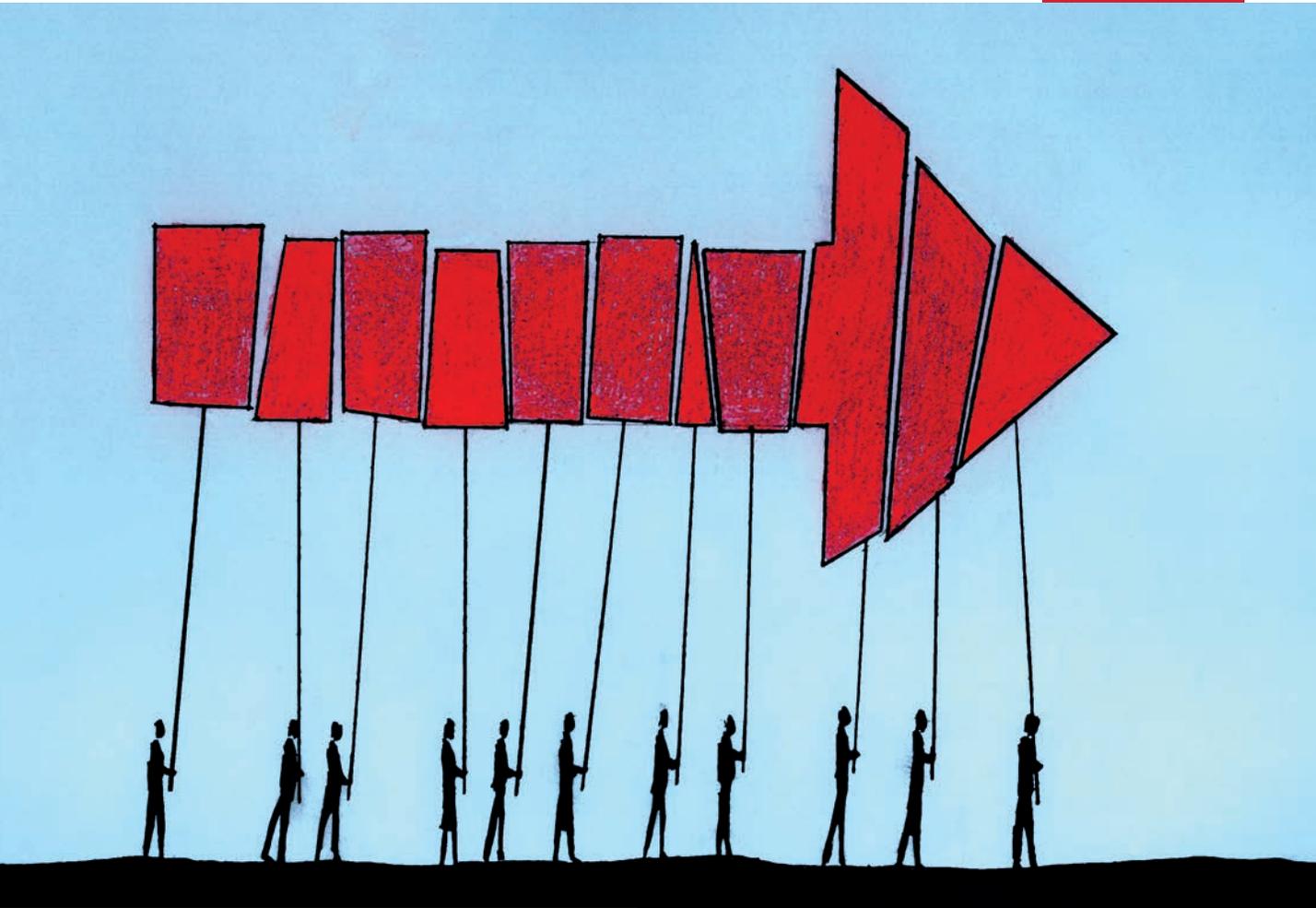


SM *é*quipe

1 / 2014



Reservato agli operatori socio-sanitari



SCLE^{ONLUS}
ROSI
MULT
IPLA
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM

**VUOI
IL MIO
NUMERO?**



PRENDI NOTA, DAI IL TUO 5x1000 A FISM.

Non dimenticare questo numero quando andrai a firmare per il 5x1000. È il numero che ogni anno ci aiuta a finanziare la ricerca contro la sclerosi multipla. Scegli anche tu di donare il **5x1000** alla **Fondazione Italiana Sclerosi Multipla**, firmando sulla dichiarazione dei redditi nel riquadro "finanziamento della ricerca scientifica e della università" e inserendo il codice fiscale **95051730109**.

*Anch'io ho scelto di vivere in un mondo libero dalla sclerosi multipla.
(Gianluca Zambrotta)*

www.aism.it - numero verde: 800.094.464

Codice Fiscale FISM: 95051730109

**SCLE
ROSI
MULT
IPLA**
ONLUS
fondazione
italiana

un mondo
libero dalla SM



Se i professionisti sanitari lavorano in sinergia, se collaborano in équipe in cui ciascuno svolge il suo ruolo professionale, insegna, ascolta e collabora, se al centro del proprio difficile mestiere hanno le persone e i loro bisogni più urgenti, si può costruire una quotidianità serena, si può dare un significato positivo agli incontri tra chi ha una malattia e chi aiuta a curarla. E la quotidianità dell'attività clinica si intreccia con la ricerca, quella ricerca che sempre deve pensare di dare una risposta concreta alle persone direttamente interessate dalla malattia.

Al Congresso Scientifico della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla per due giorni 300 dei migliori ricercatori sulla SM si sono confrontati sugli esiti dei rispettivi percorsi di ricerca rispondendo alle persone con SM.

Nell'ottica di un salto di qualità nella personalizzazione della diagnosi e ancora di più del monitoraggio dell'andamento di una malattia continuamente in cambiamento, che può essere attiva o in peggioramento, ma anche dimostrarsi stabile per lunghi periodi, al Congresso FISM è stata presentata una nuova modalità di classificazione della SM, messa a punto e pubblicata a maggio a cura del Comitato Internazionale sulla sperimentazione clinica della SM.

Nella medesima ottica, in questa rivista finisce 'sotto la lente' il nuovo network italiano per la presa in cura della SM pediatrica al quale partecipano, con la regia di AISM, le società scientifiche dei neurologi, in particolare la Società Italiana di Neurologia (SIN), insieme alle società di pediatria (SINP - Società Italiana Neurologia Pediatrica; SIP - Società Italiana di Pediatria) e di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza (SINPIA - Società Italiana Neuropsichiatria Infantile). Per un'efficace presa in cura della SM pediatrica, come sottolinea uno dei due esperti qui intervistati, il faro da seguire è, di nuovo, la costruzione di una piena alleanza e di un dialogo trasparente tra professionisti, familiari e ragazzi coinvolti nella malattia.

Un dialogo che, in casi impegnativi come quelli sulle scelte relative all'utilizzo della sperimentazione animale nella ricerca scientifica, esce dai laboratori della scienza per intrecciarsi con le istanze, non sempre tra loro convergenti, dei malati ma anche della società civile e della politica. "La scienza – afferma un altro degli uomini di scienza qui intervistati – non nasce nel vuoto, ma sempre in sinergia con le scelte politiche, i processi storici, le valutazioni morali".

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'AIMS 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'AIMS 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:
© tipsimagesimages/ 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 Zarin
(direttore ricerca
scientifica FISM)

**Hanno collaborato
a questo numero**
Agnese Collino
Giuseppe Gazzola
Angelo Ghezzi
Manuela Percario
Stefano Sotgiu

Progetto grafico
Michela Tozzini

Progetto editoriale
Silvia Lombardo

Nuovi approcci



Sotto la lente



Sotto la lente



Per migliorare



La ricerca



7-9

Una nuova classificazione di malattia

Le novità introdotte dalla revisione internazionale sui diversi decorsi clinici della SM: intervista al professor Giancarlo Comi

11-17

SM pediatrica: la situazione in Italia Ragazzi con SM e genitori. Alleanza per la cura

18-24

Sperimentazione animale: un dibattito acceso

Fra chi è contrario e chi è a favore, si inseriscono una politica sempre più attenta, sia a livello europeo che a livello italiano, e un panorama futuro di nuove possibilità per la ricerca

25-28

Il Congresso FISM 2014

Una ricerca che parte dai bisogni delle persone e diventa vero strumento di advocacy. Così i progetti finanziati raccontano lo stato dell'arte dell'Associazione che ha appena promulgato la Carta dei Diritti delle persone con SM

29-30

A Silvia Rossi il Premio Rita Levi-Montalcini 2014

Va alla neuroscienziata il riconoscimento per i giovani ricercatori che si occupano di SM

Numero Verde 800-803028
numeroverde@aism.it

Pubblicità

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
luglio 2014

Copie stampate e interamente
diffuse 14.300

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

10° Convegno SISM - Società Infermieri Sclerosi Multipla

Roma, Barcelò Aran Mantegna Hotel 8-9 novembre 2014

SABATO, 8 NOVEMBRE

11.00-18.45

- Introduzione: i 10 anni di SISM
M.A. Battaglia, G.Solidoro

I SESSIONE - AGGIORNAMENTO SULLA RICERCA SCIENTIFICA

- Aggiornamento sulla terapia della SM
S. Rossi
- La sindrome radiologicamente isolata (RIS) e la sindrome clinicamente isolata (CIS)
M. Rocca
- I disturbi visivi nella SM: ruolo di neurofisiologia e OCT
L. Leocani
- Alimentazione e SM
M. Farinotti

II SESSIONE - AGGIORNAMENTO SULLA RICERCA INFERMIERISTICA

- Evoluzione competenze infermieristiche
A. Silvestro
- Ruolo dell'infermiere nella gestione della malattia cronica: esperienze a confronto
G. Pipitone - ANIN; A. Moretti - AIR
- La ricerca infermieristica in Italia: stato dell'arte
A. Bagnasco

ASSEMBLEA SOCI SISM

DOMENICA, 9 NOVEMBRE

9.00 - 13.00

III SESSIONE - COMUNICAZIONI ORALI SELEZIONATE

GRUPPI DI CONFRONTO

1. SM in famiglia: il punto di vista della persona con SM - G. Solidoro
2. Gestione delle emozioni nei confronti della persona con SM - P. Grossi
3. Collaborazione Centro clinico SM-Sezione AISM: attualità e prospettive - S. Griggio
4. Gestione del paziente difficile - V. Liguori, E. Pietrolongo

Test di verifica ECM

La sclerosi multipla: aggiornamenti per infermieri

Cagliari, Fiera Internazionale della Sardegna 13 ottobre 2014

LUNEDÌ, 13 OTTOBRE

9.00-16,15

- Benvenuto e introduzione al corso
M.G. Marrosu, G. Solidoro
- Obiettivi del corso e presentazione SISM e delle sue attività
R. Motta
- Nuove terapie orali e sintomatiche nella SM
V. Martinelli
- Sintomi meno comuni nella SM
C. Solaro
- Gestione degli effetti collaterali delle terapie di oggi
M. C. Perra
- Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) nella SM
M. A. Battaglia
- La gestione degli aspetti emotivi nella SM: dalla diagnosi al percorso terapeutico
P. Milani
- Impatto della SM sulla famiglia
M. Messmer Uccelli

Test di verifica ECM

ECM - Il convegno e il corso SISM sono accreditati rispettivamente con 6,5 e 6 crediti ECM per infermieri e infermieri pediatrici.

Per informazioni e iscrizioni:
SM ITALIA S.CON.S. A R.L.
tel 010 2713252-233
sism@aism.it
o consultare il nostro sito
www.aism.it nella parte dedicata agli operatori

Corsi AISM 2014

Genova, 3-4 ottobre

Gestione delle emergenze mediche

ECM: medici (fisiatri, foniatri, ortopedici, neurologi)

Genova, 8 novembre

Principi di riabilitazione neuromotoria

ECM: psicologi

Genova, 17-21 novembre

La gestione riabilitativa dei disturbi urinari, fecali e sessuali nella SM (corso di II livello)

ECM: fisioterapisti, infermieri, medici, terapisti occupazionali

Per informazioni e iscrizioni:

SM Italia S. Cons.a R.L. - Chiara Migliorero

tel 010 4695886

formazione.ecm@aism.it

o consultare il nostro sito www.aism.it

nella parte dedicata agli operatori

I prossimi appuntamenti

European Committee for Treatment and research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) with ACTRIMS e LACTRIMS
30th Annual Congress

Boston (USA), 10-13 settembre

www.ectrims.eu

Società Italiana Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER)
42° Congresso Nazionale

Torino, 28 settembre- 1 ottobre

www.simfer.it

Società Italiana Neurologia (SIN)
XLV Congresso Nazionale

Cagliari, 11-14 ottobre

www.neuro.it

American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (AAPM&R) - Annual Assembly

San Diego, CA, 13-16 novembre

www.aapmr.org

Una nuova classificazione di malattia

Le novità introdotte dalla revisione internazionale sui diversi decorsi clinici della SM: intervista al professor Giancarlo Comi

Giuseppe Gazzola

A inizio 2014 il 'Comitato internazionale sulla sperimentazione clinica della SM', condotto dal professor Fred D. Lublin (Mount Sinai School of Medicine – NEW YORK, USA) ha pubblicato sulla rivista *Neurology* un documento intitolato: 'Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revision'[1].

Il documento, frutto di un consenso internazionale, ha rivisto e 'raffinato' i 'fenotipi' (cioè le caratteristiche di malattia determinate dall'interazione di fattori genetici e ambientali) con cui dal 1996[2] si definiscono i diversi decorsi clinici della malattia: la forma a ricadute e remissioni (SM-RR) e le diverse forme progressive. Gli autori spiegano come questo sforzo, che segue la via indicata nel 1996, dovrebbe "rendere la comunicazione con i pazienti e tra i medici più chiara e dovrebbe migliorare la progettazione, il reclutamento e la conduzione degli studi clinici". Tra gli esperti italiani che hanno partecipato a questa revisione c'era anche il professor Giancarlo Comi (Milano, Università Vita e Salute - Istituto San Raffaele, membro del Comitato scientifico AISM e del Consiglio di amministrazione FISM), che ha presentato in una 'Lectio Magistralis' al recente Congresso Scientifico annuale della Fondazione di AISM (FISM) i motivi, gli approdi, le novità e le possibili evoluzioni della pubblicazione. Ne riprendiamo di seguito alcuni spunti.

Quali classificazioni di sclerosi multipla erano state introdotte nel 1996 e perché sono state importanti?

Il precedente consenso aveva distinto tra forme di SM a ricadute e remissioni (SM RR) e forme progressive: SM primariamente progressiva (SM PP), SM secondariamente progressiva (SM SP) e SM progressiva con ricadute (SM PR). Quelle definizioni sono state rapidamente integrate nella pratica clinica e utilizzate nei criteri di ammissibilità di quasi tutti i successivi studi clinici sulla SM. Vale la pena ricordare che, dopo l'approvazione negli USA di interferone beta 1 a (1996) e glatiramer acetato (1997), gli studi clinici stanno portando una vera e propria rivoluzione nelle terapie disponibili. Difficile pensare che tante terapie innovative siano nate per quel felice caso che gli scienziati chiamano 'serendipity'. Più probabile ipotizzare che proprio la disponibilità del quadro di riferimento messo a punto nel 1996 abbia consentito di indirizzare meglio gli studi e di arrivare ai risultati che sono sotto gli occhi di tutti.

C'era proprio bisogno di rivedere quelle categorie di classificazione, se sono state così efficaci?

Già nel 'consenso' raggiunto nel 1996 gli autori suggerivano che gli sviluppi della ricerca nel campo dell'imaging (risonanza magnetica) e dei marcatori biologici di malattia avrebbero potuto avere un impat-



to futuro sulla modifica o sull'integrazione dei descrittori di decorso allora identificati. La ridefinizione attuale integra le numerose conoscenze raggiunte sia con studi epidemiologici che strumentali, soprattutto quelli di risonanza magnetica.

Sono stati codificati nuovi 'tipi' di sclerosi multipla?

È stata introdotta tra i fenotipi riconosciuti di malattia la forma CIS (Sindrome clinicamente isolata), che nel 1996 non era stata inclusa tra i descrittori clinici di SM. Gli studi di storia naturale effettuati han-



© tipsimages/Latin Stock Collection

no dimostrato come la forma CIS con certi tipi di lesioni comporti un rischio elevato di evolvere in sclerosi multipla. E gli studi clinici con terapie modificanti l'andamento di malattia mostrano che le persone con CIS trattate farmacologicamente hanno minori probabilità di sviluppare un secondo attacco con lesioni attive alla risonanza.

Di recente i ricercatori hanno identificato una forma di possibile patologia definita RIS: di cosa si tratta?

La sigla RIS indica una 'sindrome radiologicamente isolata'. Viene diagnosticata quando i risultati di una risonanza magnetica effettuata per differenti motivi, ad esempio in seguito ad incidente stradale, suggeriscono la presenza di demielinizzazione infiammatoria in assenza di segni clinici o sintomi tipici della SM. Si è però ritenuto che non si possa considerare questa forma come un sottotipo di SM fi-

La 'RIS' viene diagnosticata quando una risonanza magnetica effettuata per differenti motivi suggeriscono la presenza di demielinizzazione infiammatoria in assenza di segni clinici o sintomi tipici della SM

no a quando non saranno disponibili più informazioni di studi effettuati su ampi numeri di pazienti.

Al di là delle CIS e delle RIS come è mutato il quadro di riferimento per la classificazione della malattia?

Il quadro resta sostanzialmente lo stesso. Anzi, a differenza di quanto di riteneva nel 1996, gli studi più recenti nei pazienti con forme SM-SP e SM-PP hanno dimostrato che il peggioramento procede ad un ritmo simile e che probabilmente le forme primariamente progressive non hanno caratteristiche fisiopatologicamente distinte dalle forme recidivanti di SM che hanno trovato proseguimento con un decorso progressivo.

Quali sono dunque le reali novità introdotte dalla nuova revisione?

Le novità sostanziali sono due: l'introduzione del concetto di 'attività' e di quello di 'peggioramento' o 'progressione' della disabilità.

Partiamo dal concetto di attività. Come va inteso?

Si ritiene che un significativo descrittore supplementare tanto della forma recidivante come delle forme progressive possa essere l'attività di malattia rilevata da recidive cliniche o da immagini di risonanza magnetica (MRI) che dimostrino lesioni attive (T1) captanti il mezzo di

contrasto (Gadolinio), nuove lesioni o ingrandimento inequivocabile delle precedenti lesioni (T2). Un paziente con SM-RR che avesse nuove lesioni potrebbe essere considerato come paziente con forma RR-attiva; viceversa per indicare un paziente con un ciclo recidivante ma senza nuove lesioni dovrebbe essere utilizzato il fenotipo di 'RR non attiva'. Rispetto ai fenotipi del 1996, inoltre, la valutazione della presenza o meno di attività induce a non considerare più come fenotipo la SM progressiva con ricadute: in quel caso di tratterebbe di una forma progressiva attiva.

Ogni quanto tempo si deve monitorare se la malattia è attiva?

Per la SM recidivante-remittente si raccomanda almeno una valutazione annuale dell'attività della malattia in base a criteri clinici e di imaging cerebrali. Per la SM progressiva non c'è stato un consenso totale sulla frequenza ottimale del monitoraggio: la forma progressiva non peggiora in modo uniforme e può rimanere relativamente stabile per lunghi periodi di tempo. Il gruppo che ha pubblicato lo studio suggerisce che la progressione venga determinata annualmente in base alla storia o a misure obiettive del cambiamento.

A proposito, in cosa consiste esattamente la seconda novità introdotta per mi-



© tipsimages/Ikon Images

Identificare sottogruppi più omogenei di pazienti ha permesso di osservare con precisione in quali casi il potenziale nuovo farmaco possa rivelarsi più efficace

gliorare la classificazione di malattia?

Si tratta di individuare se, in un dato periodo di tempo, ci sia o non ci sia evidenza clinica di progressione della malattia, indipendentemente dalle recidive, in pazienti che hanno un decorso progressivo (SM-PP o SM -SP). Per questo tipo di verifiche si utilizza la scala EDSS, che valuta diversi sistemi funzionali (Piramidale, Cerebellare, Tronco-encefalico, Sensitivo, Vescico-sfinterico, Visivo, Mentale, Altre funzioni neurologiche). Rimane fuori da questa considerazione l'andamento delle funzioni cognitive, perché non si sono ancora individuati criteri di risonanza magnetica universalmente accettati per definirne l'andamento in ampi gruppi di pazienti.

Ne vengono altri sottotipi di classificazione?

Un paziente con SM-PP che non abbia denotato progressione di disabilità nel corso dell'ultimo anno sarebbe classifi-

cato con una forma 'SM-PP - not progressing'. Si consiglia anche di utilizzare il termine 'confirmed' per indicare questa forma progressiva stabilizzata. Invece una forma di sclerosi multipla secondaria progressiva che sia progressivamente peggiorata e riveli lesioni captanti gadolinio sarebbe classificato 'SM-SP attiva e progrediente (progressing)'. In questo caso si consiglia di utilizzare il termine 'worsening'.

Queste classificazioni sono puramente accademiche o possono avere rilevanza per le scelte terapeutiche?

Nelle forme progressive con riscontro di malattia attiva alcuni farmaci per le forme a ricadute e remissioni possono avere un'utile efficacia. Viceversa, se non si riscontrano segnali di malattia attiva è inutile curare una persona con farmaci che servono a rallentare o bloccare il processo infiammatorio. Questo percorso di riclassificazione conduce dunque verso

una migliore personalizzazione delle scelte terapeutiche, per arrivare a consigliare a ciascuna persona il farmaco più adatto nel momento opportuno.

E per quanto riguarda gli studi sui nuovi farmaci, si avranno conseguenze positive?

Come è accaduto dopo il 1996, da qui in poi si potranno identificare per i nuovi studi clinici sottogruppi più omogenei di pazienti (esempio: persone con SM RR attiva e in peggioramento; persone con SM progressiva non attiva e non in peggioramento etc.). Così si potrà osservare con precisione in quali particolari sottogruppi il potenziale nuovo farmaco possa rivelarsi più efficace.

Questo sforzo di classificazione ha ulteriori punti di miglioramento?

C'è in effetti uno snodo fondamentale non ancora risolto: non si riesce ancora a capire 'in tempo reale' né tantomeno a prevedere quando si verifica il passaggio dalle forme 'RR' alle forme secondariamente progressive. Per questo occorre che nuove ricerche su ampi numeri di gruppi ben definiti di pazienti mettano a punto una gamma più solida e universalmente accettata di valutazioni cliniche, marcatori ricavati dalle neuro-immagini e marcatori biologici presenti nel sangue o nel liquor cerebrospinale. Sarà questa la prossima sfida da vincere. **é**

Bibliografia

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglesse M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW,

Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014 May 28. pii: 10.1212/WNL.0000000000000560.

2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis:

results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907-11.

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

Un mondo senza sclerosi multipla.

**SCLE
ROSI
MULT
IPLA**
ONLUS
associazione italiana

un mondo libero dalla SM

Con il patrocinio e la collaborazione del Consiglio Nazionale del Notariato



72.000 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

SM pediatrica: la situazione in Italia

Epidemiologia e novità sui trattamenti e sulla ricerca.

Ne parliamo con il dottor Ghezzi

Giuseppe Gazzola

Dopo averne parlato nel precedente numero di questa rivista (SMéquipe 2-2013), torniamo a mettere sotto la lente la situazione della SM pediatrica oggi in Italia. Ci aiuteranno il dottor Angelo Ghezzi e il Professor Stefano Sotgiu.

Dottor Ghezzi: quanti bambini con SM ci sono in Italia?

Da diversi anni la ricerca ha individuato la presenza di questa malattia anche sotto i 18 anni: si stima che l'esordio della malattia in età pediatrica avvenga circa nel 3-10% del totale della popolazione con SM[1]. Stimando che in Italia ci siano circa 72.000 persone con sclerosi multipla, si può di conseguenza ipotizzare che ci siano da un minimo di 2.160 a un massimo di 7.200 ragazzi con SM, con un'incidenza che può andare da 280 a 850 nuovi casi all'anno.

La SM pediatrica presenta un quadro clinico diverso da quello degli adulti?

Sicuramente la SM pediatrica, al pari della forma dell'adulto, si caratterizza per lo sviluppo di focolai infiammatori e un processo autoimmune. Da un altro punto di vista, va considerato che questi meccanismi si sviluppano in un terreno particolare: il sistema immunitario è certamente ancora in evoluzione, il sistema nervoso non è ancora completamente maturato e anche l'esposizione ai fattori ambientali può essere diversa da quella dell'adulto

L'esordio della SM nei ragazzi presenta differenze significative rispetto agli adulti?

Per chi ha un'età di 14-16 anni non ci sono grandi differenze con l'esordio che la malattia ha in un giovane di 20 anni. Sotto i 12 anni, invece, non è infrequente l'esordio cosiddetto in forma di 'ADEM', cioè come encefalomielite acuta disseminata, che i pediatri conoscono bene. È un esordio più tumultuoso, con sintomi neurologici multifocali, spesso con modificazione dello stato di coscienza e convulsività. Inoltre in età precoce la SM tende a presentarsi con disturbi di tipo atassico, cerebellare o da interessamento della fossa cranica superiore.

Come evolve la malattia nei ragazzi?

La SM pediatrica presenta l'evoluzione a ricadute e remissioni (RR) nella preponderanza dei casi, mentre l'evoluzione primaria progressiva risulta eccezionale[2]. La frequenza di ricadute è maggiore rispetto a quella osservata nell'adulto[3], dato indicativo di una più vivace attività infiammatoria, come evidenziato da riscontri di neuro-immagine[4]. Però c'è un dato altrettanto interessante e probabilmente spiegato dalle differenze biologiche cui accennavamo: nei ragazzi si registra una capacità di compensazione al danno decisamente migliore. Il loro sistema nervoso, ancora in formazione, si dimostra più plastico di quello dell'adulto. Lo evidenziano,



Dottor Angelo Ghezzi

Azienda Ospedaliera Gallarate,
direttore del Centro Studi SM
di Gallarate, Gruppo di studio SM
della Società Italiana di Neurologia

per esempio, gli studi pubblicati a inizio 2014 dal gruppo del San Raffaele di Milano[5].

Come progredisce la disabilità motoria nei ragazzi, soprattutto quelli con tante ricadute? Cosa rischiano?

La frequenza di ricadute, nel bambino come nell'adulto, è correlata a una prognosi meno favorevole. L'aspetto interessante, però, è che rispetto alle persone con esordio in età adulta i ragazzi con SM impiegano mediamente più tempo ad arrivare ad analoghi livelli di disabilità. Secondo gli studi pubblicati, la disabilità motoria quantificata dalla scala di disabilità di Kurtzke (EDSS) risulta compromessa in modo moderato dopo circa 17 anni e in modo severo dopo 24 anni dall'esordio di malattia[6]. Un dato probabilmente destinato a migliorare, perché tanto la diagno-



© tipsimages/Tetra Images

si quanto l'inizio dei trattamenti tendono a essere sempre più precoci anche nei ragazzi e, dunque, a ritardare l'evoluzione di malattia.

Che terapie si utilizzano? Sono specifiche per i ragazzi o uguali a quelle degli adulti?

Tutte le terapie oggi utilizzate per la SM pediatrica sono nate da studi condotti sugli adulti. Possiamo però ricordare una buona notizia recente insieme a una più datata: in Italia da gennaio 2014 l'Agenzia del Farmaco (AIFA) ha autorizzato l'inserimento dei farmaci immunomodulanti interferon beta e glatiramer acetato nell'elenco istituito ai sensi della legge 648/96 "farmaci a carico del servizio sanitario nazionale per mancanza di valida alternativa terapeutica" per l'utilizzo nei soggetti con sclerosi multipla dai 12 ai 18 anni. Dello stesso elenco faceva già parte, dal 2011, il natalizumab.

Cosa significa?

La Commissione Unica del Farmaco con provvedimento del 20 luglio 2000 ha istituito, ai sensi della legge 648/96, "un elenco di medicinali erogabili a totale carico del SSN, per rispondere tempestivamente a situazioni di carenze terapeutiche, ovvero patologie per le quali non esiste valida alternativa terapeutica" [www.agenziafarmaco.gov.it]. In tale elenco, aggiornato periodicamente dalla

L'aspetto interessante è che rispetto alle persone con esordio in età adulta i ragazzi con SM impiegano mediamente più tempo ad arrivare ad analoghi livelli di disabilità

Commissione, possono essere inseriti medicinali per i quali siano disponibili i risultati di studi clinici di fase II che riguardino medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata all'estero ma non sul territorio nazionale, terapie sottoposte a sperimentazione clinica o farmaci da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. Quest'ultimo è il caso degli immunomodulanti che ora possono essere normalmente prescritti anche nella fascia da 12 a 18 anni, pur essendo stati originariamente autorizzati per gli adulti. Esistono infatti diversi studi osservazionali effettuati anche dai Centri italiani, che dimostrano come gli immunomodulanti nei ragazzi presentino profili di efficacia, tollerabilità e sicurezza non diversi da quelli degli adulti.

Può citare alcuni di questi studi?

Il primo studio su un numero significativo di ragazzi trattati con interferone è nato proprio dai Centri italiani ed è stato pubblicato nel 2005[7]. L'ultimo studio internazionale effettuato su 307 ragazzi trattati con interferone, cui hanno partecipato anche i Centri italiani, è stato pubblicato nel 2013[8].

E cosa evidenziavano i due studi, a livello dei profili di sicurezza ed efficacia?

Lo studio del 2005 aveva trattato 28 ragazzi per 23 mesi con Interferone Beta 1a. Il tasso di ricadute annuali era di 2,4

prima del trattamento ed è sceso a 0,4 al termine del trattamento. Gli eventi avversi più comuni, in quello studio, erano i sintomi simil influenzali dopo l'iniezione (nel 50% dei casi). Ma in un nostro successivo studio a lungo termine effettuato su numeri più ampi, cioè su 77 ragazzi[9] osservati in un periodo di 54 settimane, questo tipo di sintomo si è verificato nel 25% dei casi. Per questi 77 ragazzi il tasso di ricadute annuali è sceso da 2,5 pre-trattamento a 0,4 post trattamento; la disabilità misurata su scala EDSS era di 1,3 (+/- 1.0) prima del trattamento e di 1.5(+/- 1.2) alla fine dello studio. Infine, secondo lo studio internazionale curato da Silvia Temenbaum sui profili di sicurezza, gli effetti collaterali più frequenti sono risultati essere la reazione cutanea nella sede dell'iniezione (27,7%), i sintomi simil influenzali (24,4%) e alcuni disordini nei livelli epatici (14,3%). Una frequenza molto simile a quella degli adulti, che indica una discreta tollerabilità e l'assenza di gravi eventi avversi.

Come incidono e come si gestiscono questi sintomi?

Certamente la sindrome simil influenzale può avere impatto negativo sulla qualità di vita, sulle relazioni, sulla frequenza scolastica e, dunque, si fa di tutto per tenerne sotto controllo frequenza e intensità. In genere si inizia con una dose minima, che poi può gradualmente crescere, così da

Uno studio ha dimostrato come il Natalizumab possa ridurre l'attività di malattia, sia sul piano clinico – ossia con riduzione delle ricadute e stabilizzazione della progressione – sia sul piano della risonanza magnetica



© tipsimages/Phanie

meglio contenere e gestire gli eventi avversi. Inoltre, come per gli adulti, si usano farmaci come la tachipirina per ridurre l'intensità dei sintomi.

La legge italiana autorizza l'utilizzo dei farmaci immunomodulanti sopra i 12 anni, ma la SM anche se più raramente arriva anche prima. Che si fa per i piccoli?

Sono in corso studi per dimostrare buoni profili di sicurezza ed efficacia degli immunomodulanti sotto i 12 anni. Nel citato studio internazionale curato da Silvia Temembaum si evidenzia come non ci siano grandi differenze tra i due gruppi di età. In Italia stiamo effettuando lo studio Future, che ci darà presto risultati ulteriori per questa fascia di età. Nel frattempo, i ragazzi con SM pediatrica possono essere trattati all'interno di studi controllati. L'importante è che vengano seguiti da un Centro specializzato e che, in linea di massima, il trattamento inizi il prima possibile, come per tutti.

In un sistema biologico in crescita questi trattamenti non rischiano di compromettere lo sviluppo?

Dagli studi osservazionali pubblicati in letteratura non emergono segnalazioni preoccupanti per lo sviluppo generale dell'organismo. In uno dei nostri studi citati avevamo pubblicato dati sullo sviluppo fisico rispetto a peso e altezza dei soggetti trattati, senza riscontrare differenze ri-

spetto alla normale popolazione di riferimento. Neppure riguardo allo sviluppo neurologico emergono aspetti di preoccupazione e, invece, c'è da considerare l'aspetto protettivo e positivo che questa terapia può avere: impedendo l'accumulo di lesioni nel sistema nervoso centrale vengono favoriti i meccanismi di compensazione dopo gli attacchi.

Ci sono situazioni in cui può verificarsi una tollerabilità ridotta o una scarsa efficacia del trattamento con interferone o glatiramer? Come ci si regola?

In questi casi si può pensare anzitutto a uno scambio tra farmaci: se un ragazzo non tollera interferone beta si può prendere in considerazione il copaxone e viceversa. Se però alla difficile tollerabilità si aggiunge anche una scarsa risposta terapeutica, si può pensare a un cambio di passo. In particolare, ci possono essere situazioni in cui la malattia parte già con elevata attività, molte ricadute e dati di risonanza che confermano la tendenza a sviluppare con una certa rapidità nuovi focolai di infiammazione e demielinizzazione. In questo caso si può anche prendere in considerazione l'approccio di seconda linea, ossia il natalizumab: AIFA dal 2011 lo ha inserito negli elenchi dei farmaci autorizzati ai sensi della Legge 648/1996 e ne ha ammesso l'utilizzo negli adolescenti con età 12-18 anni che rientrano nelle specifiche caratteristiche appena descritte.

Funziona?

Anche in questo caso il coordinamento dei Centri SM italiani ha prodotto uno studio su più di 50 soggetti, il più corposo presente oggi in letteratura scientifica, che ha dimostrato come il Natalizumab [10] sia altamente attivo nel ridurre l'attività di malattia, sia sul piano clinico – ossia con riduzione delle ricadute e stabilizzazione della progressione – sia sul piano della risonanza magnetica, dove si vede un effetto consistente nel bloccare la formazione di nuovi focolai di infiammazione. I soggetti che a 30 mesi erano liberi da attività di malattia (nessuna ricaduta, assenza di progressione, nessun nuovo focolaio attivo osservato alla risonanza) erano il 60%. E va considerato che erano tutti ragazzi con forme di malattia aggressive che, in precedenza, avevano dimostrato una risposta non soddisfacente alle terapie di prima linea.

Il natalizumab, però, espone a rischi di gravi eventi avversi.

Non viene mai sottovalutato il rischio di sviluppare una complicazione rara ma molto severa che è la PML, progressive multifocal leucoencephalopathy, l'encefalite determinata da un virus di cui la gran parte della popolazione è portatrice sana, il Virus JC. Fortunatamente esiste uno strumento che già allo screening iniziale consente di sapere se il soggetto è portatore o meno di questo virus. Questa com-

Un gruppo di lavoro italiano per la presa in cura della SM in età pediatrica

AIMS, dopo essere state in prima linea nel promuovere la formazione del gruppo italiano dedicato alla SM pediatrica, nel contesto dell'attiva partecipazione al Gruppo internazionale (International Pediatric MS Study Group - IPMSSG), nell'ultimo anno ha impulsato alla nascita di un nuovo network per la presa in cura globale della SM pediatrica. Sono state coinvolte le società scientifiche dei neurologi, in particolare la Società Italiana di Neurologia (SIN) insieme alle società di pediatria (SINP- Società Italiana Neurologia Pediatrica; SIP – Società Italiana di Pediatria), e società di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza (SINPIA- Società italiana neuropsichiatria infantile). Questo gruppo mira a favorire un approccio complessivo e coordinato a livello nazionale, con l'adozione e la diffusione di comuni protocolli diagnostici e terapeutici e con la costruzione una rete di assistenza adeguata e omogenea in tutti i territori.

In particolare si intende:

- condividere lo stato dell'arte della ricerca nella SM pediatrica a livello nazionale e internazionale
- promuovere la partecipazione piena dell'Italia alle ricerche multicentriche del gruppo internazionale sulla SM pediatrica (IPMSSG)
- promuovere la ricerca in riabilitazione cognitiva
- creare un registro per la SM pediatrica
- creare una rete tra i centri SM, ospedali pediatrici e tutte le figure professionali che si occupano di SM pediatrica
- definire un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per la SM pediatrica

È stato questo gruppo di lavoro, nel 2013, a interpellare AIFA per ottenere la prescrivibilità dei farmaci immunomodulanti in età pediatrica (vedi intervista al professor Ghezzi), poi autorizzata dall'agenzia del farmaco a inizio 2014.

Tra gli obiettivi del gruppo di lavoro è in via di realizzazione la costruzione di un registro italiano sulla SM pediatrica: si avvarrà, con opportune integrazioni legate alla specificità della fase pediatrica di malattia, del «MS Database network (iMedWeb)» che raccoglie i dati provenienti da 41 Centri di Sclerosi Multipla italiani con un totale di 21.730 pazienti.

plicazione tende comunque a manifestarsi dal secondo anno in poi: dunque, se un soggetto ha una forma particolarmente aggressiva di malattia, pur con il test al virus JC positivo non necessariamente deve ri-

nunciare alla terapia in partenza, ma può utilizzarla almeno per i primi due anni con discreta tranquillità. Poi, al termine di questo periodo, bisognerà riflettere su come proseguire con il programma terapeutico.

Sotto la lente

Oltre agli immunomodulanti e al natalizumab la SM pediatrica può essere trattata con altri farmaci?

In effetti, lo scenario sta cambiando: sono entrati in uso nuovi farmaci orali, già autorizzati per gli adulti, che al momento non sono utilizzabili in età pediatrica se non in protocolli di ricerca.

Quali sono?

Al momento già da qualche anno per gli adulti è autorizzato l'uso di fingolimod (nome commerciale Gylenia®). Saranno presto disponibili altri due farmaci, quello che si chiama BG12 (dimetil fumarato, nome commerciale Tecfidera®) e teriflunomide (nome commerciale Aubagio®). Sia l'agenzia regolatoria europea EMA (European Medicines Agency, sia FDA (Federation Drug Administration), l'agenzia americana, non permettono l'utilizzo

Bibliografia

1. Banwell B, Ghezzi A., Bar-Or A. e coll. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurology* 2007, 6:887-902
2. Banwell B, Ghezzi A., Bar-Or A e coll., citato
3. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2009, 66:54-59
4. Waubant E., Chabas D., Okuda D.T. et al Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch. Neurol.* 2009, 66:967-971
5. Chabas D., Castillo-Trivino T., Mowry E.M., et al. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology* 2008, 71:1090-1093
6. Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, Muiola L, Ghezzi A, Veggiotti P, Amato MP, Horsfield MA, Falini A, Comi G, Filippi M. Intranetwork and internetwork functional connectivity abnormalities in pediatric multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2014 Feb 7
7. Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J.Neurol.* 2006;253:720-3.
8. Gusev E, Boiko A, Bikova O. e coll. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol. Neurosurg.* 2002;104:203-7.
9. Ghezzi A, Amato MP, Gallo P. e coll. Disease modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of the ITEMS (immunomodulatory treatment of early-onset MS) study group. *Multiple sclerosis, Mult.Scler.* 2005;11:420-4.
10. Silvia N Tenenbaum, Brenda Banwell, Daniela Pohl, Lauren B Krupp, Alexey Boyko, Michael Meinel, Lorenz Lehr, Sanda Rocak, Elisabetta Verdun di Cantogno, Margaretha Stam Moraga, Angelo Ghezzi - Subcutaneous Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis: A Retrospective Study., *Journal of child neurology (Impact Factor: 1.59).* 05/2013;
11. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, et al Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci.* 2009 Jun;30(3):193-9.
12. MultScler. 2013 Jul;19(8):1106-12. doi: 10.1177/1352458512471878. Epub 2013 Feb 11. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. Ghezzi A(1), Pozzilli C, Grimaldi LM, Muiola L, Brescia-Morra V, Lugaresi A, Lus, G, Rinaldi F, Rocca MA, Trojano M, Bianchi A, Comi G, Filippi M; Italian MS Study Group.

Ragazzi con SM e genitori. Allenza per la cura

Intervista al professor Sotgiu, sull'importanza di un corretto approccio psicologico alla diagnosi di malattia
Giuseppe Gazzola

in età pediatrica di questi farmaci fino a quando non ci saranno studi in età pediatrica che ne confermino sicurezza ed efficacia.

Ci sono allora sviluppi della ricerca in ambito pediatrico per queste nuove terapie orali?

È già stato avviato a livello nazionale uno studio multicentrico per verificare profilo di efficacia e sicurezza di fingolimod nell'età pediatrica. Un altro trial partirà a breve per il BG12- dimetil fumarato. In tutti e due gli studi il farmaco orale viene valutato in riferimento a un farmaco immunomodulante somministrato al gruppo di controllo, così da non lasciare scoperto da trattamento nessuno dei ragazzi che partecipa allo studio in un periodo tanto delicato della vita. Per questo stesso motivo l'Italia non partecipa allo studio internazionale che prevede l'utilizzo di teriflunomide in età pediatrica, in quanto è basato sul confronto di con un placebo, oltre a denotare, per l'adulto, alcuni aspetti non del tutto chiariti riguardo a una possibile problematicità procreativa che potrebbe verificarsi soprattutto nelle donne. **É**



© tipsimages/Cultura Images RF

Come comunicare a una famiglia che un figlio ha la SM? Cosa accade? Come reagiscono? Quali le prime obiezioni e i bisogni più urgenti? Quali le risposte con cui possono essere accompagnati?

Ne abbiamo parlato con il professor Stefano Sotgiu, ex responsabile del Centro SM dell'Ospedale Policlinico di Sassari e oggi Direttore della Neuropsichiatria Infantile dello stesso Ospedale.

Partiamo dal momento della diagnosi, professore. Cosa succede in quel momento? Come si comporta?

Cerco sempre prima un'alleanza con i genitori, mentre comunicare la diagnosi contemporaneamente ai genitori e al ragazzo sembra meno efficace e può essere devastante. Più il ragazzo è piccolo e più la complicità dei genitori è fondamentale per iniziare bene un percorso che sarà lungo: al momento della diagnosi, il piccolo rivolge lo sguardo ai genitori, scruta la loro espres-

sione al di là di quello che dicono. Se nel volto dei genitori non vede angoscia, paura o disappunto, si tranquillizza anche lui. E si può iniziare a parlare di quello che potrà significare la SM nella sua vita.

Quanto tempo dedica a quel momento?

Una volta che ci sono tutti i dati delle analisi cliniche necessarie a una diagnosi corretta, generalmente dedico almeno un'ora e mezzo alla comunicazione della diagnosi. Cancello gli appuntamenti successivi, cerco di lasciare tutto lo spazio necessario anche a permettere ai genitori e ai ragazzi di visualizzare e mostrare ogni possibile angoscia che arrivi a galla. Cerco di permettere di porre ogni possibile domanda e di cercare un accordo sui significati di quello che sta accadendo, che potrà accadere e su come affrontare la situazione. E sempre preventivamente alla comunicazione della diagnosi ai ragazzi cerco di tranquillizzare i genitori.



Professor **Stefano Sotgiu**
Direttore Neuropsichiatria Infantile
Ospedale Policlinico di Sassari

Come si ottiene l'alleanza e la tranquillità dei genitori?

Dimostrando di essere preparati, di conoscere la malattia e la letteratura, spiegando con cura e con la massima attenzione i dati prognostici di cui disponiamo, le possibili terapie, la loro sicurezza e la loro efficacia. Senza lasciare ombre o implicite.

Non ci si spaventa se si sa subito tutto di una malattia cronica, imprevedibile e in molti casi progressiva come la SM?

La nostra esperienza dice che, provando a informare su ogni aspetto della malattia, si possono evidenziare tutte le evoluzioni positive che ci sono state per la cura di questa malattia negli ultimi anni: i miglioramenti della prognosi e nel follow up, la grande opportunità che da alcuni anni esiste di seguire con risonanza magnetica l'evoluzione della malattia senza aspettare il manifestarsi di gravi sintomi clinici. Molti genitori, alla fine, se trovano la giusta empatia 'escono' abbastanza tranquilli da questo percorso di informazione. Non di rado mi capita che alcuni, per sdrammatizzare, se ne escono con battute come: "chissà cosa pensavo che fosse, se le cose stanno come dice lei, meno male che è solo SM".

Con la diagnosi arriva la proposta di terapia? Quando?

Addirittura se già al primo esordio ci sono documentate lesioni alla risonanza magnetica che fanno pensare subito a un caso di SM, io personalmente consiglio di iniziare immediatamente il trattamento. E se i consigli sono ragionati, documentati, solidi, in genere vengono accettati dai genitori. Le terapie sono ben tollerabili.

Ma i genitori, non si preoccupano di come il ragazzo potrà per tutta la vita tollerare quei farmaci? E la risposta?

Sì, certo, è la prima delle obiezioni.

La risposta è che in questo momento preciso vale la pena iniziare a usare i farmaci che ci sono. Intanto si rallenta il decorso della malattia. Non sappiamo oggi se tra due, cinque o dieci anni la scienza non ci dia la possibilità di trovare una cura risolutiva o di scoprire completamente le cause della SM. Non ha senso preoccuparsi oggi di un futuro che non si può conoscere, mentre ha senso fare subito quello che è utile per curare il ragazzo.

Non ci sono crisi emotive, dolori, ansie, angosce di fronte a tutto questo?

I ragazzi vivono molto il momento, non riescono probabilmente a figurarsi una vita intera. A 12-14 anni nessun ragazzo ha ancora un progetto di vita su cui proiettare l'ombra lunga della malattia. Questa spensieratezza può aiutare ad affrontare la situazione del momento senza aggiungere il peso del-

la prospettiva di tutta la vita. Le paure, invece, si sviluppano spesso nei genitori. Alcuni purtroppo cambiano tutto, anche nella propria vita. Cambiano il rapporto col ragazzo, soprattutto se in famiglia hanno esperienze negative di casi di malattia. Nasce lo sconforto, la paura che la vita del ragazzo sia totalmente sovvertita. In quei casi conta agire cercando di non aggiungere nel genitore ulteriori preoccupazioni e, anzi, spiegando che ci sono farmaci che riescono a bloccare le ricadute per lunghi periodi, che esiste una riabilitazione sempre più efficace, che si sono di molto allungati i tempi per arrivare a una disabilità grave e che, anzi, è documentato come, grazie alla diagnosi precoce e alle terapie attualmente disponibili, dopo 15 anni dalla diagnosi il livello medio di disabilità misurata è ancora basso, che esistono terapie complementari e che, insomma, il mondo della SM è in continua evoluzione. Dobbiamo rassicurarli, in questo modo, che non sono abbandonati e non lo saranno mai.

Poi, però, fuori dallo studio del neuropsichiatra, il ragazzo torna a scuola. A quel punto, che succede?

L'aspetto più delicato è non fare sentire il ragazzo diverso dai compagni. Perché vive un'età di crescita, in cui conta moltissimo la relazione coi pari età. In tutti loro c'è un'insicurezza correlata all'adolescenza e la SM non deve farla esplodere. È importante, dunque, che il ragazzo percepisca di

La sclerosi multipla pediatrica Guida per i genitori

La nuova pubblicazione AISM dedicata a chi ha un figlio con SM sotto i 17 anni: per aiutare i genitori a capire meglio la patologia, come gestire i cambiamenti e i trattamenti disponibili. Nello spazio Libreria del sito www.aism.it sono disponibili in formato pdf tutte le pubblicazioni che l'Associazione edita per informare le persone con SM, i familiari e gli operatori socio-sanitari sui diversi aspetti della gestione della SM.



avere una malattia, cronica, che di tanto in tanto può dargli problemi, ma non coincide con la sua identità e non la assorbe totalmente. E che può vivere le stesse esperienze, gli stessi desideri, gli stessi progetti di tutti gli altri. Poi, ai genitori, raccomando sempre di spiegare agli insegnanti cosa sia la SM e di consigliare loro, se necessario, di lasciare cinque minuti in più al ragazzo per svolgere il tema o i problemi di matematica, senza arrivare ad avviare domande di invalidità o per l'insegnante di sostegno.

Fuori dallo studio dello specialista ci sono anche internet, i social media, il passaparola. Incidono su questa costruzione che invita all'ottimismo?

Purtroppo le crisi psicologiche più frequenti sono legate all'informazione senza controllo che i genitori possono reperire nel passaparola dei conoscenti o dei social media, dove spesso chi grida di più pensa di avere ragione, a prescindere da ogni ragione scientifica rigorosa che supporti le sue affermazioni. Se ti dicono che tuo figlio ha una malattia cronica per cui non esiste ancora una cura risolutiva sei più esposto a dare credito all'ultima novità che prometta o illuda di condurre a una guarigione rapida e semplice. In genere noi neurologi dovremmo sempre invitare a seguire le raccomandazioni e le indicazioni della scienza ufficiale, quella seria e provata, ma forse non abbiamo gli strumenti per gestire e supportare le difficoltà emotive che sono

sempre dietro l'angolo.

Tutte le crisi sono figlie dell'informazione illusoria, non di una realtà comunque impegnativa?

Sono abbastanza frequenti anche le crisi emotive che insorgono quando il bambino va incontro a una ricaduta o quando la risonanza magnetica evidenzia nuove lesioni, generando la percezione che la malattia non sia ben controllata, che sia troppo imprevedibile. Ma vedo che spesso il ragazzo sembra avere capacità di assorbire i traumi emotivi probabilmente superiori a quelle degli adulti che ha vicino. La mancanza di un progetto di vita consolidato, al contrario che nei genitori, diventa a volte un punto di forza, una disponibilità ad affrontare con libertà quello che sta accadendo.

Come vanno aiutate le famiglie a resistere a false illusioni e crisi reali?

A mio avviso, oltre alla competenza del neurologo di riferimento è fondamentale offrire sostegno psicologico ai genitori.

E questo supporto è presente nel sistema socio-sanitario dedicato alla SM?

Non conosco l'intero quadro italiano. Nel nord della Sardegna, dove vivo e lavoro, questo supporto è assolutamente assente. Non ci sono percorsi psicologici, non esiste una presa in carico parallela per i ragazzi e per i genitori; non esiste una interdisciplinarietà tra i professionisti che dovrebbero

scambiarsi le informazioni sui figli e quelle sui genitori per trovare strategie di supporto efficaci e punti di forza su cui fare leva con gli uni e con gli altri. È decisamente un punto di miglioramento per il sistema socio-sanitario di cura. Poi, a mio avviso, sarebbe importante che anche i Centri di neuropsichiatria infantile fino ai 18 anni fossero autorizzati, se in possesso delle necessarie competenze, a prescrivere i farmaci utilizzabili in età pediatrica, evitando così a ragazzi e famiglie, almeno nei primi anni, il trauma di trovarsi di fronte senza filtro prospettive poco incoraggianti.

Perché?

Prima di lavorare in neuropsichiatria lavoravo in un Centro SM per adulti. Questi Centri sono frequentati da persone che magari hanno ricevuto la diagnosi da oltre 20 anni, quando non si utilizzava la risonanza magnetica per una diagnosi precoce e non esistevano neppure le terapie immunomodulanti. Così queste persone hanno accumulato una disabilità seria che oggi difficilmente viene raggiunta. Ma i ragazzi non lo sanno e, quando sono in sala di attesa per ricevere la terapia, si proiettano in un futuro pesante che, probabilmente non sarà il loro. Sarebbe meglio, allora, che anche i Centri di neuropsichiatria, almeno uno per Regione, fossero adeguatamente formati e abilitati a prescrivere le terapie, per riuscire a prendere in cura a 360 gradi i ragazzi e i genitori. **È**

Sperimentazione animale: un dibattito acceso

Fra chi è contrario e chi è a favore, si inseriscono una politica sempre più attenta, sia a livello europeo che a livello italiano, e un panorama futuro di nuove possibilità per la ricerca

Giuseppe Gazzola

Nella società civile come nel mondo scientifico, esistono ragioni ed emozioni, motivazioni e studi contrari all'utilizzo della sperimentazione animale. Un dibattito oggi molto acceso.

Il quadro normativo

In questo percorso della scienza, si inseriscono le leggi. Oggi non è possibile sperimentare nessun farmaco sull'uomo se prima non se ne sia accuratamente verificata la sicurezza sui modelli animali di malattia di cui la scienza dispone e che continuamente aggiorna. Dall'altra parte, nel 2010 l'Unione Europea ha emanato la direttiva 2010/63/UE sulla Protezione degli animali utilizzati a fini scientifici, che riprende la precedente direttiva 86/609/EEC. La nuova direttiva, come ricorda il sito del Ministero della Salute italiano www.salute.gov.it/sperimentazione "ha come scopo ultimo quello della completa sostituzione degli animali impiegati ai fini scientifici e si propone di dare un forte impulso per una maggiore promozione nello sviluppo, nella convalida, nell'accettazione e nell'applicazione di metodi alternativi per la piena attuazione, nell'uso degli animali negli esperimenti, del principio delle tre R (Replacement, Reduction and Refinement – sostituzione con metodi alternativi di sperimentazione, riduzione del numero di animali utilizzato e miglioramento delle condizioni degli animali)". Questa direttiva è stata re-

cepita nella maggioranza degli Stati membri: l'Italia l'ha fatto con il decreto legislativo 26/2014, che in gran parte si attiene ai principi e ai criteri stabiliti dalla legge europea. La normativa italiana, però, in alcuni ambiti è più restrittiva di quanto previsto dalla direttiva UE: per esempio in Italia è ora vietato allevare cani, gatti e primati per l'utilizzo della ricerca (art.10, comma 5). Inoltre, sarà vietato l'utilizzo di animali per le ricerche sulle sostanze d'abuso (art 5, comma 2e) e sugli xenotrapianti (art. 5, comma 2d), che sono trapianti di organi da una specie a un'altra, metodi diffusi nelle cure sperimentali di patologie gravi come i tumori o nella sperimentazione di terapie che prevedono l'uso di cellule staminali. Queste restrizioni si applicheranno a decorrere dal primo gennaio 2017, a seguito della moratoria di tre anni introdotta nel decreto dal Governo (art. 42, paragrafo 1). Il Ministro della Salute, entro il 30 giugno 2016, dovrà verificare l'effettiva disponibilità di metodi alternativi (art. 42, comma 2).

I successi della sperimentazione animale per la cura dell'uomo

Grazie alla sperimentazione animale si sono veramente trovate cure che prima non si conoscevano per le malattie umane? Elisabetta Dejana, responsabile dell'Unità di ricerca sul sistema vascolare del cancro all'IFOM, Istituto per l'Oncologia Molecolare della Fondazione Italiana Ricerca sul

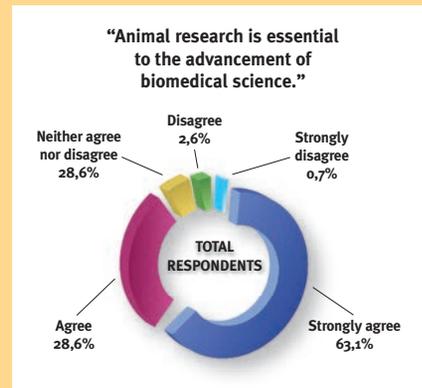
Cancro, spiega: "Grazie alla sperimentazione animale abbiamo imparato a curare l'80% delle leucemie infantili, che prima portavano i bambini a morte sicura. Abbiamo trovato le cure per diversi tumori, come quello alla mammella. La gran parte dei vaccini, a partire da quelli di Pasteur per arrivare a quelli sulla poliomielite, arrivano dalla sperimentazione animale".

Così la penicillina e gli antibiotici, che hanno salvato migliaia di vite umane. Il vaccino sull'AIDS è nato da sperimentazione animale. L'insulina con cui viene oggi curato il diabete è stata scoperta e sperimentata all'inizio sui conigli. Le cure per le patologie cardiovascolari, il trapianto cardiaco, il trapianto del rene e del fegato, tutti nascono a partire dalla sperimentazione animale. Ci sono meccanismi biocellulari di base che la natura ha conservato attraverso le diverse specie: anche se sembra difficile capire come un moscerino o un pesce possano aiutarci a capire la biologia umana, ci sono ampie similitudini di base. Ma noi ricercatori siamo i primi ad aver chiaro che nessun modello animale riproduce perfettamente ciò che accade nell'uomo e che utilizzare la sperimentazione animale non significa che non si debbano o che non si possano sviluppare metodi alternativi. Al contrario, la scienza autentica non si ferma mai e tende continuamente a superare se stessa.

Test sugli animali: per 6 medici su 10 sono essenziali

Secondo uno studio pubblicato nel 2011 dalla rivista Nature (volume 470, pag.452-453,) e condotto su un campione di 1000 ricercatori biomedici, il 70,3% degli intervistati effettuava ricerche con sperimentazione animale. Rispetto all'affermazione "la sperimentazione animale è essenziale per l'avanzamento della scienza biomedica", il 63,1% si è detto assolutamente d'accordo, il 28,6% è d'accordo, il 5% non è né d'accordo né in disaccordo. Solo il 2,6% non è d'accordo, mentre la percentuale di coloro che sono pesantemente in disaccordo è dello 0,7%.

[<http://www.nature.com/news/2011/110223/pdf/470452a.pdf>].



La situazione in Italia

In base agli ultimi dati, pubblicati in Gazzetta Ufficiale e relativi al triennio 2007-2009 (Gazzetta ufficiale della Repubblica, 5-3-2011; serie generale n°53), nel 2007 erano circa 900mila all'anno (3mila al giorno), scesi nel 2009 a 830.500 circa, gli animali utilizzati in Italia a scopi sperimentali.

Degli animali utilizzati in sperimentazione [figura 1], nel 2009 oltre il 92,45% erano ratti e topi. Al secondo posto, si collocavano gli uccelli, con il 3,83%. Una parte crescente di sperimentazione (1,8%) viene effettuata sui pesci. Come spiega Elisabetta Dejana "si usano molto i pesci zebra. Sono lunghi pochi centimetri ma presentano un indubbio vantaggio scientifico per l'osservazione, perché depositano centinaia di

uova trasparenti. Le loro larve sono molto utilizzate per osservare sviluppo e patologie dei vasi sanguigni, del sistema nervoso centrale e di quello autoimmune".

Le percentuali di utilizzo degli altri modelli animali sono tutte inferiori all'1%. Rane e rettili rappresentano lo 0,31%. Per testare farmaci attivi contro le patologie cardiovascolari vengono utilizzati i 'piccoli maiali' (0,30%), la cui vascolarizzazione rappresenta un modello molto vicino a quello del cuore umano. Lo 0,1% della sperimentazione animale si effettua su bovini, ovini e caprini. La sperimentazione sui cani è lo 0,07% del totale. Non si utilizzano mai i gatti. L'utilizzo delle scimmie rappresenta lo 0,06% del totale e, commenta la stessa Dejana, "purtroppo è insostituibile per la ricerca sull'AIDS: questo virus è arrivato all'uomo proprio dalle scimmie e non si sviluppa in nessun altro animale". Fuori da queste statistiche, va ricordato che la ricerca in vivo su animali utilizza molto la drosophila, il moscerino della frutta. Per motivi facilmente comprensibili, non se ne controlla né quantifica l'utilizzo.

Per completare questo quadro, va ricordato che in Italia, già dal 1992 (D.lgs 116/92), le regole sono più severe di quelle previste a livello comunitario. È vietato l'uso di animali randagi nei laboratori.

Dal 2008, non si possono impiegare animali nella didattica. È previsto, inoltre, che il responsabile del progetto di ricerca deb-

ba "dimostrare e documentare all'Autorità competente che non esistono metodi alternativi all'impiego degli animali". Lo stesso decreto prevede che "sarà impiegato il minor numero di animali; saranno impiegate specie animali a minor sviluppo neurologico; saranno impiegate procedure sperimentali che causano meno dolore, sofferenza, angoscia o danni durevoli; saranno preferiti gli esperimenti che offrono le maggiori probabilità di risultati soddisfacenti" www.salute.gov.it. Cani, gatti e scimmie possono essere utilizzati solo previa autorizzazione del Ministero della Salute e solo se il protocollo di ricerca dimostra che quegli esperimenti sono indispensabili e non sostituibili da altri. Vigeva da tempo anche il divieto di sperimentare sugli animali i prodotti cosmetici. Il controllo è rigoroso: ogni anno, i centri autorizzati a eseguire sperimentazioni animali (ospedali, laboratori, aziende) devono presentare relazione al Ministero e possono essere in ogni momento sottoposti a ispezioni che verifichino l'attuazione rigorosa, senza eccezioni, dei protocolli di ricerca autorizzati.

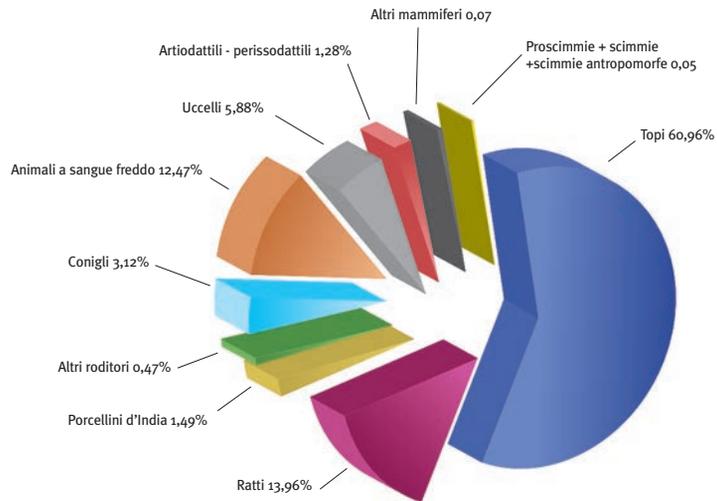
Il Rapporto del Parlamento europeo 2013

A dicembre 2013 è stata resa pubblica la 'Settima relazione sulle statistiche riguardanti il numero di animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici negli Stati membri dell'Unione europea' <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/Lex>



Professoressa **Elisabetta Dejana**
Biologa cellulare

figura 1: Categorie di animali utilizzati dagli Stati membri in percentuale



UriServ.do?uri=COM:2013:0859:FIN:IT:PDF]. Gli animali utilizzati per la ricerca scientifica nel 2011 negli stati membri sono stati 11,5 milioni, circa 500 mila in meno rispetto al dato 2008. Gli animali maggiormente utilizzati continuano a essere topi (68% circa), ratti (14%), uccelli (6%) e conigli (3%). Topi e ratti, gli animali più utilizzati nella ricerca sulle malattie neurologiche come la SM, sono le specie per cui si registra la maggiore riduzione di impiego: i ratti su cui si effettua ricerca sono diminuiti di oltre 500 000 unità; vi è stata una significativa riduzione anche nell'impiego dei topi (-122 .876).

Tra le finalità [figura 2] per cui si utilizzano animali, quella maggiormente presente riguarda gli studi biologici di base (46,5%), tra cui si colloca anche la ricerca per scoprire le cause di malattie come la SM. Gli studi tossicologici, invece, che sperimentano su animali la tossicità di sostanze poi da utilizzare in eventuali terapie o, per esempio, per l'eliminazione dell'inquinamento da petrolio fuoriuscito in mare, coprono circa l'8% delle ricerche su modelli animali.

Il numero di animali utilizzati nel 2011 per lo studio di malattie [figura 3] sia umane che animali rappresenta all'incirca il 57,5% del totale degli animali impiegati a fini sperimentali. In particolare si utilizzano gli animali da laboratorio per studiare disturbi nervosi e mentali (20,2%), cancro nell'uomo (16,8%), malattie cardiovascolari

umane (7,9%). La sperimentazione serve anche per studiare le malattie degli animali (9,19%).

Le ragioni del no

Tra le diverse posizioni «contrarie» alla sperimentazione animale c'è chi sostiene che i risultati ottenuti sugli animali non sono riproducibili sull'uomo e non aiutano né a capirne il funzionamento biologico né a curarne le malattie e chi, invece, mette piuttosto in discussione la liceità morale e culturale di questa pratica. Uno dei più illustri fautori della necessità di superare o, perlomeno, di integrare la sperimentazione animale con altri metodi è Thomas Hartung. Professore alla Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health di Baltimora, fra il 2002 e il 2008 è stato a capo del Centro europeo per la convalida dei metodi alternativi (Ecvam) della Commissione Europea. Negli USA è l'attuale direttore del CAAT (Center for Alternatives to Animal Testing). In un suo recente intervento al Senato (video integrale su www.youtube.com) Hartung ha evidenziato come «ogni metodo scientifico ha limiti intrinseci. E questo vale anche per la sperimentazione animale. Se è vero, per esempio, che gli animali più utilizzati in ricerca sono ratti e topi, bisogna ricordare che la predittività interspecifica di ratti e topi per l'uomo è di circa il 43%. Più del 50% delle medicine sono anticorpi per l'uomo e non funzionano sugli ani-

mali. E viceversa ci sono sostanze che hanno effetti dannosi e non funzionano sugli animali ma sono efficaci per l'uomo. L'esempio più classico è quello della comune aspirina, che fu scoperta a fine '800. Oggi non supererebbe mai la fase della sperimentazione animale, perché provoca malformazioni sugli embrioni in moltissimi animali. Eppure serve a curare l'uomo». Oggi arrivare a un nuovo farmaco costa svariati milioni di dollari e chiede moltissimo tempo. Paradossalmente, secondo Hartung, se la sperimentazione animale talora fallisce i propri obiettivi è perché non si sperimenta abbastanza quella sostanza sull'animale, per una questione di tempi e costi: «se quadruplicassimo il numero degli animali utilizzati, allora aumenterebbe di molto la positività dei risultati che si ottengono per le sostanze testate». Hartung, che si occupa in particolare di tossicologia, ossia di studi per evidenziare la potenziale tossicità delle sostanze chimiche per l'uomo, ha ricordato che, a oggi, sono già stati validati circa 50 metodi 'alternativi' per confermare o smentire la possibile tossicità delle sostanze chimiche da utilizzare nell'uomo. Con un'avvertenza: «nessun metodo è perfetto. Come la sperimentazione animale ha limiti di predittività, così questi metodi non sono assoluti. Bisognerà continuare a combinare metodi diversi per arrivare a soluzioni efficaci in tempi accettabili».

Sperimentazione animale: perché sì. Una conversazione con Roberto Furlan



Per approfondire le «ragioni del sì» abbiamo intervistato Roberto Furlan, capogruppo dell'Unità di Neuroimmunologia clinica dell'Istituto scientifico San Raffaele di Milano. Furlan effettua ricerca di base da oltre 30 anni ed è membro del Comitato Scientifico della Fondazione di AISM.

Perché da 30 anni lei utilizza la sperimentazione animale nella sua attività di ricerca?

Ritengo ancora valide le risposte che io stesso, giovane studente, chiesi a uno dei miei primi docenti, all'Istituto Mario Negri di Milano. Quel medico riteneva che fosse lecito sperimentare sugli animali, se lo scopo era curare malattie e salvare vite umane. E sosteneva che la sperimentazione animale non costituisse di principio nulla di radicalmente diverso dall'uso che la società fa degli animali anche in altri campi, come l'alimentazione. Inoltre giudicava che le alternative rispetto alla sperimentazione animale non fossero eticamente sostenibili, come nel caso di chi proponeva di sperimentare direttamente su esseri umani, oppure che fossero inadeguate allo scopo, come nel caso della sperimentazione in vitro su colture cellulari troppo semplici rispetto alla complessità che caratterizza gli esseri viventi.

Con quali criteri utilizzate questa sperimentazione?

Come chiedono le normative, viene garantito il massimo rispetto possibile dell'animale. Ci si impegna ad evitare sprechi inutili di vite, a non sottoporre nessun anima-

le a sofferenze che non siano alleviate al massimo con anestesie o trattamenti antidolorifici. A volte, ci sono aspetti paradossali: nessuna persona con SM che si auto-somministra l'interferone ricorre all'anestesia, ma noi siamo obbligati ad anestetizzare ogni topolino cui pratichiamo un'iniezione. A nessun bambino vaccinato viene subito dato un antidolorifico: noi lo dobbiamo sempre fare in laboratorio per i topolini. E, nel frattempo, la città di Milano ha una popolazione di cinque milioni di ratti e ne elimina ogni anno 2,5 milioni con la derattizzazione.

Al di là dei paradossi, la ricerca che passa per la sperimentazione animale ha prodotto successi per la cura della SM?

Proprio in questa malattia negli ultimi 15 anni c'è stata una vera e propria rivoluzione terapeutica: a parte alcune forme di tumore, non c'è alcuna malattia al mondo per la quale si sia verificato un progresso così clamoroso delle terapie disponibili. Interferone, copaxone, natalizumab, fingolimod e fumarato, come le nuove terapie in approvazione, vengono tutte dalla sperimentazione animale, perché così vogliono le normative vigenti. E queste cure hanno nettamente migliorato la vita delle persone cui viene diagnosticata la SM.

Perché quello che si scopre sul modello animale di malattia non necessariamente vale per l'uomo?

Nessun modello è mai identico alla realtà che rappresenta, per definizione. La parola 'modello' è il diminutivo del latino 'modus' e 'in piccola misura'. Storicamente il 'modulus' veniva utilizzato nelle botteghe artigiane che utilizzavano i modellini di legno del corpo umano per insegnare le tecniche di pittura. Nel nostro caso, è evidente che il topo non è l'uomo. È però vero che gli esseri umani condividono con i topi circa il 92% del patrimonio genetico: non si può negare che ci sia una somiglianza forte, a livello genetico, e che ci sia una conservazione fortissima di geni e meccanismi che agiscono nell'uomo come nel topo.

Perché proprio l'EAE dei topi è diventata il

modello animale di SM? Come si è arrivati a identificarla?

La prima scoperta del meccanismo dell'attacco autoimmune che può scatenarsi nel sistema nervoso dell'uomo è dovuta alle conseguenze del vaccino antirabbico. Quel vaccino, messo a punto da Pasteur sui conigli, una volta diffuso su larga scala iniziò a produrre su diverse persone quelli che, inizialmente, vennero ritenuti accidenti neuro-paralizzanti e che poi si scoprirono essere frutto di un attacco del sistema immunitario verso la mielina. Negli anni '40, poi, studiando le malattie autoimmuni negli animali si scoprì l'EAE, encefalomielite autoimmune sperimentale. Nello stesso periodo si iniziò a ipotizzare che la SM, nota dai tempi di Charcot, potesse essere una malattia di origine autoimmune e così l'EAE fu assunta come modello animale della sclerosi multipla.

Dal passato al futuro: al di là delle normative, il mondo scientifico potrebbe ridurre e insieme rendere più efficace il proprio utilizzo della sperimentazione animale?

Certo, occorrerebbe che il mondo scientifico stesso immettesse una competitività virtuosa sulla sperimentazione, in cui la sfida diventa dichiarare il numero di animali sacrificati e dimostrare che si è ottenuto il massimo di informazione col minor numero di vite sacrificate.

Come si può fare nel caso della ricerca sulla SM?

David Baker e Sandra Amor, due eminenti esponenti della UK MS Society, l'Associazione inglese della SM, negli anni scorsi hanno effettuato un'indagine molto severa sull'uso dell'EAE nella letteratura scientifica degli ultimi dieci anni, scoprendone un utilizzo erroneo molto diffuso. Per questo hanno messo a punto una proposta di Linee Guida utili a massimizzare l'informazione scientifica che si può estrarre da un esperimento sulla EAE, così da non sprecare inutilmente gli animali che si studiano. Penso che le riviste internazionali dovrebbero pubblicare solo studi che dimostrino di seguire queste Linee Guida.

Sperimentazione animale: perché no.

Una conversazione con Massimo Filippi

La critica alla sperimentazione animale ha tra le sue voci più nitide e riconosciute quella di Massimo Filippi, Professore associato di Neurologia presso l'Università Vita e Salute dell'Istituto San Raffaele di Milano, dove è responsabile dell'Unità di Neuroimaging Quantitativo, ed Editor-in-Chief della rivista scientifica internazionale *Journal of Neurology*. Da diversi anni il Professor Filippi è impegnato nello studio dei meccanismi attraverso cui la SM causa disabilità irreversibile con risultati scientifici che lo hanno collocato tra i primi ricercatori al mondo in questo ambito.

“La domanda corretta da porsi sulla sperimentazione animale – afferma Filippi – non è se essa sia utile, bensì se sia lecita. Dal punto di vista del paradigma darwiniano è del tutto plausibile che quanto si osserva nell'animale abbia una qualche corrispondenza con quanto avviene nell'uomo. Ma, sempre nell'ambito di questa stessa prospettiva, è altrettanto evidente che gli animali sono in grado di provare piacere e dolore e che posseggono una vita mentale qualitativamente non diversa dalla nostra. Allora, sulla base di quali ragioni ci arroghiamo il diritto di gestire completamente e fin nei più minimi dettagli le loro vite e di decidere il momento della loro morte? Forse, sul fatto che siamo più forti di loro? Non dovremmo cominciare a pensare, visti gli orrori che hanno costellato e continuano a costellare la storia, che non tutto quello che si può fare vada necessariamente fatto? E, certamente, non è molto razionale affermare che la sperimentazione animale sia accettabile in quanto gran parte della società continua ad alimentarsi delle carni dei non umani o perché nelle nostre città si conducono campagne di derattizzazione. O vogliamo forse affermare, rimanendo credibili, che una serie di errori tragici legittima la possibilità di compierne altri?”.

Se la questione è etica o politica, come spiega la scelta del mondo scientifico di utilizzare la sperimentazione animale?

Innanzitutto, direi che non esiste un ‘mondo scientifico’ o la ‘Scienza’ con la esse maiuscola, sorta di invarianti universali immutabili nel tempo e nello spazio: l'impre-

sa scientifica non cresce sugli alberi ma è in stretta relazione biunivoca con quanto accade a livello politico, culturale, economico, sociale, ecc. Claude Bernard, a metà '800, ritenne che non fosse possibile fare della medicina scientifica senza passare per la sperimentazione animale. A ben guardare, la posizione di Claude Bernard e di tutti i suoi seguaci è quella di pensare che sia possibile fare scienza solo attraverso un interminabile smontaggio dei corpi. Ci si dovrebbe allora chiedere se sia un caso che nello stesso breve lasso di tempo si svilupparono anche i processi tipici del capitalismo moderno, lo smembramento delle mansioni e dei tempi lavorativi, le catene di montaggio e quelle di smontaggio per la produzione della ‘carne’. E, non molto tempo dopo i campi di concentramento, dove lo smontaggio dei corpi raggiunse la sua più drammatica apoteosi. La ‘scienza’ non nasce nel vuoto, ma in sinergia con precise scelte politiche e determinati processi storici e valutazioni morali.

Se la società decidesse di abolire la sperimentazione animale come si troverebbero le cure ancora sconosciute?

Un evento epocale come quello dell'abolizione della sperimentazione animale, così radicata nel cuore delle nostre visioni sociopolitiche, non potrà mai verificarsi nel corso di una sola notte! Se anche si decidesse già da domani mattina di cominciare a pensare ad una legislazione – che, tra l'altro, dovrebbe avere valore per tutti gli Stati – che intendesse abolire la sperimentazione animale, ci vorrebbe comunque – e purtroppo, aggiungo io – un tempo molto lungo per promulgarla e perché diventi realmente operativa. Nel secolo scorso, ad esempio, il razzismo è stato abolito negli Stati Uniti – dopo un travaglio storico durato almeno diversi decenni –, ma ciò non ha comportato l'abolizione dell'apartheid o della mentalità razzista che è tuttora presente in molti ambiti della nostra società. Il problema allora non è trovarsi impreparati di fronte a questa decisione, ma cominciare a prepararsi a una transizione che pare ormai essere ritenuta

necessaria anche da chi sostiene oggi la sperimentazione animale. Se il cambiamento è inevitabile, a un certo punto bisognerà pur cominciare a metterlo in atto, iniziando da un ripensamento di che cosa sia la scienza e di ciò che può o non può fare. Non riesco a credere che l'impresa scientifica che è riuscita a “vedere” il bosone di Higgs – la cosiddetta “particella di Dio”, per intenderci! – e a lanciare satelliti oltre il sistema solare non possa, se realmente lo volesse, innovare un metodo di ricerca nato e consolidato quasi due secoli fa.

Le persone con SM, in particolare, cosa perderebbero se non si potesse più fare ricerca sui modelli animali di malattia?

Non perderebbero nulla. Come detto, un processo storico, scientifico e culturale come quello che qui ci si auspica non si sviluppa dall'oggi al domani. In questa fase, la ricerca avrebbe tempo e modo per sviluppare altri metodi che magari potrebbero anche rivelarsi più efficaci di quello esistente, che sta assumendo i tratti religiosi del dogma. Di questi fa parte l'idea antiquata e magica secondo cui un giorno si potranno curare tutte le malattie e magari raggiungere l'immortalità. La scienza deve abbandonare la hybris che ancora la caratterizza. Detto altrimenti, l'idea secondo cui sarebbe possibile prendere in considerazione la liceità della sperimentazione animale quando e solo quando tutte le malattie fossero curabili, corrisponde a sostenere che l'attuale paradigma è indiscutibile e immutabile; che è un dogma, appunto. **Può proporci esempi di ricerca sulla SM che già oggi prescindono dalla sperimentazione animale e migliorano la qualità di vita?** Personalmente – e questo vale per molti altri – è da trent'anni che faccio ricerca nell'ambito della SM, con risultati non disprezzabili, senza aver mai ‘sacrificato’ un solo animale. In fondo, anche la maggioranza dei progetti di ricerca sostenuti dalla FISM non prevede l'utilizzo di animali. E la ricerca della FISM non ha forse migliorato la qualità di vita delle persone ammalate?

figura 2: Finalità degli esperimenti

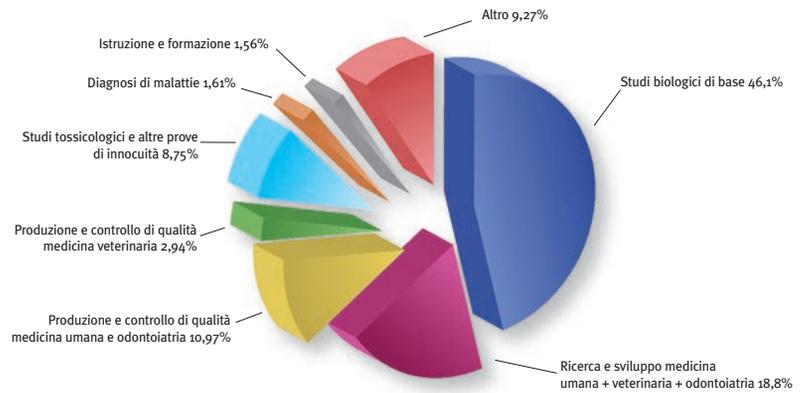
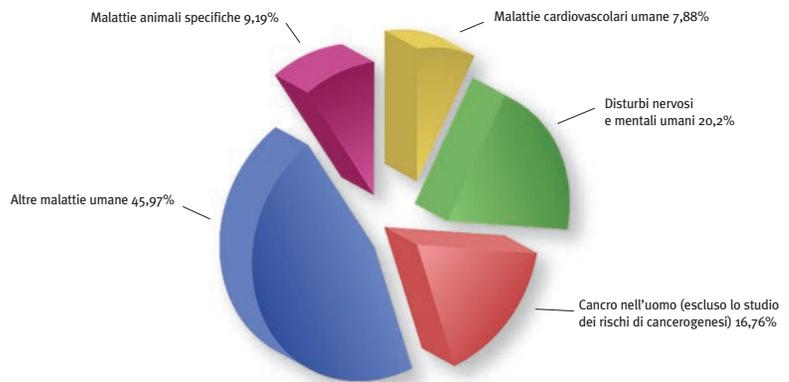


figura 3: Percentuale di animali utilizzati per lo studio di malattie



Quali altri metodi?

Uno sguardo di prospettiva.

Se non si utilizzasse più la sperimentazione scientifica sugli animali, in quale altro modo si potrebbe fare ricerca per scoprire i meccanismi biologici patologici che ancora rimangono oscuri e identificare le cure che mancano per malattie molto gravi? Ci sono veramente e, nel caso, quali sono i metodi "alternativi"?

In generale, chi sostiene che vi sia la possibilità di utilizzare «altri test» che non facciano uso di animali propone tre categorie di strumenti: test in vitro, in silico (modelli computerizzati dell'organismo umano), ricerche effettuate direttamente su tessuti o volontari umani.

Nel primo caso, per esempio, si cita il metodo chiamato «human on chip», grazie al quale sono stati creati chip che contengono cellule staminali umane coltivate per imitare la struttura e la funzione degli organi umani e dei sistemi di organi. Secondo i sostenitori di questo metodo, i chip possono essere utilizzati al posto degli animali nella ricerca sull'origine delle malattie così come nei test di tossicità, e hanno dimostrato di replicare la fisiologia umana, le malattie e le risposte farmacologiche con migliore precisione rispetto ai modelli animali attualmente utilizzati.

Per i metodi «in silico», i ricercatori hanno sviluppato una vasta gamma di sofisticati modelli computerizzati che simulano la biologia umana e la progressione di svi-

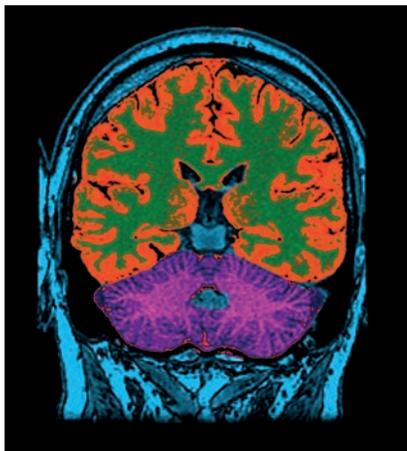
luppo delle malattie.

La ricerca condotta direttamente sull'uomo, invece, viene effettuata con una tecnica di 'microdosing', ossia di dosaggio infinitesimale di una sostanza potenzialmente terapeutica, aumentando progressivamente le dosi se la terapia sperimentale si rivela sicura ed efficace. Infine, è possibile effettuare studi su tessuti umani donati da pazienti alla loro morte: già dal 1998, per esempio, anche AISM ha contribuito alla costituzione della 'Banca dei Tessuti' presso la Clinica Neurologica di Genova, con l'obiettivo di conservare in un'apposita struttura a disposizione dei ricercatori il tessuto nervoso donato da persone con SM. Sono 8 i tessuti cerebrali conservati nella banca oltre a centinaia di campioni di siero e liquor (fluido che protegge il sistema nervoso centrale). Diversi studi in ambiti vari (immunologico, genetico) avviati grazie al materiale proveniente dalla

banca, sono stati pubblicati e comunicati nell'ambito di convegni internazionali (su questi vedi www.aism.it) [1].

Sperimentazione animale e SM: la ricerca AISM

Già dal 1998, anno in cui ha costituito la propria Fondazione a sostegno della ricerca sulla SM, l'Associazione esige che tutte le richieste di finanziamento per la ricerca che utilizzano animali includano una specifica giustificazione e indichino le modalità per l'eventuale uso di animali da laboratorio. Ugualmente AISM e i suoi ricercatori sono da anni impegnati a realizzare il programma insito nelle citate '3R', ossia a impiegare in maniera responsabile gli animali nella ricerca riducendo al minimo degli animali utilizzati ('Reduction') senza perdere l'accuratezza dei risultati, cercando il miglioramento continuo delle tecnologie di sperimentazione per limitare la



© tipsimages/Oredia

I risultati ottenuti tramite le neuroimmagini sono fondamentali per la diagnosi precoce e indispensabili per comprendere i meccanismi del danno cerebrale e la progressione di disabilità

sofferenza dell'animale ('Refinement'), sostituendo la sperimentazione animale ogni qualvolta la moderna tecnologia consente altre strade ('Replacement').

L'Associazione dunque è particolarmente attenta, in base ai criteri di assegnazione previsti dall'annuale Bando di ricerca, a finanziare solo pochi studi che utilizzino sperimentazione animale, solo quando le normative e Linee Guida internazionali sono rispettate e solamente quando non se possa fare a meno.

Sono attualmente 77 i progetti finanziati da AISM ancora in corso, per un investimento totale di circa 9,2 milioni di euro. Di questi 77 progetti, circa il 35%, per un costo complessivo di circa 2,5 milioni, utilizza sperimentazione animale su roditori. Tra le ricerche sostenute da AISM che si sono basate sulla sperimentazione animale i casi probabilmente più noti riguardano la ricerca per terapie con cellule staminali: il progetto MESEMS, primo trial internazionale che sperimenta direttamente su 160 pazienti la sicurezza di un trattamento con staminali mesenchimali, non sarebbe mai nato senza l'utilizzo iniziale di sperimentazione animale. Nel 2013 un altro progetto targato AISM,

pubblicato su Nature e realizzato dai ricercatori dell'Istituto di Neurologia sperimentale (INSpe) dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, coordinati da Gianvito Martino, ha dimostrato su modelli animali la capacità delle cellule della pelle di essere trasformate in cellule staminali del cervello, con un potenziale terapeutico importante in malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale come la sclerosi multipla [1].

Importanti successi della ricerca italiana sostenuta da AISM anche per l'introduzione nella clinica del trapianto di cellule staminali ematopoietiche per i casi più aggressivi di malattia [2].

Non bisogna dimenticare, in ogni caso, che il 65% della ricerca finanziata da AISM sulla SM non utilizza sperimenta-

zione animale. Per esempio, possiamo ricordare la ricerca genetica e quella che utilizza le nuove tecnologie di risonanza magnetica, per la cui diffusione in Italia l'Associazione ha svolto un ruolo propulsivo e investito notevoli risorse. I risultati ottenuti tramite le neuro immagini sono fondamentali per la diagnosi precoce e indispensabili per comprendere i meccanismi del danno cerebrale e la progressione di disabilità. Altrettanto decisiva risulta, oggi, la ricerca in riabilitazione, su cui AISM investe in modo particolare negli ultimi anni.

E AISM, inoltre, ha già iniziato a farsi promotrice di percorsi finalizzati a identificare nuovi metodi di sperimentazione non animale che possono essere implementati per la ricerca futura. **È**

Bibliografia

1. NATURE COMMUNICATIONS – OTTOBRE 2013, iPSC-derived neural precursors exert a neuroprotective role in immune-mediated demyelination via the secretion of LIF. C. Laterza, A. Merlini, D. De Feo, F. Ruffini, R. Menon, M. Onorati, E. Fredrickx, L. Muzio, A. Lombardo, G. Comi,

A. Quattrini, C. Taveggia, C. Farina, E. Cattaneo & G. Martino

2. MultScler. 2012 Jun;18(6):835-42, Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre

experience. Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato MP, Capello E, Curro D, Uccelli A, Bertolotto A, Gasperini C, Lugaresi A, Merelli E, Meucci G, Motti L, Tola MR, Scarpini E, Repice AM, Massacesi L, Saccardi R; Italian BMT Study Group

Sul sito della Commissione Europea, alla pagina del 'Joint Research Center, Institute for Health and Consumer Protection', si possono trovare in inglese, a cura dell'ECVAM (European Center for Validation of Alternative Methods), quali sono le tecniche che al momento sono state messe a punto, le domande più frequenti sull'argomento e le risposte che vengono fornite [http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/eurl-ecvam/faqs_animal_testing_2013].

Il Congresso FISM 2014

Una ricerca che parte dai bisogni delle persone e diventa vero strumento di advocacy. Così i progetti finanziati raccontano l'Associazione che ha appena promulgato la Carta dei Diritti delle persone con SM
a cura della redazione



“**D**Di cosa hanno bisogno le persone con SM? Cosa domandano alla ricerca?” La domanda posta dal professor Giancarlo Mancardi, Presidente del Comitato scientifico AISM, introducendo i lavori del Congresso della Fondazione AISM (Roma, 28-29 maggio), alla presenza di circa 300 ricercatori scientifici, mette in evidenza come, prima di ogni finanziamento e di ogni pubblicazione, lavori perché la ricerca parta dagli interrogativi, le attese e i bisogni di chi ha la SM.

Paola Zaratin, Direttore Ricerca Scientifica FISM, nell'Introduzione al 'Compendio 2014' della ricerca finanziata da AISM, evidenzia che le persone con SM 'hanno diritto di accesso' a una scienza rigorosa, sicura, nitida, che dia a ciascuno risposte personalizzate. In questo orizzonte trova pieno significato il titolo stesso del Congresso: 'Dalla parte della persona con sclerosi multipla: la ricerca come strumento di advocacy'. Vuol dire che la 'ricerca' promossa, indirizzata e finanziata da AISM è 'schierata' ed è il primo 'supporto attivo' che fa valere le ragioni e i desideri delle persone con SM. E ci riesce proprio perché è una ricerca rigorosa, eccellente nel suo individuare evidenze che incidono sulla loro vita già oggi e che stanno contribuendo a trovare una cura risolutiva per la malattia. In fondo, come ha ricordato la senatrice Elena Cattaneo, intervenuta con 'magistrale passione' durante il Congresso, "fare scienza non è solo pubblicare su

ottime riviste, ma prima ancora è il comportamento proprio di chi nel mondo si mette a disposizione con dignità delle persone che soffrono. La scienza deve recuperare il suo ruolo di vedetta sociale e la sua natura etica, che mette la responsabilità e il dovere verso l'altro prima della propria stessa affermazione e prima di ogni privilegio che valga per qualcuno ma non per tutti”.

I progetti presentati

Al Congresso sono state presentate 50 relazioni sui progetti di ricerca FISM conclusi, anche se non ancora pubblicati, sullo sviluppo dei Progetti Speciali attualmente finanziati e 50 poster scientifici.

Fra i 'Progetti Speciali', attraverso i quali AISM sostiene e promuove percorsi di ricerca innovativi, su specifiche aree ritenute di particolare interesse e urgenza, con studi triennali e la compartecipazione e collaborazione di diversi centri di eccellenza nazio-

nali o internazionali, è stato presentato il nuovo 'Progetto INNI- Italian Network of NeuroImaging', coordinato dal professor Massimo Filippi (Milano, San Raffaele). Il Progetto INNI sta per realizzare la prima e più vasta banca dati di immagini di risonanza magnetica sulla SM: entro l'estate dovrebbe essere 'popolato' con i dati di circa 1.000-1.500 pazienti a cura dei 4 Centri promotori, operanti a Milano, Siena, Roma e Napoli, con i gruppi condotti dallo stesso Filippi, dal professor Nicola De Stefano (Università degli Studi di Siena), dalla professoressa Patrizia Pantano (Università La Sapienza, Roma) e dal professor Massimo Tedeschi (Il Università di Napoli). La banca dati sarà aperta a tutti i Centri che sceglieranno di utilizzare il protocollo di acquisizione, refertazione e analisi dei dati recentemente pubblicato[1]. Consentiirà, per esempio, di effettuare studi per individuare fattori di risonanza magnetica in grado di predire l'evoluzione di malattia in termini di accumulo di disa-

Carta dei Diritti delle persone con SM

“Di cosa hanno bisogno le persone con SM? Cosa domandano alla ricerca?”

Anche a questa domanda risponde la Carta dei Diritti delle persone con SM che AISM ha presentato in occasione del Congresso FISM. La persona con SM chiede prima di tutto l'accesso alla ricerca scientifica di qualità, che è 'lo strumento' per eccellenza a disposizione delle persone con SM per incidere sulla 'storia' di questa malattia, quindi per garantire un altro diritto, il diritto alla salute e con questo tutti gli altri.

La Carta dei Diritti declina i valori e i principi universali contenuti nelle carte internazionali; nelle carte dei diritti fondamentali; nella Costituzione, rendendoli vivi, attuali e urgenti rispetto alla condizione della persona con SM.

7 punti che esprimono i diritti che le persone con SM rivendicano a gran voce: salute, ricerca, lavoro, informazione, autodeterminazione, inclusione e partecipazione attiva.

Con la Carta dei Diritti si vogliono costruire e consolidare relazioni e alleanze fra le stesse persone con SM, unite da un vincolo comune di determinazione, familiari, caregiver, volontari, operatori socio-sanitari, ricercatori, istituzioni, donatori e sostenitori, collettività e media.

È un'opportunità importante per il presente e il futuro di tutte le persone con sclerosi multipla, un importante punto di partenza che è già stato sottoscritto da 26mila persone: ministri, sottosegretari, sindaci, presidenti e assessori regionali, ricercatori, persone con SM, familiari, operatori sociali e sanitari, testimonial, ...

Firma anche tu!

www.aism.it



1. Diritto alla Salute Tutte le persone con SM hanno diritto a cure adeguate in ogni fase della malattia e ad essere sempre al centro delle scelte di salute che le riguardano: a una diagnosi tempestiva, alla terapia personalizzata con i farmaci innovativi specifici, al sostegno psicologico, alla riabilitazione, alle terapie sintomatiche, al supporto sociale, con un approccio interdisciplinare e risposte integrate sociosanitarie.

2. Diritto alla Ricerca Tutte le persone con SM hanno diritto a una ricerca scientifica rigorosa, innovativa e di eccellenza, orientata a scoprire le cause, comprendere i meccanismi di progressione e le potenzialità di riparazione del danno, individuare e valutare i possibili trattamenti specifici, con ricadute concrete per una vita di qualità in ogni fase della malattia.

3. Diritto all'Autodeterminazione Tutte le persone con SM hanno diritto di scegliere liberamente e autonomamente per realizzare il proprio progetto di vita, con garanzia di pari opportunità e eguaglianza sostanziale, sostenute nel diritto alla vita indipendente anche in caso di più gravi limitazioni determinate dalla malattia.

4. Diritto all'Inclusione Tutte le persone con SM hanno diritto alla piena inclusione in ogni momento e luogo e in condizioni di effettiva equità, superando ogni forma di discriminazione e rimuovendo ogni ostacolo che sia di impedimento, con particolare attenzione alle condizioni di donna con SM, di gravità della malattia, di famiglia coinvolta nella SM.

5. Diritto al Lavoro Tutte le persone con SM hanno il diritto e il dovere di essere parte attiva della società, con pieno accesso al mondo del lavoro sin da giovani e con il mantenimento dell'occupazione anche al variare delle condizioni determinate dall'evoluzione discontinua della malattia.

6. Diritto all'Informazione Tutte le persone coinvolte dalla SM hanno diritto in ogni fase di vita e di malattia ad una informazione corretta, chiara, completa e tempestiva sulla sclerosi multipla nel suo complesso, sulle scelte di cura, sulla qualità delle risposte, sui propri diritti e opportunità, per esercitare con consapevolezza il diritto all'autodeterminazione.

7. Diritto alla Partecipazione Attiva Tutte le persone con SM hanno il diritto ed il dovere di partecipare ai processi decisionali inerenti le politiche e i programmi che le riguardano, sia come singoli che nelle formazioni sociali dove trovano voce ed espressione i bisogni individuali e le aspirazioni collettive.

bilità locomotoria o di deficit cognitivi, per indirizzare ciascun paziente al trattamento più idoneo.

Antonio Uccelli (Università di Genova) e Gianvito Martino hanno poi fatto il punto delle ricerche finanziate dall'Associazione sulle cellule staminali. Due le novità emerse. Il Progetto MESEMS coordinato dal Professor Antonio Uccelli (Università di Genova), primo trial internazionale di fase II per la sperimentazione di una terapia sui pazienti, ne ha sinora arruolato 75 sui 160 previsti. 20 persone hanno concluso entrambe le fasi previste dallo studio randomizzato in cieco, ricevendo sia il trattamento in sperimentazione (6 mesi) sia quello con placebo (6 mesi): nessuno di loro ha evidenziato gravi effetti collaterali. Per gli studi sulle staminali neurali adulte, coordinati dal professor Gianvito Martino (Università Vita e Salute, San Raffaele, Milano), recentemente è stato raggiunto un accordo con una struttura no-profit autorizzata dall'AlFA alla produzione di cellule staminali utilizzabili nella sperimentazione sull'uomo. Si tratta del Laboratorio di Terapia Cellulare 'Stefano Verri' dell'Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza. Il gruppo di Martino negli ultimi mesi ha concluso positivamente i test di tossicità delle linee cellulari di staminali neurali che intende utilizzare, completando anche il trasferimento tecnologico della procedura al laboratorio destinato alla loro produzione.

Maria Pia Abbracchio (Università degli Studi di Milano) e Carla Taveggia hanno fatto

il punto sui rispettivi Progetti speciali relativi al 'recettore GPR17' e alla 'secretasi TACE', candidati a diventare target di nuove terapie rimielinizzanti. Diego Centonze ha parlato del progetto Speciale di cui è responsabile sulla neuroriabilitazione. Il progetto triennale sta studiando anzitutto metodiche di stimolazione cerebrale non invasiva e ripetitiva per il trattamento della spasticità e di altri sintomi. In secondo luogo i ricercatori stanno valutando se e come queste metodiche consentono di identificare marcatori neurofisiologici della progressione di malattia. Infine, in ottica di personalizzazione, sono impegnati a verificare se sia possibile con i dati a disposizione predire l'evoluzione di malattia e la risposta al trattamento riabilitativo nei diversi tipi di pazienti.

Infine Filippo Martinelli Boneschi ha esposto la sintesi dei percorsi di ricerca legati a 'Immuno Chip' importante progetto internazionale di ricerca per l'individuazione dei fattori di rischio genetico nella SM e il loro possibile utilizzo nell'orizzonte della medicina personalizzata.

"Dal 2007 a oggi – ha ricordato il ricercatore – siamo passati da 2 a 110 varianti genetiche correlate al rischio di sviluppare la SM". Un passo importantissimo sulla via della scoperta delle cause della malattia, ma non ancora decisivo. Come, infatti, ha spiegato lo stesso Martinelli Boneschi "si ritiene che la conoscenza di queste varianti aiuti a spiegare solo il 17% della ereditabilità

della malattia: per arrivare a spiegare il 100% dobbiamo trovare tutte le varianti genetiche implicate nel rischio di SM. Poiché, sinora, si sono studiate le varianti comuni nella popolazione generale, devono esserci altre varianti nel genoma che hanno bassa frequenza o sono rare nella popolazione generale (sotto il 5% di frequenza), ma per le quali si può ipotizzare un ruolo maggiore".

A cosa serve, per le persone con SM, questo immenso lavoro di analisi genetica?

Nei casi in cui si può definire un aumentato rischio di malattia legato al patrimonio genetico, come accade per esempio quando genitori con SM che abbiano generato gemelli omozigoti[2], si può consigliare di ridurre il più possibile l'impatto dei fattori di rischio ambientale, adottando gli opportuni stili di vita con una corretta esposizione alla vitamina D, una corretta alimentazione ed evitando l'esposizione al fumo.

Una seconda possibile applicazione degli studi genetici conduce alla medicina personalizzata e, in particolare, alla farmacogenomica. L'ipotesi da cui i ricercatori partono è che la presenza o meno di certi fattori genetici nei pazienti di SM possa indicare coloro che risponderanno meglio a certi tipi di trattamenti. Uno studio coordinato dallo stesso Martinelli Boneschi, per esempio[3], ha evidenziato come gli individui portatori di una variante genetica denominata SLC9A9[4], che è uno scambiatore sodio-idrogeno, sembrano rispondere me-



© tipsimages/ImageSource

IN-DEEP, sviluppa un modello informativo utile alle persone con SM per prendere decisioni consapevoli e condivise rispetto ai trattamenti terapeutici

glio di altri al trattamento con interferone. Anche se non possiamo in alcun modo, oggi, pensare a un'applicazione nella pratica clinica di questa informazione, se si riuscisse progressivamente a individuare quali gruppi di individui dotati di un certo patrimonio genetico rispondono meglio a un certo farmaco, anche grazie a queste informazioni si potrà alla fine indirizzare ogni paziente al trattamento giusto nel momento giusto, evitando di sottoporlo a trattamenti che su di lui non possono avere efficacia.

I progetti per la qualità di vita

I filoni della ricerca AISM rappresentano e danno concretezza alle risposte attese dalle persone con SM: quelle sulla classificazione e diagnosi, sulla patogenesi e sui fattori di rischio della malattia, sulla messa a punto di nuovi trattamenti e sulla neuro-riabilitazione. Non per ultima, la 'qualità della vita'. Proprio in questa direzione vanno i progetti di Graziella Filippini, ricercatrice presso l'Istituto Besta di Milano e Marta Bassi, psicologa e ricercatrice all'Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche e cliniche Luigi Sacco.

Il progetto IN-DEEP, finanziato con il Bando 2010 per un periodo di tre anni e l'ammon-

tare di 110 mila euro appena pubblicato [5], di Graziella Filippini – 'Integrating and Deriving Evidence, Experiences, Preferences' – sviluppa un modello informativo utile alle persone con SM per prendere decisioni consapevoli e condivise rispetto ai trattamenti terapeutici. Per costruirlo, Filippini e il suo gruppo hanno 'integrato le esperienze e le preferenze' delle persone con SM con 'i risultati (le evidenze) della ricerca scientifica': IN-DEEP consente alle persone di acquisire informazioni, competenze e strumenti per capire i risultati della scienza e la qualità delle informazioni che sono reperibili soprattutto in rete; vuole mettere ogni persona con SM nelle condizioni di andare dal proprio neurologo, confrontarsi con consapevolezza e co-

gnizione di causa e prendere insieme la migliore decisione possibile per la propria cura e qualità di vita.

Lo studio pilota di Marta Bassi, invece, finanziato con Bando FISM 2011 per l'ammontare di 30.000 euro, e che ha coinvolto 71 persone con SM, 71 caregiver familiari e 26 operatori sanitari reclutati in 7 Centri SM italiani, aveva l'intento di fornire per la prima volta nella ricerca sulla SM una visione integrata del benessere percepito sia dalle persone con SM che dai loro caregiver e dagli operatori sanitari, ha lo scopo di declinare tutte le informazioni raccolte in un protocollo di intervento psicologico che sia in grado di standardizzare i punti-chiave riconosciuti dai pazienti ma anche dai caregiver e dai professional. **È**

Bibliografia

1. Filippi M, Rocca MA, Bastianello S, Comi G, Gallo P, Gallucci M, Ghezzi A, Marrosu MG, Minonzi G, Pantano P, Pozzilli C, Tedeschi G, Trojano M, Falini A, De Stefano N. Guidelines from The Italian Neurological and Neuroradiological Societies for the use of magnetic resonance imaging in daily life clinical practice of multiple sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2013 Dec;34(12):2085-93.
2. Guaschino C, Esposito F, Liberatore G, Colombo B, Annovazzi P, D'Amico E, Cavalla P, Capello E, Capra R, Galimberti D, Tedeschi G, Grimaldi L, PROGRESSO Group; PROGEMUS Group, Leone M, D'Alfonso S, Martinelli V, Comi G, Martinelli-Boneschi F. Familial clustering in Italian progressive-onset and bout-onset multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2014 May;35(5):789-91.
3. Esposito F, Sorosina M, Lim E, Brambilla P, Romeo M, Rodegher M, Patsopoulos N, Osiceanu A, Keenan B, Martinelli V, Brassat D, Comi G, De Jager Ph and Filippo Martinelli Boneschi F -Multiple Sclerosis: Genetics and Environmental Influences An SLC9A9 Variant Influences Treatment Response in Interferon beta Treated Multiple Sclerosis Patients *Neurology* February 12, 2013; 80(Meeting Abstracts 1): P05.141.
4. SLC9A9, official full name: solute carrier family 9, subfamily A (NHE9, cation proton antiporter 9), member 9.
5. Cinzia Colombo, Paola Mosconi, Paolo Confalonieri, Isabella Baroni, Silvia Traversa, Sophie J Hill, Anneliese J Synnot, Nadia Oprandi, Graziella Filippini - Web Search Behavior and Information Needs of People With Multiple Sclerosis: Focus Group Study and Analysis of Online Postings, *Interact J Med Res* 2014;3(3):e12

Una sintesi completa dei progetti di ricerca finanziati da FISM e presentati al Congresso si trova su 'La ricerca sulla sclerosi multipla finanziata dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla 2014'. La pubblicazione è scaricabile gratuitamente dal sito [www.aism.it/ricerca]. Per approfondimenti, sul sito [www.aism.it/ricerca], sono disponibili le interviste a Massimo Filippi, Antonio Uccelli e Gianvito Martino, Diego Centonze, Maria Pia Abbraccio e Filippo Martinelli Boneschi.

A Silvia Rossi il Premio Rita Levi-Montalcini 2014

Va alla neuroscienziata il riconoscimento per i giovani ricercatori che si occupano di SM

Giuseppe Gazzola



È stato assegnato a Silvia Rossi (nella foto con Elena Cattaneo), 38 anni, responsabile dell'Ambulatorio 'Protocolli clinici con farmaci sperimentali' del Centro Sclerosi Multipla del Policlinico di Tor Vergata di Roma, il prestigioso Premio Rita Levi-Montalcini 2014. Laureata in medicina nel 2002 all'Università di Tor Vergata, si è specializzata in neurologia nel 2008 e ha conseguito un dottorato di ricerca in neuroscienze nel 2011. Rossi si è occupata di ricerca di base sulla plasticità delle sinapsi del sistema nervoso, poi si è dedicata allo studio dei modelli animali di malattie neurodegenerative, appassionandosi alla SM. Oggi indaga i meccanismi alla base della patologia direttamente nei pazienti con SM. Ha pubblicato più di 80 studi, per la maggior parte sulla SM, dei quali 34 come 'primo nome', ossia come conduttore in prima persona della ricerca, con più di 1.500 citazioni dei suoi studi in altre pubblicazioni e un 'Indice H' pari a 23.

Cosa le chiedono principalmente le persone che ogni giorno incontra nel Centro SM? E lei cosa risponde?

"Vogliamo sapere cosa succederà loro in futuro e se ci sono terapie per guarire completamente. E io, dico che no, per ora non c'è modo di guarire completamente. Non possiamo illudere nessuno di potergli dire con certezza come andrà in futuro la sua salute. Ma a ogni persona possiamo offri-

re una speranza concreta che la sua vita possa avere una vera qualità già oggi e continuare a migliorare in futuro. Sono convinta che sia una speranza molto fondata, perchè la ricerca sta andando veramente avanti per consentirci di intervenire in modo sempre più efficace anche nelle forme progressive di SM per le quali non ci sono ancora terapie specifiche".

Parliamo allora del suo percorso di ricerca: da dove è partita e dove è giunta oggi?

«Ho iniziato a fare ricerca di base sulla plasticità delle sinapsi del sistema nervoso nel laboratorio del professor Paolo Calabresi e poi del professor Diego Centonze, che a sua volta ha vinto il Premio Rita Levi Montalcini nel 2010. Poi sono passata allo studio dei modelli animali di diverse malattie neurodegenerative, appassionandomi alla sclerosi multipla. E oggi sto studiando anche i meccanismi alla base della patologia direttamente nei pazienti affetti da SM, per comprendere, e nel prossimo futuro contrastare, la neurodegenerazione e la progressione di disabilità, ancora oggi prive di risposte terapeutiche specifiche".

Qual è, a suo avviso, l'aspetto innovativo dei vostri studi, quello che più di tutti può aver contribuito a farle vincere il Premio Rita Levi Montalcini?

"Con il gruppo di Tor Vergata siamo stati tra i primi, circa 8 anni fa, a studiare il ruolo

delle sinapsi nella SM. Le sinapsi sono il punto di contatto e scambio di informazioni tra un neurone e l'altro. È un aspetto innovativo. La sclerosi multipla è sempre stata ritenuta una malattia infiammatoria e autoimmune della sostanza bianca, che cioè colpisce la mielina che riveste gli assoni, i prolungamenti dei neuroni. Noi abbiamo invece studiato cosa accade nel corpo del neurone, e abbiamo evidenziato la presenza di alterazioni delle sinapsi[1,2] nei modelli animali di sclerosi multipla. Stiamo così contribuendo a costruire un nuovo paradigma su cosa è la sclerosi multipla e, di conseguenza, sui modi più efficaci per affrontarla".

Cosa sono le alterazioni sinaptiche di cui parla? Come si creano, cosa determinano?

"Abbiamo osservato come la presenza di certi livelli di interleuchina 1, una delle più conosciute citochine infiammatorie, ossia una proteina prodotta dal sistema immunitario, faciliti la trasmissione sinaptica eccitatoria degli impulsi nervosi[3], provocando un'abnorme eccitazione del neurone e un suo successivo danno strutturale, determinando neurodegenerazione e progressione di disabilità".

Questa scoperta vale solo in laboratorio o ha effetti sulla vita delle persone?

"La prima evidenza l'abbiamo riscontrata sui vetrini degli esperimenti di laborato-

Premiata la ricerca AISM-FISM al congresso CMSC/ACTRIMS di Dallas

All'annuale Congresso cooperativo di CMSC (Consortium of Multiple Sclerosis Centers) e ACTRIMS (American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) lo scorso maggio a Dallas (Texas), lo studio condotto e presentato dal ricercatore FISM Andrea Tacchino si è aggiudicato il premio come migliore presentazione orale.

Nata dalla collaborazione tra l'area di ricerca FISM di Genova e il gruppo coordinato dalla Prof.ssa Cristina Becchio dell'Università di Torino, la ricerca è volta a comprendere meglio se i meccanismi neurofisiologici e comportamentali che mediano l'interazione sociale sono preservati nelle persone con SM. Focalizzato sul riconoscimento delle intenzioni dei movimenti altrui, lo studio ha rilevato che, sebbene la velocità di risposta sia rallentata, persone con SM con punteggio EDSS basso (circa 3) sembrano preservare l'accuratezza di risposta riscontrata nella popolazione sana, mentre con la progressione della malattia (EDSS circa 6) questa tende a deteriorarsi.

Approfondendo quanto siano preservati o compromessi i meccanismi che mediano l'interazione sociale nelle persone con SM lo studio si prefigge di proporre in futuro protocolli volti a limitare il deterioramento della capacità di riconoscimento delle azioni altrui per migliorare le capacità di interazione e capire e sfruttare meglio soprattutto in chiave riabilitativa le potenzialità dei trattamenti di gruppo. Per maggiori informazioni, www.aism.it



© tipsimages/Science Photo Library RF

rio; ma poi anche sui modelli animali di SM e, infine, nel liquor cerebrospinale dei pazienti con SM”.

E cosa se ne deduce?

“Possiamo pensare che le alterazioni sinaptiche, riguardanti quella che si chiama sostanza grigia, potrebbero essere il legame tra infiammazione e neurodegenerazione nella SM, senza passare obbligatoriamente per il danno della sostanza bianca. E, infatti, uno studio pubblicato a inizio 2014 sul ‘Journal of Neuroinflammation’, mostra che i pazienti con presenza di interleuchina 1 nel liquor hanno nel medio e lungo termine una prognosi peggiore per quanto riguarda non tanto gli indici di infiammazione ma quelli di progressione di disabilità[4]. Inoltre, nel lavoro trasversale che continuamente intreccia le ricerche in vitro con quelle sui pazienti e sui modelli animali, abbiamo osservato che il trattamento con farmaci anti-glutammatergici,

Le alterazioni sinaptiche, riguardanti quella che si chiama sostanza grigia, potrebbero essere il legame tra infiammazione e neurodegenerazione nella SM

che cioè bloccano la trasmissione sinaptica eccitatoria, riduce la severità del deficit motorio nel modello animale di SM”.

Dal laboratorio alla clinica, manca forse un passo: individuare nuovi trattamenti non solo nel modello animale ma direttamente per le persone. Come si può fare?

“Continuare a studiare i meccanismi che causano la neurodegenerazione potrà aiutarci a evidenziare target molecolari nuovi, come potrebbero essere i canali ionici che consentono la modulazione dell'attività sinaptica, o quelle particolari citochine infiammatorie che causano l'alterazione dell'attività sinaptica. E questo potrà essere importante per lo sviluppo di nuove terapie valide non solo per ridurre l'infiammazione ma anche per avere un effetto di neuroprotezione e quindi per limitare la progressione di disabilità, che oggi è il bisogno clinico della SM ancora maggiormente insoddisfatto”. **É**

Bibliografia

1. Rossi S, Muzio L, De Chiara V, Grasselli G, Musella A, Musumeci G, Mandolesi G, De Ceglia R, Maida S, Biffi E, Pedrocchi A, Menegon A, Bernardi G, Furlan R, Martino G, Centonze D. Impaired striatal GABA transmission in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun.* 2011 Jul;25(5):947-56.
2. Rossi S, De Chiara V, Furlan R, Musella A, Cavasinni F, Muzio L, Bernardi G, Martino G, Centonze D. Abnormal activity of the Na/Ca exchanger enhances glutamate transmission in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun.* 2010 Nov;24(8):1379-85.
3. Rossi S, Furlan R, De Chiara V, Motta C, Studer V, Mori F, Musella A, Bergami A, Muzio L, Bernardi G, Battistini L, Martino G, Centonze D. Interleukin-1 β causes synaptic hyperexcitability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2012 Jan;71(1):76-83.
4. Rossi S, Studer V, Motta C, Germani G, Macchiarulo G, Buttari F, Mancino R, Castelli M, De Chiara V, Weiss S, Martino G, Furlan R, Centonze D. Cerebrospinal fluid detection of interleukin-1 β in phase of remission predicts disease progression in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2014 Feb 18;11:32.

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



11-12 OTTOBRE

Le mele scendono in piazza.



SCENDI IN PIAZZA ANCHE TU CONTRO LA SCLEROSI MULTIPLA

Sabato 11 e domenica 12 ottobre vai in una delle 3000 piazze italiane e scegli le mele di AISM. Aiuterai la ricerca scientifica contro la sclerosi multipla e darai una mano a potenziare i servizi per le persone colpite, che il più delle volte sono giovani tra i 20 e i 40 anni.

SOTTO
L'ALTO PATRONATO
DEL PRESIDENTE
DELLA REPUBBLICA

Con il patrocinio di
PUBBLICITÀ
PROGRESSO
FONDAZIONE PER LA
COMUNICAZIONE SOCIALE

Vai su www.aism.it
per conoscere le piazze più vicine.

**SCLE
ROSI
MULT
IPLA**
ONLUS
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM