

il valore della ricerca finanziata

5,8 Impact Factor medio 85 pubblicazioni

6 milionidi euro

messi a disposizione dei ricercatori nel 2011 35 milionidi euro destinati alla ricerca

negli ultimi 22 anni

progetti internazionali: facilitare lo sviluppo di nuove terapie per la SM pediatrica e le forme progressive

progetti di ricerca

borse di studio assegnati con il bando 2011

progetti speciali

50 mila euro

da fondi pubblici:

3 progetti di ricerca intramurale in riabilitazione e in sanità pubblica

La ricerca al servizio della vita: linee strategiche e impulsi futuri

a ricerca scientifica è fondamentale per sconfiggere la sclerosi multipla. Dal 1986, nel corso degli anni, AISM ha acquisito sempre maggiore consapevolezza del suo ruolo determinante nella ricerca. Attraverso FISM dal 1998 l'Associazione si propone di essere il ponte tra la ricerca e le persone con SM. In uno scenario di conoscenza della sclerosi multipla che si sta sempre più delineando, FISM agisce perseguendo strategie specifiche per:

- indirizzare, promuovere oltre che finanziare la ricerca d'eccellenza, fondamentale e applicata al fine di scoprire le cause della progressione della malattia e quindi una cura definitiva;
- indirizzare, promuovere oltre che finanziare la ricerca d'eccellenza per migliorare la qualità di vita

Il portfolio della ricerca AISM

DALLA RICERCA DI BASE A NUOVI E MIGLIORI TRATTAMENTI

RICERCA DI BASE - PRECLINICA - TRANSLAZIONALE - CLINICA

BANDO ANNUALE: PROGETTI E BORSE

BANDI DEDICATI PER PROGRAMMI SPECIALI

PROGETTI: NETWORK INTERNAZIONALI

PROGETTI INTRAMURALI ATTRAVERSO FONDI PUBBLICI

RICERCA ECONOMICA E SOCIOSANITARIA - HEALTH CARE POLICY

ACCESSO AI TRATTAMENTI E/O SERVIZI MIGLIORE QUALITÀ DELLA VITA















delle persone con SM individuando in maniera univoca i sintomi, rallentando la progressione della disabilità e sviluppando un approccio globale alla gestione della malattia;

- promuovere un'organizzazione della ricerca interdisciplinare e multicentrica, volta a valorizzare le diverse competenze nell'ambito delle attività di ricerca;
- promuovere politiche improntate alla gestione efficiente ed efficace delle risorse e alla piena collaborazione tra ricercatori, anche in ambito internazionale.

Proseguendo lungo queste direttrici strategiche, per il periodo 2010-2013, FISM si propone di rafforzare la propria posizione quale principale ente di riferimento della ricerca sulla SM in Italia. Anche a livello mondiale, AISM, attraverso FISM, risulta tra i principali enti finanziatori collocandosi al terzo posto dopo Stati Uniti e Canada, a parimerito con il Regno Unito, per budget dedicato alla ricerca. AISM, attraverso il Comitato scientifico della sua Fondazione e il confronto con gli esperti nazionali e internazionali, intende finanziare la ricerca di eccellenza nelle aree strategiche definite, promuovere e coordinare progetti di ricerca applicata, anche attraverso la collaborazione con le istituzioni socio-sanitarie, biotecnologiche e biomediche, velocizzare lo sviluppo di terapie innovative sempre più efficaci, consentendo alle persone con SM di partecipare consapevolmente al percorso di ricerca, trattamento e qualità della vita.

Le attività di ricerca promosse da AISM possono essere svolte a livello extramurale o intramurale:

- i progetti di ricerca extramurali sono svolti da ricercatori ed enti di ricerca esterni alla Fondazione, sempre nell'ambito delle direttrici strategiche di ricerca predefinite;
- i progetti di ricerca intramurali, complementari ai primi per le aree di focalizzazione, sono svolti all'interno di AISM e della sua Fondazione, principalmente nell'area della ricerca in riabilitazione e sanità pubblica.

AISM, attraverso la sua Fondazione, inoltre sostiene con le proprie risorse la ricerca extramurale dedicata



Le principali aree d'intervento della ricerca extramurale e intramurale nel 2011

Nel 2011 le attività di ricerca extramurale e intramurale hanno incluso le seguenti aree di intervento prioritarie: indagine sulle cause della malattia;

sviluppo di nuovi metodi diagnostici non invasivi per una diagnosi sempre più precisa e precoce delle diverse forme di malattia e il monitoraggio dell'efficacia dei trattamenti;

sviluppo di nuovi metodi di trattamento volti a modificare la progressione della malattia e di trattamenti sintomatici;

trattamento delle forme progressive (nell'ambito di progetti internazionali);

ricerca in sanità pubblica e in riabilitazione focalizzata su trattamenti a 360 gradi della persona con SM sviluppati attraverso una stretta collaborazione anche con le realtà sociosanitarie regionali;

promozione di infrastrutture per la ricerca scientifica.

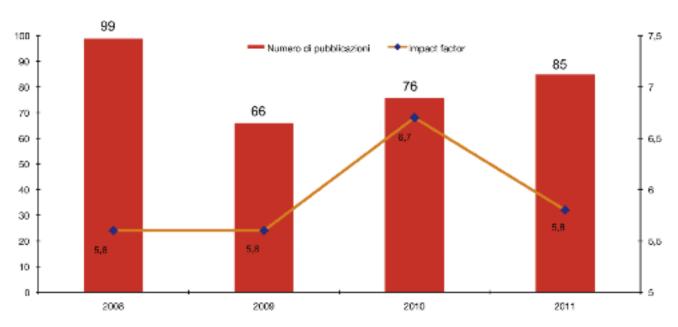
a progetti speciali, che coprono specifiche aree d'interesse e riguardano ricerche di ampio respiro, triennali, che prevedono la compartecipazione e la collaborazione di diversi centri di eccellenza nazionali e/o internazionali.

Infine, AISM, attraverso la sua Fondazione, pone particolare attenzione a promuovere il percorso scientifico dei ricercatori di talento. Alle borse di studio per l'Italia e per l'estero, si affianca il programma "Costruisci una carriera nella ricerca scientifica" finalizzato a favorire il rientro dall'estero dei migliori ricercatori.

I risultati scientifici nel 2011: pubblicazioni e impact factor

Dal 2008 al 2011 i ricercatori finanziati da FISM hanno prodotto complessivamente **326** pubblicazioni. Nel solo 2011 sono state prodotte 85 pub-

Numero di pubblicazioni



blicazioni con un Impact Factor medio (IF) di 5,8 a dimostrazione del valore e della qualità dei progetti di ricerca finanziati da FISM.

L'Impact Factor (fattore di impatto) medio è la misurazione della frequenza con cui gli articoli pubblicati su una rivista scientifica vengono citati dalle altre riviste in un particolare anno o periodo e attribuisce una valutazione empirica dell'importanza e della credibilità della rivista misurata. Come misura quantitativa rende possibile categorizzare, valutare e ordinare le riviste dal punto di vista della qualità.

Il Convegno scientifico AISM e della sua Fondazione

La comunicazione scientifica fatta da FISM nel 2011 è stata caratterizzata dall'organizzazione del Convegno scientifico AISM e della sua Fondazione, dalla pubblicazione del Compendio della ricerca scientifica, dedicato ai progetti finanziati negli anni precedenti, e dall'attività continua di ufficio stampa,













Tra gli obiettivi che AISM e FISM perseguono c'è quello di far conoscere entro il 2013 il nuovo ruolo e le attività della ricerca scientifica alla maggioranza di Centri clinici e accademici e alle persone con SM in contatto con AISM.

Nell'ottica di un **globale processo di accreditamento**, la tabella riassume i congressi a cui AISM e FISM hanno partecipato nel 2011 presentando un proprio contributo scientifico (presentazione orale/poster)

Meeting	Luogo	Mese	Presentazione
RIMS - Rehabilitation In Multiple Sclerosis	Turku, Finlandia	maggio	3 Poster
CMSC (Consortium of Multiple Sclerosis Centres)	Montreal, Canada	giugno	3 Poster + 1 Presentazione
SIRN (Società Italiana Riabilitazione Neurologica)	Verona, Italia	luglio	3 Poster
ECTRIMS	Amsterdam, Olanda	ottobre	4 Poster
AAPMR (American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation)	Orlando, Florida	novembre	4 Poster
SISMEC (Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica)	Ancona, Italia	settembre	3 Poster
SiTi (Società Italiana di Igiene)	Roma, Italia	ottobre	3 Poster
AIE (Associazione Italiana di Epidemiologia)	Torino, Italia	novembre	3 Poster
SIN	Torino, Italia	ottobre	3 Poster
ARSEP	Parigi, Francia	maggio	1 Poster
MSFC Task Force Meeting	Washington, USA	dicembre	Tavola Rotonda
EPIFORUM	Milano, Italia	ottobre	1 Presentazione
Life-Med the international life-sciences event	Milano, Italia	ottobre	1 Presentazione
European Charcot Foundation	Marbella, Spagna	dicembre	Tavola Rotonda

svolta in modo integrato e coordinato tra AISM e FISM.

Il Convegno scientifico AISM, che si è tenuto il 25-26 maggio 2011 all'interno della Settimana nazionale della sclerosi multipla, è stato il punto di sintesi annuale dell'intensa attività di ricerca scientifica sulla SM e ha visto la partecipazione di più di 250 fra ricercatori e clinici.

Il compendio La ricerca sulla sclerosi multipla finanziata dalla FISM, diffuso a partire dal Convegno, presenta, invece, una descrizione dettagliata delle borse di studio e dei progetti di ricerca finanziati da AISM attraverso la sua Fondazione e terminati nel 2010.

L'impegno dell'Associazione, in particolare per quel che concerne l'area ricerca scientifica, nella direzione della creazione di una *cultura* che metta realmente al centro la persona con SM, ha preso forma anche attraverso:

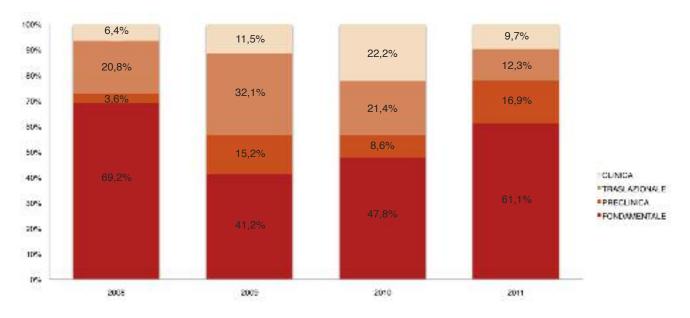
• la formazione dei rilevatori che hanno preso parte

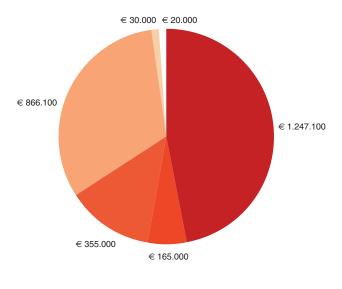
- ai progetti finanziati dal Ministero della Salute e che ha visto la formazione di 23 persone reclutate attraverso la collaborazione delle Sezioni;
- il corso di formazione residenziale "Comunicare la diagnosi di sclerosi multipla. Sapere Migliora: tra etica, relazione e informazione" al quale hanno partecipato 17 neurologi. Nato dall'esperienza e dal confronto di alcuni ricercatori AISM il corso aveva l'obiettivo di fornire ai neurologi nozioni per la comunicazione della diagnosi di SM e la costruzione di un rapporto con il paziente.

5.1 La ricerca extramurale Il finanziamento dei progetti e i criteri di selezione

AISM, attraverso la sua Fondazione e in linea con il piano strategico di ricerca triennale, promuove, indirizza e sostiene finanziariamente la ricerca scientifica e la formazione di ricercatori attraverso un bando annuale di carattere generale rispetto agli

Quota di finanziamento erogata nei diversi anni per le diverse fasi di ricerca





Oltre al finanziamento effettuato attraverso il bando annuale, nel 2011 sono stati destinati circa 2,7 milioni a progetti speciali per la ricerca su diversi campi. L'analisi della distribuzione delle tematiche affrontate da tali progetti evidenzia l'impegno di AISM a finanziare e promuovere la ricerca in campi che rappresentano le prossime sfide alla SM.

Negli ultimi 22 anni in Italia sono stati investiti da AISM 35 milioni di euro nella ricerca scientifica. Per tale motivo è fondamentale per l'Associazione individuare e adottare chiari principi di valutazione delle proposte di progetti e delle richieste di borse di studio, in modo da garantire

obiettivi di ricerca, bandi dedicati a programmi speciali, la partecipazione a progetti internazionali, nonché attraverso la promozione e il finanziamento di centri/network di eccellenza.

Complessivamente AISM, attraverso FISM, ha stanziato nel 2011 per il finanziamento della ricerca 6 milioni di euro.

In particolare AISM, attraverso il proprio bando di finanziamento annuale promosso dalla sua Fondazione, nel 2011 ha messo a disposizione dei ricercatori 3 milioni, diversificati nelle diverse fasi di ricerca (fondamentale, preclinica, transazionale e clinica).



Cellule staminali

Qualità della vita ☐SM pediatrica

Progressive

■Epidemiologia (CCSVI) Infrastrutture



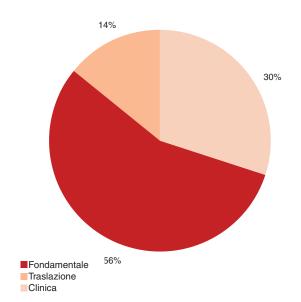




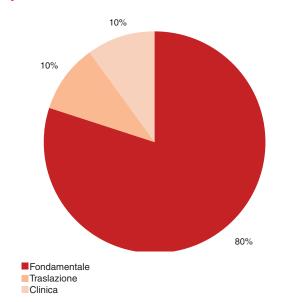




Progetti proposti per fasi di ricerca



Borse di studio richieste suddivise per fasi di ricerca



la selezione di quelle più meritevoli e rilevanti. Con riferimento al bando pubblicato nel 2011 sono stati presentati alla Fondazione richieste per 96 progetti di ricerca e 24 borse di studio.

A fronte di tali richieste, AISM attraverso la sua Fondazione ha finanziato 38 progetti di ricerca e 7 borse di studio.

La peer review di AISM

Per la valutazione e l'assegnazione dei progetti del bando, FISM si avvale di un Comitato scientifico internazionale composto da esperti del settore e utilizza da sempre la procedura di valutazione e selezione denominata "peer review"¹.

Il Comitato scientifico FISM è attualmente formato da un massimo di 18 membri, una parte dei quali nominati con incarico biennale e un'altra coinvolti annualmente sulla base delle aree di ricerca più rappresentate nei progetti scientifici presentati. La peer review è lo standard internazionale di va-

lutazione indipendente dei progetti di ricerca scientifica ed è stato introdotto per la prima volta in Italia nel 1986 da AISM che utilizza questo metodo di valutazione per i progetti che vengono sottoposti alla Fondazione attraverso il bando. Ogni anno i progetti candidati ai finanziamenti sono valutati da un gruppo di rappresentanti della comunità scientifica (referees), italiani e stranieri, con specifiche competenze nelle materie riguardanti i progetti presentati e anche da due membri del Comitato scientifico. Gli esperti presentano commenti scritti e punteggi di valutazione relativi alla qualità scientifica e alla rilevanza della ricerca per la SM.

Inoltre, nel 2008 è stato implementato un software, aggiornato anche nel 2011, che consente la gestione interattiva dei progetti, dalla presentazione alla rendicontazione finale, consentendo la gestione on line del lavoro degli esperti e facilitando il monitoraggio dei progetti.

¹ Nell'ambito della ricerca scientifica la peer review indica la procedura di selezione degli articoli o dei progetti di ricerca proposti da membri della comunità scientifica, effettuata attraverso una valutazione eseguita da specialisti del settore per verificarne l'idoneità alla pubblicazione scientifica su riviste specializzate o, nel caso di progetti, al finanziamento degli stessi.



I criteri della peer review di AISM

Nel 2011 le regole del bando annuale promosso da AISM, attraverso la sua Fondazione, e il processo di valutazione sono state aggiornate includendo nuovi criteri

di valutazione che tengano conto in particolare di come i risultati previsti dal progetto possano essere tradotti in un beneficio per le persone con SM. Questa metodologia di valutazione dei progetti proposti all'Associazione si basa sull'assegnazione di un punteggio a ciascuna proposta, ottenuto partendo dal voto assegnato a diversi criteri:

Rilevanza del progetto per la sclerosi multipla

- impatto sulla conoscenza della malattia SM ("proximity to find new pathogenic mechanism": tempo e piano di ricerca necessari alla caratterizzazione di nuovi meccanismi patogenetici);
- impatto sul trattamento terapeutico per le persone con SM (proximity to treatment: tempo e piano di ricerca necessari allo sviluppo di una nuova o migliore terapia);
- impatto sulla qualità della vita delle persone con SM (proximity to improve quality of life and social-health care: tempo e piano di ricerca necessari allo sviluppo di risultati per una migliore qualità di vita e/o migliori servizi socio-sanitari).

Qualità scientifica e valore del progetto

- originalità: contenuto e metodo;
- metodo: disegno dello studio e analisi statistica;
- chiarezza dell'ipotesi alla base del progetto (hypothesisdriven project):
- chiarezza del programma di addestramento proposto (per le borse di addestramento);
- curriculum vitae del proponente e del gruppo di lavoro di appartenenza;
- precedente produttività scientifica (pubblicazioni) del/dei ricercatore/i:
- esperienza dei borsisti di ricerca.

Fattibilità

Organizzazione e fasi della ricerca, congruità del piano dei costi (risultati attesi verso i costi della ricerca, ruolo e costi dell'eventuale strumentazione).

La scelta del punteggio è tesa a garantire la selezione delle migliori proposte, la massima trasparenza a livello decisionale e il miglior utilizzo possibile delle risorse dell'Associazione.

I progetti di ricerca extramurali

Progetti di ricerca finalizzati alla conoscenza delle cause della malattia

Conoscere le basi genetiche e altri fattori (virali e ambientali) potenzialmente coinvolti nella patogenesi della SM può portare a individuare le cause e progettare terapie mirate per combattere la malattia. Gli studi in questo ambito si focalizzano su due fattori causa della malattia: fattori ereditari e non ereditari.

Fattori non ereditari

Fra tutti i fattori ambientali potenzialmente coinvolti nel causare la sclerosi multipla, il virus di Epstein-Barr (EBV) è quello che ha ricevuto il maggior numero di conferme. Studi sia epidemiologici che di risposta immunitaria al virus sono stati in gran parte concordi nell'affermare che l'EBV è associato alla sclerosi multipla. Il progetto di ricerca, condotto sul sistema nervoso e sul sistema immunitario, è sostenuto da una collaborazione fra il Centro Neurologico di Terapie Sperimentali (CENTERS) della II













Approfondimento

Patologia venosa e CCSVI

Sul tema della correlazione tra patologia venosa, CCSVI (insufficienza venosa cerebro-spinale cronica) e SM, l'Associazione e la sua Fondazione si sono da subito aperte al confronto poiché il loro compito è quello di promuovere anche a livello internazionale la ricerca scientifica sulle cause della malattia e non trascurare alcun ambito di ricerca che possa permettere la scoperta di nuovi trattamenti, anche se a beneficiarne dovessero essere solo poche persone con SM. Dal 2010 al 2011 FISM ha accantonato in questo campo di ricerca 1,6 milioni di euro che rappresentano il 15% di tutta la ricerca finanziata.

In particolare, nel 2011 abbiamo finanziato e promosso progetti di ricerca dedicati alla patologia venosa e sclerosi multipla focalizzati su:

• Potenziali bersagli: i risultati di questi progetti potrebbero aiutare a identificare nuovi bersagli per lo sviluppo di nuovi trattamenti; in questa luce è stata finanziata la borsa di addestramento del dottor Matteo Coen presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Ginevra, focalizzata all'acquisizione da parte del titolare di una preparazione in biologia vascolare adatta a investigare ruolo e patogenesi delle alterazioni osservate nella vena giugulare di pazienti con sclerosi multipla affetti dalla sindrome di insufficienza venosa cronica cerebrospinale. Questo studio nasce da osservazioni di tessuti ottenuti durante gli interventi chirurgici di ricostruzione della vena giugulare (restenotizzata dopo la procedura di liberazione di Zamboni), sottoposti ad analisi istologica. Risultati preliminari suggeriscono una differente organizzazione e composizione del collagene nelle vene giugulari nella SM, comparate a vene normali. Questo rimodellamento potrebbe avere un ruolo nelle alterazioni di flusso osservate nella SM. Il programma di addestramento di Coen si articola in tre fasi: una prima fase di studio delle alterazioni delle giugulari osservate nella SM, seguita da isolamento e caratterizzazione delle Cellule Muscolari Lisce (CML), le principali produttrici di collagene, dalle vene giugulari di pazienti con SM (sottoposti a chirurgia per restenosi).

L'addestramento terminerà poi con un'ultima fase focalizzata all'identificazione di nuovi marcatori biologici espressi dalle CML nelle giugulari di pazienti con SM per approfondirne il ruolo nella CCSVI ed eventualmente sviluppare nuovi approcci diagnostici e terapeutici.

- Migliore diagnosi: studiare l'emodinamica cerebrale significa andare a sviluppare e validare parametri e tecniche avanzate per la diagnosi di potenziali alterazioni dell'emodinamica venosa cerebrale prima di procedere a qualsiasi trattamento; in quest'ambito rientra il progetto finanziato da FISM dal titolo: "Studio Virtual Navigator (confronto fra studio neurosonologico in real time e RMN) dell'emodinamica venosa cerebrale in pazienti con sclerosi multipla". Questo progetto, coordinato dal Giovanni Malferrari dell' Arcispedale Santa Maria Nuova, U.O. Neurologia di Reggio Emilia, coinvolge i centri neurosonologici di Reggio Emilia, di San Benedetto del Tronto, di Foggia, di Trieste e di Padova e si pone come obiettivo primario quello di valutare la concordanza tra reperti neurosonologici e quelli di neuroimaging (angio-RMN) nella popolazione SM, con aggiunta di una tecnica in real time di fusione di immagini su piattaforma ecografica per il circolo intracranico. Tale approccio permette, a livello del distretto intracranico, di associare l'elevata risoluzione temporale della metodica sonologica con l'elevata risoluzione spaziale delle tecniche di risonanza magnetica, assicurando pertanto una precisa identificazione dei differenti vasi venosi studiati, con conseguente maggiore affidabilità dei reperti di flusso conseguenti.
- Studi osservazionali: disegnati per produrre dati rigorosi, ottenuti su un ampio numero di soggetti utilizzando approcci diagnostici multimodali, prima di procedere con studi clinici randomizzati e quindi con qualsiasi nuove forme di trattamento. Circa



un anno fa veniva eseguito a Genova il primo esame sonologico dello studio CoSMo, promosso da AISM e dalla sua Fondazione per indagare la natura della correlazione tra CCSVI e sclerosi multipla. Nel 2011 abbiamo messo a punto la macchina organizzativa dello studio epidemiologico più grande al mondo su questo tema. 36 Centri clinici sparsi su tutto il territorio italiano stanno cooperando per arrivare ad avere dati certi sull'argomento. Un lavoro enorme è stato fatto

per formare e accreditare medici esperti per fare gli esami (34 i sonologi certificati ad oggi), per allestire la struttura informatica per la lettura in cieco degli esami, per reclutare un numero così elevato di persone disponibili a partecipare allo studio, avere l'approvazione di tanti comitati etici e ad aprire altrettante convenzioni (36 Centri clinici e 27 Centri sonologici). Nessuno studio di questo tipo coinvolge tanti Centri, tanti medici di diverse specialità e tante persone con SM, controlli sani e pazienti con altre malattie neurodegenerative. Al 31 dicembre 2011 erano stati reclutati 730 soggetti con SM (sui 1200 previsti), 205 controlli sani (ne servono 400) e 109 pazienti con altre malattie neurodegenerative (su 400). Alla stessa data erano in totale 874 gli esami già eseguiti: 613 persone con SM, 170 controlli sani, 91 soggetti con altre patologie neurologiche. Ogni esame richiede da un minimo di un'ora e trenta minuti a un massimo di due ore. Dunque sinora sono state necessarie circa 1600 ore solo per gli esami. Emilia Romagna, Liguria, Lombardia e Sicilia sono le regioni più attive con circa 150 esami effettuati per ognuna. AISM porterà a termine CoSMo, studio su cui sta investendo 1,3 milioni di euro, unico per rigore scientifico e ampiezza, per dare finalmente risposte certe, quelle che ancora mancano e che tante persone con SM stanno attendendo, sulla possibile correlazione tra CCSVI e SM. I risultati finali verranno resi noti ai congressi scientifici internazionali in ottobre 2012.

Facoltà di Medicina della Sapienza, l'Istituto Superiore di Sanità, la Fondazione S. Lucia, la Medicina Sperimentale della "Sapienza", il "Mondino" Istituto Neurologico di Pavia e l'Imperial College di Londra. Nel 2011 è stato completato lo studio triennale multicentrico coordinato dal CENTERS.

Fattori ereditari

Il progetto "Immunochip" coinvolge i più importanti gruppi di ricerca internazionali che si occupano di genetica di malattie autoimmuni che hanno disegnato una piattaforma array per genotipizzare 200 mila varianti genetiche compresi i 55 geni associati alla sclerosi multipla. L'obiettivo finale è di tipizzare circa 150 mila individui affetti da 9 malattie autoimmuni che includono, oltre alla SM, il diabete mellito di tipo 1, la malattia di Crohn, la rettocolite ulcerosa, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, la malattia celiaca, la psoriasi, e la tiroidite autoimmune. L'ipotesi è che vi siano fattori genetici di suscettibilità allo sviluppo della SM, ma anche in generale allo sviluppo di malattie autoimmuni. Questa ipotesi è rilevante per i pazienti con SM, in quanto frequentemente queste patologie ricorrono all'interno delle loro famiglie.











Dalla ricerca alla cura

Lavorare per costruire un mondo libero dalla SM significa anche perseguire l'obiettivo di realizzare, ossia effettuare studi clinici di trattamenti innovativi che mirano a modificare il decorso della malattia o a curarne i sintomi.

Le cellule staminali

Le cellule staminali come trattamento per la SM sono ancora una realtà sperimentale, ma risultati incoraggianti arrivano dalla ricerca scientifica finanziata da FISM. "Trapianto di cellule staminali somatiche adulte, neurali e mesenchimali: un nuovo approccio nel trattamento della sclerosi multipla" è il progetto lanciato nel 2006 e condotto da due gruppi distinti di ricercatori: l'Unità di Neuroimmunologia dell'Istituto Scientifico San Raffaele di Milano coordinata dal professor Gianvito Martino e l'Unità di Neuroimmunologia del Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica dell'Università di Genova coordinata dal professor Antonio Uccelli. I ricercatori del San Raffaele hanno dimostrato che le cellule staminali del cervello, iniettate per via sistemica, sono in grado di raggiungere selettivamente le aree del cervello e del midollo spinale danneggiate dall'infiammazione e di ripararle attraverso il rilascio di fattori solubili antiinfiammatori e neuroprotettivi. Questi risultati, già confermati in diversi modelli animali di malattia, sono stati propedeutici per dare il via allo sviluppo, tutt'ora in atto, di tutte quelle tecnologie in grado di garantire la produzione di cellule neurali staminali secondo i criteri della good manufacturing practice. I criteri di cui sopra rappresentano un prerequisito essenziale per garantire la trasferibilità di questa terapia cellulare nei pazienti affetti da SM e prevedono lo sviluppo di un sistema di produzione simil-industriale. Nell'ultimo anno sono state superate le difficoltà incontrate negli anni scorsi nel mettere a punto il suddetto sistema di produzione: (I) sviluppato un sistema efficiente per il reperimento di materiale fetale umano che soddisfi sia i requisiti di qualità, sia quelli di tracciabilità (ad esempio donatore); (II) generato quattro linee cellulari neurali stabilizzate senza l'utilizzo di oncogeni stabilizzanti in grado di replicarsi in vivo a lungo (6-8 mesi); (III) generato da una di queste linee la cosiddetta PCS (primary cell stock), che rappresenta la linea cellulare da cui poi derivare la master cell bank (MCB) da cui, a sua volta, viene generato il prodotto medicinale finale (cell-based medicinal product o CBMP) da utilizzare nei pazienti; (IV) validato marcatori fenotipici e funzionali stabili capaci di valutare l'inalterabilità nel tempo del prodotto cellulare; e infine (V) si è in procinto di valutare *in vivo* sia il potenziale tumorigenico che tossico delle preparazioni cellulari umane in topi CD1 immunosoppressi con ciclosporina ed iniettati intratecalmente con dosi massimali di PCS.

I ricercatori di Genova hanno dimostrato che le cellule staminali mesenchimali (MSC) isolate dal midollo osseo di topi sani sono in grado, quando iniettate endovena, di migliorare significativamente il decorso dell'encefalite autoimmune sperimentale, un modello murino di sclerosi multipla. Questo effetto si associa a una significativa diminuzione della demielinizzazione e del danno del tessuto nervoso. Infatti le staminali mesenchimali sono in grado di inibire l'azione del sistema immunitario contro la mielina e, allo stesso tempo, rilasciano fattori neuroprotettivi che favoriscono la sopravvivenza dei tessuti danneggiati e ne favoriscono la riparazione.

Sulla base di questi dati il professor Uccelli ha promosso, in collaborazione con il professore Mark Freedman di Ottawa (Canada) uno studio internazionale finalizzato a dimostrare l'efficacia e la sicurezza dell'iniezione endovenosa di cellule staminali mesenchimali autologhe (cioè isolate dal midollo osseo del paziente stesso) nella sclerosi multipla, che inizierà entro l'estate del 2012. Lo studio, coordinato dal professor Uccelli, coinvolgerà numerosi centri in Italia (Genova, Bergamo, Milano e Verona), in Europa (Spagna, Francia, Inghilterra, Svezia, Danimarca, Svizzera) e in Canada. Nello studio, in doppio cieco e della durata di 12 mesi, saranno inclusi esclusivamente pazienti con SM ancora attiva sulla base del decorso clinico (ricadute e peggioramento della disabilità negli ultimi 2 anni) e della risonanza magnetica encefalica (presenza di lesioni attive nei 12 mesi precedenti l'inclusione) che non hanno risposto alle terapie attualmente disponibili. Durante lo studio saranno inoltre effettuate ricerche finalizzate alla migliore comprensione dei meccanismi d'azione delle MSC nell'uomo.

Centro Neurologico Terapie Sperimentali (CENTERS)

Identificare nuove cure in tempi relativamente rapidi e con costi contenuti, studiando farmaci che sono già registrati per uso clinico in altre patologie (riposizionamento di terapie esistenti), rappresenta una delle aree su cui FISM si sta impegnando. A questo riguardo a partire dal 2005 FISM ha promosso e finanziato il CEN-TERS (Centro Neurologico Terapie Sperimentali, presso l'Ospedale Sant'Andrea, Il Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Sapienza di Roma), diretto dal professor Marco Salvetti, e dedicato interamente a studi esplorativi di nuove terapie per le malattie neurologiche. Tutti gli studi sono sperimentazioni indipendenti e no profit e sono registrati su www.clinicaltrials.gov, registro ufficiale che elenca tutti le sperimentazioni cliniche condotte nel mondo.

Nel 2011 sono stati completati gli studi osservazionali sul passaggio da natalizumab ad altre terapie.

È iniziato lo studio sugli effetti dell'idrossiurea nei pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva. È un passo di grande importanza: mentre nella malattia remittente i progressi sono stati rilevanti, nella forma primariamente progressiva non esistono terapie. Per questo si ritiene che la cura delle forme progressive sia una priorità della ricerca. Pur riconoscendo tutto ciò, gli studi che sperimentano cure per la sclerosi multipla progressiva sono solo cinque in tutto il mondo. Uno di questi è appunto quello del CENTERS che, oltre a suggerire una nuova strada per aggredire la malattia, dimostra che ricerche cliniche su nuove terapie possono essere svolte anche con risorse di gran lunga inferiori a quelle dell'industria.

Progetti di ricerca volti a migliorare la qualità della vita delle persone con SM e dei loro famigliari

Nella ricerca sulla sclerosi multipla riveste prioritaria importanza anche il sostegno alle persone con SM; in questo senso AISM, attraverso la sua Fondazione, porta avanti progetti di ricerca che mirano a migliorarne la qualità della vita.

La versione italiana del progetto "Motherhood Choice: un ausilio decisionale sulla maternità per le donne con SM"

Poiché la SM si manifesta tipicamente tra i 20-40 anni e colpisce in particolare le donne, il tema della maternità assume un'importanza primaria. Nel 2007, è stato sviluppato in Australia il primo questionario decisionale "The Motherhood Choice" per supportare le donne con SM nella scelta di diventare madri. Una ricerca sperimentale recentemente conclusa ha dimostrato l'efficacia del questionario nel ridurre il conflitto decisionale e nell'aumentare conoscenza di malattia (Patient Educ Couns 2008;71:108-15).

La ricerca, diretta dalla dottoressa Alessandra Solari dell'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, si propone di sviluppare la versione italiana del questionario decisionale che, nella seconda fase del progetto, verrà ulteriormente valutato da: (a) gruppi di discussione di donne con SM di tre diverse aree geografiche italiane; (b) personale sanitario dedicato alla SM. L'utilità del questionario in termini di accettabilità, chiarezza e rilevanza dei contenuti, modalità d'impiego consigliata e contenuti specifici per l'edizione italiana sono i principali obiettivi del progetto. In base ai risultati ottenuti sarà prodotta la versione finale di questo strumento legato al progetto "Motherhood Choice" e, in seguito, diffuso nei Centri SM italiani.

SIMS-Practice

Il SIMS-Practice è un progetto, coordinato dal dottor Andrea Giordano dell'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, per valutare l'efficacia di un supplemento informativo (colloquio individuale con navigazione del CD e consegna del booklet "Sapere Migliora") nel migliorare la conoscenza della malattia e la soddisfazione rispetto alla cura nelle persone con SM di nuova diagnosi (Mult Scler 2007;13:763-9). Il supplemento informativo è risultato sicuro e in grado di migliorare significativamente la conoscenza della malattia e la soddisfazione rispetto









alla cura (Mult Scler 2010;16:1393–1405). Il progetto sta proseguendo con una fase di verifica dell'utilità del supplemento nella pratica clinica corrente. Partecipano a questa fase del progetto i 5 Centri SM che hanno già preso parte al SIMS-Trial e 30 Centri SM selezionati casualmente tra gli oltre 200 presenti in Italia. Il supplemento informativo, aggiornato nei contenuti, sarà confrontato con il solo libretto di auto-consultazione per confrontare tasso di partecipazione, conoscenza della SM e soddisfazione rispetto alle cure tra i due gruppi in studio e con i dati ottenuti nel SIMS-Trial.

Promozione di infrastrutture per una migliore diagnosi e trattamento della malattia

AISM attraverso la sua Fondazione promuove lo sviluppo di infrastrutture che consentano di promuovere la ricerca scientifica, migliorare la diagnostica della malattia e lo sviluppo di nuovi trattamenti.

"Progetto FISM Sclerosi Multipla Axo-Glial"

Ha portato alla realizzazione di un nuovo laboratorio (Axo-Glial) proprio all'interno dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano. Il progetto si propone di studiare i meccanismi che regolano la formazione della mielina e in particolare le proteine espresse dal neurone e dalle cellule gliali che controllano la formazione di questo processo e il loro coinvolgimento nella patogenesi della SM. Questi studi sono fondamentali per comprendere sempre di più i meccanismi alla base della disabilità e progressione della malattia e potenzialmente per identificare nuovi bersagli per lo sviluppo di terapie innovative.

Il Centro di Risonanza Magnetica di Genova

Attivo dal febbraio 2004 presso il Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica, ha avuto in questi anni un ruolo fondamentale sia per quanto riguarda le attività neuroradiologiche cliniche per l'assistenza sia per quanto riguarda la ricerca nel campo del "neuroimaging".

In collaborazione con i fisiologi dell'Università di Genova sono stati sviluppati più protocolli di ricerca per indagare sul danno provocato dalla SM in specifiche strutture anatomiche, come ad esempio il corpo calloso.

Grazie alla presenza all'interno del Dipartimento dell'Apparecchiatura di Risonanza Magnetica è stato possibile partecipare a numerosi, importanti studi clinici. Queste partecipazioni hanno reso disponibili per i pazienti seguiti presso il Centro terapie innovative ed efficaci. Quest'ultima esperienza ha permesso al Centro per la SM dell'Università di Genova di essere oggi un centro di riferimento per questa strategia terapeutica.

Il Centro di Ricerca SUN-FISM di alti studi in risonanza magnetica (RM) della Seconda Università di Napoli (SUN)

Dedicato allo studio della sclerosi multipla e patologie similari è pienamente attivo dagli inizi del 2009. I lavori scientifici sono stati articolati in due direzioni:

- studio della SM;
- studio di patologie similari.

Tra le diverse patologie similari sono state scelte alcune patologie degenerative del sistema nervoso per valutare l'impatto dei fenomeni degenerativi, presenti anche nella SM, su alcuni parametri di RM quali spessore corticale, trattografia e reti neuronali.

La Banca dei Tessuti

Dal 1998 la Banca dei Tessuti è operativa presso la Clinica Neurologica dell'Università di Genova e ha l'obiettivo di mettere a disposizione dei ricercatori il tessuto nervoso donato da persone con SM a fini di ricerca e conservato in un'apposita struttura. Nel 2009 si è aggiunta una nuova donazione che porta a nove i tessuti cerebrali conservati nella banca. Nel 2011 sono stati portati a termine progetti di rilievo nell'ambito della ricerca delle cause scatenanti la SM:

- I progetti di ricerca condotti dal Dipartimento di Biochimica del professore Alessandro Morelli focalizzati sulla funzione ossidativa ATP dipendente della guaina mielinica che è stato dimostrato essere compromessa nella placche attive e croniche.
- La dottoressa Ada Maria Tata dell'Istituto Supe-

riore di Sanità ha sottomesso il lavoro relativo a una possibile implicazione dell'aceticolina nel repertoire antigenico della sclerosi multipla.

- Proseque la collaborazione con il dottor Marco Vercellino e con la dottoressa Paola Cavalla del Dipartimento di Neuropatologia dell'Università di Torino che stanno portando avanti almeno tre progetti con l'utilizzo di numerosi blocchi patologici inclusi in paraffina che sono stati a loro interamente consegnati.
- È stato da ultimo avviato un progetto interno coordinato dal professore Antonio Uccelli con l'obiettivo di studiare in placche attive precoci l'espressione dell'HLA-E e dimostrarne l'attività modulante sulla popolazione NK.

5.2 La ricerca intramurale AISM

L'Associazione attraverso la sua Fondazione, partecipa a bandi di ricerca pubblici internazionali e nazionali. È attraverso i finanziamenti ricevuti nel 2011 (550 mila euro progetti finanziati dal Ministero della Salute e 200 mila euro finanziati dalla Fondazione San Paolo) da fondi pubblici che AISM ha promosso progetti di ricerca nel campo della sanità pubblica e della riabilitazione. I risultati prodotti dalla ricerca intramurale contribuiranno a fornire utili indicazioni anche al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per ottimizzare la pianificazione sanitaria del territorio, così da incrementare la qualità di vita delle persone con SM.

La ricerca epidemiologica in sanità pubblica

La ricerca epidemiologica si basa soprattutto su studi di tipo osservazionale, che rappresentano un'importante fonte di dati scientifici, permettendo di "fotografare" i fenomeni nel contesto reale in cui si verificano su un numero di soggetti molto elevato. Gli studi osservazionali possono avere molte applicazioni e consentono:

- la valutazione della storia naturale della malattia:
- l'identificazione di fattori di rischio (o protettivi) associati alla malattia:
- la determinazione del costo sociale della ma-

- lattia, dell'efficacia clinica, della costo/efficacia, o della comparazione dell'efficacia di trattamenti terapeutici;
- la misurazione e il monitoraggio della sicurezza includendo valutazioni comparative di sicurezza/efficacia.

Essi possono anche essere visti come un utile strumento per pianificare meglio studi clinici su patologie a carattere cronico. Studi osservazionali con tempi lunghi di valutazione permetterebbero di selezionare indicatori robusti (disabilità), e selezionare sottogruppi di pazienti con particolari caratteristiche per un trattamento sempre più mirato.

Registri di Malattia

I registri di patologia sono strumenti di ricerca scientifica per lo sviluppo di studi epidemiologici e clinici e di programmazione sanitaria, che permettono la rilevazione di elementi utili alla pianificazione di servizi sanitari adeguati.

Nel corso del 2011 la ricerca epidemiologica AISM si è occupata di mettere le basi per un registro nazionale di malattia, primo vero registro epidemiologico di SM in Italia, attraverso il mantenimento e la gestione del Registro toscano e la pianificazione del nuovo "Progetto del Registro ligure" che partirà nei primi mesi del 2012, con l'avvio dell'inserimento dei dati da parte di un primo centro pilota, e con l'intento di estendere presto la copertura del Registro ad altre regioni, fino a coprire l'intero territorio nazionale.

Il Registro toscano sclerosi multipla

Il Registro permanente toscano della SM, costituito nel 2006 a seguito di delibera regionale, è affidato alla gestione della nostra Fondazione. Dopo una momentanea battuta di arresto dovuta all'insorgere di questioni giuridiche sollevate a livello nazionale in merito ai Registri italiani di patologia, ad oggi, grazie a interventi di chiarimento avuti con la Regione stessa, l'attività di inserimento dati continua da parte di tutti i Centri clinici aderenti al progetto, che hanno visto l'arruolamento nel corso del 2011 di un nuovo Centro, l'Ospedale Pediatrico Meyer, per un totale di 1.951 soggetti registrati. Fonda-











mentale, oltre al ruolo centrale svolto dai neurologi, è la partecipazione delle Sezioni AISM, coinvolte nella sensibilizzazione al progetto delle persone con SM, con la finalità di raggiungere la registrazione dell'universo dei dati relativi alla popolazione con SM residente in Toscana.

I progetti finanziati dal Ministero della Salute

Due importanti progetti di ricerca AISM sono stati selezionati e finanziati dal Ministero della Salute contribuendo a rafforzare l'eccellenza della ricerca AISM: il primo progetto, relativo alla stima dei costi sociali della malattia con focus sulle differenze di domanda/offerta presenti sul territorio nazionale rispetto alla riabilitazione e il secondo sull'identificazione dei fattori che influenzano l'attività occupazionale delle persone con SM.

Costo sociale della malattia: focus sulla riabilitazione

Lo studio sul costo sociale della sclerosi multipla ha coinvolto un campione di oltre 1.500 pazienti. Il

Esami diagnostici e strumentali

campione è rappresentato da soggetti, selezionati casualmente, attraverso: le Sezioni dell'Associazione che forniscono servizi e informazioni sul territorio, i Centri clinici in cui si effettuano visite di controllo per la terapia, i frequentatori dei servizi ambulatoriali e riabilitativi e via web utilizzando il servizio di contatti AISM "Filo Diretto". Nella prima fase dello studio è stato costituito il gruppo di lavoro, è stato messo a punto il questionario di rilevazione ed è stata scelta la metodologia del campionamento. Il questionario raccoglieva diverse informazioni, in particolare i costi relativi alla riabilitazione, così da descrivere in modo più dettagliato il servizio di riabilitazione nelle varie realtà del territorio. Al progetto ha collaborato il movimento AISM attraverso la formazione di 23 rilevatori che hanno distribuito il questionario strutturato in 14 regioni sull'intero territorio nazionale. I rilevatori sono stati formati durante un incontro ad hoc in modo da aumentare la qualità delle informazioni raccolte. Le domande del questionario sui costi sociali di malattia hanno riguardato i seguenti ambiti:

Costi diretti Costi indiretti

Perdita di produttività

Riabilitazione (ricovero, ambulatorio, domicilio) Visite e prestazioni sanitarie

Farmaci

La fase di raccolta delle informazioni si è conclusa con la compilazione di oltre 1.700 questionari. I risultati dell'indagine sono in fase di analisi e a breve verranno comunicati e pubblicati.

Tutela del lavoratore diversamente abile: l'inserimento e il reinserimento dei lavoratori affetti da sclerosi multipla

Lo studio sui fattori determinanti lo stato di occupazione e disoccupazione nelle persone con sclerosi multipla ha coinvolto un campione di oltre 750 soggetti. Anche in questo caso l'analisi è stata sviluppata attraverso un questionario. Il movimento AISM ha contribuito al progetto attraverso la somministrazione sul territorio del questionario e supportando le persone nella compilazione. Le domande includevano informazioni sull'attività lavorativa e sulle caratteristiche del posto di lavoro. I fattori che impattano sull'attività lavorativa sono stati suddivisi in 6 aree di indagine: sintomi correlati alla sclerosi multipla, ambiente di lavoro, propri atteggiamenti verso il lavoro, atteggiamenti altrui nel posto di lavoro, considerazioni economiche, considerazioni personali. La fase di raccolta delle informazioni si è conclusa e i dati sono stati implementati in un database, primo passo per poter procedere all'elaborazione delle informazioni e alla successiva fase di diffusione dei risultati. I risultati dell'indagine sono in fase di analisi e a breve verranno comunicati e pubblicati.

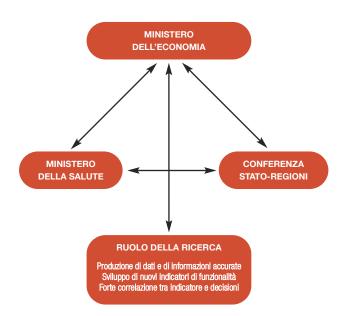
PeNSAMI - Progetto sulle cure palliative

PeNSAMi è un progetto di ricerca indirizzato alle persone affette da una forma grave di malattia, ad oggi purtroppo scarsamente incluse nei programmi terapeutici. Il progetto si ripropone di fornire a queste persone e alle loro famiglie un programma di cure palliative a domicilio con l'obiettivo di migliorare la loro qualità di vita. Per cure palliative si intende un tipo di assistenza multidisciplinare adatta a soddisfare le esigenze di pazienti affetti da una molteplicità di sintomi, con il coinvolgimento di più organi e apparati e i bisogni "totali" della persona, compresi quelli psicologici, spirituali e sociali e i bisogni della famiglia e del caregiver. AISM ha fortemente voluto questo progetto; per questo, durante

il 2011, ha istituito un gruppo di lavoro composto da esperti di diverse discipline che hanno lavorato alla pianificazione di un programma di ricerca assistenziale capace di identificare, con metodologia scientifica, i bisogni dei malati più gravi (e delle persone di sostegno) e, sulla base dei risultati ottenuti, di disegnare un intervento di medicina palliativa, nel quale un team multidisciplinare di operatori sanitari collabori alla formulazione e realizzazione di piani di cura e assistenza personalizzati. Ad oggi il protocollo dello studio è stato definito ed è stato sottomesso, per una richiesta di finanziamento, al Ministero della Salute. Se tutto andrà come auspicato, si potrà consegnare alle istituzioni un modello assistenziale che, secondo i principi della medicina palliativa, si baserà su un approccio globale dei problemi fisici, spirituali e sociali della persona, nel pieno rispetto della sua autonomia e dei suoi valori, integrando i servizi già esistenti e non sostituendosi a essi.

La ricerca riabilitativa: l'importanza di disporre di indicatori di funzionalità

L'aumento della domanda sanitaria, dovuta a un incremento delle aspettative e della qualità di vita, unita a una quantità di risorse sempre più limitate, renderà necessaria e pressante l'esigenza di individuare outcomes validati, protocolli terapeutici e nuove tecnologie per massimizzare l'efficacia dell'intervento con il migliore utilizzo delle risorse disponibili.













La ricerca in riabilitazione si focalizza tra l'altro nell'identificazione di nuovi indicatori per acquisire informazioni e dati sempre più precisi e puntuali sulle funzionalità (ad esempio motorie e cognitive) della persona con SM.

L'obiettivo principale della ricerca riabilitativa svolta dall'Associazione attraverso la sua Fondazione è il miglioramento della qualità di vita delle persone con SM, rallentando la progressione della disabilità, migliorando il trattamento dei sintomi e l'approccio globale alla gestione della malattia.

In particolare nel corso del 2011 la ricerca riabilitativa intramurale si è focalizzata sul tema principale della ricerca di outcome in grado di definire in modo più personalizzato e oggettivo i vari aspetti della SM. La definizione di nuovi outcome si declina in diversi punti: una gestione più efficiente del programma riabilitativo, una verifica più puntuale e oggettiva dei miglioramenti indotti dal trattamento e, non ultimo, la possibilità attraverso la dimostrazione di efficacia dei trattamenti riabilitativi di sostenere con forza e rigore scientifico i diritti delle persone con SM nei confronti delle istituzioni per ottenere il percorso terapeutico più appropriato.

Il 2011 ha visto l'avvio di due importanti progetti di ricerca finalizzata finanziati dal Ministero della Salute che vanno in questa direzione.

Identificazione di indicatori nel trattamento riabilitativo degli arti superiori

Il progetto concentra i propri obiettivi sull'aspetto motorio correlando le caratteristiche spazio-temporali del movimento registrato con un'apparecchiatura costruita "ad hoc" con l'attivazione della corteccia cerebrale durante il medesimo gesto registrata con risonanza magnetica funzionale. In particolare il progetto ha coinvolto ricercatori della FISM, personale sanitario del Servizio riabilitazione AISM Liguria. Sono state effettuati circa 160 esami di risonanza magnetica funzionale a 40 persone con SM e sono stati forniti circa 800 trattamenti di riabilitazione per l'arto superiore. Il progetto finirà nei primi mesi del 2012 con l'analisi dei dati e la presentazione dei risultati. Nel 2012 verrà avviato uno studio che utilizzerà un disegno

simile per l'identificazione di correlati di risonanza nei disturbi cognitivi.

Valutazione, gestione e trattamento dei disturbi vescicali in persone con SM

Il secondo progetto finalizzato si propone di identificare, attraverso una analisi statistica non convenzionale – la Rasch Analysis – le misure di outcome più appropriate da utilizzare nella valutazione, gestione e trattamento dei disturbi vescicali in persone con SM. Per lo studio sono stati coinvolti il Servizio di riabilitazione AISM Liguria e Padova selezionando 140 persone partecipanti allo studio.

La ricerca intramurale nel corso del 2011 ha affrontato anche altri temi tra cui, in particolare, l'identificazione di nuove strategie riabilitative e l'utilizzo di nuove tecnologie nella riabilitazione della SM. È stato portato a termine uno studio pilota sull'effetto della immaginazione motoria (motor imagery) sul movimento reale come possibile nuovo approccio riabilitativo nella SM. Lo studio pilota ha coinvolto 14 persone con SM e 19 controlli ed è stata utilizzata una metodica avanzata di registrazione del movimento con telecamere a infrarossi e markers. I risultati dello studio sembrano dimostrare un'efficacia dell'effetto del movimento immaginato nel migliorare la velocità di esecuzione del movimento reale e i primi risultati sono stati presentati all'EC-TRIMS 2011 e nel corso del 2012 saranno pubblicati su rivista indicizzata.

Il tema delle nuove tecnologie è stato affrontato avviando uno studio sull'utilizzo della realtà virtuale in aspetti motori e cognitivi nella SM. Nel corso del 2011 è stato implementato il software dell'apparechiatura di realtà virtuale per consentire l'inizio di trattamenti riabilitativi improntati, sul versante motorio, a migliorare i gesti funzionali degli arti superiori e, sul versante cognitivo, a migliorare la memoria di lavoro e la capacità attentiva nelle persone sottoposte a trattamento. Infine è stato portato a termine lo studio sulla fatica primaria e l'efficacia dei campi magnetici a bassa intensità, che ha coinvolto 50 persone con un disegno dello studio cross-over, che ha dimostrato l'inefficacia di tale apparecchiatura nel trattamento del sintomo.

5.3 AISM e il suo impegno a livello internazionale

L'AISM agisce in rete con le altre associazioni che fanno parte della Federazione Internazionale (Multiple Sclerosis International Federation, MSIF) e che insieme rappresentano la principale fonte di finanziamento nel mondo per la ricerca sulla sclerosi multipla.

FISM promuove e partecipa alle attività di coordinamento e contribuisce alle ricerche promosse da MSIF, di cui è parte, e dalle principali Associazioni nazionali consorelle: statunitense, canadese, britannica.

Fast Forward

AISM e la sua Fondazione supportano il progetto Fast Forward, nato nel 2007 come spin-off della Società sclerosi multipla americana (National Multiple Sclerosis Society). Il progetto Fast Forward si propone di colmare la distanza tra ricerca di base e ricerca farmacologica fornendo finanziamenti che permettano di accelerare i processi di sviluppo di nuovi trattamenti per le persone con SM.

Quando la ricerca di base ottiene un risultato (ad esempio, scopre una nuova molecola) ci si trova di fronte a un bivio. In genere i ricercatori lavorano all'interno delle università o di ospedali e sono privi di una struttura che sia in grado di finanziare la prosecuzione della ricerca ovvero lo sviluppo preclinico e clinico di una nuova molecola. È in questa fase che entrano le associazioni no profit: questa è la fase che gli americani chiamano "valley of death" ovvero la "valle della morte" perché è qui che molti progetti si fermano.

Con l'obiettivo di aiutare lo sviluppo di terapie che possano agire sulla progressione della malattia o sui sintomi della SM, AISM attraverso la sua Fondazione, all'interno del percorso Fast Forward, nel 2011 ha supportato i progetti di ricerca preclinica di due aziende biotecnologiche: Axxam spa, azienda biotecnologica italiana nata nel 2001 come spin-off del Gruppo Bayer per la ricerca di nuovi farmaci inibitori dei canali ionici e Canbex Therapeutic Ltd, azienda nata nel 2005 come spin-out del Wolfson Institute for Biomedical Research dell'University College di Londra per lo sviluppo del composto VSN-16R analogo ciclico dell'amantadina.

Secondo i termini dell'accordo, Axxam sta eseguendo uno screening di una collezione di più di 100 mila composti per identificare quelli in grado di modulare particolari molecole situate sulla superficie delle cellule del sistema immunitario, i "canali ionici", che sono piccoli pori che controllano il passaggio di particelle cariche che regolano e attivano le funzioni delle cellule immunitarie. Studi recenti hanno trovato sulla superficie di cellule del sistema immunitario di persone con SM e diabete di tipo 1 (T1D) grandi quantità di uno specifico canale ionico, Kv1.3, e hanno mostrato che un'aumentata attività di questo canale contribuisce alle disfunzioni del sistema immunitario tipiche della SM e del T1D. Nel 2011 Axxam ha identificato un gruppo di molecole candidate che modulano i canali ionico Kv1.3. L'azienda nel 2012 procederà all'ulteriore sviluppo preclinico di queste molecole.

Canbex Therapeutics ha riportato buoni progressi con il trattamento per via orale, VSN-16R, per la spasticità nella sclerosi multipla. L'azienda sta conducendo studi essenziali di sicurezza della terapia prima di iniziare gli studi clinici alla fine del 2012.

International Progressive MS Collaborative: la prossima sfida da vincere

Nel 2011 Fast Forward ha organizzato, insieme ad AISM e alle Società sclerosi multipla americana, canadese, inglese, olandese e alla Federazione Internazionale Sclerosi Multipla, incontri internazionali per discutere la ricerca attuale e le strategie future relative allo sviluppo di trattamenti delle forme progressive di SM. Nel 2012 AISM, insieme alla sua Fondazione, alle altre società nazionali della SM e alla MSIF, sarà impegnata a promuovere e coordinare tale iniziativa











internazionale di ricerca con l'obiettivo di accelerare lo sviluppo di terapie per le forme progressive. È la prima volta che le più grandi organizzazioni no profit internazionali si alleano in un'iniziativa che ha come obiettivo quello di promuovere un modello operativo di ricerca finanziata per una collaborazione integrata tra centri di ricerca di eccellenza internazionali e stakeholders mirata ad accelerare lo sviluppo di terapie per le forme progressive.

Il coinvolgimento delle associazioni di pazienti in questa iniziativa ha come obiettivo quello di assicurare che i processi determinanti per lo sviluppo di nuove terapie vedano una sempre maggiore partecipazione alle scelte strategiche delle persone con SM attraverso le associazioni.

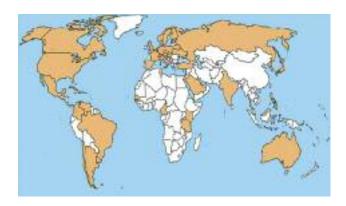
Il database internazionale

Nel 2008 FISM ha partecipato alla prima fase del progetto della Federazione per la creazione di un database internazionale sulla ricerca di settore, contribuendo alla definizione della struttura nella fase pilota e fornendo i propri dati sul finanziamento complessivo erogato in Italia nel 2007. Il database mondiale è al momento ancora in fase di analisi.

SM pediatrica

Insieme alle associazioni americana, canadese e danese e alla Federazione, FISM sostiene i maggiori esperti mondiali nel campo della SM pediatrica che lavorano per mettere a punto i progetti multicentrici internazionali (International Pediatric MS Group). Il gruppo è stato formalizzato a Londra nel 2006 e nel 2009 sono stati rinnovati gli incarichi, con la nomina di Tanuja Chitnis (USA) a presidente, Brenda Banwell (Canada) a chair del Research Committe, Daniela Pohl (Canada) chair del Clinical Committee. Il gruppo si è attivato al fine di coinvolgere i centri e gli studiosi che operano nella ricerca e nell'assistenza della sclerosi multipla pediatrica. Nella mappa seguente sono evidenziate in marrone le nazioni che partecipano all'iniziativa). Due importanti progetti sono stati avviati, uno

per lo studio dei fattori ambientali coinvolti nello sviluppo della SM, considerando che nei soggetti di età pediatrica si è verosimilmente più vicini agli eventi che portano alla malattia, l'altro finalizzato a definire un registro, per la raccolta omogenea a livello internazionale dei dati clinici



fondamentali della malattia. Nel 2011 il gruppo di studio ha preparato un documento (Consensus statement: evaluation of new and existing therapuetics for pediatric multiple scleorosis), che sarà pubblicato nel 2012, che riporta le linee guida per il trattamento farmacologico in età pediatrica per quanto riguarda le terapie esistenti e le raccomandazioni per il disegno di studi clinici di fase III per le terapie in sviluppo.

5.4 Formare ricercatori di eccellenza

Disporre di un sistema di formazione e sviluppo continuo dei ricercatori impegnati nella sclerosi multipla è da sempre un obiettivo strategico di AISM e della sua Fondazione.

AISM e FISM sono in prima linea da oltre vent'anni per la ricerca: dal 1987 hanno sostenuto 295 ricercatori finanziando 119 borse di studio e 367 progetti di ricerca e il 76% dei ricercatori finanziati in tutti questi anni continua a svolgere studi sulla sclerosi multipla. La ricerca d'eccellenza è dimostrata anche dall'elevato numero di pubblicazioni prodotte dai ricercatori finanziati: dal 2007 a oggi sono state 394.

Costruisci una carriera nella ricerca scientifica

Il programma, lanciato nel 2007, prevede un finanziamento triennale dedicato a ricercatori qualificati, di talento e scientificamente autonomi che desiderino rientrare in Italia dall'estero e condurre presso un'istituzione italiana di ricerca di eccellenza un proprio progetto di ricerca: ad oggi è stato assegnato a una sola persona, la ricercatrice Carla Taveggia.

Il Premio Rita Levi Montalcini per i giovani ricercatori



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

Il Premio nel 2011 è stato assegnato a Francesca Gilli per la sua attività di ricerca rivolta allo studio dei meccanismi immuno-biologici della gravidanza, una condizione fisiologica che spesso induce nelle pazienti una situazione di remissione clinica della malattia. Lo scopo ultimo di queste ricerche è quello di individuare i meccanismi e i fattori che sono alla base di questo importante miglioramento clinico al fine di trarne un vantaggio terapeutico.

Obiettivi

Gli obiettivi che AISM, attraverso la sua Fondazione, si propone nel 2012 per indirizzare, promuovere e finanziare la ricerca scientifica sono:

- sviluppare il sistema di governance, valutazione e monitoraggio della ricerca extramurale finanziata potenziando la ricerca in riabilitazione e sanità pubblica (Social and Behavioural Science) e lo sviluppo di nuove terapie;
- coinvolgere maggiormente la persona con SM nei progetti di ricerca promossi dall'Associazione:
- lavorare con le altre associazioni e con la Federazione internazionale per la sclerosi multipla per l'implementazione di progetti di valorizzazione della ricerca finanziata verso lo sviluppo di nuove terapie per le forme pro-
- portare avanti il confronto con gli esperti nazionali e internazionali grazie anche alla collaborazione e il confronto con la Federazione Internazionale e le altre associazioni.











Approfondimento

Di seguito vengono riportati alcuni dei progetti finanziati da AISM nel 2011, con la specifica delle pubblicazioni in cui tali progetti sono stati citati.

I meccanismi fondamentali: fattori ereditabili

La sclerosi multipla è una delle più frequenti malattie neurologiche fra i giovani adulti e colpisce circa 2,5 milioni di individui nel mondo. La malattia è causata da un danno alle fibre nervose e al loro rivestimento protettivo, la guaina mielinica, a livello dell'encefalo e del midollo spinale. Le vie coinvolte – responsabili del corretto svolgimento di attività quotidiane quali il vedere, il camminare, la sensibilità, il pensiero e il controllo delle funzioni sfinteriche – non sono più in grado di trasmettere correttamente gli impulsi e alla fine vengono distrutte.

Uno studio multicentrico internazionale ha individuato 29 nuove varianti genetiche associate alla sclerosi multipla, fornendo un contributo chiave alla conoscenza dei meccanismi biologici di questa invalidante malattia neurologica. La maggior parte dei geni individuati ha un ruolo nel sistema immunitario, confermando così la natura disimmune della malattia e chiarendo i meccanismi patogenetici implicati nello sviluppo della sclerosi multipla. La ricerca, che ha coinvolto scienziati coordinati dalle Università di Cambridge e Oxford e finanziata dalla Wellcome Trust, è stata pubblicata sulla rivista Nature.

Si tratta del più grande studio di genetica della sclerosi multipla mai condotto e include il contributo di centinaia di ricercatori membri dell'"International Multiple Sclerosis Genetics Consortium" (IMSGC) e del "Wellcome Trust Case Control Consortium". In Italia la ricerca è stata coordinata dal dottor Filippo Martinelli Boneschi (Istituto di Neurologia Sperimentale dell' Ospedale San Raffaele, Milano) e dalla professoressa Sandra D'Alfonso (Dipartimento di Scienze Mediche e IRCAD, Università del Piemonte Orientale, Novara), entrambi membri del gruppo strategico dell'IMSGC, e che si sono avvalsi della collaborazione di due consorzi di Centri sclerosi multipla italiani, PROGRESSO coordinato dal professor Giancarlo Comi (Istituto di Neurologia Sperimentale, Divisione di Neuroscienze, Istituto Scientifico San Raffaele di Milano) e PROGEMUS coordinato dal dottor Maurizio Leone (Clinica Neurologica Ospedale Maggiore della Carità e IRCAD, Novara).

Le scoperte annunciate mettono in luce il ruolo fondamentale del sistema immunitario nel causare il danno e aiutano a comprendere la natura dell'attacco immunologico all'encefalo e al midollo spinale, aprendo la possibilità di nuovi target terapeutici. I ricercatori hanno studiato il DNA di 9.772 persone con sclerosi multipla e di 17.376 individui sani, provenienti da diverse popolazioni. Sono stati in grado di confermare 23 associazioni già note e di identificare 29 nuove varianti genetiche (e altre 5 che sono probabilmente coinvolte) che determinano una suscettibilità alla malattia.

Un grande numero dei geni scoperti in questo studio gioca un ruolo fondamentale nel funzionamento del sistema immunitario, specificatamente nella funzione delle cellule T (una sotto-categoria di globuli bianchi responsabili della risposta immunitaria contro agenti esterni nel corpo ma anche coinvolto nel meccanismo della autoimmunità), così come nell'attivazione delle "interleuchine" (sostanze che permettono l'interazione fra diversi tipi di cellule del sistema immunitario). È interessante che un terzo dei geni identificati da questo studio siano stati precedentemente implicati in altre malattie autoimmuni (quali la malattia di Crohn e il diabete di tipo I), sottolineando che gli stessi meccanismi eziopatogenetici sono coinvolti in più di una malattia autoimmune.

Precedenti studi hanno suggerito un collegamento fra un deficit di vitamina D e un aumento del rischio di sviluppare la sclerosi multipla. Insieme ai molti geni che giocano un ruolo diretto nel sistema immunitario, i ricercatori ne hanno individuati due coinvolti nel metabolismo della vitamina D, fornendo elementi aggiuntivi per un possibile collegamento tra fattori di rischio genetici e ambientali.

FISM si è impegnata a proseguire questo progetto attraverso il finanziamento del progetto "Immunochip" che ha l'obiettivo di creare una piattaforma per la tipizzazione di circa 100 mila varianti genetiche a singola base finalizzata alla replicazione e al mappaggio dettagliato di tutte le regioni genomiche risultate associate nei vari studi di associazione su tutto il genoma finora eseguiti per diverse malattie autoimmuni, incluse quelle oggi pubblicate sulla rivista Nature legate alla SM. Grazie al finanziamento di FISM sono stati tipizzati mille individui italiani affetti da SM e mille controlli sani.

Pubblicazioni

The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2 - Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis'. Nature. August 11, 2011.

I meccanismi fondamentali: il processo di mielinizzazione

La mielina, nota anche come "sostanza bianca" del sistema nervoso, è una membrana altamente specializzata che avvolge le fibre nervose nel sistema nervoso centrale (SNC) e periferico (SNP) ed è necessaria per una rapida conduzione dell'impulso nervoso. La conduzione dell'impulso nervoso di nervi mielinizzati è infatti circa 100 volte più veloce di quella di nervi non mielinizzati.

La formazione della guaina mielinica è strettamente controllata e la sua assenza o la sua degenerazione può avere un impatto rilevante sulla qualità di vita dei pazienti e, nei casi più severi, accorciarne anche l'aspettativa di vita. Malattie della mielina possono essere di origine genetica, come nel caso di neuropatie periferiche ereditarie o di severe forme di leucodistrofia del SNC. La sclerosi multipla, la patologia più frequente che colpisce la mielina del SNC, interessa circa 400 mila persone in Europa, principalmente donne, e ha un decorso cronico altamente invalidante.

I ricercatori del San Raffaele di Milano in collaborazione con la New York University e l'Hospital for Special Surgery di New York, hanno scoperto un nuovo meccanismo che regola la formazione della mielina, al fine di sviluppare in futuro un trattamento che favorisca la formazione di questa guaina che avvolge i nervi in quei pazienti che l'hanno persa a causa d'infezione, danno, o per difetti genetici.

La ricerca, pubblicata sulla prestigiosa rivista scientifica Nature Neuroscience, è stata resa possibile grazie al programma borsa di ricerca senior Rita Levi Montalcini della FISM. Per poter procedere con questo tipo di studio è stato creato presso l'INSPE (l'Istituto di Neurologia Sperimentale), diretto dal professor Giancarlo Comi dell'Ospedale San Raffaele di Milano, un nuovo laboratorio (Axo-Glial), il primo finanziato da AISM e dalla sua Fondazione e interamente dedicato allo studio dei processi di demielizzazione e remielizzazione, fondamentali nella patogenesi della sclerosi multipla. Il nuovo laboratorio è diretto dalla dottoressa Carla Taveggia, prima assegnataria nel 2007 della borsa "Rita Levi Montalcini - Costruire una carriera nella ricerca scientifica".

Il principale obiettivo dei ricercatori è stato quello d'identificare i meccanismi di base che regolano la formazione della guaina mielinica e il loro ruolo nella patogenesi di malattie demielinizzanti, poiché alterazioni nel grado di mielinizzazione possono avere conseguenze significative che vanno dalla perdita di conduzione dell'impulso nervoso fino alla morte neuronale e quindi portare a una invalidità permanente. In studi precedenti gli stessi ricercatori avevano individuato un fattore di crescita della guaina

mielinica: la Neuregulina 1 di tipo III. Si è visto che la Neuregulina agisce da interruttore generale della mielinizzazione e determina la quantità di mielina che viene formata attorno ai nervi. Questo studio è un ulteriore passo avanti poiché si è cercato di capire come l'attività del fattore di crescita fosse regolata durante la mielinizzazione e si è identificata una nuova molecola, TACE (Tumor necrosis factor Alpha-Converting Enzyme) che, agendo sulla Neuregulina 1 di tipo III, è in grado di modularne l'attività e il funzionamento.

In conclusione, la ricerca ha dimostrato l'evidente compito fondamentale di TACE per la mielinizzazione; il fatto che la sua attività può essere aumentata o diminuita usando dei farmaci che sono già in uso in sperimentazioni cliniche ci consentirà di modulare la quantità di mielina formata attorno ai nervi. Questi studi sono fondamentali per ripristinare la formazione della mielina attorno a nervi che l'hanno persa.

La ricerca è stata finanziata da FISM, Telethon e Compagnia San Paolo.

Pubblicazioni

Rosa La Marca, Federica Cerri, Keisuke Horiuchi, Angela Bachi, M Laura Feltri, Lawrence Wrabetz, Carl P Blobel, Angelo Quattrini, James L Salzer & Carla Taveggia. TACE (ADAM17) inhibits Schwann cell myelination. Nature Neuroscience. June 12, 2011.

I meccanismi fondamentali: SM e dieta

Gli studi sul rapporto tra dieta e la SM sono molto pochi e le diete a disposizione del malato di SM spesso non hanno una base scientifica. Attualmente, nonostante una sempre maggiore necessità di terapie non convenzionali, il trattamento della SM non è associato ad alcuna dieta particolare.

Uno degli aspetti più intriganti della SM è forse la sua distribuzione geografica disomogenea e l'influenza della migrazione in giovane età sul decorso della malattia. Secondo il rapporto 2008 dell'Organizzazione mondiale della sanità (WHO) e la Federazione internazionale sclerosi multipla, la SM è prevalente nei paesi occidentali più sviluppati, con redditi alti. Se il background genetico non è l'elemento discriminante, e altri fattori ambientali, come il fumo o l'esposizione ai pesticidi e metalli pesanti possono essere esclusi, la predisposizione alla SM può essere determinata dalle diete occidentali iper-caloriche ad alto contenuto di grassi e carboidrati, piuttosto che da infezioni microbiche. In una review pubblicata su Complementary Therapies in Medicine il professor Paolo Riccio del Dipartimento di Biologia, Difesa e Biotecnologie agro-forestali dell'Università della Basilicata ha cercato di fornire una spiegazione razionale per un intervento nutrizionale nella











SM, valutando a livello molecolare gli effetti degli alimenti sui processi infiammatori e autoimmuni coinvolti nella malattia. I dati discussi da Riccio mostrano come alimenti sani possano avere un ruolo pleiotropico e siano in grado di cambiare il metabolismo cellulare, di ridurre l'infiammazione interagendo con enzimi, recettori nucleari e fattori di trascrizione specifici. Il controllo della alterazione dell'equilibrio della flora batterica intestinale e la combinazione di una dieta ipo-calorica, a basso contenuto di grassi, con vitamine, oligoelementi e integratori alimentari e dietetici, tra cui l'olio di pesce ed i polifenoli, possono determinare un rallentamento della progressione della malattia e migliorare il benessere delle persone con SM.

Pubblicazioni

P. Riccio. The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis. Complementary Therapies in Medicine (2011) 19, 228–237.

Nuovi approcci terapeutici: le cellule staminali

Le cellule staminali del sistema nervoso centrale

I processi rigenerativi che avvengono in condizioni sia fisiologiche che patologiche (riparative) sono una parte fondamentale della vita e variano notevolmente tra le diverse specie, nei diversi individui e nei differenti tessuti. Il processo di rigenerazione fisiologica si presenta naturalmente come conseguenza della normale erosione delle cellule, o come una conseguenza inevitabile di un processo biologico che mira al ripristino della omeostasi. La rigenerazione riparativa avviene come conseguenza di un danno tissutale.

Sebbene il sistema nervoso centrale (SNC) sia stato per anni considerato come un tessuto "perenne", recentemente è diventato chiaro che la rigenerazione, sia fisiologica che ripartiva, si verifica anche all'interno del sistema nervoso centrale, allo scopo di mantenere l'omeostasi dei tessuti e promuoverne, ove necessaria, la riparazione. La proliferazione e la differenziazione delle cellule staminali progenitrici delle cellule neurali (NPC), che risiedono nel SNC di individui sani o affetti da malattie neurodegenerative (quali la SM), sono considerate cruciali nel sostenere questi processi.

Recentemente, al fine di promuovere la riparazione del SNC, sono state sperimentate diverse procedure di trapianto di cellule staminali. I risultati suggeriscono che le NPC trapiantate siano in grado di promuovere la riparazione dei tessuti non solo tramite la sostituzione delle cellule, ma anche attraverso il loro contributo locale ai cambiamenti del tessuto danneggiato. I ricercatori del-

l'ospedale San Raffaele di Milano, grazie ai finanziamenti FISM, sono da sempre in prima linea nello studio delle caratteristiche intrinseche delle NPC e della loro capacità di rispondere a un danno nel SNC. In particolare gli studi del gruppo del professor Gianvito Martino, direttore del laboratorio di Neuroimmunologia dell'Istituto di Neurologia Sperimentale del San Raffele (riassunti in una review pubblicata recentemente su Physiol Rev) hanno permesso di comprendere l'importanza della plasticità delle NPC trapiantate nel promuovere la riparazione. In particolare, assume sempre maggiore importanza la comunicazione biunivoca esistente tra NPC e cellule microgliali presenti nel SNC, nonchè tra NPC e cellule immunitarie, infiltratesi nel SNC attraverso il sistema circolatorio, come processo fondamentale in grado di promuovere la neuroprotezione mediata da NPC. Alla luce dei risultati riassunti in questa review, i ricercatori del San Raffaele hanno elaborato il concetto di "plasticità terapeutica", ovvero della capacità delle NPC trapiantate, dipendente

San Raffaele hanno elaborato il concetto di "plasticità terapeutica", ovvero della capacità delle NPC trapiantate, dipendente dalla responsività dell'ambiente, di esercitare molteplici azioni terapeutiche, come ad esempio la sostituzione delle cellule, il supporto neurotrofico e l'immunomodulazione, nella riparazione del SNC.

Pubblicazioni

Gianvito Martino, Stefano Pluchino, Luca Bonfanti, and Michal Schwartz. Brain regeneration in physiology and pathology: the immune signature driving therapeutic plasticity of Neural Stem Cells. Physiol Rev 91: 1281–1304, 2011.

Le cellule staminali mesenchimali

Un lavoro pubblicato quest'anno sulla prestigiosa rivista americana PNAS (Proceeding of the National Academy of Sciences) ha descritto per la prima volta un nuovo meccanismo attraverso il quale le cellule staminali mesenchimali, un tipo di staminali adulte isolate dal midollo osseo, sono in grado di modificare in vivo la risposta immunitaria. Lo studio, finanziato da FISM e coordinato dal professor Antonio Uccelli del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Genova in collaborazione con Elisabetta Traggiai dell'Istituto Gaslini, ha dimostrato che le cellule staminali mesenchimali sono in grado di inibire l'azione delle cellule dendritiche, un particolare tipo di globuli bianchi che "istruiscono" il sistema immunitario.

In pratica, iniettando endovena le staminali mesenchimali è possibile "paralizzare" le cellule dendritiche impedendo loro di interagire con i linfociti T, una popolazione di cellule del sistema immunitario coinvolta nella risposta contro una proteina bersaglio.

Questo risultato, di grandissima rilevanza, permette di comprendere uno dei principali meccanismi di azione attraverso i quali le mesenchimali svolgono la loro azione terapeutica.

Lo stesso gruppo di ricerca genovese aveva già dimostrato che l'iniezione endovena di staminali mesenchimali è in grado di curare una forma sperimentale di sclerosi multipla.

Sulla base di questi risultati il professor Uccelli coordinerà uno studio clinico internazionale, supportato dalla FISM e che coinvolge numerosi centri italiani ed europei, per dimostrare l'efficacia terapeutica delle cellule staminali mesenchimali isolate dal midollo osseo in pazienti con sclerosi multipla che non hanno risposto alle terapie attualmente disponibili. Secondo Uccelli, le staminali mesenchimali, pur non potendo riparare i tessuti nervosi irreparabilmente danneggiati dalla malattia, potrebbero rappresentare un'opportunità unica nella cura della sclerosi multipla vista la loro capacità di bloccare le cellule del sistema immunitario che aggrediscono le proteine della mielina, la guaina che riveste i nervi, e di proteggere le cellule nervose.

Pubblicazioni

Chiesa S, Morbelli S, Morando S, Massollo M, Marini C, Bertoni A, Frassoni F, Bartolomé ST, Sambuceti G, Traggiai E, Uccelli A. Mesenchymal stem cells impair in vivo T-cell priming by dendritic cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Oct 18;108(42):17384-9.

Antonio Uccelli, Alice Laroni, Mark S Freedman. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. Lancet Neurol 2011; 10: 649-56.

Nuovi approcci terapeutici: la riabilitazione con campi magnetici a bassa frequenza

La fatica è uno dei sintomi più disabilitanti e limitanti nella SM e gli studi presenti in letteratura ne danno una prevalenza variabile fra il 15 e il 40% delle persone con SM. Inoltre è uno dei sintomi più difficili da identificare, essendo molto diverso dalla fatica comunemente intesa nelle persone sane e, conseguentemente, risulta anche difficile da trattare sia con approcci farmacologici che riabilitativi. La patofisiologia è ancora non ben documentata e sembrano avere un ruolo sia meccanismi periferici che centrali nella sua genesi. Negli ultimi anni sono apparsi in letteratura alcuni studi che indicavano la possibilità di trattare la fatica primaria nelle persone con SM utilizzando dei campi magnetici a bassa frequenza. I risultati preliminari di questi studi hanno suscitato notevole interesse e l'attenzione si è focalizzata sulla dimostrazione effettiva dell'efficacia di apparecchiature che utilizzino campi magnetici a bassa frequenza in un ampio numero di persone con SM.

Uno studio condotto nel Centro di riabilitazione AISM di Genova si è preposto di valutare l'efficacia di un'apparecchiatura che genera un campo magnetico a bassa frequenza nel trattamento della fatica primaria in soggetti affetti da SM. Lo studio ha coinvolto persone con SM seguite dal Servizio riabilitazione AISM Liguria secondo specifici criteri di inclusione (età maggiore di 18 anni, presenza di fatica primaria) e di esclusione (l'assunzione di farmaci potenzialmente interferenti con la fatica).

I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi: gruppo campo magnetico (MFGroup) e gruppo trattamento placebo (SHGroup).

I partecipanti allo studio sono stati sottoposti a 12 sessioni di trattamento con frequenza trisettimanale della durata di 24 minuti. Un medico cieco al trattamento valutava le persone partecipanti allo studio al T0 (inizio trattamento) al T1 (fine trattamento) al T2 (inizio trattamento dopo cross over) e al T3 (fine trattamento dopo cross over). Inoltre su tutti i pazienti è stato previsto un follow up a 5 mesi dalla fine del trattamento. Il periodo di wash out (fra T2 e T3) era di 2 mesi. Per la valutazione sono state utilizzate le scale: Modified Fatigue Impact Scale - MFIS, una scala per la valutazione della fatica; una VAS per la percezione soggettiva di fatica e la Fatigue Severity Scale. Inoltre per tutti i soggetti veniva registrato il tempo di cammino su 10 metri (TWT 10m.) Il calcolo del campione, basato su studi effettuati in precedenza, ha determinato un numero minimo di 20 persone partecipanti per gruppo.

Nello studio sono state incluse 50 persone di cui 15 maschi e 35 femmine con un'età media di 52,3 anni, una durata media di malattia di 15,2 anni e un EDSS (Expanded Disability Status Scale) medio di 5,2. I soggetti avevano un decorso recidivante-remittente nel 64% dei casi, secondario progressivo nel 30% dei casi e primariamente progressivo nel 6% dei casi.

L'analisi statistica non ha dimostrato differenze significative nei due gruppi per tutti i parametri presi in considerazione nello studio. In particolare il punteggio MFIS è migliorato sia nel gruppo placebo (13,1%) sia nel gruppo trattato (19%), in linea con l'effetto placebo descritto in letteratura per la fatica primaria nella SM.

Questi risultati hanno permesso di dimostrare come l'utilizzo di campi magnetici a bassa freguenza nel trattamento della fatica primaria della SM non sia efficace e che altre alternative











terapeutiche o riabilitative siano da verificare per cercare di ridurre questo sintomo invalidante.

Pubblicazioni

De Carvalho ML, Motta R, Konrad G, Battaglia MA, Brichetto G. A randomized placebo-controlled cross-over study using a low frequency magnetic field in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. Mult Scler. 2012 Jan;18(1):82-9. Epub 2011 Jul 25.

Nuovi target: poly (ADP-ribose) polymerase-1

Tra i rimedi che hanno mostrato efficacia in modelli preclinici di SM, gli inibitori della poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP)-1 hanno recentemente acquisito grande slancio. L'enzima PARP-1 è un fattore chiave nella regolazione dell'espressione genica e la sua inibizione riduce la sintomatologia in modelli animali di SM.

L'identificazione dei meccanismi molecolari alla base di tali effetti terapeutici potrebbe aiutare a comprendere la patogenesi di questa malattia e migliorarne la terapia. Grazie ad un finanziamento attenuto da FISM, il professor Alberto Chiarugi del Dipartimento di Farmacologia preclinica e clinica dell'Università di Firenze ha dimostrato che l'attività di PARP-1 è essenziale per la funzione delle cellule dendritiche (DCs) umane. In linea con il ruolo patogenetico delle cellule dendritiche nella SM, gli inibitori PARP-1 riducono la frequenza e la severità delle ricadute in un modello di relapsing-EAE. L'epitope spreading (ES) è un evento fondamentale nella patogenesi delle ricadute nella EAE/SM. Fondamentale per questo processo è la funzionalità della cellule dendritiche. Infatti, inibendo queste ultime si riduce l'ES e la gravità della ricadute.

In una review di quest'anno riferita a ricerche finanziate da FISM, il Chiarugi ha effettuato una valutazione degli effetti di PARP-1 e dei suoi inibitori sull'attivazione del sistema immunitario, con particolare attenzione ai processi che si svolgono durante l'attacco autoimmune diretto contro il sistema nervoso centrale. Una spiegazione è che i farmaci, inibendo l'attività PARP-1, proteggono dal processo neuroinfiammatorio in modelli preclinici di SM, mediante meccanismi di immunomodulazione e neuroprotezione diretta. Interessante notare come gli inibitori PARP-1 abbiano già raggiunto l'arena clinica nel trattamento dei tumori; ne consegue che osservazioni effettuate nel trattamento di questi pazienti potrebbero aiutare e velocizzare lo sviluppo clinico di trattamenti per la SM. Questo studio, come già quelli citati sulle cellule staminali, dimostra come le strategie di ricerca FISM vadano a investire in campi che ci permetteranno di sviluppare terapie innovative.

Pubblicazioni

Leonardo Cavone e Alberto Chiarugi. Targeting poly (ADP-ribose) polymerase-1 as a promising approach for immunomodulation in multiple sclerosis? Trends in Molecular Medicine (2011) 1–9.

Nuovi target: microvescicole microgliali

Le microvescicole (MV) rilasciate nel cervello stanno emergendo come un nuovo mezzo che le cellule utilizzano per comunicare. Il gruppo della dottoressa Claudia Verderio, nel dipartimento di Medical Pharmacology dell'Istituto di Neuroscienze del CNR presso l'Università di Milano, ha dimostrato che la microglia, ovvero le cellule immunitarie del cervello, rilasciano MV al momento della loro attivazione; purtroppo però il loro possibile ruolo nella comunicazione tra microglia e neurone non è mai stato esplorato. Nell'ambito di un finanziamento FISM del 2009, terminato nel 2011 con lo scopo di verificare se le MV siano in grado di influenzare la neurotrasmissione, il gruppo della dottoressa Verderio ha dimostrato (in vitro in neuroni in coltura e in vivo in modelli animali) come le cellule microgliali siano in grado tramite rilascio di MV di influenzare la neurotrasmissione in modo significativo. In particolare, le MV prodotte dalla microglia attivata possono contribuire all'eccessivo potenziamento della trasmissione eccitatoria, che si verifica nelle malattie neuroinfiammatorie e degenerative.

Pubblicazioni

Flavia Antonucci, Elena Turola, Loredana Riganti, Matteo Caleo, Martina Gabrielli, Cristiana Perrotta, Luisa Novellino, Emilio Clementi, Paola Giussani, Paola Viani, Michela Matteoli and Claudia Verderio. Microvesicles released from microglia stimulate synaptic activity via enhanced sphingolipid metabolism. The EMBO Journal (2011), 1–10.

Nuovi metodi diagnostici: risonanza magnetica

Il deterioramento cognitivo colpisce fino al 65% delle persone con sclerosi multipla e di solito è più frequente nelle forme progressive della malattia. L'apprendimento e la memoria sono le funzioni più comunemente compromesse, anche se si verificano spesso deficit nelle funzioni esecutive e delle capacità visuo-spaziali. Recentemente il gruppo del professor Filippi, che si occupa di Neuroimaging presso l'Istituto di Neurologia Sperimentale dell'ospedale San Raffaele, ha pubblicato, nell'ambito di un finanziamento FISM, un articolo su Human Brain Mapping in cui descrive come, in pazienti che presentano diversi fenotipi clinici di sclerosi multipla, la distribuzione regionale del danno a

livello della materia grigia (GM) e delle lesioni visibili in T2 siano associate ad un deficit cognitivo.

La corrispondenza tra la formazione della lesione e la distribuzione dell'atrofia a livello della GM varia nelle diverse forme di SM. Mentre i pazienti con una SM recidivante-remittente presentano un coinvolgimento importante delle strutture profonde della materia grigia, i pazienti con fenotipi clinici progressivi mostrano una perdita di materia grigia nelle regioni corticali, che sono funzionalmente rilevanti per l'elaborazione cognitiva. Tale diversa distribuzione dei danno cerebrale strutturale dovrebbe promuovere l'utilizzo di test neuropsicologici di misura che consentano di quantificare con precisione la compromissione cognitiva nelle varie forme di sclerosi multipla, aumentando così l'accuratezza della diagnosi.

Pubblicazioni

Gianna Riccitelli, Maria A. Rocca, Elisabetta Pagani, Maria E. Rodegher, Paolo Rossi, Andrea Falini, Giancarlo Comi and Massimo Filippi. Cognitive impairment in Multiple Sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy according to clinical phenotype. Human Brain Mapping 32:1535-1543 (2011).

Nuovi metodi diagnostici: biomarcatori

Attraverso una ricerca innovativa per l'utilizzo di un approccio di "medicina di genere", analisi di genomica funzionale hanno permesso di identificare biomarcatori specifici per la sclerosi multipla mediante un semplice prelievo di sangue. È il risultato di uno studio pubblicato su Journal of Autoimmunity. La ricerca è stata condotta da un gruppo di ricerca dell'Istituto San Raffaele coordinato da Cinthia Farina; nel pool di scienziati anche Marco Di Dario, giovane ricercatore che ha ricevuto per questa ricerca una borsa di addestramento della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla.

È noto che la sclerosi multipla, che colpisce il sistema nervoso centrale, sia associata ad alterazioni nel sistema immunitario in parte riconducibili a predisposizione genetica, ma marcatori accurati e facilmente misurabili non sono stati sinora identificati. Per questo studio, sono stati valutati più di 20 mila geni nel sangue di pazienti con sclerosi multipla (SM) e questi profili sono stati paragonati a quelli di donatori sani, introducendo un nuovo approccio nell'analisi statistica e bioinformatica che tenesse conto del genere maschile o femminile del malato. Sono emerse due osservazioni interessanti. La prima si riferisce ai geni associati al sesso. Si è visto infatti che la sclerosi multipla è caratterizzata da cambiamenti significativi sia nella quantità che nel tipo di geni che sono diversamente espressi nel sangue

degli uomini e delle donne. La patologia quindi stravolge il normale mantenimento delle differenze di genere nel sangue. Una seconda osservazione emerge dal confronto tra i geni espressi nella popolazione sana e malata. Sono state identificate delle "firme molecolari" associate alla patologia diverse negli uomini e donne con SM. Questi "codici a barre" distinti hanno tuttavia fornito informazioni sugli stessi processi biologici sottesi alla malattia. Analisi bioinformatiche "in silico" hanno permesso di ipotizzare un nuovo meccanismo patogenetico legato alla trascrizione genica dipendente dal fattore SP1. L'esistenza di un inibitore farmacologico specifico per SP1 ha consentito di svolgere esperimenti in vitro e in vivo nel modello della sclerosi multipla. Nell'animale l'inibizione di SP1 migliora in maniera significativa il decorso della malattia.

Questo studio ha consentito di ottenere marcatori in grado di distinguere in maniera molto precisa i malati dalla popolazione sana. Andando avanti nella ricerca sarà possibile, un domani, capire da un prelievo di sangue se una persona è affetta da SM oppure no.

Inoltre, l'utilizzo di vari approcci bioinformatici e di biologia dei sistemi ha permesso di andare oltre la presenza di singoli geni come marcatori della patologia, e di decifrare informazioni biologiche complesse che risultano dall'interazione di questi marcatori tra loro. Queste interazioni non erano sinora altrimenti ipotizzabili con le tecniche tradizionali di indagine. Tali informazioni potranno essere utili per lo sviluppo di nuovi protocolli terapeutici.

Pubblicazioni

Menon R, Di Dario M, Cordiglieri C, Musio S, La Mantia L, Milanese C, Di Stefano AL, Crabbio M, Franciotta D, Bergamaschi R, Pedotti R, Medico E, Farina C., Gender-based blood transcriptomes and interactomes in multiple sclerosis: Involvement of SP1 dependent gene transcription; J Autoimmun. 2011 Nov 24.

Nuovi fattori prognostici: età

È noto che l'età può influenzare la prognosi nella SM. In particolare, nelle diverse forme di SM determinati livelli di disabilità vengono raggiunti alla medesima età.

In uno studio finanziato da FISM e pubblicato dal gruppo del dottor Paolo Muraro, che lavora presso l'Imperial College di Londra, è stata testata l'ipotesi che l'età sia un fattore prognostico nella sclerosi multipla, in relazione all'accumulo di disabilità a lungo termine.

Gli autori riportano che una maggiore età all'esordio della sclerosi













multipla recidivante-remittente (RR) è associata a un più alto rischio di raggiungere score di disabilità DSS elevati. Questo elevato rischio è indipendente dalla durata della malattia e dalla frequenza di recidive. Una maggiore età all'esordio inoltre correla con un rischio più elevato di sviluppare una SM secondaria progressiva (SP). Un esordio di malattia rispettivamente ai 40 e ai 50 anni, infatti, raddoppia e triplica il rischio di sviluppare SM SP, rispetto a un esordio intorno ai 20 anni. Una conversione a sclerosi multipla secondaria progressiva (da RR) in età giovane è stata associata a una diminuzione del tempo necessario dall'esordio della malattia a raggiungere elevati valori DSS di disabilità. Il decorso progressivo della malattia, non influenzato dall'età di insorgenza della SM RR, è invece influenzato in maniera modesta dall'età di esordio dalla forma secondaria progressiva. Gli autori concludono che lo sviluppo di SM SP è il determinante dominante della prognosi a lungo termine, indipendentemente dalla durata della malattia e dalla frequenza precoce di ricadute. L'età colpisce in modo indipendente lo sviluppo di disabilità, principalmente modificando la probabilità e la latenza di conversione da RR a SP, con poco effetto sull'andamento progressivo della malattia. Alla luce di questi risultati, il gruppo del dottor Muraro sostiene che la fase progressiva sia in realtà il fenotipo "core" della SM; di conseguenza i nuovi trattamenti dovrebbero essere in grado di ridurre la probabilità di sviluppare una SM SP a partire da una RR, o quantomeno di aumentare il periodo di latenza che intercorre tra l'esordio di SM RR e la conversione in SP.

Pubblicazioni

A. Scalfari, A. Neuhaus, M. Daumer, G.C. Ebers, MD, P.A. Muraro. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. Neurology 2011;77:1246–1252.

Qualità della vita: ansia e depressione

I disturbi dell'umore sono molto comuni nelle persone con SM e depressione e ansia sono considerati i sintomi prevalenti. Inoltre, il periodo che accompagna la diagnosi è pregnante dal punto di vista psicologico, ma l'evidenza disponibile è scarsa, con un solo studio che ha impiegato strumenti validati in persone con sindrome clinicamente isolata.

Nel 2011, è stato pubblicato sulla rivista scientifica Journal of the Neurological Sciences uno studio prospettico per identificare i sintomi di ansia e depressione prima, e dopo la diagnosi di sclerosi multipla.

Il lavoro, condotto dal dottor Andrea Giordano, borsista FISM presso la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta di Milano, coordinato dalla dottoressa Alessandra Solari della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta di Milano, in rappresentanza del gruppo SIMS-Trial, è stato finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla.

Il SIMS-Trial, recentemente completato, ha dimostrato che un ausilio informativo (colloquio individuale con un medico e navigazione del CD "Sapere Migliora", e consegna del libretto di auto-consultazione), aumenta la conoscenza e la soddisfazione delle persone neo diagnosticate. Per monitorare gli eventuali effetti psicologici sfavorevoli dovuti all'intervento, le persone hanno compilato un questionario per la valutazione dell'ansia e della depressione, denominato HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), prima della diagnosi, al momento della diagnosi e durante il follow-up.

Gli autori di questo lavoro hanno analizzato nella popolazione del SIMS-Trial i sintomi di ansia e depressione dall'inizio fino a sei mesi dopo la comunicazione della diagnosi, le caratteristiche cliniche e generali associate a tali sintomi psichiatrici e anche le proprietà di misurazione dei suddetti disturbi (psicometriche) della scala HADS. Delle 197 persone analizzate, 120 hanno ricevuto una diagnosi di SM e sono state incluse nello studio. I risultati hanno dimostrato che l'ansia è molto freguente nel periodo che accompagna la scoperta della diagnosi di SM (era presente in 4 persone su 10), particolarmente nelle donne, con una piccola ma significativa riduzione dopo sei mesi dalla diagnosi. La depressione è meno comune (era presente in una persona su 10) e stabile nel tempo. Il fatto che solo il 10% delle persone abbia iniziato terapie psicofarmacologiche è indicativo della scarsa attenzione ai disturbi dell'umore in questo momento della malattia. Gli autori concludono segnalando l'importanza di riconoscere tali sintomi, allo scopo di istituire i supporti atti a migliorare il coping e ridurre la comparsa dei sintomi depressivi nel lungo termine.

Pubblicazioni

A. Giordano, F.Granella, A.Lugaresi, V. Martinelli, M. Trojano, P. Confalonieri, D. Radice, A. Solari and on behalf of the SIMS-Trial group. Anxiety and depression in multiple sclerosis patients around diagnosis. J Neurol Sci (2011).