

SOLIDALI SI NASCE. E POI TI LAUREI, TI SPOSI...

Per fermare la sclerosi multipla
ogni occasione è buona.

*Matrimonio, nozze d'oro e d'argento, battesimo,
prima comunione, laurea, momenti speciali
che possono essere resi unici e indimenticabili
con un gesto di solidarietà.*

*AISM Associazione Italiana Sclerosi Multipla
www.aism.it - bomboniere@aism.it - Tel. 010 27131*

**SCLE
ROSI
MULT
IPLA**
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM

L'editoriale



Abbiamo una sola strada per essere operatori socio-sanitari efficaci: collaborare, costruire network nazionali e internazionali, fare rete, supportarci reciprocamente.

È questo il messaggio di fondo che si può raccogliere dall'intera rivista che, come ogni semestre, AISM torna a proporvi.

Il Congresso FISM 2016, di cui leggerete nelle prossime pagine, evidenzia quanto risulti decisivo seguire la via della collaborazione nella costruzione di un'Alleanza Internazionale per la SM progressiva, nel coinvolgimento dell'industria farmaceutica per gli stessi nostri obiettivi, nella costruzione di una rete sempre più ampia di Centri clinici per dare vita al nuovo Registro italiano della SM, nella capacità dei ricercatori di collaborare a livello internazionale per arrivare a nuove terapie, anche con cellule staminali.

Anche il Barometro della Sclerosi Multipla 2016, di cui leggerete a pagina 17, nasce come un lavoro multistakeholder, in cui ciascuno, dalle istituzioni agli operatori socio-sanitari, ha una propria parte decisiva.

Il tema del fumo nella SM, che mettiamo 'sotto la lente' in questo numero, oltre a evidenziare con ampi dati di letteratura l'impatto pesante che ha l'abitudine a

fumare nello scatenare la malattia o nel produrre il peggioramento dell'andamento di malattia, mette in rilievo l'importanza del supporto che la rete medico-sociale può fornire alla scelta di smettere di fumare: questo è certamente un modo efficace di contrastare e controllare l'evoluzione di una malattia imprevedibile come la SM.

Infine, in una società che invecchia, diventa sempre più impattante la sfida posta dalla necessità di prendere in cura le malattie croniche in fase avanzata: l'utile approfondimento sulle cure palliative insieme al dottor Veronese fornisce elementi per capire quanto anche una malattia come la sclerosi multipla in fase avanzata possa trovare adeguate risposte dal sistema delle cure palliative che ancora oggi, nonostante la legge, è sostanzialmente rivolto solo ai malati di cancro in fase terminale.

Auguro a tutti una proficua lettura e un'estate serena.. Vi aspettiamo al prossimo appuntamento con SMéquipe.

Mario Alberto Battaglia

*Fondazione Italiana Sclerosi Multipla
Presidente*



32 pagine

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

In copertina:
© AGF foto/Ikon Images

SMéquipe

Direttore responsabile
Mario Alberto Battaglia

Coordinamento editoriale

Silvia Lombardo

(*coordinatore editoria*)

Maria Laura Lopes

(*responsabile nazionale
servizi di riabilitazione*)

Michele Messmer Uccelli

(*responsabile servizi
e progetti socio sanitari*)

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*)

Paola Zaratini

(*direttore ricerca
scientifica FISM*)

**Hanno collaborato
a questo numero**

Giuseppe Gazzola

Roberta Guglielmino

Manuela Percario

Progetto grafico

Michela Tozzini

Progetto editoriale

Silvia Lombardo

Nuovi approcci



Sotto la lente



Per migliorare



Insieme



La ricerca



7-11

Modello collaborativo: L'Industry Forum della PMSA I big MS data

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
giugno 2016

Copie stampate e interamente
diffuse 13.000

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

12-16

Il fumo ha un impatto negativo (anche) sulla SM

*Sono numerosi gli studi che mostrano uno stretto legame
fra l'abitudine al fumo e un peggioramento della malattia*

17-23

Il Congresso FISM 2016: Le forme progressive di SM Le cellule staminali nella SM Premio Rita Levi Montalcini Premio Miglior Poster

24-28

Cure palliative e malattie neurologiche

*Un diritto finalizzato alla miglior qualità di vita.
Questo sono le cure palliative come spiega in questa intervista
il dottor Simone Veronese*

29-30

Cellule staminali

Giornata Nazionale Società Infermieri Sclerosi Multipla – SISM 2016

Venezia Lido, Polo Congressuale

23 ottobre 2016

Benvenuto e introduzione:

Graziella Solidoro, Presidente SISM, Centro SM, Ospedale di Gorizia
Leandro Provinciali, Presidente SIN e XLVII Congresso SIN

I SESSIONE: ESPERIENZE CON I NUOVI FARMACI PER LA SM

Moderatore: Mario A. Battaglia, Presidente FISM

Teriflunomide

- 9.15 – 9.45 Caratteristiche generali
Mauro Zaffaroni - Centri Studi SM, Ospedale di Gallarate
- 9.45 – 10.05 Esperienze a confronto
Stefania Cappiello - Centri Studi SM, Ospedale di Gallarate
Marina Panealbo - CReSM,
Ospedale San Luigi, Orbassano

Alemtuzumab

- 10.05 – 10.35 Caratteristiche generali
Ruggero Capra - Centro SM, Spedali Civili di Brescia
- 10.35 – 11.00 Esperienze a confronto
Emanuela Chiarini - Centro SM, Spedali Civili di Brescia
Maria Cristina Perra - Centro SM, Ospedale Binaghi,
Università di Cagliari

Dimetilfumarato

- 11.15 – 11.45 Caratteristiche generali
Alessandra Lugaresi - UOSI Riabilitazione SM,
Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna



- 11.45 – 12.05 Esperienze a confronto
Patrizia Carta - Centri Studi SM, Ospedale di Gallarate
Selene Vetrone - AOV Careggi, Sod Neurologia Firenze

- 12.05 – 13.00 **Assemblea Soci elettiva**

II SESSIONE: FUTURI APPROCCI TERAPEUTICI

Moderatore: Graziella Solidoro

- 14.00 – 14.30 Ocrelizumab – Daclizumab: caratteristiche
Giancarlo Comi - Università Vita-Salute San Raffaele,
Istituto Scientifico San Raffaele, Milano
- 14.30 – 15.30 Il punto di vista della persona con SM:
prospettive e aspettative
Francesco Maellaro - Gruppo Giovani SM Nazionale AISM
- 15.30 – 16.15 Conclusioni e test ECM

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/sism
Crediti ECM: 6 per infermieri e infermieri pediatrici

Corsi AISM 2016

La gestione riabilitativa dei disturbi cardio-respiratori nel paziente neurologico

Padova, 7-9 ottobre

ECM per: medici (neurologi, fisiatristi, foniatristi),
fisioterapisti, logopedisti, terapisti occupazionali

Gli ausili per le persone affette da malattie neurologiche evolutive: l'innovazione tecnologica in aiuto alle persone con disabilità

Genova, 11-13 novembre

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

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

I prossimi appuntamenti

European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) with ACTRIMS e LACTRIMS

**32st Annual Congress
Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS)
21th Annual Conference**

Londra 14-17 settembre

www.ectrims.eu

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

New Orleans, 20-23 ottobre

www.aapmr.org

Società Italiana Neurologia (SIN) XLVII Congresso Nazionale

Venezia, 23-25 ottobre

www.neuro.it

Società Italiana Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER) 44° Congresso Nazionale

Bari, 23-26 ottobre

www.simfer.it

Modello collaborativo: l'Industry Forum della PMSA

Unire le forze come sola chiave vincente per progredire, sconfiggere, risolvere.
È questa la filosofia alla base delle più moderne azioni in campo scientifico

Il segreto della scienza contemporanea sta nella capacità di fare rete, di collaborare in network sempre più ampi, tanto a livello nazionale quanto in ambito internazionale.

L'Industry Forum della Progressive MS Alliance e il percorso condiviso dai Centri clinici della SM per la costruzione del nuovo Registro Italiano della sclerosi multipla, che qui presentiamo, rappresentano due esempi nitidi dell'importanza di un approccio 'multistakeholder' per arrivare alle risposte che ancora mancano per le persone con sclerosi multipla.

L'Industry Forum della PMSA: cosa è, cosa fa?

Arrivare a un nuovo farmaco costa 1 miliardo di dollari ed è un costo che nessuna aggregazione di Associazioni come AISM e di scienziati del mondo accademico potrà mai sostenere. Per questo, nel dare vita alla Progressive MS Alliance si è da subito pensato che tra gli stakeholder da ingaggiare insieme nel percorso verso nuove cure per le forme progressive di sclerosi multipla dovesse esserci l'Industry Forum, per coinvolgere i rappresentanti dell'industria farmaceutica in un'alleanza virtuosa per tutti. Oggi ne fanno parte i rappresentanti di tutte le principali industrie farmaceutiche operanti nel campo della SM: Biogen, EMD Serono, Genentech, Roche, Sanofi Genzyme, Novartis AG, Teva (fon-

te: www.progressivemsalliance.org). Il professor Giancarlo Comi (IRCSS San Raffaele, Gruppo Ospedaliero San Donato, Milano) è uno dei due Presidenti di questo Forum. L'altro è Mike Panzara, Capo dell'Area terapeutica sclerosi multipla e Neurologia presso Sanofi Genzyme. Per capire bene di cosa si tratta e qual è il ruolo di questo Forum all'interno della PMSA abbiamo intervistato il professor Giancarlo Comi.

Professore, lei è stato sin dall'inizio tra i promotori dell'Industry Forum e anche di recente, nel meeting della PMSA a San Francisco, ha organizzato una tavola rotonda con tutti i membri del Forum. Quale compito avete all'interno di un'Alleanza internazionale come questa, nata dalle Associazioni delle persone con SM?

Il Forum è un organismo consultivo del Comitato scientifico della PMSA, per contribuire all'individuazione e alla messa a punto di nuove terapie per le forme progressive di SM. Sin dai primi passi della PMSA, infatti, è stato chiaro che il successo dell'iniziativa richiedeva il coinvolgimento dell'industria farmaceutica e una sinergia piena tra il mondo della ricerca accademica e quello di chi produce i trattamenti. Già a inizio 2014 abbiamo avuto il primo incontro a New York con un gruppo di rappresentanti delle principali aziende farmaceutiche e



Professor Giancarlo Comi
Università Vita-Salute San Raffaele,
co-chair dell'Industry Forum
in seno alla Progressive MS Alliance



Mike Panzara
Capo dell'Area terapeutica
sclerosi multipla e Neurologia
presso Sanofi Genzyme

di alcune compagnie biotecnologiche, cui ne ha fatto seguito un secondo, più formale, che si è tenuto a Londra, che in qualche modo è stata la base di partenza operativa dell'Industry Forum. Lì sono

Per tutelare l'interesse delle persone con SM che ancora aspettano una terapia efficace, c'è la necessità di condividere in anticipo con le case farmaceutiche gli strumenti per rendere efficaci i futuri studi clinici

state individuate le esigenze e le strutture adeguate per la costituzione di questo Industry Forum.

Cosa fate, concretamente?

L'Industry Forum, anzitutto, costituisce un tavolo presso cui siedono e si confrontano insieme tutti i rappresentanti delle aziende coinvolte nella sclerosi multipla. Poi abbiamo costituito due gruppi di lavoro dediti all'elaborazione di contributi sugli aspetti patogenetici e fisiopatologici della SM (Fisiopatology Working Group) e un secondo gruppo (Data Sharing Working Group) che intendono collaborare per una più adeguata conoscenza della storia naturale della malattia: gli elementi che possono essere già estratti da una serie di data base esistenti sono in grado di fornire informazioni importanti per il disegno di futuri trial clinici che sappiano mirare bene il proprio bersaglio e fare tesoro dei fallimenti del recente passato. Una terza azione dell'Industry Forum è l'apertura di un'interazione con le autorità sanitarie regolatorie, l'EMA europea e la FDA americana, al fine di condividere precise visioni su quelli che devono essere i 'primary endpoints', le misure di esito che

devono avere i trial, sui disegni degli studi clinici, per fare in modo che lo sviluppo di nuove terapie avvenga con percorsi accelerati e facilitati dal fatto di essere in partenza d'accordo con le autorità regolatorie su metodi e obiettivi e contenuti degli studi clinici.

Insomma, questo Forum serve a decidere prima insieme a tutte le aziende e alle autorità regolatorie quali possono essere gli studi di maggiore impatto?

L'Industry Forum vuole cercare di facilitare da parte dell'industria la scelta di investire nella ricerca sulle forme progressive di SM. Un compito decisivo e non facile, perché negli ultimi anni abbiamo assistito al fallimento di molti tentativi di trial clinici e sappiamo tutti che questi tentativi non riusciti hanno assorbito enormi investimenti. Per l'industria, dunque, questa è un'area di intervento ad alto rischio. Per tutelare l'interesse delle persone con SM che ancora aspettano una terapia efficace, c'è quindi una certa necessità di condividere in anticipo con le case farmaceutiche gli strumenti per rendere efficaci i futuri studi clinici e ridurre il rischio di 'buttare via' ingenti risorse.

Dunque, è il modello 'collaborativo' l'unica chiave per arrivare alla meta attesa da diversi milioni di persone con SM nel mondo?

Ne abbiamo parlato anche ai recenti Stati Generali della ricerca in Italia, organizzati dall'Istituto Superiore di Sanità. Oggi il modo di fare ricerca è profondamente cambiato: nessun ricercatore, nessun Centro di ricerca si illude ormai di potere raggiungere risultati ambiziosi in modo isolato. Occorre essere pronti a collaborare a livello nazionale e internazionale. Occorre essere il più possibile inclusivi in ogni percorso di ricerca che si intraprenda. Credo dunque che a tutti i livelli, da parte dell'industria, ma anche da parte degli Stati che erogano i finanziamenti pubblici, da parte delle associazioni e dei singoli sostenitori, occorra promuovere la ricerca in modo molto selezionato e focalizzato: sostenere dunque un'iniziativa collaborativa è il miglior modo per massimizzare l'impatto collettivo che la ricerca può avere per tutti. **È**

Modello collaborativo: i big MS data

Per la maggior efficacia di qualsiasi intervento – in termini di ricerca, terapia, follow up – una base dati comune è indispensabile: il valore del Registro

Oggi per curare la sclerosi multipla ci sono a disposizione tanti farmaci con meccanismi d'azione differenti, soprattutto per le forme a ricadute e remissioni. Quando, però, una persona con SM arriva dal suo medico curante, costui, anche se è il migliore dei neurologi, anche se è continuamente aggiornato su tutte le ultime scoperte della ricerca, non ha certezza di quale possa essere il farmaco più efficace per quel paziente nella particolare fase della sua malattia. Non sono noti gli effetti a lungo termine dei trattamenti, specie di quelli di recente approvazione. Non si hanno a disposizione fattori di prognosi sia sulla progressione della malattia sia sulla risposta al trattamento dei diversi pazienti.

«Per questo – spiega la professoressa Maria Trojano, Università dei Bari - è nata negli ultimi anni un'attenzione internazionale a quelli che si definiscono i 'Big MS Data', i dati che vengono generati ogni giorno nella pratica clinica e inseriti nelle cartelle dei pazienti seguiti da tutti i Centri Sclerosi Multipla d'Italia e del mondo intero. Certamente, la ricerca influenza la pratica, se arriva un farmaco approvato, si inizia a usarlo. Ma poi il lavoro di conoscenza, monitoraggio e ricerca sull'effetto dei trattamenti e sull'evoluzione dell'intera storia di malattia delle persone deve continuare: è importante raccogliere tutti i dati sugli effetti dei trattamenti, anche riabilitativi,

i dati di risonanza magnetica, i dati di storia naturale della malattia e metterli a disposizione di tutti i ricercatori».

Per avere a disposizione questi 'Big MS Data' bisogna mettere insieme i clinici dei Centri, i ricercatori, le aziende farmaceutiche, gli enti regolatori e gli stessi Stati che finanziano i trattamenti e che a loro volta possiedono dati socio-sanitari sui trattamenti erogati.

«Nel tempo – spiega ancora Trojano – i 'goal' di un big MS data sono evidenti: consentono di migliorare la diagnosi e accelerarla, di migliorare la cura con studi epidemiologici, di cercare di prevenire la malattia».

Per questo preciso scopo, nel 2015 FISM (Fondazione Italiana Sclerosi Multipla), insieme all'Università di Bari, ha dato vita a una nuova unità di ricerca il cui scopo è quello di creare il nuovo Registro Italiano della sclerosi multipla, che avrà una piattaforma informatica unica di condivisione di dati demografici, epidemiologici, clinici ma anche relativi alla presa in carico riabilitativa e psicologica.

Il progetto è supportato da un'unità tecnico operativa rappresentata dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. Si tratta di un progetto ambizioso: basti pensare che, secondo l'MS Barometer 2013 edito dalla European Multiple Sclerosis Platform, l'unico Paese europeo ad avere attualmente inserito in un Registro nazionale il 100% delle persone con SM



Professoressa Maria Trojano
direttore dell'Unità Operativa di Neurofisiopatologia del Dipartimento di Neuroscienze ed Organi di senso dell'Università degli Studi di Bari.

residenti è la Danimarca, che ha 'solo' 5,6 milioni di abitanti. Arrivare a considerare tutte le 110.000 persone con SM che vivono in Italia, richiede dunque un notevole impegno di risorse e di tempo.

Perciò negli ultimi mesi, sono stati attuati due passi importanti.

Anzitutto, il progetto è stato sottoposto all'attenzione di tutti i Centri clinici SM italiani: al momento vi hanno aderito 134 Centri clinici SM su un totale di 249. L'intenzione è di arrivare, in tempi ragionevoli, a coinvolgere tutta la rete dei Centri clinici: mai come in questo caso è proprio la totalità dell'insieme a fare la differenza.

Il secondo passo è stata la scelta di selezionare, tramite il Bando FISM, e formare dodici 'assistenti di ricerca' per inizia-



Catia Stefanin

Biologa con specializzazione in Biochimica Clinica. Unità Operativa di Neurologia-2 Centro Sclerosi Multipla dell'Ospedale di Gallarate

re concretamente a popolare di dati condivisi il nuovo Registro Italiano della sclerosi multipla.

I dodici assistenti di ricerca sono operativi da marzo e stanno attualmente lavorando per implementare i dati del Registro SM in 66 Centri di dieci Regioni italiane: Lazio, Lombardia, Liguria, Toscana, Piemonte, Abruzzo, Campania, Puglia, Sardegna e Sicilia. Il nuovo Registro includerà i dati dei registri regionali attivi e dell'Italian Multiple Sclerosis Database' (iMed Web), realizzato con il contributo di 45 Centri clinici SM, che contiene le cartelle cliniche di circa 30.000 persone con SM e rappresenta al momento il maggiore archivio elettronico italiano di pazienti con sclerosi multipla. Il nuovo Registro avrà, inoltre,

una sezione appositamente dedicata alla SM pediatrica.

Per incontrare 'in presa diretta' come si stanno svolgendo i lavori per l'implementazione del Registro italiano della SM, abbiamo intervistato Catia Stefanin, una dei dodici assistenti di questa nuova rete di ricerca. Biologa con specializzazione in Biochimica Clinica, Stefanin è esperta nel tutoraggio e monitoraggio clinico presso l'Unità Operativa di Neurologia-2 Centro Sclerosi Multipla dell'Ospedale di Gallarate.

Come state operando, dottoressa Stefanin?

In questi mesi è stata selezionata una prima lista di Centri SM da cui partire, cui seguiranno progressivamente gli altri Centri che aderiscono al progetto. Noi dodici assistenti di ricerca, in particolare, cerchiamo di coordinare il lavoro di raccolta dei dati relativi alle diverse persone seguite dai Centri SM cui ciascuno di noi è stato destinato. In questa prima fase l'attenzione è rivolta a un 'minimum data set', una griglia di dati fondamentali individuata dal Comitato scientifico del Progetto che ha lo scopo di garantire una standardizzazione nella raccolta dati per tutti i Centri. Per questo collaboriamo quotidianamente con i neurologi dei diversi Centri SM presso cui operiamo».

Perché serviva questo tipo di coordinamento? I vari Centri SM non raccoglieva-

no già i dati delle persone che seguono?

Spesso ci sono pazienti che afferiscono al Centro da parecchi anni e la modalità di visita e di refertazione può essere cambiata nel tempo. Spesso, inoltre, i medici dei Centri clinici hanno poco tempo a disposizione e devono dedicarlo alla visita delle persone; noi assistenti di ricerca diamo un supporto al neurologo per l'implementazione dei dati relativi alla storia clinica del paziente, consultando cartelle cliniche informatizzate e cartacee, ci occupiamo della raccolta dei dati eventualmente mancanti, della adeguata qualità dei dati già inseriti, verifichiamo la loro appropriatezza e li inseriamo in quello che, nel futuro, sarà il Registro Italiano di malattia a disposizione (tutta la storia dell'evoluzione di malattia e dei diversi trattamenti ricevuti).

Possiamo esemplificare quale tipo di dati inserite in questo Registro?

C'è una parte inerente alla scheda anagrafica del paziente: la data di nascita, la presenza di un'eventuale familiarità genetica con la SM. Poi c'è una parte sulla malattia: l'anno di esordio, i primi sintomi, i referti dei diversi esami che hanno portato alla diagnosi; come si è sviluppata negli anni la SM, se è una forma a ricadute e remissioni o se è primariamente o secondariamente progressiva. In futuro, considereremo le diverse terapie che la persona ha seguito, i vari

**Nessuno di noi
lavora da solo
in un Centro SM,
ma ci stiamo
muovendo in gruppo,
tutti diretti verso
lo stesso obiettivo**

aspetti riabilitativi e molti altri aspetti di complessità crescente per ricomporre in unità l'intera storia del paziente con sclerosi multipla. Io stessa, nella mia storia professionale, sono stata conquistata proprio dalle persone, più che dalla malattia: con chi ha la sclerosi multipla si condivide davvero, e in modo anche umanamente coinvolgente, un lungo tratto di storia.

A proposito di coinvolgimento personale, questo percorso è partito con la costituzione di un gruppo di 'assistenti di ricerca' impegnati in prima persona nella sua implementazione: quanto conta il fatto di lavorare insieme?

Questa 'speciale' cura che AISM ci ha riservato è stata preziosa. Abbiamo svolto

un periodo di formazione intensiva presso l'Istituto Mario Negri di Milano. In questo periodo abbiamo condiviso contenuti e metodi del nostro impegno nel progetto e un'approfondita conoscenza dei vari aspetti della sclerosi multipla. Ma abbiamo anche avuto modo di conoscerci, di creare un gruppo. Anche questo aspetto è stato molto formativo, ha costruito in ciascuno di noi dodici la certezza che nessuno di noi lavora da solo in un Centro SM, ma ci stiamo muovendo in gruppo, tutti diretti verso lo stesso

obiettivo. Questo ha dato maggiore forza al nostro impegno, ai nostri obiettivi. Il fatto di fare parte di un gruppo è uno dei valori aggiunti di questo progetto e della scelta di AISM di volerlo e sostenerlo. In qualsiasi ambito lavorativo, e a maggiore ragione nella ricerca scientifica, è molto più importante un risultato ottenuto in gruppo che il risultato di un singolo. L'apporto che più persone possono dare a un unico obiettivo è sicuramente maggiore di quello dato da una singola persona. **é**



E la strada continua

La strada del Registro Italiano della sclerosi multipla si incrocia con ulteriori percorsi di condivisione dei dati.

«Nel prossimo futuro – spiega la professoressa Trojano – intendiamo combinare i dati del Registro Italiano con i dati amministrativi delle Regioni sui trattamenti socio-sanitari erogati alle persone con SM, per migliori informazioni sulla vera prevalenza e incidenza di malattia. AISM, inoltre, finanzia un altro grande progetto di data-base, INNI: Italian Network of Neuro Imaging, il cui scopo è costituire un vasto data base di dati di risonanza magnetica, da integrare successivamente con i dati del Registro. Infine si è da poco aperto un percorso di integrazione con il nuovo BMSD NETWORK europeo, che si interfaccia con il Registro Italiano, con i database di Svezia, Danimarca, Francia (Edmus Registry) e con il database internazionale MS BASE: sarà un'opportunità per connettere dati e collaborare per specifici progetti di ricerca, ad esempio sulla SM pediatrica, sulla primaria progressiva, sulle sindromi clinicamente e radiologicamente isolate».

Il fumo ha un impatto negativo (anche) sulla SM

Sono numerosi gli studi che mostrano uno stretto legame fra l'abitudine al fumo e un peggioramento della malattia. Ma smettere si può

Come fumano le persone, con e senza SM

Nel mondo il tabacco provoca più decessi di alcol, aids, droghe, incidenti stradali, omicidi e suicidi messi insieme. L'Organizzazione mondiale della sanità stima che il consumo di tabacco uccida attualmente quasi 6 milioni di persone ogni anno. In Europa, ogni anno muoiono a causa del fumo circa 700.000 persone, di cui 83.000 in Italia, secondo i dati riportati dal Ministero per la Salute www.salute.gov.it. Circa il 50% dei fumatori muore in media 14 anni prima dei non fumatori; chi fuma è affetto per più anni da condizioni precarie di salute. Ogni anno, inoltre, 19.000 europei non fumatori muoiono per effetto dell'esposizione al fumo passivo, a casa o sul luogo di lavoro[1].

Per fortuna, come indicato dall'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga (OSSFAD) – Istituto Superiore di Sanità – attraverso l'indagine Doxa 2016 presentata nella Giornata Mondiale contro il fumo dello scorso 31 maggio[2], su un totale di 54,5 milioni italiani con più di 15 anni, i fumatori sono attualmente scesi al 22%, per un totale di 11 milioni, di cui 6,9 milioni sono uomini e 4,6 milioni donne. Nel 1975 i fumatori erano il 34% della popolazione totale (53,3% tra gli uomini, 16,3% tra le donne). Però i fumatori sono tornati ad aumentare proprio quest'anno: nel 2015 la percentuale di fumatori era del 20,8% (27,3% degli uomini, 17,2% delle donne). L'età prevalente tra i fumatori italiani è quella che va tra i 25 e i

44 anni: in questa fascia si colloca il 31,9% del totale dei fumatori uomini, il 24,1% delle fumatrici donne. Il consumo medio quotidiano, tra i fumatori, è sceso da 14,8 sigarette nel 2004 a 13,1 nel 2015.

Fumo e sclerosi multipla: sguardo complessivo

In questo quadro, non stupisce che il fumo abbia un impatto negativo anche per la sclerosi multipla. Vogliamo, allora, mettere 'sotto la lente' quanto la ricerca scientifica sta evidenziando a questo riguardo. Secondo il Dossier pubblicato a fine 2015 sul sito dell'Associazione USA della sclerosi multipla[3] 'nel complesso', la ricerca ha mostrato che:

1. i fumatori e gli individui esposti al fumo passivo hanno un rischio maggiore di sviluppare la SM
2. i fumatori progrediscono fino alla sclerosi multipla secondariamente progressiva ad una velocità maggiore rispetto ai non fumatori
3. i fumatori hanno un maggiore rischio di aumento della disabilità fisica e cognitiva;
4. i fumatori non possono ottenere il pieno effetto delle terapie modificanti la malattia
5. chi fuma aumenta il rischio di morire prima del tempo
6. smettere di fumare ha un effetto protettivo, ritardando il momento in cui si passa dalla forma a ricadute e remissioni alla SM secondariamente progressiva.

La conclusione, che anticipiamo, è chiarissima: alle persone con SM bisogna assolutamente consigliare di non fumare o di smettere di farlo. Analizziamo ora, punto per punto, i risultati degli ultimi studi pubblicati sulla connessione tra fumo e SM.

1. Fumare aumenta il rischio di avere la SM. Rischia anche chi è esposto al fumo passivo

Di recente, un gruppo di ricercatori del Karolinska Institute di Stoccolma, utilizzando i dati del Registro svedese della SM, ha confrontato un gruppo di 2.455 casi di persone con SM con un gruppo di 5.336 controlli, per calcolare in quale misura si possa associare la frequenza della comparsa della sclerosi multipla con la frequenza dell'esposizione a differenti quantità di fumo attivo e passivo[4]. Risultato: il 20,4% di tutti i casi di SM studiati evidenzia una connessione con l'esposizione al fumo attivo e passivo. La percentuale di casi di SM correlabili con l'esposizione al fumo sale al 41% nel caso di quelle persone che hanno nel patrimonio genetico un noto fattore di rischio genetico per la SM (HLA-DRB1*15). I ricercatori affermano in conclusione che «dal punto di vista della salute pubblica, è notevole l'impatto del fumo attivo e del fumo passivo sul rischio di SM. È quindi essenziale adottare misure preventive per ridurre l'esposizione al fumo. In particolare, devono essere informate su questi rischi



© PhotoAlto RF / AGF

È essenziale adottare misure preventive per ridurre l'esposizione al fumo. Le persone con una storia di SM in famiglia devono sapere quanto sia importante evitare che i loro bambini siano esposti al fumo passivo

le persone con una storia di sclerosi multipla in famiglia. Queste persone devono essere consapevoli di quanto sia importante evitare che i loro bambini siano esposti al fumo passivo».

Secondo un altro studio del 2015, curato da ricercatori argentini (Institute for Neurological Research Dr. Raúl Carrea, FLENI)[5], nelle persone che fumano viene aumentata la produzione di alcune proteine del sistema immunitario che favoriscono l'infiammazione (interleuchine e chemochine). Al contrario, viene ridotta la presenza delle cellule T, che regolano l'attivazione del sistema immunitario. Secondo questi ricercatori, tali meccanismi cellulari potrebbero essere responsabili dell'associazione tra fumo e rischio di sviluppare la SM.

In generale, riassumendo i dati delle ricerche sinora pubblicate, si può affermare che:

- rispetto ai non fumatori, i fumatori hanno una probabilità quasi doppia di avere la SM[6]
- questo si è visto sia nei fumatori adulti sia nei bambini esposti al fumo dei genitori[7], il che suggerisce che anche il fumo passivo possa essere dannoso
- nelle persone che hanno sperimentato un episodio di sintomi neurologici (CIS, Sindrome Clinicamente Isolata) e continuano a fumare sigarette, vi è un rischio maggiore di un secondo attacco e di conversione a sclerosi multipla clinicamente definita

- il rischio di sviluppare la SM aumenta con la quantità di fumo di sigaretta o di esposizione al fumo passivo

- sebbene la sclerosi multipla primariamente progressiva sia molto meno comune, vi è un aumento del rischio di questo tipo di sclerosi multipla nei fumatori rispetto ai non fumatori[8].

2. Fumare fa andare più in fretta verso la fase progressiva di malattia

Se la SM è imprevedibile e l'insorgenza è collegabile a molti fattori di rischio genetico e ambientale, che è difficilissimo tenere completamente sotto controllo, si può invece essere perfettamente padroni della decisione di smettere di fumare dopo avere ricevuto la diagnosi di SM. E, certamente, i medici che hanno in cura le persone con SM, così come gli psicologi e gli infermieri che hanno un contatto frequente con chi ha la SM hanno il dovere di indirizzare in questo senso i propri pazienti. Chi ha la SM e fuma, infatti, sta peggio di chi ha la SM e non fuma.

Secondo uno studio del 2015 curato ancora dai ricercatori svedesi del Karolinska Institute di Stoccolma[9], smettere di fumare è una scelta decisiva per rallentare il passaggio dalla fase a ricadute alla fase progressiva di malattia: ogni anno di fumo in più, dopo la diagnosi, accelera del 4,7% la velocità con cui si passa dalla forma a ricadute e remissioni alla forma secondariamente progressiva di SM (fattore di ac-

celerazione = 1.047). Per questa ricerca sono state incluse circa 700 persone con SM che fumavano al momento della diagnosi ed erano inserite nel Registro nazionale della SM. La ricerca le ha osservate tra novembre 2008 e dicembre 2011. Il 60% di queste persone ha continuato a fumare dopo la diagnosi, mentre il 40% ha smesso. E si è visto che quelli che avevano smesso di fumare, mediamente, arrivavano alla forma progressiva di SM attorno ai 56 anni, mentre i componenti del gruppo dei fumatori con SM sono arrivati alla forma progressiva attorno ai 48 anni. Nelle conclusioni gli autori evidenziano come «questo studio fornisce la prova che continuare a fumare dopo la diagnosi di SM si associa con una accelerazione del tempo di passaggio alla SM secondariamente progressiva. Coloro che smettono fanno la scelta migliore. Pertanto, proponiamo che le persone con SM debbano essere avvisate di smettere di fumare una volta che la diagnosi è stata fatta, non solo per ridurre i rischi di avere altre comorbidità, ma anche per evitare di aggravare la disabilità correlata alla SM».

3. Fumare aumenta il rischio di avere maggiore disabilità fisica e cognitiva

Lo studio svedese appena citato conferma le conclusioni di un precedente e ampio studio[10] pubblicato nel 2009, effettuato in Canada su una coorte di 1.465 persone con SM, con età media all'inizio della ri-



©Under Pressure - Living with MS in Europe (Francis Nicollas - Francia)

**La ricerca aveva osservato
21 persone con SM:
dopo avere fumato,
16 persone con SM
su 21 mostravano una
riduzione del 14%
delle performance motorie**

cerca di 42 anni e una durata media di malattia di 9,2 anni. Anche in questa ricerca era stato evidenziato come le persone con SM che dopo la diagnosi continuavano a fumare progredissero molto più velocemente, rispetto ai non fumatori, verso una forma secondariamente progressiva di SM. Ma lo studio canadese aveva dimostrato un altro aspetto rilevante: già all'inizio della ricerca (baseline) le persone con SM che fumavano rispetto a quelle che non fumavano dimostravano un grado di disabilità significativamente superiore, che era stato misurato con scala EDSS (Expanded Disability Status Scale).

Nel 2013 il gruppo dell'Università di Nottingham (UK) ha studiato in maniera diretta l'impatto del fumo sul peggioramento dei livelli di disabilità in un gruppo di 895 persone con SM del Regno Unito (270 maschi, 625 femmine), con età media di 47 anni e durata media di malattia di 17 anni[11]. La probabilità di rischio di raggiungere il punteggio 4 sulla scala EDSS (disabilità media, che necessita l'utilizzo di un bastone), tra coloro che hanno sempre fumato, è stata misurata essere di 1,34 rispetto a coloro che hanno sempre fumato rispetto a chi non ha mai fumato. La probabilità di rischio dei fumatori di raggiungere il livello 6 (disabilità severa, che necessita l'utilizzo di carrozzina) è di 1,25 rispetto ai non fumatori. Infine, i fumatori hanno evidenziato un tempo significativamente più rapido (1,64) nel raggiungere i

livelli più alti di disabilità. Secondo i ricercatori «i dati suggeriscono che fumare regolarmente dopo la diagnosi si associa sia a una disabilità più severa che a una più rapida progressione della disabilità».

Un altro studio di piccole dimensioni effettuato diversi anni fa in Svizzera[12] aveva dimostrato che subito dopo avere fumato le performance motorie degli arti superiori nelle persone con SM peggioravano in maniera significativa per circa 10 minuti. La ricerca aveva osservato 21 persone con SM: dopo avere fumato, 16 persone con SM su 21 mostravano una riduzione del 14% delle performance motorie. Quando le due serie venivano eseguite senza che in mezzo vi fosse stato modo di fumare, solo 3 persone denotavano un peggioramento tra la prima e la seconda serie di esercizi.

Sul versante cognitivo possiamo ricordare un piccolo studio effettuato in Turchia, all'Università di Istanbul, nel 2014[13], che ha messo a confronto un gruppo di 20 fumatori con SM ('heavy smokers') e un gruppo di non fumatori. I test somministrati (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests BRB-N) evidenziano che i fumatori hanno deficit cognitivi significativamente più alti rispetto ai non fumatori. Chiaramente, dati i numeri esigui, ci sarebbe bisogno di ulteriori conferme in studi svolti su gruppi più ampi.

Ulteriori studi che coinvolgono misure di risonanza magnetica hanno mostrato la

presenza di una maggiore atrofia del cervello e di un maggiore numero di placche nelle persone che fumano rispetto a coloro che non hanno mai fumato o smesso di fumare[14].

4. Chi fuma compromette gli effetti delle terapie

La ricerca recente sta valutando anche l'impatto del fumo sulla capacità della persona con SM di rispondere adeguatamente alle terapie modificanti l'andamento di malattia. Riportiamo, al riguardo, gli esiti di due ampi studi svolti in Svezia.

Nel primo studio, pubblicato nel 2013[15], i ricercatori hanno indagato se il fumo determini lo sviluppo di anticorpi che neutralizzano l'efficacia del trattamento con Natalizumab. La ricerca ha considerato 1.338 persone con SM trattate con Natalizumab, incluse in uno studio caso-controllo svedese che ha raccolto le informazioni sulle abitudini al fumo. Rispetto ai non fumatori, la Odds Ratio (OR) dei fumatori al momento dell'indagine, cioè la probabilità di rischio statisticamente misurata di sviluppare anticorpi che neutralizzano il Natalizumab, è stata di 2,4. Per considerare il fattore di rischio ininfluente bisogna avere una Odds Ratio pari a 1,0 in questo caso il rischio sarebbe uguale nei due gruppi. Considerando i due anni precedenti rispetto all'indagine, la OR per i fumatori saliva a 2,7. I ricercatori concludevano che questi dati «rafforzano l'ipote-

Ogni persona può smettere di fumare e questa scelta riduce il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, infezioni polmonari, cancro e anche il rischio di morire prima del tempo

si che i polmoni, quando vengono sottoposti a irritazione da fumo, funzionano come organi immuno-reattivi. E questo può avere rilevanza clinica, in quanto gli anticorpi contro il Natalizumab eliminano l'effetto terapeutico del trattamento».

Lo stesso gruppo svedese nel 2014 ha svolto uno studio sul rischio che il fumo determini lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (NAbs) per l'interferone beta-1a[16]. In questo caso sono stati analizzati 695 fumatori attuali con SM trattati con interferone e inseriti negli studi caso-controllo svedesi in cui ci sono informazioni sulle abitudini al fumo. Confrontando il rischio di sviluppare questi anticorpi rispetto ai non fumatori con SM, la Odds Ratio è risultata essere di 1,9. Non sono state riscontrate differenze di genere e non è stata osservata alcuna associazione tra il fumo passato e il rischio di sviluppare anticorpi contro Interferone beta-1a.

5. Chi fuma muore prima

Un approfondimento a parte merita il rischio di mortalità legato al fumo nella sclerosi multipla. Il gruppo dell'Università di Nottingham (UK) nel 2013 ha svolto un interessante studio comparativo sul rischio di mortalità tra chi ha la SM e fuma regolarmente, chi ha la SM e non ha mai fumato o ha smesso di fumare rispetto al rischio di mortalità che hanno gli inglesi senza SM[17]. I ricercatori hanno seguito le storie di 1.024 persone con SM inserite

nel Registro inglese di SM tra il 1994 e il 2013. La Odds Ratio, che in questo caso è la maggiore o minore probabilità di rischio di morire nei fumatori e negli ex fumatori con SM rispetto a chi non ha mai fumato è stata misurata essere di 2,70. Rispetto agli inglesi senza SM, nei fumatori con SM si è riscontrato un rischio di mortalità pari a 3,83, quasi il quadruplo. Invece il rischio di mortalità tra ex fumatori con SM rispetto ai controlli sani è stato di 1,96. Nelle persone con SM che non hanno mai fumato il rischio di mortalità rispetto ai concittadini senza SM è stato di 1,27. Dunque, le persone con SM che non hanno mai fumato hanno quasi lo stesso rischio di mortalità dei propri concittadini sani, mentre il rischio sale notevolmente nelle persone con SM che fumavano prima della diagnosi e hanno continuato a farlo dopo la diagnosi.

6. Le buone notizie: chi smette di fumare migliora e allunga la vita

L'ultimo capitolo di questo nostro approfondimento ha una colorazione positiva: ogni persona può smettere di fumare e questa scelta riduce il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, infezioni polmonari, cancro e anche il rischio di morire prima del tempo.

Nel caso specifico della sclerosi multipla, diverse ricerche stanno dimostrando che smettere di fumare può avere un profondo effetto sull'attività e sui sintomi della ma-

lattia, sulle performance motorie e cognitive, sul numero di recidive, sulla presenza di lesioni attive alla MRI e sul livello di disabilità.

In particolare, secondo un importante studio del 2015, citato in precedenza, è evidente che chi smette di fumare, rispetto a chi continua a fumare dopo la diagnosi ottiene una più lenta progressione della disabilità e ha a disposizione un tempo prolungato di circa otto anni prima che la SM a ricadute e remissioni si converta a una forma secondariamente progressiva[18]. Ciò suggerisce che i fumatori che smettono dopo la diagnosi di sclerosi multipla possono ritardare la necessità di arrivare ad usare un ausilio per camminare o alla carrozzina e, dunque, fanno una scelta che ha un impatto significativo sulla qualità della vita.

Ad aprile 2016, durante l'annuale Congresso dell'American Academy of Neurology negli Stati Uniti sono stati presentati i risultati di uno studio concluso da poco[19] e non ancora pubblicato, secondo cui smettere di fumare ridurrebbe il tasso di atrofia cerebrale delle persone con SM. Un gruppo di ricercatori della Wayne State University (USA), ha condotto uno studio retrospettivo delle cartelle cliniche di persone con SM che avevano una storia di fumo: in tutto sono state seguite 254 persone con sclerosi multipla che avevano fumato per più di 5 anni. Dei partecipanti, 148 hanno continuato a fumare mentre

Ci sono comportamenti modificabili, riguardo alla cura della propria salute, che ogni persona può adottare liberamente e che promettono di aumentare la durata e la qualità della vita delle persone con SM

106 hanno smesso di fumare. Anche i risultati di questo studio indicano che smettere di fumare aiuta a rallentare la perdita di volume cerebrale. Gli autori raccomandano dunque di «incoraggiare le persone con SM a smettere di fumare, se sono abituate a farlo, subito dopo la diagnosi».

Un gruppo di ricercatori statunitensi, infine, utilizzando un registro di malattia che si chiama 'Veterans Affairs (VA) MS National Data Repository', ha studiato tutte le cause di mortalità riscontrate in 1.500 persone con SM decedute tra il 1999 e il 2013, analizzando la loro possibile correlazione

con il fumo e con l'attività fisica^[20]. Si è evidenziato che il fumo aumenta il rischio di mortalità tra le persone con SM: la citata Odds Ratio, cioè la probabilità di mortalità tra i fumatori rispetto ai non fumatori è di 1,38. Il rischio di mortalità diminuisce tra coloro che adottano una regolare attività fisica: qui la Odds Ratio è di 0,64, dunque inferiore a 1. Secondo gli autori, allora, «ci sono comportamenti modificabili, riguardo alla cura della propria salute, che ogni persona può adottare liberamente e che promettono di aumentare la durata e la qualità della vita delle persone con SM».

Per riuscire a smettere di fumare è importante, certamente, avere un atteggiamento positivo e perseveranza, dato che i primi tentativi di smettere di fumare potrebbero non avere successo in tutte le persone. Ma soprattutto per poter riuscire sono spesso fondamentali l'utilizzo di terapie specifiche e la consulenza medica. Come per gli altri aspetti della cura della SM, per le persone che vogliono smettere di fumare è utile avere la rete di sostegno della famiglia, degli amici e degli operatori sanitari. Scegliere di stare meglio, anche se si ha la SM, è possibile. **È**

Bibliografia

1. Fonte: Corriere della Sera, 16 settembre 2015.
2. www.iss.it/fumo: Rapporto annuale sul fumo.
3. www.nationalmssociety.org: Multiple Sclerosis and Smoking, a cura di Tiffani Stroup, DO Department of Neurology NorthShore University HealthSystem.
4. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Oct 12.
5. Correale J, Farez MF. Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: two different pathways are involved. *J Neuroimmunol*. 2015 Apr 15;281:23-34.
6. Jafari N, Hintzen RQ. The association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011 Dec;311(1-2):78-85.
7. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 2007 Oct;130(Pt 10):2589-95.
8. Healy BC, Ali EN, Guttmann CR, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Jul;66(7):858-64.
9. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, Hillert J. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol*. 2015 Oct;72(10):1117-23L.
10. Healy BC, Ali EN, Guttmann CR, Chitnis T, Glanz BI, Buckle G, Houtchens M, Stazzone L, Moodie J, Berger AM, Duan Y, Bakshi R, Khoury S, Weiner H, Ascherio A. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Jul;66(7):858-64.
11. Manouchehrinia A, Tench CR, Maxted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain*. 2013 Jul;136(Pt 7):2298-304.
12. Emre M, de Decker C. Effects of cigarette smoking on motor functions in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1992 Dec;49(12):1243-7.
13. Ozcan ME, Ince B, Bingöl A, Ertürk S, Altınöz MA, Karadeli HH, Koçer A, Asil T. Association between smoking and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014 Sep 10;10:1715-9.
14. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Aug 18;73(7):504-10.
15. Hedström A, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, Fogdell-Hahn A, Hillert J, Olsson T. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Mult Scler*. 2013 Dec 5;20(8):1081-1085.
16. Hedström AK, Ryner M, Fink K, Fogdell-Hahn A, Alfredsson L, Olsson T, Hillert J. Smoking and risk of treatment-induced neutralizing antibodies to interferon β -1a. *Mult Scler*. 2014 Apr;20(4):445-50.
17. Manouchehrinia A, Weston M, Tench CR, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and excess mortality in multiple sclerosis: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Oct;85(10):1091-5.
18. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, Hillert J. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol*. 2015 Oct;72(10):1117-23L.
19. Fonte: www.neurologyadvisor.com.
20. Turner AP, Hartoonian N, Maynard C, Leipertz SL, Haselkorn JK. Smoking and physical activity: examining health behaviors and 15-year mortality among individuals with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Mar;96(3):402-9.

Il Congresso FISM 2016

Dalla presentazione del Barometro allo stato dell'arte della ricerca, panoramica di un appuntamento che mette al centro la persona

L'annuale Congresso scientifico FISM, luogo di confronto per la comunità scientifica nazionale e internazionale dei ricercatori della SM, svoltosi dal 25 al 27 maggio a Roma, aveva per titolo: 'Con la nostra ricerca la SM non ci ferma'.

Il Congresso è stato aperto dalla Lectio Magistralis 'La sclerosi multipla nel 2020 e l'impatto per la persona con SM' del professor Fred Lublin (Mount Sinai University, New York). Lublin ha ripercorso i cambiamenti arrivati negli ultimi anni riguardo alla diagnosi e alla classificazione della malattia^[1] e, soprattutto, ha tracciato il quadro della vera e propria rivoluzione avvenuta per il trattamento della malattia, con i farmaci sempre più numerosi che sono stati autorizzati negli ultimi anni e i nuovi trattamenti in studio. Su questo quadro, Lublin ha tracciato l'agenda che guiderà la ricerca e il trattamento della SM da qui al 2020, tra cui la ricerca sulle staminali e su nuovi trattamenti specifici per le forme progressive di SM, la ricerca sui fattori ambientali di rischio (vitamina D, fumo, dieta), la ricerca in riabilitazione e la medicina di precisione che, individuando sempre meglio le componenti genetiche implicate nella SM e nella risposta ai trattamenti, apre la via a una presa in carico personalizzata.

Il Congresso, poi, ha esplorato l'impegno di FISM nel realizzare l'agenda internazionale della ricerca, concentrando in particolare l'attenzione sull'iniziativa multistakeholder della 'Progressive Multiple Sclero-



sis Alliance', nata per trovare le risposte ancora mancanti per le forme progressive di SM e sulle ricerche legate alle cellule staminali neurali, alle staminali mesenchimali e al trapianto autologo di staminali ematopoietiche dopo intensa immunosoppressione.

Un altro sforzo importante sostenuto da AISM, che coinvolge l'intera comunità dei Centri SM italiani, è legato alla costruzione del nuovo Registro Italiano della sclerosi multipla (vedi pag. 9) e all'implementazione di altre banche dati come quelle legate alla risonanza magnetica (Italian Neuroimaging Network Initiative) o ai trattamenti riabilitativi (Promo ProMS).

Infine, sono stati presentati i 29 progetti di ricerca finanziati dal Bando annuale della FISM e conclusi nel 2015, che spaziano dal campo della neuroriabilitazione a quello della classificazione e diagnosi, dall'ambito della patogenesi e dello studio dei fattori di rischio implicati nella malattia a quelli che aprono vie verso l'identificazione di nuovi

trattamenti. L'Agenda della ricerca della sclerosi multipla condivisa al Congresso 2016 si colloca nel più ampio quadro dell'Agenda della Sclerosi Multipla 2020^[2] di AISM (<http://agenda.aism.it/2016>) che individua le dieci priorità di azione necessarie per cambiare la realtà della SM oggi in Italia e garantire a tutte le persone il diritto alla cura, a una presa in carico integrata in ogni luogo e tempo di vita, al lavoro e a un'informazione adeguata.

Per fotografare con indicatori precisi lo stato di attuazione dell'Agenda della SM e individuare i punti di miglioramento ancora da realizzare, AISM ha presentato nella Giornata Mondiale della SM il Barometro della sclerosi multipla 2016, che evidenzia come le persone con SM oggi in Italia siano circa 110 mila, con 3.400 nuove diagnosi all'anno. I costi per la presa in carico della malattia sono così saliti a circa 5 miliardi l'anno, mentre continua a essere carente il numero di neurologi e infermieri che i Centri clinici possono strutturalmente dedicare alla SM. **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, Inglese 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 Jul 15;83(3):278-86

L'Agenda della Sclerosi Multipla 2020 può essere scaricata dal sito [www.aism.it], dove si trova anche il nuovo Barometro della Sclerosi Multipla 2016.

Dal Congresso FISM 2016: le forme progressive di SM

Fra le vie promettenti per migliorare il trattamento, proseguono i passi sulla lunga strada dell'Alleanza Internazionale per la cura della SM progressiva



Marco Salvetti
Direttore Centro di Neurologia
e Terapie Sperimentali,
Università La Sapienza, Roma



Giancarlo Comi
Direttore del Dipartimento
di Neurologia dell'Istituto
di Ricerca Scientifica
San Raffaele, Milano

Einstein ricordava sempre che «follia è fare sempre la stessa cosa aspettandosi risultati diversi». La citazione è stata portata al Congresso annuale FISM dal Presidente di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) Mario Melazzini, intervenuto

con una sua Lectio Magistralis dal titolo: 'Sclerosi Multipla e farmaci innovativi: realtà attuale e prospettive future'. Ecco, allora, il nocciolo dell'innovazione che cerca un miglioramento reale: individuare strade nuove, non percorse, per trovare le risposte che ancora mancano.

È questo il caso della PMSA, Progressive Multiple Sclerosis Alliance. Nata nel 2013 dalla spinta di AISM e delle Associazioni SM di Stati Uniti, Canada, Regno Unito, Australia e della Federazione Internazionale Sclerosi Multipla (MSIF), ha lo scopo di migliorare, finalmente, le risposte terapeutiche per le forme progressive di SM, ancora orfane di trattamenti specifici: infatti, a partire dagli anni '90 sono stati introdotti più di dieci trattamenti capaci di modificare l'andamento di malattia, ma nessuno di questi ha una reale efficacia per le forme progressive. È il tempo di affrontare questa vera e propria emergenza.

All'inizio di maggio la PMSA ha visto riunirsi a San Francisco, per il suo secondo Meeting, tutti i ricercatori, le persone con SM e i rappresentanti dell'industria coinvolta (vedi pag. 7). Il primo, che aveva segnato l'inizio ufficiale dell'iniziativa, si era svolto a Milano nel 2013, organizzato dalle associazioni americana e italiana della SM. Dei percorsi migliorativi messi in campo dalla PMSA negli ultimi anni e discussi a San Francisco hanno parlato al Congresso della FISM il

professor Marco Salvetti e il professor Giancarlo Comi. Entrambi fanno parte del Comitato Scientifico della PMSA, di cui Comi è co-Presidente. In quell'occasione, li abbiamo intervistati per SM équipe.

Professor Salvetti, a suo avviso, da San Francisco quali ambiti di ricerca sono risultati più promettenti per arrivare a curare le forme progressive di SM?

Nel Meeting della PMSA, anzitutto, ci si è confrontati sui progressi dell'utilizzo delle nuove tecnologie di risonanza magnetica per arrivare a monitoraggi più efficaci della storia, dell'evoluzione della malattia. Stiamo ottenendo una fotografia sempre più efficace della situazione reale delle diverse forme progressive, che consentirà di testare i potenziali farmaci in un tempo minore e con risultati sempre più accurati. Importante, poi, il tema dei cosiddetti 'big data', dei grandi 'database' che si stanno costruendo e da cui si possano estrarre informazioni significative sulla sclerosi multipla progressiva. Ci si è confrontati, infine, anche sui disegni con cui impostare nuovi trial clinici per le progressive, facendo tesoro delle lezioni arrivate dai trial clinici passati che, sinora, non hanno avuto successo, con l'eccezione di Ocrelizumab, per cercare di disegnarne nuovi in modo più appropriato ed efficace.

La clemastina e la SM

L'intervento del professor Chan al Meeting di San Francisco si è concentrato sulla clemastina, un farmaco orale antistaminico approvato per il trattamento di alcune allergie: questo composto sembra essere in grado anche di guidare il sistema nervoso centrale a riparare la mielina danneggiata dalla SM. Precedenti studi sul modello animale di SM hanno già evidenziato la capacità della clemastina di favorire la riparazione della mielina danneggiata. Il nuovo studio multicentrico di fase II sulla clemastina, approvato ad aprile 2016, è presentato sul sito www.clinicaltrials.gov e si intitola: 'Assessment of Clemastine Fumarate as a Remyelinating Agent in Multiple Sclerosis (ReBUILD)'. Per ulteriori approfondimenti sul Meeting di San Francisco della PMSA si può consultare il report 'Challenges and next steps' scaricabile dal sito www.progressivemsalliance.org.

Ecco, parliamo di trial clinici per le forme progressive: a San Francisco ne è stato presentato qualcuno che sia già in corso?

Abbiamo avuto un intervento interessante del dottor Jonah Chan, di San Francisco. È uno degli autori dei tre più estesi screening farmacologici sinora effettuati per cercare terapie già approvate per altri scopi e utilizzabili per curare la SM progressiva^[1]. Ha presentato i risultati di uno screening effettuato in vitro con un sistema molto innovativo per individuare farmaci che possano dimostrare una capacità di rimielinizzare. In particolare è stato possibile riposizionare un farmaco, già registrato per uso clinico per altre indicazioni, e andare direttamente a iniziare un trial clinico multicentrico in corso negli USA per valutarne l'efficacia per la sclerosi multipla (vedi box).

Perché, professor Salvetti, quella del riposizionamento è una strategia importante e quali, invece, le difficoltà per utilizzarla in modo sistematico per la SM?

Gli studi svolti sulle molecole che possono agire sulla SM evidenziano spesso come le più attive siano quelle già registrate per uso clinico. Non è sorprendente. Dal punto di vista della chimica dei farmaci è impegnativo identificare molecole completamente nuove per trattare le malattie note. E allora, se abbiamo già farmaci registrati e sicuri a disposizione,

perché non provarli? Tra l'altro, un trial clinico già effettuato fornisce subito informazioni sulla sicurezza che nessun modello in vivo su nuove molecole ci può dare. Certo, esiste un problema legato alla proprietà intellettuale dei farmaci già approvati per altri usi e alla loro eventuale nuova registrazione per curare la SM. Ma non è un problema irrisolvibile.

Dai farmaci già approvati, eventualmente da riposizionare per curare la SM, passiamo a quelli del tutto nuovi. Lo scorso anno, professor Comi, è stato presentato al Congresso ECTRIMS il successo di Ocrelizumab per le forme progressive. Ci sono sviluppi nella conoscenza dei meccanismi di funzionamento della molecola e dei possibili destinatari di questo trattamento?

Alcune terapie, come Ocrelizumab, impattano sulla forma progressiva di malattia, ma in una fase ancora precoce, dove sopravvive una certa attività di malattia e, dunque, dove sono ancora attive le cellule B che sono il target fondamentale di questa terapia. Quando sarà approvata definitivamente dalle Agenzie regolatorie, le persone con certe caratteristiche di SM progressiva potranno avere positivi vantaggi di riduzione della velocità di progressione della disabilità, che è l'elemento caratterizzante delle forme progressive di SM. Ma, per influenzare la vera fase degenerativa di

malattia, è chiaro che si dovranno combinare strategie diverse.

Quali le strategie per affrontare tutte le forme di SM progressiva?

Da una parte dovremo combattere la residua attività infiammatoria ancora presente nelle forme progressive, che vede nella disfunzione del sistema immunitario a livello periferico il suo bersaglio fondamentale. Insieme, dovremo combinare questa strategia terapeutica con strategie terapeutiche che vadano invece ad agire dentro il sistema nervoso centrale.

Quali dunque i target, i bersagli cui dovranno indirizzarsi le future terapie capaci di agire dentro il sistema nervoso centrale per curare le forme progressive?

Sono diversi quelli individuati e presentati a più riprese nel corso del Convegno di San Francisco. Ne citiamo due. Il primo ci porta a ipotizzare che vadano usati come target terapeutico i mitocondri, la 'macchinetta' che fornisce energia al sistema nervoso centrale. L'inceppamento del funzionamento mitocondriale porta a una progressiva degenerazione del tessuto nervoso. Ci sono alcune evidenze ancora molto preliminari, ma raccolte in vari gruppi internazionali, di come questo possa essere un target molto promettente di terapie future.

In secondo luogo bisogna assolutamente

Ocrelizumab

Le Agenzie regolatorie di USA (Federal Drug Administration – FDA) ed Europa (European Medicine Agency – EMA) hanno confermato lo scorso 28 giugno la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di Ocrelizumab come trattamento per le forme di SM a ricadute e remissioni e per le forme primariamente progressive. Lo ha comunicato l'azienda produttrice, Roche, ricordando che FDA ha concesso per Ocrelizumab l'applicazione di Priority Review entro il 28 dicembre 2016.

Nel mese di febbraio 2016, l'Agenzia regolatoria americana aveva già riconosciuto a Ocrelizumab la designazione di Breakthrough Therapy (terapia fortemente innovativa) per il trattamento di persone con sclerosi multipla primariamente progressiva.

Se verrà approvato da EMA e FDA per entrambe le indicazioni, Ocrelizumab sarà il primo e, sinora, unico trattamento indicato per entrambe le forme di sclerosi multipla.

Per ulteriori informazioni: www.aism.it.

te potenziare tutte le strategie che servono a proteggere i meccanismi di riparazione e a rinforzare anzi i meccanismi di riparazione del danno che già si è verificato. Ci si orienta nella ricerca di strategie terapeutiche di neuroprotezione e di rimielinizzazione.

A San Francisco, professor Salvetti, si è parlato anche del ruolo della riabilitazione?

Sì, ed è interessante notare che due dei tre relatori intervenuti in ambito di riabilitazione sono ricercatori italiani, la professoressa Letizia Leocani (San Raffaele, Milano) e il dottor Francesco Mori (Uni-

versità Tor Vergata, Roma). Mori, in particolare, ha esaminato il possibile impatto di tecniche di stimolazione magnetica transcranica nell'aumentare la plasticità sinaptica nelle persone con SM progressiva[2]. Anche Letizia Leocani, dal suo canto, ha mostrato come le nuove tecnologie di neuro-stimolazione magnetica sembrano avere un impatto nell'influenzare la funzionalità cerebrale per il miglioramento di diversi aspetti motori, come ad esempio la spasticità, in persone con malattia anche avanzata. La riabilitazione può avere anche un impatto sul deterioramento cognitivo e su questo tema è intervenuta la dottoressa Nancy Chiaravalloti (Kessler Foundation Research Center, US), che ha descritto una tecnica riabilitativa da loro messa a punto per la memoria, definita 'modified story memory technique'. I ricercatori hanno dimostrato che l'utilizzo di una simile tecnica sembra anche favorire una migliore riorganizzazione della struttura cerebrale.

Quali i prossimi appuntamenti che PMSA dà alla comunità scientifica e alle persone con SM progressiva?

A settembre 2016 PMSA comunica ufficialmente i vincitori dell'ultimo Bando, attraverso cui vengono selezionati i progetti collaborativi di tre o quattro grandi network internazionali che nei prossimi 3 o 4 anni dovranno lavorare sugli aspetti chiave della terapia. I vincitori riceveranno ciascuno un finanziamento di 4 milioni circa di dollari (1 milione all'anno per quattro anni). Saranno scelti tra gli 11 network che sono stati selezionati a settembre con il precedente Bando ('Collaborative Network planning award') e finanziati ciascuno con 50 mila euro per verificare la fattibilità di specifici progetti innovativi in tre ambiti: lo sviluppo di candidati farmacologici per la SM progressiva, lo sviluppo di misure di esito (outcome) da utilizzare negli studi clinici e l'avvio di studi clinici di nuovi trattamenti (anche riabilitativi).^È

Bibliografia

1. Mei F, Fancy SP, Shen YA, Niu J, Zhao C, Presley B, Miao E, Lee S, Mayoral SR, Redmond SA, Etxeberria A, Xiao L, Franklin RJ, Green A, Hauser SL, Chan JR. Micropillar arrays as a high-throughput

screening platform for therapeutics in multiple sclerosis. *Nat Med.* 2014 Aug;20(8):954-60.

2. Weiss S1, Mori F2, Rossi S3, Centonze D4. Disability in multiple sclerosis: when

synaptic long-term potentiation fails. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Jun;43:88-99. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.023.

Dal Congresso FISM 2016: le cellule staminali nella SM

Sono un campo affascinante e promettente:
ma dove siamo e dove stiamo andando?
Le staminali neurali adulte

Quindici anni fa non si sapeva praticamente nulla sulle staminali nella SM: allora, FISM aveva pionieristicamente scelto di finanziare i primi progetti speciali di ricerca in questo campo affascinante e promettente. Oggi possiamo dire che le cellule staminali sono entrate in gioco in modo significativo nel panorama della sclerosi multipla. Questa la sintesi dell'intervento proposto all'ultimo Congresso FISM dal professor Gianvito Martino. Al Congresso, in particolare, il professor Martino ha presentato 'due vie' delle ultime scoperte scientifiche sulle staminali neurali nella SM.

La via delle cellule pluripotenti indotte

«Quest'anno – ha spiegato Martino –, con un network internazionale di cinque nazioni, coordinato dal Centro di ricerca del San Raffaele e finanziato grazie all'ultimo Bando della PMSA (Progressive Multiple Sclerosis Alliance) [1], abbiamo evidenziato che le cellule staminali pluripotenti, indotte a partire dalle cellule della pelle delle persone con SM, possono anche diventare strumenti straordinari per identificare a loro volta altre molecole candidabili a diventare in futuro terapie con un ruolo protettivo rispetto al danno neuronale tipico delle forme progressive di SM o con una funzione rimielinizzante. Questo sistema in inglese si chiama 'disease in a dish', cioè "malattia nella provetta" perché, ricavando le iPSC (Induced Pluripotent Stem Cell) dalla pelle del paziente stesso, potrebbe essere molto vicino alla situazione della malat-

tia reale della persona con SM [2]. Proprio su questa 'materia viva', che sino a pochi anni fa non era disponibile, si potranno sperimentare una serie di sostanze, farmacologiche e non, per capire se sono in grado di neuroproteggere e di rimielinizzare. Dunque queste cellule pluripotenti indotte potranno prossimamente diventare una piattaforma su cui effettuare uno screening farmacologico particolarmente sofisticato ed efficace. Certo – ha concluso – non si può dimenticare che sono pur sempre cellule manipolate in vitro e, perciò, non è automatico che rappresentino esattamente quello che succede nel cervello. Lo dovremo dimostrare».

La via delle staminali neurali adulte come possibile terapia per l'uomo

Prosegue, in parallelo, l'impegnativo percorso che sta portando il gruppo di ricerca condotto dal professor Martino a predisporre il primo trial clinico di ricerca con le staminali neurali come possibile terapia cellulare per l'uomo «È una via del tutto nuova – ha commentato durante il Congresso Martino – percorsa per la prima volta al mondo. Non ci sono riferimenti con cui confrontarsi per capire se si sta facendo la cosa giusta o quella sbagliata. Ogni



Gianvito Martino
direttore dell'Divisione
dell'Istituto Scientifico Vita-Salute
San Raffaele di Milano

volta dobbiamo compiere una scelta del tutto autonoma. Nell'ultimo anno, appoggiandoci alla 'cell factory' del Laboratorio Stefano Verri dell'Ospedale San Gerardo di Monza, una delle strutture accademiche non profit italiane certificate per la corretta produzione di cellule staminali, abbiamo messo in atto una filiera di produzione di cellule staminali neurali e ottenuto una sorta di "banca cellulare primaria o banca madre", che contiene un elevatissima quantità (circa due miliardi) di cellule staminali neurali. Al momento sono in corso, presso un laboratorio in Germania certificato a tale scopo, le procedure di validazione della sicurezza, della sterilità e purezza delle cellule staminali neurali della nostra banca primaria. Al termine di queste procedure inoltreremo al Ministero per la Salute la richiesta di autorizzare il protocollo per il possibile inizio di un trial clinico di sperimentazione sull'uomo di una possibile terapia con le staminali neurali adulte. Verso la fine dell'anno – ha concluso – avremo notizie più dettagliate rispetto alle tempistiche dell'eventuale inizio di questa nuova sperimentazione». **È**

Bibliografia

1. BRAVEinMS - Bioinformatics and cell reprogramming to develop an in vitro platform to discover new drugs for progressive multiple sclerosis, vincitore del Bando PMSA: "Collaborative Network Planning Awards", settembre 2015. vedi su

[www.aism.it]

2. - Mack DL, Guan X, Wagoner A, Walker SJ, Childers MK. Disease-in-a-dish: the contribution of patient-specific induced pluripotent stem cell technology to regenerative rehabilitation. Am J Phys Med

Rehabil. 2014 Nov;93(11 Suppl 3):S155-68
Tiscornia G, Vivas EL, Izpisua Belmonte JC. Diseases in a dish: modeling human genetic disorders using induced pluripotent cells. Nat Med. 2011 Dec;17(12):1570-6.

Alice Laroni, specializzata in Neurologia a Padova nel 2009, ha lavorato negli Stati Uniti, alla Harvard Medical School nel laboratorio condotto da Howard Weiner, ed è tornata in Italia grazie a una Borsa di Studio della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), dove ha conseguito il dottorato di ricerca nel 2015: «Grazie ai miei mentori, il professor Gianluigi Mancardi Direttore del Dipartimento di Neuroscienze (DINOGLI) dell'Università di Genova e il professor Antonio Uccelli, responsabile del Centro Sclerosi Multipla e del laboratorio di Neuroimmunologia – commenta – ho avuto a disposizione le risorse, ma anche la fiducia, il dialogo e il confronto che mi hanno permesso di compiere tanta strada nel mondo della ricerca e aiutato a realizzare un sogno che avevo sin da bambina». Alice Laroni è, insieme, ricercatrice e medico: «Al Centro Sclerosi Multipla dell'Ospedale San Martino – aggiunge – seguo molti giovani e molte donne della mia età. Il nostro è un incontro che dura da anni. Costruiamo un rapporto di alleanza, terapeutica ma anche umana. Vedo le persone crescere, a volte sposarsi o separarsi. E cerco sempre di scegliere insieme a loro il percorso più efficace per la terapia. È nell'incontro quotidiano con le persone con SM che alimento costantemente le domande che aprono la ricerca di cui mi occupo».

Co-autrice di 21 pubblicazioni sulla SM, Alice Laroni ha ricevuto il Premio Rita Levi Montalcini 2016 per i risultati ottenuti in due importanti ambiti della ricerca sulla SM: la ricerca di base sulle cause che possono scatenare la malattia e la ricerca clinica su nuovi trattamenti, legata in particolare alle cellule staminali mesenchimali.

«Mi sono focalizzata sulla neuroimmunologia, sull'interazione tra sistema immunitario e cervello – spiega. Nell'ultimo studio pubblicato, a inizio 2016[1], abbiamo studiato le cellule regolatorie del sistema immunitario innato. Si ritiene che sia costituito dai 'soldati semplici' dell'immunità. Alcuni di questi 'soldati' si chiamano 'natural killer' (NK) e hanno il ruolo di attaccare e 'uccidere' le cellule ma-

Per migliorare

Premio Rita Levi Montalcini 2016

Le cellule NK di Alice Laroni

late del nostro corpo». Ma nella SM, per semplificare, non funzionano come dovrebbero: provocano un eccesso di infiammazione e sono dunque alla base dell'attacco autoimmune verso la mielina.

Che conseguenze possono avere queste scoperte per la vita delle persone?

Anche se il nostro studio è solo una ricerca immunologica di base, potrebbe aprire la via alla messa a punto di terapie che riescano a ripristinare la corretta funzione delle cellule NK e un adeguato controllo dell'attivazione dei linfociti T responsabile dell'attacco autoimmune. Dopo il nostro è uscito un secondo articolo, di un gruppo tedesco[2], che ha riportato dati molto simili. Questa convergenza potrebbe suggerire la necessità di agire sui meccanismi regolatori del sistema immunitario innato per trovare una possibile cura per la SM. Tra l'altro, di recente l'Agenzia Regolatoria Europea, EMA, ha approvato una nuova terapia, Daclizumab, che agisce proprio aumentando il numero delle cellule NK.

L'altro ambito della tua ricerca è legato al Progetto MESEMS. Co-finanziato dalla Fondazione di AISM, è il primo studio clinico che utilizza le staminali mesenchima-



li sull'uomo[3-4]. A che punto siamo, più o meno, con questo progetto di ricerca?

La ricerca intende reclutare 185 persone con SM per sperimentare sicurezza ed efficacia di un trattamento con cellule staminali mesenchimali a confronto con un trattamento placebo. Lo stesso protocollo viene attuato oggi in 7 nazioni: Iran, che ha iniziato da pochissimo, Francia, Spagna, Inghilterra, Danimarca, Canada e Italia dove partecipano tre Centri (Genova, Milano San Raffaele e Università di Verona Italia). A oggi sono stati arruolati 120 pazienti, di cui 30 in Italia.

Aprondo al futuro, dove portano le ricerche che hai in corso?

Continuo la ricerca sulle cause della malattia, nel campo neuro-immunologico. Inoltre vogliamo studiare se altre nuove terapie, oltre al Daclizumab, siano in grado di modificare il numero e di migliorare la funzionalità delle cellule NK. Poi abbiamo in cantiere una ricerca di base per individuare i meccanismi che favoriscono la produzione da parte dei microbi intestinali di sostanze efficaci nel modulare correttamente l'azione del sistema immunitario. **É**

Bibliografia

1. Laroni A., Armentani E., Kerlero de Rosbo N., Ivaldi F., Marcenaro E., Sivori S., Gandhi R., Weiner HL, Moretta A., Mancardi GL, Uccelli A. Dysregulation of regulatory CD56bright NK cells/T cells interactions in multiple sclerosis. *J. Autoimmunity, Journal of Autoimmunity* (2016).
2. Gross CC, Schulte-Mecklenbeck A, Rünzi A, Kuhlmann T, Posevitz-Fejfar A, Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Herich S, Held K, Konjević M, Hartwig M, Dormair K, Hohlfeld R, Ziemssen T, Klotz L, Meuth SG, Wiendl H. Impaired NK-mediated regulation of T-cell activity in multiple sclerosis is reconstituted by IL-2 receptor modulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 May 9. pii: 201524924.
3. Informazioni approfondite su MESEMS si trovano su: [www.aism.it]. Aggiungere link.
4. Laroni A, Rosbo NK, Uccelli A. Mesenchymal stem cells for the treatment of neurological diseases: Immunoregulation beyond neuroprotection. *Immunol Lett*. 2015 Aug 18

Premio Miglior Poster

4 giovani – due ex-aequo – sul palco del Congresso

Uno speciale Premio della FISM, per il secondo anno, è quello per il miglior Poster presentato dai giovani ricercatori presenti al Congresso scientifico. Quest'anno è stato vinto, ex aequo, da Dario Seppi (Università di Padova - Istituto Superiore di Sanità, Roma) e Christian Cordano (Università di Genova, Università di San Francisco- California).

Insieme a loro, a ricevere l'applauso, il secondo premio Simone Patergnani 'Utilizzo di agenti modulanti il processo autofagico per ripristinare la mielinizzazione in modelli di SM' e il terzo premio Fabia Filippello 'Interazione e astrociti nelle cellule T nel corso della sclerosi multipla'.

Dario Seppi è specializzato in Neurologia e ha un dottorato in Neuroscienze a Padova. Dopo l'esperienza acquisita in campo clinico, con il finanziamento della FISM, sotto la supervisione del professor Paolo Gallo, Seppi ha intrapreso un percorso formativo sulle scienze di base sotto la supervisione della dr.ssa Francesca Aloisi e ha condotto il progetto multidisciplinare, guidato dalla dottoressa Roberta Magliozzi. «Il progetto di ricerca cui ho lavorato – spiega Seppi – è nato da una collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (Reparto Malattie Infiammatorie e Demielinizzanti del Sistema Nervoso) e il Centro Sclerosi Multipla di Padova. Abbiamo cercato di identificare nel liquido cerebrospinale alcuni biomarcatori precoci di danno della sostanza grigia, combinando uno



Dario Seppi e Christian Cordano alla premiazione del Miglior Poster del Congresso FISM 2016

studio liquorale di espressione genica e proteica con sequenze non convenzionali di risonanza magnetica. Le tecniche utilizzate permettono di identificare il danno che si osserva a livello di sostanza grigia fin dalle prime fasi della malattia». Più la ricerca sarà in grado di chiarire i diversi segnali precoci del rischio di avere una malattia severa e più sarà possibile «capire bene e subito quando e con quale tipo di intervento trattare ogni persona».

Christian Cordano, l'altro vincitore, ha concluso la specializzazione in Neurologia a Genova, con indirizzo per la ricerca sulla sclerosi multipla negli ambiti della neuro-immunologia e della neuro-oftalmologia (mentore il professor Antonio Uccelli - Dipartimento Neurologia, DINOEMI), e lavorato a San Francisco (UCSF) presso il laboratorio di Ari Green grazie alla FISM. Cordano si sta occupando in particolare della retina e della via visiva, studiate nel modello animale di SM: «la retina – spiega – è ricca di neuroni, i cui corpi cellulari e asso-

ni sono facilmente osservabili con un esame chiamato OCT (Optical Coherence Tomography): per questo è una finestra preziosa per osservare quanto succede nel sistema nervoso. Nel nostro lavoro, abbiamo studiato le alterazioni retiniche che si verificano nel modello animale di SM, descrivendo per la prima volta la progressiva neurodegenerazione che caratterizza questo ambito anatomico. Nel momento in cui pubblicheremo i risultati di questo percorso di studio – aggiunge – il modello di neurodegenerazione retinica da noi proposto sarà a disposizione come strumento per verificare l'efficacia di nuovi composti neuroprotettivi. Come sappiamo questa è una delle più grandi sfide della ricerca sulla SM, visto che non abbiamo a disposizione sufficienti farmaci per la fase progressiva della malattia, anche a causa dell'assenza di modelli animali che permettano di quantificare la neurodegenerazione (e l'eventuale effetto di nuovi farmaci su di essa) in modo efficace nel tempo». **È**

Cure palliative e malattie neurologiche

Un diritto finalizzato alla miglior qualità di vita. Questo sono le cure palliative, come spiega in questa intervista il dottor Simone Veronesi



Dottor Simone Veronesi
Medico palliativista e Research Manager presso la Fondazione FARO onlus di Torino e professore presso l'Università degli studi di Torino e del Piemonte orientale

Di recente l'Associazione Europea di Cure Palliative, in collaborazione con il gruppo di esperti scientifici sulle Cure Palliative in Neurologia della European Federation of Neurological Societies (oggi Accademia Europea di Neurologia), ha pubblicato un 'consensus paper', basato sull'evidenza degli studi sinora pubblicati, nel quale vengono individuate le componenti condivise e le motivazioni più importanti per offrire le cure palliative alle persone con malattie neurologiche croniche e progressive, compresa la SM[1]. A tale scopo i ricercatori hanno intrapreso una revisione su 942 articoli scientifici sinora pubblicati in questo ambito, eviden-

ziando come vi sia una crescente evidenza che «le cure palliative e un approccio multidisciplinare per la cura portino a un miglioramento dei sintomi e della qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie».

I principali ambiti rispetto a cui è stato individuato in letteratura il consenso sull'utilizzo delle cure palliative nelle gravi malattie neurologiche riguardano:

- l'integrazione precoce delle cure palliative nel piano di cura;
- la necessità del coinvolgimento di un team multidisciplinare sempre più ampio;
- la comunicazione con i pazienti e le famiglie, che includa una pianificazione del piano di cura;
- la gestione dei sintomi;
- la cura del fine vita;
- il supporto e la formazione per i caregiver;
- la formazione per tutti i professionisti coinvolti nella cura di questi pazienti e delle loro famiglie (Good Practice Point).

Del gruppo internazionale che ha curato questa 'summa' delle conoscenze acquisite per l'utilizzo di cure palliative nelle malattie neurologiche faceva parte anche il dottor Simone Veronesi, che abbiamo intervistato per SMéquipe. Oltre a essere autore di diversi studi importanti in questo ambito, Veronesi è impegnato in prima persona come medico

palliativista presso la Fondazione Assistenza Ricerca Oncologica (FARO) di Torino, che da trent'anni offre assistenza, sia a domicilio che in hospice, alle persone che necessitano di cure palliative attraverso un team di medici, infermieri, operatori socio-sanitari, psicologi, fisioterapisti e assistenti sociali[2]. Dunque, quello che Veronesi pensa, racconta e scrive è frutto, insieme, del suo lavoro di ricercatore e della sua esperienza quotidiana sul campo. «Da questo studio e dalle esperienze che si stanno diffondendo anche in Italia – afferma – emerge in maniera netta che le cure palliative non riguardano solo chi è vicino alla morte, ma possono fornire risposte importanti per gestire i sintomi e ottenere una buona qualità di vita lungo tutto il decorso di una malattia, in particolare nei momenti in cui si verifica peggioramento improvviso e serio, quando compare un dolore importante, quando la persona e la sua famiglia si trovano ad affrontare particolari problemi per cui la neurologia o la riabilitazione non hanno soluzioni».

La ricerca su SM e cure palliative: overview

Per quanto riguarda specificamente la sclerosi multipla, il primo protocollo di uno studio prospettico sull'utilizzo di un modello di cure palliative fu pubblicato da Irene Higginson (Department of

Le cure palliative possono fornire risposte importanti per gestire i sintomi e ottenere una buona qualità di vita lungo tutto il decorso di una malattia

Palliative Care, Policy and Rehabilitation, Cicely Saunders Institute, King's College London) nel 2006[3]: «Al di là dei risultati specifici – commenta Veronese –, lo studio realizzato a partire da quel protocollo[4] fu veramente importante, uno spartiacque nella ricerca. Venne realizzato su richiesta della MS Society inglese, la quale si rivolse a un'équipe di cure palliative, che mai si era occupata di SM, per rispondere a specifici problemi che venivano posti dalle persone con SM e che non erano mai stati affrontati. Rappresenta ancora oggi un punto di riferimento imprescindibile». La stessa Higginson ha poi continuato ad occuparsi dell'argomento: di recente ha dato alle stampe una nuova pubblicazione che afferma la necessità ormai evidente di integrare le cure neurologiche 'disease modifying' con un approccio di cure palliative[5]. Ma quella ricerca diede il via a un nuovo filone di ricerca anche in Italia. Nel 2010-2011 lo stesso Veronese ha curato, presso la Fondazione FARO, la realizzazione del primo studio italiano che ha osservato l'impatto delle cure palliative sulla qualità di vita e sulla gestione dei sintomi in persone con gravi malattie neurologiche, come la sclerosi multipla. Lo studio è stato pubblicato nel 2015[6]: «Il trial era piccolo, in tutto abbiamo reclutato 52 pazienti. 25 hanno ricevuto le cure palliative subito e gli altri le hanno rice-

vute dopo un intervallo di quattro mesi. In quei quattro mesi abbiamo riscontrato una differenza importante di impatto delle cure palliative nella qualità di vita e nella gestione dei sintomi più problematici. Lo studio si è occupato di persone con una situazione di estrema gravità della disabilità, con un punteggio medio di 9 (su 10) nella scala EDSS (Expanded Disability Status Scale). In realtà, ho compreso che le cure palliative non si devono riservare ai malati estremamente gravi: sono tanto più efficaci quanto prima vengono adottate». È in fase di conclusione, infine, l'ultima fase del Progetto PeNSAMI (*Home-based palliative care for people with severe multiple sclerosis: developmental phase of the Palliative Network for Severely Affected Adults with MS in Italy*[7], voluto dall'Associazione Italiana Sclerosi Multipla e coordinato dalla dottoressa Alessandra Solari. Al progetto ha partecipato lo stesso dottor Veronese. Dopo un'indagine sulla letteratura esistente e una prima fase qualitativa, nella quale sono stati identificati tramite specifici colloqui i bisogni fondamentali di cure palliative delle persone con SM in fase avanzata e dei loro familiari, nell'ultimo anno è stato sperimentato un concreto modello di approccio palliativo in un gruppo di circa 70 persone con sclerosi multipla insieme ai rispettivi caregiver, seguite dai

Centri SM di Milano, Roma e Catania: i risultati saranno resi pubblici nei prossimi mesi.

Come sono intese le cure palliative

«I principi fondanti delle cure palliative – spiega Veronese – sono sempre quelli individuati dall'inglese Cicely Saunders (1918 -2005) e codificati nella definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2002: servono per le persone che hanno patologie non guaribili, in particolare in quella fase progressiva di malattia che la medicina non è più in grado di arrestare. Il focus delle cure palliative rimane la qualità della vita delle persone e dei loro familiari, insieme alla migliore gestione possibile dei sintomi diventati incurabili. Insomma, le cure palliative non sono quelle che 'fanno morire' le persone, ma le aiutano a vivere al meglio il tempo rimasto e a riempirlo di senso».

Quanto afferma Veronese trova perfetto riscontro nella Legge 38/2010, secondo cui le cure palliative sono un diritto di tutti i cittadini italiani affetti da una malattia progressiva e non guaribile terapeuticamente. «Questa legge – commenta con fermezza il dottor Veronese – introduce il principio per cui qualunque realtà di cure palliative operante in Italia non può rifiutare di offrire i propri servizi a chi ha una malattia come la SM in condizioni molto gravi. Nella realtà

tuttavia non esistono strutture specialistiche in cure palliative per la sclerosi multipla. La stragrande maggioranza degli hospice italiani continua a non prendere in carico persone che non abbiano il cancro in fase terminale. Ma le cure palliative andrebbero offerte a tutte le persone che ne hanno bisogno, a prescindere dal fatto che siano vicine o lontane dal momento della morte. Stiamo costruendo per gradi questi percorsi: per esempio in Piemonte è attiva almeno una struttura di cure palliative per la SLA in ogni provincia. Dobbiamo arrivarci anche per la SM».

Valore e tipicità delle cure palliative per la sclerosi multipla

Nel caso della sclerosi multipla giunta in una grave fase progressiva, i problemi concreti da affrontare possono essere simili a quelli di tanti malati terminali. Ma c'è una differenza sostanziale: la persona con SM può vivere ancora per diversi anni con quegli stessi problemi. «L'approccio delle cure palliative nei pazienti con SM – conferma Veronese – è simile ma anche differente da quello che classicamente si rivolge a persone con malattie oncologiche in fase avanzata. Per utilizzare un esempio numerico, per ogni paziente oncologico che arriva al nostro hospice noi definiamo il 'performance status scale[8]', cioè misuriamo le capacità che una persona ha

di badare a se stessa, lavarsi da sola, mangiare, spostarsi e così via. Ebbene, quando un malato di cancro si trova a perdere queste capacità e a dovere passare il tempo completamente allettato, ha un'aspettativa di vita in genere di poche settimane. Invece in quelle stesse condizioni di disabilità fisica una persona con SM può andare avanti diversi anni. Pur non essendo vicina alla morte, si trova ad affrontare gli stessi problemi del malato di cancro in fase terminale: le cure palliative consentono di affrontarli meglio. Da un lato, insomma, le cure palliative sono un po' una strada per evitare l'accanimento terapeutico, rispetto a tutto quello che si può verificare nelle diverse condizioni, e nello stesso tempo sono una risposta all'abbandono terapeutico. Anche per i malati terminali, uno dei nostri principi guida afferma che «quando non c'è più niente da fare c'è ancora molto che si può fare». Per fare un esempio legato alla SM, se ci si trova di fronte ad una persona che, non essendo in fase terminale, rifiuta di sottoporsi alla PEG o di utilizzare respiratori artificiali che le rovinerebbero la qualità di vita possibile per molti anni, noi sappiamo che se la persona rifiuta quel tipo di intervento non significa che non ci sia più niente da fare, ma invece si possono gestire i problemi in modo diverso».

Dove arrivano le cure palliative

«Le cure palliative – spiega il dottor Veronese – consentono di avere una dignitosa qualità di vita anzitutto andando a gestire i sintomi fisici ormai inguaribili e, soprattutto, il dolore fisico. Un'analisi della letteratura, da questo punto di vista, evidenzia dati di prevalenza del dolore nelle persone con SM simili a quelli dei malati terminali di tumore[9]».

Tra i sintomi fisici della SM che impattano pesantemente sulla qualità di vita ci sono inoltre la disabilità, la spasticità, l'impossibilità di muoversi. A questi si aggiungono tutti i problemi legati all'autonomia personale, come il controllo degli sfinteri, la difficoltà a deglutire e a respirare, l'impossibilità di dormire bene. «Inoltre – continua Veronese – ha un grande impatto il dolore psicologico, che si esprime nell'ansia, nella depressione, nella tristezza e va a costituire quello viene chiamato il 'dolore totale'. Quando una persona è estremamente dipendente da chi ha attorno a sé e deve continuamente adattarsi a una malattia che ogni giorno, mese o anno le può portare via un pezzo di sé, della propria storia, della propria dignità, allora è comprensibile che si senta invasa dal dolore psicologico. Nella SM, inoltre, si aggiunge una 'sofferenza sociale' dovuta alla perdita del lavoro, al progressivo venire meno delle relazioni so-

Le cure palliative specialistiche possono essere efficacemente offerte solo attraverso un team specializzato

ciali, all'isolamento. Fino ad arrivare a quella sofferenza spirituale ed esistenziale legata alle domande di senso, dure e inevitabili, che arrivano sempre: «perché capita a me? Perché adesso? Perché, se mi sono sempre comportato bene?». Per la persona queste sono domande difficilissime da esplicitare. Ma capita, per chi trovi tempo e disponibilità, che le persone ammalate chiedono a noi medici: «come starebbe lei nei miei panni?». O anche: «ha mai pensato, lei che è medico, all'idea di morire? Secondo lei c'è qualcosa dopo la morte? È giusto avere paura di morire?». E così, creando un setting adeguato, abbiamo imparato a fare noi per primi queste domande ai pazienti che seguiamo. Però, quando fai una domanda di questo genere, ti metti in gioco personalmente: non puoi aiutare una persona a porsi questa domanda, a cercare la sua risposta, se tu per primo non hai in qualche modo affrontato il tema del morire e del senso che ha per te la vita».

Un approccio che deve essere multidisciplinare

È importante sottolineare che le cure palliative specialistiche possono essere efficacemente offerte solo attraverso un team specializzato. «Il 'minimum core' di un approccio palliativo efficace – chiarisce ancora Veronese – prevede la necessaria presenza di un medico spe-

cializzato, di un infermiere, di uno psicologo e di un riabilitatore, un fisioterapista che supporti la persona nella gestione quotidiana dei sintomi fisici e nel mantenere l'autonomia ancora possibile». Poi si devono associare altre figure di riferimento a seconda delle condizioni della persona: per esempio può essere importante il dietista o nutrizionista, il pneumologo, il logopedista per la deglutizione e la parola, l'assistente sociale per l'ottenimento dell'assegno di accompagnamento e dei benefici previsti dalla Legge 104/92 per il grave stato di handicap.

L'importanza decisiva della formazione

Oltre alla multidisciplinarietà, un altro dei pilastri per assicurare a tutti le cure palliative di cui hanno diritto è la formazione dei professionisti socio-sanitari. «Noi della Fondazione F.A.R.O per esempio – spiega Veronese – offriamo da anni formazione in cure palliative a diverse categorie professionali. Certamente seguiamo il personale medico e infermieristico ospedaliero che, abituato a gestire e curare persone con episodi acuti di malattie guaribili, quando si trova di fronte a pazienti in punto di morte è spesso impreparato ad adottare strategie di accoglienza e supporto adeguate. Poi facciamo formazione per i medici di famiglia e gli infermieri dei

distretti territoriali di cura, che si trovano a dovere gestire malati cronici. Con loro, di solito, partiamo da una domanda: «sarei sorpreso se questa persona morisse nei prossimi sei o dodici mesi, a causa della malattia per cui mi si sta presentando?». Se risulta che il medico o l'infermiere territoriale non sarebbe sorpreso da una possibile morte del paziente in tempi relativamente brevi, al-

Per approfondire

Per saperne di più sulle origini e gli sviluppi del Progetto **PeNSAMI** si può consultare il sito www.aism.it.

Informazioni puntuali sulla rete italiana delle strutture di cure palliative operanti in Italia si trovano sul sito della Società Italiana di Cure Palliative www.sicp.it, del Ministero della Salute www.salute.gov.it e della Federazione Cure Palliative ONLUS www.fedcp.org/cure-palliative/hospice-in-italia

Per riprendere definizione, storia e significati delle cure palliative si veda SM équipe 1-2011, scaricabile gratuitamente dal sito www.aism.it.

lora dovrà mettere in atto una serie di strategie relazionali, comunicative e di cura adeguate».

Conclusioni: si può scrivere una storia diversa

«Penso che valga la pena concludere queste nostre riflessioni – racconta Veronese – con un racconto ‘in presa diretta’ che mostra, più di ogni ragionamento, il valore di un approccio palliativo anche per la sclerosi multipla. Da dieci anni, alla Fondazione FARO seguiamo Patrizia, una signora con SM molto gra-

ve. Non muove più un muscolo e ora non riesce nemmeno più a parlare. Con lei abbiamo condiviso tanti interventi palliativi. Una volta, un ospedale presso cui era stata ricoverata la voleva operare per un blocco intestinale: sarebbe sicuramente morta durante o dopo l'intervento. Lei ha voluto che andassimo noi a riportarla a casa. Poi abbiamo gestito il blocco intestinale in altro modo e Patrizia è ancora viva: le cure palliative non ammazzano la gente, magari aiutano anche a vivere di più. Ma l'evento fondamentale per Patrizia è stato l'incontro

con Mario, uno dei volontari della Fondazione, che le dedica una mattinata alla settimana. Affrontano insieme temi spirituali, che per lei sono fondamentali. Da quando incontra regolarmente Mario, Patrizia ha smesso di assumere una serie di farmaci sedativi e antidepressivi, che prendeva da anni peraltro senza efficacia, e ha ritrovato una serenità incredibile. Pur trovandosi in una condizione fisica estremamente compromessa, ha un sorriso meraviglioso e ci dice sempre: «grazie a voi e grazie a Mario io sto vivendo e non ho più voglia di morire». È

Bibliografia

1. Oliver DJ, Borasio GD, Caraceni A, de Visser M, Grisold W, Lorenzi S, Veronese S, Voltz R. A consensus review on the development of palliative care for patients with chronic and progressive neurological disease. *Eur J Neurol*. 2016 Jan;23(1):30-8.
2. Vedi: [www.fondazione.faro.it]
3. Higginson IJ, Vivat B, Silber E, Saleem T, Burman R, Hart S, Edmonds P. Study protocol: delayed intervention randomised controlled trial within the Medical Research Council (MRC) Framework to assess the effectiveness of a new palliative care service. *BMC Palliat Care*. 2006 Oct 2;5:7.
4. Higginson IJ, Hart S, Burman R, Silber E, Saleem T, Edmonds P. Randomised controlled trial of a new palliative care service: Compliance, recruitment and completeness of follow-up. *BMC Palliat Care*. 2008 May 28;7:7.
5. Van Vliet LM, Gao W, DiFrancesco D, Crosby V, Wilcock A, Byrne A, Al-Chalabi A, Chaudhuri KR, Evans C, Silber E, Young C, Malik F, Quibell R, Higginson IJ; OPTCARE Neuro. How integrated are neurology and palliative care services? Results of a multicentre mapping exercise. *BMC Neurol*. 2016 May 10;16(1):63
6. Veronese S, Gallo G, Valle A, Cugno C, Chiò A, Calvo A, Cavalla P, Zibetti M, Rivoiro C, Oliver DJ. Specialist palliative care improves the quality of life in advanced neurodegenerative disorders: NE-PAL, a pilot randomised controlled study. *BMJ Support Palliat Care*. 2015 Jul 16
7. Solari A, Giordano A, Grasso MG, Confalonieri P, Patti F, Lugaresi A, Palmisano L, Amadeo R, Martino G, Ponzio M, Casale G, Borreani C, Causarano R, Veronese S, Zaratin P, Battaglia MA; PeNSAMI Project Home-based palliative approach for people with severe multiple sclerosis and their carers: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Apr 23;16:184. Erratum in: *Trials*. 2016;17:89.
8. Borreani C, Bianchi E, Pietrolongo E, Rossi I, Cilia S, Giuntoli M, Giordano A, Confalonieri P, Lugaresi A, Patti F, Grasso MG, de Carvalho LL, Palmisano L, Zaratin P, Battaglia MA, Solari A; PeNSAMI project Unmet needs of people with severe multiple sclerosis and their carers: qualitative findings for a home-based intervention. *PLoS One*. 2014 Oct 6;9(10):e109679.
9. Si tratta della Karnofsky performance status scale, utilizzata per avere una valutazione sanitaria relativa alla qualità della vita del paziente. Utilizza tre parametri legati alla limitazione dell'attività, alla cura di sé e all'autodeterminazione. Il punteggio massimo, 100%, indica che non si verifica "nessuna limitazione"; il 10% significa che ci si trova di fronte a un "moribondo con processi di malattia fatali rapidamente progressivi", il punteggio del 30% che il paziente è "severamente disabile senza rischi di morte". Talora nella pratica clinica viene utilizzata insieme all'Indice della qualità della vita della Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
10. Vedi ad esempio: Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA Central pain in multiple sclerosis – prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain*. 2005 Oct;9(5):531-42 : «Il dolore è più comune nella sclerosi multipla (SM) di quanto sia stato in precedenza riconosciuto». Vedi anche: Grasso MG, Clemenzi A, Tonini A, Pace L, Casillo P, Cuccaro A, Pompa A, Troisi E. Pain in multiple sclerosis: a clinical and instrumental approach. *Mult Scler*. 2008 May;14(4):506-13 : «Il dolore è un sintomo frequente e invalidante in pazienti con sclerosi multipla (SM) e ha impatto negativo sulla qualità della vita e sulle attività della vita quotidiana».

Cellule staminali ematopoietiche

Novità e conferme dalla ricerca sul trapianto autologo dopo immunosoppressione

Di recente, grazie a uno studio pubblicato sulla rivista *Lancet*^[1] e finanziato dalla Multiple Sclerosis Scientific Research Foundation del Canada, è tornato al centro dell'attenzione del mondo della sclerosi multipla il trattamento che elimina il sistema immunitario mal funzionante attraverso una vera e propria chemioterapia, per poi ricostituire nella persona un nuovo sistema immunitario. Si tratta, come dimostrano i risultati dei diversi studi sinora pubblicati, di un trattamento molto efficace ma anche molto rischioso: viene somministrato a persone per le quali ogni altra terapia tradizionale sia stata fallimentare perché hanno una forma di SM molto aggressiva, che porta peggioramenti violenti in poco tempo.

Sino a qui, non abbiamo volutamente utilizzato la parola 'cellule staminali', che pure compare su tutti i media che si sono occupati dello studio canadese^[2]. Infatti, il professor Gianluigi Mancardi evidenzia: «Bisogna stare attenti a equiparare questi studi con i percorsi di ricerca in corso sulle cellule staminali. Qui siamo in un campo totalmente diverso e parliamo di immunosoppressione. Il trapianto autologo di staminali ematopoietiche serve per ridurre il periodo in cui il paziente è privo di difese immunitarie perché vengono azzerate con l'intensa immunosoppressione di globuli bianchi e piastrine. Ma non c'è nessun viaggio della speranza da fare: il trattamento può essere effettuato solo in Centri

altamente selezionati a cura di una équipe interdisciplinare di neurologi ed ematologi». Presidente del Comitato scientifico AISM, Mancardi è uno dei pionieri e dei maggiori esperti internazionali per questo trattamento: insieme a lui, allora, cerchiamo di capire meglio di cosa si tratta quando si parla di «trapianto autologo di staminali ematopoietiche dopo immunosoppressione».

Ci spiega, professore, la procedura di questo approccio?

«Inizialmente viene effettuato un trattamento con ciclofosfamide ad alto dosaggio (un potente farmaco ad attività immunosoppressiva) che determina la fuoriuscita dal midollo osseo di cellule ematopoietiche staminali CD34 positive (cioè di cellule del sangue 'nuove' riconoscibili perché hanno sulla loro superficie il marker CD34). Tali cellule vengono raccolte mediante un meccanismo di filtrazione tipo plasmateresi. Poiché con tale raccolta vengono prese non solo cellule ematopoietiche staminali CD34 positive ma anche in parte linfociti potenzialmente autoreattivi e aggressivi, questi ultimi possono essere eliminati da una selezione ulteriore effettuata in vitro, come hanno appunto fatto gli studiosi canadesi. In seguito il paziente viene trattato con potenti farmaci immunosoppressori seguiti dalla infusione delle cellule staminali ematopoietiche precedentemente raccolte, che dopo circa



Gianluigi Mancardi
Direttore del Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DINOEMI) dell'Università di Genova

10 giorni attecchiscono nel midollo e formano nuovamente globuli rossi, globuli bianchi, piastrine e un nuovo sistema immune. Dopo l'infusione viene somministrato anche un siero antilinfocitario per eliminare i linfociti T dannosi per il sistema nervoso.

Come si è svolto lo studio canadese coordinato da Mark Freedman, appena pubblicato sulla rivista Lancet? Quale la sua specificità?

«I canadesi hanno trattato 24 persone con SM sia progressiva che a ricadute e remissioni con un protocollo messo a punto dodici anni fa, che utilizza un regime di immunosoppressione particolarmente forte, ad alta intensità. Rispetto ai regimi di immunosoppressione a media intensità, che

Non c'è nessun viaggio della speranza da fare: il trattamento può essere effettuato solo in Centri altamente selezionati a cura di una équipe interdisciplinare di neurologi ed ematologi



©Under Pressure - Living with MS in Europe, Carlos Spottorno

abbiamo utilizzato negli studi italiani e che viene seguito generalmente in tutti i Centri europei e anche in centri degli Stati Uniti, quello canadese prevede l'uso di farmaci immunosoppressori più 'aggressivi', e una selezione in vitro delle cellule ematopoietiche staminali e quindi la eliminazione totale, in vitro e in vivo delle cellule linfocitarie T. Ha un grado di tossicità superiore rispetto ai regimi a media o bassa intensità».

Risultati?

«Hanno avuto esiti interessanti, peraltro in linea con tutti gli altri esiti di ricerche precedentemente pubblicate sul trapianto autologo: in pratica, hanno evidenziato che circa il 70% dei pazienti trapiantati è stabile negli anni o è migliorato. I pazienti trattati non hanno avuto ricadute e non hanno mostrato attività di malattia in risonanza magnetica per un lungo periodo di tempo, parliamo di una media di quasi 7 anni. Il 35% dei pazienti trattati ha anche evidenziato un miglioramento della disabilità misurata con scala EDSS. Ciò indica probabilmente, come si sa anche dall'esperienza svolta sui modelli animali di malattia, che maggiore è l'intensità del regime utilizzato e migliori sono gli effetti sulla immunosoppressione, ma più alti sono anche i rischi di complicazioni»

Secondo un recente aggiornamento curato da Maria Pia Sormani e Paolo Muraro[3], tra i rischi di questa procedura c'è anche

la mortalità che, nei trial effettuati dal 2001 a oggi, è scesa all'1,3% dei casi.

Sì, un rischio di mortalità è sempre presente, qualsiasi regime di soppressione si utilizzi. Nel caso dello studio canadese su 24 pazienti trattati si è verificato un decesso, a causa delle conseguenze successive al trapianto[4]. Perciò si utilizza questo tipo di trattamento solo per le forme più aggressive, quando tutti i trattamenti tradizionali sono falliti e la persona rischia di arrivare in pochissimo tempo a una gravissima disabilità. In quel caso e solo in quel caso, invece che restare inerti senza fare nulla, sia i medici che i pazienti scelgono di correre il rischio, che comunque si situa intorno all'1-2% dei casi trattati.

Chi sono e quante sono le persone che possono trarre giovamento da questo tipo di intervento?

Si stima che le persone con una forma particolarmente aggressiva di sclerosi multipla rappresentino il 10-15% del totale. Il trattamento può essere efficace se effettuato il più precocemente possibile per persone con una forma di SM a ricadute e remissioni. Le persone che sono giunte dopo vent'anni di malattia a una forma secondariamente progressiva con grave disabilità non possono invece trarre giovamento da questo tipo di intervento.

Lo scorso anno il gruppo da lei coordinato ha pubblicato il primo studio di fase II

che ha confrontato l'efficacia di questo intervento rispetto a una terapia tradizionale[5], la ciclofosfamide. Quella ricerca, finanziata dalla FISM, aveva evidenziato la netta superiorità di efficacia del trapianto nel controllare l'attività di malattia valutata alla RMN. Ci sono ulteriori studi a conferma?

Di recente sulla rivista Multiple Sclerosis abbiamo pubblicato una ricerca condotta da Maria Pia Sormani, da Paolo Muraro, Riccardo Saccardi ed io, che compara le analisi di studi clinici effettuati con terapie tradizionali con i dati noti dagli studi sul trapianto autologo dopo immunosoppressione[6]. Le percentuali di pazienti con SM a ricadute e remissioni che dopo due anni di terapia 'tradizionale' mantengono lo stato definito come 'NEDA', ossia una situazione in cui non si ha evidenza di attività di malattia (né progressione della disabilità, né ricadute, né attività rievdenziata alla RMN), varia tra il 13% e il 46%. E la valutazione dei pazienti in stato di NEDA effettuata in contesti di vita reale nel lungo periodo si abbassa ulteriormente. Al contrario la terapia immunoablattiva seguita da trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe (AHSCT) ha dimostrato la possibilità di mantenere una percentuale molto più alta di pazienti NEDA a 2 anni (vanno dal 78% al 83%) e anche a 5 anni (vanno dal 60% al 68%). Questo esito è ancora più rilevan-

te se si considera che i pazienti con SM che hanno subito AHSCT sono molto più attivi rispetto ai pazienti di solito arruolati negli studi clinici.

Dunque, anche se non si potrà mai dire che questa è 'la cura' della sclerosi mul-

tipa e bisognerà sempre evitare di confondere questo trattamento di tipo chemioterapico con i percorsi di ricerca in corso sulle cellule staminali, secondo il professor Mancardi questa procedura, sperimentata con protocolli differenti da

un numero crescente di studi clinici, sta diventando una risposta importante per trattare con efficacia le forme più aggressive e maligne di sclerosi multipla a ricadute e remissioni che non rispondono ad alcun trattamento tradizionale. **È**

Bibliografia

1. Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A, Bence-Bruckler I, Birch P, Bredeson C, Chen J, Fergusson D, Halpenny M, Hamelin L, Huebsch L, Hutton B, Laneuville P, Lapierre Y, Lee H, Martin L, McDiarmid S, O'Connor P, Ramsay T, Sabloff M, Walker L, Freedman MS. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicenter single-group phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Jun 8. pii: S0140-6736(16)30169-6.
2. Staminali contro la sclerosi multipla, tra rischi e benefici *Wired.it*

- Sclerosi multipla, chemio e staminali per bloccare la malattia nei pazienti resistenti alle terapie ... -- Il Fatto Quotidiano
- Sclerosi multipla: in arrivo la nuova cura a base di cellule staminali - Centro Meteo Italiano Sclerosi multipla, le staminali la bloccano ma la terapia è rischiosa - Di Lei
3. Sormani MP, Muraro P. Updated views on autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2016 May;16(5):469-70.
 4. «One of 24 patients died of transplantation-related complications» (fonte: abstract pubblicato su www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.

5. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, Donelli A, Lugaresi A, Di Bartolomeo P, Rottoli MR, Rambaldi A, Amato MP, Massacesi L, Di Gioia M, Vuolo L, Currò D, Roccatagliata L, Filippi M, Aguglia U, Iacopino P, Farge D, Saccardi R; ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group, On behalf of the Autoimmune Disease Working Party (ADWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); ASTIMS Haemato-Neurological Collaborative Group On behalf of the Autoimmune Disease

- Working Party ADWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology*. 2015 Mar 10;84(10):981-8.
6. Sormani MP, Muraro PA, Saccardi R, Mancardi G. NEDA status in highly active MS can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler*. 2016 Apr 26. pii: 1352458516645670.

Per ulteriori approfondimenti

- Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A, Bence-Bruckler I, Birch P, Bredeson C, Chen J, Fergusson D, Halpenny M, Hamelin L, Huebsch L, Hutton B, Laneuville P, Lapierre Y, Lee H, Martin L, McDiarmid S, O'Connor P, Ramsay T, Sabloff M, Walker L, Freedman MS. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicenter single-group phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Jun 8. pii: S0140-6736(16)30169-6.
- Lee H, Narayanan S, Brown RA, Chen JT, Atkins HL, Freedman MS, Arnold DL. Brain atrophy after bone marrow transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016 May 31.
- Sormani MP, Muraro PA, Saccardi R, Mancardi G. NEDA status in highly active MS

- can be more easily obtained with autologous hematopoietic stem cell transplantation than other drugs. *Mult Scler*. 2016 Apr 26. pii: 1352458516645670.
- Sormani MP, Muraro P. Updated views on autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2016 May;16(5):469-70.
 - Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology*. 2015;84:981-988.
 - Nash R, Hutton GJ, Racke MK, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report. *JAMA Neurol*. 2015;72:159-169.

- Burt RK, Balabanov R, Han X, et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2015;313:275.
- Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1116-1121
- Saccardi R, Freedman MS, Sormani MP, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Mult Scler*. 2012;18:825-834
- Coles A, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing

- multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380:1829-1839.
- Reston JT, Uhl S, Treadwell JR, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler J*. 2011;17:204-213.
 - Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7:626-636
 - Tappenden P, Saccardi R, Confavreux C, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory cost-effectiveness analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:1014-1021.

**VUOI
IL MIO
NUMERO?**



**"LA TUA FIRMA È LA NOSTRA FORZA."
IVAN, GIOVANE PAPÀ CON UNA FORMA GRAVE DI SM.**

PRENDI NOTA, DAI IL TUO 5X1000 A FISM.

Scegli di donare il 5x1000 alla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, firmando nel riquadro "finanziamento della ricerca scientifica e della università" e inserendo il codice fiscale 95051730109.

CODICE FISCALE FISM: 95051730109 | NUMERO VERDE: 800.094.464 | www.sostienici.aism.it

SCLE
ROSI
MULT
IPLA
fondazione
italiana

un mondo
libero dalla SM