

# SM *équipe*

1/2018



semestrale dell'associazione italiana sclerosi multipla riservato agli operatori socio sanitari

**50'** **SCLE**  
**ROSI**  
**MULT**  
**IPLA**  
ONLUS  
associazione  
italiana

DA 50 ANNI  
LA SM NON CI FERMA

un mondo  
libero dalla SM

periodico  
Omologato  
DCOER0273  
Posteitaliane

Autorizzazione del Tribunale di Genova n. 10/09 del 4/6/2009  
- Iscrizione Roc 31684

IL MIO PRESENTE È  
LA SCLEROSI MULTIPLA

**IL MIO FUTURO  
SEI TU**

**CON UN LASCITO AD AISM**

TU SARAI QUELLA CURA  
CHE ANCORA NON C'È

Per tutelare l'identità dei minori è stato scelto un soggetto puramente rappresentativo

Un lascito a favore di AISM è un gesto di grande amore e responsabilità. Grazie alla tua generosità, puoi lasciare a tutti i bambini e ai loro genitori l'eredità di un mondo libero dalla sclerosi multipla e garantire un sostegno concreto alla ricerca scientifica.

**TU SEI FUTURO**

**50'**

DA 50 ANNI  
LA SM NON CI FERMA

**SCLE  
ROSI  
MULT  
IPLA**  
ONLUS  
associazione  
italiana  
un mondo  
libero dalla SM

[WWW.SOSTIENICI.AISM.IT](http://WWW.SOSTIENICI.AISM.IT)

Con il patrocinio  
e la collaborazione del



CONSIGLIO  
NAZIONALE  
DEL  
NOTARIATO

PER RICEVERE GRATUITAMENTE  
LA "GUIDA COMPLETA  
AI LASCITI TESTAMENTARI.  
IL TESTAMENTO COME STRUMENTO  
DI LIBERTÀ" POTETE COMPILARE  
IL COUPON E INVIARLO  
IN BUSTA CHIUSA A:  
AISM ONLUS - VIA OPERAI, 40  
16149 GENOVA  
OPPURE CONTATTARCI  
AL NUMERO 010.2713412  
O CON EMAIL [LASCITI@AISM.IT](mailto:LASCITI@AISM.IT)

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

I Suoi dati personali da Lei spontaneamente conferiti saranno trattati da AISM e FISM sia manualmente che con il supporto di strumenti informatici, anche attraverso incaricati esterni - nel pieno rispetto del Reg. UE 2016/679 e del D.Lgs 196/03, e per le sole finalità istituzionali degli Enti, in particolare, per promuovere le iniziative degli stessi. Titolari del trattamento dei dati personali sono AISM e FISM entrambe con Sede in Genova, Via Operai 40. Potrà in qualsiasi momento esercitare i diritti di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03 scrivendo alla Sede AISM e FISM all'indirizzo sopra riportato o all'indirizzo e-mail [aism@aism.it](mailto:aism@aism.it). Per un' informativa completa si rimanda al sito [www.aism.it](http://www.aism.it). La restituzione della presente compilata integra consenso al trattamento dei dati personali come da informativa.





**Mario Alberto Battaglia**  
Direttore responsabile

Questo numero di SM équipe mette 'sotto la lente' 50 anni di storia della sclerosi multipla: una storia che AISM ha contribuito a scrivere, da protagonista, insieme a tanti medici, ricercatori, infermieri, assistenti sociali e a tanti professionisti del mondo socio-sanitario che hanno scelto di mettere in campo le proprie migliori energie per affrontare le sfide poste dalla sclerosi multipla. È stato un cammino importante: nel 1969 il Manuale di Patologia Medica, a cura di Domenico Campanacci, su cui hanno studiato generazioni di neurologi, definiva la sclerosi multipla come «una malattia a eziologia ignota...» con una «prognosi funesta» e una terapia inesistente, per cui ci si limitava a indicare: «durante gli episodi acuti il malato deve tenere scrupolosamente il letto ed evitare strapazzi fisici o preoccupazioni psichiche. [...] Si consiglia una prudente fisioterapia». Oggi, tutto è cambiato e possiamo dire di avere costruito, tutti insieme, un mondo dove la SM non è una condanna senza appello: nessuna condizione neurologica ha vissuto, negli ultimi 25 anni, una condizione paragonabile a quella che riguarda la SM. Un traguardo 'certificato' dall'incontro con il Presidente della Repubblica, Sergio Mattarella dello scorso 30 maggio, in occasione della Giornata Mondiale della SM e dell'annuale Congresso scientifico FISM, di cui troverete sintesi. Ma il futuro non si ferma, e il cambiamento continua e deve continuare, perché molto è stato fatto, ma molto resta ancora da fare, come certifica il Barometro della Sclerosi Multipla 2018, per garantire i pieni diritti alla presa in carico, alla salute, all'inclusione lavorativa e sociale di tutte le 118 mila persone con SM in Italia. Ognuno, come sempre in questi 50 anni, ha una parte da svolgere. Una parte sempre decisiva, perché non può mancare nessuna tessera se si vuole un mosaico completo. Troverete in questo numero il racconto di nuovi approcci legati al valore dell'attività motoria, le novità messe in campo da AISM, SIN e INPS per migliorare ulteriormente l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla SM, così come i primi frutti di una proficua collaborazione avviata da AISM con Fondazione Prioritalia e le principali organizzazioni dei manager aziendali italiani. Come afferma la nuova campagna di sensibilizzazione promossa da AISM, dopo 50 anni di conquiste è sempre tempo di '#SMuoversi', tutti insieme: più il movimento della SM continuerà a ingrandirsi e più potremo vedere presente, già ora, per tutti, un futuro di libertà piena dalla sclerosi multipla.

## 32 pagine

dedicate a tutte le professionalità che sono parte attiva nella cura della persona con SM: SMéquipe è l'espressione dell'importanza che l'AISM dà all'équipe interdisciplinare, un modello che si è già dimostrato vincente. Il neurologo, il fisiatra, il fisioterapista, il terapeuta occupazionale, l'infermiere, il logopedista, lo psicologo e l'assistente sociale, più tanti altri che – all'occorrenza – svelano un ruolo cruciale. Un gruppo variegato messo dall'AISM intorno a un tavolo per riuscire a vedere ogni caso nella giusta ottica: quella che, tenendo la persona al centro, costruisce un mondo senza sclerosi multipla. (Foto in copertina ©IKO-20660041/AGF)





nuovi approcci 6-8

Il valore dell'attività motoria nella SM



50 anni... sotto la lente 9-18

La ricerca sulla sclerosi multipla una storia di progressi inimmaginabili



per migliorare 19-21

7 giorni speciali per dire 'Buon compleanno'



L'accertamento degli stati invalidanti correlati alla SM

insieme 22-24

AISM e Prioritalia verso la piena inclusione lavorativa



ricerca 25-30

Congresso FISM  
200 ricercatori a confronto

**Direttore responsabile**  
Mario Alberto Battaglia

**Coordinamento editoriale**  
Silvia Lombardo  
(*coordinatore editoria*)  
Michele Messmer Uccelli  
(*responsabile servizi e progetti socio sanitari*)

**Redazione**  
Manuela Capelli

**Comitato di redazione**  
Angela Martino  
(*presidente AISM*)  
Michela Bruzzone  
(*responsabile attività territoriali di supporto alle persone con SM*)  
Silvia Lombardo  
(*coordinatore editoria*)

Paola Lustro  
(*responsabile comunicazione e ufficio stampa*)  
Michele Messmer Uccelli  
(*responsabile servizi e progetti socio sanitari*)  
Paola Zaratini  
(*direttore ricerca scientifica FISM*)  
Giampaolo Brichetto  
(*direttore sanitario Servizio riabilitazione AISM Liguria*)

**Hanno collaborato**  
Elena Bocerani,  
Gianpaolo Brichetto,  
Marco Bove,  
Giuseppe Gazzola,  
Chiara Leoni,  
Manuela Percario,  
Andrea Tacchino

**Progetto grafico**  
Michela Tozzini

**Progetto editoriale**  
Silvia Lombardo

**Fotocomposizione:**  
Ditta Lang srl

**Stampa**  
Ditta Lang Srl, Genova

**Numero Verde**  
800-803028  
numeroverde@aism.it

**Pubblicità**  
Redazione AISM  
Tel 010 27131  
Fax 010 2713205

**Direzione e redazione:**  
Sede Nazionale AISM  
Via Operai 40,  
16149 Genova  
Tel. 010 27131  
Fax 010 2713205  
redazione@aism.it

© Edizioni AISM  
Associazione Italiana  
Sclerosi Multipla  
ONLUS Organizzazione  
non lucrativa  
di utilità sociale  
Ric. Pers. Giur.  
DPR 897 - 22/9/81  
Sede Legale:  
Via Cavour 179  
00184 Roma  
Presidente Nazionale:  
Angela Martino

Chiuso in tipografia  
luglio 2018

Copie stampate e  
interamente diffuse 12.500

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

Associato all'Unione Italiana  
Stampa Periodica



[www.aism.it](http://www.aism.it)



## Appuntamenti 2018

### XXIII World Congress of Neurology

Kyoto, 16-21 settembre

<http://lp.www2.kenes.com/wcn2017/>

### Società Italiana Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER)

46° Congresso Nazionale

Ancona, 20-23 settembre

[www.simfer.it](http://www.simfer.it)

### European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) with ACTRIMS e LACTRIMS 34th Annual Congress

Berlino, 10-12 ottobre

[www.ectrims.eu](http://www.ectrims.eu)

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

Orlando FL, 25-28 ottobre

[www.aapmr.org](http://www.aapmr.org)

### Società Infermieri Sclerosi Multipla (SISM)

Giornata Nazionale

Roma, 27 ottobre

[www.aism.it/sism](http://www.aism.it/sism)

### Società Italiana Neurologia (SIN)

XLIX Congresso Nazionale

Roma, 27-30 ottobre

[www.neuro.it](http://www.neuro.it)

## Corsi AISM 2018

Padova, 7-8 settembre

### Recenti acquisizioni nella sclerosi multipla

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

Genova, 22-23 settembre

### La riabilitazione cognitiva ed in dual-task nella SM

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

Genova, 23-24 novembre

### La gestione delle cadute nella sclerosi multipla

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

Per informazioni:

Fondazione Italiana Sclerosi Multipla

[fismprovider@aism.it](mailto:fismprovider@aism.it)

[www.aism.it](http://www.aism.it)

## Giornata Nazionale Società Infermieri Sclerosi Multipla (SISM)

ROMA, Centro Congressi "La Nuvola"

27 ottobre 2018



Programma preliminare 8.30 - 17.00

### Benvenuto

Stefania Cappiello, Presidente SISM,

Gianluigi Mancardi, Presidente SIN

### 1° SESSIONE - TEAM A CONFRONTO

Moderatore: Roberta Motta (GE)

### Nuove terapie e aderenza nella sclerosi multipla Testimonianze dal blog 'Giovani oltre la SM'

A domanda risponde: neurologo e infermiere  
Pietro Annovazzi (Gallarate - VA), Annarita Bitetti (BA),  
Diego Carducci (Foligno - PG)

### Strumenti ed interventi infermieristici utili al miglioramento dello stile di vita nella persona con sclerosi multipla

Stefania Panizzolo (TO)

### Gestione dei sintomi della sclerosi multipla Testimonianze dal blog 'Giovani oltre la SM'

A domanda risponde: neurologo e infermiere  
Claudio Gasperini (RM), Piera Canu (SS), Stefania Griggio (TS)

### Assemblea Soci

### 2° SESSIONE - L'INFERMIERE OGGI: DALLA FORMAZIONE ALLE NUOVE COMPETENZE

Moderatori: Stefania Cappiello (Gallarate-VA)

### I 50 anni di AISM e la SISM

Angela Martino (VV), Presidente AISM

### Il Case Manager in sclerosi multipla

Maria Colleoni (BG)

### Risk management in sanità

Diana Sorina Pasqu (VR)

### FNOPI: cosa cambia nella professione dell'infermiere

Barbara Mangiacavalli (RM) - invitata

### Conclusioni e test ECM

ECM: 7 crediti formativi per infermieri  
Provider ECM e Segreteria organizzativa

Fondazione Italiana Sclerosi Multipla

Via Operai, 40 - 16149 Genova

010.2713252 - [sism@aism](mailto:sism@aism)

[www.aism/sism](http://www.aism/sism)

# Il valore dell'attività motoria nella SM

All'Isola d'Elba un evento rileva l'importanza dell'attività a livello cognitivo e psicofisico

di Elena Bocerani

©aism



**N**ella SM così come in altre patologie neurologiche i sintomi di natura sensoriale e motoria (alterazioni posturali, disturbi della coordinazione, fatica, etc.) sono spesso accompagnati da sintomi di natura cognitiva e psicologica che incidono sensibilmente sulla qualità della vita delle persone. L'esito benefico di un trattamento riabilitativo, motorio e cognitivo, e dell'attività fisica, in particolare quella sportiva, è di grande importanza nell'alleviarne gli effetti. «La SM risponde in modo ottimale all'attività fisica e riabilitativa – spiega il dottor Giampaolo Bricchetto, Direttore Sanitario Servizio Riabilitazione AISM Liguria e ricercatore FISM – che ha un ruolo fondamentale nel 'proteggere' la riserva neuronale e massimizzare le capacità di compensare i danni subiti dalla patologia. Questo approccio è in

linea con i principi promossi a livello internazionale dalla World Federation of Neurology e dalla World Brain Alliance, nonché una delle linee di ricerca strategiche prioritarie della Comunità Europea sull'Healthy Living nell'anziano. La letteratura scientifica sottolinea, anche con studi promossi dalla FISM, quanto sia importante per le persone con SM preservare il volume encefalico per contrastare la progressione della disabilità. Studi recenti evidenziano il fondamentale ruolo giocato non solo dalla riabilitazione motoria e cognitiva, soprattutto se personalizzata, ma anche dall'attività fisica, in particolare l'attività aerobica». Sulla base delle evidenze scientifiche che hanno mostrato quanto lo svolgimento costante di attività fisica, affiancato alle cure tradizionali farmacologiche

e riabilitative, possa contribuire sensibilmente al rallentamento della progressione della SM, la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla in collaborazione con il Corso di Laurea in Scienze Motorie dell'Università degli Studi di Genova ha proposto e supportato un evento di promozione dell'attività fisica incentrato sulla pratica velica – 'MS and sport activity: wind of change' – con l'obiettivo sia di sostenere l'idea condivisa che la SM non può costituire una barriera alla scelta di praticare attività sportive e di benessere sia di rafforzare ulteriormente l'evidenza che tali attività giocano un ruolo cruciale nel mantenimento fisico, psicologico e sociale nelle persone con SM.

A questi scopi, l'evento unisce anche obiettivi formativi con il coinvolgimento di un gruppo di studenti della laurea magistrale di Scienze Motorie (già dottori nella triennale in Scienze Motorie, Sport e Salute). Al termine del loro percorso di studi, attraverso questa esperienza, avranno maturato le competenze per essere professionisti capaci di organizzare e gestire attività sportive rivolte alle persone con SM. Le caratteristiche organizzative dell'evento contribuiscono a diffondere la cultura del turismo sportivo accessibile come spazio e momento di condivisione aperto a tutti. Inoltre, la somministrazione di valutazioni cliniche e strumentali potrà consentire di proporre un'evoluzione futura dell'evento con caratteristiche di progetto di ricerca.

## La SM risponde in modo ottimale all'attività fisica e riabilitativa che ha un ruolo fondamentale nel 'proteggere' la riserva neuronale e massimizzare le capacità di compensare i danni subiti dalla patologia

### L'EVENTO E LA RACCOLTA DEI DATI

Dall'11 al 15 maggio, 17 persone con SM hanno partecipato a un'esperienza di cinque giorni di pratica velica all'isola d'Elba. L'evento – anche attraverso la raccolta di dati relativi allo stato psico-fisico dei partecipanti – si proponeva di rafforzare l'evidenza dell'importante valore che rivestono le attività sportive e di benessere per le persone con SM.

I partecipanti sono stati monitorati, un mese prima e un mese dopo i giorni dell'evento, attraverso un braccialetto commerciale sensorizzato, con l'obiettivo di rilevare parametri salienti (ad es. il numero di passi) per descrivere in modo oggettivo l'andamento della quantità di movimento giornaliera: i dati e le informazioni rilevati potranno essere un punto di partenza valido per un'eventuale progetto di ricerca scientifica futura.

«All'arrivo a Porto Ferraio – spiega il professor Marco Bove, Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università di Genova – i partecipanti sono stati sottoposti a valutazioni cliniche concernenti le loro abilità sensomotorie e cognitive grazie alla presenza di un neurologo specializzato in sclerosi multipla. Gli stessi test sono stati eseguiti anche al termine dell'evento. Al fine di indagare l'effetto di questa esperienza sulla motivazione dei partecipanti nello svolgere attività fisica e sportiva nella vita di tutti i giorni, prima dell'evento è stato somministrato un questionario specifico su tali attività, questionario che verrà ripetuto a distanza di tre mesi. Infine, con il loro consenso, l'esperienza è stata



Gianpaolo Brichetto

documentata con interviste e strumenti audiovisivi per finalità di studio e ricerca». «Wind of change» ricalca esperienze già avviate in Nord Europa che, allo stesso modo, hanno coinvolto università e associazioni di pazienti. Ne è un esempio il progetto 'A Journey Hiking Through the Desert: A Thematic Analysis of Bodily Awareness and Identity in Patients with Multiple Sclerosis' del professor Peter Feys dell'Università di Hasselt (Belgio, 2015), nato dalla collaborazione tra l'Università di Hasselt, l'associazione 'Move to sport' e la 'MS Society of Flanders' con lo scopo di promuovere l'attività fisica nella SM e dimostrare che le persone con tale patologia possono svolgere esperienze anche molto impegnative dal punto di vista psicofisico. In tal caso si è trattato di un'escursione di 16 giorni lungo il deserto della Giordania durante la quale sono stati rilevati gli effetti del



Marco Bove

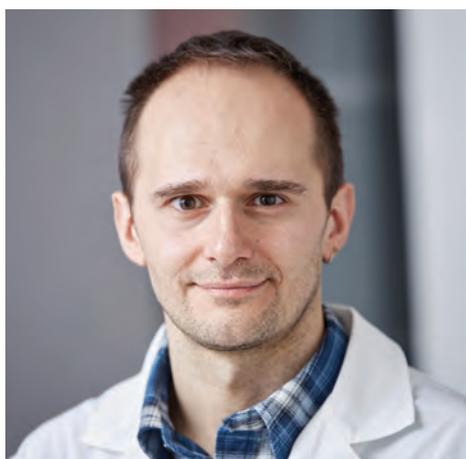
viaggio sui partecipanti e i cambiamenti sulle loro abitudini quotidiane. Inoltre il progetto è stato affiancato da una campagna di informazione su canali nazionali e internazionali con l'obiettivo di dimostrare che la SM non è di per sé un limite alla partecipazione sociale e che le persone con sclerosi multipla possono affrontare esperienze anche in contesti estremi.

### L'ESPERIENZA DEI PARTECIPANTI

L'evento si è svolto presso il Centro Velico Naregno dell'Isola d'Elba, scuola di vela affiliata all'Unione Italiana Sport Per tutti (UISP) e alla Federazione Italiana Vela (FIV): gli allievi sono stati introdotti alla pratica della vela su barche piccole (ad es. Trident, Laser, Rs Vision e Qba, Laser Pico), catamarani (Hobie Dragoon e Hobie cat' 16), piccolo cabinato e windsurf. «I partecipanti – racconta il dottor Andrea Tacchino, ricercatore

È molto importante vivere esperienze che ti fanno capire che la tua vita non si riduce alla patologia, inoltre partecipare con persone che sono nella tua stessa condizione crea quella sorta di comunità e sostegno reciproco che in altre situazioni quasi sicuramente non si potrebbe creare

©aism



Andrea Tacchino

FISM – sono stati sollecitati e monitorati sotto vari aspetti: sia di interazione e collaborazione (rapporti che si instaurano tra timoniere e prodiere per condurre al meglio l'imbarcazione), sia di contatto con l'ambiente (l'aspetto fisico ed emozionale della navigazione in mare stimola sicurezza e autostima), sia quelli connessi all'attività fisica richiesti dalla pratica della vela (esercizi di forza e precisione con gli arti superiori e inferiori, di coordinazione motoria

e di mantenimento della postura in condizioni dinamiche). Inoltre situazioni di necessità quali il cambiamento della direzione del vento o del moto ondoso coinvolgono anche processi cognitivi quali attenzione, *problem solving* e *decision making*».

Durante il primo giorno al gruppo sono state fornite indicazioni sulla struttura nella quale erano ospiti e in cui hanno svolto le attività. Inizialmente hanno approcciato le imbarcazioni attraverso attività a terra grazie alle quali è stato più semplice per il personale del Centro velico individuare le capacità di ogni singolo allievo e poterlo avviare alla pratica nella maniera più adeguata. «Mi piace molto stare all'aria aperta e fare sport – racconta Cinzia – ma soprattutto mi piace farlo con altre persone che, come in questo caso, condividono la mia stessa situazione. È molto importante vivere esperienze che ti fanno capire che la tua vita non si riduce alla patologia; inoltre partecipare con persone che sono nella tua stessa condizione crea quella sorta di comunità e sostegno reciproco che in altre situazioni quasi sicuramente non si potrebbe creare».

Durante i cinque giorni di attività gli allievi hanno sperimentato diversi supporti velici che richiedono capacità motorie e cognitive differenti, aspetto che ha contribuito a stimolare e mantenere alto il livello di attenzione. Inoltre la multilateralità dei mezzi li ha aiutati a individuare e sviluppare le proprie specifiche capacità e mettersi alla prova. «Aderire a questo progetto mi ha permesso di essere immersa nella natura e il mare è un elemento che ti libera veramente da tutti i pensieri – racconta una partecipante – Inoltre ho voluto partecipare perché avendo un po' paura dell'acqua e del mare volevo andare contro i limiti che noi stessi ci poniamo e io, in pochi giorni, mi sono resa conto che i limiti si possono abbassare. Potersi incontrare con chi ha le tue stesse problematiche quotidiane ti permette di viverle in maniera molto più serena: si può scherzare sopra agli effetti collaterali dovuti alla terapia piuttosto che ai piccoli problemi al risveglio o altre banalità che nella quotidianità non ti senti di condividere perché gli altri non possono comprenderle del tutto».

## Bibliografia

• <https://www.wfneurology.org/>  
• Pedullà L, Bricchetto G, Tacchino A, Vassallo C, Zaratini P, Battaglia MA, Bonzano L, Bove M. Adaptive vs. non-adaptive cognitive training by means of a personalized App: a randomized trial in people with multiple sclerosis. J

Neuroeng Rehabil. 2016 Oct 4;13(1):88.  
• Bonzano L, Tacchino A, Bricchetto G, Roccatagliata L, Dessypris A, Feraco P, Lopes De Carvalho ML, Battaglia MA, Mancardi GL, Bove M. Upper limb motor rehabilitation impacts white matter microstructure in

multiple sclerosis. Neuroimage. 2014 Apr 15;90:107-16.  
• Calsius J, Courtois I, Feys P, Van Asch P, De Bie J, D'hooghe M. "How to conquer a mountain with multiple sclerosis". How a climbing expedition to Machu Picchu affects the way

people with multiple sclerosis experience their body and identity: a phenomenological analysis. Disabil Rehabil. 2015 Jul 2:1-7.  
• <https://uhdSPACE.uhasselt.be/dSPACE/bitstream/1942/19578/1/12341652014H89.pdf>.

# La ricerca sulla sclerosi multipla, una storia di progressi inimmaginabili

Dalla diagnosi chimico-osservazionale alla peer review alle nuove frontiere delle staminali, la storia della ricerca si intreccia con quella di AISM

di E.B.

©aism

**N**el 1967, un anno appena prima di AISM, è nata la Federazione Internazionale della SM: come logo aveva una chiave e la scritta 'Research is the key for solving the mystery'. «Allora la SM era un mistero - dice Battaglia - non si sapeva nulla di questa malattia. Le persone con SM andavano rapidamente incontro a una disabilità grave e la medicina poteva fare poco o niente, qualche tentativo di usare il cortisone. I neurologi, i ricercatori e i clinici, che 'credevano' nella necessità di dare una risposta, una 'vita', alle persone con questa malattia, si contavano sulle dita di una mano. Studiavano cosa succedeva nelle lesioni, viste al microscopio nei tessuti delle autopsie, e affrontando i sintomi e le conseguenze dal punto di vista clinico. Allora si diceva che chi si occupava di SM non avrebbe fatto 'carriera' perché non c'era niente da scoprire. Non vi devo dire dove siamo oggi: la SM è la malattia per la quale la scienza ha fatto più passi da gigante che in altre patologie, soprattutto negli ultimi 25 anni» Attraverso le parole di chi ha partecipato a questo percorso fatto di scoperte casuali e intuizioni geniali, momenti di stallo e rapidi sviluppi, ripercorriamo le grandi tappe che la ricerca scientifica sulla sclerosi multipla ha compiuto fino ad oggi.

## NASCITA ED EVOLUZIONE DELLA RICERCA SULLA SM

Dalla seconda metà dell'Ottocento, a partire dall'osservazione clinica dei sintomi, comincia la storia della ricerca



Il professor McAlpine, autore del testo che per decenni, a partire dagli anni '60, ha fatto da riferimento per i neurologi che si occupavano di SM

scientifica sulla sclerosi multipla. Nel 1869 il neurologo francese Jean Martin Charcot descrive la 'sclerosi a placche' come malattia nervosa fornendo i primi criteri per diagnosticarla (triade di Charcot) e qualche anno più tardi, nel 1884, Pierre Marie ipotizza che la SM sia scatenata da un'infezione. Ma bisogna arrivare al Novecento, negli anni Trenta, per ritrovare le basi della ricerca scientifica sulla SM. Da una parte Friedrich Curtius nel 1933 indica un possibile ruolo genetico nello sviluppo della sclerosi multipla, dall'altro negli stessi anni si comincia a sviluppare la ricerca di base in laboratorio. In particolare si comincia a percorrere la strada della base autoimmune della sclerosi multipla, come racconta il professor **Gianluigi Mancardi**, direttore del Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili dell'Università

degli Studi di Genova e attuale Presidente della Società Italiana di Neurologia: «Prima della seconda guerra mondiale le descrizioni di cosa fosse la SM erano prevalentemente di tipo clinico neuropatologico. Osservando i pazienti si vedeva che la SM aveva un decorso simile a quello noto di altre malattie di tipo autoimmune, con ricadute e successivi recuperi, e anche la neuropatologia evidenziava che nella SM c'erano degli infiltrati infiammatori». Un passo fondamentale si compie con l'individuazione del modello animale di sclerosi multipla, l'encefalite autoimmune sperimentale (EAE). «Già da Louis Pasteur - ricorda il dottor **Luca Massacesi**, Università di Firenze, Dipartimento di Neuroscienze, Area del Farmaco e Salute del Bambino - si era scoperto che il vaccino per combattere la rabbia poteva indurre encefaliti severe come effetto collaterale. All'inizio degli anni '30 un

©aism



Gianluigi Mancardi

©aism



Luca Massacesi

©aism



Angelo Ghezzi

©aism



Giancarlo Comi

ricercatore americano, Thomas Rivers, decide di immunizzare degli animali con il supporto della parte organica in cui si faceva crescere il vaccino della rabbia, ma senza vaccino vero e proprio, e induce la malattia infiammatoria identica a quella prodotta dal vaccino della rabbia. Nasce così questa malattia sperimentale, l'EAE. Sul piano anatomo-patologico si vede produrre un'inflammatione che si raccoglie prevalentemente attorno alle venule e dalle venule poi si sparge e produce i suoi danni e assomiglia molto alla sclerosi multipla»[1]. Con la guerra l'interesse per questa scoperta e le sue conseguenze rimane in sospeso, ma negli anni '60 l'immunologo Byron

Waksman e Raymond Adams, padre della moderna neurologia, riprendono gli esperimenti di Rivers: pensano che la EAE sia una malattia autoimmune che colpisca la mielina – e lo stesso la SM per somiglianza; infine arrivano a capire quale parte del cervello e della mielina sono immunogene.

### **DOPO L'EAE: DAI PRIMI STUDI CLINICI AGLI IMMUNOSOPPRESSORI, DALLA RICERCA EPIDEMIOLOGICA AI NUOVI ESAMI DIAGNOSTICI**

«Lo scenario della sclerosi multipla, cinquant'anni fa – dice il dottor **Angelo Ghezzi**, Centro SM Gallarate, Varese – era per certi versi consolidato e per

molti altri versi era piuttosto vuoto. Si era ormai raggiunta una certa convergenza di vedute che fosse una malattia autoimmune e che il modello animale dell'EAE fosse un modello utile a spiegarla e che fornisse informazioni sulla base immunologica. La diagnosi era di tipo clinico: con i criteri di Mc Alpine si poteva diagnosticare la SM se si erano verificati due episodi clinici di ricaduta in due sedi diverse. Anche la ricerca per la gran parte produceva studi osservazionali di tipo clinico».

Ma negli anni '60 negli Stati Uniti fu anche prodotto il primo trial clinico con l'ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone, ormone adrenocorticotropo), un ormone per la produzione di cortisolo con l'obiettivo di verificare se questo farmaco avesse effetto nel ridurre l'intensità della ricaduta. «A mia memoria – continua Ghezzi – quello fu il primo trial realizzato con i criteri con cui oggi si fa ricerca: pazienti divisi in due gruppi, uno trattato con ACTH e l'altro con placebo, lo studio dimostrò che i pazienti con SM stimolati a una maggiore produzione di cortisone recuperavano più prontamente dagli attacchi della malattia. Sta in quegli studi la prima dimostrazione e la radice del modo con cui ancora oggi interveniamo nel momento acuto dell'attacco della malattia».

Alla fine degli anni Sessanta iniziarono anche i primi studi che valutavano gli effetti degli immunosoppressori allora disponibili, aziatropina e ciclofosfamide, e si cominciò a suggerire l'uso di tali farmaci per la SM. «Ma in mancanza di conoscenze consolidate – ricorda il

### Nel decennio seguente, negli anni '70 e inizi degli anni '80, i ricercatori vogliono conoscere meglio il fenomeno sclerosi multipla e si concentrano sull'indagine epidemiologica. L'insieme di questi studi, tutt'ora in corso, ha consentito di definire la distribuzione geografica della SM

©aism

professor **Giancarlo Comi**, Università Vita e Salute, Direttore della Divisione di Neurologia e Servizio di Neurofisiologia Clinica dell'Ospedale San Raffaele di Milano – se ne faceva un uso errato, nel senso che si somministrava questo tipo di approccio solo nelle fasi più avanzate: fino a quando uno stava dignitosamente non si dava niente, si usava un approccio conservativo. Si iniziava a proporre un immunosoppressore quando ormai la persona era arrivata a una disabilità consistente. E l'impressione che ne era derivata da parte di tutti era che queste terapie non servissero a niente». Nel decennio seguente, negli anni '70 e inizi degli anni '80, i ricercatori vogliono conoscere meglio il fenomeno sclerosi multipla e si concentrano sull'indagine epidemiologica. L'insieme di questi studi, tutt'ora in corso, ha consentito di definire la distribuzione geografica della SM, l'evidenza dell'impatto genetico sul rischio di malattia, la distribuzione in parte connessa con la latitudine, la nascita di teorie per mettere insieme le diverse tessere del puzzle che si andavano scoprendo per comprendere gli elementi patogenetici della malattia. Negli anni Ottanta in Italia, col supporto del Ministero per la Salute, furono avviati due grandi studi – uno di prognosi e uno di incidenza – che furono presentati alla prima edizione del Congresso ECTRIMS, European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Negli anni Ottanta assistiamo a un passo in avanti nel percorso di diagnosi di SM che fino ad allora si fondava essenzialmente sull'osservazione clinica



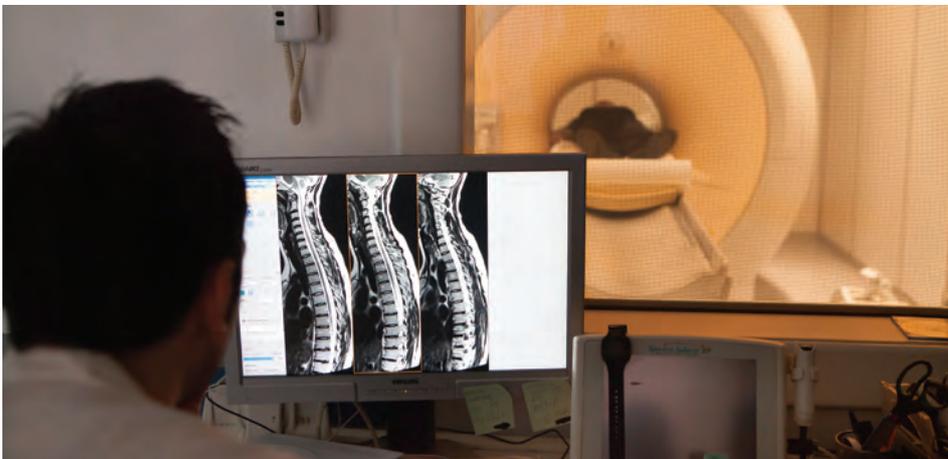
e comportamentale dei pazienti e sulla comparsa di ricadute. Medici e ricercatori individuano esami strumentali in grado di fornire misurazioni oggettive sulla presenza della SM: la metodica fondata sui 'potenziali evocati' e quella sul liquor cerebro-spinale. «Quella sui potenziali evocati – spiega Angelo Ghezzi – si compone di test svolti in ambulatorio che misurano la conduzione delle vie nervose centrali registrando, con elettrodi di superficie, la risposta che origina nelle aree cerebrali a seguito di stimoli che possono essere visivi, acustici o stimoli elettrici ai nervi periferici di polso e/o caviglia, e sono i potenziali evocati somato-sensoriali. Poi, dopo che si è sviluppata la tecnica per eccitare le aree motorie con stimoli dapprima elettrici e poi stimoli magnetici che vengono applicati superficialmente allo scalpo e attivano le aree motorie cerebrali, sono arrivati i potenziali evocati motori. Questi consentono di misurare come nelle persone con SM si riscontrano, rispetto ai soggetti sani, un ritardo nella conduzione degli impulsi nervosi evidenziando in tal modo un danno subclinico, già presente

nel sistema nervoso centrale ancora prima della ricaduta. In parallelo in ambito scandinavo grazie alle ricerche di Hans Link – uno dei parametri usati si chiama appunto 'indice di Link'[2] – presero corpo altre strategie diagnostiche legate allo studio del liquido cerebrospinale prelevato dal midollo spinale di persone con SM, evidenziando come la presenza delle cosiddette 'bande oligoclonali' o la produzione di 'immunoglobuline' fossero indicatori oggettivi di un processo infiammatorio e immunopatologico tipico della SM».

#### **LA RIVOLUZIONE DELLA RISONANZA MAGNETICA**

«La vera rivoluzione per la SM – dice il professor Comi – è iniziata negli anni Novanta con l'introduzione della risonanza magnetica come strumento di diagnosi. Da allora tutto è cambiato, nel modo di vedere la malattia, di diagnosticarla, di monitorarne l'andamento. Ed è stata la risonanza magnetica a consentire gli studi che hanno portato nel 1993 alla scoperta del primo farmaco in grado di intervenire

### La vera rivoluzione per la SM è iniziata negli anni Novanta con l'introduzione della risonanza magnetica come strumento di diagnosi. Da allora tutto è cambiato, nel modo di vedere la malattia, di diagnosticarla, di monitorarne l'andamento.



©aism

sull'andamento della malattia e ad avviare quella rivoluzione terapeutica che non ha pari nelle altre malattie neurologiche». In Italia la prima la risonanza magnetica per la diagnosi e la ricerca viene effettuata al San Raffaele di Milano, nel 1986 e, come spiega Comi, già allora AISM era in prima linea nel finanziare la ricerca: «Ricordo che insieme a Mario Battaglia e ad AISM riuscimmo a contribuire all'acquisizione di una risonanza magnetica con una potenza finalmente adeguata, quello fu uno dei primi interventi di finanziamento strategico di AISM (allora FISM non c'era) per la nascita di un Centro di ricerca per la SM. Nel frattempo, nei primi anni Novanta, un giovanissimo **Massimo Filippi** andava a Londra al Centro del Queen Square Hospital, dove grazie a Ian Mc Donald erano state impiantate alcune macchine di risonanza magnetica, per imparare le tecniche adeguate per acquisire le prime immagini e i primi contributi della risonanza per la SM». Proprio il professor Massimo Filippi – oggi Direttore della Scuola

di Specializzazione in Neurologia, Presidente dei Corsi di Laurea in Fisioterapia, Università Vita e Salute e Responsabile dell'Unità di Neuroimaging Quantitativo, INSPE Ospedale San Raffaele – ricostruisce i primi fondamentali passi mossi nel campo della risonanza magnetica che hanno innescato una serie di cambiamenti epocali nella ricerca sulla SM. «Agli inizi degli anni '80 – racconta Filippi – si era ancora alla ricerca di un marcatore decisivo di malattia. A metà del decennio però compare su Lancet uno studio di un gruppo di Vancouver, coordinato dal professor D. W. Paty<sup>[3]</sup>, e successivamente un'osservazione analoga da parte del professor W. Ian Mc Donald di Londra che mostravano una corrispondenza tra le lesioni del sistema nervoso centrale che si vedevano con i primi macchinari di risonanza magnetica, ancora molto primitivi, e i riscontri isto-patologici rilevati sui cervelli donati. Le lesioni che si vedevano sul preparato anatomico, ove messe in macchina, venivano parimenti rilevate

dalla risonanza magnetica. Questa è stata l'introduzione clinica della risonanza nella SM, da qui il grande salto: abbiamo imparato a usarla per studiare l'effetto della SM su cervello e midollo spinale dei pazienti». L'utilizzo della risonanza si snoda su due binari paralleli: migliora costantemente la tecnica di analisi delle immagini e vengono sviluppati magneti sempre più potenti. «Negli anni '90 col professor Mc Donald usavamo un magnete di 0,15 tesla, un sesto di 1 tesla, con cui si ottenevano immagini solo parziali del cervello: nonostante questo livello che oggi sembrerebbe primitivo già si era scoperto che la risonanza era quel famoso marcatore di malattia, quel marcatore da usare per la diagnosi che si era cercato a lungo fino a quel momento». Oggi i macchinari disponibili arrivano fino ad una potenza di 7 Tesla. Però non solo è aumentata la potenza del magnete, ma anche le metodiche si sono evolute, tanto che non c'è più 'la' risonanza ma si parla di diverse tecniche di risonanza magnetica: da quelle più 'classiche' alle moderne tecniche quantitative di risonanza magnetica funzionale e di diffusione». Filippi individua tre grandi aree principali dell'uso della RM nella sclerosi multipla. «La prima area decisiva è stata quella dell'uso per la diagnosi, la capacità di riconoscere con grande sensibilità le lesioni cerebrali prodotte dalla malattia sin dalle primissime fasi, le CIS. È stata la svolta epocale sia per la ricerca sia per le persone con SM: poter formulare una diagnosi precoce e certa, anche prima che la malattia sia conclamata a livello clinico, aumenta le chance di bloccarla

### Furono pubblicati i primi risultati consistenti sull'uso dell'interferone Beta 1 B nella SM. Con questa scoperta e con quella immediatamente successiva sul glatiramer acetato la ricerca ebbe un impulso enorme nella direzione del trattamento

o rallentarla prima che diventi grave. Il secondo punto è l'utilizzo della RM nella comprensione dei meccanismi che progressivamente portano alla disabilità clinica, soprattutto motoria, e anche ai deficit cognitivi. In questa direzione sono già stati compiuti passi fondamentali, ad esempio la scoperta che la SM non produce solo lesioni ma anche la sostanza bianca apparentemente normale viene colpita. Inoltre abbiamo evidenze della presenza di un danno nella sostanza grigia che potrebbe spiegare sintomi come la fatica, i disturbi cognitivi». La terza grande conquista è avvenuta grazie all'introduzione della risonanza magnetica funzionale. «Le scoperte in questo campo hanno ribadito che la sostanza grigia è importante sia perché è sede di danno sia perché è sede di possibili meccanismi di recupero. Un danno alla sostanza grigia è più grave anche perché compromette processi di compenso che il nostro cervello potrebbe mettere in atto in conseguenza della presenza di danno strutturale. È ovvio che risulta fondamentale per tutti questi aspetti svolgere studi longitudinali a lungo termine, perché certi tipi di danno non si estrinsecano immediatamente, ma richiedono tempo a svilupparsi e tradursi in effetti clinici». Tra questi studi ricade il progetto INNI - Networking Italiano di Neuroimaging, composto da centri di eccellenza italiana per la ricerca scientifica di risonanza magnetica, tra cui il Centro di Ricerca in RM di Genova recentemente inaugurato grazie al sostegno di FISM (di cui si parla più avanti).

#### LA RIVOLUZIONE TERAPEUTICA

«Nella seconda metà degli anni '80 – ricorda il professor Giancarlo Comi – comparvero i primi studi sull'uso del copolimero e furono realizzati piccoli ma interessanti studi sull'uso dell'interferone nella SM. La data che fa da spartiacque è il 1993, quando furono pubblicati i primi risultati consistenti sull'uso dell'interferone Beta 1 B nella SM[4]. Con questa scoperta e con quella immediatamente successiva sul glatiramer acetato[5] la ricerca ebbe un impulso enorme nella direzione del trattamento, che prima era sostanzialmente inesistente». «Quello del 1993 – conferma Angelo Ghezzi – fu il primo studio che dimostrava la possibilità di intervenire efficacemente nel modificare l'evoluzione della SM. Ma fu importante anche perché il primo a essere condotto con la metodologia dei trial moderni: randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, con placebo». La disponibilità di una prima terapia per la SM era inoltre riuscita ad accendere l'interesse della popolazione verso le attività di AISM, in particolare sulla ricerca finanziata in cui l'Associazione è da sempre stata in prima fila nel mondo, e ad attrarre una serie di investimenti e risorse dell'industria. «A partire da lì – continua Ghezzi – c'è stata una rincorsa da parte delle case farmaceutiche a dimostrare che l'interferone che ciascuna andava producendo fosse ugualmente efficace rispetto agli altri approvati. E c'era interesse a verificare l'efficacia anche a dosi diverse o per



Massimo Filippi

vie diverse di somministrazione. Un altro straordinario risultato divenuto patrimonio della ricerca sulla SM è la replicabilità dei risultati clinici. Si trova qualcosa di importante se tutti gli altri che fanno altrove studi analoghi ottengono risultati paragonabili a quello dello studio originario. E questo accadde con l'interferone: da parte di diversi studi si dimostrò in modo rigoroso e inequivocabile che era efficace nel prevenire le ricadute e nel ridurre le lesioni misurate alla risonanza. Quindi ci fu uno straordinario sviluppo: non solo un interferone, ma più interferoni, e quasi contemporaneamente si fece ricerca sul copaxone, glatiramer acetato, arricchendo così il bagaglio terapeutico». Nel 2000 e nel 2001 due studi[6] dimostrarono l'efficacia del trattamento con interferone anche nelle forme di esordio di malattia, le CIS, dove si era verificato un unico episodio di attacco infiammatorio clinicamente rilevato. «Lo studio italiano ETOMS – spiega Comi – fu il primo a partire ma venne superato in corsa dallo studio americano di Jacobs. Allora vigeva il concetto che si dovessero trattare solo le persone che avevano rivelato una malattia in modo evidentemente clinico: si sosteneva che se una persona non aveva disabilità evidenti non si dovesse 'disturbarla'

©aism



Benedetta Bodini

con trattamenti che avevano effetti collaterali. Le evidenze scientifiche cambiarono la storia, ma ci volle ancora un decennio circa perché il concetto del trattamento precoce si affermasse in modo indiscutibile».

Oggi ci sono 16 farmaci approvati[7] di cui gli ultimi due sono stati approvati nel 2017 da FDA e EMA e dovrebbero ricevere a breve l'ok anche da AIFA:

©aism



Marco Salvetti

Cladribina, farmaco orale per le forme recidivanti-remittenti, e Ocrelizumab, utilizzabile sia nelle forme a ricadute e remissioni che nelle forme primariamente progressive con presenza di attività infiammatoria. «È notizia recente – sottolinea Comi – la pubblicazione dello studio di fase 3 EXPAND[8], effettuato su Siponimod, un immunomodulatore selettivo che ha dimostrato rispetto

©aism



Mario Alberto Battaglia

al placebo un'efficacia nel ritardare la progressione della disabilità per la SM secondariamente progressiva (SMSP)».

### LA RICERCA PER CONTRASTARE LE FORME PROGRESSIVE DI SM

Negli ultimi anni la sfida della comunità scientifica e delle Associazioni di persone con SM si è concentrata sempre di più sulle forme progressive di malattia, per

## Il ruolo di AISM nel far crescere la ricerca

«Negli anni Ottanta – ricorda **Mario Battaglia**, presidente della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla – ogni neurologo aveva una copia del libro *Therapeutic claims in Multiple Sclerosis* nel cassetto. Era uno dei primi libri preparati dal Comitato scientifico della Federazione Internazionale, era periodicamente aggiornato e noi di AISM traducevamo ogni edizione in italiano. La maggior parte delle pagine di quel libro parlava di terapie inutili o dannose, per dire di non farle e difendere dalle truffe, e del buon utilizzo di cortisone e antispastici. È in quello scenario che alcune associazioni SM, compresa AISM con la determinazione delle persone con sclerosi multipla e dei loro familiari hanno incalzato, indirizzato con la loro esperienza e con la loro speranza, finanziato la ricerca sulla SM». Nel 1986 AISM decide di istituire un fondo dedicato alla ricerca sulla sclerosi multipla: il consiglio di amministrazione, di cui faceva parte anche Rita Levi-Montalcini, decide di assegnare

le risorse – 200 milioni di lire – attraverso il primo bando di ricerca pubblico, con progetti mandati dai ricercatori e valutati da esperti internazionali con la peer review. «La peer review – spiega Battaglia – in Italia non esisteva ancora, non era mai stata usata. Noi abbiamo deciso che i nostri soldi li avremmo dati solo così. Abbiamo finanziato progetti importanti dal punto di vista scientifico, scegliendo i migliori ricercatori. Nel 1998, AISM crea la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla con l'obiettivo specifico di finanziare e indirizzare la ricerca sulla SM. Anche Mancardi, direttore del DINOEMI dell'Università degli Studi di Genova, ripercorre quegli anni e il ruolo che sin dall'inizio AISM e la sua Fondazione hanno ricoperto per spingere la ricerca scientifica a trovare risposte a questa malattia: «La ricerca iniziale sulla SM – racconta – era molto artigianale e prevalentemente di tipo clinico-osservazionale. Solo successivamente AISM ha pensato di organizzare un comitato scientifico 'autorevole', che mirava a costituire una ricerca di eccellenza, chiamando i ricercatori a proporre studi innovativi in modo competitivo, cioè finanziabili tramite Bando. È stata una delle prime organizzazioni 'laiche',

La risonanza magnetica è stata la svolta epocale sia per la ricerca sia per le persone con SM: poter fare una diagnosi sicura, precisa, immediata, precoce, anche prima che la malattia sia conclamata a livello clinico, aumenta le chance di bloccarla o rallentarla prima che diventi grave

cercare di mettere a punto terapie mirate per queste forme di SM. Nel 2010 AISM insieme alle Associazioni statunitense, canadese, inglese e australiana e alla MSIF ha dato il via all'International Multiple Sclerosis Alliance.

Prima tappa di questo percorso scientifico di conoscenza sulle forme progressive è la pubblicazione, nel 1996, della nuova classificazione curata da Fred Lublin (Mount Sinai Hospital, New York)[9] che ha definito i diversi tipi di decorso della malattia e classificato le diverse forme di malattia da tempo note come forme a ricadute e remissioni SM-RR, primariamente progressive SM-PP, secondariamente progressive

SM-SP. «La comunità scientifica e medica da molte decadi che la SM ha diverse forme di malattia – dice la professoressa **Benedetta Bodini**, dell'Institute du Cerveau et de la Moelle épinière Hôpital de la Pitié-Salpêtrière di Parigi, vincitrice del Premio Rita Levi-Montalcini 2017. Circa la metà delle SM-RR, dopo una quindicina di anni dall'esordio di malattia, entra in fase progressiva. C'è anche un 10-15% di pazienti che comincia direttamente dall'inizio della malattia con una fase progressiva, definita primariamente progressiva». I dati degli studi post-mortem sui tessuti cerebrali dei pazienti con SM hanno mostrato alcune differenze tra le

diverse forme di SM. La componente infiammatoria è la forma prevalente nella SM-RR mentre la caratteristica fondamentale della forma progressiva di malattia è la neurodegenerazione del sistema nervoso con una significativa atrofia, una perdita di volume cerebrale. «Nelle forme SM-RR – spiega il professor **Marco Salvetti** dell'Università La Sapienza e responsabile CENTERS, Ospedale Sant'Andrea di Roma – l'attività infiammatoria parte dal sangue e va nel cervello, nella fase progressiva è come se si trasferisse stabilmente nel cervello. Nelle fasi RR, inoltre, l'infiammazione è da imputare ai globuli bianchi mentre nelle fasi

fuori cioè dall'ambito pubblico e accademico, a individuare una serie di criteri trasparenti e meritocratici per assegnare finanziamenti per la ricerca. Man mano sono entrati nel campo della SM singoli ricercatori e poi gruppi che svolgevano ricerca di base per la comprensione di una malattia complessa e poco conosciuta. Si iniziarono a fare ricerche per capire i meccanismi che davano il via alla malattia, a fare ricerche di tipo immunologico. Proprio i finanziamenti messi in campo da AISM in modo selettivo e competitivo hanno attratto nel campo della SM molti ricercatori che prima si dedicavano prevalentemente ad altre malattie». Negli anni l'Associazione è arrivata a mettere a punto un modello basato sul binomio collaborazione e competizione. «Oggi lo si dà per scontato, ma non è sempre stato così – dice Giancarlo Comi dell'Università Vita e Salute di Milano, uno degli studiosi che maggiormente si sono occupati di SM negli ultimi 40 anni – Abbiamo sempre più bisogno di una competizione positiva tra scienziati». Per Comi sono due gli elementi che fanno avanzare la ricerca. «Il primo è avere la massa critica sufficiente per arrivare all'obiettivo

che ci si prefigge a livello di studio, che vuol dire che non è più tempo di lavorare singolarmente o in gruppi isolati, ma che sono necessarie ampie collaborazioni nazionali e internazionali. Solo mettendosi insieme, solo formando gruppi coesi di lavoro si ottengono i risultati che le persone chiedono. Questo in Italia è avvenuto ed è uno dei motivi per cui abbiamo prodotto molto a livello scientifico. Il secondo è la competizione virtuosa, contemporanea alla collaborazione, per evitare di cadere in un atteggiamento congelante, dove nessuno osa far nulla da solo, ma lasciare invece aperta la competizione». Proprio attraverso finanziamenti mirati anziché la distribuzione di risorse a pioggia AISM è riuscita a favorire la competizione in modo propulsivo. «Si è scelto di andare per bandi e peer review – dice Comi – cercando di scegliere i progetti eccellenti, di mettere in competizione sana i ricercatori per selezionare le idee migliori e finanziare in modo oculato gruppi di ricerca efficaci, forti, potenti». Ma AISM non si è impegnata 'solo' ad attrarre e selezionare i giovani ricercatori meritevoli ma anche ad accompagnarli nel percorso scientifico e di 'carriera', tra i

### I ricercatori italiani sono andati in diversi laboratori in Europa e nel mondo ad apprendere tecnologie neuroimmunologiche che poi hanno importato in Italia. Poi sono rimasti, sviluppando settori nei quali oggi la ricerca è all'avanguardia, hanno vinto il Premio Rita Levi Montalcini e oggi sono leader nei rispettivi campi

©aism

progressive ne sono responsabili la microglia e gli astrociti». «Nelle forme progressive – approfondisce Bodini – è presente un'inflammatione diffusa in tutti i tessuti, dentro e fuori dalle lesioni, nella sostanza bianca e anche in quella grigia. Questa infiammazione diffusa e cronica è caratterizzata da un'importante attivazione della microglia che può portare alla distruzione del tessuto attraverso meccanismi di stress ossidativo, di eccito-tossicità, di liberazione di ossido nitrico». Nel 2014 una nuova pubblicazione di Lublin, cui ha collaborato anche il professor Giancarlo Comi, ha prodotto una nuova classificazione. «Si introduce



Antonio Uccelli e Rita Levi Montalcini

migliori ricercatori al mondo nel campo della SM. «Sono andati – racconta Mancardi – in diversi laboratori in Europa e nel mondo ad apprendere tecnologie neuroimmunologiche che poi hanno importato in Italia. Poi sono rimasti, sviluppando settori nei quali oggi la ricerca è all'avanguardia, hanno vinto il Premio Rita Levi Montalcini e oggi sono leader nei rispettivi campi». Nel corso degli anni sono nati uno dopo l'altro i Centri clinici che si occupano di sclerosi multipla, creando una rete che oggi copre il territorio nazionale in maniera capillare. «I Centri clinici – dice Mancardi – hanno sviluppato una straordinaria esperienza che deve essere mantenuta. La sfida dei prossimi anni sarà quella di trasferire il loro sapere e le loro conoscenze anche ai pazienti che, a causa della grave disabilità, non possono più recarsi al Centro di riferimento ma hanno ancora bisogno di assistenza e competenza. Nel frattempo in Italia è nata anche una sostanziosa ricerca in campo riabilitativo, settore molto rilevante per le persone con SM. Si sta compiendo un importante salto: oggi la riabilitazione è affrontata con un approccio pienamente scientifico che consente di misurare

quanto sia utile, quanto sia in grado di apportare miglioramenti stabili e di individuare quale tipo di riabilitazione ha questa capacità e per quali tipi di pazienti». A livello internazionale AISM continua a investire risorse e impegno nella costruzione di reti collaborative e condivide con le altre Associazioni SM nel mondo una strategia di ricerca globale. «Il progetto della Progressive Alliance sulle forme progressive di SM – ricorda Battaglia – è nato nel 2010 dalla collaborazione tra l'Associazione italiana, quella americana, canadese, inglese, australiana e la Federazione Internazionale. Ci siamo detti 'serve una strategia internazionale sulle progressive per le quali non ci sono farmaci o risposte per le persone': abbiamo messo intorno a un tavolo i migliori ricercatori del mondo, i soldi di tutti e lavoriamo a progetti internazionali, insieme alle case farmaceutiche».

L'impegno strategico di AISM negli ultimi anni si è concentrato inoltre verso la promozione di reti di eccellenza, nella creazione e nel finanziamento di infrastrutture di ricerca come i centri di risonanza magnetica, nella promozione di iniziative di

– spiega Comi – il concetto di ‘attività di malattia’ per tutte le forme di SM: si intende che la persona abbia attacchi o mostri alla risonanza magnetica la presenza di lesioni nuove oppure attive con potenziamento». Le fasi di progressione/peggioramento non compiono una traiettoria uniforme nel tempo, possono alternarsi a fasi di quiescenza in cui il paziente rimane allo stesso livello di disabilità e con lo stesso numero di lesioni in risonanza. Questa recente classificazione ha comportato un cambiamento di visione nelle ricerche di nuovi trattamenti ed è stato recepito anche dalle autorità regolatorie per l’approvazione dei farmaci.

### LE FRONTIERE DELLA RICERCA SULLE PROGRESSIVE

«Il grande obiettivo e la sfida attuale della ricerca – dice Bodini – è comprendere adeguatamente i meccanismi che portano alla neurodegenerazione per individuare nuovi target da colpire con terapie mirate. Oggi si possono individuare tre grossi meccanismi di danno che possono stare alla base della neurodegenerazione. Il primo tipico delle forme progressive è l’attivazione microgliale diffusa. Secondo, è stato osservato un cattivo funzionamento del meccanismo spontaneo di riparazione della mielina: i processi di riparazione non si attivano o si attivano in modo del tutto insufficiente.

Il terzo meccanismo su cui dovremmo imparare ad agire terapeutamente è legato a un’importante ‘disregolazione energetica’ riscontrata nelle persone con SM progressiva. Quando il neurone, attaccato dal sistema immunitario, resta senza guaina mielinica deve ridistribuire in altro modo i canali di trasporto del segnale, e queste operazioni comportano un enorme dispendio di energia. Nella SM progressiva, quindi, è richiesta più energia. Ma, per di più, nelle persone con SM rispetto ai sani si registra una diminuzione della produzione di energia da parte dei mitocondri. Bruce Trapp, noto neuropatologo, parla di *neuronal virtual ipoxia*, una

‘Data Sharing’ quale ad esempio il Networking Italiano di Neuroimaging (‘INNI’), composto da centri di eccellenza italiana per la ricerca scientifica di risonanza magnetica, dotati di macchinari 3T, per l’ottimizzazione dell’utilizzo di tecniche avanzate di risonanza magnetica. L’ultimo passo, appena compiuto, è stata l’inaugurazione a giugno del Centro di Ricerca in Risonanza Magnetica sulla sclerosi multipla e patologie similari, presso l’Ospedale Policlinico San Martino di Genova. Il Centro di Ricerca genovese, nato proprio grazie al sostegno di FISM e dell’Università degli Studi di Genova – farà parte del network INNI e sarà dotato di un Tomografo a Risonanza Magnetica di fascia alta 3 tesla, SIEMENS MAGNETOM Prisma – System, un macchinario altamente innovativo. «La forza innovativa di questo progetto – dice **Giovanni Ucci**, direttore generale dell’Ospedale Policlinico San Martino - non è solo nella modernità e nell’altissimo contenuto tecnologico delle apparecchiature, uniche in Italia, messe a disposizione della ricerca o nel valore scientifico dei ricercatori, ma anche nel fatto che grazie alla collaborazione tra FISM, Università e

Policlinico San Martino la ricerca genovese avrà nuovi strumenti per produrre innovazione a tutto vantaggio dei pazienti che potranno beneficiarne». «Questo è un avvenimento di eccezionale rilevanza – dice il professor Mancardi – il nuovo Centro spingerà molto in avanti la ricerca sulla sclerosi multipla. La collaborazione tra Università e FISM è qualcosa che abbiamo perseguito da anni, ad esempio già quasi quattordici anni fa FISM aveva contribuito all’acquisto di un’apparecchiatura di risonanza magnetica a 1.5 Tesla. La collaborazione si sta rafforzando: con questa nuova apparecchiatura, un sistema a risonanza magnetica a 3 Tesla che, proprio come un prisma rende visibile l’intero spettro dei contrasti offerti dall’imaging a Risonanza, potremo ottenere l’altissima risoluzione dei dettagli anatomici. Grazie a una risoluzione di immagine molto più alta rispetto alle tecniche convenzionali, potremo affrontare le nuove sfide della ricerca scientifica, facilitando gli studi multicentrici. Insieme, lavoreremo a progetti di ricerca sulla fisiopatologia della malattia, avremo la possibilità di studiare la risposta alle cure e alla riabilitazione nei nostri pazienti».

©aism



Gianvito Martino

fase in cui il neurone soffre dal punto di vista energetico, ma resiste. Poi la capacità di resistenza termina. Questa fase rappresenta la decisiva finestra temporale che abbiamo per intervenire prima che il neurone degeneri in modo irreversibile e si arrivi all'atrofia». In parallelo la ricerca sta indagando anche sul ruolo che l'invecchiamento può svolgere nel generare la progressione della malattia. «Ci si domanda – dice Salvetti – se l'ingresso della SM nella fase progressiva accada anche perché nel processo di invecchiamento il cervello si modifica, perdendo neuroni, plasticità e capacità di compensare i danni subiti. Anche il sistema immunitario cambia nell'invecchiamento della persona». Un'altra questione aperta, spiega, riguarda i meccanismi biologici alla base della malattia: «Clinicamente la forma progressiva è presente quando osserviamo che il punteggio di disabilità su scala EDSS cambia in modo significativo da un anno all'altro. Ma questo processo, probabilmente, si avvia molto prima: la sfida è capire biologicamente quando si avvia nella persona per intervenire precocemente e rallentare o bloccare la progressione». Insieme alle informazioni che si apprendono dagli studi autoptici e agli studi in risonanza magnetica,

per individuare e sviluppare terapie efficaci per le forme progressive di SM sarebbe cruciale avere a disposizione un modello animale su cui fare ricerche, l'equivalente dell'EAE per le forme recidivanti-remittenti. «Oltre a lavorare all'identificazione di modelli sperimentali animali che in qualche modo riproducano il quadro neurodegenerativo – sottolinea il professor **Gianvito Martino** dell'Università Vita e Salute, Direttore scientifico IRCCS, Ospedale San Raffaele di Milano – c'è la ricerca effettuata, tramite intelligenza artificiale e particolari modelli informatici, su grandi database che raccolgono caratteristiche genetiche, biologiche, personali dei pazienti con SM progressiva. Inoltre molti ricercatori si stanno concentrando

sulle 'cellule iPS' (Induced Pluripotent Stem Cell), cellule staminali pluripotenti indotte derivate dalla pelle di pazienti con SM». La via delle cellule staminali fino a 15 anni fa sembrava visionaria ma ora sta diventando realistica, in particolare per quanto riguarda le cellule staminali neurali adulte e le cellule pluripotenti indotte. «Le staminali – dice Martino, uno dei massimi esperti al mondo in tale campo – per la loro versatilità possono essere strumento di diagnosi, di prognosi e di terapia. All'Ospedale San Raffaele di Milano con il primo studio sull'uomo, finanziato anche da FISM, ne stiamo valutando la sicurezza. Abbiamo trapiantato 6 pazienti e al momento non si è verificato alcun effetto collaterale importante».

## Bibliografia

**1** Il gruppo di ricerca di Rivers pubblica le proprie osservazioni in tre articoli sul Journal of Experimental Medicine: Rivers T.M., D.H. Sprunt, and G.P. Berry. 1933. J. Exp. Med. 58:39-56. Schwentker, F.F., and T.M. Rivers. 1934. J. Exp. Med. 60:559-574. Rivers, T.M., and F.F. Schwentker. 1935. J. Exp. Med. 61:689-705.  
**2** Link H., Tibbling G.: Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders: III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis. Scand. J. Clin. Lab. Invest 1977 Sep;37(5):397-401.  
**3** Neurology. 1988 Feb;38(2):180-5. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. Paty DW1, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ, Low MD, Brandeys V, et al.  
**4** IFNB Multiple sclerosis study group: Interferon beta 1b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis - Neurology 43, 655-661.

**5** 1995 è la data del primo studio sul copolimero: Johnson et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a multicenter, double blind, placebo controlled trial. Neurology 45, 1268-1276.  
**6** Jacobs LD and the CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon b-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 343:898-904, 2000. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 357:1576-82. 2001.  
**7** 1. Avonex® (interferone beta 1-a), 2. Aubagio® (teriflunomide); 3. Betaferon® (interferone Beta 1 b); 4. Copaxone® (glatiramer acetato); 5. Copemyl® (glatiramer acetato); 6. Extavia® (interferone beta 1 b); 7. Gylenia® (Fingolimod); 8. Lemtrada® (Alemtuzumab); 9. Novantone® (Mitoxantrone); 10. Plegridy® (peginterferone beta 1 a); 11. Rebif® (inter-

ferone beta 1 a); 12. Tecfidera® (Dimetil fumarato); 13. Tysabri® (Natalizumab); 14. Zynbrite® (Daclizumab); il 12/03/2018 l'EMA, l'AIFA e l'Azienda produttrice del Daclizumab hanno deciso la sospensione dell'immissione in commercio di tale prodotto. 15. Ocrelizumab; 16. Cladribina. L'elenco di tutti i trattamenti approvati è consultabile su [www.aism.it](http://www.aism.it).  
**8** Kappos L, Dahlke F e altri. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. EXPAND Clinical Investigators. Lancet. 2018 Mar 22. pii: S0140-6736(18)30475-6.  
**9** Lublin FD, Reingold SC et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology, 1996; 46:907-911.  
**10** Lublin et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology, 2014 Jul 15; 83(3):278-86.

# 7 giorni speciali per dire 'Buon compleanno'

Un convegno, un party, la Giornata Mondiale...

a maggio AISM informa e si conferma. Puntando al futuro

di Chiara Leoni



©aism

23 maggio - L'incontro con il Presidente della Repubblica Mattarella

**D**al 26 maggio al 3 giugno, in occasione della consueta Settimana Nazionale della Sclerosi Multipla, AISM ha celebrato il suo cinquantennale con un calendario fitto di appuntamenti di sensibilizzazione e informazione.

La manifestazione anche quest'anno si è svolta sotto l'Alto Patronato del Presidente della Repubblica e l'evento centrale è stato il World MS Day, organizzato il 30 maggio in contemporanea in 70 Paesi dalle Associazioni SM di tutto il mondo insieme alla Federazione Internazionale. Durante la Giornata mondiale della SM l'Associazione ha presentato alle istituzioni italiane il Barometro della sclerosi multipla 2018, la pubblicazione a cura dell'Osservatorio AISM dei

diritti e dei servizi che annualmente fotografa la situazione della patologia in Italia. La Giornata mondiale è stata anche l'occasione per fare il punto sul Registro italiano sclerosi multipla, progetto che AISM, e la sua Fondazione sostengono sin dall'avvio, nel 2015. Alla presenza delle Istituzioni sono stati inoltre assegnati da AISM i prestigiosi riconoscimenti per la ricerca scientifica sulla SM: il Premio Rita Levi-Montalcini e il Premio per il miglior poster scientifico, rispettivamente a **Veronica De Rosa** e a **Ludovico Pedullà**. Un altro momento portante della Settimana nazionale è stato il Congresso scientifico annuale della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, *Research is bringing us closer* che si è svolto dal 28 al 30 maggio. Attraverso le testimonianze

di chi si occupa di ricerca in prima persona il Congresso è stata l'occasione non solo per presentare gli studi appena conclusi, ma anche per ripercorrere i progressi scientifici degli ultimi cinquant'anni: un resoconto delle tre giornate di meeting e le interviste ad alcuni dei protagonisti sono presentati a seguire, in un articolo dedicato.

I temi presentati e discussi a Roma, alla presenza delle Istituzioni e dei rappresentanti delle comunità mediche e scientifiche al fianco dell'Associazione, sono stati riproposti anche a livello territoriale attraverso una serie di eventi di informazione e sensibilizzazione. In questa particolare edizione della Settimana Nazionale le 100 Sezioni provinciali AISM hanno organizzato una trentina di appuntamenti e convegni per illustrare le novità della ricerca e le ultime terapie farmacologiche, già disponibili o in arrivo, grazie a qualificati relatori dei Centri clinici di riferimento e per presentare a livello locale i dati emersi dal Barometro della Sclerosi Multipla 2018. Se la ricerca scientifica con il Congresso annuale FISM e i convegni territoriali è il tema centrale della Settimana Nazionale, l'altro argomento che in parallelo attraversa tutti gli appuntamenti in calendario è quello dei diritti: per AISM significa sostenere la salute, la qualità di vita, la piena inclusione sociale delle persone con SM, promuovere la cultura del cambiamento e portare avanti azioni specifiche in ambiti che hanno un'importanza determinante, quelli individuati dall'Agenda della SM 2020. A qualche giorno di distanza dalla fine

Tutta la Settimana è stata accompagnata dalla campagna di azione #SMuoviti, la call to action lanciata dall'Associazione in occasione del suo cinquantesimo con l'obiettivo di invitare tutti a unirsi al Movimento per fermare la sclerosi multipla

©aism



della Settimana Nazionale si è tenuta un'iniziativa collaterale in collaborazione con l'ISS - Istituto Superiore di Sanità: il party scientifico 'Insieme per la sclerosi multipla', un incontro informale con medici e ricercatori per informarsi sulla sclerosi multipla, sui corretti stili di vita e tutela della salute. L'11 giugno in giardino dell'Istituto, con sede a Roma, hanno ospitato stand con poster scientifici, video, supporti multimediali e materiali informativi dedicati alla SM e sono stati organizzati laboratori e salotti di discussione.

Tutta la Settimana è stata accompagnata dalla campagna di azione **#SMuoviti**, la *call to action* lanciata dall'Associazione in occasione del suo cinquantesimo con l'obiettivo di invitare tutti a unirsi al Movimento per fermare la sclerosi multipla.

**DAL BAROMETRO DELLA SM 2018**

Giunto alla sua terza edizione il Barometro della SM 2018 fornisce un quadro sempre aggiornato della realtà della sclerosi multipla nel nostro Paese evidenziando quanto, nonostante i progressi degli ultimi decenni, la patologia rappresenti ancora un'emergenza sanitaria e sociale.

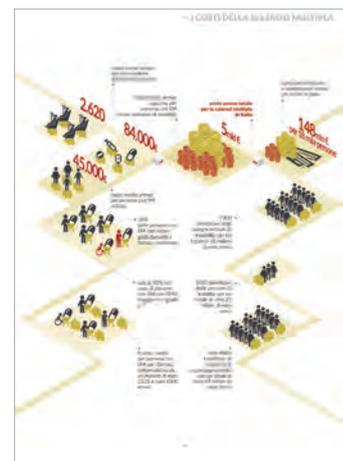
In Italia oltre 118mila persone vivono con la sclerosi multipla, i giovani sono quasi 60 mila. Ci sono state 3.400 diagnosi in più dello scorso anno, un nuovo caso ogni 3 ore. Il costo medio annuo per la persona con SM ammonta a circa 45.000 euro, per un totale di oltre 5 miliardi di euro l'anno, cui si devono aggiungere costi intangibili stimati, oltre il 40% dei costi totali.

La SM rimane una patologia cronica essenzialmente gestita dalla rete

dei Centri clinici. La quasi totalità di chi frequenta i Centri esprime piena soddisfazione per la formazione degli operatori che si occupano di pazienti con SM (92,4%) e al tempo che dedicano loro (87,5%). D'altra parte la dotazione della pianta organica deve essere potenziata: ogni neurologo in media gestisce dalle 141 persone con SM (Centri più piccoli), alle 837 (Centri con oltre 1.000 pazienti); il rapporto medici/infermieri/pazienti oscilla da 1/111 nei Centri piccoli a 1/907 in quelli grandi. Ciò incide sulle prestazioni offerte: il tempo dedicato per una visita specialistica neurologica varia da 15 minuti a 60, con un valore più frequente di 15/20 minuti; i tempi di attesa nel 36% dei casi sono di un mese o più per la prima visita neurologica e nel 20% dei casi superano la settimana per una visita d'urgenza.

Nel campo della riabilitazione si rilevano ancora gravi ritardi: 1 persona con SM su 3 indica la necessità di migliorare i servizi riabilitativi e più della metà dichiara che la fisioterapia offerta è insoddisfacente per quantità e/o qualità. I servizi erogati si concentrano su fisioterapia (cui accedono 2 persone su 3) e supporto psicologico (39% delle persone). Ancora scarsamente conosciuti e praticati: riabilitazione cognitiva e logopedica (accesso nel 12% dei casi), la terapia occupazionale (11%), l'idrochinesiterapia (8%).

Dall'indagine AISM-CENSIS 2017 emerge che per 1 persona su 2 le difficoltà più grandi incontrate per fronteggiare la SM sono di tipo



Scarica il Barometro da [www.aism.it](http://www.aism.it)

psicologico, legate all'accettazione della malattia. Il caregiver è ancora la figura centrale nella gestione della malattia e nel 43% dei casi offre aiuto quotidiano ai propri familiari. 1 persona su 3 avrebbe bisogno di maggiore aiuto ma non può permetterselo, avendo già fatto ricorso a fondi propri e dei familiari.

Per 1 persona su 4 andrebbero migliorate le prestazioni a supporto della non autosufficienza e della vita indipendente e circa 1 persona su 5 ritiene necessario un miglioramento e potenziamento dei Centri diurni e dell'assistenza residenziale.

Per quanto riguarda le politiche socio-sanitarie, 10 Regioni hanno adottato un PDTA dedicato alla SM (Sicilia, Veneto, Toscana, Lazio, Emilia Romagna, Puglia, Lombardia, Calabria, Friuli Venezia Giulia, Marche), cui presto se ne aggiungeranno altre 5 (Piemonte, Sardegna, Umbria, Abruzzo, Campania). Ma per garantire che i PDTA vengano correttamente applicati le Regioni devono anche istituire degli Osservatori sulla SM: a oggi è stato fatto solo dall'Emilia Romagna, con il forte contributo di AISM.

Insieme a INPS è stata sviluppata una mappa accurata, provincia per provincia,

delle richieste di prestazioni previdenziali e di provvidenze assistenziali delle persone con SM: 18mila persone beneficiano di assegni ordinari di invalidità, pensione di inabilità, indennità di accompagnamento, con un livello crescente di riconoscimenti registrato negli anni, sia sul versante previdenziale sia su quello assistenziale. Per quanto riguarda il tema del lavoro il 48% delle persone con SM risulta occupata; 1 su 2 dichiara che i sintomi le hanno impedito di svolgere il lavoro che avrebbe voluto o per cui era qualificata; 1 su 3 ha dovuto lasciare il lavoro a causa della SM.

©aism

## Nuovo gusto alla ricerca

La Settimana Nazionale della SM si è aperta con l'evento di raccolta fondi interamente dedicato alla ricerca scientifica, Le Erbe aromatiche di AISM. Un'importante occasione per sensibilizzare e fare informazione sulla ricerca promossa da AISM con la sua Fondazione che ha coinvolto oltre 400 piazze italiane. Alla Settimana Nazionale e alle celebrazioni dei 50 anni di AISM è stato associato il numero solidale 45512 che, via SMS e telefono fisso, permette di raccogliere fondi a sostegno di specifici progetti di ricerca sulle forme progressive di sclerosi multipla.



# L'accertamento degli stati invalidanti correlati alla SM

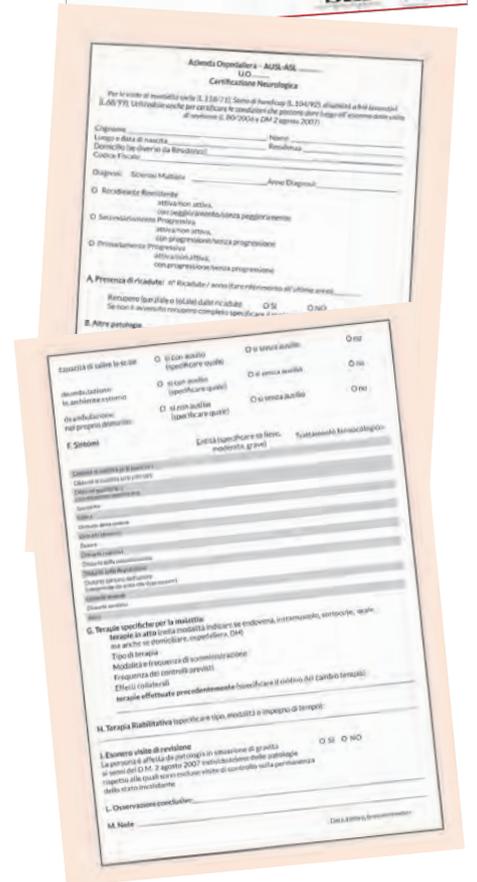
La guida aggiornata, un importante strumento

per le commissioni medico-legali

di Chiara Leoni

**A**ISM e INPS hanno presentato la nuova edizione della Comunicazione tecnico scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla sviluppata con il patrocinio della Società Italiana di Neurologia (SIN) e la Società dei Neurologi Ospedalieri (SNO). Dal 2013 la Comunicazione è uno strumento a disposizione dei medici e operatori presenti nelle commissioni medico-legali che fornisce riferimenti specifici e indicazioni operative per rendere più corretta e uniforme la valutazione di invalidità civile, stato di handicap, disabilità a fini lavorativi. Rispetto alla precedente edizione quest'ultima presenta riferimenti e indicazioni specifici e aggiornati rispetto al quadro della SM in Italia rilevato dal Barometro della SM 2018, per numeri di prevalenza, ma anche per terapie disponibili e modificanti la malattia. Inoltre contiene elementi rilevanti per la valutazione della disabilità a fini lavorativi ai sensi della L. 68/99. L'obiettivo del documento è migliorare ulteriormente le modalità valutative della disabilità nella SM partendo dai dati emersi dal Barometro 2018, sia attraverso l'analisi della banca dati INPS sia in base alle segnalazioni pervenute al Numero Verde associativo e agli sportelli territoriali AISM. «Nei cinque anni di utilizzo della precedente Comunicazione – commenta **Paolo Bandiera**, Direttore Affari Generali AISM – si è registrata una riduzione progressiva delle segnalazioni di problematiche legate all'accertamento medico-legale da parte delle persone con

SM e una progressiva crescita del numero di provvidenze assistenziali riconosciute: in particolare il numero di giudizi positivi in materia di provvidenze risulta in crescita del 20% arrivando a superare il 27% nel caso dei riconoscimenti di handicap grave». La guida si rivolge e coinvolge sia i medici, chiamati al compito di valutazione, sia i neurologi, i quali hanno messo a punto un modello di certificazione neurologica per evidenziare in sede di commissione elementi di competenza specialistica particolarmente rilevanti. Verrà diffusa da SIN e SNO (che l'ha già pubblicata sul proprio sito) ai neurologi iscritti alle società scientifiche, da INPS alle proprie unità territoriali e da AISM presso le Regioni, le Aziende sanitarie, gli operatori e le persone con SM. «Questo documento – dice **Angelo Moroni**, Dirigente Medico Legale CGML INPS, Specialista in Neurologia – è un mezzo per ampliare le conoscenze delle commissioni medico legali che valuteranno le persone con sclerosi multipla: i medici legali delle commissioni non sono specialisti della malattia, hanno bisogno di conoscenze approfondite e aggiornate. Abbiamo aggiornato le conoscenze sulla diagnosi, sui decorsi della malattia, sulla prognosi, sulle terapie, sui loro effetti collaterali, sul loro impatto nella vita reale delle persone. Pensiamo a quanto oggi è importante la risonanza, a come permette di valutare il livello delle lesioni. Pensiamo all'impatto sulla qualità di vita dei farmaci ora usati per la SM, cosa che al non specialista può sfuggire e va fatto emergere. La



commissione deve avere presente cosa significa assumere interferone e avere febbre tre volte a settimana per la qualità di vita. Questa comunicazione, inoltre, aiuta le commissioni di valutazione a pensare a questa patologia come un iceberg, dove ciò che si vede è solo una parte, sotto c'è tanto altro: c'è il sintomo invisibile ma pesantissimo della fatica, il dolore neuropatico, i disturbi

**Questo documento è un mezzo per ampliare le conoscenze delle commissioni medico legali che valuteranno le persone con sclerosi multipla: i medici legali delle commissioni non sono specialisti della malattia, hanno bisogno di conoscenze approfondite e aggiornate**

cognitivi, tutti sintomi impattanti sulla qualità di vita e sull'inclusione che è un obiettivo costituzionale: «Compito della Repubblica rimuovere tutti gli ostacoli che impediscono la piena realizzazione dell'individuo». Questi sintomi difficilmente possono emergere nei pochi minuti della visita medico legale, è giusto enfatizzarli e portarli alla conoscenza della commissione». Inoltre c'è un invito alle commissioni a non fermarsi alla valutazione EDSS, a non utilizzarla in modo acritico, ma a integrarla utilizzando strumenti analogici per valutare altri disturbi. «Tutti usiamo l'EDSS ed è un ottimo strumento pluridecennale di valutazione, ma ha dei limiti: non valuta la funzionalità degli arti superiori, per esempio, da un certo punteggio in poi enfatizza la deambulazione, ma lascia fuori tanti sintomi».

Alla comunicazione viene allegato un modello di certificato neurologico di accompagnamento alla visita, messo a punto insieme a SIN e SNO, con la descrizione di un neurologo che inquadra in modo approfondito tutto quello che la SM comporta nella persona che viene visitata. «Come dicevamo – spiega Moroni – la Comunicazione riassume importanti punti di attenzione che ampliano le conoscenze delle commissioni mediche valutatrici e il certificato si innesta benissimo in questo quadro. Il medico legale, infatti, non è uno specialista e non può sapere tutto da solo, ha bisogno della competenza del mondo clinico. Questo certificato allegato alla comunicazione è una sorta



*Da sinistra: Angela Martino, Massimo Piccioni, Paolo Bandiera Mario Alberto Battaglia e Angelo Moroni*

di sinossi di quanto abbiamo detto: descrizione di esame obiettivo di un neurologo che descrive i punti essenziali, inquadramento della patologia, richiamo alla capacità di deambulazione, richiamo alle terapie in atto e alle problematiche connesse, fino ad arrivare al giudizio clinico sulla previsione di revisione». Il primo passo della collaborazione AISM-INPS sono state le Linee guida per l'accertamento degli stati invalidanti emanate dall'Istituto nel luglio 2012. Da lì si è arrivati alla prima Comunicazione tecnico scientifica del 2013 fino all'attuale versione aggiornata. «Dobbiamo continuare a lavorare con AISM – dice **Massimo Piccioni**, Coordinatore Generale

Medico Legale di INPS – per arrivare a una certificazione neurologica introduttiva che sia analoga a quanto già previsto per pazienti oncologici e pediatrici. Costruire insieme questa certificazione introduttiva unitaria, con il coinvolgimento pieno dei neurologi dei Centri clinici di patologia, garantirà alle persone la qualità al processo di riconoscimento di invalidità, disabilità e gravità dello stato di handicap, la gratuità della certificazione e una piena omogeneità valutativa in ogni territorio, fornendo alle commissioni tutti gli elementi per una valutazione adeguata di ogni situazione ed evitando richieste di ulteriori accertamenti specialistici delle commissioni».

©aism

# AIMS e Prioritalia verso la piena inclusione lavorativa

Primo passo: un'indagine sui manager e la disabilità che rivela tanti punti di forza

di E.B.



©aism

Marcella Mallen e Paolo Bandiera

«**S**tiamo imparando che l'inclusione della disabilità e delle diverse fragilità è un vettore straordinario di sviluppo, perché consente la diffusione di pratiche capaci di generare benessere in azienda e generare un vantaggio per tutti». **Marcella Mallen** è Presidente di Fondazione Prioritalia, che dal 2012 rappresenta, promuove e valorizza l'impegno civile della comunità manageriale sull'intero territorio nazionale per volontà delle principali organizzazioni della dirigenza italiana: Manageritalia, Federmanger, Fenda, Sindirettivo, Confederazione Italiana Dirigenti e Alte professionalità. In occasione del cinquantennale di AISM, Prioritalia è scesa al fianco dell'Associazione per sostenere e promuovere quel cambiamento culturale necessario alla piena inclusione lavorativa delle persone con disabilità. Il primo passo di questo percorso di crescita collettiva e di piena realizzazione del diritto al lavoro per tutti è stata l'indagine 'I manager e la gestione dei lavoratori con disabilità', svolta ad aprile 2018 da AstraRicerche per Manageritalia

in collaborazione con Osservatorio Socialis. «Dall'indagine emerge – racconta Paolo Bandiera, Direttore Affari Generali AISM – come l'ampia maggioranza dei manager sia consapevole che la disabilità non costituisce un onere o un adempimento, ma un valore che determina un miglioramento organizzativo arricchendo la cultura, qualificando i processi, ripensando modelli e assetti di lavoro, con un beneficio diffuso che coinvolge l'intera comunità aziendale. È un cambiamento sostanziale. Assumere e mantenere al lavoro una persona con disabilità incrementa la produttività e consente all'impresa di esprimere il valore sociale insito nella visione costituzionale. Viene rafforzato il concetto di organizzazione di lavoro, pubblica e privata, come 'organismo etico collettivo'. Nel dettaglio la ricerca ha coinvolto un campione di 791 dirigenti del settore privato, interpellati sul tema della gestione della disabilità sul lavoro con l'obiettivo di far emergere eventuali aree di fabbisogno in termini di informazione

e formazione. Di questi il 76% ha avuto esperienza di collaboratori/colleghi con disabilità (motoria 49,3%; malattia degenerativa 30,5%; cognitiva 25,5%; sensoriale 13,4%).

Dall'indagine emerge che l'assunzione delle persone con disabilità è entrata nel normale funzionamento dell'azienda (per il 43,6% degli intervistati) e il 31,5% dei manager la considera un valore aggiunto per la crescita dell'intera organizzazione. Lavorare insieme a una persona con disabilità è considerato un aspetto arricchente anche dal punto di vista professionale: per l'88,2% dei dirigenti gestire una persona con disabilità ha impattato positivamente sulle proprie capacità manageriali, mentre per il 65,4% degli intervistati la presenza di un lavoratore con disabilità ha determinato ritorni positivi anche sugli altri colleghi (ridistribuzione dei compiti riorganizzazione degli spazi, ecc). «La cultura aziendale deve ormai cambiare – commenta **Massimo Fiaschi**, Segretario Generale di Manageritalia, Federazione nazionale cui aderiscono oltre 35.000 dirigenti e quadri delle aziende italiane – e anche la cosiddetta 'responsabilità sociale di impresa' realizzata con approccio filantropico è ormai in un vicolo stretto. Un'azienda non può più limitarsi a "fare del bene": è venuto il tempo di un nuovo approccio alla questione dell'inserimento, basato sul valore della singola persona. Se l'azienda sa valorizzare tutte le persone inserite, per quello che ciascuno è in grado di offrire, allora riesce a ricavare risultati economici importanti per il proprio business».

# Congresso FISM 200 ricercatori a confronto

I temi? Progressive, terapie, qualità di vita, in un'ottica di collaborazione e condivisione.

E, soprattutto, impatto sulle persone con SM

di E.B.

©aism



**D**al 28 al 30 maggio si è tenuto a Roma, all'Auditorium Antonianum, il Congresso scientifico annuale FISM dal titolo *'Research is bringing us closer'*. Nell'anno del cinquantennale di AISM il Congresso, al quale hanno partecipato oltre 200 ricercatori provenienti da tutto il mondo, è stata l'occasione per ripercorrere mezzo secolo di progressi nella ricerca scientifica sulla SM. Per raccontarla, insieme a FISM, erano presenti anche gli enti di ricerca che collaborano con la Fondazione, dalla Società Italiana di Neurologia all'European Brain Council fino alle aziende farmaceutiche. Durante il Congresso, come di consueto, sono stati presentati i progetti di ricerca finanziati da FISM e terminati nel corso dell'anno precedente, con particolare

attenzione all'impatto che ognuno di essi ha generato sulle persone con SM. I 30 studi finanziati hanno generato 50 collaborazioni tra ricercatori di gruppi differenti. Dallo studio dei meccanismi di malattia, allo sviluppo di nuovi trattamenti, dalla neuroriabilitazione ai progetti sulla qualità della vita, le ricerche e i relativi risultati sono illustrati nell'annuale Compendio *'La Ricerca sulla Sclerosi Multipla'* finanziata dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, disponibile su [www.aism.it](http://www.aism.it).

## LA MISURAZIONE DELL'IMPATTO DELLA RICERCA

Il tema della misurazione dell'impatto prodotto dalla ricerca scientifica è stato uno degli argomenti centrali anche della giornata di apertura del convegno.

FISM è protagonista in questo ambito con il progetto MULTI-ACT, finanziato dall'Unione europea con 3,5 milioni di euro all'interno del programma *Responsible research and innovation*, che ha l'obiettivo di sviluppare un nuovo modello di ricerca che tenga conto della voce dei pazienti e di tutti gli attori coinvolti. MULTI-ACT sta per *'A collective Research Impact Framework and multivariate models to foster the true engagement of actors and stakeholders in Health Research Innovation'*, 'un quadro di impatto collettivo della ricerca e modelli multivariati per favorire il vero coinvolgimento degli attori e delle parti interessate nell'innovazione della ricerca sanitaria'. AISM con la sua Fondazione coordinerà il progetto che vede la partecipazione di 10 partner nazionali e internazionali: dall'European Brain Council, organizzazione non-profit che ha lo scopo di promuovere la ricerca sul cervello in Europa, migliorare i trattamenti disponibili, l'assistenza e la qualità di vita delle persone con patologie neurologiche, all'European Health Management Association EHMA, non-profit internazionale composta da 80 organizzazioni che opera per aumentare la capacità e l'abilità dell'*health management* di offrire assistenza sanitaria di alta qualità. «Il progetto – spiega **Paola Zaratini**, direttore scientifico FISM – ha preso ufficialmente il via in questi giorni e si baserà su 4 fondamentali connesse tra loro: la missione di riferimento di chi fa ricerca, cioè la sua agenda con obiettivi concreti di cambiamento per le persone e la realtà socio-sanitaria; l'efficienza, spesso identificata tramite

indicatori di ritorno dell'investimento economico effettuato; l'eccellenza della ricerca sostenuta, da misurare in termini di pubblicazioni effettuate, citazioni ottenute e utilizzo delle scoperte ottenute per indirizzare altre ricerche. L'ultimo pilastro è quello legato all'impatto sociale. Al centro di tutto, le persone, la dimensione dell'impatto della ricerca riportata scientificamente dalle persone coinvolte nella patologia». Gli indicatori scientifici di impatto da usare per misurare efficienza, eccellenza, impatto sociale ed efficacia per la missione e per l'agenda da realizzare saranno costruiti con rigore all'interno di MULTI-ACT e consentiranno di valutare in che modo le ricerche finanziate negli ultimi dieci anni stanno consegnando migliori strumenti di vita migliore alle persone con SM.

#### IL COINVOLGIMENTO DI TUTTI GLI ATTORI

All'interno di questo scenario rientra anche il progetto di collaborazione tra AISM e il Ministero della Salute. «Nei prossimi anni – dice Giovanni Leonardi, direttore generale del settore Ricerca e Innovazione in Sanità del Ministero della Salute – lavoreremo insieme per capire se, tra tutte le ricerche sulla SM sostenute dal Ministero, ce ne sono alcune o tante che hanno portato a risultati concreti per la vita delle persone. Scriveremo insieme le regole per valutare l'impatto dei progetti e poi, partendo dall'analisi di quanto fatto sinora, avremo anche un prezioso

strumento per il futuro, per decidere sempre meglio quali nuove ricerche supportare in relazione al cambiamento reale che possono portare nella vita delle persone».

La partecipazione dei pazienti e delle associazioni alla ricerca è punto chiave anche per **Monica Di Luca**, a capo del Laboratorio di Farmacologia della Neurodegenerazione del Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari dell'Università di Milano e presidente dell'European Brain Council, intervenuta al Congresso con una *lectio magistralis*. «In Europa – racconta – si stima siano 179 milioni le persone colpite da malattie neurologiche e il costo della ricerca nel campo sfiora quasi gli 800 miliardi di euro. Se non conosciamo i bisogni dei pazienti, come possiamo sviluppare i nostri studi per ottenere i migliori risultati possibili? Il modo migliore per fare una ricerca di qualità è quello di mantenere aperto un dialogo tra la scienza e la società, lavorando insieme. L'esperienza ci mostra che dove c'è collaborazione di tutti gli stakeholder possiamo ottenere un progresso esponenziale».

Alla prima giornata del Congresso ha partecipato anche il ricercatore **Bruno Musch** di Genentech Roche USA e Co-chair dell'Industry Forum della Progressive MS Alliance, il quale ha personalmente contribuito allo sviluppo di ocrelizumab, il primo farmaco registrato per le forme progressive di SM. «I farmaci contro le malattie neurologiche, così come

quelle psichiatriche – ricorda – sono una realtà piuttosto recente: il loro sviluppo è sempre stato molto difficile. Ciò in parte è dovuto al fatto che i modelli animali utilizzati nella ricerca preclinica non sono molto predittivi del comportamento delle molecole testate nell'essere umano, ma ancor prima anche ricreare un modello animale di malattia neurologica è difficile. Capire i meccanismi alla base della malattia aiuta a individuare i target per le sperimentazioni e a loro volta i trial ci danno informazioni utili a confermare i meccanismi biologici della patologia». Musch si è soffermato anche sullo sviluppo di terapie per le forme progressive: «Recentemente l'arrivo di ocrelizumab ha cambiato il modo di guardare a queste forme di malattia, prima di tutto perché ha aperto la porta all'idea che anche per la SM progressiva, per cui a lungo si è creduto che nulla potesse funzionare, possiamo fare qualcosa, possiamo mettere a punto dei trattamenti. Ocrelizumab ha cambiato il tono della conversazione: da un atteggiamento un po' scettico e negativo abbiamo cominciato ad abbracciare un atteggiamento più positivo, che potrà portare probabilmente all'arrivo di altri farmaci».

#### AL VIA DUE NUOVE COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI

Altri due ospiti internazionali hanno annunciato l'avvio di altrettante collaborazioni con FISM. In tema di Patient Reported Outcomes – PROs, questionari autocompilati dai pazienti

## Ocrelizumab ha cambiato il tono della conversazione: da un atteggiamento un po' scettico e negativo abbiamo cominciato ad abbracciare un atteggiamento più positivo, che potrà portare probabilmente all'arrivo di altri farmaci

che riportano le proprie condizioni – l'obiettivo è la creazione di un modello standard per la raccolta e la condivisione di dati che possano essere utilizzati per lo sviluppo di nuovi trattamenti: la collaborazione, che è stata appena lanciata e si concluderà nel 2021, è tra il database statunitense iConquerMS™ e quello messo a punto in Italia da FISM, PROMOPRO-MS. «iConquerMS – spiega **Robert N. McBurney**, direttore dell'Accelerated Cure Project for Multiple Sclerosis - è un network di persone con SM che ha l'obiettivo di accelerare la ricerca rendendo i pazienti dei partner e non solo dei soggetti di studio. Lo sforzo incarnato dall'International Progressive MS Alliance non può prescindere dall'accogliere i PROs all'interno della ricerca che promuove. Finora ci si è concentrati sulla conoscenza dei meccanismi della malattia e sullo sviluppo di farmaci, ora è giunto il momento di guardare anche alla gestione dei sintomi e alla riabilitazione. Per questo, insieme a **Giampaolo Brichetto**, coordinatore della ricerca in riabilitazione FISM, abbiamo presentato il nostro progetto durante la terza riunione del comitato scientifico dell'Alliance». La criticità dell'utilizzo dei PROs nelle sperimentazioni cliniche è che ne esistono tantissimi e il loro utilizzo è frammentato. «Con la collaborazione tra il nostro database di PROs e iConquerMS - spiega Brichetto - vogliamo creare un'armonizzazione di questi questionari a livello

internazionale creando uno standard per misurare l'impatto dell'attività di ricerca con la prospettiva di una persona con SM. Dopo la prima fase di analisi dei database esistenti sui PROs in Italia e in Usa, che prenderà circa un anno, verrà avviata un'attività pilota in cui verranno raccolti longitudinalmente i dati da questi PROs dalle persone con SM in Europa e negli USA». Scopo finale è quello di individuare un pacchetto di PROs che possa essere utilizzato anche dalle agenzie regolatorie che si occupano dell'approvazione dei farmaci, come l'americana Food & Drug Administration (FDA) o l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). **Kenneth Pakenham**, professore di psicologia clinica all'Università del Queensland in Australia, ha invece illustrato la collaborazione fra FISM e il suo centro per la realizzazione di un programma standardizzato di supporto alle persone con SM per aumentare la capacità di resilienza e valutare in maniera scientifica queste competenze in modo da migliorare la gestione quotidiana della vita della persona con SM. Il programma messo a punto in Australia, Ready, prevede 7 settimane di training per imparare a far fronte in maniera positiva alla malattia. «Si tratta – dice Pakenham - di una serie di incontri di gruppo che si svolgono una volta a settimana per 7 settimane. Ogni gruppo copre un insieme di competenze di resilienza: per esempio, come gestire efficacemente il pensiero negativo, come gestire i sentimenti non

voluti, come vivere a pieno il momento presente invece di essere chiusi nel passato o proiettati nel futuro, come restare fedeli ai propri valori e agire di conseguenza nonostante sentimenti e pensieri contrastanti. Grazie a un finanziamento FISM la dottoressa **Ambra Giovannetti**, dell'Istituto Neurologico Besta di Milano, ha svolto un periodo di ricerca da noi. L'abbiamo formata e lei ha lavorato alla versione italiana del training che poi è stato oggetto in Italia di uno studio pilota randomizzato che ne ha confermato l'efficacia. Il lavoro svolto in Italia ha coinvolto anche 44 psicologi che sono stati formati da Giovannetti per poter lavorare con il programma Ready. Ebbene, misurando l'impatto del programma anche su loro ci siamo resi conto che gli operatori migliorano la loro qualità di vita grazie a questo intervento e quindi, a loro volta, sono capaci di agire più efficacemente con le persone con SM. In questo modo riusciamo ad avere un risultato positivo, misurabile, su tutta la comunità che è non è composta solo dalle persone con SM ma anche dai caregiver e dagli operatori sanitari. Nel prossimo futuro avrà inizio uno studio multicentrico randomizzato che coinvolgerà diversi centri italiani grazie al quale vogliamo validare definitivamente questo strumento. Una volta che avremo dimostrato che funziona e che il suo impatto può essere misurato potremo aprire il programma anche a familiari o caregiver». Veronica De Rosa svolge attività

©aism



## Intervista a Veronica De Rosa: Premio Rita Levi Montalcini

### Quando ha cominciato a occuparsi di ricerca?

«Mi sono iscritta alla facoltà di Biotecnologie perché volevo studiare da vicino i segreti della genetica e della vita delle nostre cellule, ma presto mi sono appassionata all'immunologia e allo studio del sistema immunitario. Nel 2003, dopo la laurea, ho vinto un dottorato di ricerca seguito prima dal professor Serafino Zappacosta e dopo dal professor Giuseppe Matarese: era appena tornato da Londra e stava realizzando i primi studi sull'interazione tra la leptina, una citochina prodotta dal nostro tessuto adiposo, e il sistema immunitario. La nostra prima pubblicazione in questo campo risale al 2006[1] e da allora non ho mai smesso di cercare di svelare i segreti del sistema immunitario.

### Ci racconti dei primi studi sul sistema immunitario e il metabolismo cellulare.

«Il mio obiettivo scientifico è sempre stato quello di caratterizzare, nelle malattie autoimmunitarie e in particolare nella sclerosi multipla, le alterazioni funzionali a carico delle 'cellule T regolatorie, le 'cellule sentinella' del nostro corpo. In letteratura molti studi dimostrano che nella SM le cellule T regolatorie sono funzionalmente alterate e per cercare di capire i motivi di questa disfunzione, ho iniziato a focalizzare la mia attività di ricerca sulle interazioni esistenti tra il sistema immunitario e il metabolismo intracellulare. Siamo partiti dall'ipotesi che le alterazioni funzionali riscontrate

a carico delle cellule T regolatorie potessero avere come causa principale un sovraccarico metabolico, che ne determinava un esaurimento funzionale. In questo quadro, nel 2006 abbiamo pubblicato uno studio preliminare sul modello animale dell'Encefalomielite Autoimmune Sperimentale che mima la sclerosi multipla dove abbiamo evidenziato il ruolo patogenetico svolto per l'insorgenza dell'EAE da parte della leptina. Nel 2007[2] abbiamo evidenziato che la leptina era direttamente capace di inibire il corretto funzionamento delle cellule T regolatorie e della loro capacità di 'tenere a bada' le cellule effettrici[3] del nostro sistema immunitario».

### Nel 2010 avete individuato un altro fattore chiave di spiegazione dei meccanismi immunitari e metabolici interni alle cellule, legato alla molecola m-TOR[4].

«A livello intracellulare abbiamo evidenziato come la leptina attivi m-TOR (Mammalian Target of Rapamycin) nelle cellule T regolatorie determinandone un deterioramento funzionale. Nel 2014 con una pubblicazione su Nature Medicine[5] insieme alla dottoressa Fortunata Carbone del gruppo Matarese, abbiamo isolato le cellule T-regolatorie da un'ampia casistica di persone con SM a diagnosi e abbiamo osservato che presentavano alti livelli di m-TOR. Così abbiamo dimostrato che il motivo per cui nel sangue periferico di un soggetto con SM c'è un'incontrollata reattività contro la guaina mielinica è il cattivo

di ricerca sulle interazioni tra sistema immunitario, metabolismo e infiammazione, sia in condizioni fisiologiche che in corso di malattie autoimmunitarie, come la sclerosi multipla e il diabete di tipo 1. Nel 2002 ha conseguito la laurea in Scienze Biotecnologiche e nel 2008 il dottorato in Oncologia ed Endocrinologia Molecolare presso l'Università degli Studi di Napoli 'Federico II'. È autrice di 48 articoli scientifici, 11 firmati come primo nome, 4 firmati come ultimo nome, e lavora presso l'Istituto di Endocrinologia e Oncologia Sperimentale del Consiglio Nazionale delle Ricerche (IEOS-CNR) di Napoli, diretto dal professor Mario De Felice.

funzionamento delle cellule T regolatorie dovuto alla iperattivazione della chinasi m-TOR. Questa chinasi normalmente dovrebbe essere molto attivata nelle cellule effettrici che ci devono difendere dalle infezioni. Ma una iperattivazione di m-TOR nelle cellule T regolatorie fa sì che queste non riescano a proliferare come dovrebbero, né a produrre adeguatamente le citochine anti-infiammatorie. Di conseguenza i linfociti autoreattivi non vengono inibiti e restano liberi di attaccare e distruggere la guaina mielinica.

Poi abbiamo iniziato a studiare non solo le cellule T regolatorie prodotte dal timo ma anche le cellule T regolatorie che vengono prodotte nel sangue periferico. Insieme al dottor Mario Galgani dello IEOS-CNR e al professor Antonio Porcellini dell'Università degli Studi di Napoli 'Federico II' abbiamo pubblicato nel 2015 un ulteriore studio<sup>[6]</sup>, dove si dimostra che le persone con SM quando attivano una reazione immunitaria contro un agente infettivo proveniente dall'esterno, non generano correttamente la quota di cellule T regolatorie che devono spegnere tale reazione. Guardando dentro le cellule abbiamo visto che rispetto ai soggetti sani, i linfociti delle persone con SM presentano un ridotto metabolismo del glucosio, che si chiama glicolisi. Nelle persone con SM questo metabolismo glicidico è insufficiente, come se le cellule fossero esaurite funzionalmente e non si genera a livello periferico la quota di regolazione che normalmente spegne la risposta immunitaria».

### Ora a cosa sta lavorando?

«Nel sangue periferico esistono alcuni precursori delle cellule T regolatorie che siamo in grado di estrarre. Dopo averle ottenute dal sangue delle persone con SM, stiamo cercando di attivarle in laboratorio con opportuni stimoli, per ripristinare la genesi delle cellule T regolatorie correttamente funzionanti. Infine vorremmo o infonderle nuovamente nelle persone con SM in modo che tornino a produrre un'azione regolatoria capace di tenere a bada le cellule infiammatorie, o correggere il difetto direttamente nel paziente attraverso opportune manipolazioni metaboliche».

### Bibliografia

1. De Rosa V, Procaccini C, La Cava A, Chieffi P, Nicoletti GF, Fontana S, Zappacosta S, Matarese G. Leptin neutralization interferes with pathogenic T cell autoreactivity in autoimmune encephalomyelitis. *J. Clin. Invest.* 2006 Feb;116(2):447-55.
2. De Rosa V, Procaccini C, Cali G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A, Matarese G. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity.* 2007 Feb;26(2):241-55.
3. Nell'immunità cellulare, le cellule effettrici sono i linfociti B e T che attaccano un antigene secernendo anticorpi che legano l'antigene o liberando molecole che demoliscono le cellule caratterizzate dalla presenza dell'antigene.
4. Procaccini C, De Rosa V (First Co-author), Galgani M, Abanni L, Cali G, Porcellini A, Carbone F, Fontana S, Horvath TL, La Cava A, Matarese G. An oscillatory switch in mTOR kinase activity sets regulatory T cell responsiveness. *Immunity.* 2010 Dec 14;33(6):929-41.
5. Carbone F, De Rosa V (First Co-author), Carrieri PB, Montella S, Bruzzese D, Porcellini A, Procaccini C, La Cava A, Matarese G. Regulatory T cell proliferative potential is impaired in human autoimmune disease. *Nat. Med.* 2014 Jan;20(1):69-74.
6. De Rosa V1,2, Galgani M1, Porcellini A3, Colamatteo A2,4, Santopaolo M5, Zuchegna C3, Romano A3, De Simone S1, Procaccini C1, La Rocca C1, Carrieri PB6, Maniscalco GT7, Salvetti M8, Buscarinu MC8, Franzese A9, Mozzillo E9, La Cava A10, Matarese G4,11. Glycolysis controls the induction of human regulatory T cells by modulating the expression of FOXP3 exon 2 splicing variants. *Nat Immunol.* 2015 Nov;16(11):1174-84. doi: 10.1038/ni.3269. Epub 2015 Sep 28.

## Al professor Comi l'onorificenza di Ufficiale della Repubblica

Il professor Giancarlo Comi, primario di Neurologia, neurofisiologia e neuroriabilitazione e direttore dell'Istituto di neurologia sperimentale dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, è stato insignito dal Presidente della Repubblica Sergio Mattarella dell'onorificenza di Ufficiale della Repubblica Italiana. Comi è pioniere nello studio e nella lotta alle malattie neurodegenerative e il Centro per la Sclerosi Multipla del San Raffaele di Milano da lui diretto è un esempio di eccellenza e riferimento internazionale. È stato a lungo membro del Consiglio di Amministrazione FISM, oggi è anche Presidente della European Charcot Foundation e co-chairman nella Progressive MS Alliance. «È un riconoscimento – dice – di cui sono piacevolmente orgoglioso, perché va a persone e realtà che hanno portato un contributo significativo al Paese. Nel nostro caso il contributo offerto è nel campo della salute, sia per le conquiste della ricerca che per la parte clinica. E dico 'noi' perché penso che, più che a una persona singola, sia proprio consegnato a una squadra, a un percorso lungo di conquiste ottenute insieme da tante persone. E da questo punto di vista una parte importante nel percorso l'ha svolta anche AISM con la sua Fondazione FISM. Anche il fatto che sia stato conferito il 30 maggio, giorno della Giornata Mondiale della SM è significativo e va anche a quanto AISM con FISM ha fatto e sta facendo».

## Intervista a Ludovico Pedullà: Miglior Poster Giovani Ricercatori

©aism



Ludovico Pedullà, ricercatore FISM presso l'Università di Genova, è il vincitore del Premio per il Miglior Poster "Giovani Ricercatori" 2018, istituito da AISM per incentivare la ricerca sulla SM. Classe 1985, è laureato in Fisioterapia e Bioingegneria e ha un dottorato in Neuroscienze con indirizzo in scienze delle attività motorie e sportive conseguito presso l'Università degli Studi di Genova.

### **"Studio dei correlati comportamentali neurali in compiti di dual task in ambiente ecologico", di cosa tratta il suo lavoro?**

«Oggi possiamo osservare quello che accade all'interno del cervello con un sistema di neuroimaging che utilizza la luce infrarossa, la spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso (fNIRS). Tramite la luce infrarossa abbiamo osservato cosa accade durante singoli compiti motori e attività cognitive, ma anche cosa avviene quando combiniamo queste attività, per esempio chiedendo ai soggetti di camminare, su un percorso dritto o curvilineo, e di svolgere contemporaneamente delle operazioni a mente, o di riuscire a identificare da dove arriva il suono registrato nel traffico di una città. La capacità di eseguire più attività contemporaneamente (dual task) è infatti fondamentale nello svolgere le

attività di tutti i giorni. Nel set allestito in questa prima fase dello studio, svolta su persone sane, ho osservato che i compiti svolti singolarmente attivano aree già note: le zone motorie durante una camminata o quelle prefrontali durante le attività cognitive. Quando però combiniamo insieme le diverse attività, in compiti dual task, osserviamo un nuovo pattern di attivazione cerebrale, da cui possiamo estrapolare per "sottrazione" quali sono le aree associate unicamente allo svolgimento del dual task».

### **Dove guarda questo studio?**

«Dopo l'estate comincerà il reclutamento delle persone con SM, includendo un gruppo con patologia recidivante-remittente e uno con forme progressive. L'idea è di poter arrivare un giorno a stabilire non solo se esistono delle differenze nei pattern di attivazione tra persone sane e persone con SM, ma anche di poter contare su uno strumento che permetta di valutare diverse strategie di riabilitazione, questo perché potremmo usare l'informazione ottenuta tramite la spettroscopia a infrarossi per capire quale tecnica di riabilitazione è più efficace a potenziare le capacità di dual task. E potremmo farlo in condizioni che non richiedono approcci invasivi o sedute impegnative per il paziente».

Per approfondire i temi trattati durante il Congresso scientifico, leggere le interviste ai partecipanti, scaricare il Compendio della ricerca finanziata da FISM e restare sempre informato sulle novità della ricerca scientifica visita il sito [www.aism.it](http://www.aism.it)



**“HO LA SCLEROSI MULTIPLA  
MA QUESTO NON MI FERMA  
PERCHÉ PRIMA DI TUTTO  
SONO UNA MAMMA.”**

Cinzia,  
mamma con SM  
secondariamente progressiva

Ogni 3 ore una persona scopre di avere la SM.

**TU, NON RESTARE FERMO A GUARDARE.  
DONA ORA PER FERMARE LA SM.**

**#SMUOVITI**

**50**

**SCLE  
ROSI  
MULT  
IPLA**  
ONLUS  
associazione  
italiana

DA 50 ANNI  
LA SM NON CI FERMA

un mondo  
libero dalla SM

[WWW.SMUOVITI.AISM.IT](http://WWW.SMUOVITI.AISM.IT)

# FACCIAMO SPARIRE LA SCI EROSI MULTIPLA

DONA AL  
45512



IL 4, 6 e 7 OTTOBRE  
LA MELA DI AISM SCENDE IN PIAZZA

#SMUOVITI



In 5000 piazze italiane potrai dare il tuo contributo per sostenere la ricerca scientifica sulla sclerosi multipla e potenziare i servizi destinati alle persone colpite, la maggior parte delle quali sono giovani tra i 20 e 30 anni. **Scegli la Mela di AISM, vieni in piazza.** Trova quella più vicina su [www.aism.it/mela](http://www.aism.it/mela)

Sotto l'Alto Patronato del Presidente della Repubblica

Con il patrocinio di  PUBBLICITÀ  
PROGRESSO  
FONDAZIONE PER LA  
COMUNICAZIONE SOCIALE



**DONA AL 45512**

2 euro con SMS da cellulare WIND TRE, TIM, VODAFONE, POSTEMOBILE, COOPVOCE, TISCALI.  
5 euro con chiamata da rete fissa: TWT, CONVERGENZE, POSTEMOBILE.  
5 o 10 euro con chiamata da rete fissa: TIM, WIND TRE, FASTWEB, VODAFONE, TISCALI.

50

DA 50 ANNI  
LA SM NON CI FERMA

SCLE  
ROSI  
MULT  
IPLA  
ONLUS  
associazione  
italiana

un mondo  
libero dalla SM

[WWW.AISM.IT/MELA](http://WWW.AISM.IT/MELA)