei bracci di uno studio (ad esempio, gruppo trattato o gruppo placebo) o a una successione di trattamenti. La randomizzazione ha lo scopo di rendere simili i gruppi per le loro caratteristiche, poiché il caso assegnerà imparzialmente un soggetto a un gruppo senza possibili influenze del medico e del paziente. Questo metodo “affidato al caso” permette l’applicabilità di modelli statistici rigorosi, sui quali si deve reggere dal punto di vista metodologico ogni studio scientifico.

**REVISIONE SISTEMATICA** Valutazione di tutti gli studi disponibili su un determinato argomento. Il termine “sistematica” si riferisce al fatto che la revisione deve essere pianificata come un vero e proprio studio scientifico, preparando un protocollo dove siano indicati gli obiettivi della revisione, la modalità di ricerca degli studi, la valutazione critica e la sintesi di tutti gli studi meritevoli di rientrare nella revisione. Confrontare più studi su un problema simile può comportare la migliore comprensione di esso, ma a patto che la revisione sia fatta in modo rigoroso e ineccepibile.

**RIMIELINIZZAZIONE** Riformazione della mielina distrutta o danneggiata in precedenza.

**RISCHIO EREDITARIO** Il rischio di manifestare la SM per un figlio con un genitore affetto dalla malattia è lievemente più elevato rispetto a quello della popolazione generale. La probabilità è dell’1-5%, con un rischio più grande se è la madre ad avere la SM e il figlio è di sesso femminile.

**RISONANZA MAGNETICA** È considerata la tecnica di immagine di maggiore rilevanza diagnostica per la diagnosi della SM. È una tecnica innocua, che non prevede l'uso di raggi X. Può prevedere l'utilizzo di mezzo di contrasto (gadolinio), somministrato per via endovenosa, che permette di aumentare le informazioni ottenute dalla risonanza magnetica.

**SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC)** Il sistema nervoso centrale, costituito da encefalo e midollo spinale, controlla i movimenti muscolari, assembla e interpreta tutte le informazioni sensoriali che arrivano dal sistema nervoso periferico, costituito dai nervi sensitivi e motori.

**STUDIO APERTO** Studio clinico in cui sia i soggetti partecipanti alla sperimentazione sia gli sperimentatori sono a conoscenza del tipo di trattamento che viene utilizzato da ogni soggetto, nel quale quindi per definizione manca il placebo, e tutti vengono trattati con “farmaci attivi”.

**STUDIO CASO-CONTROLLO** In questo tipo di studi si valuta un gruppo di persone con una patologia (detti casi) rispetto a un altro gruppo della stessa popolazione con caratteristiche il più possibile simili (età, sesso, razza, ecc.) ma che non ha quella patologia (detti controlli). Uno studio caso-controllo serve per identificare rischi e tendenze, e suggerisce alcune cause possibili della malattia. Lo schema generale è: arruolamento dei casi e dei controlli; studio retrospettivo della frequenza dell'esposizione in entrambi i gruppi a particolari variabili, come il fumo, l'alcool, un lavoro usurante, un'infezione; confronto delle due frequenze attraverso misure matematiche (differenza, rapporto, ecc.) per stabilire se una o più di

queste variabili sono significativamente differenti nei due gruppi (esempio: gli affetti da una certa patologia risultano fumatori molto più spesso del gruppo di controllo dei non affetti).

**STUDIO CLINICO** Uno studio clinico comporta la valutazione scientificamente rigorosa di un trattamento o di una certa procedura medica. Con il termine si raggruppano una grande varietà di progetti, che si differenziano in base a come vengono pensati o “disegnati”: studi sponsorizzati da case farmaceutiche o gestiti unicamente da ricercatori, studi controllati o non controllati, multicentrici, prospettici o retrospettivi, studi fatti nella comunità ospedaliera o tra soggetti non ospedalizzati, studi randomizzati o non randomizzati, con o senza placebo, ecc. Uno studio clinico a volte può essere chiamato anche “studio terapeutico”, anche se non sempre riguarderà una nuova cura.

**STUDIO CROSS OVER** Studio in cui due o più trattamenti che devono essere confrontati vengono provati sulla stessa persona uno dopo l'altro, con un ordine che deve essere causale. In questo modo ogni soggetto funge anche da controllo di se stesso, cioè si paragona la sua risposta al primo farmaco con quella che avrà al secondo farmaco. Per esempio, i soggetti vengono assegnati in modo casuale al trattamento A o al trattamento B. Successivamente i soggetti trattati con A verranno trattati con B e viceversa. Tra un ciclo di trattamento e l'altro intercorre un periodo di sospensione (washout=lavaggio) necessario per evitare che il primo farmaco assunto interferisca con il secondo e ne modifichi gli effetti.

**STUDIO DESCRITTIVO** Studio che descrive una situazione, per esempio come una certa patologia si manifesta in un certo gruppo di persone. Si differenzia da uno studio sperimentale in quanto non introduce cambiamenti nella condizione in studio, cioè non tratta la popolazione con un farmaco, un vaccino o una misura profilattica, ma si limita a osservare tale condizione in modo rigoroso, per cercare di trarne informazioni utili.

**STUDIO DI CASI** Uno studio di casi è uno studio su una singola esperienza clinica, cioè su “storie mediche” inerenti a una certa condizione morbosa. Uno studio di serie di casi è una descrizione di un certo numero di casi.

**STUDIO DI COORTE** Studio osservazionale che segue nel tempo l'evoluzione di un gruppo di soggetti identificati chiaramente in base a determinate caratteristiche (detto coorte). La selezione dei gruppi da confrontare è effettuata in funzione dell'esposizione dei soggetti della coorte a interventi o fattori specifici. Uno studio di coorte prospettico definisce il gruppo di partecipanti e lo segue nel tempo. Uno studio di coorte retrospettivo (o storico), al contrario, identifica i soggetti da dati del passato e li studia dal periodo a cui risalgono i dati al presente.

**STUDIO IN CIECO** Studio in cui si evita la possibilità di identificare se una persona sta ricevendo un trattamento sperimentale o meno. Gli studi in cieco si suddividono in: singolo cieco, quando soltanto un gruppo (per esempio solo i partecipanti o solo gli sperimentatori) non conosce a quale tipo di trattamento è stato assegnato; doppio cieco se sia gli sperimentatori sia i partecipanti non conoscono il tipo di trattamento assegnato; triplo cieco se nè gli sperimentatori, nè i

partecipanti nè coloro che valutano i risultati (per esempio li elaborano statisticamente) conoscono il tipo di trattamento assegnato.

**STUDIO LONGITUDINALE** Tipo di studio che valuta nel tempo i soggetti coinvolti. Esempi di studi longitudinali sono gli studi di coorte e gli studi caso-controllo.

**STUDIO NEGATIVO** Detto di studio il cui risultato non porta a considerare efficace un trattamento o un'azione medica.

**STUDIO OSSERVAZIONALE** Studio dove ci si limita a osservare nel tempo quello che accade nelle persone, senza intervenire, cioè senza determinare condizioni sperimentali.

**STUDIO PROSPETTICO** Studio che valuta gli effetti di un intervento identificando i soggetti in base a una condizione di rischio o a un'esposizione presente al momento dell'inizio dello studio e seguendoli nel tempo per osservare gli esiti (outcome) dell'intervento stesso.

**STUDIO RETROSPETTIVO** Studio in cui i risultati di un gruppo di soggetti sono esaminati dopo che si è verificato l'evento. Gli studi retrospettivi hanno importanti limitazioni nella qualità e quantità dei dati disponibili per l'analisi, poiché raramente i dati sono stati raccolti in accordo con i bisogni dello studio. Questo gene-

re di limitazione significa che questi studi solitamente sono meno affidabili di uno studio prospettico, cioè portano a conclusioni meno certe.

**STUDIO SPERIMENTALE** Studio che modifica attivamente i dati che considera, intervenendo direttamente su di essi, cioè non si limita a osservare un fenomeno ma agisce su di esso. Le caratteristiche dell'esperimento sono determinate a priori. Questi studi si distinguono per il loro disegno che può prevedere la presenza o meno di un gruppo di controllo, di una randomizzazione e di un "mascheramento" (cieco) del trattamento somministrato da caso a caso.

**STUDIO TERAPEUTICO** Uno studio clinico che prevede l'uso di farmaci.

# Siti Internet

**[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)**, sito del Ministero della Salute americano che fornisce informazioni aggiornate su ricerche cliniche finanziate dallo stato o da privati.

**[www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)**, sito del Ministero della Salute italiano con informazioni generali, leggi e normative per pazienti e professionisti del settore sanitario.

**[www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)**, sito dell'Agenzia Europea per i farmaci con informazioni sulle procedure di valutazione scientifica e approvazione dei farmaci

**[www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)**, sito dell'Agenzia Italiana del Farmaco con informazioni generali, leggi e normative per pazienti e professionisti del settore sanitario; con una parte specifica dedicata alla farmacovigilanza.

# Bibliografia

AA.VV., Sclerosi Multipla.  
Stato della ricerca e strategie per il futuro,  
Edizioni AISM 2003

Multiple sclerosis:  
current status and strategies for the future,  
2001, National Academy press

Reingold Stephen C,  
Research Directions in Multiple Sclerosis,  
2004 National Multiple Sclerosis Society

How drug licensing works,  
The MS Society Research Review  
2006, Third edition

ACS: Clinical Trials:  
What you need to know, [www.cancer.org](http://www.cancer.org)

John Richert, Diana M. Schneider,  
Research Directions in Multiple Sclerosis,  
2008 National Multiple Sclerosis Society

si ringrazia:



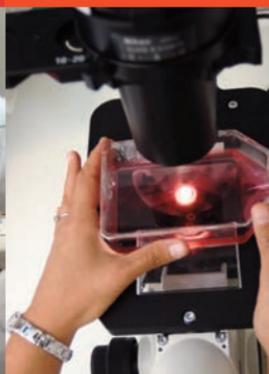
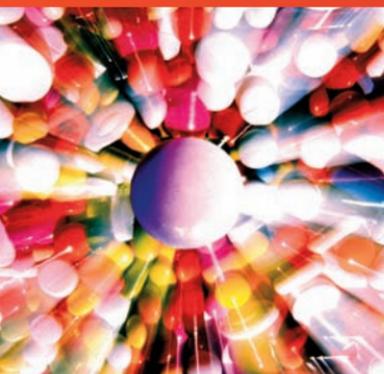
per la concessione gratuita  
delle immagini





# ABC della ricerca nella SM

Una guida per aiutare le persone con SM, i familiari e tutti i non addetti ai lavori a orientarsi nel mondo della attuale ricerca scientifica sulla sclerosi multipla. Per comprendere quali sono i diversi ambiti della ricerca di base, conoscerne le modalità di realizzazione, gli obiettivi futuri e le strategie di sviluppo.



Associazione Italiana Sclerosi Multipla – Onlus  
Sede Nazionale - Via Operai, 40 - 16149 Genova  
Numero Verde 800 80 30 28  
[www.aism.it](http://www.aism.it) - [aism@aism.it](mailto:aism@aism.it)

Si ringrazia



Bayer HealthCare



NOVARTIS



UniCredit