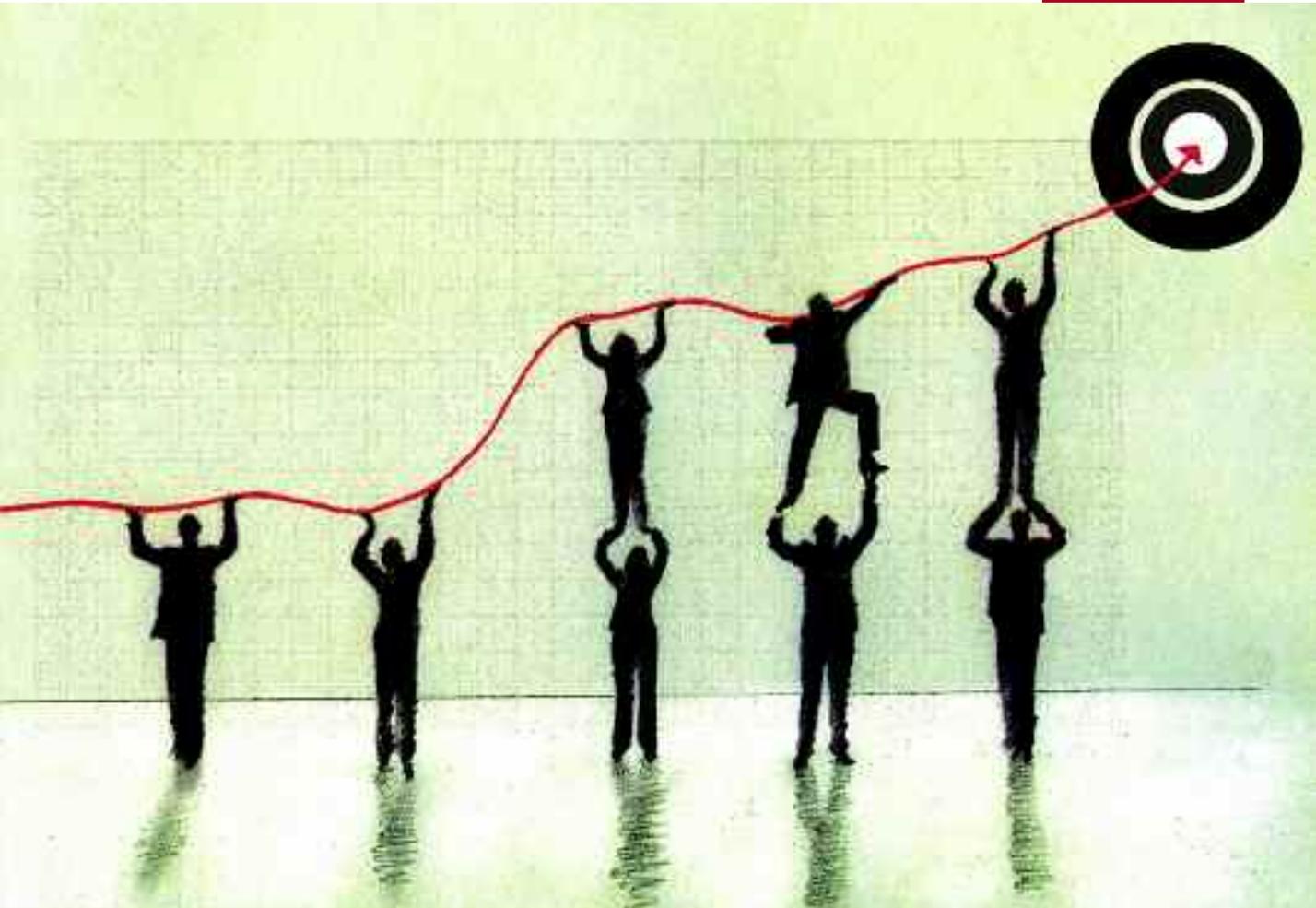


SM *é*quipe

2 / 2014



••• Riservato agli operatori socio-sanitari



SCLE^{ONLUS}
ROSI
MULTI
IPLA
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM

C'è qualcosa di grande che puoi lasciarle in eredità.

Un mondo senza sclerosi multipla.

**SCLE
ROSI
MULTI
IPLA**
ONLUS
associazione italiana

un mondo libero dalla SM

Con il patrocinio e la collaborazione del Consiglio Nazionale del Notariato



68.000 casi in Italia. Una nuova diagnosi ogni 4 ore.

La sclerosi multipla colpisce soprattutto i giovani. Non si può prevenire e non esiste una cura definitiva.

Con un lascito testamentario ad AISM sostieni la ricerca e proteggi il futuro di chi ami.



PER RICEVERE GRATUITAMENTE LA GUIDA "L'IMPORTANZA DI FARE TESTAMENTO: UNA SCELTA LIBERA E DI VALORE" POTETE COMPILARE IL COUPON E INVIARLO IN BUSTA CHIUSA A: AISM ONLUS - VIA OPERAI, 40 16149 GENOVA OPPURE CONTATTARCI AL NUMERO 010/2713412 O CON EMAIL LASCITI@AISM.IT

NOME		COGNOME	
INDIRIZZO		N°	
CAP	CITTÀ	PROV.	
TEL.	DATA DI NASCITA		
EMAIL			

Le informazioni da Lei rilasciate potranno essere utilizzate, nel rispetto del D.Lgs. 196/2003, da FISM - Fondazione Italiana Sclerosi Multipla Onlus - Via Operai, 40 16149 Genova esclusivamente per il perseguimento delle proprie finalità istituzionali. In qualsiasi momento potrà consultare, modificare, opporsi al trattamento dei suoi dati rivolgendosi a: FISM - Via Operai, 40 - 16149 Genova. Per un' informativa completa visiti il sito: www.aism.it

L'editoriale



È questo un numero particolarmente denso di SMéquipe, che riflette un serio lavoro a tutto campo che AISM sta svolgendo insieme a tanti eccellenti professionisti del mondo socio-sanitario nazionale e internazionale.

Nell'ampio resoconto del Congresso congiunto ACRIMS- ECTRIMS (American - European Commitment for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, pag. 25-30) risulta evidente come in questi anni i ricercatori abbiano compiuto enormi progressi, tanto nella conoscenza dei fattori ambientali o genetici che possono scatenare la malattia, quanto nel numero sempre più ampio di trattamenti farmacologici ma anche riabilitativi ormai disponibili.

E, dove ci sono ancora sfide essenziali da vincere, l'Associazione è in prima fila, come testimoniano le pagine dedicate alla Progressive Multiple Sclerosis Alliance: le Associazioni SM del mondo hanno scelto di investire 22 milioni di euro nei prossimi cinque anni per garantire le cure specifiche che ancora mancano per quel milione di persone nel mondo che ha una forma progressiva di SM, la più grave. È rilevante notare che le Associazioni di pazienti diventano sempre più partner a pieno titolo del mondo della ricerca, non solo enti finanziatori ma veri e propri propulsori che indirizzano i complessi percorsi della scienza per vincere questa malattia.

Una vittoria che passa oggi per l'affermazione del diritto di tutte le persone con SM ad avere una presa in carico

globale, uniforme e continuativa, dalla diagnosi alla prescrizione della terapia e all'assistenza. Per questo presentiamo il «modello» di PDTA (Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali) specifici per la sclerosi multipla di cui AISM sta promuovendo l'adozione in tutte le Regioni italiane.

Le pagine sulla ricerca finanziata da AISM sul recettore GPR17 per una nuova terapia rimielinizzante, come quelle dedicate ai Corsi e Convegni della Società Infermieri Sclerosi Multipla e della Rete di psicologi della SM, sono la preziosa conferma di un movimento di sinergie che continuano a crescere tra i diversi professionisti impegnati nella cura della SM in una logica di «rete interdisciplinare» impegnativa ma essenziale.

Una «fatica» che, come accade per la cura del sintomo più diffuso nella malattia (vedi alle pagine 11-16), vale la pena compiere insieme, ricercatori, professionisti socio-sanitari e persone con SM, perché una via d'uscita dalla malattia si trova, purché si continui a coltivare capacità di innovazione e si sia pronti ad agire a 360 gradi, come un'unica grande équipe.

Mario Alberto Battaglia

*Fondazione Italiana Sclerosi Multipla
Presidente*



32 pagine

dedicate a tutte le professionalità che sono parte attiva nella cura della persona con SM: SMéquipe è l'espressione dell'importanza che l'AISM dà all'équipe interdisciplinare, un modello che si è già dimostrato vincente. Il neurologo, il fisiatra, il fisioterapista, il terapeuta occupazionale, l'infermiere, il logopedista, lo psicologo e l'assistente sociale, più tanti altri che – all'occorrenza – svelano un ruolo cruciale. Un gruppo variegato messo dall'AISM intorno a un tavolo per riuscire a vedere ogni caso nella giusta ottica: quella che, tenendo la persona al centro, costruisce un mondo senza sclerosi multipla.

In copertina:
© AGF foto/Ikon Images

SMéquipe

Direttore responsabile
Mario Alberto Battaglia

Coordinamento editoriale

Silvia Lombardo

(coordinatore editoria)

Maria Laura Lopes

*(responsabile nazionale
servizi di riabilitazione)*

Michele Messmer Uccelli

*(responsabile servizi
e progetti socio sanitari)*

Antonella Moretti

(direttore generale AISM)

Redazione

Manuela Capelli

Comitato di redazione

Roberta Amadeo

(presidente AISM)

Michela Bruzzone

*(responsabile attività
territoriali di supporto
alle persone con SM)*

Silvia Lombardo

(coordinatore editoria)

Maria Laura Lopes

*(responsabile nazionale
servizi di riabilitazione)*

Paola Lustro

*(responsabile comunicazione
e ufficio stampa)*

Michele Messmer Uccelli

*(responsabile servizi
e progetti socio sanitari)*

Antonella Moretti

(direttore generale AISM)

Paola Zaratini

*(direttore ricerca
scientifica FISM)*

Hanno collaborato

a questo numero

Maria Pia Abbracchio

Antonella Borgese

Guido Francavilla

Giuseppe Gazzola

Elisabetta Pedrazzoli

Manuela Percario

Maria Troiano

Progetto grafico

Michela Tozzini

Progetto editoriale

Silvia Lombardo

Nuovi approcci



Sotto la lente



Per migliorare



Insieme



La ricerca



7-10

Obiettivo PDTA: la presa in carico globale e uniforme

Sono i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali e li sta promuovendo AISM presso enti e istituzioni. Perché le complesse necessità della SM – sanitarie e sociali – vanno integrate in una risposta organica e soprattutto uguale in tutta Italia

11-16

La fatica nella SM, il sintomo più comune e più difficile

È complicata da misurare, difficile da individuare, sconosciuta nelle cause. Ma esistono strategie e trattamenti per combatterla. Vediamo quali

17-20

Un'alleanza internazionale per la cura delle forme progressive di SM

Psicologi a Convegno

La Società Infermieri SM compie 10 anni: un traguardo da cui ripartire

21-24

Maria Pia Abbraccio e il GPR17, il successo di un gruppo di ricercatori

Intervista alla dottoressa che insieme ai suoi collaboratori ha scoperto e brevettato – a favore di tutti – il recettore che dà speranza alle forme progressive di SM

25-30

ACTRIMS – ECTRIMS Il Congresso 2014

Il principale evento scientifico mondiale sulla SM ha raccontato a settembre lo stato della ricerca accogliendo specialisti da 90 Paesi. Vi raccontiamo le principali novità

Numero Verde 800-803028
numeroverde@aism.it

Publicità

Redazione AISM
Tel 010 27131 - Fax 010 2713205

Direzione e redazione:

Sede Nazionale AISM
Via Operai 40, 16149 Genova
Tel. 010 27131 - Fax 010 2713205
redazione@aism.it

Fotocomposizione:

Ditta Lang srl

Stampa

Postel spa

© Edizioni AISM

Associazione Italiana
Sclerosi Multipla
ONLUS Organizzazione
non lucrativa di utilità sociale

Ric. Pers. Giur.
DPR 897 - 22/9/81
Sede Legale:
Via Cavour 179 - 00184 Roma

Presidente Nazionale:

Roberta Amadeo

Chiuso in tipografia
novembre 2014

Copie stampate e interamente
diffuse 15.550

Il contenuto degli articoli firmati è di piena responsabilità degli autori. I siti web segnalati sono visionati dalla Redazione prima della stampa. L'AISM declina ogni responsabilità su successivi cambiamenti. Manoscritti, disegni, fotografie anche se non pubblicati, non si restituiscono.



Associato all'Unione Italiana
Stampa Periodica

Si ringrazia tips images per la
concessione gratuita delle immagini
www.tipsimages.com

Corsi AISM 2015

Genova, 20 – 21 febbraio

Recenti acquisizioni sulla sclerosi multipla (SM): aspetti socio-riabilitativi

ECM per: medici (neurologi, fisiatri, foniatri), fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti, psicologi, infermieri, dietisti, assistenti sociali

Genova, 13 marzo

Aggiornamenti su sclerosi multipla (SM) e sclerosi laterale amiotrofica (SLA)

ECM per: medici (neurologi, fisiatri, foniatri)



© AGF foto/Mark Edward Smith

Padova, 8-9 maggio

Equilibrio e disturbi vestibolari in persone con SM: diagnosi differenziale, gestione riabilitativa e farmacologica

ECM per: medici (neurologi, fisiatri, foniatri), fisioterapisti, terapisti occupazionali

Genova, 15-16 maggio

La gestione dei disturbi comportamentali e funzionali nel paziente neurologico

ECM per: medici (neurologi, fisiatri, foniatri), fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti, psicologi, infermieri, dietisti, assistenti sociali

Genova, 23-25 ottobre

e Padova, 6-8 novembre

Gli ausili per le persone affette da malattie neurologiche evolutive e principi di gestione di base per persone con disabilità

ECM per: medici (neurologi, fisiatri, foniatri), fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti, psicologi, infermieri, dietisti, assistenti sociali

Genova, 20-22 novembre

La gestione riabilitativa dei disturbi cardio-respiratori nel paziente neurologico

ECM per: medici (neurologi, fisiatri, foniatri), fisioterapisti, logopedisti

Genova, 27 marzo - 23 aprile

3 giugno – 26 settembre

12 dicembre (totale 20 ore)

Audit Clinici in ambito riabilitativo

ECM per: medici (neurologi, fisiatri, foniatri), fisioterapisti, logopedisti, terapisti occupazionali, psicologi, infermieri

Per ulteriori informazioni consultare il nostro sito www.aism.it nella parte dedicata agli operatori o contattare la Sede Nazionale AISM (tel 010 4695886, formazione.ecm@aism.it)

I prossimi appuntamenti

REHABILITATION IN MULTIPLE SCLEROSIS (RIMS)

20th Annual Conference

Milano, 10-11 aprile

www.eurims.org

SOCIETÀ ITALIANA DI RIABILITAZIONE NEUROLOGICA (SIRN)

XV Congresso Nazionale

Genova, 16-18 aprile

www.sirn.net

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY (AAN)

66th Annual Meeting

Washington, 18-25 aprile

www.aan.com

SOCIETÀ NEUROLOGI, NEUROCHIRURGI E NEURORADIOLOGI

OSPEDALIERI (SNO)

55° Congresso Nazionale

Como, 22-24 aprile

www.snoitalia.it

7° GIORNATA MONDIALE DELLA SCLEROSI MULTIPLA

Roma, 27 maggio

CONGRESSO SCIENTIFICO ANNUALE AISM

E LA SUA FONDAZIONE (FISM)

Roma, 27 -28 maggio

CONSORTIUM OF MULTIPLE SCLEROSIS CENTERS (CMSC)

AMERICAS COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH

IN MULTIPLE SCLEROSIS (ACTRIMS)

28th Annual Meeting

Indianapolis (Indiana), 27-30 maggio

www.ms-care.org

SOCIETÀ ITALIANA URODINAMICA (SIUD)

39° Congresso Nazionale

13° Congresso Nazionale fisioterapisti, infermieri, ostetriche

Bari, 18-20 giugno

www.siud.it

AMERICAN ACADEMY OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION (AAPM&R)

Annual Assembly

Boston, 1-4 ottobre

www.aapmr.org

EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN

MULTIPLE SCLEROSIS (ECTRIMS) with ACTRIMS e LACTRIMS

31st Annual Congress

Barcellona, 7-10 ottobre

www.ectrims.eu

SOCIETÀ ITALIANA NEUROLOGIA (SIN)

XLVI Congresso Nazionale

Genova, 10-13 ottobre

www.neuro.it

SOCIETÀ ITALIANA MEDICINA FISICA E RIABILITATIVA (SIMFER)

42° Congresso Nazionale

data e sede non disponibili

www.simfer.it

SOCIETÀ INFERMIERI SCLEROSI MULTIPLA (SISM)

11° Congresso Nazionale

data e sede non disponibili

www.aism.it

Obiettivo PDTA: la presa in carico globale e uniforme

*Sono i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali e li sta promuovendo AISM presso enti e istituzioni. Perché le complesse necessità della SM – sanitarie e sociali – vanno integrate in una risposta organica e soprattutto uguale in tutta Italia
a cura di Antonella Borgese e Giuseppe Gazzola*



© AGF foto/Phanie

Dal 2012 l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) è impegnata in diversi tavoli di lavoro regionali o presso aziende socio-sanitarie locali per la costruzione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) dedicati alla sclerosi multipla. Malattia dai molti volti, cronica e imprevedibile, presenta nelle sue diverse forme una molteplicità di sintomi: disturbi visivi e delle sensibilità, fatica e debolezza; mancanza di equilibrio e progressivo peggioramento nella mobilità. A questi si aggiungono disturbi urinari, disfunzione erettile, dolore neuropatico, spasticità, stitichezza, disturbi dell'umore, ansia, depressione e problematiche nelle funzioni cognitive. Bisogni e necessità assistenziali, proprio per il tipo di malattia, non restano identi-

ci ma variano nel tempo in funzione dell'evoluzione della malattia e della disabilità e richiedono risposte diversificate da parte del sistema dei servizi, ma anche da parte di chi vive vicino alla persona. Attualmente queste complesse necessità si misurano con interventi che nella gran parte del Paese sono frammentari, parcellizzati e dispersi in una quantità di articolazioni e servizi: Centri clinici ospedalieri per la SM, servizi di riabilitazione, medici di medicina generale, servizi di medicina legale, servizi farmaceutici territoriali, servizi protesi e ausili, servizi sociali del Comune. Tutti servizi che, spesso, non comunicano tra loro e non si integrano. Non esiste un processo strutturato e condiviso di presa in carico della persona con SM che ponga effettivamente la

persona al centro delle scelte e dei percorsi di salute e di inclusione.

Le interazioni della rete di servizi e soggetti implicati non garantiscono l'indispensabile continuità tra operatori e tra ospedale e territorio. Lo si riscontra maggiormente nelle forme progressive e più gravi di malattia dove, in assenza di terapie specifiche, le persone con SM in numerosi casi non sono seguite dai Centri clinici SM ma dal medico di base, da un neurologo territoriale, da altri specialisti e operatori territoriali come ad esempio assistenti sociali comunali. Manca uno strumento informatico unificato che consenta a ogni struttura od operatore cui ci si rivolge di condividere i dati della persona in tempo reale (cartella o fascicolo elettronico condiviso). Anche gli strumenti valutativi e di presa in carico sono diversi e disomogenei nei diversi territori, variano da Regione a Regione, talora anche da Asl ad Asl.

Per contribuire a una risposta globale, organica e uniforme in tutta Italia a queste complesse necessità e favorire una reale presa in carico integrata delle esigenze sociali e sanitarie delle persone con SM, a partire dal momento della diagnosi e per tutta la durata della malattia, l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla ha messo a punto una proposta di 'Linee Guida per la redazione di PDTA per le persone con SM', che utilizza e promuove nei diversi tavoli di lavoro regionali o di



© AGF foto/Phanie

aziende socio-sanitarie locali in cui è attualmente impegnata.

Un modello di PDTA regionale per la SM

La proposta AISM di dare corpo in tutta Italia, in modo omogeneo, a una modalità unitaria, continua e coordinata di presa in carico della sclerosi multipla, si declina in sei ambiti fondamentali.

Prima di entrare nella loro analisi puntuale, però, va segnalato che questo modello non è solo una proposta 'operativa', ma si radica e nasce in una più ampia visione 'culturale', che intende promuovere come essenziali alcuni valori di fondo come la centralità necessaria della persona e il suo coinvolgimento attivo nelle scelte di cura, l'unitarietà necessaria tra risposte sanitarie e socio-assistenziali, l'interdisciplinarietà come condizione di possibilità di ogni intervento utile alle persone con SM, la necessità di definire sempre la ricerca dell'efficienza nella risposta di cura rispetto ai bisogni delle persone, in un quadro di sostenibilità e di attribuzione di responsabilità in modo coerente con le competenze esistenti nel sistema socio-sanitario.

Manca uno strumento informatico unificato che consenta a ogni struttura e operatore di condividere i dati della persona in tempo reale

1. Diagnosi e terapia: precoci e personalizzate

La diagnosi deve essere precoce, certa e tempestiva, garantita da una preparazione specifica sulla SM da parte di neurologo, infermiere, psicologo. Va inoltre comunicata con linguaggio appropriato all'età e alle capacità di comprensione della persona, garantendo pienamente la privacy e dando a ciascuno la possibilità e il tempo adeguati per domande e richieste di approfondimenti. Un sistema efficace deve assicurare adeguata, completa e comprensibile informazione alla persona sulla malattia, sulla sua possibilità di evoluzione e sulle opzioni terapeutiche disponibili e percorribili. Va garantito a ogni persona con SM, ovunque viva, di poter accedere a terapie e visite specialistiche. Il trattamento farmacologico necessario va assicurato a ogni persona in modo personalizzato, con tempi brevi e specifica attenzione all'accesso ai farmaci innovativi nonché a quelli sintomatici. La dispensazione e il monitoraggio dei farmaci immunomodulanti, con l'eventuale coinvolgimento dei servizi territoriali, deve avvenire secondo protocolli specifici di collaborazione con i Centri clinici SM, garantendo l'utilizzo di standard uniformi e un adeguato e continuo monitoraggio del percorso terapeutico

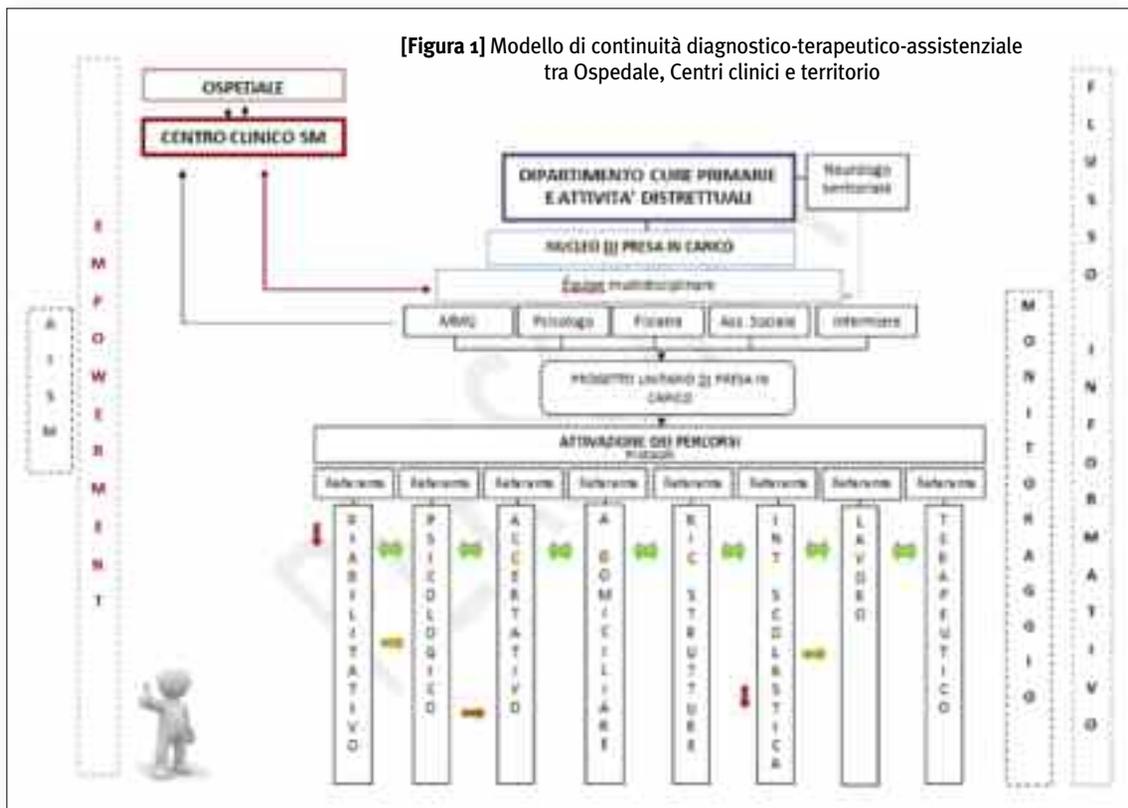
secondo profili di appropriatezza e sicurezza. La persona con SM deve avere, inoltre, la possibilità di accedere a un supporto psicologico sia durante il processo diagnostico sia durante il percorso di vita con la malattia.

2. Presa in carico e continuità ospedale-territorio

La presa in carico deve essere globale e integrata, garantita per tutta la durata della malattia grazie a un piano individualizzato (ai sensi dell'art.14 L.328/2000), predisposto da un'équipe multidisciplinare che si basi sulla centralità della persona con SM, rispondendo ai suoi bisogni, modificandosi in base al loro evolversi e favorendo la piena inclusione sociale della persona.

La persona deve avere un punto di riferimento certo a livello territoriale e in prossimità del suo ambiente di vita, che coordini progressivamente l'intero percorso di presa in carico. Nella logica della community care, AISM ritiene che il riferimento fondamentale per coordinare l'intero percorso di diagnosi, cura e assistenza debba essere il distretto socio-sanitario. Perché questo accada è necessario che venga creato in ogni distretto un 'nucleo unitario' di presa in carico della persona, composto da medico di medicina generale, assistente sociale, psicologo, fisiatra, infermiere, neurologo del Centro clinico ospedaliero o territoriale. Per coadiuvare e sostenere

[Figura 1] Modello di continuità diagnostico-terapeutico-assistenziale tra Ospedale, Centri clinici e territorio



questo ‘nucleo interdisciplinare’ interviene il Centro clinico SM come rete specialistica di riferimento. Il Centro clinico, dunque, è pienamente e continuamente coinvolto rispetto alle fasi di evoluzione della patologia, diagnosi, terapia farmacologica e svolge un essenziale ruolo di governo dei diversi interventi specialistici legati alla presa in carico.

Dunque, nuclei territoriali di presa in carico e i Centri clinici SM devono garantire un’interazione costante [Figura 1].

3. La rete dei Centri SM: prossimità, qualità, equità di accesso alle cure

In un efficace percorso di continuità diagnostico-terapeutico-assistenziale i Centri clinici devono garantire, in particolare, livelli essenziali di assistenza e servizio per tutte le fasi di evoluzione della malattia sulla base di un progetto personalizzato. Altro requisito essenziale richiesto è la prossimità del Centri SM al luogo di vita di tutte le persone con SM. I Centri

devono inoltre avere a disposizione, prescrivere e erogare un’ampia gamma di farmaci, anche quelli innovativi, favorendo gli interventi più efficaci e tempestivi. Nei Centri SM vanno altresì garantite – direttamente o per tramite del territorio – visite e prestazioni specialistiche formalizzate secondo specifici protocolli. Ciascun Centro deve disporre di una dotazione organica adeguata (neurologi e infermieri dedicati), proporzionale al numero di pazienti seguiti, in modo da garantire qualità, tempestività d’accesso e sviluppo del progetto continuativo di cura e assistenza. Idealmente ogni Centro clinico SM deve adottare un proprio PDTA, traducibile in carta dei servizi.

4. Accertamento della disabilità: integrare meglio sistema di presa in carico e valutazioni medico-legali

L’accertamento di invalidità e disabilità rappresenta la porta di accesso a diritti e agevolazioni fondamentali, come i per-

corsi e progetti per la non autosufficienza e la vita indipendente, i permessi lavorativi che consentono alle persone con SM di mantenere la propria attività lavorativa.

È dunque necessario un coordinamento tra il sistema di presa in carico e quello di valutazione medico legale della disabilità. In questa interazione i Centri clinici possono essere i soggetti deputati anche a redigere una certificazione adeguata e completa rispetto al tipo di accertamento cui la persona deve sottoporsi (invalidità civile, disabilità a fini lavorativi, stato di handicap ai sensi della L.104/92).

Nel dicembre 2012 è stata diffusa da INPS una ‘Comunicazione Tecnico Scientifica’ per l’accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla, prodotta grazie alla collaborazione tra AISM e INPS, con il patrocinio delle Società Scientifiche SIN (Società Italiana di Neurologia) e SNO (Società Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri).



© AGF foto/Doc-Stock

La riabilitazione previene l'aggravamento della malattia e, nel lungo termine, riduce i costi socio-sanitari della gestione della SM, garantendo alla persona massima qualità di vita e autonomia

Nel momento in cui le indicazioni contenute in questa Comunicazione verranno pienamente recepite a livello regionale e, in particolare nelle commissioni di valutazione, si potrà garantire una valutazione della disabilità maggiormente adeguata ed omogenea sull'intero territorio nazionale. Bisognerà inoltre prevedere, in prospettiva, percorsi di semplificazione amministrativa degli accertamenti di disabilità e invalidità e giungere a una valutazione multidimensionale globale con modello biopsicosociale.

5 Riabilitazione

La riabilitazione deve essere intesa come parte integrante del percorso di cura, come diritto essenziale della persona con SM e processo 'comunitario' a valenza sia sanitaria che di inclusione sociale. Diversi studi scientifici ormai dimostrano che, lungi dal poter essere ridotta o confusa con una mera attività di benessere o di rieducazione motoria, la riabilitazione ha un impatto terapeutico sull'andamento della malattia, serve a prevenire l'aggravamento della malattia e, nel lungo termine, a ridurre i costi socio-sanitari della gestione della SM, garantendo alla persona massima qualità di vita e autonomia. Esiste anche un risvolto sociale e non solo sanitario della riabilitazione, con interventi che possono garantire alla persona la massima partecipazione alla vita della collettività e alle relazioni sociali.

Anche i percorsi e i servizi riabilitativi – inclusa la prescrizione di ausili e dispositivi – devono basarsi su un approccio globale interdisciplinare, che coinvolga varie figure professionali e diversi interventi riabilitativi, come la fisioterapia, la terapia occupazionale, la logopedia, la riabilitazione dei disturbi urinari, fecali e sessuali, la riabilitazione dei disturbi cognitivi, il reinserimento sociale, il supporto psicologico. È essenziale che l'erogazione di percorsi riabilitativi si basi sulla definizione di un piano riabilitativo individuale (PRI) per ogni persona con SM, che precenda dal grado di disabilità riconosciuto e vada a sostituire la prassi di erogare 'pacchetti di sedute di fisioterapia'.

6. Sistema informativo e di monitoraggio

Infine, è necessario che vi sia un effettivo monitoraggio dei percorsi che integrano unitariamente diagnosi, trattamenti e as-

sistenza, effettuato attraverso l'utilizzo di indicatori definiti e un continuo e proficuo scambio di informazioni tra operatori e servizi. Si può prevedere l'introduzione di set di indicatori per valutare l'efficacia dei progetti di presa in carico adottati. Ogni Regione dovrebbe formalizzare con provvedimenti vincolanti i propri PDTA riferiti alla SM, facendo in modo che ogni struttura coinvolta adotti Carte dei Servizi riferite alle specifiche fasi di questi percorsi. Occorrerà poi giungere a un unico registro di popolazione, nel quale vengano inseriti tutti i cittadini che hanno avuto da Ospedali o neurologi convenzionati con il SSN una diagnosi di SM. Infine, sarà importante che ogni Regione costituisca un tavolo permanente di monitoraggio sulla SM con piena partecipazione dell'Associazione rappresentativa delle persone con SM. **È**

Bibliografia

1. Antonella Borgese, Paolo Bandiera, Mario Alberto Battaglia, Valeria Berio, Giampaolo Brichetto, Michela Bruzzone, Giorgia Franzone, Laura Lopes, Michele Messmer Uccelli, Antonella Moretti, Grazia Rocca, Alessia Villani Verso un Percorso Assistenziale Integrato per le persone con sclerosi multipla. Welfare Oggi 2-2014, Pag. 75-82
2. Verso un percorso di presa in carico integrata della SM. Linee guida per la redazione di PDTA per le persone con sclerosi multipla, Edizioni AISM 2014
3. Contributo AISM alla definizione di un percorso assistenziale integrato per il paziente con Sclerosi Multipla, Edizioni AISM 2014.
4. Bandiera P., Borgese A., Brichetto G., Bruzzone S., Crimi G., Debarbieri N., Giribaldi L., Lopes L., Rocca G., Traversa F., Idoneità alla mansioni e sclerosi multipla. Orientamenti per i medici del

5. INPS, Comunicazione tecnico scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla, 2013
6. Osservatorio AISM diritti e servizi, Report dell'indagine sui piani sociali e sanitari regionali. Luci e ombre dei piani sulla disabilità, Edizioni AISM 2014

La fatica nella SM, il sintomo più comune e più difficile



© AGF foto/ImageSource

« La fatica è presente in una percentuale variabile fra il 75 e il 95% delle persone con SM. Il 50-60% di costoro ritiene inoltre che sia uno dei sintomi peggiori. In effetti, è un sintomo poco quantificabile e complicato da trattare, perché non risponde sempre ai diversi tipi di intervento attuabili. Volendo trovare un titolo ad effetto, potremmo scrivere: «Che fatica, la fatica!». Così il dottor Guido Francavilla, medico chirurgo e specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione del Servizio di Riabilitazione AISM Liguria – Como, e la dottoressa Elisabetta Pedrazzoli, fisiatra del Servizio di Riabilitazione AISM di Padova, mettono ‘sotto la lente’ il sintomo della fatica nella SM. Insieme a loro cerchiamo di ricostruire, di seguito, come viene studiata nella letteratura scientifica più recente e trattata nella pra-

È complicata da misurare, difficile da individuare, sconosciuta nelle cause. Ma esistono strategie e trattamenti per combatterla. Vediamo quali a cura di Giuseppe Gazzola

tica clinica. Come infatti hanno scritto Tiffany J. Braley e Ronald D. Chervin (University of Michigan)[1], «proprio perché questo è uno dei sintomi più difficili da comprendere e affrontare, negli ultimi anni l’abbondanza di letteratura prodotta dai diversi specialisti in neurologia, medicina del sonno, psichiatria, psicologia, riabilitazione, radiologia ha cercato di fare luce sulle possibili cause, l’impatto e il trattamento della fatica legata alla SM».

Definizione, incidenza, cause

Partiamo dalla definizione messa a punto nel 1998 dal Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice (MSCCP), che è stato fondato nel 1996 e raccoglie circa 20 organizzazioni operanti nel settore delle malattie neurologiche. Nelle sue Linee Guida, MSCCP scrive: «con il termine fatica si intende una mancanza soggettiva di energia fisica e/o mentale percepita dall’individuo o dal caregiver (la persona che assiste o vive abitualmente vicino a chi ha la SM)». Come spiega Francavilla, «si presenta spesso anche nelle fasi iniziali di malattia, quando è talora uno degli unici sintomi denunciati. Poiché colpisce una popolazione attiva e giovane, è un sintomo di grande impatto e in generale incide su capacità determinanti per le attività di

vita quotidiana, personale, familiare, sociale e lavorativa, anche quando non esiste nessuna compromissione motoria». Non si è ancora riusciti a identificarne con precisione la causa: «le ipotesi principali – continua Francavilla – si concentrano su un rallentamento della conduzione nervosa dovuta alla demielinizzazione causata dalle lesioni tipiche della sclerosi multipla, che creerebbe una disorganizzazione dei circuiti neuronali costringendo gli impulsi nervosi a percorrere una via più contorta e faticosa da sostenere per la persona. Altre ipotesi riguardano un’alterazione dell’equilibrio neuroendocrino o metabolico cerebrale».

Manifestazioni e classificazione

Le persone con SM possono sperimentare diversi tipi di affaticamento, oltre alla normale sensazione di faticabilità correlata a intensa attività fisica o mentale. La ‘fatica da corto circuito’ è la ‘sensazione di esaurimento delle forze’, con peggioramento della sintomatologia legata alla sclerosi multipla. La ‘fatica da SM’ (fatigue) è un’opprimente sensazione di spossatezza che si percepisce in assenza di uno sforzo correlabile. È indipendente dall’età o dalla gravità della malattia, può persino comparire

Per approfondimenti su definizioni, manifestazioni, classificazione e cause della fatica si può consultare la pubblicazione AISM «Fatica e sclerosi multipla», scaricabile gratuitamente dal sito www.aism.it



© AGF foto/Chad Ehlers

Il training aerobico consiste in esercizi svolti a ritmo con la musica, il cui obiettivo principale è di migliorare la resistenza alla fatica. Si svolge con il cardiofrequenzimetro

alcuni anni prima che la sclerosi multipla esordisca con i suoi sintomi più tipici. Soprattutto in questi casi può essere difficile da riconoscere e viene confusa con svogliatezza e depressione.

È possibile inoltre sperimentare una minore resistenza allo sforzo e una facile esauribilità muscolare, chiamata 'affaticabilità'.

Oltre a interessare le attività motorie, la fatica può manifestarsi nelle performance cognitive di una persona oppure come fatica legata al tono dell'umore, come sensazione soggettiva di affaticamento spesso associata a sintomi tipici della depressione (disturbi del sonno, alterazioni dell'appetito, cefalea eccetera). La fatica cognitiva o 'fatica mentale' è caratterizzata dalla difficoltà a sostenere a lungo attività intellettuali come leggere, concentrarsi, studiare o addirittura riguardare l'idea stessa di svolgere un'attività motoria.

La classificazione basata sulle cause permette di distinguerla in 'fatica primaria', ossia legata direttamente alla sclerosi multipla, oppure come 'fatica secondaria', ove la causa può essere connessa direttamente al decondizionamento fisico, ad un aumentato dispendio energetico dovuto alla spasticità/ipostenia o a disturbi del sonno per nicturia-spasmi-dolore. Cause secondarie esacerbanti fatica secondaria possono essere anche stati settici, come nelle infezioni delle vie uri-

narie, disfunzioni endocrine – cardiovascolari – epato/renali o sindromi ansioso depressive.

Come valutare l'impatto della fatica

Un altro scoglio da superare per mettere a punto interventi efficaci riguarda il modo con cui valutare quanta fatica fa ogni persona con SM e come ogni diverso trattamento va a incidere sul sintomo.

Non esiste uno strumento di misurazione oggettiva, ma si ricorre a questionari di auto-valutazione da parte del paziente.

Tra le scale di auto-valutazione più utilizzate, c'è la MFIS (Modified Fatigue Impacted Scale): ha 21 item e valuta presenza e impatto della fatica fisica, cognitiva e psicosociale, con scala 0 (mai), 1 (raramente), 2 (qualche volta), 3 (spesso) e 4 (quasi sempre). Per esemplificare, gli item possono chiedere alla persona di indicare se ha problemi a sostenere uno sforzo fisico prolungato; se non ha voglia di fare niente che implichi il pensare o ha sentito debolezza muscolare; se i pensieri sono rallentati, ha problemi a concentrarsi, ha avuto bisogno di riposarsi più spesso o per periodi più lunghi.

La FSS (Fatigue Severity Scale) valuta soprattutto la componente fisica.

Esiste poi la Chalder Fatigue Scale (FS), che ha 14 item sui domini fisico e mentale, ma non è stata messa a punto specificamente per la SM.

Infine, possiamo ricordare il 'Multiple Scle-

rosis Impact Scale' (MSIS29) e il 'Multiple Sclerosis Self-Efficacy Scale' (MSSES).

Alle persone viene anche chiesto di compilare un 'Questionario della fatica' e un 'Diario delle attività di vita quotidiana', oltre a tenere aggiornato un 'Questionario dei disturbi del sonno'.

Una review del 2013 sui diversi modi attraverso cui viene valutata la presenza di fatica[2] consiglia di inquadrare il sintomo dentro un approccio 'biopsicosociale' e consiglia di utilizzare l'ICF (International Classification of Functioning, disability and health, Organizzazione Mondiale della Sanità, 2001), specificando che è necessario riferirlo a funzioni e strutture corporee, attività personali, partecipazione sociale.

Le strategie terapeutiche

«La fatica non risponde 'completamente' a nessuno dei trattamenti sinora studiati e attuati – spiegano Pedrazzoli e Francavilla –: per questo si cerca di gestirla al meglio combinando e integrando approcci diversi, che fanno uso di trattamenti farmacologici, fisioterapici, strategie di risparmio energetico e di una sana alimentazione. Si stanno inoltre studiando possibili benefici di trattamenti quali la Transcranial Direct Current Stimulation».

La più recente meta-analisi, pubblicata a maggio 2014, ha confrontato 230 studi pubblicati sulle diverse strategie con cui viene gestita la fatica, selezionando e

confrontando, alla fine, 18 studi su interventi riabilitativi e 7 di tipo farmacologico[3]. «Secondo le misure di outcomes considerate – commenta Francavilla – sono i trattamenti riabilitativi quelli con maggiore impatto nel ridurre la severità della fatica». Gli autori, nelle conclusioni, consigliano di integrare ‘exercise, medication and education’, ossia trattamenti fisioterapici, farmacologici e strategie di risparmio energetico.

Recenti studi sui trattamenti farmacologici

Entrando nello specifico dei trattamenti farmacologici per alleviare la fatica, «uno studio, pubblicato a dicembre 2013, ha confrontato in 60 pazienti l’efficacia di un mese di trattamento con amantadina oppure con modafinil o con L acetil carnitina rispetto al placebo. E l’amantadina – sintetizza Francavilla – risulta essere l’unico farmaco che ha mostrato di migliorare significativamente la fatica secondo la scala MFIS (Modified Fatigue Impacte Scale)».

C’è poi, il grande capitolo delle 4 aminopiridine, tra le quasi si può ricordare Fampira, che è la forma di aminopiridina a rilascio prolungato. Oltre all’effetto per cui è stato messo in commercio, (aumentare la velocità del cammino), Fampira ha un utilizzo anche sulla fatica, come mostrato anche di recente da uno studio pubblicato a cura di un gruppo tedesco[4].

Anche l’acido acetil salicilico (ASA, Acetyl Salicylic Acid) è stato utilizzato per ridurre il sintomo della fatica: secondo uno studio controllato e randomizzato su 52 pazienti condotto nel 2012 da un gruppo di ricerca iraniano ha effetti simili all’amantadina[5].

Altro farmaco sperimentato per contrastare la fatica, come accennato sopra, è il modafinil, che ha come indicazione terapeutica la narcolessia. La sua azione sarebbe di tipo centrale, con presunta stimolazione del locus coeruleus, promuovendo lo stato di vigilanza. «Ma non ci sono dati sufficienti in letteratura per giustificare l’uso a livello di pratica clinica», commenta Francavilla, che cita una revisione 2013 sulla letteratura esistente, curata da un gruppo di ricercatori della Cina. «Questa review – aggiunge – ha evidenziato che non esistono studi sufficienti a supportare il suo utilizzo nella SM. Bisogna anche tener conto che questo farmaco necessita di un piano terapeutico particolare e di una diagnosi di narcolessia, che imporrebbe un utilizzo ‘off label’ per la sclerosi multipla[6]».

Altri farmaci che potrebbero razionalmente essere utilizzati nella fatica sono alcune categorie di antidepressivi. Uno tra i principi studiati è il ‘bupropione’, riguardo a cui si può citare una ricerca recente effettuata da neurologi dell’Università di Genova[7].

Vitamina B1 e Ginseng

«Altri piccoli studi effettuati su pochi pazienti – segnala ancora il dottor Francavilla – indagano l’utilizzo di trattamenti ‘naturali’. Per esempio, uno studio italiano del 2013 ha individuato una correlazione tra una supplementazione con alte dosi di Vitamina B1 e un miglioramento della fatica[8]»

Un ultimo interessante studio randomizzato in doppio cieco, effettuato su 60 pazienti, è legato alla supplementazione del Ginseng[9], un preparato naturale molto utilizzato: «i ricercatori dell’Università iraniana di Isfahan lo hanno somministrato consecutivamente per 3 mesi con una dose di 250 mg rispetto al placebo, trovando che poteva essere una via naturale con cui dare un sollievo alla fatica».

Fisioterapia: training aerobico e altri trattamenti

I trattamenti che si sono rivelati di maggiore impatto sulla fatica e sulla qualità di vita sono quelli di tipo riabilitativo.

«Il principale intervento – ricorda la dottoressa Pedrazzoli – è il training aerobico. Si tratta di esercizi svolti a ritmo con l’aiuto della musica, il cui obiettivo principale è di migliorare la resistenza allo sforzo. Li si svolge con il supporto del cardiofrequenzimetro, lavorando sul range di frequenza cardiaca in modo da verificare in presa diretta che siano esercizi realmente allenanti. Più una persona allena il pro-



© AGF foto/Phanie

la 'crioterapia' è un trattamento consolidato da tempo per gestire la fatica: è noto che le temperature elevate influenzano l'incidenza della fatica, le persone con SM dovrebbero vivere in ambienti freschi

prio corpo a resistere alla fatica e meno questo sintomo incide sulla sua qualità di vita. Viceversa, se a motivo della fatica percepita ci si muove sempre di meno, si innesta un circolo vizioso che ne aumenta l'impatto». Questo approccio è consolidato da diversi anni. I primi studi al riguardo, infatti, risalgono agli anni '90[10].

Interessante anche uno studio comparativo del 2006, effettuato su 4 gruppi di 112 persone con SM trattati con diversi interventi riabilitativi per due mesi, due volte la settimana: ha evidenziato come integrare fisioterapia tradizionale e training aerobico migliori la fatica; si manifesta inoltre un impatto positivo a livello cardiocircolatorio[11].

L'esercizio in acqua risulta avere una chiara efficacia sulla fatica[12], migliorando anche la deambulazione e riducendo il costo energetico[13].

Analogamente, la cosiddetta 'crioterapia' è un altro dei trattamenti consolidati da tempo per la gestione della fatica: poiché è noto che le temperature ambientali elevate influenzano l'incidenza della fatica, è consigliabile che le persone con SM stazionino in ambienti freschi e che, in caso di aumento del caldo percepito, raffreddi-

no capo e collo o indossino indumenti refrigeranti, ottenendo un effetto benefico sul senso di fatica[14].

Più di recente, uno studio 2013 ha evidenziato l'utilità della fisioterapia respiratoria[15].

Ricordiamo, infine, che un'importante revisione, effettuata nel 2013 dai ricercatori della Queens University dell'Ontario (Canada), ha dimostrato che l'esercizio fisico quotidiano per le persone con SM migliora la capacità aerobica e la 'fitness', ma può anche migliorare fatica, mobilità e qualità di vita[16].

Tra le novità introdotte per affrontare la fatica negli ultimi anni, possiamo ricordare l'Attività Fisica Adattata (AFA), cui questa rivista ha dedicato un precedente articolo (SM équipe 1-2012; pag. 7-9).

Ricordando che non si tratta né di fisioterapia, né di riabilitazione, né di un sostituto della riabilitazione, e che è definita nel «Piano di Indirizzo Attività di Riabilitazione – 2011 Ministero Salute», questa attività permette alle persone con SM di frequentare, presso palestre con istruttori appositamente formati, corsi specifici pensati e sviluppati a seconda del livello di disabilità, che includono training con musica e programmi di esercizi standard a circuito.

Strategie di risparmio energetico

«Dove non si arriva con i trattamenti, si può arrivare educandosi a usare al meglio

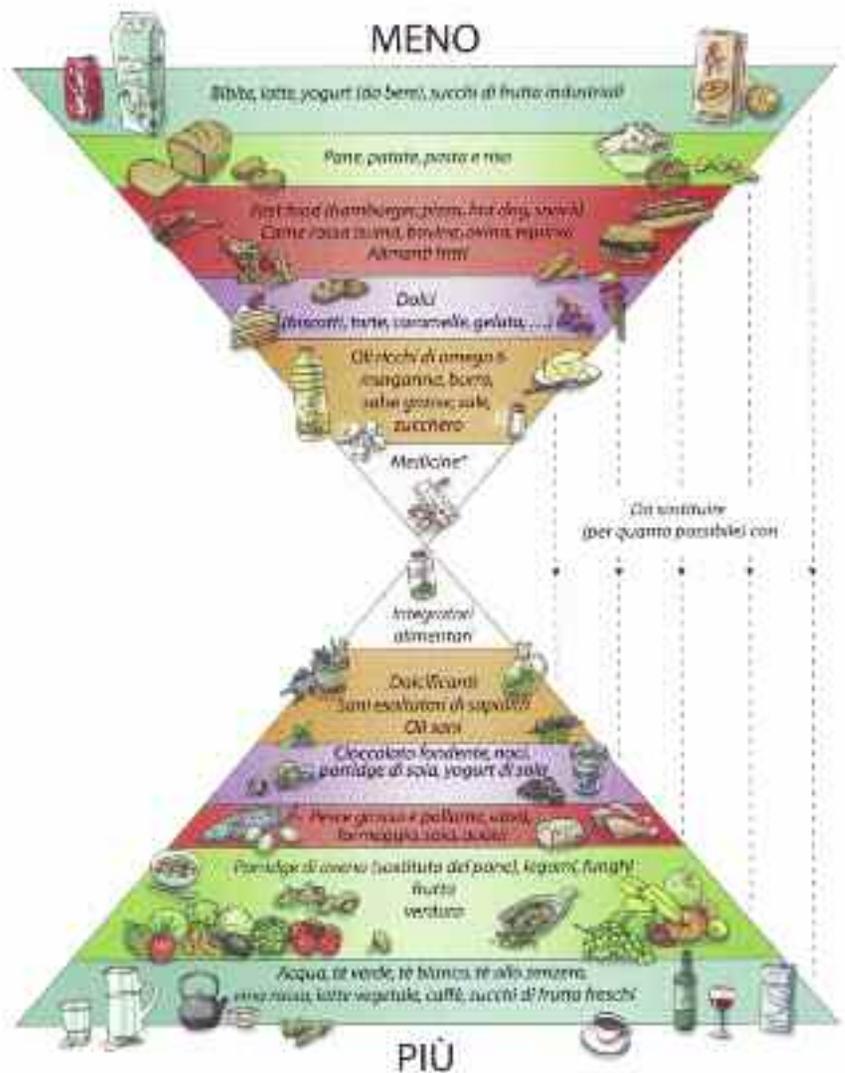
le energie – ricorda Guido Francavilla – sia imparando a suddividere con criterio le diverse attività all'interno della giornata, sia imparando a usare gesti che creino minore dispendio energetico, anche in base alla propria disabilità».

Le strategie di risparmio energetico sono molto usate, ma non sono molti i programmi standardizzati e pubblicati.

Questi includono strategie per il bilanciamento tra lavoro e riposo; la comunicazione dei propri bisogni agli altri, l'analisi e modifica delle attività per ridurre il dispendio energetico, la capacità di delegare attività, di modificare standard e priorità, di usare il corpo con efficienza, di organizzare gli spazi di lavoro, di usare le tecnologie per conservare l'energia.

Anche in questo campo esiste un'ampia letteratura scientifica. L'ultima revisione, effettuata nel 2013 da ricercatori olandesi[17], ha preso in considerazione 532 studi, mettendo in evidenza che le tecniche ECM (riduzione dispendio energetico), che si rifanno al cosiddetto metodo 'Packer', possono essere più efficaci rispetto all'assenza di intervento nel ridurre a breve termine l'impatto della fatica su tre scale utilizzate per la qualità della vita (ruolo fisico, funzione sociale, salute mentale in pazienti con fatica nella SM). Ma servono più studi che valutino i risultati a lungo termine.

Un'altra via importante per le strategie di contenimento della fatica possono essere



sistemi di teleconferenza, che permettono di valutare cosa succede nell'ambiente in cui una persona vive e di offrire consigli personalizzati su come gestire le energie[18].

Dieta e fatica

Nella molteplicità di strategie per gestire la fatica, un ruolo interessante può essere rivestito dalla dieta. Anche in questo caso, spiega il dottor Francavilla, «un recente studio sulla dieta presenta una revisione su più di 2000 pazienti, sostenendo che ci possa essere un'associazione significativa tra un'abitudine alimentare sana combinata con una migliore qualità fisica e mentale del paziente con SM»[19]. Ricordando che, ad oggi, non esiste una dieta specifica per la SM e neppure per la fatica – anche se ci sono ricerche in questo campo, alcune finanziate da AISM con la sua Fondazione – esistono diversi consigli utili per uno stile alimentare più corretto. «Al riguardo – spiega il dottor Francavilla – ci sono svariate tesi: una delle più recenti utilizza la cosiddetta piramide alimentare rovesciata, consigliando di ridurre il più possibile alcuni cibi (quelli

contenenti carboidrati raffinati, latte, carne rossa, caffè, vino e cibi spazzatura quali bevande gassate e patatine fritte) e di consumarne in maggiore quantità altri (cibi contenenti carboidrati integrali e legumi, frutta e verdura, pesce grasso ed acqua, the e tisane) [Vedi figura in alto]. In presenza di SM una corretta alimentazione può essere molto importante ed inoltre l'insufficiente introduzione di alcuni elementi nutrizionali può aggravare

l'astenia (fatica) e di conseguenza la mobilità. Un'adeguata introduzione di liquidi e di fibre può favorire la motilità intestinale. Si ritiene importante un adeguato introito di vitamina D (calciferolo)». Nelle forme più gravi e invalidanti di malattia, la denutrizione o l'insufficiente introduzione di alcuni elementi nutrizionali possono ritardare processi cicatriziali come nelle ulcere da decubito o ritardare i processi di ricostruzione della massa mu-

Gli studi e i temi riguardanti i diversi approcci riabilitativi, qui riportati, riprendono una presentazione preparata dalla dottoressa Giovanna Konrad (Fisiatra Servizio Riabilitazione AISM Genova) e dalla dottoressa Ines Ignelzi (fisiatra Servizio Riabilitazione AISM Padova) per il corso AISM 'La gestione della fatica nella sclerosi multipla: corso di formazione per medici', svolto a maggio 2014 per fisiatrici, foniatrici, neurologi, fisioterapisti, logopedisti, terapeuti occupazionali, psicologi, infermieri.



© AGF foto/ImageSource

L'insufficiente introduzione di alcuni elementi nutrizionali può aggravare la fatica e di conseguenza la mobilità. Un'adeguata introduzione di liquidi e di fibre può favorire la motilità intestinale

scolare necessari per il raggiungimento di molti obiettivi fisioterapici.

Transcranial Direct Current Stimulation

Una novità della ricerca, infine, riguarda l'utilizzo della tDCS (Transcranial direct current stimulation). È una metodica di stimolazione elettrica diretta cerebrale non invasiva: vengono posizionati due piccoli elettrodi sullo scalpo e utilizzate correnti a bassa intensità. Diversi studi, tra cui alcuni

italiani, hanno individuato in via preliminare interessanti prospettive. In uno studio curato da Roberta Ferrucci[21], la tDCS anodale, applicata sopra la corteccia cerebrale, ottiene un miglioramento del 30% nella fatica misurata sulla scala FIS nel 65% dei pazienti trattati, con benefici presenti a tre settimane. Un altro studio[22], curato da Franca Tecchio, effettuato trattando con tDCS la corteccia somato-sensoriale in 10 pazienti, «supporta l'idea che questo tipo

di interventi potrebbe essere un opportuno trattamento non farmacologico per la fatica nella SM». Ma, per l'esiguità dei pazienti studiati, la breve durata dei trattamenti effettuati e dei benefici apportati, non si può certamente parlare di un approccio terapeutico utilizzabile nel breve periodo: serviranno altri studi più ampi per consolidare questo possibile orientamento terapeutico, escludendo la possibilità di effetti collaterali a lungo termine. **È**

Bibliografia

1. Tiffany J, Braley, Ronald D. Chervin, Fatigue in Multiple Sclerosis: Mechanisms, Evaluation, and Treatment Sleep. Aug 1, 2010; 33(8): 1061-1067.
2. Aydan Oral et al. 2013, Revisiting the management of fatigue in MS in the context of rehabilitation - International journal of rehabilitation research 2013, 36:97-104
3. Miho Asano and Marcia L. Finlayson- Meta-Analysis of Three Different Types of Fatigue Management Interventions for People with Multiple Sclerosis: Exercise, Education, and Medication; Multiple Sclerosis International Volume 2014 (2014), Article ID 798285, 12 pages
4. Ruck T1, Bittner S1, Simon OJ1, Göbel K1, Wiendl H1, Schilling M1, Meuth SG2. Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2014 Feb 15;337(1-2):18-24.
5. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zakeri H. Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, blinded, crossover study. Neurol Res. 2012 Nov;34(9):854-8
6. Sheng P, Hou L, Wang X, Wang X, Huang C, Yu M, Han X, Dong Y. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013 Dec 3;8(12)
7. Pardini M1, Capello E, Krueger F, Mancardi G, Uccelli A. Reward responsiveness and fatigue in multiple sclerosis. Mult Scler. 2013 Feb;19(2):233-40.
8. Costantini A, Nappo A, Pala MI, Zappone A. High dose thiamine improves fatigue in multiple sclerosis. BMJ Case Rep. 2013 Jul 16;2013.
9. Etemadifar M1, Sayahi F, Abtahi SH, Shemshaki H, Doroshahi GA, Goodarzi M, Akbari M, Fereidan-Esfahani M. Ginseng in the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study. Int J Neurosci. 2013 Jul;123(7):480-6.
10. Petajan JH1, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. Ann Neurol. 1996 Apr;39(4):432-41.
11. Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zálisová M, Foubikova B, Martinkova P. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spirometric parameters in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2006 Apr;12(2):227-34.
12. Gehlsen GM et al, PhysTher 1984; 64:653-7
13. Zamparo P et al, Scand J Med Sci Sports 1998;8:222
14. Nilsagård Y1, Denison E, Gunnarsson LG. Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis--a randomized trial. Disabil Rehabil Assist Technol. 2006 Sep;1(4):225-33.
15. Andrew D, Ry et al. "A combined inspiratory and expiratory muscle strength and fatigue in MS" Arch of physical medicine and rehabilitation 2013;94:1964-70.
16. Latimer-Cheung AE1, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, Motl RW. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. Arch Phys Med Rehabil. 2013 Sep;94(9):1800-1828.e3.
17. Blikman LJ1, Huisstede BM, Kooijmans H, Stam HJ, Bussmann JB, van Meeteren J. Effectiveness of energy conservation treatment in reducing fatigue in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2013 Jul;94(7):1360-76. doi: 10.1016/j.apmr.2013.01.025. Epub 2013 Feb 8.
18. Plow M1, Finlayson M, Motl RW, Bethoux F. Randomized controlled trial of ateleconference fatigue management plus physical activity intervention in adults with multiple sclerosis: rationale and research protocol. BMC Neurol. 2012 Oct 16;12:122.
19. Hadgkiss EJ, Jelinek GA, Weiland TJ, Pereira NG, Marck CH, van der Meer DM. The association of diet with quality of life, disability, and relapse rate in an international sample of people with multiple sclerosis. Nutr Neurosci. 2014 Mar 17. [Epub ahead of print]
20. Vedi: «La ricerca sulla sclerosi multipla finanziata dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla 2014», Paolo Riccio, Le basi molecolari per un intervento nutrizionale nella SM, pag. 75-78. È scaricabile gratuitamente da [www.aism.it]
21. Ferrucci R, Vergari M, Cogliamian F, Bocci T, Ciocca M, Tomasini E, De Riz M, Scarpini E, Priori A. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis. Neuro Rehabilitation. 2014;34(1):121-7.
22. Tecchio F, Cancelli A, Cottone C, Zito G, Pasqualetti P, Ghazaryan A, Rossini PM, Filippi MM. Multiple sclerosis fatigue relief by bilateral somatosensory cortex neuromodulation. J Neurol. 2014 Aug;261(8)

Un'alleanza internazionale per la cura della SM progressiva

Progetti di ricerca innovativi da 9 Paesi: così si cercano risposte specifiche per questa forma di sclerosi multipla.

a cura di Giuseppe Gazzola



© AGF foto/Fanatic Studio

Nel 2013 AISM, insieme alle Associazioni SM di USA, Canada, Regno Unito e alla Federazione Internazionale SM, ha dato vita alla 'Progressive Multiple Sclerosis Alliance' per accelerare la ricerca delle cure specifiche che ancora mancano per le forme progressive di SM. Sono le forme più gravi e colpiscono più di un milione di persone nel mondo.

A distanza di un anno dall'avvio di questa importante iniziativa, l'Alliance ha ufficialmente annunciato quali sono i primi 22 progetti innovativi di ricerca che verranno finanziati con un investimento complessivo superiore al milione di euro. Sono stati scelti tra 195 proposte provenienti da 9 paesi di tutto il mondo, tra cui l'Italia e i progetti selezionati sono stati resi noti durante il recente Congresso

congiunto ACTRIMS-ECTRIMS 2014 (American and European Committee for Research and Treatment in Multiple Sclerosis), il più importante appuntamento annuale della comunità scientifica impegnata nella ricerca sulla sclerosi multipla.

Come ha evidenziato il Presidente FISM Mario Alberto Battaglia, già questa è una notizia fondamentale: «La risposta della comunità scientifica internazionale al nostro primo invito a presentare progetti di ricerca innovativi è stata eccezionale. Per la prima volta, le Associazioni SM di tutto il mondo si sono unite, senza considerare i confini geografici, per trovare al più presto risposte per le persone con forme progressive di SM».

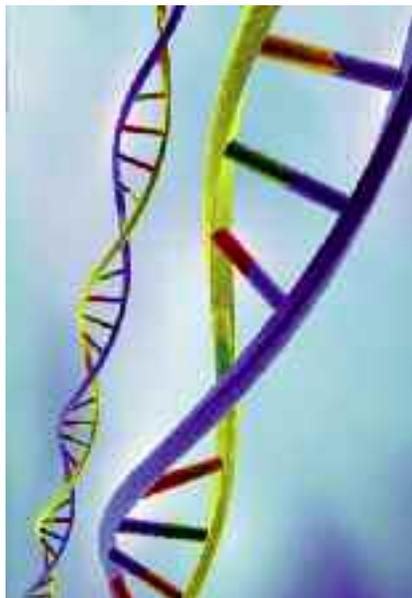
Il fatto che i risultati del Bando siano stati presentati al Congresso ACTRIM-EC-

TRIMS è, soprattutto, un altro cambiamento da non trascurare: le Associazioni di SM non sono più solamente enti finanziatori di ricerca, ma veri e propri partner e, anzi, cuore propulsore dei percorsi che la comunità scientifica si impegna a realizzare insieme a tutti gli attori coinvolti, dalle agenzie regolatorie alle Università, dall'industria biotecnologica a quella farmaceutica sino alle istituzioni internazionali. Non a caso, il finanziamento dei primi 22 progetti è solo il primo passo di un impegno della Progressive Alliance che durerà per i prossimi cinque anni, con un finanziamento complessivo per la ricerca di 22 milioni di euro.

I progetti finanziati quest'anno riguardano le aree di ricerca ritenute prioritarie per vincere la sfida delle forme progressive di SM.

Un primo ambito è quello degli studi clinici, impegnati anche a individuare le misure di outcome (di esito o risultato) necessarie per misurare i possibili effetti dei trattamenti sulle forme progressive di SM. Gli studi scelti per il primo finanziamento provengono da ricercatori di Hasselt University (Belgio), Imperial College di Londra (Regno Unito, UK), Johns Hopkins University (Stati Uniti), Mount Sinai School of Medicine (Stati Uniti), Umeå University (Svezia).

Il secondo ambito di ricerca sostenuto dall'Alliance è impegnato a identificare i cosiddetti 'biomarcatori di progressio-



© AGF foto/Ikon Images

ne', ossia gli indicatori biologici o biochimici che possono essere messi in relazione con l'insorgenza o lo sviluppo delle forme progressive di malattia. Gli studi selezionati verranno condotti dai ricercatori della Free University (Paesi Bassi) e dell'Istituto di Ricerca Vall d'Hebron (Spagna). Sono stati inoltre finanziati studi nel campo della genetica, proposti da Karolinska Institute (Svezia), Università di California-San Francisco (Stati Uniti) e Università di Cambridge (Regno Unito). I ricercatori italiani, con la professoressa Sandra D'Alfonso (Dipartimento di Scienze Mediche e IRCAD, Università del Piemonte Orientale, Novara) e il dottor Filippo Martinelli Boneschi (Istituto di Neurologia Sperimentale, IRCCS, Ospedale San Raffaele di Milano), partecipano alla realizzazione del progetto presentato dal Professor Stephen Sawcer (Cambridge) con il Consorzio Internazionale della genetica della SM (IMSGC).

Establishing the resource for a genetic analysis of progression: è il progetto per l'identificazione dei fattori genetici coinvolti nella progressione della SM comprende ricercatori di 15 diversi paesi

Frutto di una vera e propria alleanza internazionale, come vuole lo spirito di questa iniziativa, il progetto comprende ricercatori di 15 diversi paesi. Si intitola 'Establishing the resource for a genetic analysis of progression', ed è finalizzato all'identificazione dei fattori genetici coinvolti nella progressione della SM. Utilizzerà lo stesso approccio che ha permesso ai ricercatori del consorzio IMSGC di identificare sinora 110 fattori genetici di suscettibilità alla malattia.

Il Bando dell'Alliance, inoltre, ha scelto di finanziare 'studi clinici di riabilitazione', che saranno condotti da Kessler Foundation Research Center (Stati Uniti), Plymouth University (Regno Unito, UK) e ricerche sulla «patogenesi della progressione», che verranno svolte a cura dei ricercatori di Brigham and Women Hospital (Stati Uniti), Free University (Paesi Bassi), Mc Gill University (Canada), Monash University (Australia), Università di Edimburgo (Regno Unito,UK), Università di Yale (Stati Uniti) e Università degli Studi di Verona (Italia). Il progetto italiano, in particolare, è stato presentato dal dottor Massimiliano Calabrese e si intitola: «Can the degree of meningeal inflammation and cortical pathology be

used to stratify early progressive MS patients?». Come spiega lo stesso Calabrese, «con questa ricerca si intendono individuare precocemente quali sono i pazienti che entreranno rapidamente nella fase progressiva della malattia, così da poterli indirizzare sin dall'inizio alle terapie più potenti ed efficaci tra quelle disponibili». Rispondendo alla richiesta del Bando, anche questo progetto ha una forte valenza innovativa e si svolge in forma 'collaborativa' (di 'alliance', appunto). È lo stesso Calabrese, a spiegare che «per la prima volta sono integrate nello stesso gruppo di ricerca le tre grandi expertise che oggi stanno lavorando sulla SM, e cioè l'immunologo/neuropatologo che si occupa dell'analisi del liquor cerebro-spinale; l'esperto di neuro-immagini, che esegue un'avanzata risonanza magnetica, e il clinico che si occupa direttamente della cura dei pazienti e ne valuta l'accumulo clinico di disabilità».

L'ultimo settore di ricerca finanziato dal Bando dell'Alliance riguarda lo «sviluppo di nuovi modelli di malattia», necessari per disegnare nuovi trial clinici. Questi studi saranno realizzati dai ricercatori di Renovo Neural, Inc. (Stati Uniti) e Stanford University (Stati Uniti). **é**

Un'ampia intervista al dottor Calabrese si trova sul sito www.aism.it

Psicologi a Convegno



Kenneth Pakenham; Professore di Psicologia all'Università del Queensland

Nel percorso comune di formazione, ricerca, confronto e scambio di buone prassi condiviso da anni con i professionisti socio-sanitari che si occupano di sclerosi multipla, anche quest'anno AISM ha proposto ai circa 80 psicologi che operano nella 'rete' delle Sezioni territoriali dell'Associazione e nei Centri SM il '6° Convegno Nazionale', il 23-24 ottobre: un appuntamento reso importante dai relatori nazionali e internazionali intervenuti. Kenneth Pakenham, Professore associato di Psicologia alla University of Queensland (Australia) ha proposto due relazioni: nella prima ha ricostruito il quadro delle ricerche dell'impatto della malattia nel genitore sullo sviluppo dei figli; nella seconda, ha proposto un approccio di terapia psicologica per le persone con SM che si rifà alla 'Mindfulness Based Cognitive Therapy (CBT)', nata negli USA negli anni '80, e sul successivo approccio definito ACT - 'Acceptance and Commitment Therapy'. «Aiutiamo le persone con SM - ha spiegato - ad

Relatori internazionali e gruppi di lavoro per affrontare a 360° la SM a cura di G. G.

accettare il disagio che fa parte della vita senza volerlo eliminare (Acceptance, Ndr) e, insieme, ad avere il coraggio di cambiare veramente quello che è possibile per ciascuno, concentrandosi sul presente ed eliminando i pensieri negativi e non utili (Mindfulness, e commitment to change, Ndr). Gli studi da noi effettuati - ha concluso - dimostrano che questi percorsi terapeutici aumentano nelle persone con SM la salute mentale, la qualità di vita e la resilienza, la capacità di rispondere efficacemente agli eventi stressanti generati dalla SM». Importanti anche gli interventi di Anne Katz (University of Manitoba, Winnipeg, Canada) sui modi con cui si possono gestire le problematiche sessuali nella SM e di Nic Hughes (University of Leeds, UK), che ha presentato un'ampia ricerca effettuata dal suo gruppo sui diversi modi con cui si percepiscono i 'caregiver' che si prendono cura dei propri partner o genitori con SM. Päivi Hämäläinen (Responsabile del Centro di Riabilitazione Neurologica di Masku, Finlandia), ha presentato una revisione degli studi sulla riabilitazione neuropsicologica e Lauren Strober (docente di Physical Medicine & Rehabilitation, Rutgers University, New Jersey, USA) sul ruolo dell'auto-efficacia nell'affrontare la sclerosi multipla. Al Convegno, che si è svolto anche gra-

zie al contributo di Novartis, sempre mirato a creare sinergie sistematiche tra i diversi componenti delle équipes interdisciplinari dedicate alla sclerosi multipla, sono intervenuti i neurologi, il Professor Gianluigi Mancardi (Direttore della II Clinica Neurologica del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Genova e Presidente del Comitato Scientifico AISM) e il dottor Matteo Pardini (neurologo ricercatore al Queen Square Hospital di Londra e all'Università di Genova).

Mancardi ha presentato un quadro delle risposte terapeutiche oggi disponibili per curare la malattia, mentre Pardini ha proposto una sintesi delle ricerche impegnate a identificare le possibili correlazioni tra deficit cognitivi nella SM e ricadute sensoriali e motorie.

Le 'presentazioni orali' proposte dagli psicologi partecipanti al Convegno hanno permesso di condividere ricerche e buone prassi attuate nei territori.

Il 6° Congresso ha visto all'opera diversi gruppi di lavoro per individuare proposte di progetti formativi multidisciplinari finalizzati a mettere in rete i diversi protagonisti della presa in cura della sclerosi multipla, dimostrando di essere come sempre non solo il punto di arrivo ma anche la nuova partenza di un percorso continuativo. **é**

La Società Infermieri SM compie 10 anni: un traguardo da cui ripartire



Roberta Motta, infermiera, consegna il 'Premio Carla Flamini' a Rita Guerrieri

Raggiunge la tappa importante del '10° Convegno nazionale' la Società Infermieri Sclerosi Multipla (SISM), fondata nel 2003 da AISM, per promuovere e sviluppare una formazione specialistica per gli infermieri che operano con persone con SM e favorire il riconoscimento del loro specifico ruolo professionale.

In occasione Convegno (Roma, 8-9 novembre 2014), realizzato anche grazie al sostegno di Novartis, è stato istituito e consegnato a Rita Guerrieri del Centro di Riferimento Regionale Sclerosi Multipla di Orbassano (TO) un Premio intitolato a Carla Flamini, infermiera di Bologna che fu tra i fondatori di SISM. Come si legge nella motivazione, il Premio è stato consegnato all'infermiera che «come Carla si è dimostrata capace di ascoltare e di dare preziose risposte, continuando a ritenere fondamentale capire, conoscere e formarsi, sempre nell'ottica del benessere dell'utenza».

Al Convegno SISM, che propone importanti aggiornamenti sulla ricerca scientifica e infermieristica nella SM e apre spazi di confronto in gruppo su temi caldi scelti dagli stessi infermieri SISM, sono intervenuti anche Annalisa Silvestro, Presidente Nazionale della Federazione Nazionale

Dedizione e interdisciplinarietà: la persona al centro
a cura di G.G.

Collegi Infermieri (IPASVI), i rappresentanti di ANIN (Associazione Nazionale Infermieri Neuroscienze) e di AIR (Assistenza Infermieristica Reumatologica). La Presidente Silvestro, ha tracciato un ricco quadro sull'evoluzione delle competenze infermieristiche: sempre più diventa determinante una reale 'specializzazione' di questa figura così importante. Anche per gli infermieri, come per gli psicologi, vale la regola della 'rete': solo connettendosi si è in grado di garantire le risposte complesse che servono alle persone con SM e a tutti coloro che sono coinvolti nella malattia.

Nella stessa ottica interdisciplinare, necessaria per garantire alle persone con SM e ai loro familiari un supporto efficace e di alto profilo, lo scorso 13 ottobre SISM, durante il 45° Congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN) svoltosi a Cagliari, ha proposto agli infermieri della SM, grazie al sostegno di Genzyme - A Sanofi Company, un nuovo corso di aggiornamento. In questa occasione Vittorio Martinelli (responsabile Unità di Neurologia e Centro SM Ospedale San Raffaele Milano) ha messo a confronto efficacia, tollerabilità e sicurezza delle terapie approvate per la sclerosi multipla, che stanno diventando sempre più numerose, aprendo una migliore possibilità di scelta in base ai diversi bisogni dei pazienti. Poiché nessuna scelta è mai semplice, in questo campo, Maria Cristina Perra, infermiera del Centro

SM Ospedale Binaghi-Cagliari, è intervenuta con una relazione sulla gestione degli effetti collaterali delle terapie oggi disponibili, mentre Claudio Solaro (U.O Neurologia, Asl 3, Genova) ha presentato un panorama dei sintomi meno comuni nella SM, che occorre saper riconoscere e gestire.

Oltre al punto di vista neurologico, il corso ha proposto un intervento relativo alla presa in cura psicologica: Paola Milani (Università di Ferrara) ha proposto un'ampia presentazione di come si possono gestire gli aspetti emotivi della SM dal momento della diagnosi e poi durante le varie fasi dell'intero percorso terapeutico: «una persona con SM può imparare dopo la diagnosi a fare le stesse cose di prima in modo diverso oppure scegliere di rispondere al proprio bisogno di senso impegnandosi in altre attività più adatte al suo nuovo stato. Sicuramente va aiutata ad evitare la fuga dai problemi o a coltivare false illusioni».

Infine, il presidente della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, Mario A. Battaglia, ha presentato il 'modello' di Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) che AISM sta condividendo con le Regioni, in particolare con Sicilia, Veneto, Toscana, Emilia, Lombardia, Puglia e Liguria, per garantire a tutte le persone con SM d'Italia servizi omogenei e capaci di garantire una reale continuità della presa in carico per tutto il decorso di malattia. **È**

Maria Pia Abbracchio e il GPR17, il successo di un gruppo di ricercatori

Intervista alla dottoressa che insieme ai suoi collaboratori ha scoperto e brevettato – a favore di tutti – il recettore che dà speranza alle forme progressive di SM a cura di Giuseppe Gazzola



Professoressa **Maria Pia Abbracchio**
Dipartimento di Scienze
Farmacologiche e Biomolecolari
dell'Università di Milano

Robert K. Merton (1938-2003) aveva sintetizzato il 'paradigma' di base della scienza nell'acronimo CUDOS, che in greco significa 'gloria e fama'. La prima lettera, la 'C' stava per 'comunitarismo' e voleva indicare che la conoscenza scientifica non è mai 'proprietà' di un singolo ricercatore, ma dell'intera comunità. La 'U', poi, sta per 'universalismo', la 'D' indica 'disinteresse', la 'O' rappresenta l'originalità e la 'S' sta per 'scetticismo organizzato', e specifica che si deve dubitare di ogni affermazione non supportata da prove. Quella che qui presentiamo è una storia che esemplifica nitidamente il CUDOS di Merton,

perché è caratterizzata anzitutto proprio dall'essere nata in una 'Comunità', nell'unione di persone e gruppi diversi che puntano a costruire 'novità' di valore universale, ossia valide per tutti. Si tratta della storia del 'recettore purinergico GPR17', scritta a più mani dai ricercatori dell'Università degli Studi di Milano e della Fondazione di AISM. Un percorso di ricerca 'universalistica e disinteressata' che, nato nei laboratori, può arrivare a trovare una terapia innovativa messa a disposizione di tutte le persone con sclerosi multipla: non a caso, AISM e Università di Milano hanno deciso di 'proteggere con brevetto' le scoperte sin qui effettuate, proprio per essere sicure che l'utilizzo degli approdi di questo percorso di ricerca vada a esclusivo interesse di tutte le persone con SM progressiva che, al momento, non hanno ancora una risposta terapeutica efficace e specifica.

L'ipotesi cui i ricercatori stanno lavorando è che GPR17 possa diventare bersaglio di una nuova terapia capace di ripristinare, nel sistema nervoso danneggiato da malattie traumatiche, ischemiche o demielinizzanti come la sclerosi multipla, la capacità di produrre correttamente nuova mielina. A oggi non esistono trattamenti che possano svolgere questa funzione. Se ci si riuscisse, si avrebbe un cambiamento radicale nelle possibilità di trattare la SM: mentre i

farmaci attualmente disponibili intervengono a bloccare l'andamento della malattia, affiancarli con farmaci che 'facciano ripartire' l'azione di riparazione del danno producendo nuova mielina, e dunque sostenendo i prolungamenti nervosi con le sostanze di crescita presenti nella mielina, potrebbe finalmente evitare quella neuro-degenerazione che è tipica delle forme progressive e genera disabilità.

I lavori di questa ricerca finanziata con Progetto Speciale da AISM sono coordinati da Maria Pia Abbracchio, professore di Farmacologia all'Università di Milano, dove è responsabile del Laboratorio di Farmacologia Molecolare e Cellulare della Trasmissione Purinergica. Insieme a lei lavora un gruppo di giovani ricercatori, perché appunto nella scienza come nella vita da soli non si arriva da nessuna parte e si vince solo se si gioca da squadra. Del gruppo fanno parte, in particolare, Marta Fumagalli, Ivano Eberini, Simona Daniele, Chiara Parravicini e Cristina Sensi. A loro, come vedremo alla fine, si può aggiungere Roberta Brambilla, ex allieva della stessa Abbracchio ora fa ricerca negli USA, presso il Miami Project To Cure Paralysis, University of Miami.

Abbiamo chiesto alla professoressa Maria Pia Abbracchio e ai suoi colleghi di ripercorrere insieme le diverse tappe con cui questa ricerca è nata e progredisce.



© AGF foto/Cultura Images RF

Quando i ricercatori si 'incontrano', anche durante un Congresso come quello organizzato da AISM, può sempre nascere l'opportunità di individuare nuove piste da percorrere 'insieme'

La scoperta di GPR17: dove si trova, cosa fa

«L'inizio della storia di GPR17 risale a più di dieci anni fa – racconta Maria Pia Abbracchio –; durante i nostri studi su come funzionano nel nostro corpo alcune molecole di segnalazione, chiamate purine, clonammo in laboratorio e iniziammo a studiare uno dei recettori per queste molecole, GPR17, collocato sulla membrana delle cellule del sistema nervoso».

Come prima evidenza, Abbracchio e Marta Fumagalli, allora studentessa e di recente nominata Ricercatore presso l'Ateneo milanese, osservarono che «GPR17 era molto espresso nel cervello e in particolare nella popolazione dei precursori oligodendrocitari (OPC), le cellule simil-staminali presenti nel cervello adulto che, quando si sviluppano, vanno a differenziarsi in oligodendrociti maturi». Fu una prima sorpresa, del tutto inattesa. «Una scoperta importante – aggiungono – perché gli oligodendrociti sono quelle cellule del sistema nervoso che producono la mielina, la sostanza che avvolge l'assone, ossia il filamento che esce dal corpo del neurone, e permette la comunicazione neuronale, la trasmissione degli impulsi nervosi».

GPR17 serve all'inizio, poi deve silenziarsi

Il passo successivo ha condotto i ricercatori del gruppo a cercare di capire

che ruolo avesse GPR17 rispetto alla maturazione oligodendrogliale e quali fossero le sue modalità di azione: «abbiamo dimostrato in vitro – spiega Fumagalli – che la stimolazione precoce di questo recettore aumenta il differenziamento delle cellule OPC. Infatti, eliminando il recettore mediante tecniche di silenziamento genico, osservavamo un difetto molto evidente nella mielinizzazione».

Insomma, i ricercatori scoprirono che GPR17 gioca un ruolo fondamentale per fare maturare le cellule OPC in modo che diventino oligodendrociti.

L'espressione di GPR17, osservarono, «arriva al massimo livello quando le cellule OPC raggiungono lo stadio di maturazione chiamato O4. Ma poi le cose cambiano: in una condizione normale, non patologica, quando l'oligodendrocita sta completando il suo processo di maturazione, il recettore GPR17 passa dalla membrana della cellula all'interno del citoplasma per poi scomparire». Insomma, affinché l'oligodendrocita inizi a produrre mielina, bisogna che GPR17 scompaia dentro la cellula matura.

Nella SM, però, GPR17 'funziona male'. Poi, continua Abbracchio, «abbiamo compiuto un altro passo importante: abbiamo osservato che in condizioni di danno e demielinizzazione il GPR17 rimaneva alto e non veniva silen-

ziato». Dunque, quando c'è una condizione di demielinizzazione, come accade nella SM, il GPR17 è sovra-regolato e lavora troppo. Se tutto fosse normale, dovrebbe essere silenziato dentro la cellula.

«Da qui – conclude Abbracchio – l'ipotesi più recente su cui stiamo lavorando attualmente nei modelli animali di SM, dove osserviamo appunto come nei siti delle lesioni tipiche della sclerosi multipla si accumulano cellule nelle quali il recettore GPR17 risulta presente e attivo sulla membrana, mentre dovrebbe essere nascosto all'interno. Questa sregolazione di GPR17 di fatto ostacola la completa rimielinizzazione. Bisogna dunque capire per quale meccanismo nella SM il GPR17 non funziona adeguatamente».

Come ricreare un corretto funzionamento: due linee di ricerca

A partire da queste osservazioni, il gruppo di ricerca ha messo a punto due possibili linee di sviluppo della ricerca. Da una parte, i ricercatori stanno studiando cosa accade dentro la cellula quando il recettore viene allontanato dalla membrana, silenziato ma non eliminato. «La nostra ipotesi – evidenzia Simona Daniele – è che i segnali che GPR17 invia dall'interno continuano a essere importanti, in una situazione normale, per consentire la completa

maturazione degli oligodendrociti».

In generale, quando un recettore di membrana viene stimolato, ci sono proteine secondarie che intervengono e lo portano all'interno della cellula. Da lì può venire degradato oppure dopo un certo lasso di tempo tornare in membrana e tornare alla precedente funzione. «Noi – continua Simona Daniele – abbiamo visto che GPR17, a seconda del ligando con cui viene stimolato, attiva diversi sottotipi di queste proteine e differenti segnali intracellulari. Altri studi avevano visto che in pazienti con SM c'era un ridotto livello delle proteine GRK2 deputate all'internalizzazione del recettore. Ipotizziamo dunque che se questa proteina fosse maggiormente presente nelle persone con SM, riuscirebbe a portare dentro la cellula il recettore GPR17 e a far completare tutto il ciclo fisiologico dell'oligodendrocita e ad attivare la produzione di nuova mielina».

Ma la strategia terapeutica finalizzata a innalzare la presenza di GRK2 per fare portare il recettore GPR17 dentro la cellula «è molto difficile da realizzare – afferma Abbraccio –. Se questa proteina è difettiva è molto difficile portarla a livello normale. Ecco perché stiamo lavorando soprattutto su una seconda linea di studio, che sembra oggi più praticabile in vista di un futuro trial clinico: siamo dunque impegnati a trovare al-



Da sinistra: **Maria Pia Abbraccio, Ivano Eberini, Roberta Brambilla, Marta Fumagalli, Simona Daniele**

meno una molecola che sia in grado di legarsi a GPR17, per indurne il silenziamento negli oligodendrociti, su cui è espresso, durante la fase terminale della loro maturazione, e favorire finalmente il ripristino di un'efficace capacità di produrre nuova mielina».

Alla ricerca delle molecole adatte per ripristinare il funzionamento adeguato di GPR17

A che punto è, allora, il gruppo di ricerca nell'individuazione e sperimentazione di queste molecole capaci di ripristinare il meccanismo disregolato dalla sclerosi multipla?

Il dottor Ivano Eberini sta lavorando 'in silico': prima ha disegnato al computer modelli tridimensionali di GPR17, sempre più raffinati perché tengono conto progressivamente delle conoscenze pubblicate da studi su recettori simili. «Poi – spiega lo stesso Eberini – abbiamo lavorato su questi modelli per cercare di capire quale sia la struttura del recettore, dove si trovano i siti di lega-

me per le molecole che lo attivano e, quindi, le zone da colpire per attivarlo o disattivarlo, la sua biologia molecolare e il riconoscimento da parte dei suoi ligandi naturali».

Utilizzando questi modelli, è stata effettuata una selezione in silico, un'osservazione analizzando circa due milioni di molecole fra le quali individuare quelle in grado di agire specificamente su GPR17. Partendo dalle migliori molecole selezionate, altre ricercatrici del gruppo, Chiara Parravicini e Cristina Sensi, hanno effettuato un lavoro «in vitro» su colture cellulari progressivamente sempre più complesse, dove sono in azione diversi recettori, per mimare al meglio ciò che accade in un essere vivente. Alla fine, il gruppo ha individuato 3 famiglie di molecole ritenute molto promettenti, dotate cioè del migliore profilo di sicurezza ed efficacia. Saranno le molecole della prima famiglia ad essere sperimentate, in prima battuta, sul modello animale di SM, l'EAE, come possibile trattamento tera-



peutico: «non sono mai state testate in altri trial – conclude Eberini - ma hanno strutture semplici e ottime energie di legame».

Nel frattempo, prosegue in silico il lavoro di 'esplosione' effettuato sulle molecole delle altre due famiglie di molecole, simili alla prima famiglia già studiata, per effettuare una nuova scrematura e selezionare le molecole più interessanti che, a loro volta, verranno progressivamente testate in vitro, per arrivare a identificare «la migliore molecola possibile che sia capace di legarsi al GPR17 e consentire di verificare ulteriormente nel modello animale se l'ipotesi di ricerca sia corretta».

Una nuova ipotesi di lavoro integrato

In questo processo complesso indirizzato alla ricerca di nuove terapie rimielinizzanti, durante il Congresso della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM) di maggio 2014, è nata una nuova possibile sinergia. Una ricercatrice finanziata da FISM, Roberta Brambilla [1], a Miami, è arrivata ad ipotesi simili studiando un altro recettore, che si chiama TNFR2 e ha una funzione protettiva del sistema nervoso. La sua assenza nell'EAE è legata a una consistente difficoltà a rimielinizzare nei siti colpiti dall'attacco autoimmune.

«Abbiamo a disposizione dati ed evidenze che suggeriscono che ci potrebbe essere un'interazione tra TNFR2 e GPR17 – spiega

Roberta Brambilla, tanti anni fa allieva proprio di Abbraccio e ora ricercatrice indipendente a Miami-. Quindi ora ci interessa valutare come questi due recettori possono interagire, se c'è una modulazione reciproca, se c'è un effetto di TNFR2 sull'espressione di GPR17 o viceversa, chi arriva per primo e per fare cosa».

Dunque, dal Congresso FISM due gruppi di ricerca sono usciti con una nuova idea che connette i reciproci percorsi di studio. A dimostrazione, una volta di più che quando i ricercatori scientifici si 'incontrano', anche durante un Congresso come quello organizzato da AISM, può sempre nascere l'opportunità di individuare nuove piste da percorrere 'insieme'. **È**

Note

1. Il progetto di ricerca finanziato con Bando FISM 2012 si intitola: «The promyelination effect of trans membrane Tumor Necrosis Factor: investigation into the role of Tumor Necrosis Factor Receptor 2»

Pubblicazioni più recenti su GPR17

- Daniele S, Trincavelli ML, Fumagalli M, Zappelli E, Lecca D, Bonfanti E, Campiglia P, Abbraccio MP, Martini C. Does GRK-β arrest in machinery work as a "switch on" for GPR17-mediated activation of intracellular signaling pathways? *Cell Signal.* 2014 Jun;26(6):1310-25
- Fratangeli A, Parmigiani E, Fumagalli M, Lecca D, Benfante R, Passafaro M, Buffo A, Abbraccio MP, Rosa P. The Regulated Expression, Intracellular Trafficking, and Membrane Recycling of the P2Y-like Receptor GPR17 in Oli-neu Oligodendroglial Cells. *J Biol Chem* 2013; 288:5241-5256.
- Coppi E, Maraula G, Fumagalli M, Failli P, Cellai L, Bonfanti E, Mazzoni L, Coppini R, Abbraccio MP, Pedata F, Pugliese AM. UDP-Glucose Enhances Outward K⁺ Currents Necessary for Cell Differentiation and Stimulates Cell Migration by Activating the GPR17 Receptor in Oligodendrocyte

Precursors. *Glia* 2013; 61:1155-71.

- Franke H, Parravicini C, Lecca D, Zanier E, Heine C, Bremicker K, Fumagalli M, Rosa P, Longhi L, Stocchetti N, De Simoni MG, Weber M, Abbraccio MP. Changes of the GPR17 receptor, a new target for neurorepair, in neurons and glial cells in patients with traumatic brain injury. *Purinergic Signal* 2013;9:451-62

ACTRIMS – ECTRIMS Il Congresso 2014

Il principale evento scientifico mondiale sulla SM ha raccontato a settembre lo stato della ricerca accogliendo specialisti da 90 Paesi. Vi raccontiamo le principali novità a cura di Giuseppe Gazzola



© AGF foto/Robert Harding Picture Library

Il Congresso ACTRIMS-ECTRIMS 2014 (American and European Commitment for Treatment and Research in Multiple Sclerosis), tenutosi a Boston dal 10 al 13 settembre ha confermato di essere il principale evento scientifico dedicato alla ricerca sulle cause e i trattamenti per la sclerosi multipla e, soprattutto, ha mostrato come l'enorme lavoro di ricerca che coinvolge tutto il mondo vada sempre più velocemente e aggiunga certezze, risultati e innovazione, aprendo sempre nuove prospettive per la cura della malattia.

Provenienti da 90 Paesi del mondo sono intervenuti all'evento quasi 9.000 partecipanti tra medici, ricercatori, persone con SM e associazioni che le rappresentano, aziende farmaceutiche. Significativo è

anche il 'record' di 1.727 abstract di ricerche scientifiche pervenute al Comitato organizzatore: i migliori 90 studi sono stati selezionati per le presentazioni orali, 981 sono stati scelti come Poster, 7 sono stati presentati nelle 'Late Breaking News Oral Presentations' e altri 22 pubblicati come 'e-poster' nelle 'Late Breaking News Poster Session'. In primo piano, inoltre, i 14 corsi tenuti da 40 tra i massimi esperti nel campo e le 42 conferenze tenute da relatori di prim'ordine invitati per l'occasione sulle novità emergenti nelle principali aree della ricerca (vedi box).

La professoressa Maria Trojano (Università di Bari), che è stata la prima ricercatrice donna ad essere Presidente di ECTRIMS dal 2012 sino a questo Congresso, commenta: «Un lavoro enorme che dimo-

stra la vitalità della ricerca sulla SM. I risultati che insieme si stanno ottenendo sono notevoli e anche personalmente è stata una delle esperienze professionali più formative».

Con l'aiuto della stessa Professoressa Trojano, allora, ci addentriamo nella mole degli studi presentati al Congresso cercando di ricostruire alcune delle principali novità emerse.

Le cause della sclerosi multipla, tra varianti genetiche e fattori ambientali

Da quando, circa 160 fa, Charcot ipotizzò l'esistenza della sclerosi multipla i passi avanti nella conoscenza delle cause della malattia sono notevoli. All'ultimo Congresso il professor P. De Jager (Boston), a nome del Consorzio Internazionale per la ricerca genetica nella SM, ha presentato nuovi risultati che rafforzano ulteriormente il quadro delle certezze: dopo uno studio di mappatura genetica effettuato su 8 milioni di varianti in ciascuno dei 14.802 casi di SM e 26.703 controlli analizzati, è stato eseguito uno studio profondo di replica su 80.000 varianti meno comuni in oltre 19.217 casi di SM e 17.842 controlli; alla fine, sono state identificate 45 nuove varianti genetiche come ulteriori fattori di rischio della malattia[1].

Tutti gli abstract del Congresso ECTRIMS-ACTRIMS, tra cui quelli citati in questo articolo, sono pubblicati sulla rivista Multiple Sclerosis Journal, Volume 20, Numero S1- Settembre 2014 (ISSN 1352-4585 /http://msj.sagepub.com).



© AGF foto/ImageSource

Tra i fattori di rischio, ci sono anche fumo, basso livello di vitamina D, maggiore massa corporea, infezioni da virus di Epstein-Barr e, probabilmente, anche maggiore assunzione di sale

Come ha ricordato nel suo intervento in sessione plenaria (Plenary Lecture) il Professor David Hafler (Yale School of Medicine, USA), i recenti studi di associazione genome-wide (GWAS) hanno rivelato sinora 159 varianti genetiche che contribuiscono allo sviluppo della SM. Hafler ha ipotizzato che si possa arrivare a identificare ben 400 varianti genetiche, sottolineando che non si tratta di mutazioni anomale, ma di varianti alleliche comuni. Ognuna di queste varianti svolge di per sé un piccolo effetto sul rischio di malattia. Hafler ha osservato che si arriverà a scoprire centinaia di geni di rischio SM. Ma la SM non è determinata semplicemente da 'geni cattivi', è invece il cattivo risultato di troppe varianti genetiche che portano ad una soglia di attivazione inferiore delle cellule T in risposta a molteplici fattori ambientali. Tra questi fattori, che un sempre più ampio numeri di studi sta confermando, vanno inclusi il fumo di sigaretta, un basso livello di vitamina D, un maggiore indice di massa corporea, infezioni da virus di Epstein-Barr (EBV) e, probabilmente, anche una maggiore assunzione di sale.

Riguardo al ruolo del sodio come fattore ambientale di rischio possiamo ricordare, tra gli altri, uno studio finanziato da FISM e presentato in Poster dalla dottoressa Maria Petracca. Laureata all'Università di Napoli, attualmente opera con

Borsa di Studio FISM presso il Mount Sinai Hospital di New York[2].

«Utilizzando una tecnica innovativa e non-invasiva di risonanza magnetica (RM) di recente sviluppo e un macchinario di RM ad elevato campo magnetico (7 Tesla) – spiega – il nostro progetto biennale sta indagando la distribuzione del sodio all'interno ed all'esterno delle cellule nervose, per valutare la relazione esistente tra tali concentrazioni e l'accumulo di disabilità fisica e cognitiva in pazienti con sclerosi multipla a ricadute e remissioni (RR) e secondaria progressiva (SP)».

Sulla vitamina D, poi, di recente uno studio del finlandese professor Munger[3] ha osservato come il rischio di avere SM in figli sia maggiore nelle donne con bassi livelli di vitamina D. Questo – spiega la professoressa Trojano – «potrebbe indicare come possa essere utile valutare se una normalizzazione dell'apporto di vitamina D nelle donne in gravidanza possa risultare in una prevenzione del rischio di SM». La dottoressa Marianna Cortese (Università di Bergen, Norvegia) ha presentato i risultati dello studio internazionale ENVIMS[4] nel corso del quale, somministrando olio di fegato di merluzzo per normalizzare i livelli di vitamina D nelle diverse fasi di vita, si è rilevato come l'adolescenza (13-18 anni) risulti essere il periodo di vita in cui l'implementazione dei livelli di Vitamina D

risulta più efficace per prevenire l'insorgenza della sclerosi multipla.

Una conferma dei principali fattori prognostici

«Uno degli aspetti interessanti della ricerca è la conferma sul lungo periodo delle ipotesi precedenti-aggiunge la professoressa Trojano – : più si consolidano tramite studi longitudinali le certezze e più si è in grado di offrire sicurezze alle persone che ricevono la diagnosi». In particolare, ci riferiamo qui ai fattori prognostici che, dopo il primo attacco, possono permettere di individuare precocemente le persone maggiormente a rischio di sviluppare un secondo attacco e avere così una diagnosi definitiva di SM. Il gruppo spagnolo del professor Montalban, nuovo PresidenteECTRIMS per il 2014-2016, ha presentato i risultati dell'osservazione che dura ormai da 8 anni su un gruppo di circa 1.000 pazienti con CIS (Sindrome Clinicamente Isolata)[5]. Si conferma che continua ad avere valore predittivo per un secondo attacco il numero di lesioni in T2 riscontrate all'esordio con risonanza magnetica e la presenza di bande oligoclonali nel liquor. È rilevante anche avere un attacco che non si risolve in una remissione completa dei disturbi. Infine, a parità di condizioni iniziali, i pazienti che ricevono un trattamento immediato dopo il primo attacco im-

ECTRIMS dedica una parte alla presentazione delle più importanti ricerche condotte sui farmaci già approvati o su nuovi studi di fase III in via di conclusione.

piegano decisamente più tempo a raggiungere un livello di disabilità pari a 3 sulla scala EDSS rispetto a coloro che iniziano una terapia solamente dopo il secondo attacco.

RICERCA & TERAPIE

Nuove molecole per trattamenti rimielinizzanti

Nessuna delle terapie oggi disponibili per la SM ha una funzione rimielinizzante. Proprio questa sembra una nuova frontiera verso cui la ricerca si sta avvicinando. Riuscire a riattivare un'adeguata rimielinizzazione nella SM significherebbe evitare il rischio della morte assonale dei neuroni danneggiati dagli attacchi di sclerosi multipla, ricostituire un miglior funzionamento della trasmissione degli impulsi nervosi, ridurre i sintomi legati alle placche.

Soprattutto, una terapia rimielinizzante che faccia 'ripartire' l'azione di riparazione del danno inducendo il sistema nervoso a produrre nuova mielina potrebbe finalmente evitare il passaggio dalla fase infiammatoria della malattia a quella neurodegenerativa che innesca un processo irreversibile di aggravamento della disabilità.

All'argomento ha dedicato una lettura la professoressa Catherine Lubetzki[6] (Università Parigi 6) 'Meccanismi e prospettive della rimielinizzazione nel sistema centrale adulto'. Poiché i mag-

giori produttori di nuova mielina in un organismo sano sono le cellule progenitori degli oligodendrociti (OPC), il gruppo della Lubetzki ha studiato cellule OPC ricavate da cervelli adulti murini, dimostrando che parte della risposta di attivazione di queste cellule comporta una maggiore espressione di due geni del sistema immunitario innato, IL1 β e CCL2. I ricercatori francesi hanno dimostrato che le OPC che esprimono IL1 β o CCL2 sono più mobili, rivelando dunque una capacità fondamentale per consentire loro di essere dirette dai segnali guida del sistema nervoso alla lesione demielinizzata. In parallelo, infine, il gruppo ha studiato l'influenza dei segnali guida sul reclutamento di OPC adulti e incentrato la propria attenzione sulla classe 3 semaphorins e Netrin 1. «Questi esperimenti sull'animale potrebbero essere di grande interesse – conclude Trojano – per verificare se lo stesso meccanismo agisca nell'uomo». Alla ricerca di nuove molecole in grado di riattivare la capacità di rimielinizzare da parte del sistema nervoso di una persona con SM è dedicato un decisivo Progetto Speciale finanziato da AISM e condotto dalla professoressa Maria Pia Abbracchio (Università degli Studi di Milano)[7]. Il progetto, come ha ricordato la stessa Abbracchio, «è imperniato sul recettore GPR17, la cui espressione sulle cellule progenitori degli oligoden-



© AGF foto/Doc-Stock

drociti (OPC) risulta essere determinante per attivarne correttamente la capacità di generare nuova mielina». Al momento, dopo un percorso di analisi effettuate prima 'in silico' – cioè su strutture molecolari simulate al computer – e poi 'in vitro', su colture cellulari progressivamente più complesse, il gruppo della Abbracchio sta sperimentando le proprie ipotesi sui 'modelli animali di SM' per individuare le molecole maggiormente in grado di attivare adeguatamente l'espressione del recettore GPR17 (vedi pagg. 21-24).

Un'altra molecola con un possibile ruolo importante per la messa a punto di nuove terapie in grado di favorire la rigenerazione della mielina nelle persone con SM è stata identificata nella 'fluorosamina': secondo un studio condotto dai ricercatori dell'Università di Calgary[8] si è verificato nei modelli animali di SM la capacità di questa molecola di ridurre l'infiammazione nella SM e attivare la produzione di nuova mielina.



© AGF foto/Westend61-RF

TRIAL SUI FARMACI

Una parte consistente del Congresso ECTRIMS viene sempre dedicata alla presentazione delle più importanti ricerche condotte sui farmaci già approvati o su nuovi studi di fase III in via di conclusione. Ne abbiamo selezionati alcuni.

Studio Advance

«Una prima ricerca da segnalare – indica la professoressa Trojano – è lo studio internazionale multicentrico condotto dal professor P. A. Calabresi (Johns Hopkins University, Baltimore, USA) riguardo al peginterferone[9]». È questa una nuova molecola, in cui l'interferone beta-1a è stato trattato (peghilato, in termini tecnici) per prolungarne l'emivita e l'esposizione nell'organismo. A luglio 2013 le autorità regolatorie degli Stati Uniti e dell'Unione Europea hanno accettato la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio del peginterferone beta-1a nel trattamento delle forme recidivanti-remittenti di SM. Avendo una durata maggiore, può essere somministrato una volta ogni due oppure ogni 4 settimane, a seconda delle dosi utilizzate, garantendo così un miglioramento della qualità di vita alle persone che attualmente si iniettano l'interferone a giorni alterni. Lo studio ADVANCE, con un'osservazione durata due anni, ha dimostrato, nel primo anno di studio, su un campione molto numeroso, una riduzione significativa delle

Una particolare analisi statistica, ha messo in evidenza come il volume cerebrale predica la progressione della disabilità e anche la risposta al trattamento farmacologico

ricadute nei gruppi che assumevano peginterferone ogni due o quattro settimane rispetto al gruppo placebo e, nel secondo anno di studio, ha evidenziato che il gruppo di pazienti che iniziava il trattamento precocemente aveva una migliore risposta sulla riduzione delle ricadute rispetto al gruppo che iniziava più tardivamente. L'iniezione ogni due settimane garantisce migliori risultati alla risonanza magnetica anche rispetto a quella effettuata ogni 4 settimane. Dunque la somministrazione di due iniezioni al mese di interferone peghilato potrebbe sostituire quella a giorni alterni».

Studio Decide

Questo studio con follow up di due anni, condotto dal professor L. Kappos (Università di Basilea, Svizzera) su 1.842 pazienti con SM-RR ha confrontato l'efficacia del daclizumab HYP rispetto all'Interferone 1-a[10], evidenziando nei soggetti trattati con daclizumab un tasso di recidive annuali e di progressione della disabilità inferiore rispetto a quello dei soggetti trattati con interferone. Ma occorre monitorare e gestire i maggiori rischi di tossicità epatica di questo trattamento rispetto a quello con interferone.

Studi su volume cerebrale e progressione della disabilità

Il cervello rimpicciolisce con l'età, ma per le persone con sclerosi multipla questo

processo è da 3 a 5 volte più rapido rispetto ai soggetti sani. Un importante studio internazionale su questi aspetti è stato presentato dal professor Sumovskiy[11] (Kessler Foundation, New Jersey, USA). Vi ha partecipato anche il gruppo dell'Università Vita e Salute – San Raffaele – Milano. Condotta con risonanza magnetica su 240 pazienti, ha per la prima volta provato come il volume cerebrale predica la progressione della disabilità cognitiva ma anche della disabilità fisica nella sclerosi multipla. La disabilità cui il paziente va incontro è correlata inversamente al volume del cervello rispetto alla dimensione della scatola cranica. Il professor Giancarlo Comi, uno degli autori, ha rilevato come «le persone che coltivano una maggiore 'riserva cognitiva' attraverso studio, sport e vita attiva sono in grado di adattarsi meglio alle situazioni in cui una malattia come la SM attacca il sistema nervoso». Un gruppo coordinato dalla professoressa Maria Pia Sormani (Università di Genova), estrapolando dati del clinical trial 'FREEDOMS' e 'FREEDOMS 2' e sottoponendoli ad una particolare analisi statistica, ha messo in evidenza come il volume cerebrale predica la progressione della disabilità e anche la risposta al trattamento farmacologico[12]. Ulteriori dati sul 'fingolimod' hanno mostrato come nei pazienti trattati per 6 anni, questa terapia rallenti la riduzione del volume cerebrale e la progressione della malattia[13].

Il programma computerizzato migliora l'attenzione, la velocità di elaborazione delle informazioni e la memoria di lavoro



© AGF foto/Glasshouse Images

LA RICERCA CLINICA

Nuove frontiere della riabilitazione

Anche la ricerca in riabilitazione varca frontiere sempre nuove, consolidando progressivamente la certezza che la riabilitazione sia in grado di intervenire sul decorso di malattia, ottenendo gli effetti di una e vera e propria terapia.

Il gruppo coordinato dalla professoressa Pantano (Roma, Università la Sapienza) ha utilizzato il videogame Nintendo 'Brain training'TM, messo a punto dal dottor Kawashiga. Il training riabilitativo è stato effettuato per 8 settimane da un gruppo di 24 pazienti. I risultati sono stati poi confrontati con quelli ottenuti in prestazioni analoghe da controlli che non hanno svolto il trattamento. E, come conferma Trojano, «sia attraverso la valutazione clinica sia soprattutto attraverso la risonanza magnetica funzionale i ricercatori hanno evidenziato un miglioramento delle funzioni cognitive, soprattutto attenzione, memoria di lavoro, concentrazione». Inoltre si verifica un effetto della riabilitazione nella connettività cerebrale dell'area del talamo, sia funzionale che in stato di riposo[14].

Interessante anche uno studio randomizzato in doppio cieco condotto su 88 pazienti, coordinato dalla professoressa Amato (Università di Firenze)[15], in collaborazione con la stessa professoressa Trojano, «Abbiamo usato – spiega Amato, di recente eletta nel nuovo Comi-

tato Direttivo di ECTRIMS. – un programma computerizzato per ridurre le varie componenti chiave dei processi cognitivi. Un gruppo si allenava a casa con il programma al pc, l'altro eseguiva compiti generici di lettura e commento dei brani. Si è visto che il programma computerizzato migliora l'attenzione, la velocità di elaborazione delle informazioni e la memoria di lavoro. Questo tipo di riabilitazione ha inoltre ha un effetto neurotrofico, dimostrato anche dalla risonanza magnetica».

Interessanti anche i risultati di uno studio condotto dalla dottoressa Letizia Leocani (Università Vita e Salute, San Raffaele Milano) sullo spray per la mucosa orale THC-CBD (Sativex), che si è dimostrato efficace nel ridurre i sintomi associati alla spasticità nella sclerosi multipla[16]. Lo studio ha trattato in cieco 43 pazienti suddivisi in due gruppi, uno trattato con spray da spruzzare sulle mucose della bocca e l'altro con placebo. A oggi i benefici di questo farmaco cannabinoide erano attestati dalle valutazioni soggettive delle persone che lo utilizzano, ma non comprovati dall'evidenza scientifica. «La novità di questo studio – ha affermato la dottoressa Leocani – è che utilizzando un'apposita scala di valutazione i neurologi partecipanti allo studio hanno documentato in modo oggettivo gli effetti benefici di questo trattamento in particolare sulla spasticità degli arti inferiori».

Segnaliamo infine uno studio realizzato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla in collaborazione con Università di Genova e Mount Sinai Hospital di New York[17]. Il dottor Giampaolo Brichetto, che lo ha condotto, spiega che «si tratta di una ricerca sull'immaginazione motoria, che mette a confronto quanto accade a livello cerebrale quando si esegue effettivamente un movimento rispetto a quando semplicemente lo si immagina. Secondo le più recenti scoperte, nei soggetti sani l'immaginazione motoria e l'esecuzione reale attivano le stesse aree cerebrali nel medesimo tempo, mentre nella SM si verificano significative differenze. Mettendo a confronto 20 persone con SM a ricadute e remissioni, 17 persone con CIS e 20 soggetti sani, abbiamo riscontrato con risonanza magnetica che la capacità di immaginare il movimento risulta maggiormente alterata in soggetti con SM quanto più aumenta la disabilità».

L'importanza dei nuovi studi 'pragmatici' e dei registri di malattia

Una novità metodologica della ricerca scientifica, le cui applicazioni cliniche sono decisamente promettenti, è quella dei cosiddetti 'studi pragmatici', cui ha dedicato un'interessante relazione la stessa Presidente ECTRIMS Maria Trojano[18]. «Si tratta – spiega – di studi comparativi su trattamenti già in uso nella pratica clinica e per i quali non esiste una chiara di-



Una presentazione completa degli **highlights sulle ricerche più importanti** presentate al Congresso si trova sul sito **www.aism.it**.
Sullo stesso sito sono presenti le **interviste integrali ai 'ricercatori AISM'** qui presentati, **Maria Pia Abbracchio, Maria Petracca e Giampaolo Brichetto**,
insieme a una **rassegna completa di tutti i Poster** presentati al Congresso dai ricercatori finanziati da AISM tramite la sua Fondazione.

mostrazione di un differente effetto, tali studi mantengono il rigore della randomizzazione, possono reclutare amplissimi numeri di pazienti e hanno un basso costo». Per esempio, quando un paziente dimostra clinicamente di non avere beneficio da un trattamento di prima linea, bisogna decidere a quale farmaco di seconda linea sia meglio passare. Ma i farmaci

di seconda linea approvati sono stati sperimentati rispetto al placebo e non confrontati tra loro. In questo modo, offrono sulla carta benefici simili. «Nella cornice attuale uno studio pragmatico – continua Trojano – può chiedere al paziente il consenso ad essere trattato, in modo randomizzato, con l'uno o l'altro dei farmaci di seconda linea disponibili,

andando poi a confrontare nel tempo gli effetti che i due diversi trattamenti ottengono su gruppi di pazienti simili per età e caratteristiche della malattia. Questi studi saranno determinanti per decidere in futuro quale farmaco proporre e a quale tipo di paziente». **É**

Bibliografia

1. The Genomic map of multiple sclerosis: over 45 novel susceptibility variants and translation of genetics to biology, P De Jager, International MS Genetics Consortium, Late Breaking News, Oral Presentations 20 (S1), pag. 498-499
2. «Ultra-high field MRI of intra- and extracellular sodium concentration in multiple sclerosis», M Petracca, R Teodorescu, L Fleyscher, L Jonkman, I De Kouchkovsky, N Oesingmann, J Herbert, M Ingte, Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1), Poster 471, pag. 276
3. In utero 25-hydroxyvitamin D and risk of multiple sclerosis among offspring in the Finnish Maternity Cohort, a cura di K Munger, M Soilu-Hanninen, J Aivo, K Hongell, H-M Surcel, A Ascherio, Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1), Poster 330, pag. 214
4. Timing of cod liver oil use as a vitamin D source and multiple sclerosis risk in Norway: the EnvIMS study M Cortese, T Riise, K Bjornevik, T Holmoy, MTKampman, S Magalhaes, M Pugliatti, C Wolfson, K-M Myhr, Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1), Poster 331, pag. 215
5. Factors that determine disease course: early changes contribute to predict long-term prognosis, the 'Barcelona inception cohort M Tintore, A Rovira, S Otero-Romero, G Arrambide, C Tur, M Comabella, C Nos, M-J Arealo, L Negrotto, I Galan, A Vidal-Jordana, J Castillo, F Palavra, E Simon, R Mitjana, C Auger, J Sastre-Garriga, X Montalban - Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1), P59.4, pag. 52
6. Remyelination in the adult central nervous system: mechanisms and perspectives C Lubetzki, - Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1), Hot Topics 4.2, pag. 62
7. Promoting re-myelination in MS via the GPR17 receptor, a new key actor in oligodendrogenesis MP Abbracchio, D Lecca, GT Coppolino, D Marangon, M Fumagalli, E Bonfanti, G Menichetti, R Furlan, Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1), Poster 719, pag. 382
8. Fluorosamine that targets scar components is a novel therapeutic that promotes myelin regeneration and reduces inflammation in demyelination models M Keough, J Rogers, P Zhang, S Jensen, E Stephenson, J Plemel, M Hurlbert, C-C Ling, VW Yongm University of Calgary, Calgary, AB, Canada-Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1), Hot Topic 4.3, pag. 63
9. Clinical efficacy of peginterferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 2-year data from the phase 3 ADVANCE study PA Calabresi, BC Kieseier, DL Arnold, L Balcer, A Boyko, J Pelletier, S Liu, Y Zhu, SI Sheikh, A Seddighzadeh, A Deykin, S Hung, Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1) Free Communications 2.5, pag. 42
10. Primary results of DECIDE: a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled trial of daclizumab HYP vs. Interferon β -1a in RRMS patients L Kappos, K Selmaj, DL Arnold, E Havrdova, A Boyko, M Kaufman, H Wiendl, J Rose, S Greenberg, E Demirhan, M Sweetser, K Riester, J Elkins, , Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1) Free Communications 1.1, pag. 38
11. Maximal lifetime brain growth (estimated with intracranial volume) predicts disability progression measured with the expanded disability status scale JF Sumowski, MA Rocca, VM Leavitt, J Dackovic, S Mesaros, J Druilovic, G Riccitelli, CS Riley, G Comi, M Filippi, Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1) FC2.4, pag. 40-41
12. Defining brain volume cut-offs to predict disability progression in MS: an analysis of a large cohort of relapsing-remitting MS patients MP Sormani, L Kappos, EW Radue, J Cohena, F Barkhof, T Sprenger, 3, D Piani Meier, D Haring, D Tomic, N De Stefano, Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1), PS 12.3, pag. 61
13. Including threshold rates of brain volume loss in the definition of disease-activity-free in multiple sclerosis using fingolimod phase 3 data, N De Stefano, T Sprenger, MS Freedman, B Cree, MP Sormani, DA Haring, G Francis, D Piani Meier, D Tomic, L Kappos Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1) Poster 290, pag. 196
14. Changes in thalamic resting-state functional connectivity induced by a home-based cognitive rehabilitation program in patients with multiple sclerosis, L De Giglio, F Tona, N Petsas, F De Luca, L Prosperini, CPozzilli, P Pantano, Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1), Y1.7, pag. 16
15. Computer-assisted rehabilitation of attention in patients with multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind trial. Amato MP, Goretti B, Viterbo RG, Portaccio E, Nicolai C, Hakiki B, Iaffaldano P, Trojano M. - Multiple Scler. 2014 Jan;20(1):91-8.
16. Effect of THC-CBD oromucosal spray (Sativex) on measures of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. L Leocani, ANuara, E Houdayer, U Del Carro, L Straffi, V Martinelli, P Rossi, I Schiavetti, S Amadio, MP Sormani, G Comi, MultScler. 2014 Jan;20(1):91-8; LB1.3, pag. 498.
17. Brain activity during motor imagery in multiple sclerosis G Brichetto, A Tacchino, R Teodorescu, L Roccatagliata, G Bommarito, C Cordano, GL Mancardi, M Inglese, MABattaglia, Multiple Sclerosis Journal 2014; 20: (S1), Poster 819 pag. 426
18. Pragmatic clinical trials and observational studies M Trojano, MultScler. 2014 Jan;20(1):91-8. PS12.2, pag. 60

Io sottoscritto

NOME E COGNOME

PROFESSIONE

TELEFONO

E-MAIL

Chiedo di ricevere gratuitamente in abbonamento postale SMéquipe all'indirizzo

INDIRIZZO

CAP

CITTÀ

PROV.

Sono venuto a conoscenza di SMéquipe da:

WWW.AISM.IT

SEZIONE AISM

CENTRO
CLINICO SM

PERSONA
CON SM

COLLEGA

ASSOCIAZIONI
DI CATEGORIA

UNIVERSITÀ

ALTRO

SE HAI BARRATO ALTRO SPECIFICA

LUOGO E DATA

FIRMA

Informativa breve e consenso al trattamento dei dati personali ai sensi del D. Lgs. 196/2003. I suoi dati saranno trattati da AISM e FISM esclusivamente per il perseguimento dei loro fini statutari, nel rispetto di quanto previsto dal D. Lgs. 196/2003. Per un'informativa completa sulle modalità di trattamento dei Suoi dati personali potrà consultare il sito AISM (www.aism.it). Il conferimento dei Suoi dati personali è facoltativo. Conferendo gli stessi, presta automaticamente il consenso al loro trattamento nei limiti sopra evidenziati. Potrà in ogni caso esercitare in qualsiasi momento i diritti di cui all'art. 7 del D.Lgs. 196/2003 (diritto di accesso, cancellazione, opposizione ...) contattando AISM presso la Sede Nazionale sita in Genova, Via Operai, 40 - 16149 Genova.

Spedire via fax al numero: 010-2713205 o compilare on line su sito: www.aism.it

Trovo SMéquipe utile per il mio lavoro

PROFESSIONE

MOLTO

ABBASTANZA

POCO

Mi piacerebbe che SMéquipe trattasse i seguenti argomenti

LUOGO E DATA

FIRMA

Spedire via fax al numero: 010-2713205 o compilare on line su sito: www.aism.it

SMéquipe

il semestrale riservato agli operatori socio-sanitari





*Questo Natale
regala
la solidarietà*

*Dona 2 euro per ogni stella
aiuta la ricerca sulla sclerosi multipla*

www.aism.it

SCLE
ROSI
MULT
IPLA
ONLUS
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM