

Autori del volume:

Francesca Aloisi
Mario A. Battaglia
Luca Battistini
Giancarlo Comi
Massimo Filippi
Paolo Gallo
Claudio Gasperini
Laura Lopes
Giovanni Luigi Mancardi

Maria Giovanna Marrosu
Gianvito Martino
Elisa Merelli
Patricia Momigliano Richiardi
Carlo Pozzilli
Marco Salvetti
Claudio Solaro
Luigi Tesio
Maria Trojano
Antonio Uccelli

A cura di

Mario A. Battaglia
Enrica Orsi

Progetto grafico

Michela Tozzini

AISM
Associazione Italiana
Sclerosi Multipla – Onlus
Sede Nazionale
Vico chiuso Paggi, 3
16128 Genova
tel. 010 27131
fax 010 2470226
Numero Verde 800 803028
www.aism.it
aism@aism.it

Finito di stampare nel maggio 2003
Tipografia Sorriso Francescano
Via Riboli, 20 - 16145 Genova

Edizioni AISM © 2003
ISBN 88-7148-059-7

Associazione Italiana Sclerosi Multipla

Sclerosi Multipla: stato della ricerca e strategie per il futuro



**ASSOCIAZIONE ITALIANA
SCLEROSI MULTIPLA**

Introduzione

La ricerca. Avere dentro di sé tutta la conoscenza scientifica conosciuta sino a quel momento, aggiungere giorno per giorno ciò che di nuovo si scopre, partecipare a discussioni e seminari tra ricercatori e scambiare idee, esperienze, risultati provvisori.

Avere un'idea nuova, un'intuizione, creare una nuova ipotesi, esaminarla in ogni aspetto tra sé e sé, confrontarla con il sapere conosciuto, cercare la strada per verificarla, trovare il metodo, cercare gli strumenti e i materiali, chi crede in quella ricerca e mette a disposizione le risorse finanziarie.

Iniziare, continuare superando le difficoltà, ripetere, fino ad essere sicuri del risultato. La delusione, la tesi iniziale non confermata: anche un insuccesso è patrimonio della scienza, insegna la strada da percorrere. Il successo dà invece soddisfazione, al ricercatore e al mondo intero, perché un altro pilastro della scienza è costruito: capiamo un po' di più come funziona quella complessa macchina che è il nostro corpo, riusciamo a intervenire cambiando il corso di una malattia, oppure riusciamo a curarla, a sconfiggerla. Poi i riflettori si spengono, le riviste scientifiche girano pagina, perché i problemi sono tanti, c'è ancora molto da studiare e da scoprire. Si ricomincia.

Mai da soli. Oggi, dietro ogni ricerca, c'è un gruppo di ricercatori, un'équipe dove ognuno ha le proprie competenze, diverse dagli altri. Tutti insieme si lavora per un unico obiettivo.

Ogni giorno continua la ricerca sulla sclerosi multipla. In Italia 350 ricercatori, clinici e tecnici dedicano la loro giornata, con grande impegno e fatica, a vincere questa malattia. Nel mondo sono oltre diecimila. Negli ultimi cinquant'anni la ricerca ci ha aiutato a comprendere meglio l'evoluzione della sclerosi multipla, ci ha permesso di diagnosticarla e di affrontarne le conseguenze fisiche e sociali, ci ha messo a disposizione i nuovi farmaci.

La strada è tracciata nelle due direzioni: la prima, per bloccare il progredire della malattia a qualunque stadio di evoluzione sia arrivata, la seconda per ricostruire il danno e riprendere la funzione. Ma il cammino da percorrere in entrambe le direzioni è ancora lungo e richiede finanziamenti significativi.

In questi anni il finanziamento privato, messo a disposizione dei ricercatori dalle Associazioni Nazionali Sclerosi Multipla, ha rappresentato la quota maggiore, oltre i due terzi, soprattutto per la ricerca di base senza la quale non si potrebbero proporre nuovi farmaci.

Il nostro finanziamento non sarebbe stato possibile senza il sostegno offerto da tutti i donatori che, come noi, credono nei ricercatori italiani. I risultati ottenuti sono importanti e il riconoscimento internazionale per il contributo italiano ci riempie di orgoglio.

La nostra Fondazione ogni anno, attraverso un bando, continuerà a finanziare la migliore ricerca italiana sulla sclerosi multipla; continuerà a formare giovani ricercatori da affiancare ai «maestri» di oggi, che solo ieri, con le nostre borse di studio rappresentavano la scommessa per il futuro.

Investire nella ricerca vuol dire per ogni italiano, per ogni uomo, costruire il domani, la società dove vivranno le nuove generazioni che, se anche saranno chiamate ad affrontare nuove sfide, non dovranno più confrontarsi con i problemi di oggi.

Come Fondazione Italiana Sclerosi Multipla tracciamo le direttrici da seguire per vincere, attraverso la ricerca, la malattia; indichiamo inoltre dove convogliare i finanziamenti pubblici, se ci saranno, e i finanziamenti privati, i fondi raccolti grazie a tutti coloro che insieme a noi lottano perché domani la sclerosi multipla non sia più un problema.

MARIO ALBERTO BATTAGLIA
PRESIDENTE AISM E FISM

Indice

4	Introduzione
9	Sclerosi Multipla
	I meccanismi e le cause
	Le persone più colpite
	I sintomi
	Il decorso
	La diagnosi
	Le terapie
	Vivere con la SM
19	Lo stato della ricerca
	Che cosa sappiamo oggi della SM
	I meccanismi immunopatologici
	Fattori genetici nello scatenamento della malattia
	Fattori ambientali coinvolti nell'insorgenza della malattia
	La progressione del danno e la riparazione
	Come facciamo diagnosi e monitoraggio
	Le tecniche di neuroimaging: strumenti di diagnosi e monitoraggio
	Di quali cure disponiamo
	La terapia immunomodulante e immunosoppressiva
	La terapia sintomatica
	Il trattamento riabilitativo

57	Strategie per il futuro
	Strategie: i meccanismi e le cause
	I meccanismi del danno, della progressione e della riparazione
	Identificazione dei geni di suscettibilità alla malattia
	Ricerca sull'immunopatogenesi della malattia
	Strategie: strumenti di diagnosi, monitoraggio e ricerca
	Nuove tecniche di neuroimaging
	Identificazione di nuovi marcatori biologici
	Ricerca sui modelli animali
	Strategie: l'approccio terapeutico
	Identificazione di nuove strategie terapeutiche:
	dall'immunoterapia alla neuroprotezione
	Trial terapeutici in corso
	Ricerca in terapia sintomatica
	Ricerca in riabilitazione
	Strategie: politiche della ricerca
	L'approccio interdisciplinare
	L'organizzazione della ricerca
112	Le dodici strategie per il futuro della ricerca sulla SM
114	L'Associazione Italiana Sclerosi Multipla e la sua Fondazione
	L'impegno dell'AIISM a livello nazionale ed internazionale
	L'impegno dell'AIISM nell'assistenza
	L'impegno della FISM nella ricerca scientifica
121	Gli autori

La sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM), o sclerosi a placche, è una malattia grave del sistema nervoso centrale, con esordio nell'età giovane-adulta e decorso variabile e spesso progressivamente invalidante.

La SM è caratterizzata da fenomeni di **demielinizzazione** a carattere infiammatorio disseminati nella sostanza bianca del sistema nervoso centrale (encefalo e midollo spinale). In altre parole, un processo infiammatorio ricorrente provoca il danneggiamento della mielina, cioè la guaina protettiva che avvolge e isola le fibre nervose e che permette loro di condurre gli impulsi, e secondariamente al danno della mielina, anche le fibre nervose contenute in essa (gli assoni) si deteriorano irreversibilmente, costituendo la base della progressiva disabilità permanente. Le aree di demielinizzazione hanno l'aspetto di cicatrici diffuse e vengono chiamate placche. **Il nome della malattia, infatti, è legato alla presenza di cicatrici («sclerosi» = indurimento) e alla loro diffusione nel sistema nervoso centrale (da cui deriva il termine «multipla»).**

I meccanismi e le cause

La SM è oggi considerata una **malattia autoimmune**. Il danno alla mielina sarebbe cioè provocato da una reazione anomala del sistema immunitario che, invece di difendere il nostro organismo da aggressioni esterne, attacca la mielina come se fosse una sostanza estranea e la distrugge; in altre parole si tratta di una vera e propria «auto-aggressione». Per spiegarla si pensa - sulla base delle ricerche scientifiche - che siano coinvolti due fattori: una **predisposizione genetica** a sviluppare la malattia e un **agente ambientale** in grado di stimolare il sistema immunitario, geneticamente alterato, ad aggredire una parte del proprio organismo, ovvero la mielina.

Si pensa che questa predisposizione genetica non dipenda da un unico gene ma da un gruppo di geni che regolano il funzionamento del sistema immunitario e che i ricercatori stanno cercando di identificare. Su questo sistema, geneticamente alterato, agiscono poi uno o più fattori esterni ancora sconosciuti (forse dei virus comuni, quindi ampiamente diffusi), che lo stimolano a reagire in modo anomalo contro la mielina e a distruggerla. Perché la malattia si sviluppi è dunque necessaria la presenza di entrambi i fattori: la predisposizione genetica e il fattore, o i fattori, ambientali.

La SM non è una malattia contagiosa, in quanto l'agente ambientale (anche se fosse un virus) serve solo come «stimolo» iniziale per la reazione del sistema immunitario, né una «malattia genetica», cioè non è ereditaria secondo le modalità classiche di trasmissione di tipo mendeliano; tuttavia sono stati segnalati casi di SM familiare con frequenze variabili. Anche gli studi sui gemelli mostrano una più elevata frequenza della malattia in gemelli monozigoti rispetto ai dizigoti e rispetto ai fratelli non gemelli.

Le persone più colpite

Le ricerche epidemiologiche stimano in circa **3 milioni le persone con SM nel mondo**, di cui circa **52.000 in Italia**. In pratica viene colpito un abitante ogni 1.100, con un «picco» di uno ogni 700 in Sardegna. **I nuovi casi in Italia sono circa 1.800 ogni anno.**

Gli studi dimostrano che la frequenza della SM varia notevolmente in diverse parti del mondo, apparentemente in rapporto alla latitudine: seguendo un gradiente decrescente dai poli verso l'equatore, sembra frequente nelle regioni a clima temperato e meno comune nei tropici, nelle regioni sub-tropicali e nelle aree molto fredde. Nel complesso la SM sembra interessare maggiormente i Paesi dell'Europa centro-settentrionale e le regioni extra-europee che in varie epoche storiche hanno avuto un massiccio insediamento di nord-europei. Gli studi di prevalenza indicano che la SM è frequente tra le popolazioni caucasiche, soprattutto tra quelle residenti nel nord-ovest europeo, nel nord-America (Canada meridionale, Stati Uniti settentrionali), nel sud-est dell'Australia e in Nuova Zelanda, in Sud-Africa e nell'America meridionale. La malattia è rara tra i nativi dell'Alaska, Groenlandia, Africa, Asia, nelle regioni caraibiche, Messico incluso, e nell'America centrale.

In Italia gli studi sulla prevalenza della SM finora condotti sembrano dimostrare che la malattia sia distribuita abbastanza omogeneamente su tutto il territorio nazionale, ma con valori particolarmente elevati in Sardegna.

La SM colpisce soprattutto i giovani-adulti: l'età di esordio è infatti tra i 15 ed i 50 anni, ma più spesso si manifesta tra i 20 ed i 30 anni. In prevalenza le persone con SM sono donne, con un rapporto di 2 a 1 rispetto agli uomini. Il rischio di sviluppare la SM aumenta in funzione del livello di parentela con la persona affetta, in particolare per le persone di sesso femminile.

I sintomi

In seguito ai danni subiti dalla mielina, gli stimoli nervosi non riescono a raggiungere il loro «bersaglio» nel modo corretto e questo danneggia le diverse fun-

zioni dell'organismo regolate dal sistema nervoso centrale, vale a dire il movimento, le sensibilità (tattile, termica, dolorifica, etc.), la vista, l'equilibrio, la coordinazione. **Le manifestazioni della malattia variano a seconda delle aree dell'encefalo e del midollo spinale colpite.** Il quadro clinico che ne consegue è caratterizzato da sintomi multiformi, variamente associati tra loro, che si susseguono e si sommano nel tempo. In particolare si verificano deficit motori (facile affaticamento, paralisi di uno o più arti associata spesso ad un aumento del tono muscolare dell'arto compromesso, disturbi della coordinazione), ma anche sensitivi (sensazione di anestesia, formicolio), dell'equilibrio, della vista (annebbiamento, visione doppia), della parola e delle funzioni sfinteriche, soprattutto di quella vescicale.

La SM si manifesta per lo più all'improvviso e in maniera acuta; più raramente progredisce in modo lento. All'esordio la SM può manifestarsi con una diminuzione di forza a una gamba o a un braccio, oppure con formicolii, vertigini o anche sbandamenti nel camminare; molto frequente è la perdita della vista da un occhio, grave ma di solito reversibile. Un altro sintomo molto frequente anche prima che la malattia si manifesti chiaramente è la sensazione di facile affaticabilità, che condiziona pesantemente tutte le attività quotidiane della persona, in particolare quelle lavorative.

Il decorso

Il decorso della sclerosi multipla (SM) è estremamente variabile da persona a persona. **La più recente classificazione, eseguita da una commissione internazionale di esperti in SM, individua due tipi fondamentali: la forma asintomatica e la forma sintomatica, a sua volta suddivisa in due sottotipi principali, chiamate forme remissive-remittenti e forme progressive.**

La forma asintomatica o «cl clinicamente silente» raggruppa quelle persone che non hanno mai avuto nel corso della loro vita sintomi della malattia e la cui diagnosi viene fatta generalmente dopo la morte mediante autopsia. Infatti si tratta di una forma che, anche nel caso di eventuale presunzione della stessa, risulta comunque difficilmente diagnosticabile.

La forma remissiva-remittente, che rappresenta all'esordio circa l'85% dei casi sintomatici, è caratterizzata dalla presenza, nel decorso della malattia, di manifestazioni acute, intervallate da periodi di tempo di durata variabile, durante i quali il soggetto è clinicamente stabile.

Fa parte del gruppo delle forme remittenti anche la forma benigna (circa 20%), caratterizzata da pochi episodi acuti, di scarsa intensità, a cui segue un recupero completo delle funzioni, in questi soggetti l'esame neurologico è nor-

male o alterato in misura minima.

Le forme progressive sono invece caratterizzate dallo sviluppo graduale di deficit neurologici, indipendentemente dal numero e dall'intensità delle ricadute. Queste forme sono ulteriormente distinte, a seconda del tipo di esordio, in forma primaria e secondaria. La forma primaria (circa 15% dei casi) è caratterizzata da un esordio della malattia a carattere progressivo lento. La forma secondaria rappresenta il sottotipo maggiore, circa il 40% delle forme all'esordio remissive-remittenti. In genere questa forma si presenta inizialmente come remissiva-remittente ma anziché rimanere tale si trasforma in un secondo tempo in una forma progressiva. Tutti i soggetti con una forma remissiva-remittente sono quindi a rischio di sviluppare una forma progressiva e questo passaggio è dovuto spesso a ricadute che hanno provocato un livello tale di disabilità per cui ne conseguono gravi problemi neurologici.

La durata della vita delle persone con SM non è sostanzialmente diversa da quella della popolazione generale.

La diagnosi

Fino agli anni ottanta diagnosticare la SM non era facile. Oggi è possibile formulare la diagnosi in modo rapido e, il più delle volte, certo. Questo viene fatto confrontando fra loro i risultati di diversi esami: la valutazione clinica del neurologo, la risonanza magnetica (RM) encefalica e spinale, l'analisi del liquor cerebrospinale (il liquido che riveste il sistema nervoso centrale e che scorre nelle cavità e attorno al cervello e al midollo spinale) e le indagini elettrofisiologiche (potenziali evocati). Queste ultime individuano i disturbi della «conduzione elettrica» lungo le vie nervose. La RM, invece, permette di «leggere» il cervello ed è fondamentale per individuare la presenza delle «placche» tipiche della SM, distinguendo, inoltre, la fase acuta dell'infiammazione dalla cicatrice vera e propria che si formerà successivamente.

Le terapie

Nonostante i progressi compiuti dal punto di vista terapeutico, a tutt'oggi non si dispone ancora di una cura risolutiva per la SM. Esistono però **terapie farmacologiche immunomodulanti in grado di modificarne il decorso**, sia nella riduzione della frequenza e della gravità delle ricadute, sia nel rallentamento della progressione della disabilità. Nuove evidenze hanno dimostrato che, nei casi di SM a ricadute e remissioni, la terapia immunomodulante è **tanto più efficace quanto più precocemente viene assunta**, poiché previene il danno irreversibile che progressivamente si verifica a carico della mielina e degli assoni.

Al momento dell'attacco acuto della malattia vengono usati gli **steroidi** (cortisonici) per il loro effetto antinfiammatorio e di soppressione del sistema immunitario; questi, impiegati ad alto dosaggio e per brevi periodi, riducono la gravità della ricaduta e limitano il danno alla mielina. Un'altra categoria di farmaci, gli **immunosoppressori**, possono invece essere somministrati per prevenire le ricadute di malattia attraverso una riduzione globale dell'attività delle cellule del sistema immunitario. Per alleviare sintomi come spasticità, fatica, disfunzioni vescicali, sono disponibili terapie cosiddette sintomatiche.

Negli anni novanta sono stati sperimentati farmaci con azione sempre più selettiva sul sistema immunitario, chiamati **immunomodulatori**.

Tra questi fondamentale per la SM appare l'**interferone beta ricombinante**, un farmaco che negli studi clinici ha dimostrato di essere in grado di ridurre il numero degli attacchi in pazienti con forme di malattia a ricadute e remissioni e con disabilità minore e, recentemente, anche nelle forme secondariamente progressive. Oltre a ridurre la frequenza delle ricadute e la formazione di nuove aree di lesione in fase di attività, visibili alla risonanza magnetica, per l'interferone beta è stato dimostrato anche un rallentamento della progressione della disabilità. Gli studi più recenti condotti sull'interferone beta hanno inoltre evidenziato che anche dopo un unico episodio di malattia, quando vi siano segni di attività infiammatoria, tale terapia è efficace e in grado di prevenire la comparsa di un secondo episodio: in altre parole, l'interferone beta somministrato precocemente rallenterebbe la progressione della SM. A questi dati si aggiungono le evidenze relative all'importanza della prevenzione del danno assonale nella profilassi dello sviluppo della disabilità permanente. Un altro elemento importante è la dimostrazione che **l'andamento di malattia è migliore nei casi trattati più precocemente rispetto a quando la terapia viene iniziata più tardivamente**.

Tutto ciò si può sintetizzare in un unico concetto: **nella SM a ricadute e remissioni all'esordio, quando la malattia si dimostri attiva, la terapia a base di interferone beta è tanto più efficace nella prevenzione di una futura disabilità quanto più precocemente essa viene iniziata**.

L'interferone beta, nelle due forme 1a e 1b, è disponibile dal 1996 anche in Italia e, dal gennaio 2000, grazie alle ripetute richieste e alle iniziative ufficiali condotte dall'AIMS insieme alla Società Italiana di Neurologia presso il Ministero della Sanità, è disponibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale per un ampio numero di persone con forme di SM e livelli di disabilità che erano stati precedentemente esclusi dalla possibilità di ricevere gratuitamente il farmaco per loro indispensabile.

Ad oggi sono oltre 12.000 le persone con SM in Italia che beneficiano della terapia con l'interferone beta e sono seguiti nei **Centri clinici di riferimento per la prescrizione e la dispensazione dei farmaci specifici per la sclerosi multipla – individuati dal Ministero della Sanità e delle Regioni** –. Questi stessi Centri sono referenti per il **glatiramer acetato**, un altro farmaco specifico per la malattia, posto a carico del Servizio Sanitario Nazionale all'inizio del 2002.

Il **glatiramer acetato o «copolimero 1»**, è in grado di ridurre il numero delle ricadute di malattia e la formazione di nuove lesioni. E' costituito da una miscela di quattro aminoacidi combinati in modo tale da «assomigliare» alla proteina basica della mielina, una proteina che, con la sua azione di antigene, stimola la risposta autoimmunitaria contro la mielina stessa. Poiché si ritiene che tale aggressione sia alla base della SM, il glatiramer acetato, sostituendosi alla mielina, preserverebbe quest'ultima dall'attacco patologico. Negli studi clinici condotti su pazienti con SM a ricadute e remissioni, questo farmaco ha dimostrato di essere efficace nel ridurre la percentuale e la gravità delle ricadute. Gli **immunosoppressori** possono invece essere somministrati per prevenire le ricadute di malattia attraverso una riduzione globale dell'attività delle cellule del sistema immunitario e sono utilizzati nelle forme di malattia con maggiore progressione che non rispondono alle altre terapie disponibili. Recenti ricerche hanno valutato, con risultati positivi, l'efficacia del **mitoxantrone**, che agisce inibendo la replicazione delle cellule, legandosi al DNA. Questo farmaco approvato negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration per l'impiego nella SM è stato autorizzato recentemente anche in Italia come trattamento per le forme progressive secondarie. Inoltre sono disponibili altri immunosoppressori come la **ciclofosfamide** ad elevata tossicità, utilizzata nella pratica clinica solo nei casi di SM con notevole attività di malattia e con decorso in via di rapido peggioramento. Maggiormente utilizzata l'**azatioprina** che inibisce la sintesi degli acidi nucleici, costituenti del DNA, bloccando la replicazione delle cellule. Negli studi effettuati è stata osservata una certa tendenza alla riduzione del numero di ricadute ed un rallentamento nella progressione della malattia.

Risultati incoraggianti sono stati recentemente ottenuti con altri trattamenti, come ad esempio la somministrazione di immunoglobuline endovena. Un trattamento più «aggressivo», il trapianto autologo di midollo, è in corso di sperimentazione - anche in Italia - nelle forme gravi di malattia insensibili ad altre terapie.

Una nuova branca della ricerca terapeutica riguarda le terapie di associazione o combinate: immunomodulatori di tipo diverso o immunomodulatori e immunosoppressori, avendo diversi tempi e meccanismi d'azione, stanno dan-

do risultati preliminari estremamente promettenti. Inoltre, in considerazione del fatto che le terapie ideali per le forme progressive di SM dovrebbero proteggere gli assoni dal danno permanente (distruzione) e/o favorirne la riparazione, sono in sperimentazione e nei prossimi anni verranno ulteriormente sviluppati nuovi approcci, con lo scopo principale di proteggere il sistema nervoso centrale dall'attacco del sistema immunitario (neuroprotezione) e di ricostruire la mielina danneggiata (cellule staminali).

Il medico curante deve però anche affrontare il complesso e variegato scenario dei sintomi legati alla SM per offrire alla persona una migliore qualità di vita. Ricerche scientifiche – anche negli ultimi anni – offrono farmaci sintomatici efficaci per alleviare la spasticità, la fatica, le disfunzioni vescicali, le disfunzioni sessuali, il dolore neuropatico.

Per quanto riguarda i trattamenti non farmacologici, la riabilitazione è l'approccio fondamentale per ridurre la disabilità, prevenire le complicanze secondarie e migliorare l'autonomia delle persone disabili. Il trattamento riabilitativo interviene nella rieducazione di diverse disfunzioni: motorie, sfinteriche, cognitive, della comunicazione, della deglutizione. In presenza di funzioni alterate facilita e rende possibili gli atti della vita quotidiana attraverso l'incremento/sfruttamento delle abilità residue, l'uso di ausili e gli adattamenti ambientali.

Grazie al progresso della ricerca scientifica, quindi, l'orizzonte terapeutico si sta facendo sempre più ampio ed efficace. Chi viene diagnosticato come «persona con SM» non deve quindi più temere il futuro come un tempo: **gli strumenti terapeutici sono sempre più numerosi e mirati, e sta diventando sempre più reale la possibilità di riuscire finalmente a fermare questa grave malattia.**

Vivere con la Sclerosi Multipla

La Sclerosi Multipla è una malattia complessa e multiforme dal punto di vista fisico, ma non la sia può considerare solamente una malattia organica, le sue implicazioni interessano la vita della persona colpita nella sua globalità.

La sintomatologia estremamente variabile, le differenze intra individuali ed inter individuali ed il contesto socio-culturale in cui vive la persona determinano reazioni diverse di fronte alla malattia. Vivere con la SM è quindi diverso da persona a persona in funzione delle caratteristiche e dell'evoluzione della malattia, ma anche in funzione della disponibilità e del supporto offerto dalla famiglia e dalla società.

Ricevere una diagnosi di SM, per una persona il più delle volte giovane ovvero nella fase della vita in cui prendono forma i progetti affettivi, familiari e lavorativi, significa dover impostare all'improvviso la propria esistenza secondo parametri nuovi.

Le relazioni familiari e più in generale dei rapporti sociali rappresentano un ambito dove la malattia incide con più frequenza. Spesso i familiari di una persona con SM sono molto coinvolti emotivamente nella situazione del congiunto. Il carico però non è solo emotivo, frequentemente è anche assistenziale. AISM ha verificato attraverso uno studio che le persone vicine a un malato di SM, non conviventi, dedicano all'assistenza tre ore giornaliere non retribuite.

La SM è una delle malattie croniche socialmente più costose, anche rispetto a patologie ben più frequenti come l'ictus, questo a causa dell'età all'esordio, cioè quella normalmente più produttiva, del frequente sviluppo di una disabilità di vario grado con conseguenze sull'attività lavorativa e sull'indipendenza economica e della lunga durata di malattia per persona colpita.

Negli ultimi anni un numero sempre maggiore di studi si è occupato dei costi della SM e l'argomento divenuto di attualità negli anni Ottanta trova sempre grande interesse a causa dell'evoluzione delle politiche sanitarie pubbliche. Tale problema inoltre è particolarmente sentito per le malattie croniche, prive di una terapia risolutiva, come la SM, nelle quali le analisi dei costi/beneficio dei vari interventi non sono ancora giunte a risultati definitivi.

In Italia si calcola che il costo sociale medio annuo per una persona con SM è di circa 30.000 euro. Il costo annuo per persona aumenta notevolmente con l'avanzare della disabilità, infatti si va dai circa 19.000 euro in caso di disabilità lieve raggiungendo cifre sempre più elevate fino a 45.000 euro per una persona con disabilità medio grave fino a cifre ancora più elevate con la perdita dell'autosufficienza, con un costo sociale totale che in Italia si aggira sui 1.600 milioni di euro.

I costi maggiori sono legati all'assistenza informale non retribuita, alle assenze sul lavoro fino alla perdita del lavoro stesso per colpa della malattia.

Il lavoro costituisce un altro settore dove la SM incide, spesso carenti applicazioni della normativa sul lavoro associata a una scarsa informazione delle persone con SM sulla malattia e sui diritti maturati fanno sì che non si creino le condizioni necessarie per il mantenimento o l'ottenimento del posto di lavoro. Il lavoro è un aspetto fondamentale della vita, non solo perché attraverso il compenso economico permette la partecipazione attiva alla

vita sociale ma anche per la costruzione del senso di identità. La rinuncia al lavoro in giovane età inoltre rappresenta un costo sociale elevato per l'intera collettività.

Anche la sfera della sessualità può essere interessata dalla SM sia a causa di insorgenti difficoltà fisiche che per complicanze psicologiche. La sessualità intesa nell'accezione più ampia del termine è un elemento fondamentale per il proprio senso di identità, nelle relazioni e nelle interazioni con gli altri.

L'aspetto sintomatico può incidere in modo variabile sugli ambiti suddetti in relazione al modo e all'intensità in cui si sono sviluppati i sintomi.

Alcuni sintomi pur essendo molto frequenti sono molto difficili da accettare e da integrare nella propria vita: la fatica, con cui si intende un senso di stanchezza fisica e di perdita di energia superiore a quanto atteso per lo sforzo compiuto, che non essendo immediatamente visibile o dimostrabile spesso viene misconosciuta o fraintesa; i disturbi vescicali che vengono spesso tenuti nascosti per senso del pudore e imbarazzo; i disturbi cognitivi che possono creare difficoltà e fraintendimenti nelle relazioni sociali e sul lavoro, come pure i disturbi del linguaggio.

Attualmente, grazie anche all'impegno di AISM, le persone con SM si possono avvalere di terapie farmacologiche che rallentano la progressione della malattia, di tecniche riabilitative e di ausili per fronteggiare la malattia. La Qualità di Vita è però un concetto ulteriore e soggettivo e AISM intende la «situazione di una persona, così come viene giudicata dalla persona stessa, nei tre ambiti di vita: fisico, psicologico e sociale». Una buona Qualità di Vita è raggiungibile solo attraverso un coinvolgimento in prima persona del soggetto interessato e la possibilità di giocare un ruolo centrale in tutte le attività, le decisioni e le iniziative nel campo della SM.

AISM promuove a livello sanitario, istituzionale e culturale, il diritto all'autonomia e all'autodeterminazione della persona con SM come prerequisiti necessari allo sviluppo e al mantenimento di una buona Qualità di Vita che permetta un benessere nonostante la malattia.

Lo stato della ricerca

Che cosa sappiamo oggi della SM

Benché la causa della SM sia ancora sconosciuta, è certo che la malattia origina da una sfortunata combinazione di fattori ambientali e genetici. Pertanto appartiene al gruppo delle malattie multifattoriali, la cui natura è legata a questa doppia componente. Si tratta di patologie molto diffuse nel mondo occidentale, quali il diabete, l'asma, l'ipertensione e tante altre, le quali non determinano la morte precoce dell'individuo ma causano sofferenza, disabilità ed elevati costi sociali e sanitari.

La SM è una malattia che colpisce selettivamente il rivestimento delle fibre nervose e le fibre stesse nel sistema nervoso centrale, con conseguente alterazione della capacità dei nervi di condurre impulsi elettrici da e per il cervello: questa alterazione produce quindi i sintomi neurologici.

La trasmissione rapida e coordinata degli impulsi nervosi è garantita infatti dalla MIELINA. La mielina è una struttura multilamellare ricca in lipidi, che riveste gli ASSONI, i prolungamenti (le fibre) delle cellule nervose che connettono tra loro queste cellule formando complessi circuiti e, nel sistema nervoso periferico, costituiscono i nervi. Agendo come una guaina isolante

essa facilita la trasmissione degli impulsi nervosi. Quando la mielina è danneggiata, la conduzione nervosa è rallentata o completamente bloccata e anche le fibre sottostanti, gli assoni, possono degenerare. Nella SM si verifica la perdita di mielina in zone *multiple*, con conseguente formazione di cicatrici (placche *sclerotiche*), da cui il nome della malattia.

Numerose evidenze sia cliniche che sperimentali indicano che alla base della SM vi è una reazione del sistema immunitario che scatena un attacco contro la mielina.

Tale attacco consiste in un processo infiammatorio che colpisce aree circoscritte della «sostanza bianca» del sistema nervoso centrale e provoca la distruzione della mielina e delle cellule specializzate, gli OLIGODENDROCITI, che la producono.

Le aree demielinizzate, dette anche lesioni o placche, possono essere disseminate ovunque negli emisferi cerebrali, con predilezione per le zone adiacenti al sistema ventricolare, nei nervi ottici, nel cervelletto, nel tronco encefalico e nel midollo spinale.

I meccanismi immunopatologici

Per meglio comprendere i meccanismi immunitari che entrano in gioco nel determinare la SM, è opportuno soffermarsi su cosa avviene normalmente nel corso della risposta immunitaria, ripercorrendo le varie fasi dell'attivazione e dell'azione delle cellule effettrici.

Le cellule fondamentali del sistema immunitario sono i granulociti, i linfociti (T, B e NK) e i monociti/macrofagi. Queste cellule, ed in particolare i linfociti, ricircolano continuamente nell'organismo passando dal sangue alla linfa e agli organi linfatici e da questi nuovamente al sangue, assicurando così una continua perlustrazione di quasi tutti i distretti del corpo.

Il sistema nervoso centrale, tuttavia, è predisposto per difendere le sue delicate strutture e funzioni dalle potenzialmente dannose reazioni infiammatorie; si dice infatti che il sistema nervoso sia un sito «immunologicamente privilegiato». Infatti è protetto dalla *barriera ematoencefalica* (la struttura che separa il tessuto nervoso dalla circolazione sanguigna), di cui la componente principale è costituita dalle cellule endoteliali delle pareti dei vasi capillari cerebrali che mancano di quei pori e fenestrature che in altri organi permettono il passaggio di macromolecole e di cellule dal torrente circolatorio al tessuto.

Sappiamo però che alcune cellule immunitarie «attivate» sono in grado di aderire alle pareti dei vasi, di attraversarle e di migrare all'interno del tessuto nervoso.

Nelle fasi iniziali della SM, infatti, la formazione di gran parte delle lesioni è preceduta da alterazioni della barriera ematoencefalica, edema locale e infiltrazione di cellule infiammatorie, tutti eventi che testimoniano l'esistenza di un processo infiammatorio. Le lesioni demielinizzanti sono infatti caratterizzate dalla presenza di un cospicuo infiltrato di cellule del sistema immunitario fuoriuscite dai vasi e penetrate all'interno del tessuto cerebrale. Inoltre, la presenza di bande oligoclonali nel fluido cerebrospinale (uno dei criteri utilizzati per effettuare la diagnosi di SM), testimonia l'attivazione delle cellule del sistema immunitario deputate alla formazione di anticorpi. A ulteriore conferma del coinvolgimento del sistema immunitario nella patogenesi della malattia, nel modello sperimentale classico della SM (l'encefalite allergica sperimentale) è possibile trasferire la malattia iniet-

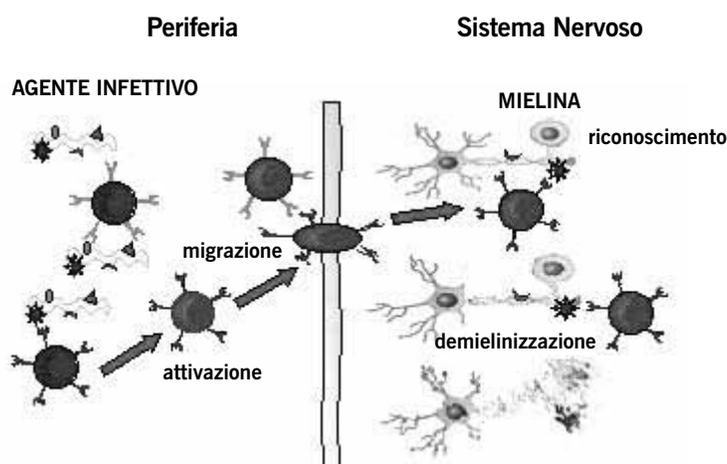
tando a un animale sano globuli bianchi (i linfociti) provenienti da un animale malato.

Il processo infiammatorio immuno-mediato è il risultato finale di una cascata di eventi che comincia con l'attivazione di alcune sottopopolazioni di linfociti, prosegue con il passaggio di tali linfociti attraverso i vasi cerebrali e con il reclutamento di altre cellule infiammatorie a livello del tessuto cerebrale, e si conclude con la distruzione del bersaglio di questa risposta auto-immunitaria, la mielina. Queste diverse fasi sono regolate e/o amplificate dalla produzione di numerosi mediatori solubili da parte delle cellule coinvolte nelle risposte immunitarie.

Ma come spiegare l'insorgenza della malattia? (Schema 1) L'ipotesi più accreditata suggerisce che, in soggetti geneticamente predisposti, una risposta immunitaria inizialmente volta all'eliminazione di un banale agente patogeno, virale o batterico, successivamente abbia come bersaglio anche tessuti dell'ospite che presentino somiglianze strutturali (mimetismo molecolare) con componenti virali o microbiche. In questo caso la risposta persisterebbe anche quando il virus o il batterio non sono più evidenziabili.

L'induzione di una risposta autoimmunitaria può anche avvenire attraverso meccanismi che non coinvolgono necessariamente un evento infet-

Schema 1 - L'insorgenza della malattia



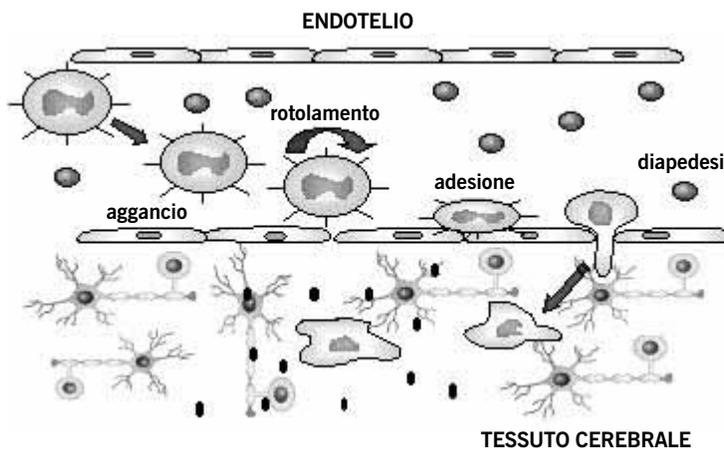
Alcune malattie autoimmuni si sviluppano in seguito a episodi infettivi. L'ipotesi del «mimetismo molecolare» suggerisce che alcuni agenti infettivi presentino strutture simili a quelle presenti sulle cellule dell'ospite. I linfociti che vengono attivati in seguito al riconoscimento di strutture microbiche possono attraversare la barriera ematoencefalica e aggredire il tessuto nervoso.

© A. Diamantini 2003

tivo. Negli ultimi anni molti ricercatori si sono concentrati sullo studio di una particolare classe di linfociti, chiamati *linfociti regolatori*, la cui funzione è di regolare e di sopprimere le risposte immunologiche autoreattive. Anche se non è ancora del tutto chiaro come queste cellule sopprimano le risposte immunitarie indesiderate, sappiamo che attraverso la produzione di sostanze solubili o attraverso il contatto con i linfociti attivati, i linfociti regolatori riescono a «spegnere» i linfociti attivati. È possibile che l'insorgenza di alcune malattie su base autoimmunitaria, come la SM, sia dovuta al malfunzionamento o alla mancanza di queste cellule: l'aggressione diretta contro i tessuti dell'ospite non potrebbe essere controllata e potrebbe quindi procedere fino a determinare i danni al tessuto e la comparsa dei sintomi clinici. Lo studio di queste cellule potrebbe aprire qualche spiraglio sulla comprensione dei meccanismi che regolano e bloccano le risposte immunitarie.

Esistono poi altre classi di linfociti che al contrario accendono e amplificano le risposte immunitarie. Tra queste vi sono linfociti che in seguito al riconoscimento di agenti infettivi rilasciano rapidamente sostanze ad azione proinfiammatoria in grado di attivare le cellule del sistema immunitario in maniera non specifica (attivazione policlonale) e metterle in grado di migrare attraverso i vasi nel sito infiammatorio aumentando il danno al tessuto.

Schema 2 - La migrazione dei linfociti attraverso il cervello



Per migrare attraverso i vasi all'interno del cervello i leucociti devono essere attivati e devono aderire saldamente alle cellule endoteliali. I meccanismi mediante i quali i leucociti attraversano la barriera ematoencefalica coinvolgono quindi interazioni adesive tra le cellule circolanti del sangue e le cellule dei vasi cerebrali, mediante le cosiddette «molecole di adesione». L'espressione delle molecole di adesione viene indotta e/o amplificata da sostanze solubili rilasciate dalle cellule infiammatorie

© A. Diamantini 2003

Nonostante che il cervello sia stato a lungo considerato un organo immunologicamente privilegiato, adesso sappiamo che anche alcune cellule residenti cerebrali sono in grado di iniziare, regolare e sostenere una risposta immunitaria, e sono perciò chiamate «immunocompetenti». Ad esempio, alcune cellule che rivestono le pareti dei vasi cerebrali sono in grado di stimolare i linfociti circolanti, determinarne l'attivazione e la conseguente migrazione nel cervello. Per contro, nel tessuto cerebrale esistono altre cellule che mediante la produzione di sostanze solubili regolano negativamente la risposta immunitaria, nel tentativo di circoscrivere la reazione infiammatoria. Le cellule nervose sono infatti molto delicate e hanno capacità minime di rigenerazione: la risposta infiammatoria, con i danni che inevitabilmente la accompagnano, può quindi avere conseguenze devastanti per l'individuo.

La migrazione dei linfociti all'interno del cervello (Schema 2) rappresenta un momento fondamentale nella patogenesi della malattia, perché è così che ha inizio l'attacco autoimmune, ed è noto che l'apparire di segni clinici e patologici di disfunzione del sistema nervoso centrale (SNC) correla con l'infiltrazione linfocitaria nel tessuto cerebrale.

I meccanismi molecolari che governano il reclutamento dei linfociti all'interno del tessuto nervoso sono oggetto di intensi studi, nel tentativo di fare luce sugli eventi iniziali del processo infiammatorio alla base dei sintomi neurologici. Grazie a sofisticate tecnologie è stato evidenziato il ruolo fondamentale di alcune molecole di adesione nel passaggio dei linfociti all'interno del sistema nervoso centrale: queste conoscenze offrono nuovi spunti per lo sviluppo di farmaci efficaci nelle patologie infiammatorie.

Fattori genetici nello scatenamento della malattia

Numerosi studi provano che al rischio di contrarre la SM contribuiscono fattori genetici.

Le prime ipotesi sulla componente genetica della SM nacquero dagli studi sulla distribuzione geografica della SM, i quali mostrarono che la malattia prevale nettamente nelle popolazioni di razza bianca. La distribuzione delle frequenze di malattia segue approssimativamente un gradiente decrescente dai poli all'equatore, con una disposizione così particolare che quando venne notata si suppose che essa fosse dovuta alla presenza di fattori legati all'ambiente. L'ipotesi di tali fattori includeva la presenza di differenti malattie virali, abitudini dietetiche, esposizione alla luce solare ed altri. Guardando più attentamente la mappa della distribuzione, si notò tuttavia che la maggiore differenza nelle frequenze si aveva fra popolazioni di razza diversa: gli africani e gli orientali hanno una frequenza di malattia estremamente più bassa rispetto alle popolazioni nord-europee. Fra la popolazione di razza bianca non tutti i paesi sono colpiti in uguale misura. I popoli nord-europei (scandinavi, inglesi, le popolazioni nord-americane di discendenza nord-europea) hanno una prevalenza di malattia molto più alta rispetto a belgi, olandesi, tedeschi, francesi, i quali hanno a loro volta una frequenza di SM più elevata rispetto a spagnoli, italiani, greci. Si suppose, perciò, che queste differenti prevalenze fossero fondamentalmente legate alla diversità nel patrimonio genetico delle varie popolazioni. Studi successivi effettivamente stabilirono che il rischio di ammalare di SM può essere aumentato da fattori di natura genetica.

Questo non significa che la SM sia una malattia genetica propriamente detta, quale, ad esempio, l'anemia mediterranea, il favismo o la distrofia muscolare. Nel caso delle malattie multifattoriali si parla infatti di «*rischio genetico*», cioè il contributo dei geni alla malattia è parziale e capace solo di determinare un aumento della probabilità di contrarre la malattia. Questo contributo è stato valutato intorno al 20%, valore che si è stabilito calcolando il rischio di ammalare nei fratelli di persone con SM. È stato visto infatti che il rischio di avere la SM per il fratello di un ammalato è circa 15-20 volte maggiore rispetto alle persone della stessa popolazione che non abbiano un fratello affetto, mentre i figli di una persona con SM hanno un rischio minore dei fratelli, circa la metà, che diviene ancora inferiore se l'ammalato è un uomo e il

figlio è di sesso maschile. Il rischio decresce ancora nei cugini primi, fino ad essere praticamente identico alla popolazione generale nei cugini secondi di una persona con SM. Questo dimostra chiaramente il ruolo giocato dai geni, dal momento che il rischio di malattia diminuisce in proporzione alla «diluzione» dei geni condivisi fra due persone. Esistono tuttavia famiglie nelle quali la malattia si presenta con una frequenza inusuale. Per quanto i motivi di questa particolare aggregazione familiare siano ancora sconosciuti, si può ipotizzare che in queste famiglie ci sia un «arricchimento» di geni di predisposizione tale che la componente genetica diventa superiore al classico 20%.

Sappiamo che i geni che conferiscono un aumentato rischio di ammalarsi di SM sono molti, secondo alcuni ricercatori almeno 10. Probabilmente questi geni sono situati su varie parti del genoma umano e si pensa che «lavorino» in maniera sinergica nel produrre sostanze che contribuiscono a suscitare la malattia.

Le ricerche rivolte a conoscere i geni implicati nella SM, molto numerose negli ultimi dieci anni, sono più complicate rispetto alle ricerche su malattie genetiche causate da un solo gene. In queste ultime generalmente il gene causante la malattia presenta delle anomalie (mutazioni) nella sua struttura, che si ripercuotono sul suo funzionamento, generando proteine inefficienti o dannose. Nel caso della SM, come in tutte le malattie multifattoriali, il gene (o, per meglio dire: i geni) implicato non è mutato, ma costituisce una variante normale. Molti geni hanno la caratteristica di presentare varianti individuali, dette forme alleliche, più o meno frequenti in determinate popolazioni. Queste varianti hanno la loro origine nella struttura e nella storia di un popolo. Il concetto può essere esemplificato dalla situazione della Sardegna. Quest'isola è un apparente paradosso alla regola del gradiente di prevalenza nord-sud. Nonostante la sua latitudine, in Sardegna la frequenza della malattia è pari a quella delle popolazioni nord-europee, circa 140 malati ogni 100.000 abitanti. L'eccezione è in parte spiegata dalla particolare struttura genetica dei sardi, i quali, pur avendo origini comuni a quelle degli altri europei, appartengono ad un ramo che si staccò precocemente dal primo gruppo di popolazioni che migrarono dal Caucaso per colonizzare l'Europa. La primitiva struttura genetica dei sardi si è mantenuta stabile nei secoli, sia per l'isolamento territoriale che per la presenza di malattie che hanno attuato una selezione nella popolazione (sopravvivenza di chi aveva un sistema immunitario adatto, morte degli altri). La selezione in base alla capacità di rispondere efficacemente ad agenti infettivi è legata proprio alle varianti alleliche: persone che possiedono varianti alleliche efficienti sopravvivono e generano altri indivi-

dui portatori delle stesse varianti. In questo modo nella popolazione sarda si è determinato un arricchimento di particolari varianti genetiche uniche al mondo. È possibile che l'elevata prevalenza di SM dei sardi risieda proprio nella particolare struttura genetica di questa popolazione, poiché anche se tali alleli sono stati un tempo «benefici» nella storia della popolazione, per mutate condizioni ambientali (forse scomparsa di agenti infettivi batterici e aumento di quelli virali) essi possono non essere più favorevoli per la salute e possono contribuire a generare malattie.

È stato visto che alcuni particolari alleli sono presenti più spesso nelle persone con SM che in soggetti senza la malattia. In questo caso si dice che un determinato allele è «associato» alla malattia. L'allele associato non è presente in tutti i malati né è assente nella popolazione sana: si tratta semplicemente di proporzioni. Inoltre, l'allele associato alla malattia non è «anormale» cioè mutato, come succede nelle malattie genetiche propriamente dette, né è esso stesso causa di malattia (chi ha l'allele può essere sano e chi non lo ha può comunque essere malato).

Infatti si parla non di alleli causanti la malattia ma di alleli di predisposizione. Per tale motivo la caratterizzazione genetica delle persone affette da SM o dei loro familiari non ha valore di test predittivo di malattia.

Le ricerche sui geni implicati nella SM sono state condotte con varie metodiche, tutte accomunate dal principio di cercare una differenza fra varianti geniche condivise dagli ammalati rispetto a quelle di persone non ammalate di SM. Queste differenze sono state studiate sull'intero genoma umano, ricercando geni condivisi da coppie di fratelli ammalati in percentuale maggiore rispetto a quanto atteso per un calcolo di probabilità. Le ricerche sull'intero genoma hanno stabilito che variazioni nella struttura di geni situati in tre regioni, sui cromosomi 6, 5 e 17, sono presenti maggiormente nelle persone con SM. La successiva tappa consiste nell'identificare quali dei molti geni che si trovano nelle regioni coinvolte abbiano un ruolo nella predisposizione alla SM.

Altri ricercatori studiano specifici geni (geni candidati) che si ritiene siano coinvolti nella malattia in base alle conoscenze sui meccanismi della malattia. Sia gli studi sull'intero genoma che quelli sui geni candidati hanno mostrato che i geni che regolano la risposta immunitaria giocano un ruolo importante nella SM. Questi geni si trovano in una regione del cromosoma 6 chiamata MHC, sigla inglese che indica il sistema maggiore di istocompatibilità. La regione MHC contiene un numero impressionante di geni, quasi tutti regolanti le risposte del sistema immunitario, inclusa la capacità di ri-

spondere ad agenti infettivi e di determinare il rigetto degli organi trapiantati. Il sistema MHC contiene geni strettamente collegati dal punto di vista funzionale, che formano il complesso HLA (sigla di «human leukocyte antigens»), e producono molecole che si trovano sulla superficie delle cellule del sistema immunitario. I geni del complesso HLA hanno ciascuno un vasto numero di alleli, vale a dire che esistono numerose varianti individuali dello stesso gene. Ogni allele HLA produce sostanze dette proteine, situate sulla superficie delle cellule immunitarie, che differiscono solo minimamente da altre proteine simili prodotte da alleli diversi. Queste differenze sono responsabili del modo con il quale le cellule del sistema immunitario possono reagire verso una sostanza estranea o, nel caso di risposta errata, di una sostanza ritenuta estranea.

Per spiegare il significato dell'associazione fra alleli HLA e SM, possiamo supporre che quel determinato allele associato alla SM sia più capace di altri di reagire con componenti della mielina che vengono considerati come sostanze estranee all'organismo e che sono capaci di scatenare la risposta delle cellule del sistema immunitario.

I geni HLA non sono gli unici implicati nella suscettibilità alla SM: sicuramente altri geni che producono sostanze importanti nella risposta infiammatoria e immunitaria agiscono insieme ad essi, costituendo un complesso di geni che orchestrano la risposta autoimmune. Questi geni producono sostanze, dette citochine, che regolano la risposta infiammatoria. È stato visto che geni dell'interferone gamma, del TGF- β (transforming growth factor) e interleuchina 4 possono essere associati alla malattia. Tuttavia, i dati non sono tutti concordi.

Altri studi si stanno recentemente orientando su geni capaci di modificare l'andamento della malattia. Sappiamo che la progressione della malattia varia molto da persona a persona e che la disabilità caratteristica della SM può intervenire in tempi molto variabili. La ricerca su geni che agiscono sui meccanismi di progressione della malattia ha mostrato che un allele del gene APO-E è verosimilmente responsabile di un decorso più grave. Poiché il gene APO-E stimola la produzione di fattori di sopravvivenza delle cellule nervose, questi studi nel futuro potrebbero avere importanti implicazioni terapeutiche.

Comprendere il meccanismo attraverso il quale gli alleli predisponenti alla SM sono capaci di scatenare la risposta contro la mielina o di modificare il decorso della malattia è lo scopo degli studi genetici, col fine ultimo non solo di conoscere meglio i meccanismi della SM, ma soprattutto di trovare nuove armi terapeutiche in grado di modificare la risposta autoimmune e di prevenire o rallentare la disabilità.

Fattori ambientali coinvolti nell'insorgenza della malattia

Fino dalle prime descrizioni della sclerosi multipla (SM) si è sospettato che fattori infettivi potessero essere all'origine della malattia (Charcot 1868).

La descrizione di focolai o «cluster» di SM a partire da quello dell'Islanda e delle isole Faroe avvenuti subito dopo la seconda guerra mondiale, fino alle più recenti «epidemie» segnalate nella regione canadese dell'Alberta e della Sardegna, ha fatto pensare che l'esposizione ad un fattore ambientale, possibilmente di tipo trasmissibile, possa indurre l'insorgenza della malattia. Anche l'osservazione che soggetti che emigrano prima dell'età di 20 anni da un'area a basso rischio a una ad alto rischio di SM tendono ad acquisire il rischio della popolazione presso cui emigrano, ha rafforzato l'ipotesi di un fattore ambientale che agisce precocemente nella vita di un individuo destinato ad ammalarsi. E' inoltre ben nota l'esistenza di un gradiente di latitudine, per cui la incidenza della SM aumenta allontanandosi dall'equatore; infatti come regola generale, seppur con le dovute eccezioni, le popolazioni che vivono in paesi nordici presentano un rischio di malattia superiore a quello presente nei paesi del sud del mondo. Se poi si vuole discriminare nell'intreccio fattori genetici-fattori ambientali quale sia quello preponderante, studi su popolazioni australiane hanno evidenziato che individui con comune base genetica ammalano diversamente in regioni a clima e latitudine differente. Basandosi sulle evidenze a tutt'oggi disponibili appare quindi probabile che la SM sia una malattia a genesi multifattoriale, a cui contribuiscono fattori di esposizione ambientale che agiscono su un assetto genetico predisponente.

Altri fattori ambientali come il tipo di alimentazione, il lavoro svolto e l'ambiente sociale dei soggetti affetti da SM sono stati indagati, ma non sembrano influenzare la comparsa della malattia.

L'osservazione clinica che spesso infezioni virali banali specialmente delle vie aeree superiori si accompagnano a ricadute di malattia ha fatto pensare che uno o più agenti virali possano avere un ruolo nella patogenesi della malattia. Numerosi agenti sono stati indagati sulla scorta di questa osservazione, inizialmente il virus del morbillo e quelli di molte altre malattie infettive dell'età infantile, successivamente i retrovirus appartenenti alla famiglia degli HTLV, gli Herpes virus, tra cui principalmente l'Epstein-Barr e lo Human Herpes-6 e più generalmente tutti i virus provvisti di tropismo verso il siste-

ma nervoso centrale in grado di causare demielinizzazione. Recentemente anche la *Chlamydia Pneumoniae* è stata associata alla presenza di malattia, con risultati non univoci nei vari studi. I meccanismi d'azione con cui i virus possono essere coinvolti nelle manifestazioni della malattia sono diversi; si può ipotizzare un'azione diretta del virus che, passata la barriera ematoencefalica, si localizza nella cellula nervosa dove resta allo stato di latenza, riattivandosi saltuariamente in occasione di depressioni immunitarie e provocando ricadute di malattia e danni alla mielina. Un altro possibile meccanismo è quello della mimesi molecolare per cui antigeni comuni al virus e alla proteina basica della mielina susciterebbero la produzione di anticorpi che, inizialmente diretti verso il virus, successivamente agirebbero contro la mielina stessa. A loro volta i prodotti di degradazione della mielina provocano la formazione di anticorpi autoreattivi contro la mielina stessa e in questo modo il processo di demielinizzazione proseguirebbe autoalimentandosi.

Nonostante la determinazione di un tasso di anticorpi contro i più comuni virus, più elevato nel siero e nel liquor dei pazienti con SM che nei soggetti sani, e la presenza di materiale genomico di alcuni agenti infettivi negli stessi materiali biologici, *nessun virus è stato individuato con sicurezza quale agente eziologico della malattia.*

Attualmente si ritiene che non vi sia un virus specifico in grado di causare la malattia, ma che diversi agenti infettivi, in particolari circostanze, possano dare inizio a quella cascata di eventi immunologici che portano alla formazione della placca di demielinizzazione e alle manifestazioni cliniche di malattia. Quindi il meccanismo d'azione attraverso cui agenti infettivi possono agire nella genesi della malattia non è diretto, ma mediato attraverso il coinvolgimento e la disregolazione del sistema immunitario. Nonostante i molti punti ancora da chiarire sul ruolo dei virus nella SM è però certo che non vi è trasmissibilità da soggetto malato a soggetto sano.

La progressione del danno e la riparazione

L'evento infiammatorio autoimmune come lo abbiamo finora descritto, può rimanere isolato, come si verifica ad esempio in alcuni casi di «*neurite ottica*», e non recidivare per il prevalere dei meccanismi di controllo inibitorio dello stesso sistema immunitario. In altri casi il sistema nervoso centrale viene colonizzato da cloni cellulari autoreattivi, e la malattia recidiva, si cronicizza e progredisce, configurando il quadro clinico classico della sclerosi multipla.

È ormai acquisito che nella maggior parte dei casi la malattia ha una prima fase infiammatoria, caratterizzata da ricadute e remissioni, ed una seconda fase di continuo peggioramento.

Quest'ultima presenta un'attività infiammatoria molto meno intensa rispetto alla fase iniziale ed è invece caratterizzata dalla perdita progressiva degli elementi neuronali, le cellule nervose; perdita che costituisce la causa principale della disabilità nei pazienti con SM.

Il dato più rilevante emerso di recente è il riconoscimento che i meccanismi implicati nella distruzione della mielina possono essere eterogenei e differire da un malato all'altro.

In altre parole, la cascata di eventi che parte dall'attivazione delle cellule del sistema immunitario per arrivare a produrre il processo infiammatorio non si svolge sempre allo stesso modo e con gli stessi protagonisti, tra gli elementi immunologici. Tra i meccanismi che appaiono più specificamente coinvolti nella demielinizzazione ricordiamo: I) fagocitosi della mielina da parte di cellule macrofagiche, con il coinvolgimento di anticorpi autoreattivi e complemento; II) distruzione della mielina e/o degli oligodendrociti ad opera di linfociti T; e III) suscettibilità degli oligodendrociti a fattori tossici presenti nel sito di infiammazione. Non viene tuttavia esclusa la possibilità che altri meccanismi, come una sofferenza primaria degli oligodendrociti (forse provocata da stress metabolici o infezioni) ed eventi ischemici conseguenti all'infiammazione contribuiscano alla demielinizzazione.

Ma abbiamo visto che nella progressione della malattia è soprattutto la fibra nervosa sottostante alla mielina a subire il danno, arrivando alla perdita dell'assone e poi della cellula nervosa.

È molto probabile che l'assone denudato della sua guaina mielinica,

danneggiato dagli insulti infiammatori, non riesca più a sopravvivere ed inizi un processo di progressiva degenerazione.

Infatti la SM dopo 15-20 anni dall'esordio assume un decorso simile a quello di altre malattie degenerative del sistema nervoso, con sofferenza degli assoni più lunghi che devono raggiungere la parte più caudale del midollo spinale e da cui dipende la motilità agli arti inferiori, che quasi invariabilmente sono più colpiti degli arti superiori.

Riguardo a questa *degenerazione assonale*, alcuni studi inducono a ritenere che sia la stessa infiammazione a innescare la sequenza di eventi che provocano le alterazioni delle fibre nervose; secondo altri autori, la perdita degli assoni sarebbe la conseguenza della perdita di mielina e di oligodendrociti, che in condizioni normali forniscono i segnali necessari per il mantenimento dell'attività elettrica e per la sopravvivenza dei neuroni. È inoltre possibile che le fibre demielinizzate siano più suscettibili all'azione tossica di prodotti dell'infiammazione e che inneschino dei processi da «cattivo adattamento», attraverso i quali si attua la loro degenerazione.

È infine probabile che tutti questi meccanismi degenerativi siano attivi, variamente rappresentati nelle diverse fasi della malattia.

Ma facciamo un passo indietro: torniamo alla prima fase del danno alla mielina, quando l'assone è denudato, ma ancora integro. Che cosa avviene subito dopo che si è formata una «placca» di demielinizzazione?

Il danno tende a ripararsi spontaneamente, almeno negli episodi iniziali della malattia. Tale riparazione avviene attraverso diversi meccanismi, come la spontanea riduzione e scomparsa dell'infiltrato infiammatorio, la rimielinizzazione, il reclutamento di vie nervose alternative e anche di altre aree di neuroni della corteccia cerebrale chiamate a vicariare la funzione colpita.

La *rimielinizzazione* è il processo attraverso il quale nuovi strati di mielina si formano intorno agli assoni demielinizzati e ne ripristinano la capacità di trasmettere l'impulso nervoso. Questo processo riparativo è tuttavia scarso nel sistema nervoso centrale e, nei pazienti con SM, appare limitato alle fasi iniziali della malattia.

Le evidenze disponibili indicano che la rimielinizzazione è sostenuta da precursori degli oligodendrociti presenti nelle lesioni di SM e che l'infiammazione è indispensabile per stimolare, all'interno della lesione stessa, la produzione di fattori che favoriscono il reclutamento e il differenziamento di tali precursori. Queste osservazioni inducono a riflettere sulla possibilità che l'impiego di farmaci anti-infiammatori nella terapia della SM ostacoli la rimielinizzazione e, a livello sperimentale, sono di stimolo per l'identificazio-

ne dei meccanismi infiammatori più specificamente, se non esclusivamente, implicati nei processi riparativi. Uno studio recente suggerisce che, contrariamente a quanto sostenuto per lungo tempo, l'inadeguatezza del processo di rimielinizzazione nelle lesioni croniche di SM non vada attribuita all'assenza di progenitori degli oligodendrociti o alla loro incapacità di generare mielina, ma piuttosto alla scarsa ricettività degli assoni. Oggi si è più propensi a ritenere che la mancata rimielinizzazione nella SM sia il risultato di una combinazione di eventi, quali, da un lato, l'assenza di segnali che promuovono la rimielinizzazione e, dall'altro, la presenza di fattori repulsivi espressi dai neuroni demielinizzati e/o dagli astrociti. Quest'ultimi, cellule che nel tessuto nervoso normale hanno importanti funzioni accessorie, proliferando a seguito di stimoli patologici tendono a formare una vera e propria cicatrice gliale, simile a quella dei tessuti cutanei, che ostacola attivamente la rimielinizzazione.

La ricerca è oggi fortemente impegnata a definire le strategie più adatte a promuovere la rimielinizzazione. In linea di principio, la rimielinizzazione degli assoni può essere stimolata promovendo i processi endogeni di rimielinizzazione oppure trapiantando cellule in grado di produrre mielina. Negli ultimi anni, la ricerca neurobiologica ha conseguito importanti risultati nella identificazione dei fattori di crescita che inducono l'espansione e il differenziamento degli oligodendrociti e, almeno in alcuni casi, nel dimostrarne l'efficacia nel promuovere i processi di rimielinizzazione in modelli sperimentali. Tuttavia, considerato che le lesioni della SM sono dislocate in siti differenti del sistema nervoso centrale, rimane ancora da definire se sia possibile stimolare l'espansione e indirizzare la migrazione di progenitori degli oligodendrociti all'interno di aree multiple di demielinizzazione. Rimane inoltre da verificare se anche gli oligodendrociti umani rispondono ai fattori di crescita attivi sulle cellule di roditore sino ad oggi impiegate nella ricerca. Per quanto riguarda l'uso dei trapianti, numerosi studi hanno dimostrato che diversi tipi di cellule (progenitori degli oligodendrociti, cellule gliali olfattorie, e cellule di Schwann che producono mielina nel sistema nervoso periferico) sono in grado di ricostituire la mielina danneggiata dopo inoculazione nel cervello di animali da esperimento. In un numero più limitato di studi è stata anche dimostrata la capacità delle cellule trapiantate di ridurre i deficit neurologici provocati dalla demielinizzazione. Grande attenzione è inoltre rivolta alla possibilità di utilizzare cellule staminali, in particolare quelle derivate dall'organismo adulto e dal midollo osseo, per ricostituire il pool di progenitori degli oligodendrociti implicati nella rimielinizzazione.

Un recente studio italiano ha dimostrato la possibilità di far produrre nuova mielina a cellule staminali neurali trapiantate nel tessuto nervoso di topi affetti dalla forma sperimentale di SM.

Per quanto riguarda la *protezione dell'assone*, l'osservazione che il danno assonale può essere presente già nelle fasi iniziali della SM, insieme alla possibilità che il deficit di rimielinizzazione sia almeno in parte imputabile alla presenza di assoni danneggiati, sottolinea la necessità di sviluppare strategie mirate a proteggere l'assone dalla degenerazione e a stimolarne il recupero funzionale. Anche in questo caso, il potenziale terapeutico di fattori di crescita con attività neuroprotettiva viene considerato con grande attenzione, ma i tempi e le vie di somministrazione più appropriati devono ancora essere definiti. Inoltre, è oggi chiaro che gli assoni possiedono una eccezionale capacità di adattamento e che, attraverso l'inserzione e la ridistribuzione di nuovi canali ionici sulla loro superficie, sono in grado di ripristinare la conduzione nervosa in seguito a episodi acuti di demielinizzazione. Diversi aspetti della plasticità assonale devono ancora essere studiati e caratterizzati a livello molecolare e potrebbero avere importanti implicazioni terapeutiche. E' inoltre auspicabile che la ricerca proceda nella individuazione di molecole che stimolano la ricrescita degli assoni danneggiati e la ricostruzione delle connessioni sinaptiche. A questo proposito, gli studi che hanno come obiettivo la rigenerazione degli assoni dopo eventi traumatici (per es., lesioni del midollo spinale) potrebbero fornire indicazioni importanti per promuovere la rigenerazione assonale nella SM.

Come facciamo diagnosi e monitoraggio

Negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli progressi nell'ambito delle conoscenze sulla SM ed un ruolo fondamentale è stato sicuramente svolto dalla risonanza magnetica (RM). Essa attualmente è determinante non soltanto nel processo diagnostico, ma anche nella definizione prognostica, cioè nella previsione del decorso della malattia, e nel monitoraggio terapeutico, ossia nella valutazione degli effetti delle terapie.

I criteri diagnostici della SM utilizzati prima dell'avvento della RM si basavano principalmente sulla clinica, gli esami neurofisiologici e sull'esame del liquor.

La diagnosi di SM perciò è stata fino a ieri fondamentalmente clinica. I criteri diagnostici essenziali prevedevano l'evidenza di sintomi e segni di interessamento del sistema nervoso centrale (SNC) non riferibili ad un unico focus lesionale (*disseminazione spaziale*), con comparsa in tempi successivi (*disseminazione temporale*). Tuttavia il pieno rispetto di tali requisiti clinici portava a formulare diagnosi definitiva di SM anche dopo anni dall'esordio della sintomatologia.

I progressi compiuti nell'ambito tecnologico con lo sviluppo delle metodiche di RM, applicate dagli anni '80, che hanno incrementato la sensibilità nel rileva-

re le lesioni della SM e la recente scoperta di terapie in grado di rallentare la progressione della malattia, hanno reso necessaria un'integrazione del percorso diagnostico, portando nel 2001 alla formulazione di nuovi criteri detti «di McDonald». Essi nascono essenzialmente dall'esigenza da un lato di semplificare il processo diagnostico e dall'altro di formulare il più rapidamente possibile la diagnosi di SM, anche laddove essa non sia supportata dall'evidenza clinica di una disseminazione nello spazio e nel tempo.

Una volta formulata la diagnosi, grande è sempre stata la difficoltà del medico di fronte alla persona con SM nel fornire informazioni rispetto alla possibile evoluzione della malattia. Le ricerche degli ultimi anni hanno in qualche modo cercato di rispondere ai vari quesiti che i neodiagnosticati pongono per conoscere la malattia e soprattutto per essere in grado di programmare il proprio futuro.

Studi prospettici hanno dimostrato che la RM è l'indicatore prognostico più affidabile tra quelli presi in considerazione. Essa si è rivelata uno strumento fondamentale per lo studio delle prime fasi della malattia, permettendo di individuare, tra i pazienti con primo episodio clinico suggestivo di sclerosi multipla, quelli ad alto rischio di conversione verso la forma definita di malattia.

Le tecniche di neuroimaging: strumenti di diagnosi e monitoraggio

I criteri di diagnosi

La *disseminazione temporo-spaziale*, caratteristica della malattia, rimane il cardine per la diagnosi, ma la differenza rispetto al passato sta nel fatto che utilizzando la RM essa può essere rilevata anche in presenza di un singolo episodio clinico. Infatti, nei nuovi criteri vengono stabiliti i requisiti di disseminazione spaziale e temporale avvalendosi delle informazioni rilevabili dalle immagini della RM.

I nuovi requisiti di RM prevedono un profilo neuroradiologico caratterizzato da:

- 1 lesione captante gadolinio o 9 lesioni iperintense in T2
- almeno 1 lesione infratentoriale
- almeno 1 lesione juxtacorticale
- almeno 3 lesioni periventricolari

Nelle nuove linee guida diagnostiche il criterio di *disseminazione spaziale* è dimostrato quando vengono soddisfatti almeno 3 dei 4 requisiti sopra indicati.

Il criterio di *disseminazione temporale* è soddisfatto, invece, con il riscontro di una nuova *lesione attiva* (cioè captante *gadolinio*, il mezzo di contrasto) con una RM eseguita a distanza di 3 mesi da quella in occasione del primo episodio. È importante, tuttavia, che tale lesione sia localizzata in un'area differente da quella ritenuta responsabile del primo attacco. In alternativa, qualora l'esame di RM eseguito a 3 mesi di distanza da quello iniziale non fosse in grado di rilevare la presenza di una nuova lesione attiva, gli esperti suggeriscono di ripetere un'ulteriore esame di RM dopo ulteriori 3 mesi. Il riscontro, in quest'ultimo esame, di una nuova lesione attiva oppure la presenza di una nuova lesione (non captante gadolinio) costituiscono un'evidenza della disseminazione temporale e permettono quindi di porre precocemente diagnosi di SM, anche in assenza di un secondo episodio sintomatico.

Ruolo prognostico e di monitoraggio

Possiamo dire che il grande sforzo fatto negli ultimi anni da parte delle istituzioni, delle associazioni e dei ricercatori nel promuovere lo sviluppo di nuo-

ve tecniche e metodologie investigative, ha fornito gli strumenti per dare, almeno in parte, risposte ad alcuni dei quesiti che pone normalmente una persona appena le viene comunicata la diagnosi di SM:

- Di fronte al primo episodio clinico è possibile predire il rischio di conversione alla SM definita ed il rischio di accumulo di disabilità clinica?
- Di fronte ad una diagnosi di SM definita ci sono gli strumenti per predire l'evoluzione clinica a medio-lungo termine e quindi orientare nelle strategie terapeutiche?
- I parametri di RM correlano con la disabilità?

Il ruolo della RM di fronte al primo episodio suggestivo di SM

Studi sulla storia naturale del primo episodio hanno permesso di evidenziare che la presenza/assenza di lesioni alla RM si riveli predittiva nei confronti della conversione a forma definita di malattia. Un lavoro di recente pubblicazione, compiuto su pazienti con sindrome clinica isolata suggestiva di SM, seguiti per 14 anni dopo il primo episodio clinico, mostra una percentuale di conversione dell'88% nel sottogruppo di pazienti con RM positiva all'esordio, a fronte di una percentuale del 19% nel sottogruppo con RM negativa. Inoltre, anche il numero delle lesioni demielinizzanti all'esordio sembra avere carattere predittivo. In particolare, quattro o più lesioni sono associate con una probabilità maggiore di progressione della malattia conclamata e con lo sviluppo di una disabilità più grave.

Un altro parametro di RM utile nel predire il decorso clinico della malattia è il volume totale delle lesioni calcolato su determinate sequenze (pesate in T2). Infatti un maggior carico lesionale alla presentazione del primo sintomo è associato ad una probabilità del 90% di sviluppare una SM clinicamente definita, a un maggior incremento del carico lesionale negli anni successivi e all'accumulo di una più severa disabilità clinica.

Da quanto sopra esposto, emerge chiaramente come la corretta valutazione della RM possa darci fin dall'inizio della malattia indicazioni sulla sua possibile evoluzione clinica aiutandoci da subito nell'impostazione di una più corretta strategia terapeutica.

Ruolo della RM nel monitoraggio dell'evoluzione della malattia già definita

Tradizionalmente per valutare l'evoluzione a breve-medio termine della SM è stato utilizzato il numero di lesioni encefaliche attive (cioè lesioni nuove o allargate sulle immagini T2 pesate, o lesioni captanti sulle immagini T1 pesate dopo somministrazione di mezzo di contrasto) su RM ottenute a cadenza

mensile. Questo tipo di monitoraggio si è rivelato 5-10 volte più sensibile rispetto alle ricadute cliniche nel rilevare l'attività della malattia in pazienti affetti da SM remittente e/o secondariamente progressiva. Infatti il monitoraggio del decorso naturale della malattia con esami seriati di RM eseguiti mensilmente con somministrazione di mezzo di contrasto, in pazienti con forma a ricadute-remissioni (RR), hanno mostrato che nel 75% dei malati con SMRR, sono evidenti una o più lesioni attive al mese, cosa che testimonia la persistenza di attività infiammatoria, seppur in assenza di sintomi clinici.

Inoltre alcune pubblicazioni suggeriscono una correlazione tra la presenza di lesioni attive alla RM ed il verificarsi di ricadute cliniche successive. Una recente metanalisi di studi compiuti con RM seriata in pazienti con forme RR e secondariamente progressiva ha evidenziato che il numero medio mensile di lesioni attive nell'arco di 6 mesi è in grado di predire il numero delle ricadute cliniche nell'anno successivo.

La misura tradizionalmente utilizzata per monitorare *l'evoluzione a lungo termine* della SM è la variazione del carico lesionale valutata su esami eseguiti annualmente. Tuttavia la correlazione tra disabilità clinica ed il volume del carico lesionale è risultata assai modesta. Numerose ipotesi sono state avanzate per spiegare tale paradosso, tra le quali rivestono particolare importanza la eterogeneità delle lesioni, il coinvolgimento della sostanza bianca apparentemente normale, il coinvolgimento del midollo spinale ed una riduzione delle capacità riadattative della corteccia nel limitare le conseguenze funzionali del danno strutturale sottocorticale. Le tecniche di RM convenzionali per la valutazione di questi aspetti presentano purtroppo notevoli limitazioni.

Recentemente lo sforzo dei ricercatori si è rivolto quindi allo sviluppo di nuove tecniche di RM dotate di una maggiore specificità patologica, con l'obiettivo di chiarire i processi anatomopatologici che intervengono nella formazione delle placche e nella loro evoluzione sia in senso degenerativo che riparativo; promettenti risultati sono stati ottenuti con la *Magnetization Transfer Imaging* (MTI), la *RM spettroscopica*, le *tecniche di diffusione*, e più recentemente la *RM funzionale*, che forniscono, in vivo, informazioni circa la severità del danno tessutale delle lesioni demielinizzanti e le loro capacità riparative.

Alcuni autori utilizzando *la tecnica di MTI* nella SM hanno sottolineato il suo valore come marker dell'integrità del tessuto cerebrale, in particolare della mielina. Una riduzione del Magnetization Transfer Ratio (MTR) sembra essere dovuta al danneggiamento della guaina mielinica.

Alcuni studi hanno evidenziato che il MTR della sostanza bianca apparentemente normale, in cui probabilmente risiedono microscopiche lesioni, è ridotto nei pazienti affetti da SM rispetto ai controlli normali. Inoltre, alcune delle lesioni demielinizzanti visibili sulle sequenze T2 pesate presentano un ridotto valore del MTR; alcune di queste presentano dei confini ben definiti, mentre altre presentano una zona periferica di transizione che si interpone tra il centro della lesione e la sostanza bianca apparentemente normale. Aggiungiamo che il MTR è risultato più basso nelle lesioni con potenziamento anulare rispetto a quelle con potenziamento omogeneo, più basso nelle lesioni ipointense in T1 («black holes») rispetto a quelle isointense, e più basso nelle placche acute che in quelle croniche. Quindi, la misurazione del MTR correla con l'entità del processo di demielinizzazione e fornisce informazioni sul meccanismo di riparazione delle placche.

Tali risultati sono stati confermati anche più recentemente attraverso l'applicazione delle tecniche di *diffusione*.

La spettroscopia è una tecnica di RM che permette la valutazione di vari metaboliti presenti nel tessuto cerebrale quali N-acetil aspartato (NAA), glutammato, creatina, colina, inositolo, lattato, lipidi. Lo spettro dei protoni in RM del cervello normale è costituito prevalentemente da NAA. L'NAA è contenuto prevalentemente all'interno dei neuroni; pertanto una sua riduzione suggerisce una perdita o disfunzione neuronale probabilmente associata a deficit irreversibile. Studi utilizzando la spettroscopia applicata alla RM (RMS) hanno dimostrato che nelle placche croniche è evidente una riduzione del marker neuronale N-acetil-aspartato, suggerendo la presenza di una compromissione assonale/neuronale, mentre nelle placche acute è riscontrabile un aumento del picco della colina, indicatore del processo infiammatorio sottostante. Nei pazienti con decorso di tipo RR la riduzione dell'N-acetil-aspartato è essenzialmente localizzata nelle aree lesionali, mentre nei pazienti con decorso di tipo secondariamente progressivo (SP) la riduzione è presente, anche a livello della sostanza bianca apparentemente normale, suggerendo un interessamento diffuso dell'encefalo, anche in sedi macroscopicamente non compromesse.

Le misure ottenute dalla RMS sono maggiormente correlate con la disabilità e con l'evoluzione della SM rispetto alle misure convenzionali di RM.

La RM funzionale si basa sulle diverse proprietà della emoglobina ossigenata e deossigenata. Risultati preliminari suggeriscono che in seguito ad una ricaduta con coinvolgimento del sistema motorio o visivo, c'è una perdita quasi totale di funzione nell'area corticale primaria corrispondente, seguita da un

recupero parziale o totale, con aumento delle attivazioni delle aree corticali che circondano l'area corticale primaria interessata.

Nell'attività di ricerca rivolta a studiare i cambiamenti funzionali che avvengono nel cervello di pazienti affetti da SM, una metodica di rilievo è anche la *Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)*.

Nell'uso di tale tecnica, vengono iniettati per via sistemica composti radiofarmaceutici marcati con un radionuclide in grado di emettere positroni come il CNO. Quando i positroni interagiscono con le sostanze presenti nell'organismo vengono annichiliti determinando l'emissione di radiazioni. La misurazione della radioattività fornisce un'immagine della distribuzione del composto radioattivo nell'organo analizzato. In particolare si può studiare il metabolismo cerebrale del glucosio, dell'ossigeno ed il flusso ematico regionale.

Recenti studi dimostrano che il metabolismo del glucosio, dell'ossigeno ed il flusso ematico cerebrale appaiono ridotti sia nella sostanza bianca che in quella grigia nei pazienti affetti da SM rispetto a controlli sani. Inoltre sono state trovate correlazioni tra il grado di metabolismo di glucosio e/o di ossigeno e il grado di deterioramento cognitivo così come variazioni regionali del metabolismo del glucosio sembrano correlare con il sintomo fatica in pazienti affetti da SM.

Sebbene molto interessante la PET presenta però alcune limitazioni legate alla complessità della metodica che ne riduce l'impiego nella routine clinica e nel monitoraggio dei trail clinici, restando al momento una valida alternativa, come si è detto, nella attività di ricerca.



Di quali cure disponiamo

La SM, pur in assenza di prove dirette, è quindi considerata una malattia autoimmune; di conseguenza, una serie di immunoterapie è stata vagliata nell'ultimo decennio portando alla recente disponibilità di diversi farmaci in grado di influenzare la storia naturale della malattia. Le immunoterapie possono essere distinte in due grandi categorie: immunosoppressive ed immunomodulanti. Alla prima categoria appartengono farmaci o procedure che, in maniera aspecifica, sopprimono o riducono globalmente tutte le risposte immunitarie, mentre alla seconda appartengono agenti con effetti specifici (soppressori o stimolanti) su determinati gradini della cascata immunitaria ritenuta responsabile della patogenesi della malattia.

Si tratta in questi casi di terapie studiate allo scopo di ridurre la portata dei meccanismi che, come abbiamo visto, conducono attraverso la reazione infiammatoria alla demielinizzazione e al danno assonale. In funzione di quanto si conosce di tali meccanismi, si sono sviluppati farmaci che realmente hanno modificato negli ultimi anni l'evoluzione della malattia, in molti casi frenandone la progressione, quindi ritardando o bloccando lo sviluppo di disabilità in tanti malati. Possiamo definire queste terapie patogenetiche, che incidono

cioè sulla modalità con cui si genera la malattia. Molto resta da fare in questo campo: per avere farmaci in grado di curare e possibilmente guarire tutte le persone con SM, qualunque sia la forma clinica.

Questa delle immunoterapie non è comunque l'unica trincea costruita contro il nemico: altrettanto importante nella vita quotidiana di tante persone affette da SM è il vasto capitolo delle terapie sintomatiche, termine con il quale si indica il trattamento delle conseguenze cliniche della malattia, ossia i sintomi.

Le persone con SM possono presentare un'ampia varietà di sintomi dovuta alla variabilità della localizzazione delle lesioni nel sistema nervoso centrale.

Benché il quadro clinico si presenti talora complesso, va ricordato che spesso disturbi diversi non si manifestano contemporaneamente, almeno nelle fasi iniziali di malattia. Attualmente sono disponibili numerosi farmaci mirati al trattamento dei sintomi tipici della SM, alcuni dei quali particolarmente comuni, quali l'astenia, la rigidità agli arti, i disturbi urinari. Nessuno di questi farmaci va inteso come una cura «per la SM», capace cioè di modificarne il decorso, ma esclusivamente «per i sintomi», per limitare il disagio indotto sul piano clinico.

Analogamente alle terapie sintomatiche farmacologiche sono oggi diventate risorse fondamentali le terapie riabilitative: da quelle motorie al supporto psicologico, dalla terapia occupazionale a quella cognitiva, tutte sono in grado di fornire un valido aiuto se correttamente integrate in una gestione necessariamente interdisciplinare della malattia.

Un efficace trattamento sintomatico e l'intervento riabilitativo assicura un notevole miglioramento nella qualità di vita delle persone affette da questa patologia.

La terapia immunomodulante e immunosoppressiva

Le immunoterapie possono essere distinte in due grandi categorie: immunosoppressive ed immunomodulanti. Alla prima categoria appartengono farmaci o procedure che, in maniera specifica, sopprimono o riducono globalmente tutte le risposte immunitarie, mentre alla seconda appartengono agenti con effetti specifici (soppressori o stimolanti) su determinati gradini della cascata immune ritenuta responsabile della patogenesi della malattia.

Terapie attuali approvate

I farmaci immunomodulanti attualmente in uso ed approvati in Italia dal Ministero Italiano della Salute per la cura della SM sono: entrambi i tipi (1a e 1b) di interferone beta (IFN- β) ed il glatiramer acetato (copolimero 1) per le forme a decorso recidivante remittente (RR) e l'interferone beta 1b per le forme secondariamente progressive (SP).

L'unica terapia immunosoppressiva approvata con indicazione nelle forme RR «aggressive transizionali» e SP «con ricadute frequenti durante la progressione» è rappresentata dal mitoxantrone.

Formulazioni e dosaggi

Esistono differenti formulazioni e dosaggi di interferone beta: l'interferone beta 1a è una proteina ricombinante ottenuta da cellule di mammiferi, è glicosilata ed ha una sequenza identica a quella degli interferone beta naturali. È disponibile in una somministrazione da 30 μg settimanali per via intramuscolare o al dosaggio di 22 o 44 μg tre volte la settimana per via sottocutanea. L'interferone beta 1b non è glicosilato, è prodotto da colture di cellule batteriche, non ha la metionina all'N terminale ed ha una sostituzione della serina al posto della cisteina in posizione 17 della sequenza amminoacidica. Ha una attività corrispondente a circa il 10% di quella dell'interferone beta 1a e viene utilizzato per via sottocutanea a giorni alterni al dosaggio di 250 μg .

Il glatiramer acetato è una miscela di copolimeri formati da 4 amminoacidi, L-alanina, L-acido glutamico, L-lisina e L-tirosina, utilizzata alla dose di 20 mg al giorno per via sottocutanea.

Il mitoxantrone è un potente agente chemioterapico con effetti citotossici ed immunosoppressori. È utilizzato endovena a dosi variabili da 5 mg/m^2 a 12 mg/m^2 , con frequenza da mensile a trimestrale.

Prove di efficacia

Interferoni beta

I risultati dei primi tre studi clinici randomizzati, controllati con placebo e in doppio cieco di classe I (di qualità scientifica tale da non richiedere ulteriori conferme) condotti negli anni '90 su *pazienti con decorso RR*, hanno dimostrato che sia l'IFN-b 1b, somministrato sottocute alla dose di 750 µg /settimana, che l'IFN-b 1a, somministrato per via intramuscolare alla dose di 30µg/settimana o per via sottocutanea alla dose di 66 o 132 µg /settimana, *riducono, in media del 30%, la frequenza delle ricadute* ed il numero di lesioni attive rilevabili alla risonanza magnetica per immagini (RM). L'insieme degli studi effettuati in seguito ha permesso di evidenziare un certo incremento di efficacia con la dose e la frequenza di somministrazione sugli stessi parametri.

Più debole è l'evidenza che gli stessi studi portano a favore di un effetto significativo degli interferoni sul rallentamento della progressione della disabilità; più probabilmente l'effetto osservato in alcuni degli studi potrebbe essere dovuto al mancato o ridotto accumularsi della disabilità residua delle singole ricadute, piuttosto che ad una reale efficacia sulla progressione cronica della malattia.

In accordo con questa osservazione sono i risultati delle sperimentazioni cliniche effettuate in *pazienti con decorso SP* di malattia. Questi studi indicano che l'IFN-b, pur mantenendo una significativa efficacia nel ridurre l'attività residua di malattia, ha effetti marginali sull'accumulo di disabilità. Ci sono varie possibili spiegazioni di questa variabilità di risposta secondo le fasi di malattia, ma nessuna è supportata da prove decisive. Resta comunque il fatto che l'insieme dei dati disponibili indica l'opportunità di anticipare il più possibile il trattamento.

A supporto di questo concetto sono i risultati di due recenti studi di classe I che dimostrano che il trattamento con l'IFN-b 1a alla dose di 22 o 30 µg settimanali, somministrato per via i.m. o sottocutanea a *pazienti al primo episodio clinico mono o plurisintomatico e con RM suggestiva di demielinizzazione subclinica encefalica*, è in grado di ritardare la conversione da forma «sospetta» a «clinicamente definita» di SM ovvero di ridurre (del 25-44%) la possibilità di sviluppare un secondo episodio clinico. Non è però ancora possibile trarre delle conclusioni circa l'effetto di una terapia precoce sulla prognosi a lungo termine.

Glatiramer acetato (copolimero 1)

Due studi di classe I hanno dimostrato l'efficacia del glatiramer acetato alle dosi giornaliere di 20 mg sottocute nelle *forme a decorso RR* di SM. La dimensione degli effetti sull'attività clinica è simile a quella degli interferoni beta (riduzione del-

le ricadute del 29%), mentre quella osservata sull'attività di RM è inferiore, in ogni caso, per il diverso meccanismo d'azione, l'efficacia si esprime appieno solo dopo 3-6 mesi di trattamento. Studi più recenti, basati su osservazioni cliniche per periodi più prolungati dei tre anni, hanno dimostrato che l'effetto sulla riduzione delle ricadute si mantiene e può aumentare negli anni ed in una percentuale di pazienti è anche lecito attendersi una stabilizzazione della disabilità.

Il profilo di sicurezza, come per gli interferoni, è buono; l'unico svantaggio è la somministrazione giornaliera per via sottocutanea. Non vi sono dati sufficienti per giudicare l'efficacia del farmaco nelle forme SP della malattia e il farmaco non è stato testato nelle forme all'esordio.

Mitoxantrone

Due studi pubblicati di classe II e III (di qualità scientifica tale da richiedere ulteriori conferme dei risultati) ed uno studio di classe I, non ancora pubblicato, hanno dimostrato che il mitoxantrone, somministrato endovena a dosi variabili da 5 mg/m² a 12 mg/m², con frequenza mensile o trimestrale, in pazienti con *forme aggressive di decorso RR, o con decorso SP con frequenti ricadute durante la progressione*, è in grado di ridurre il numero di ricadute e di lesioni attive alla RM, di ritardare l'accumulo di disabilità e del carico lesionale misurato alla RM. L'uso di questo trattamento è, però, limitato dalla cardiotossicità che impedisce di oltrepassare dosi cumulative di 140/mg/m². La durata dell'effetto clinico è limitata nel tempo. Potrebbe essere indicato un suo impiego in associazione a farmaci immunomodulanti.

Terapie attuali non approvate

Un numero di farmaci immunosoppressori, non ancora approvati dal Ministero della Salute in quanto la loro efficacia non è stata finora dimostrata con studi scientificamente adeguati, sono utilizzati come seconda scelta in caso di fallimento di risposta o di impossibilità d'uso (per es. effetti collaterali) dei farmaci approvati.

Azatioprina

Immunosoppressore orale, inibitore della sintesi delle purine, utilizzato dalla metà degli anni '60 nella SM. Una larga meta-analisi degli studi più rilevanti, pubblicati sulla azatioprina nella SM, ha evidenziato che il suo uso aumenta in maniera significativa la probabilità di rimanere libero da ricadute a distanza di 1,2 e 3 anni dall'inizio della terapia, pur con nessun beneficio significativo sulla disabilità. Dati preliminari suggeriscono la possibilità che l'azatioprina abbia anche qualche attività sui parametri di RM.

Ciclofosfamide

Agente alchilante con potenti effetti citotossici ed immunosoppressivi. Sulla base di studi di classe I, il trattamento endovenoso con ciclofosfamide, con bolo di induzione seguito da richiami mensili, sembra avere una modesta efficacia nel rallentare la progressione della disabilità soprattutto in individui giovani con *forme SP*. Ben documentata, invece, la sua tossicità di medio-alto grado. Il suo uso, pertanto, va riservato a casi con forme particolarmente aggressive che non abbiano risposto ad altri trattamenti (mitoxantrone).

Metotrexato

Inibitore della sintesi di RNA e DNA. Un unico studio condotto su forme SP e primarie progressive di SM ha dimostrato che il metotrexato alla dose orale di 7,5 mg/settimana ha un modesto effetto benefico nei riguardi dell'attività motoria degli arti superiori, ma nessun effetto sui deficit stabilizzati di deambulazione. L'utilizzo di dosi più elevate, quali quelle somministrate a pazienti con artrite reumatoide (12,5 mg/settimana), è attualmente in corso di valutazione.

Trapianto autologo midollo osseo/cellule staminali ematopoietiche

Allo stato attuale non esistono, al di là di singole esperienze di casi clinici, evidenze derivanti da studi di classe I sulla reale efficacia di una immunosoppressione intensa seguita da trapianto autologo di cellule staminali. La alta mortalità (variabile dal 7% all' 1% nelle varie casistiche) limita il suo uso come approccio terapeutico a casi estremamente severi di terza linea, cioè dopo il fallimento di terapie immunomodulanti ed immunosoppressive tradizionali.

Tutte le persone con una diagnosi di SM definita sono potenziali candidati al trattamento con farmaci immunomodulanti o immunosoppressori. La dimostrazione dell'importanza di un trattamento precoce, ha portato, inoltre, alla formulazione di nuovi criteri di diagnosi che permettono, con un appropriato uso delle informazioni derivanti dalla RM, di individuare già dopo tre mesi dall'esordio clinico la disseminazione spaziale e temporale della malattia necessarie per la certezza diagnostica. La decisione di iniziare un trattamento immunomodulante o immunosoppressivo e la scelta del trattamento devono, comunque, essere guidate da un'attenta valutazione di tutti i dati clinici e strumentali disponibili da parte di neurologi esperti operanti in Centri specializzati nella diagnosi e cura della SM.

La terapia sintomatica

Le persone con SM presentano molti sintomi neurologici che dipendono dalla localizzazione delle lesioni nel sistema nervoso centrale. Con il termine di terapia sintomatica si fa riferimento al trattamento dei sintomi clinici della malattia quali la spasticità, l'astenia (fatica), il dolore, i disturbi urinari, il tremore. La frequenza dei diversi sintomi aumenta in genere con la gravità e la durata della malattia anche se per alcuni, come la fatica o il dolore, tale correlazione non sembra sussistere. Si può ragionevolmente stimare che almeno il 90% dei soggetti con SM lamenti uno dei sintomi sopra citati e che in molti casi essi siano tra loro associati.

È facile immaginare, perciò, quanto sia importante nella vita quotidiana delle persone con SM tenere sotto controllo tutta la gamma dei disturbi.

Fatica

Rappresenta il sintomo più frequente della malattia essendo presente in almeno il 90% dei soggetti con SM. Non è correlato con la gravità e la durata della malattia. Rappresenta la prima causa dell'abbandono del posto di lavoro. Questo sintomo è estremamente subdolo: è una sensazione sia fisica che psichica, già presente al risveglio, distinta dalla affaticabilità, spesso peggiorata dalle elevate temperature. La causa non è nota ma si ipotizza essere correlata sia a meccanismi cortico-sottocorticali che a componenti periferiche muscolari.

Non vi sono, attualmente, terapie mediche soddisfacenti

Spasticità

Rappresenta una eccessiva ed involontaria contrazione muscolare che determina un aumento del tono muscolare tale da provocare incapacità a muovere i singoli segmenti corporei. È causata da una lesione a qualsiasi livello del SNC, che determini uno sbilanciamento tra le vie motorie inibitorie ed eccitatorie che agiscono a livello del midollo.

È presente in circa il 70% dei malati, è pressoché costante nelle fasi avanzate della malattia, e colpisce in genere gli arti inferiori. Si associa spesso a spasmi e diminuzione della forza. Rappresenta uno dei sintomi più disabilitanti in quanto determina dolore, difficoltà nel nursing, alterazioni nella mobilità.

Atassia

Caratterizzata da incoordinazione dei movimenti, interessa sia gli arti che il tronco e si associa spesso al tremore. Rappresenta il sintomo più invalidante di questa malattia.

E' presente, a vari livelli, in circa il 70% dei soggetti con SM, ed è dovuta ad un danno a carico del cervelletto e delle sue connessioni con la corteccia cerebrale e altre stazioni nervose coinvolte nel controllo del movimento.

Non vi sono, ad ora, terapie mediche e strategie riabilitative in grado di controllare tale disturbo.

Disturbi urinari

La minzione è una funzione con componenti sia riflesse che volontarie. L'urina si accumula gradualmente nella vescica fino a raggiungere un livello tale da innescare un riflesso che determina la contrazione del muscolo che riveste la vescica ed il rilasciamento del muscolo sfintere che la chiude. Questo riflesso avviene a livello midollare ed è controllato da vie che originano nella corteccia cerebrale. Nella SM si possono verificare, in rapporto alla sede delle lesioni, diversi quadri clinici quali l'incontinenza, l'urgenza, la dissinergia, la ritenzione, che sono presenti, nel decorso della malattia, in almeno il 90% dei soggetti. Questi sintomi hanno un elevato impatto psicologico e sociale e spesso si associano ad alterazioni della funzione gastroenterica e sessuale.

Dolore

Sintomo per molto tempo ritenuto raro nella SM, in realtà nelle sue diverse forme interessa circa il 50% dei soggetti.

Vi sono differenti sindromi dolorose sia neuropatiche, ossia dovute a un danno diretto delle vie nervose (come la nevralgia del trigemino e le disestesie dolorose agli arti inferiori), che di natura somatica, come ad esempio le rachialgie, frequenti in soggetti con disturbi della deambulazione.

Deficit cognitivi

Rappresentano uno dei sintomi più invalidanti nelle persone con SM, soltanto recentemente riconosciuti e inquadrati anche nelle fasi precoci della malattia. Sono interessate, in genere, funzioni quali la capacità di apprendimento, di utilizzare le informazioni, di progettazione. Una volta riscontrati, difficilmente si assiste ad una regressione di questi disturbi. La frequenza varia a seconda del campione studiato e del tipo di metodo di valutazione. La presenza di questo sintomo non correla con la gravità e con la durata della malattia.

Tabella 1

Ansia/insonnia	Alprazolam	Benzodiazepina
	Diazepam	Benzodiazepina
Astenia	Amantadina	Anti-virale
	4-aminopiridina	Blocca canali del K+
	Modafinil	Simpaticomimetico
Depressione	Citalopram	*SSRI
	Fluoxetina	SSRI
	Paroxetina	SSRI
	Sertralina	SSRI
	Venlafaxina	**NSRI
	Amitriptilina	Antidep.triciclico
	Clomipramina	Antidep.triciclico
	Imipramina	Antidep.triciclico
Dolore	Carbamazepina	Anti-epilettico
	Gabapentin	Anti-epilettico
	Amitriptilina	Antidep. Triciclico
	***Cannabis	
Disfunzione erettile	Sildenafil	Vasodilatatore
Esitazione urinaria	Terazosina	Alfa-bloccante
Incontinenza/ Urgenza urinaria	Tolterodina	Anticolinergico
	Oxibutinina	Anticolinergico
	Imipramina	Antidep.triciclico
Spasticità/clonie	Baclofen	Miorilassante
	Dantrolene	Miorilassante
	Tizanidina	Miorilassante
	Diazepam	Benzodiazepina
	Clonazepam	Benzodiazepina
	Tossina botulinica	Induttore di paralisi flaccida
	Cannabis	
Stipsi	Bisacodile	Lassativo osmotico
	Lattulosio	Lassativo
	Glicerina	Lassativo
Tremore posturale	Clonazepam	Benzodiazepina
	Gabapentin	Anti-epilettico
	Primidone	Beta-bloccante

***SSRI:** inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina

****NSRI:** inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina

*****Cannabis:** in corso di sperimentazione

La seguente tabella mostra, in ordine alfabetico, i disturbi più frequenti in corso di SM e il relativo trattamento farmacologico elettivo.

In aggiunta a quanto esaminato finora, la persona con SM può presentare sintomatologie complesse che non rientrano facilmente in un'unica definizione. Anche la difficoltà ad inghiottire (disfagia) è segno di coinvolgimento delle vie nervose: nelle forme lievi sono sufficienti alcune sedute di logopedia al fine di addestrare i muscoli del pavimento orale e della faringe.

In fase avanzata di malattia può insorgere un disturbo del linguaggio che rende la parola poco comprensibile. Il primo passo è consultare un logopedista, al fine di acquisire consapevolezza della propria enunciazione attraverso specifici esercizi di coordinazione verbale. Infine, molti pazienti con SM riferiscono peggioramento dei sintomi in seguito ad incremento della temperatura interna od esterna, in particolare in relazione a disturbi visivi (fenomeno di Uthoff). Semplici accortezze pratiche, quali l'uso di condizionatori a casa, sul posto di lavoro ed in auto, la sospensione dell'attività o della esposizione al sole nelle ore più calde, l'astensione da saune, bagni caldi e stimolazioni elettriche di varia natura può essere sufficiente a combattere il problema. Dal punto di vista farmacologico, benefici sono stati riportati con l'uso della *4-aminopiridina*.

Nell'ambito del variegato panorama di trattamenti non farmacologici disponibili, risorse fondamentali per una soddisfacente qualità di vita del paziente con SM sono rappresentate dalla diverse tecniche di riabilitazione (v. oltre). Il trattamento della SM è dunque significativamente mutato negli ultimi anni, con enorme impatto sulle modalità di gestione di questa patologia da parte del medico e sulla percezione della propria condizione di malato da parte della persona con SM.

Va però ricordato che è fondamentale che nell'assunzione dei farmaci il malato segua il consiglio del proprio neurologo di riferimento. Egli rappresenta infatti la figura maggiormente qualificata nella prescrizione e gestione di tali terapie, al fine di prevenire i potenziali effetti collaterali.

Il trattamento riabilitativo

Un trattamento è riabilitativo se mira al recupero della *abilità* della persona di svolgere *attività*: dunque, agisce *da fuori* sulla persona nel suo complesso, così come i farmaci agiscono *da dentro* su parti della persona: organi, cellule, molecole.

Che cosa si intende per trattamento riabilitativo? In generale tutte le forme di esercizio terapeutico: mediante movimento (cinesi- o kinesi-terapia) per ridare mobilità, forza, coordinazione; mediante stimolazioni sensoriali strumentali o manuali allo scopo di ridurre dolore, spasticità, incoordinazione; mediante comunicazione per migliorare linguaggio, memoria e attenzione, depressione, disturbi sessuali, difficoltà comportamentali.

Lo scenario delle tecniche oggi disponibili spazia da esercizi mirati a migliorare specifiche funzioni d'organo deficitarie, come ad esempio la funzione dello sfintere vescicale, a vere e proprie attività complesse, come l'insegnamento di strategie di risparmio energetico mirato al trattamento della fatica (attraverso l'uso di movimenti ergonomici e di ausili ambientali, pianificazione delle attività quotidiane e un training aerobico per migliorare la resistenza allo sforzo).

Il trattamento riabilitativo è stato per molti anni la Cenerentola della ricerca neurologica. Questo deriva almeno in parte dal fatto che esso ha in comune con la ricerca biomedica le conoscenze biologiche e chimico-fisiche, ma ha in comune con le scienze psico-pedagogiche il rapporto personale insegnamento-apprendimento che caratterizza l'esercizio. Ancor più a distanza rispetto alla biologia della malattia, il trattamento riabilitativo ha in comune con le scienze sociali molte misure di risultato (autosufficienza, soddisfazione, qualità di vita) e soprattutto lo studio della interazione fra paziente e ambiente fisico e umano (ricerca sugli ausili, sulle capacità di adattamento del paziente alla vita quotidiana, sulle barriere architettoniche, sul reinserimento lavorativo, sullo «stress» dei familiari).

A differenza che in altri campi della patologia neurologica, nella SM il trattamento riabilitativo non interviene su esiti stabilizzati bensì deve fare i conti con una condizione di malattia che persiste, sia essa in quiescenza o in progressione. Per molti anni l'interdisciplinarietà dell'approccio terapeutico e la instabilità della condizione clinica sottostante hanno generato notevoli difficoltà nello sviluppo di misure e di metodi sperimentali specifici. La riabilitazione, imparentata sia con la farmacologia che con l'insegnamento, sta faticando non poco per conquistare una propria dignità nel campo della SM.

Ma le cose stanno cambiando.

Diversi studi hanno ormai dimostrato che ricoveri riabilitativi e trattamenti ambulatoriali incentrati su forme di esercizio motorio e cognitivo producono significativi miglioramenti di variabili come autosufficienza, equilibrio, faticabilità, depressione e qualità di vita, anche se non producono variazioni significative su classici indicatori di malattia (segni neurologici, lesioni radiologicamente evidenti del cervello o del midollo spinale, potenziali elettrici nervosi). Infatti l'esercizio consente sia un *recupero intrinseco* (miglioramento delle funzioni lese come forza e coordinazione), sia un *recupero adattativo*. Questo ultimo altro non è se non l'apprendimento di movimenti diversi da quelli fisiologici ma che riescono ad ottenere i risultati funzionali voluti: per esempio il cammino con appoggi o tutori o l'auto-cateterismo per la ritenzione urinaria.

La ricerca riabilitativa si sta indirizzando anche verso nuove tecniche di esercizio, mutuandole dall'esperienza in altre patologie. Per esempio questo è il caso delle tecniche di «occlusione» che si possono applicare a certi casi di paralisi di un lato del corpo (emiparesi), dovuta a ictus cerebrale o anche a SM. In questi casi ostacolare l'utilizzo del lato sano (cosiddetto *forced use*-utilizzo forzato) può «convincere» il cervello a recuperare almeno in parte il movimento del lato affetto, che altrimenti viene trascurato in favore di un recupero puramente adattativo per il tramite del lato sano.

Un altro esempio viene dagli esercizi per la rieducazione dell'equilibrio. È in forte crescita il ricorso a tecniche di *biofeedback posturografico*. Il soggetto deve restare in equilibrio su speciali piattaforme che ne registrano le oscillazioni in varie condizioni (occhi aperti e chiusi, cambiamenti di consistenza o bruschi spostamenti della piattaforma stessa ecc.) e contemporaneamente restituiscono al soggetto una immagine su monitor televisivo delle oscillazioni del suo baricentro. Questo facilita molto l'apprendimento di reazioni di equilibrio migliori. Queste tecniche, che sono state applicate inizialmente (e lo sono tuttora) a disturbi di equilibrio nelle più varie patologie, trovano nella SM un campo di applicazione ideale.

Va ricordato inoltre che a buon diritto sono strumenti riabilitativi importanti il *supporto psicologico*, finalizzato alla riduzione del disagio emotivo e alla prevenzione di conseguenze psico-sociali negative derivanti dall'insufficiente utilizzo delle proprie risorse, e la *terapia occupazionale*, per permettere l'espressione del massimo potenziale di autonomia dell'individuo.

È evidente quindi che la riabilitazione neuromotoria e cognitiva si sta guadagnando un posto di prima fila fra le terapie scientificamente valide e perciò irrinunciabili nella SM.

Strategie per il futuro

Strategie per il futuro I meccanismi e le cause

NEUROBIOLOGIA

La comprensione degli eventi implicati nella demielinizzazione e nel danno assonale e la messa a punto di strategie rimielinizzanti e neuroprotettive sono ritenuti tra gli obiettivi più importanti della ricerca scientifica, nonché i presupposti indispensabili per lo sviluppo di terapie più efficaci per il ripristino delle funzioni lese nelle persone con SM.

Infatti, è evidente che mancano ancora vari «tasselli» perché il quadro delle conoscenze sulla malattia sia completo, tale da consentire di identificare definitivamente gli interventi terapeutici per riparare la lesione o addirittura prevenirla.

Ciò che ancora dovrà impegnare i ricercatori in questo campo, secondo le direttive che l'AISM con la sua Fondazione FISM intendono promuovere e sostenere, sarà rivolto a:

Comprendere le varie fasi del processo infiammatorio e del danno all'assone per sviluppare strategie di protezione e/o di riparazione (rimielinizzazione) degli assoni stessi, che prevengano l'insorgenza di disabilità irreversibili

È necessario identificare i meccanismi attraverso i quali l'infiammazione e le sostanze prodotte dall'infiammazione causano il danno dell'assone, per sviluppare farmaci che ne contrastino l'azione e svolgano un'azione neuroprotettiva.

D'altra parte si dovranno definire le modalità per promuovere la riparazione del danno già instaurato, cioè la **rimielinizzazione**.

In linea di principio, la rimielinizzazione degli assoni può essere stimolata promuovendo i processi endogeni di rimielinizzazione oppure trapiantando cellule in grado di produrre mielina: numerosi studi hanno dimostrato che diversi tipi di cellule sono in grado di ricostituire la mielina danneggiata.

Grande attenzione è rivolta alla possibilità di utilizzare cellule staminali, in particolare quelle derivate dall'organismo adulto e dal midollo osseo, per ricostituire il pool di progenitori degli oligodendrociti implicati nella rimielinizzazione.

GENETICA

Le nostre conoscenze sui geni che contribuiscono all'inizio della malattia, ne condizionano l'andamento e ne influenzano la risposta alla terapia sono estremamente scarse. Il motivo è che i geni coinvolti in ciascuno di questi passaggi sono probabilmente parecchi e le interazioni fra di loro e con fattori ambientali sono complessi. La sfida dei prossimi anni sarà quella di identificarli uno per uno.

Le strategie per il futuro prevedono quindi:

Ricerca i geni di suscettibilità alla malattia e i geni coinvolti nell'evoluzione clinica e nella risposta ai farmaci

I geni HLA non spiegano da soli la suscettibilità genetica alla SM. È stato valutato che il contributo dei geni HLA all'aggregazione familiare è minore del 30%. Il rimanente 70% è perciò probabilmente dovuto a geni non-HLA.

Per quanto riguarda il secondo punto, alcune associazioni positive con la malattia sono state trovate suddividendo i pazienti in base alla forma clinica o all'evoluzione. Questi dati suggeriscono che fattori genetici diversi da quelli coinvolti nella suscettibilità alla SM possano modulare le caratteristiche cliniche della malattia.

Al tempo stesso, per tutte le persone con SM che non rispondono ai trattamenti oggi disponibili, l'analisi delle correlazioni tra genotipi diversi e la risposta clinica alle terapie (**farmacogenomica**) può costituire la speranza per nuove cure efficaci.

NEUROIMMUNOLOGIA

La complessità della risposta autoimmunitaria è tale per cui l'identificazione di strategie terapeutiche efficaci rappresenta una vera e propria sfida.

La ricerca sull'immunopatogenesi della SM nei prossimi anni dovrà:

Definire la successione di eventi che portano il sistema immunitario alla distruzione della mielina, con l'identificazione degli antigeni bersaglio dell'attacco autoimmune e dei meccanismi di reclutamento, oltre che del ruolo, delle varie popolazioni cellulari coinvolte

Sebbene sia noto che l'attacco del sistema immunitario è rivolto contro costituenti della mielina, quale di questi svolga il ruolo di «esca» è ancora sconosciuto.

Inoltre, molte cellule, e molecole da esse prodotte, partecipano alla cascata immunitaria che porta alla demielinizzazione. Cellule attivatrici e cellule regolatrici interagiscono, ma non ne conosciamo la chiave d'azione, né l'esatto ordine di coinvolgimento.

Infine, poiché il prodotto finale delle cellule sono proteine, l'applicazione di tecnologie capaci di studiarle con la stessa globalità oggi possibile per i geni renderebbe più informative le ricerche a questo livello.

Si parla in tal senso di **proteomica**.

I meccanismi del danno, della progressione e della riparazione

Nel corso degli ultimi anni la ricerca neuropatologica e più in generale tutta la ricerca neurobiologica ha chiarito molti punti oscuri della sclerosi multipla, come, ad esempio, quali sono gli eventi responsabili della insorgenza dei disturbi neurologici e quali sono gli elementi cellulari e le sostanze attraverso le quali il danno si crea, danno che in alcuni casi può essere recuperato mentre in altri si stabilizza e successivamente progredisce. È ormai chiaro lo scenario degli eventi, ma ancora elusivi sono i meccanismi causali più fini e, conseguentemente, non sono stati ancora identificati gli interventi terapeutici da adottare per riparare la lesione e rallentare la progressione della malattia. L'evento infiammatorio autoimmune può rimanere isolato, come si verifica ad esempio in alcuni casi di neurite ottica, e non recidivare, per il prevalere dei meccanismi di controllo inibitorio. In altri casi il sistema nervoso centrale viene colonizzato da cloni cellulari autoreattivi, che non possono essere eliminati, e la malattia recidiva, si cronicizza, e progredisce, configurando il quadro clinico della sclerosi multipla.

È ormai chiaro che la malattia ha una prima fase infiammatoria, caratterizzata da ricadute e remissioni, e una seconda fase di continuo peggioramento e progressione. È verosimile che la seconda fase, responsabile della disabilità non più recuperabile, sia dovuta a eventi causali indotti dalla prima fase e ne sia quindi una conseguenza. Tuttavia i meccanismi responsabili della prima parte del decorso della malattia sono probabilmente diversi da quelli responsabili della continua progressione. Le strategie della ricerca del futuro devono essere indirizzate a comprendere i meccanismi fini responsabili delle due diverse fasi della malattia. Per approfondire le nostre conoscenze sui meccanismi del danno e della progressione sono necessari studi sperimentali in modelli in vitro, su animali in cui la malattia viene indotta e anche su materiale umano, eventualmente utilizzando la banca del tessuto messa a disposizione dall'AIMS.

La fase a ricadute e remissione è una tipica fase infiammatoria, che però si accompagna anche a lesione e distruzione dell'assone, che è la parte del sistema nervoso più nobile e soprattutto che non è in grado di rigenerare.

La ricerca futura deve essere indirizzata ad identificare strategie terapeutiche anti-infiammatorie efficaci e strategie per proteggere gli assoni lesi nel contesto di una infiltrazione infiammatoria

L'identificazione di nuove terapie antinfiammatorie è possibile e potrebbe richiedere anche un numero di anni relativamente limitato, sempre che le ricerche vadano nella direzione corretta. Bisogna rendersi conto che i farmaci attualmente a disposizione hanno una attività limitata e nuovi trattamenti vanno perseguiti. La ricerca in questa direzione dovrà identificare farmaci o strategie immunosoppressive tradizionali in grado di sopprimere completamente l'infiammazione e il cui effetto sia prolungato nel tempo, senza che tali farmaci siano responsabili di una tossicità rilevante. È sorprendente che in una malattia autoimmune come la sclerosi multipla i farmaci immunosoppressori siano stati utilizzati così poco e che molta parte della ricerca si sia indirizzata verso terapie immunomodulanti e non terapie immunosoppressive. Sarà necessario in futuro organizzare ampi studi su diversi farmaci immunosoppressori per identificare i più efficaci e anche i meno tossici.

Nel frattempo i ricercatori di base dovranno lavorare a comprendere appieno le varie fasi del processo infiammatorio, già noto nella maggior parte dei suoi eventi, cercando di sviluppare molecole molto selettive in grado di bloccare tutto il processo o di ridurre le sostanze prodotte dalla infiammazione che possono danneggiare il sistema nervoso. Pertanto bisognerà comprendere meglio i meccanismi della attivazione linfocitaria per sviluppare farmaci che la inibiscano; ampliare le nostre conoscenze sui meccanismi che regolano l'adesione e la trasmigrazione dei linfociti nel sistema nervoso, per sviluppare molecole che ne impediscano il passaggio; o inibire la produzione di sostanze (citochine e chemiochine) importanti nell'innescare e nel perpetuare il processo infiammatorio; o infine ridurre i prodotti finali della infiammazione (ossido nitrico, radicali liberi, perossidi ed altri) che possono ledere il tessuto nervoso.

La strategia futura sarà quindi quella di eliminare l'infiammazione, o attraverso interventi apparentemente più grossolani e che colpiscono in maniera indiscriminata tutte le cellule in attiva replicazione ma che hanno il vantaggio di essere già in nostro possesso (farmaci immunosoppressivi) o attraverso interventi molto più mirati e fini, che hanno il vantaggio di possedere verosimilmente meno effetti collaterali ma che non sono ancora pienamente sviluppati.

L'infiltrato infiammatorio causa la perdita della guaina mielinica ma anche la lesione degli assoni circostanti. Sappiamo che è proprio l'infiammazione la causa del danno assonale, che quando raggiunge una certa soglia è responsabile della comparsa di un sintomo non più reversibile.

Pertanto ricerche future dovranno identificare i meccanismi attraverso i quali l'infiammazione e le sostanze prodotte dalla infiammazione causano il danno dell'assone e sviluppare farmaci che ne contrastino l'azione

Oltre quindi alla riduzione della infiammazione sarà in futuro necessario agire con farmaci che abbiano una specifica azione neuroprotettiva e difendano l'assone dall'insulto delle molecole legate alla infiammazione.

Molti sforzi devono essere diretti alla comprensione dei meccanismi responsabili della progressione nella seconda fase della malattia, la fase secondariamente progressiva. L'infiammazione gioca forse ancora un ruolo, almeno in alcuni casi, ma certamente altre sono le cause del peggioramento. È infatti molto probabile che l'assone denudato e privo della mielina e danneggiato dai precedenti insulti non riesca più a sopravvivere ed inizi quindi un processo di progressiva degenerazione. E infatti la SM dopo 15-20 anni dall'esordio assume un decorso simile a quello di malattie degenerative del sistema nervoso, con sofferenza degli assoni più lunghi e quindi con difficoltà a conservare la motilità agli arti inferiori, che quasi invariabilmente sono più colpiti degli arti superiori.

È necessario comprendere perchè un assone privo di guaina mielinica a poco a poco degenera e cosa possiamo fare per impedire tale processo

Noi ora sappiamo che l'interazione fra mielina e assone è indispensabile alla sopravvivenza dell'assone ma non sappiamo bene attraverso quali vie ciò avvenga. L'assone nudo esprime sulla sua superficie nuovi canali del sodio e del calcio, che sono distribuiti in maniera anomala. Questo potrebbe determinare un eccessivo ingresso di calcio, con conseguente attivazione di alcune sostanze (proteasi) che potrebbero danneggiare ulteriormente l'assone. L'abnorme presenza di canali del sodio potrebbe determinare alterazioni della conduzione nervosa, che a loro volta potrebbero influire proprio sulla sopravvivenza stessa dell'assone. La perdita della guaina mielinica e delle cellule (gli oligodendrociti) che la producono causa verosimilmente una perdita di fattori neurotrofici (il CNTF, il BDNF ad esempio e numerosi altri) che sono necessari per la funzionalità e la vitalità dell'assone. Lo studio delle cause della degenerazione secondaria dell'assone deve essere uno dei punti prioritari della futura ricerca e deve essere anche accompagnato dallo sviluppo delle modalità di somministrazione e di arrivo nelle sedi corrette di farmaci o sostanze neuroprotettive. Infatti i fattori neuroprotettivi potenzialmente utili devono essere rilasciati nella sede della lesione e non in altre parti e quindi *va potenziata anche la ricerca di vettori* in grado di trasportare

sostanze potenzialmente utili in sedi, come quelle del sistema nervoso, non facilmente raggiungibili. Gli studi sulla protezione della componente assonale sono ora un punto cruciale della ricerca nella SM, perchè fino a quando non capiremo i meccanismi del danno assonale non saremo in grado di proteggere l'assone dalla cronica degenerazione. In tale caso l'unica speranza di poter curare realmente la SM è quella di trovare potentissimi farmaci antiinfiammatori che vanno usati nelle fasi più precoci della malattia e ripetuti ad ogni segno di riattivazione.

Gli studi sulla riparazione del danno rappresentano uno dei settori futuri della ricerca su cui è più importante investire

Il danno provocato dalle lesioni demielinizzanti tende a ripararsi spontaneamente, almeno nelle fasi iniziali di malattia. Tale riparazione avviene attraverso diversi meccanismi, come la spontanea riduzione e scomparsa dell'infiltrato infiammatorio, la rimielinizzazione di tratti demielinizzati, l'allargamento di aree corticali deputate alla funzione lesa e il reclutamento di vie nervose alternative. Non è ancora chiaro se l'assone danneggiato possa recuperare, e quali sono i fattori nel sistema nervoso centrale che impediscono la rigenerazione assonale e una rimielinizzazione efficace. Le ricerche andranno sviluppate in tali direzioni, con un particolare riguardo, ancora una volta, ai meccanismi fini che permettono all'assone e alla cellula che mielinizza di comunicare. Andrà sviluppato ulteriormente tutto il settore della ricerca sugli oligodendrociti, sia in vitro che nell'animale, e su tessuto umano, per stabilire quali sono gli stimoli che inducono il differenziamento dei precursori degli oligodendrociti in cellule mature in grado di mielinizzare gli assoni, anche in parte danneggiati. Dovrà essere indagata la presenza di *cellule staminali neurali* nel sistema nervoso umano adulto e quali sono le sostanze che possono determinare il loro differenziamento in senso neuronale (per formare neuroni o assoni che possano eventualmente sostituire quelli danneggiati) o in senso gliale (per formare oligodendrociti che possano rimielinizzare assoni privi di guaina). Dovrà essere anche studiato se *cellule staminali di origine ematopoietica* (provenienti dal midollo osseo) sono in grado di entrare nel sistema nervoso, accumularsi nelle sedi lesionate e trasformarsi in cellule che possano riparare, almeno in parte, il danno. La ricerca sulle cellule staminali è molto interessante e promettente, ma saranno necessari ulteriori studi ed esperimenti in vitro e sull'animale prima di passare alla terapia sull'uomo.

Identificazione dei geni di suscettibilità alla malattia

Le nostre conoscenze sui geni che contribuiscono all'inizio della malattia, ne condizionano l'andamento e ne influenzano la risposta alla terapia sono estremamente scarse. Il motivo è che i geni coinvolti in ciascuno di questi passaggi sono probabilmente parecchi e le interazioni fra di loro e con fattori ambientali sono complessi. La sfida dei prossimi anni sarà quella di identificarli uno per uno.

Un motivo che si invoca abitualmente per giustificare un investimento considerevole di lavoro e di mezzi è che trovando geni che predispongono alla malattia, cioè *fattori genetici di rischio*, si può pensare di applicare misure preventive. Tuttavia questo non è l'obiettivo più importante. Infatti, come abbiamo detto, i geni coinvolti sono parecchi e il rischio conferito da ciascuno di essi molto piccolo e quindi scarsamente utilizzabile per definire un «profilo di rischio». Molto più importante è un secondo obiettivo, cioè quello di definire, attraverso i geni che vi partecipano, il meccanismo patogenetico della malattia nei suoi singoli passaggi. Anche se un singolo gene ha un effetto piccolo, la dimostrazione di una sua associazione alla malattia può essere rivelatrice del ruolo nella malattia della proteina che esso controlla, con tutte le sue funzioni e connessioni con altre proteine.

Infine il terzo obiettivo: una volta identificati i geni coinvolti, questi costituiscono immediatamente dei «bersagli» per una azione farmacologica. Inoltre, l'identificazione di geni che condizionano la risposta alla terapia potrà portare il vantaggio pratico di una terapia «mirata» sul profilo genetico del singolo paziente.

Con questi obiettivi le strategie per il futuro prevedono di a) ricercare geni di suscettibilità nella regione HLA, b) ricercare geni di suscettibilità nel resto del genoma, c) ricercare geni coinvolti nell'evoluzione clinica e nella risposta ai farmaci, d) migliorare gli approcci tecnici necessari per queste ricerche.

Ricerca di fattori genetici di suscettibilità nella regione HLA

L'unico fattore genetico di suscettibilità alla SM finora identificato con sicurezza è un gene nella regione HLA. Questo è importante perchè ci indica che la malattia ha molto probabilmente una componente autoimmune in quanto l'associazione con HLA è comune a molte malattie di questo tipo. In par-

ticolare, il gene HLA-DR15 mostra una frequenza molto aumentata nelle persone con SM rispetto agli individui sani, soprattutto nell'Europa settentrionale. In Italia (escludendo la Sardegna) il gene HLA-DR15 è presente in circa 30% delle persone con SM e 10% dei controlli. Si può quindi valutare che gli individui portatori del gene HLA-DR15 hanno un rischio di sviluppare la SM che è da 3 a 4 volte maggiore del rischio degli individui che non hanno questo gene. Tuttavia nella regione HLA sono compresi moltissimi altri geni (circa 200), oltre ad HLA-DR, che codificano per proteine diverse. Circa il 40% di queste sono coinvolte nella risposta immune. È quindi del tutto plausibile che altri geni della regione siano coinvolti nel meccanismo di malattia. Risultati preliminari nella popolazione sarda e nella popolazione della Tasmania indicano che oltre ad HLA-DR ed indipendentemente da esso potrebbero esserci nella regione altri geni di suscettibilità. Tuttavia è difficile distinguere il coinvolgimento eventuale di questi diversi geni dal momento che, trovandosi molto vicini in una regione genomica relativamente piccola, la presenza di ognuno di essi non è indipendente da quella degli altri («linkage disequilibrium»). L'identificazione di questi altri geni e la comprensione del loro ruolo relativo nella suscettibilità alla malattia si configura come un obiettivo importante. Questo studio richiederà un considerevole allargamento delle casistiche, soprattutto familiari, che permetta di selezionare le combinazioni informative dei diversi geni.

Ricerca di geni non-HLA di suscettibilità alla malattia

I geni HLA non spiegano da soli la suscettibilità genetica alla SM. È stato valutato che il contributo dei geni HLA all'aggregazione familiare è minore del 30%, il rimanente 70% è perciò probabilmente dovuto a geni non-HLA. Negli scorsi anni si era sviluppata la speranza, basata su diversi studi di linkage sull'intero genoma («genome-wide linkage screens») di poter restringere questa ricerca a zone abbastanza ristrette («regioni genomiche candidate»). Purtroppo questi dati si sono rivelati non attendibili perché condotti su un numero insufficiente di casi. Infatti lo studio di linkage si basa sullo studio di famiglie in cui due fratelli siano affetti da SM. Evidentemente queste famiglie sono relativamente poche e il metodo di analisi ha una scarsa sensibilità. In pratica, non c'è speranza di poter espandere questo tipo di studi che sono fra l'altro estremamente dispendiosi. In conclusione, dovremo tornare al punto di partenza e cercare i geni SM, con altri metodi di analisi, nell'intera estensione del genoma, pur tenendo gli occhi particolarmente aperti sulle «regioni candidate» anche se le prove di un loro coinvolgimento sono deboli.

L'approccio alternativo agli studi di linkage è costituito da studi di «associazione». I geni sui quali è indirizzata la ricerca sono parecchi, non necessariamente gli stessi in tutti i pazienti (eterogeneità genetica) e inoltre l'effetto di ogni singolo gene è probabilmente ridotto e per potersi manifestare deve interagire con altri geni e con fattori ambientali. In questa situazione, il test di associazione è lo strumento disponibile con maggiore sensibilità e costituisce quindi un passaggio obbligato. Esso valuta se determinati geni si trovino nelle persone con SM con una frequenza più elevata che nel resto della popolazione, analogamente a quanto visto per i geni HLA. In pratica quello che si fa è molto semplice: si analizzano variazioni nel DNA di moltissimi geni in pazienti e controlli e si confrontano le frequenze trovate negli uni e negli altri. Finora, gli studi di associazione hanno riguardato geni cosiddetti «candidati», cioè geni con una funzione nota che si può ipotizzare essere importante per l'eziopatogenesi della malattia (per esempio geni che codificano per molecole implicate nell'attivazione dei linfociti T e nella produzione di immunoglobuline e citochine o geni che codificano per proteine della guaina mielinica). Tuttavia, gli studi sino ad ora effettuati non hanno identificato fra questi nessun gene che mostri una associazione statisticamente significativa. I pochi casi di associazioni evidenziate in un primo gruppo di pazienti non hanno trovato conferma in studi successivi. Questo insuccesso può essere stato causato sia da una scelta errata dei geni candidati tra i tanti teoricamente possibili sia da un'incompleta conoscenza della funzione di molti dei circa 50000 geni presenti nel genoma, ma può aver contribuito anche un disegno sperimentale con una potenza non sufficiente ad individuare associazioni di piccolo effetto. Infatti la maggior parte degli studi hanno analizzato un numero di pazienti e di controlli dell'ordine di decine, più raramente di centinaia, ma sembra ormai chiaro che per avere risultati statisticamente significativi e riproducibili sono necessari numeri dell'ordine di migliaia.

La ricerca di geni di suscettibilità deve quindi ora continuare tenendo conto dell'esperienza finora fatta. L'approccio migliore continua ad essere quello di studi di associazione ma con l'inclusione di un numero sufficientemente elevato di controlli e di pazienti clinicamente ben definiti. Inoltre l'analisi, anziché indirizzata a geni specifici, dovrà prendere in considerazione variazioni in qualsiasi gene localizzato nelle regioni del genoma indicate dagli studi di linkage e, in prospettiva, in tutto il genoma. L'analisi di un numero così elevato di variazioni nel DNA con un numero così elevato di campioni pone, ovviamente, dei problemi di fattibilità e questo è l'attuale ostacolo da superare.

Messa a punto di nuove tecnologie ad alta efficacia e a basso costo per l'analisi delle variazioni di sequenza del DNA

Sulla base delle considerazioni fatte sopra, questo è un punto fondamentale. L'approccio da noi adottato al momento è quello dei «pool» di campioni di DNA con il quale si confrontano le frequenze delle diverse variazioni genetiche nei diversi geni analizzando tutti i DNA dei pazienti e, rispettivamente, tutti i DNA dei controlli mescolati insieme anziché singolarmente. In questo modo, quindi, diminuisce notevolmente il numero complessivo di test da eseguire permettendo di estendere l'analisi a un numero elevato di geni e di campioni.

Questo approccio, tuttavia, non è ottimale perchè non permette di mettere insieme le informazioni riguardanti tutte le variazioni studiate riferite ai singoli individui. Anzichè studiare ogni variazione contemporaneamente su molti individui (pool) bisognerebbe poter studiare molte variazioni contemporaneamente per ogni individuo. In un futuro non lontano questo dovrebbe essere possibile con la tecnologia dei *DNA arrays* che permette di analizzare contemporaneamente migliaia di frammenti di DNA legati chimicamente a un vetrino («chip»). Con questo approccio è possibile pensare di analizzare su un solo vetrino tutto il genoma di un individuo.

Raccolta e conservazione di campioni di DNA di pazienti di cui siano note e accuratamente archiviate il maggior numero di informazioni cliniche

Come detto sopra, il punto critico degli studi futuri è un disegno sperimentale con una potenza sufficiente ad individuare associazioni di piccolo effetto. Questo richiede numeri dell'ordine di svariate migliaia di campioni. La conseguenza ovvia è che per la SM come per altre malattie complesse, si richiede una organizzazione necessariamente multicentrica ed accurata della raccolta, conservazione e caratterizzazione clinica dei campioni. Nessun singolo centro può pensare di raccogliere il materiale clinico sufficiente per un lavoro serio e studi su piccola scala sono ormai privi di significato. Questo è un obiettivo di base per qualsiasi studio di associazione genetica ed è già stato attivato con la creazione di banche del DNA finanziate da FISM.

In prospettiva questa raccolta deve essere potenziata ed associata ad un data-base con tutte le informazioni rilevanti (anamnesi personale e familiare, evoluzione clinica, risposta alle terapie). Sarebbe importante raccogliere anche DNA dei genitori delle persone con SM, utili per studi di associazione con controlli intra-familiari.

Oltre alla ricerca di geni di suscettibilità alla malattia, devono essere attivati studi che valutino l'associazione genetica con il decorso clinico e con la risposta ai farmaci

Alcune associazioni positive con la malattia sono state trovate solo suddividendo i pazienti in base alla forma clinica o all'evoluzione della malattia. Ad es., è stata dimostrata un'associazione positiva tra la gravità della SM ed una particolare combinazione dei geni IL1RA e IL1B. Pazienti portatori di tale combinazione sembrano avere una progressione della malattia più rapida rispetto a pazienti con genotipi diversi. Un altro gene testato per l'associazione con la SM è il gene APO-E: i pazienti portatori del gene APO-E di tipo e4 sembrano presentare un tasso di progressione della malattia significativamente aumentato. Questi dati suggeriscono che fattori genetici diversi da quelli coinvolti nella suscettibilità alla SM possano modulare le caratteristiche cliniche della malattia.

La disponibilità di una larga serie di pazienti accuratamente caratterizzati per l'evoluzione clinica e la risposta alla terapia permetterà di indirizzare studi di associazione con varianti genetiche in pazienti stratificati in base alle varie caratteristiche.

Ricerca sull'immunopatogenesi

La comprensione dei meccanismi che generano e sostengono il danno nella sclerosi multipla è in continuo miglioramento. Conosciamo molti dettagli della componente infiammatoria della malattia e stiamo acquisendo informazioni sulla componente degenerativa. Alcune di queste conoscenze hanno portato a terapie nuove e potenzialmente interessanti come quelle centrate sulla inibizione del passaggio di cellule del sistema immunitario dal sangue al cervello, al fine di limitare l'infiammazione. Nella maggior parte dei casi però, il rapido aumento delle conoscenze non si è tradotto altrettanto velocemente in nuove terapie. I motivi di questo ritardo sono diversi come diverse sono le strategie che devono essere considerate per far sì che «l'offerta terapeutica» aumenti nel prossimo futuro.

La patogenesi della SM è legata in gran parte al sistema immunitario. Pleiotropia e ridondanza caratterizzano il funzionamento del sistema immunitario, garantendone al tempo stesso l'efficacia e la sicurezza. Ogni azione di questo sistema è il risultato di numerosi eventi, sinergici ed opposti, che la precedono. A sua volta l'azione genera numerosi eventi, anche questi sinergici ed opposti, che agiscono sia su nuovi meccanismi sia sull'evento che li ha generati creando così un complesso sistema di regolazioni che garantiscono il mantenimento dell'equilibrio. Questa complessità rende ovviamente difficoltosa la comprensione della patogenesi della SM ed ostacola il disegno di nuove terapie.

Per quanto riguarda la comprensione della patogenesi è difficile identificare a quale livello, fra gli innumerevoli possibili, vi sia un difetto di regolazione nella SM. Non sappiamo se il difetto risieda in maniera preponderante in uno soltanto di questi livelli oppure ne coinvolga più d'uno in maniera sfumata. Negli ultimi anni le citochine hanno dominato la scena per quanto riguarda la ricerca di difetti di regolazione nella SM come in altre malattie autoimmunitarie. Inizialmente il paradigma Th1-Th2 (citochine «cattive», le Th1 e «buone», le Th2) sembrò essere adatto a comprendere almeno il principale fra i possibili difetti di regolazione. Con il procedere degli studi si è successivamente capito che la semplice dicotomia fra mediatori «buoni» e «cattivi» non era sufficiente a spiegare una realtà ben più articolata e complessa. Altri sistemi sono attualmente in esame (chemiochi-

ne, sistema immune innato, sottopopolazioni linfocitarie regolatorie ed altre) ma è probabile che, anche in questi casi, si giunga a definire alterazioni discrete, ciascuna con un impatto limitato sulla patogenesi. A complicare ulteriormente il quadro è la ormai accertata eterogeneità eziopatogenetica della malattia: in individui diversi il concorso di cause che porta alla malattia potrebbe essere diverso, se non dal punto di vista qualitativo, almeno da quello quantitativo.

Cosa può essere fatto in futuro per decifrare le numerose, discrete ed eterogenee alterazioni che sono alla base della malattia? Sicuramente sarebbe auspicabile avere una visione globale di tutto ciò che si discosta dal fisiologico, non solo per essere certi di non omettere aspetti significativi, ma soprattutto per comprendere i rapporti che esistono fra i singoli elementi patogenetici, condizione questa fondamentale per il disegno di terapie efficaci.

Da pochi anni è disponibile, nel campo dell'espressione genica, una delle biotecnologie con maggiori potenzialità in questo senso. Si tratta dei *DNA microarrays* che da qualche anno continuano a catturare, meritatamente, l'interesse della comunità scientifica. Grazie alle nanotecnologie ed alla codifica del genoma umano e di altri organismi, è possibile collocare su un supporto di pochi centimetri, il cosiddetto «chip», sequenze appartenenti teoricamente a tutti i geni noti. Si marca quindi l'mRNA o meglio il cDNA del campione in esame e poi si misura quanto cDNA si è ibridizzato con ciascuna delle sequenze che erano state poste sul vetrino. Visto che su vetrino si possono collocare decine di migliaia di sequenze, è possibile avere un'istantanea del movimento coordinato di un numero enorme, anzi teoricamente di tutti, i geni. Fino a pochi anni fa la metodica era realmente operativa solo in pochi laboratori al mondo, principalmente a causa di alcune complessità tecniche nella esecuzione degli esperimenti. La grande potenzialità del metodo ha fatto sì che oggi molti laboratori abbiano la capacità di eseguire esperimenti con gli arrays. L'attenzione si è quindi spostata dall'esecuzione dell'esperimento a problemi ben più complessi, legati al disegno degli esperimenti, analisi dei dati e validazione e interpretazione dei risultati. Attualmente questi problemi limitano in maniera consistente le potenzialità degli arrays. In considerazione comunque dell'enorme investimento che i maggiori centri di ricerca nel mondo hanno fatto su questa metodica è verosimile che molti problemi verranno gradualmente superati, a beneficio di tutta la ricerca biomedica, compresa quella sulla SM. Una strada che viene attualmente percorsa in Italia, grazie anche al contributo della FISM, per contribuire alla risoluzione di questi problemi, è lo studio del-

l'espressione genica con microarrays in individui gemelli monozigoti (cioè identici dal punto di vista dei geni) ma discordanti per la malattia. Si spera in questo modo di ridurre la variabilità che è uno dei maggiori problemi dei microarrays, vista l'enorme mole di dati ottenibile: due gemelli identici dovrebbero, in linea di principio, differire nell'espressione di quei geni legati alla malattia ed essere invece molto simili nell'espressione di tutti gli altri geni.

Comprendere l'espressione dei geni nella SM potrà anche contribuire a riportare l'interesse della ricerca verso le cause prime della malattia. La ricerca sulle cause prime (la eziologia) della SM, negli ultimi anni, ha prodotto meno informazioni rispetto alla ricerca sui meccanismi che sono operativi (la patogenesi) in corso di malattia. È infatti un tipo di ricerca intrinsecamente più difficile ed anche più specifica, nel senso che si giova meno delle informazioni che possono giungere da studi in malattie, come le altre patologie autoimmunitarie, che possono condividere vari aspetti con la SM. Tuttavia, mentre i meccanismi patogenetici sono noti sufficientemente in dettaglio, sappiamo poco su quali sono gli eventi a monte di tali meccanismi. Acquisire conoscenze a questo livello sarebbe fondamentale per disegnare terapie che non soffrano il limite di bloccare un meccanismo patogenetico ma poi essere «aggirate» da tutti gli altri eventi ridondanti in grado di perpetuare la malattia. Riguardo le cause della SM sappiamo che essa è verosimilmente il prodotto di fattori ambientali, genetici ed epigenetici. Non sappiamo però ne quali né quanti siano questi fattori. Tuttavia, anche l'espressione dei geni è il prodotto di fattori ambientali, genetici ed epigenetici. È quindi verosimile che una conoscenza il più possibile globale dell'espressione genica nella SM potrà aiutarci ad identificare le cause prime della malattia.

Un fattore di complicazione rispetto a questa possibile evoluzione è la consapevolezza, relativamente recente, che l'espressione dei geni non ha una corrispondenza diretta con la funzione delle proteine, il determinante ultimo dei processi fisiopatologici. È per questo che si stanno sviluppando tecnologie capaci di studiare le proteine con la stessa globalità possibile oggi per l'espressione genica.

Ancor più difficile è fare previsioni su quando questi progressi in campo biotecnologico si tradurranno in terapie risolutive. Possiamo però auspicare che *microarrays* e *proteomica* siano applicati, analogamente a quanto è stato fatto con la risonanza magnetica, allo screening esplorativo di nuove terapie. La sperimentazione clinica a livello di studi di sicurezza e di effica-

cia preliminare è attualmente un vero e proprio «collo di bottiglia» per la ricerca biomedica, compresa quella sulla SM. È a questo livello che si accumulano i maggiori ritardi nello sviluppo di nuove terapie ed è auspicabile che le nuove tecnologie possano contribuire a rendere sempre più brevi ed informativi gli studi a questo livello.

Strategie per il futuro Strumenti di diagnosi, monitoraggio e ricerca

NEUROIMAGING

Le nuove tecniche di risonanza magnetica (RM) che, nel breve periodo, molto probabilmente saranno sempre più utilizzate per lo studio della SM sono la RM con trasferimento di magnetizzazione (MT), la RM pesata in diffusione e la RM in spettroscopia, tutte nate dal tentativo di superare i limiti della RM convenzionale.

Va ricordato però che non solo tali tecniche sono ancora all'inizio del loro percorso di convalidazione su ampia scala, ma anche che i risultati di correlazione tra i dati che esse forniscono e il livello di disabilità della persona sono ancora insoddisfacenti. È necessario quindi proseguire nel mettere a punto tali tecniche, guardando anche oltre, a ulteriori scenari innovativi che stanno comparando.

Le strategie in questo settore dovranno mirare a:

Sviluppare la tecnologia e le applicazioni di neuroimaging per arrivare a caratterizzare fino al livello cellulare e molecolare il processo patologico, le correlazioni con la clinica e la risposta alla terapia

I filoni di sviluppo futuro prevedono, in particolare, la **RM funzionale** e l'**imaging cellulare e molecolare**. Queste metodiche innovative si presentano come promettenti mezzi di studio del danno neurologico, potenzialmente in grado di facilitare la ricerca sui meccanismi che lo producono e lo studio *in vivo* degli effetti di interventi terapeutici, prospettando quindi un notevole campo di sviluppo degli strumenti di monitoraggio.

Non va dimenticato infine che anche la produzione di apparecchiature ad elevato campo magnetico per uso clinico, fornendo un potenziamento degli strumenti a disposizione, è ovviamente una premessa indispensabile per gli sviluppi delle tecniche indicate.

MARCATORI BIOLOGICI

Marcatore biologico viene definito una sostanza presente nelle persone con una malattia in modo costante, tale per cui la sua rilevazione possa funzionare da criterio diagnostico o prognostico (predittivo dell'evoluzione) del caso. Finora, la ricerca di marcatori biologici, ed in particolare immunologici, per la SM non ha dato validi frutti.

Per il futuro è necessario progettare studi che consentano di:

Identificare marcatori biologici di diagnosi e prognosi attraverso nuove metodologie di ricerca

Uno dei fattori che ha contribuito al fallimento delle ricerche e generato dati spesso non confrontabili è stata la selezione dei pazienti, che non ha tenuto conto non solo dell'eterogeneità clinica, ma anche dell'attività biologica della malattia: è necessario quindi elaborare una valida stratificazione e selezione dei pazienti.

Altro passaggio importante è l'approfondimento della conoscenza sul ruolo di alcune cellule effettrici del sistema immunitario: alcune di esse, o delle proteine da esse prodotte, potrebbero costituire dei marcatori di attività della malattia.

Per quanto riguarda l'identificazione di marcatori di prognosi, viene rivolta attenzione a fattori di crescita che potrebbero avere un ruolo nei processi riparativi e quindi condizionare un'evoluzione favorevole della malattia.

MODELLI SPERIMENTALI

Un'adeguata pianificazione della ricerca dovrebbe sviluppare modelli sperimentali che possano fornire risposte ai numerosi quesiti ancora aperti. Contemporaneamente, potrebbe ridurre l'utilizzo della sperimentazione animale, limitandola ai casi in cui le finalità scientifiche siano ben chiare e sottoponendola a un rigido controllo etico.

Le strategie più importanti su cui focalizzare l'attenzione dovranno dunque essere:

Sviluppare modelli che riproducano fedelmente la patogenesi della malattia e permettano di comprendere a fondo i meccanismi del danno assonale e della sua riparazione, nonché sperimentare nuove proposte terapeutiche

I risultati di molti studi compiuti sull'animale non sono trasferibili all'uomo in parte a causa delle diversità filogenetiche tra le specie, ma anche perché i modelli disponibili non sono in grado di rappresentare fedelmente la complessità della malattia umana.

Anche nuove tecniche diagnostiche potrebbero essere validate attraverso modelli animali.

Un esempio potrebbe essere l'utilizzo di nuove tecniche di marcatura che permettano la visualizzazione nell'animale di sottopopolazioni cellulari specifiche (per esempio linfociti o cellule neurali) o di eventi biologici quali l'infiammazione o la demielinizzazione.

La sperimentazione animale rappresenta comunque il necessario modello pre-clinico per vagliare nuove terapie e per sviluppare nuove strategie terapeutiche, quali per esempio tecniche di terapia genica.

Nuove tecniche di neuroimaging

Negli ultimi anni la risonanza magnetica (RM) è stata ampiamente utilizzata per lo studio della SM, sia per valutarne la storia naturale sia per misurare l'efficacia di specifici trattamenti. Uno dei principali problemi nello studio di questa patologia è, tuttavia, rappresentato dall'eterogeneità che la caratterizza sia da un punto di vista clinico che di RM. Tale eterogeneità contribuisce a spiegare, almeno parzialmente, la scarsità delle correlazioni tra i dati di RM convenzionale e le manifestazioni cliniche della malattia. L'applicazione di nuove tecniche di RM alla valutazione della SM consente, da un lato, di superare i limiti della RM convenzionale consentendo una migliore caratterizzazione in-vivo dei processi patologici che ne stanno alla base, e dall'altro, di migliorare il livello delle correlazioni tra manifestazioni cliniche e rilievi di RM.

Il futuro prossimo

Le nuove tecniche di RM che, nel breve periodo, molto probabilmente saranno sempre più utilizzate per lo studio della SM sono la *RM con trasferimento di magnetizzazione* (MT), la *RM pesata in diffusione* e la *RM in spettroscopia*.

La RM con MT è basata sull'interazione tra i protoni liberi e quelli associati a macromolecole, quali i componenti della mielina e delle membrane assonali. Quando viene applicato un impulso di MT, si ottiene la saturazione dei livelli energetici dei protoni legati alle macromolecole, con un conseguente scambio di magnetizzazione a favore del pool dei protoni liberi. Tale scambio di magnetizzazione è tanto più elevato quanto maggiore è la proporzione di protoni legati. Valori ridotti di tasso di MT indicano una ridotta capacità delle macromolecole della matrice del tessuto cerebrale di scambiare la magnetizzazione con le circostanti molecole d'acqua libere e quindi la presenza di un grave danno tissutale (ad esempio, perdita della mielina o degli assoni).

Con diffusione si intende il moto casuale delle molecole d'acqua. In un tessuto biologico, il moto delle molecole d'acqua sarà dettato, tra gli altri fattori, dalle barriere fisiche che necessariamente lo limitano (nel caso del sistema nervoso, le membrane assonali e la mielina). La RM in diffusione per-

mette di misurare le caratteristiche dei movimenti molecolari dell'acqua in vivo, fornendo così informazioni sulla struttura, l'orientamento e la distribuzione dei tessuti biologici. Ovviamente, la presenza di processi patologici, quali quelli della SM, che modificano l'integrità dei tessuti daranno luogo a caratteristiche di diffusione anomale, la cui misurazione sarà un indice oggettivo del danno strutturale del tessuto cerebrale.

La RM spettroscopica è una tecnica che consente lo studio in vivo delle alterazioni biochimiche cerebrali, sia nel contesto di lesioni macroscopiche che in aree apparentemente sane. Tale tecnica consente di misurare la concentrazione di vari metaboliti, quali la colina, la creatina e l'N-acetilasparrato. Quest'ultimo è un metabolita che, nel cervello umano adulto, si ritrova esclusivamente nei neuroni e nei loro processi assonali e quindi può essere utilizzato come misura di danno assonale.

L'iniziale applicazione di queste metodiche di RM alla valutazione delle persone con SM ha permesso di evidenziare che:

1. Il danno delle lesioni visibili sulle sequenze convenzionali è estremamente eterogeneo tra le varie persone con SM ed è più marcato nelle persone con livelli maggiori di disabilità;
2. Il danno della SM non è limitato alle lesioni macroscopiche rilevabili con le sequenze convenzionali, ma coinvolge estesamente la sostanza bianca e la sostanza grigia apparentemente normali;
3. Il danno della sostanza bianca e della sostanza grigia è presente nelle persone con sindromi clinicamente isolate del sistema nervoso centrale compatibili con un primo episodio di SM, ad indicare che il danno e/o la disfunzione assonale è un evento precoce nel corso della malattia;
4. L'entità del danno assonale cerebrale è strettamente correlata con le misure cliniche di disabilità;
5. Come avviene nelle lesioni, anche per la sostanza bianca e la sostanza grigia apparentemente normali le alterazioni rilevabili con le nuove tecniche di RM progrediscono con il progredire della malattia e diventano più evidenti nelle persone con livelli più elevati di disabilità;
6. Le alterazioni della sostanza bianca non sono limitate all'encefalo delle

persone con SM, ma coinvolgono estesamente anche il midollo spinale ed il nervo ottico. La gravità di compromissione del midollo spinale correla significativamente con la disabilità motoria delle persone.

Il futuro più remoto

Nonostante l'applicazione delle tecniche precedentemente elencate stia consentendo di evidenziare alcuni dei processi che sono alla base dell'accumulo di disabilità irreversibile nelle persone con SM, le correlazioni tra il livello di disabilità ed i dati di RM sono ancora insoddisfacenti. I principali filoni di sviluppo futuro sono elencati di seguito:

La RM funzionale. La RM funzionale è una tecnica che si basa sulla rilevazione di segnale RM che deriva dai diversi livelli di ossigenazione del sangue. Queste alterazioni di segnale sono solitamente secondarie ad una variazione della concentrazione dell'emoglobina deossigenata in seguito all'attività neuronale. L'attivazione di una determinata area cerebrale, in seguito all'esecuzione di un compito specifico, che può essere motorio, sensitivo o cognitivo, provoca un incremento del metabolismo neuronale e gliale, associato ad un aumento del flusso ematico cerebrale regionale di quella specifica area che, paradossalmente, comporta un aumento della concentrazione di ossigeno nel sangue venoso refluo rilevabile con opportune sequenze di RM. L'applicazione della RM funzionale per lo studio della SM dovrebbe consentire di valutare se la riorganizzazione corticale a seguito del danno strutturale della sostanza bianca è un fenomeno importante nel limitare l'entità dei deficit clinici della malattia e la natura del fenomeno nelle varie fasi della stessa.

MT e diffusione. Per quanto riguarda l'MT, la ricerca futura dovrà cercare di definire indici di danno tissutale quantitativi con maggiore specificità patologica per la demielinizzazione. Per la RM in diffusione, lo sviluppo e l'ottimizzazione di sequenze per lo studio del midollo spinale ed il perfezionamento dell'analisi trattografica dovrebbero essere considerate delle priorità e consentire una vera e propria «mappatura» in-vivo delle principali vie nervose.

RM spettroscopica. Per la RM spettroscopica, lo sviluppo principale sarà quello di ottenere spettri da altri nuclei oltre a quello dell'idrogeno. Ad esempio, una RM spettroscopica del sodio potrebbe fornire informazioni utili nella comprensione dei meccanismi di compenso post-demielinizzazione nella SM. A più breve termine, lo sviluppo e la validazione di tecniche di

misurazione della concentrazione di un solo metabolita nell'intero encefalo potrebbero permettere importanti avanzamenti nello studio della SM, potendo fornire una copertura anatomica maggiore di quella attuale e limitare le difficoltà di accurato riposizionamento nel caso di studi longitudinali.

Imaging cellulare e molecolare. Queste metodiche rappresentano un'altro dei campi più innovativi e forieri di un significativo approfondimento delle nostre conoscenze sui substrati fisiopatologici del danno da SM. L'imaging cellulare dovrebbe permettere la visualizzazione in-vivo delle varie componenti cellulari coinvolte nella formazione delle lesioni della SM e migliorare così la comprensione dei meccanismi precoci del danno della malattia.

Magneti ad alto campo. Molti degli sviluppi su indicati si baseranno sulla progettazione e sempre maggiore disponibilità di apparecchiature ad elevato campo magnetico per uso clinico, in grado di acquisire dati morfologici, strutturali, biochimici e funzionali con aumentata risoluzione.

In generale, tutte le tecniche di neuroimaging sono ancora all'inizio del loro percorso di validazione su ampia scala, per giungere ad un utilizzo basato sull'evidenza anche nel monitoraggio di singole persone affette da SM. Come per ogni test strumentale, la costruzione di una normativa e la stima della variabilità extrabiologica delle misurazioni effettuate rimangono condizioni necessarie per una piena applicazione. Tuttavia, le nuove tecniche di neuroimaging stanno progressivamente definendo il quadro completo dei complessi processi patologici alla base della SM. Questa è la premessa indispensabile per poter monitorare obiettivamente l'evoluzione della SM ed accelerare la definizione di terapie efficaci.

Identificazione di nuovi marcatori biologici

La complessità del sistema immunitario e dei meccanismi cellulari che sostengono i processi autoimmunitari, la recente identificazione di diversi pattern immunopatologici a livello delle lesioni infiammatorie del sistema nervoso centrale, e i risultati delle analisi del genoma di persone e di famiglie con SM finora eseguite, sembrano giustificare il sostanziale fallimento degli studi fino ad oggi condotti al fine di identificare *markers biologici/immunologici di malattia*.

La storia della ricerca di marcatori biologici/immunologici per la SM degli ultimi 20 anni, è infatti caratterizzata da facili entusiasmi e rapide delusioni. La scoperta di nuovi elementi cellulari e fattori solubili dell'immunità, in particolare citochine, molecole di adesione e chemiochine, è stata regolarmente seguita dall'analisi dell'espressione di tali elementi nel sangue e nel liquido cerebrospinale delle persone con SM. Si può dire che nessun parametro sia stato trascurato. Tuttavia, *a tutt'oggi, nessun marker diagnostico e/o prognostico può essere proposto per la SM*. Da una revisione della letteratura, spesso contraddittoria, appare tuttavia evidente quale sia uno dei fattori che più di altri ha contribuito al fallimento delle ricerche e generato dati spesso non confrontabili: la *selezione dei pazienti*, che spesso non ha tenuto conto non solo dell'eterogeneità clinica dei pazienti SM, ma anche dell'attività biologica delle malattie.

Per progettare studi rivolti all'identificazione di marcatori biologici, appare quindi essenziale una *corretta stratificazione/selezione dei pazienti*. Questa dovrà tener conto delle caratteristiche cliniche (i.e., le varie forme cliniche della malattia: remissiva remittente, secondaria progressiva, primaria progressiva, progressiva remittente, forme ad evoluzione «maligna» e «benigna», etc.), demografiche (gruppo etnico, età di sviluppo della malattia, familiarità per SM o per altre malattie autoimmunitarie) e degli aspetti neuroradiologici (atrofia precoce, esteso danno assonale – buchi neri, stato premorbo della mielina) possibilmente applicando anche tecniche non convenzionali di acquisizione dell'immagine. La tendenza attuale a trattare precocemente le persone (dopo il primo episodio suggestivo di un evento demielinizzante, in altre parole all'ipotesi diagnostica di «possibile SM») con farmaci immunomodulatori, quali il copaxone e gli interferoni beta, rende

tuttavia sempre più difficile la realizzazione di studi longitudinali. Ricerche rivolte alla identificazione di markers biologici/immunologici di malattia sono quindi possibili solo all'esordio clinico, o, su consenso informato del paziente, fino alla seconda manifestazione clinica o neuroradiologica della malattia, che configura la diagnosi definitiva di SM.

Per quanto concerne le cellule effettrici del sistema immunitario, sarà importante elaborare nuove strategie per approfondire il ruolo di alcune sottopopolazioni cellulari quali le sottopopolazioni CD8⁺ e le sottopopolazioni NK, che posseggono caratteristiche funzionali che si adattano alle peculiarità biologiche e di istocompatibilità delle cellule del sistema nervoso centrale.

Tra i mediatori solubili dell'immunità, le molecole che appaiono di maggiore interesse sono sicuramente le *chemiochine* e i loro recettori. Queste proteine giocano infatti un ruolo primario nei meccanismi che favoriscono la migrazione delle cellule del sistema immunitario attraverso la barriera ematoencefalica per arrivare nel tessuto cerebrale. Altre proteine che meriteranno particolare attenzione sono le *metalloproteasi*, enzimi che degradano la barriera e consentono la penetrazione finale dei linfociti che aggrediscono la mielina.

La recente applicazione di una metodologia particolarmente innovativa, il *cDNA-microarray*, per l'analisi simultanea dei trascritti di migliaia di geni, ha rilevato – nelle persone con SM – una aumentata espressione di fattori, potenziali marcatori di attività di malattia, alcuni dei quali estranei al sistema immunitario. Tra i *possibili markers di attivazione immunitaria*, la catena beta2 del recettore dell'interleuchina 12 (IL-12Rb₂) e il recettore per le chemiochine CCR5, sembrano di particolare interesse in quanto giocano un ruolo critico nella differenziazione di cellule ritenute importanti per la SM, i linfociti Th1. Un altro attivatore delle cellule T, la *osteopontina*, è stata rilevata a livelli di espressione particolarmente alti nelle lesioni infiammatorie cerebrali di pazienti con SM. Tale molecola è stata dimostrata influenzare significativamente il decorso dell'encefalite autoimmune sperimentale, rendendone il decorso più severo e progressivo. Accanto all'osteopontina, altre molecole di interesse emerse dallo studio dell'espressione genica a livello cerebrale, e potenzialmente dosabili nei fluidi biologici (in particolare siero e liquor) sono: l'interleuchina 17 (IL-17), le molecole di adesione integrina (catena beta 4) e P-selectina, la protectina (CD59), e i recettori cellulari per l'interleuchina 1 (IL-1R), l'interleuchina 8 (recettore tipo 2, IL-8RII) e l'interleuchina 11 (IL-11Ra). Alcuni di questi fattori sono già stati studiati in passato nelle persone con SM, tuttavia la possibilità di applicare nuove me-

todologie e, come su accennato, un più corretta stratificazione dei pazienti potrebbero consentire di comprenderne meglio il significato in questo contesto patologico.

Tra i *possibili marcatori di attività e prognosi*, in particolare per quanto concerne il loro possibile ruolo nei processi riparativi e rimielinizzanti, attenzione è stata rivolta a fattori di crescita espressi nel sistema nervoso centrale, anche da parte dei linfociti infiltranti il tessuto, quali: fattore di crescita insulinico tipo I (IGF-1), il fattore di crescita per granulociti (G-CSF), i fattori di crescita per i fibroblasti 2 (FGF-2) e 12 (FGF-12).

Numerosi studi sono attualmente in corso, in Italia e all'estero, per identificare *sottopopolazioni linfocitarie* esprimenti fenotipi *utili al monitoraggio della SM*. La possibilità di «marcare» diverse molecole espresse sulla superficie dei linfociti, e quindi di «riconoscere» piccoli gruppi cellulari, può consentire l'analisi di fenomeni cellulari di piccola entità, quali quelli che verosimilmente sottendono l'immunopatologia delle malattie autoimmunitarie, quali SM. Lo sviluppo di metodologie altamente sensibili e complementari, quali il su accennato cDNA-microarray e la RT-PCR (un metodo di amplificazione di sequenze geniche), possono consentire una analisi dettagliata e su larga scala di marcatori di malattia, nonché identificare parametri utili al monitoraggio delle terapie immunomodulanti e immunosoppressive. Uno degli obiettivi è quello di ottenere un «network di marcatori», in altre parole un «profilo immunitario specifico».

In sintesi, la possibilità di identificare nuovi marcatori di malattia, utili ai fini diagnostici, prognostici e terapeutici, deve considerare una più corretta stratificazione e selezione dei pazienti, una migliore comprensione della malattia mediante uno studio neuroradiologico e neurofisiologico più approfondito, anche utilizzando tecniche non convenzionali, e l'applicazione di metodologie di indagine immunologica e genetica avanzate.

Ricerca sui modelli animali

Molte delle nostre conoscenze sull'eziopatogenesi della SM derivano da studi sperimentali sull'encefalite autoimmune sperimentale (EAS), il modello animale della malattia. L'EAS è infatti una malattia autoimmunitaria del SNC caratterizzata da infiammazione e demielinizzazione che viene indotta in alcune specie suscettibili attraverso l'immunizzazione con proteine della mielina o con l'infusione di linfociti T che reagiscono contro la mielina stessa. Tuttavia, i risultati di molti studi compiuti sull'animale non sono trasferibili all'uomo in parte a causa delle diversità filogenetiche tra le specie e in parte perché i modelli disponibili non sono in grado di rappresentare fedelmente la complessità della malattia umana. Per tale motivo è auspicabile che la ricerca focalizzi i propri sforzi nello sviluppo di modelli che possano fornire risposte in modo preciso ai numerosi quesiti ancora aperti. Contemporaneamente un'adeguata pianificazione della ricerca potrebbe ridurre l'utilizzo della sperimentazione animale consentendola soltanto nell'ambito di precise finalità scientifiche e sotto un rigido controllo etico.

Una delle strategie più importanti nel campo della ricerca sulla SM deve focalizzarsi sullo sviluppo di modelli che possano rispecchiare in modo fedele i diversi momenti patogenetici della malattia. Questo deve essere ottenuto attraverso:

- L'utilizzo di specie filogeneticamente più simili all'uomo quali i primati non-umani
- Lo sviluppo di modelli animali geneticamente «umanizzati», cioè in cui sia stato inserito uno o più geni umani ritenuti rilevanti per la malattia.
- Lo studio dei modelli di malattia virus indotta con particolare attenzione ai meccanismi con cui la demielinizzazione immuno-mediata si sviluppa al fine di delucidare i meccanismi attraverso cui un patogeno può scatenare la malattia

Lo sviluppo di modelli animali geneticamente modificati può svelare il ruolo dei singoli geni nella malattia attraverso:

- L'utilizzo di topi mutanti che sovraesprimano un determinato gene (topi

- transgenici) o che non lo esprimano affatto (topi «knock-out») in modo da poter studiare l'effetto che l'aumentata espressione o l'assenza del gene candidato determina sulla malattia. In particolare è necessario concentrarsi sullo sviluppo di mutanti in cui la sovraespressione o il silenziamento funzionale del gene candidato possa essere «temporalizzato» e avvenga solo nell'organo di interesse (per esempio solo nel sistema nervoso centrale)
- L'analisi del fenotipo di topi mutanti in cui siano state inserite in modo casuale delle mutazioni nel genoma. Tale ricerca costosa e laboriosa può tuttavia permettere lo sviluppo autonomo di una malattia simile alla SM. Lo screening di tali mutanti fornirebbe pertanto informazioni sui geni responsabili della malattia

La diversa suscettibilità delle specie animali e il diverso fenotipo clinico e patologico richiede uno studio approfondito dell'eterogeneità genetica di queste specie. Questo deve essere ricercato attraverso:

- L'utilizzo di nuovi approcci di analisi genetica e statistica che permettano di individuare anche effetti genetici modesti
- L'analisi dell'espressione differenziale di geni attraverso tecniche di microarrays
- Lo studio del fenotipo di modelli congenici in cui siano stati modificati uno o più cromosomi contenenti geni candidati

I modelli animali permettono lo studio e la caratterizzazione funzionale di sottopopolazioni cellulari di rilievo attraverso il loro isolamento, manipolazione in vitro ed eventuale trasferimento in animali compatibili. In tal modo è verosimile poter caratterizzare il ruolo di:

- Cellule con funzioni soppressorie/regolatorie come per esempio alcune sottopopolazioni di linfociti T, i linfociti natural killer, le cellule dello stroma midollare etc
- Sottopopolazioni encefalitogeniche, cioè in grado di indurre la malattia
- Linfociti B in grado di produrre anticorpi rilevanti per lo sviluppo della malattia

Attraverso la sperimentazione animale è necessario comprendere i meccanismi di danno assonale e i processi di riparazione. In particolar modo è necessario studiare:

- Qual è la risposta del neurone alla demielinizzazione e alla sofferenza dell'assone

- I meccanismi effettori del danno che possono essere di tipo eccitotossico e immunomediato
- Le modificazioni biochimiche che si verificano nell'assone in corso di infiammazione e demielinizzazione con particolare attenzione all'effetto che inducono sui canali del sodio e del potassio
- I meccanismi che stanno alla base del recupero funzionale e conseguentemente della ripresa della conduzione nervosa lungo l'assone danneggiato
- Il rapporto tra i neuroni e oligodendrociti con particolare attenzione ai meccanismi che potrebbero inibire o promuovere la demielinizzazione
- Il ruolo degli astrociti sia come elementi di supporto della normale conduzione nervosa sia la loro interazione con le cellule del sistema immunitario attraverso la produzione di sostanze quali citochine e chemiochine
- L'utilizzo di cellule staminali sia di origine neurale che ematopoietica in grado di differenziare in cellule neurali e promuovere la riparazione del danno

I modelli animali forniscono infine uno strumento indispensabile per validare nuove tecniche diagnostiche attraverso:

- La correlazione tra il reperto neuropatologico e nuove tecniche di «neuroimaging» non-convenzionale
- L'utilizzo di nuove tecniche di marcatura che permettano la visualizzazione nell'animale di sottopopolazioni specifiche (per esempio linfociti o cellule neurali) o di eventi biologici quali l'infiammazione o la demielinizzazione
- Lo sviluppo di tecniche di elettrofisiologia e biofisica che meglio possano circostanziare il danno della conduzione nervosa

La sperimentazione animale rappresenta infine il necessario modello pre-clinico per testare nuove terapie e per sviluppare nuove strategie terapeutiche quali per esempio tecniche di terapia genica.

In conclusione lo sviluppo di strategie di ricerca atte ad ottimizzare l'utilizzo di modelli sperimentali adeguati può favorire il disegno di nuove terapie basate su una precisa conoscenza dei fenomeni biologici che sottendono la malattia.



Strategie per il futuro L'approccio terapeutico

TERAPIA

Anche se i problemi da risolvere sono ancora tanti, è necessario sottolineare che le scoperte dell'ultimo decennio nell'ambito della SM hanno contribuito sostanzialmente ad individuare sia nuovi meccanismi patogenetici che nuovi bersagli terapeutici e nuove molecole efficaci.

Il risultato concreto di questi studi è la sperimentazione in atto nel mondo di più di 50 nuove molecole potenzialmente più efficaci e meno tossiche di quelle oggi a nostra disposizione.

Oggi le priorità in campo terapeutico sono:

Sviluppare strategie per favorire i processi riparativi e proteggere gli assoni, attraverso lo studio delle cellule staminali e dei fattori neuroprotettivi

L'obiettivo finale è la protezione assonale, di cui la riparazione è un momento fondamentale. Quest'ultima può essere attuata attraverso elementi endogeni o **cellule staminali** in grado di produrre mielina.

Recentemente è stato dimostrato che è possibile costruire nuova mielina per mezzo di cellule staminali neurali: questo promettente settore richiede comunque ancora molto impegno per arrivare a ottenere innovative terapie.

Sviluppare nuove efficaci terapie anti-infiammatorie contro la «cascata autoimmune» e perfezionare le terapie esistenti, sviluppando anche vettori in grado di trasportare le sostanze terapeutiche

L'impiego di citochine e chemiochine con azione anti-infiammatoria e l'induzione di cellule regolatorie sono esempi di strategie anti-infiammatorie che andranno definite in un prossimo futuro.

Un altro settore innovativo da sviluppare è la ricerca di **vettori** in grado di trasportare sostanze potenzialmente utili in sedi, come quelle del sistema nervoso, non facilmente raggiungibili.

I ricercatori recentemente sono riusciti ad ottenere in modelli sperimentali una terapia mirata sulla lesione utilizzando come «trasportatori» di farmaci *virus ricombinati geneticamente*.

Infine, lo studio di strategie di trattamenti combinati, con diversi punti d'attacco, è anch'esso un obiettivo importante, capace di integrare soluzioni parziali in efficaci risultati terapeutici.

Si dovrebbe tentare di ottenere i più alti livelli di soppressione dell'attività di malattia usando dosi adeguate delle terapie disponibili e combinandole assieme. Il trattamento dovrebbe essere iniziato precocemente e modulato a seconda delle oscillazioni dell'attività di malattia.

TERAPIA SINTOMATICA

Pur essendo ampia la variabilità dei sintomi nelle persone con SM, si possono individuare raccomandazioni comuni, da applicare allo studio della maggior parte dei disturbi, attraverso le quali pianificare la ricerca futura.

Migliorare il trattamento dei sintomi per la qualità di vita della persona con SM, anche definendo appropriate scale di valutazione dei sintomi stessi e misurando l'efficacia dei farmaci

In questo senso occorre stimolare la ricerca di strumenti elettrofisiologici, mezzi di neuroimaging (RM non convenzionali), in particolare di immagine funzionale, e anche di cinematica.

Occorre validare scale di valutazione oggettiva dei sintomi: è questo un passaggio importante al fine di disporre di strumenti semplici e di facile applicazione da utilizzare sia nella pratica clinica che in corso di trial clinici.

Inoltre, è indispensabile promuovere trial clinici randomizzati in doppio cieco al fine di disporre di dati obiettivi sulla efficacia dei farmaci.

TERAPIA RIABILITATIVA

La letteratura scientifica ha prodotto negli ultimi anni i primi lavori che dimostrano l'efficacia della riabilitazione in questa patologia. Un approccio terapeutico così importante in questa patologia necessita di un maggior supporto scientifico per poter raggiungere una maggior efficacia. La progettazione della ricerca futura dovrà tener conto di ciò e prevedere di:

Individuare e valutare approcci riabilitativi più efficaci anche utilizzando gli apporti innovativi del neuroimaging e della bioingegneria

La conoscenza attuale sui meccanismi di recupero non consente ancora di averne una interpretazione univoca e chiara in modo da fornire al riabilitatore la base teorica di procedure terapeutiche oggettivamente valide e da consentirgli di differenziare i risultati dagli effetti del recupero spontaneo. Gli studi finora effettuati sull'efficacia della riabilitazione nella SM indicano che i miglioramenti osservati avvengono in disabilità e handicap, attualmente definiti attività e partecipazione come proposto dalla OMS, nonché nella qualità di vita.

Alcuni strumenti di neuroimaging potranno essere utili per valutare e individuare nuove strategie riabilitative e metodiche di valutazione riabilitativa o misure di outcome.

Identificazione di nuove strategie terapeutiche: dall'immunoterapia alla neuroprotezione

È possibile pensare di fronteggiare terapeuticamente la SM sostanzialmente in due modi.

1. Inibire la generazione e l'espansione delle cellule del sistema immunitario, attori del danno, sia prima che entrino nel SNC sia quando sono già nel SNC (*immunoterapie*). Tale approccio deve però essere messo in opera precocemente – cioè all'inizio della malattia quando l'handicap funzionale è modesto – poiché previene, e non ripara, la distruzione di tessuto cerebrale.
2. Quando il danno si sia già instaurato e rilevanti quantità di tessuto nervoso sono andate perse, l'unica possibilità d'intervento risiede nel favorire i processi riparativi sia inducendo meccanismi di riparazione endogeni (es. *fattori trofici*) sia intervenendo dall'esterno con sostanze in grado di produrre nuova mielina funzionante (*terapie rimielinizzanti*) nel tessuto danneggiato (es. cellule). Tali approcci possono anche essere combinati.

Immunoterapie

Presentano due categorie di azioni: controllano, inibendo, l'attività delle cellule T responsabili di dirigere l'attacco contro la mielina (terapie antigene-specifiche); oppure controllano l'attività della componente cellulare effettrice (terapie citochino/cheminocina mediate).

Terapie antigene-specifiche. Il riconoscimento dell'antigene, e cioè di quella porzione di mielina in grado di indurre una risposta immunitaria, rappresenta l'evento necessario affinché i linfociti T anti-mielina si attivino (cioè acquisiscano la capacità di regolare un processo immunitario) e, dopo aver attraversato la barriera emato-encefalica (BEE), agiscano in senso distruttivo nel SNC. Per attivarsi le cellule T devono riconoscere l'antigene di cui sopra e questo riconoscimento è possibile solo se l'antigene è a sua volta associato alle molecole di istocompatibilità (HLA), cioè quelle molecole che dal punto di vista immunitario rappresentano le impronte digitali di ognuno di noi. Oltre al binomio antigene-molecole HLA ed al recettore T cellu-

lare, e cioè quella struttura sulla superficie della cellula T che ingaggia il complesso antigene-HLA, le cellule T necessitano di altre proteine di membrana conosciute con il termine comune di molecole accessorie per velocizzare e rendere più funzionale il riconoscimento antigenico e la conseguente attivazione linfocitaria – che è il primo passo che queste cellule devono compiere per poter esplicare il loro potenziale dannoso. Le molecole accessorie (es. CD28, CTLA4) riconoscono, infatti, specifici contro-recettori sulle cellule che presentano ai linfociti T l'antigene (es. B7-1, B7-2), determinando non solo una stabilizzazione del legame tra linfociti T e cellule presentanti l'antigene, ma anche l'amplificazione della cascata di segnali intra- ed extracellulari derivante dal riconoscimento antigenico specifico. Oltre alle molecole di membrana stabilizzanti il legame tra linfociti T e cellule presentanti l'antigene, altre molecole accessorie presenti sulla superficie delle cellule T (es. LFA1, VLA-4) regolano la migrazione dei linfociti stessi dal sangue nei diversi tessuti (per esempio attraverso la BEE). A scopo terapeutico è ipotizzabile «interferire» nella funzione di tutte queste molecole di membrana per bloccare il processo di attivazione di linfociti T specifici e/o la loro migrazione nel tessuto bersaglio e quindi, in ultima analisi, poter spegnere i focolai infiammatori composti da cellule del sistema immunitario che nella SM portano alla demielinizzazione.

Terapie citochinol/chemiochino-mediate. Le cellule linfomonocitarie mielintossiche basano la loro attività sull'azione di molecole ad azione pro-infiammatoria (e.g. citochine, chemiochine) che vengono prodotte sia da loro stesse che dalle cellule endoteliali e da quelle del SNC (e.g. microglia, astrociti). Queste molecole possono quindi ritenersi a buon grado bersaglio terapeutico mirato per le malattie demielinizzanti immuno-mediate a carattere infiammatorio come la SM poiché la loro soppressione dovrebbe rallentare o addirittura inibire il potenziale distruttivo delle cellule effettrici. Gli approcci terapeutici che vengono attualmente sperimentati nell'intento di ridurre l'azione demielinizzante delle molecole pro-infiammatorie in corso di SM sono sostanzialmente di tre tipi: (1) blocco dei processi intracellulari che determinano l'export citochinico e/o chemiochinico cellulare; (2) aumento della produzione di citochine e chemiochine anti-infiammatorie nell'intento di determinare l'inibizione della secrezione di citochine/chemiochine a profilo pro-infiammatorio; e (3) blocco dei segnali intracellulari generati dal contatto tra la citochina/chemiochina ed il suo recettore nell'intento di impedire alla cellula, bersaglio dell'azione delle citochine/chemiochine, di attivarsi.

È stato di recente sperimentato, nel modello murino di SM, un nuovo approccio terapeutico che si basa sulla somministrazione diretta nel SNC di sostanze ad azione anti-infiammatoria (es. citochine quali IL-4, IL-1ra). Questo approccio, basato sull'iniezione nel liquor cefalorachidiano (LCR) di *vettori per terapia genica* derivati da virus umani – herpes simplex di tipo-1, adenovirus – si è dimostrato efficace sia nel prevenire la malattia sperimentale sia nel curarla una volta insorta. Tale risultato è stato possibile poiché la struttura dei virus iniettati nel SNC è stata geneticamente modificata in maniera tale che i virus potevano infettare le cellule del SNC ma non distruggerle poiché non erano più in grado di replicarsi. Inoltre, tali virus – una volta infettate le cellule del SNC – le hanno ingannate a tal punto che sono riusciti a far produrre loro sostanze terapeutiche (es. IL-4, IL-1ra), i cui geni codificanti erano stati inseriti promiscuamente nel genoma virale al posto dei geni necessari per la replicazione virale. I vettori virali hanno quindi svolto la funzione di *Cavalli di Troia* permettendoci di sviluppare una terapia mirata che si è espletata esclusivamente nel SNC e che non ha prodotto effetti tossici e/o collaterali. L'approccio in questione è stato poi vagliato su primati non umani ed anche in questo caso ha dato risultati positivi che ci fanno ben sperare per una futura applicazione di tali terapie sperimentali nell'uomo.

Nonostante molte soluzioni siano allo studio, l'individuazione del bersaglio terapeutico preferenziale nelle malattie autoimmuni, ed in particolare nella SM, è alquanto problematica. Eliminare con terapie antigene-specifiche cellule T autoreattive contro la mielina può non essere sufficiente per il controllo della malattia, quando la stessa sia ormai in corso. D'altro canto sopprimere la componente effettrice senza sopprimere le cellule T autoreattive porterebbe solo a bloccare temporaneamente il processo. L'immunoterapia ideale dovrebbe essere combinata, cioè in grado di eliminare contemporaneamente le due componenti cellulari. Attualmente però, le armi disponibili con queste potenzialità (es. farmaci immunosoppressori) hanno una mira così poco precisa da non discriminare il «bersaglio strategico»: in altre parole, gli effetti collaterali supererebbero di gran lunga i benefici terapeutici.

Terapie neuroprotettive rimielinizzanti

Anche se nelle prime fasi di malattia esiste la possibilità che il danno mielinico si autoripari, i ripetuti episodi di demielinizzazione tipici della SM portano invariabilmente a demielinizzazione irreversibile, rimielinizzazione de-

ficitaria e infine a perdita assonale, che è la causa finale del danno neurologico permanente tipico della SM

Sono stati condotti negli ultimi anni una serie di esperimenti atti ad indurre processi di rimielinizzazione, cioè processi in grado di *ricoprire con mielina nuova* le cellule nervose denudate, prima che muoiano in conseguenza al denudamento, rendendole di nuovo funzionanti.

Le terapie rimielinizzanti, sperimentate attualmente solo su animali da laboratorio, sono sostanzialmente basate sul *trapianto di cellule che producono mielina* (oligodendrociti o precursori oligodendrocitari) o sulla somministrazione di fattori di crescita capaci di promuovere precocemente la migrazione, la proliferazione ed il differenziamento dei progenitori delle cellule che producono mielina. Esperimenti di trapianto di cellule con potenziale rimielinizzante sono risultati di successo nel riparare danni mielinici e restaurare la conduzione nervosa solo però di aree del SNC ben definite, suggerendo quindi la loro attuale inapplicabilità in malattie del SNC multifocali come la SM.

Le terapie utilizzando *fattori trofici* sono anch'esse risultate utili nel curare i modelli sperimentali di SM – ottenuti sia in roditori che in primati non-umani – ma la limitazione attuale di queste terapie risiede nel fatto che questi fattori, quando somministrati per via sistemica, determinano pesanti effetti collaterali (es. fibrosi retroperitoneale) e scarsa efficacia terapeutica proprio perchè agiscono principalmente in periferia – cioè dove vengono somministrati – dal momento che non hanno la capacità di superare la barriera emato-encefalica (BEE) e raggiungere il sito lesionale in quantità rilevante.

Negli ultimi anni sono state utilizzate *cellule neurali staminali* come sorgente di nuova mielina iniettandole in animali in cui era stata indotta la forma sperimentale di SM. I risultati di questi esperimenti sono d'estremo interesse poiché dimostrano che le cellule staminali neurali sono potenzialmente capaci di indurre rimielinizzazione rallentando, o addirittura bloccando, la perdita assonale. Negli animali trapiantati con queste cellule è stato dimostrato che è possibile ricostruire, sia anatomicamente che funzionalmente, nuova mielina e quindi migliorare anche deficit neurologici importanti e stabilizzati. Le cellule staminali rappresentano quindi una concreta speranza terapeutica per i pazienti affetti da SM poiché potrebbero costituire il sistema ideale per indurre rimielinizzazione in aree cerebrali già colpite dal danno tipico della malattia.

Per quanto riguarda quindi le terapie neuroprotettive, possiamo dire che siamo all'alba di una nuova era. Molto è stato fatto ma moltissimo ri-

mane da fare. In particolare alcuni problemi devono essere risolti prima di valutare l'applicabilità di queste terapie innovative nelle persone con SM. Per esempio non sappiamo se cellule che producono mielina e che vengono trapiantate nelle zone danneggiate subiscono lo stesso trattamento delle cellule residenti cioè vengono anch'esse distrutte dopo il trapianto dalle cellule immunitarie che innescano il danno mielinico. Inoltre, non sappiamo ancora come iniettare queste cellule poiché il trapianto intracerebrale classico in una malattia come la SM che è multifocale per definizione risulterebbe impraticabile poiché si dovrebbe prevedere un «multitrapianto» in più aree del cervello e del midollo spinale. Non sappiamo ancora quante cellule trapiantare e quali cellule che producono mielina sono più facilmente trapiantabili. Infine, non sappiamo quanti trapianti dobbiamo fare, ed ogni quanto tempo, per mantenere le cellule esogene produttrici di mielina nel tessuto danneggiato.

Queste ed altre domande sono la ragione per cui la comunità scientifica procede con un cauto ottimismo ma con la consapevolezza che molto è stato fatto ma che molto rimane da fare.

Anche se i problemi da risolvere sono ancora tanti, è necessario tuttavia ribadire che le scoperte dell'ultimo decennio nell'ambito della SM hanno ridato speranza alle centinaia di migliaia di persone con questa malattia nel mondo perché hanno contribuito sostanzialmente ad individuare sia nuovi meccanismi patologici che nuovi bersagli terapeutici e nuove molecole potenzialmente efficaci. Il risultato concreto di questi studi è la sperimentazione in atto nel mondo di più di 50 nuove molecole potenzialmente più efficaci e meno tossiche di quelle oggi a nostra disposizione.

Per il prossimo futuro le strategie terapeutiche per la SM dovrebbero essere finalizzate ad un migliore uso delle terapie disponibili ed allo sviluppo di nuovi obiettivi. I dati disponibili di tipo immunologico, clinico e patologico suggeriscono che il trattamento precoce dei pazienti affetti da SM con farmaci immunomodulatori potrebbe essere più vantaggioso rispetto ad un trattamento iniziato più tardivamente nel corso della malattia. Inoltre si dovrebbe tentare di ottenere i più alti livelli di soppressione dell'attività di malattia usando dosi adeguate delle terapie disponibili e combinandole assieme. Il trattamento dovrebbe essere modulato a seconda delle oscillazioni dell'attività di malattia.

I trattamenti disponibili sono principalmente attivi sull'infiammazione che è un processo centrale nella patogenesi del danno nervoso della SM.

Comunque ci sono numerose evidenze che la fase degenerativa della malattia possa essere almeno in parte indipendente dal danno assonale indotto dall'infiammazione acuta e/o cronica. Se queste ipotesi sono corrette, la soppressione dell'infiammazione potrà dare solo effetti modesti sulla progressione della disabilità.

L'obiettivo finale di qualsiasi strategia terapeutica nella SM è «la protezione assonale» che richiede innanzitutto una migliore comprensione dei meccanismi che sottendono la distruzione assonale durante la fase infiammatoria acuta e la fase degenerativa cronica in modo da impostare terapie neuroprotettive e riparatrici.

Trial terapeutici in corso

Si è più volte sottolineato che i trattamenti attuali non costituiscono una cura della SM.

Sono già in fase di valutazione alcune nuove strategie terapeutiche, cui si è prima accennato, che si basano sull'induzione di anergia o tolleranza verso antigeni mielinici, sul blocco dell'attività di molecole di costimolazione, sull'impiego di citochine e chemiochine caratterizzate da un profilo d'azione di tipo anti-infiammatorio e sull'induzione di cellule regolatorie.

Alcune di queste molecole, come il natalizumab si sono dimostrate potenzialmente efficaci in studi di fase II e sono ora valutate in trial clinici definitivi, come terapia isolata o come trattamento combinato con interferone beta. Natalizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro l'alpha 4 integrina (VLA-4) che è una glicoproteina espressa sui leucociti; tale anticorpo blocca l'interazione di queste integrine ai loro ligandi (VCAM) espressi sull'endotelio vascolare inibendo così la migrazione dei leucociti attraverso la barriera emato-encefalica. Natalizumab riduce lo sviluppo di nuove lesioni cerebrali in modelli sperimentali e in un recente trial, randomizzato, in doppio cieco in pazienti affetti da SM a ricadute e remissioni si è evidenziato che tale trattamento riduce le nuove lesioni cerebrali e le ricadute cliniche in un periodo di osservazione di 6 mesi. Sono attualmente in corso due sperimentazioni cliniche, una in cui il farmaco viene valutato contro placebo, l'altra in cui viene comparata l'efficacia del farmaco associato all'interferone beta verso l'interferone beta da solo.

Una seconda strategia consiste in un trattamento immunosoppressivo estremo, con l'obiettivo di distruggere le cellule responsabili della immunoreattività specifica verso gli antigeni mielinici e nella successiva reinfusione di cellule staminali emopoietiche autologhe. Un recente studio multicentrico italiano ha dimostrato che questa strategia comporta una scomparsa dell'attività di malattia confermata dalla assenza di lesioni attive alla risonanza magnetica dell'encefalo. Nonostante i pazienti non abbiano sostanzialmente avuto lesioni nell'anno successivo al trapianto l'atrofia cerebrale è progredita in media di circa il 3%. Ciò suggerirebbe che il processo degenerativo è indipendente dall'attività di malattia. Questa dissociazione potrebbe però essere apparente in quanto anche altri studi hanno dimostrato che l'atrofia si

manifesta con un certo ritardo di tempo rispetto al processo infiammatorio acuto. Se ciò non fosse i rischi connessi al trapianto di midollo non verrebbero ripagati dagli scarsi vantaggi sull'evoluzione della malattia.

Una terza strategia consiste nella combinazione di più trattamenti che si siano già rivelati efficaci se usati singolarmente. Negli Stati Uniti uno studio di sicurezza ha dimostrato che l'associazione di interferone beta e di glatiramer acetato non comporta specifici eventi avversi ed è ora in fase organizzativa una sperimentazione clinica di fase III. Va però detto che questo tipo di combinazione che si basa su due farmaci somministrati per via iniettiva pare scarsamente attraente sia per il paziente che per il ricercatore. La combinazione può essere fatta anche tra terapie con intensa, ma aspecifica, azione immunosoppressiva e terapie che esplicano un'azione immunomodulatoria aspecifica o specifica. In questa direzione sono già stati intrapresi alcuni tentativi che vanno sostanzialmente in due direzioni:

- a. pretrattare con un farmaco immunosoppressore per un breve periodo e successivamente passare a una terapia con interferone beta o glatiramer acetato;
- b. trattare contemporaneamente con i due tipi di farmaci.

Questa strategia è in qualche modo mutuata dalle modalità terapeutiche utilizzate in oncologia, ma richiede cautele aggiuntive sia per il sinergismo che alcuni farmaci possono avere nell'indurre effetti avversi, sia per il disordine immunitario preesistente che potrebbe rispondere in modo imprevedibile ad alcune associazioni terapeutiche.

È ormai terminato il reclutamento di uno studio franco-italiano che si propone di valutare l'efficacia di un periodo di trattamento di 6 mesi con mitoxantrone seguito da 2 anni di trattamento con interferone beta 1b verso il trattamento con solo interferone beta 1b.

Uno studio multicentrico europeo dovrebbe invece valutare l'efficacia della combinazione azatioprina –interferone beta e uno studio italiano si propone di vagliare l'efficacia e sicurezza della combinazione ciclofosfamide-interferone beta.

Ricerca in terapia sintomatica

Abbiamo in precedenza sottolineato come l'ampia gamma dei sintomi che purtroppo possono affliggere le persone con SM sia responsabile di un deterioramento della loro qualità di vita, di grado a volte elevato. Da ciò l'importanza di investire in futuro anche nella ricerca in questo settore. Le strategie qui segnalate si riferiscono solo ai sintomi più comuni, già descritti a pagina 50.

Fatica

La causa della sensazione di fatica non è nota, perciò va considerata certamente una priorità in questo campo la necessità di comprendere i meccanismi che sottendono al sintomo: per far ciò potrebbero anche essere utilizzate metodiche di neuroimmagine funzionale e neurofisiologiche. Pure la ricerca di marker biologici e immunologici che correlino con la presenza del sintomo apporterebbe utili informazioni. Per quanto riguarda la cura del disturbo, sarà indispensabile sviluppare trial clinici controllati e scale per valutare l'effetto di terapie sia sintomatiche che immunomodulanti e immunosoppressive.

Spasticità

L'individuazione della localizzazione delle vie nervose danneggiate e dei neuro-mediatori coinvolti nel determinare la spasticità è il punto di partenza per sviluppare il controllo del sintomo. Inoltre sarebbe di grande apporto comprendere quali pattern motori alterati si sviluppino precocemente, mediante tecniche di analisi del movimento. La cura del sintomo potrà essere attuata meglio con l'uso di farmaci a livello intratecale (direttamente nel SNC), come già accade per il baclofen. Studi clinici controllati con farmaci tradizionali, o emergenti, come la Cannabis, o mediante sostanze bloccanti la trasmissione neuromuscolare, come la tossina botulinica, dovranno certamente essere sviluppati, data l'importanza del controllo della spasticità per la qualità di vita dalla persona con SM.

Atassia

Anche nel caso dell'atassia, valutare quali lesioni siano responsabili del quadro clinico mediante studi di RM tradizionale e tecniche di RM funzionale potrà dare un grande contributo all'individuazione di terapie utili.

Lo sviluppo di metodiche cinematiche (studio del movimento) potrà fornire la quantificazione del disturbo, mentre la terapia riabilitativa potrà avvalersi di sistemi robotizzati. Metodiche risultate efficaci in altre patologie, quali l'applicazione di tecniche di chirurgia stereotassica o l'impianto di elettrostimolatori a livello delle aree del cervello coinvolte nel controllo del movimento, possono presentare una valida prospettiva terapeutica.

Disturbi urinari

Valutazione dei neurotrasmettitori coinvolti nel controllo della minzione così come studi, mediante RMf e PET, delle diverse aree corticali e midollari coinvolte dovranno costituire progetti di base degli studi nel settore.

Nel controllo dei disturbi urinari le strategie da sviluppare riguardano tecniche per la somministrazione di farmaci direttamente a livello intravesicale e nuove tecnologie, quali stimolatori nervosi, che consentano di stimolare le vie nervose coinvolte nel controllo della vescica e trasmettitori in grado di controllare direttamente la vescica.

Dolore

Va qui considerato soprattutto lo studio del dolore neuropatico, di quali alterazioni molecolari ne sostengano l'insorgenza, a partire dall'area demielinizzata della fibra nervosa.

Ancora una volta, trial clinici controllati per valutare l'efficacia e i possibili effetti collaterali delle terapie disponibili e studi di sviluppo e validazione di scale semiquantitative da utilizzare in corso dei trial stessi andranno progettati, sia per i farmaci sintomatici che immunomodulatori e immunosoppressori.

Deficit cognitivi

I disturbi cognitivi rappresentano una fonte di disabilità, diversa da quella fisica e scarsamente correlata con essa, le cui cause non sono chiare.

Costituisce perciò un obiettivo importante individuare i substrati anatomici che determinano i pattern neuropsicologici, mediante metodiche quali PET e RMf che forniscano dati funzionali delle strutture cerebrali lesionate.

Saranno necessari studi longitudinali, ossia controlli ripetuti nel tempo del singolo soggetto con SM, per valutare il momento della eventuale comparsa dei diversi pattern cognitivi deficitari.

Così pure, dovranno essere attuati test specifici per valutare l'efficacia sia della terapia ad azione sui meccanismi immunologici della malattia, sia della riabilitazione cognitiva.

Ricerca in riabilitazione

La riabilitazione è un percorso terapeutico obbligato nella vita di una persona con SM e spesso lo accompagna per molti anni di malattia anche come unica possibilità terapeutica. La necessità di riabilitazione può avvenire in fasi iniziali della malattia per periodi circoscritti ma nelle fasi più avanzate della malattia diventa una necessità costante.

La letteratura scientifica ha prodotto negli ultimi anni alcuni lavori che ne dimostrano l'efficacia in questa patologia ma confrontando con la letteratura prodotta negli altri ambiti terapeutici riguardanti la SM si può affermare che l'investimento nella ricerca in ambito riabilitativo è stato praticamente nullo! Un approccio terapeutico così importante in questa patologia necessita di un maggior supporto scientifico per potere raggiungere una maggior efficacia.

In riabilitazione è difficile utilizzare modelli sperimentali simili a quelli usati di consuetudine nelle altre branche della medicina. In primo luogo non si presta a studi prospettici in doppio cieco per gruppi randomizzati. La cecità ad esempio è impossibile in quanto sia operatore che paziente sanno se e quale trattamento viene somministrato ma anche il trattamento placebo non è possibile. La standardizzazione della riabilitazione che è intesa come processo volto a migliorare l'autonomia di un persona, non è possibile perchè richiede sia la personalizzazione dei programmi che un complesso di discipline coinvolte e tecniche. Il problema del disegno sperimentale richiede una ricerca continua di modelli alternativi ugualmente scientifici per potere dimostrare l'efficacia della riabilitazione e per poter sperimentare nuove strategie.

Le priorità della ricerca

Ricerca sui processi neurofisiologici che stanno alla base del recupero funzionale dopo lesioni del SNC allo scopo di individuare strategie riabilitative che lo possano favorire

La conoscenza attuale sui meccanismi di recupero non consente ancora di averne una interpretazione univoca e chiara in modo da fornire al riabilitatore la base teorica di procedure terapeutiche oggettivamente valide e da consentirgli di differenziare i risultati dagli effetti del recupero spontaneo.

Il concetto di recupero in seguito al danno neurologico è strettamente legato a quello di neuroplasticità.

I processi che caratterizzano la neuroplasticità inducono modificazioni a livello neuro-chimico: si formano nuove connessioni sinaptiche; aree non lese possono vicariare le funzioni di quelle lese; neuroni adiacenti inattivati vengono deinibiti; avviene una riorganizzazione funzionale. Questi meccanismi possono essere influenzati da stimoli esterni. Il compito del riabilitatore è facilitare la riorganizzazione del SNC lesionato e favorire i processi di apprendimento motorio.

La ricerca deve quindi approfondire la dinamica dei meccanismi di recupero e dell' apprendimento ed il rapporto tra effetti del trattamento nei cambiamenti neurologici.

Così si possono individuare strategie riabilitative sempre più idonee. L'elettrofisiologia, la neuro-chimica e le neuroimmagini possono svolgere un ruolo importante nella comprensione e gestione del recupero.

Ricerca per individuare strumenti di misura più appropriati per la valutazione riabilitativa – misure di outcome (risultato atteso)

I studi finora effettuati sull'efficacia della riabilitazione nella SM indicano che i miglioramenti osservati avvengono sulla disabilità e handicap, attualmente definiti attività e partecipazione come proposto dalla OMS, nonché sulla qualità di vita.

Le scale di valutazione attualmente in uso sono insufficienti. La EDSS (scala specifica per la SM) non è appropriata in ambito riabilitativo perché non permette di valutare aspetti fondamentali come la fatica o altre attività oltre la deambulazione. La FIM è una scala che valuta l'indipendenza funzionale in alcune attività della vita quotidiana ma non è applicabile in pazienti con performance ridotte e alti livelli di disabilità né permette di valutare ad esempio varie attività che coinvolgono l'uso degli arti superiori come cucinare o usare una tastiera.

Molti aspetti trattati in riabilitazione o che hanno un impatto sul processo riabilitativo non vengono valutati in termini quantitativi: le funzioni cognitive che sono direttamente coinvolte nel processo come la capacità di apprendimento motorio o le funzioni esecutive; la fatica ed il suo impatto sulla vita del paziente o sulla riabilitazione stessa; la coordinazione motoria; l'equilibrio; il tremore; la gestualità manuale.

La valutazione degli outcome deve prevedere anche l'uso di mezzi strumentali come ad esempio la robotica che può permettere una valutazione

delle prestazioni motorie. Sono già in uso, in alcuni studi in corso, tecniche robotiche per la valutazione di prestazioni motorie dell'arto superiore. Questi strumenti permettono di valutare in modo tridimensionale la performance motoria.

Infine è importante avere scale di valutazione che permettano di valutare il reale impatto della riabilitazione nella qualità di vita del paziente nelle attività e partecipazione.

Ricerca per individuare approcci riabilitativi più efficaci con l'utilizzo di mezzi strumentali

Alcuni strumenti di neuroimmagine già usati in altre branche ma difficilmente accessibili ai riabilitatori, possono essere utili per valutare e individuare nuove strategie riabilitative. Queste tecniche includono la tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone (SPECT), la risonanza magnetica funzionale (RMf), tomografia ad emissione di positroni (PET), studio del flusso sanguigno cerebrale (rCBF). Questi strumenti permettono di evidenziare l'attivazione delle aree cerebrali durante compiti motori. Questo permetterebbe di confrontare e individuare strategie riabilitative più efficaci.

Alcuni mezzi strumentali potrebbero venire utilizzati a scopo riabilitativo. La robotica e la realtà virtuale ad esempio hanno già alcune applicazioni in ambito riabilitativo ma sono ancora in fase embrionale. L'uso della robotica consentirebbe di «guidare» l'atto volontario con maggiore precisione, inducendo modifiche al movimento o segnalandone gli errori.

Ricerca sull'efficacia di programmi e strategie riabilitative mirate ai vari disturbi nella SM

Gli studi sull'efficacia della riabilitazione nella SM volti a valutare una unica componente della riabilitazione o mirati ad un unico disturbo sono scarsi. Alcuni disturbi sono addirittura sprovvisti di indicazioni riabilitative idonee e alcune tecniche comunemente usate non sono state mai validate per la SM.

L'atassia e il tremore in particolare non hanno ancora strategie riabilitative efficaci. Il tremore è uno dei sintomi più disabilitanti nella SM e perciò richiede un urgente investimento nel cercare idonei strumenti per ridurre il suo impatto sulla qualità di vita della persona.

I disturbi sfinterici nella SM solo recentemente hanno avuto l'attenzione dovuta in ambito riabilitativo. Le strategie riabilitative usate sono state trasferite da altre patologie ma necessitano di una adeguata valutazione nella SM.

La riabilitazione dei disturbi cognitivi nella SM non ha ancora studi

sufficienti di dimostrata efficacia. La difficoltà è la trasferibilità delle abilità apprese nella vita quotidiana della persona. È necessario approfondire le conoscenze per creare programmi riabilitativi mirati a migliorare l'autonomia e non solo la performance nei test.

Ricerca sulle modalità di erogazione della riabilitazione: durata e setting riabilitativo

È importante che la ricerca dia indicazioni sulla durata che un programma riabilitativo deve avere (tempi di trattamento e frequenza delle sedute) e sulla durata dei benefici per meglio programmare la presa in carico delle persone con SM.

Un' importante ricerca da prevedere riguarda il setting più idoneo. Trattare un paziente in regime di ricovero, in ambulatorio o a domicilio presuppone costi differenti e modalità di trattamento differenti. Le indicazioni su come scegliere il setting più adeguato comporta una miglior organizzazione dei servizi che si occupano di pazienti con SM ed una ottimizzazione delle risorse.

Ricerca per individuare gli indici prognostici in riabilitazione

Comunemente sappiamo che nella SM la complessità della sintomatologia comporta una interferenza intrinseca tra i vari sintomi che può condizionare l'esito della riabilitazione. Ad esempio la fatica, la depressione e i disturbi cognitivi sicuramente condizionano l'esito di un programma riabilitativo. La presenza di spasticità richiede un maggior consumo energetico e perciò aumenta la fatica. Nessuno studio ha mai dimostrato l'interrelazionalità dei vari sintomi. Poter individuare i fattori prognostici dell'esito in riabilitazione permette una migliore programmazione del piano riabilitativo.



Strategie per il futuro Politiche della ricerca

APPROCCIO INTERDISCIPLINARE

L'organizzazione e la gestione della ricerca meritano certamente più d'una riflessione, nel capitolo delle strategie per il futuro.

Una prima dimensione da considerare è molto importante in una malattia come la SM: l'approccio interdisciplinare è l'unico che può assicurare un reale miglioramento della qualità di vita delle persone con SM.

Per il futuro è quindi imperativo:

Sviluppare le ricerche interdisciplinari per migliorare la qualità di vita della persona con SM e per definire modelli di intervento e politiche sanitarie efficaci

I risultati di queste ricerche devono fornire migliori strumenti e protocolli a tutti i componenti dell'équipe interdisciplinare per aiutare la persona con SM ad affrontare la malattia e superarne le conseguenze, nonché alla comunità per definire modelli ottimali di assistenza, politiche e piani sanitari nazionali e territoriali.

ORGANIZZAZIONE DELLA RICERCA

Anche altri aspetti sono importanti per il futuro della ricerca, costituiscono una sorta di infrastruttura il cui potenziamento ha un significato fondamentale: non è possibile infatti progettare in ricerca senza disporre di una rete di collaborazione e, naturalmente, dei finanziamenti necessari.

È indispensabile perciò:

Promuovere politiche di ricerca improntate alla moltiplicazione delle risorse, all'efficienza ed efficacia del loro utilizzo, alla piena collaborazione tra ricercatori

Importanti risultati possono derivare dagli studi che coinvolgono un ampio numero di centri di ricerca (sperimentazioni di farmaci, ricerche genetiche) e dalla promozione di modelli di collaborazione tra ricercatori sia nella ricerca di base sia nelle sperimentazioni cliniche.

Rimane inoltre una priorità favorire la piena partecipazione dei gruppi di ricerca italiani ai network internazionali, agendo in collaborazione con le principali Associazioni Nazionali Sclerosi Multipla.

In ultimo, ma non meno importante, l'aspetto del finanziamento della ricerca: la migliore ricerca italiana deve poter contare su un flusso costante di fondi e alla generosità e all'impegno dei privati, attraverso la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, devono affiancarsi le Istituzioni pubbliche.

L'approccio interdisciplinare

La ricerca nel campo dell'approccio interdisciplinare alla SM deve continuare, per le potenziali ricadute sulla qualità di vita delle persone con SM e sulla definizione delle priorità nel campo della politica sanitaria e sociale indirizzata al problema specifico. Queste ricerche devono vedere coinvolti insieme i ricercatori delle diverse discipline e professioni e per gli aspetti comuni possono essere svolte in collaborazione con ricercatori dedicati ad altre malattie e disabilità similari.

Il lungo decorso della SM, le differenti forme della stessa, la disabilità che si può determinare con il progredire della malattia, richiedono lo studio di adeguate scale di valutazione che possano essere utilizzate dal clinico nel controllo periodico del suo paziente, per misurare l'efficacia degli interventi e delle terapie anche nelle sperimentazioni cliniche, per un dialogo tra operatori sanitari e con il paziente.

Al tempo stesso è importante sviluppare strategie di ricerca per identificare gli approcci più efficaci nel rispondere concretamente ai bisogni della persona con SM in Italia e nel migliorare la qualità della vita nelle persone con SM. Questa ricerca deve vedere coinvolte in Italia le persone con SM, i loro familiari (e comunque tutti coloro che assistono), i medici curanti e gli altri operatori sanitari (in particolare terapisti della riabilitazione, terapisti occupazionali, infermieri specializzati, assistenti sociali), gli psicologi, gli operatori dei servizi sanitari esistenti, i ricercatori nel campo della sanità pubblica, i rappresentanti dell'AIMS.

I risultati di queste ricerche devono fornire migliori strumenti e protocolli a tutti i componenti dell'équipe interdisciplinare per aiutare la persona con SM ad affrontare la malattia e superarne le conseguenze, nonché alla comunità per definire modelli ottimali di assistenza, politiche e piani sanitari nazionali e territoriali.

Infine l'approfondimento e il periodico aggiornamento delle ricerche di economia sanitaria nel campo della SM e della disabilità forniscono dati analitici sul costo sociale della malattia e strumenti indispensabili nel confronto delle persone con SM con le Istituzioni e nella definizione da parte delle stesse delle politiche sanitarie più opportune.

L'organizzazione della ricerca

La collaborazione tra ricercatori

La SM non è confinata alla disciplina neurologica: la comprensione della malattia e lo sviluppo di terapie efficaci coinvolgono, tra l'altro, l'immunologia, la microbiologia, la biochimica, la genetica, la neurobiologia. La ricerca ha potuto conseguire risultati significativi per l'apporto di ricercatori di discipline diverse che insieme hanno affrontato la complessità della SM.

Nel futuro è necessario che continui questa collaborazione coinvolgendo nuovi ricercatori, nuove idee e sinergie, una fruttuosa interazione tra ricercatori di base e clinici.

Lo sforzo per attrarre brillanti ricercatori di altre discipline verso lo studio della SM non deve limitarsi al reclutamento ma deve garantire loro la continuità delle risorse necessarie per impegnarsi in questo campo.

La promozione di servizi per i ricercatori mette a disposizione risorse e strumenti difficilmente disponibili ai singoli, che possono accelerare la ricerca scientifica. In questo senso devono essere finanziati servizi quali le banche (tessuti neurologici, materiale genetico, cellule del sangue, antigeni mielini) e i centri di ricerca in risonanza magnetica.

Importanti risultati nella ricerca possono derivare dagli studi che coinvolgono un ampio numero di centri di ricerca (ad esempio sperimentazioni di farmaci, ricerche genetiche), dalla promozione di modelli di collaborazione tra ricercatori sia nella ricerca di base sia nelle sperimentazioni cliniche, dalla promozione dei registri di malattia, dalla raccolta di dati di valutazione a lungo termine delle terapie.

La collaborazione internazionale

Le associazioni nazionali sclerosi multipla riunite nella Federazione Internazionale Sclerosi Multipla (MSIF) promuovono la collaborazione nella ricerca scientifica, attraverso il Comitato Scientifico Internazionale.

Vengono anche periodicamente organizzati e finanziati seminari a numero chiuso che coinvolgono i migliori ricercatori di singoli campi di ricerca, permettendo confronto e collaborazione internazionale ad alto livello, nonché favorendo la creazione di gruppi di ricerca multicentrici.

Nel 2001 è stato creato il Sylvia Lawry Centre for Multiple Sclerosis

Research con sede a Monaco, cui partecipano ricercatori italiani e a cui affluiscono anche i finanziamenti della FISM. La creazione di un enorme database in cui affluiscono tutti i dati raccolti in ricerche terapeutiche e in ricerche longitudinali in tutto il mondo permette di accelerare l'individuazione di elementi significativi che non si potrebbero dedurre dalle ricerche condotte sinora su piccoli gruppi di pazienti. I primi risultati attesi avranno una ricaduta immediata per le persone con SM di tutto il mondo; ciascuna persona con SM avrà la possibilità, introducendo i propri dati di storia clinica, di ottenere la previsione di evoluzione della malattia negli anni a venire; sarà possibile la creazione per le future ricerche terapeutiche di un gruppo placebo virtuale, superando i problemi etici (non trattare pazienti placebo quando ormai esistono terapie) e le difficoltà di reperimento dei pazienti (è sempre più difficile trovarne un numero sufficiente che non faccia o non abbia mai fatto nessuna terapia).

A livello internazionale la collaborazione tra ricercatori avviene anche attraverso l'ECTRIMS (European Centres for Treatment and Research in Multiple Sclerosis), momento periodico di confronto dei progressi dei ricercatori in Europa.

I principali gruppi di ricerca italiani inoltre partecipano – molte volte coordinano – a gruppi di ricerca internazionali nella ricerca di base (es. immunologia, genetica, neurobiologia, neuroimaging) e nella ricerca terapeutica (es. trial multicentrici sui nuovi farmaci, trapianto di midollo).

Nel contesto scientifico mondiale, attuale e futuro, rimane una priorità favorire la piena partecipazione dei gruppi di ricerca italiani ai network internazionali, mettendo a disposizione le necessarie risorse umane, organizzative e finanziarie. Ciò è maggiormente possibile agendo in collaborazione con le principali Associazioni nazionali Sclerosi Multipla (Stati Uniti, Gran Bretagna, Canada, Danimarca, Germania), anche cofinanziando i progetti più importanti, nonché realizzando sinergie con altri Enti privati che finanziano la ricerca scientifica.

Valutazione delle nuove proposte di patogeni e di terapie non documentate

L'AIMS e la sua Fondazione, insieme alle principali associazioni nazionali della Multiple Sclerosis International Federation, deve avere un ruolo importante nel condurre valutazioni preliminari adeguate quando vengono proposti nuovi eventuali agenti patogeni causali, nuovi marker di malattia, nuove terapie non documentate. In questi casi è di interesse delle persone con SM, dei clinici e dei ricercatori stessi, che vengano condotte, anche attraverso altri laboratori specializzati e ricercatori di riferimento di discipline diverse, le verifiche scientifiche che permettano di archiviare la proposta o di

avviarla verso ricerche più approfondite. Limitati finanziamenti possono essere dedicati specificatamente a questo scopo.

Il peso dei finanziamenti

I finanziamenti oggi disponibili in Italia specificatamente per la ricerca sulla SM vengono messi a disposizione dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla e dall'AIMS, che hanno rappresentato negli ultimi cinque anni il principale sostenitore (65-70%), oltre che per la parte restante dall'Università, dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica, da Fondazioni ed Associazioni private. Attraverso questi finanziamenti viene sostenuta la ricerca di base e la ricerca applicata nonché borse di formazione in Italia e all'estero per giovani ricercatori, mentre i trial terapeutici sono finanziati principalmente dalle case farmaceutiche interessate; si tratta per lo più di ricerche multicentriche internazionali che richiedono notevoli risorse che vengono investite dalle case farmaceutiche stesse, in genere multinazionali che operano nel campo delle biotecnologie.

Da una analisi globale emerge il ruolo preponderante dei privati rispetto alle Istituzioni, che invece dovrebbero incrementare la quantità dei finanziamenti ovviamente mirando sempre alla qualità delle ricerche finanziate.

Il finanziamento della ricerca

In Italia i contributi privati per la ricerca scientifica sulla SM, così come per molte altre malattie, vengono messi a disposizione dalla Associazione Italiana Sclerosi Multipla e dalla sua Fondazione, che organizzano campagne di raccolta fondi, sollecitando cittadini e aziende.

A differenza di altre nazioni, in Italia la detraibilità e la deducibilità fiscale delle donazioni è limitata per legge e non è quindi incentivata dallo Stato, che invece dovrebbe comprendere il ruolo dei privati nella ricerca scientifica.

Se è pur vero che in Italia i cittadini, che donano più alla ricerca scientifica che ad altre cause, sono stati nel passato e sono tuttora generosi senza necessariamente contare sul beneficio fiscale, nuove leggi in materia più adeguate e in linea con le altre nazioni porterebbero ad un incremento delle risorse disponibili per la ricerca scientifica.

Lo scorso anno il Governo Italiano si è impegnato con l'Europa a colmare la differenza, rispetto agli altri stati europei, nell'investimento complessivo in ricerca scientifica e l'incentivazione del contributo privato potrebbe affiancarsi all'incremento che dovrebbe essere messo a disposizione dalle Istituzioni pubbliche.

Le dodici strategie per il futuro della ricerca sulla SM

L'Associazione Italiana Sclerosi Multipla e la sua Fondazione (FISM) nella Settimana Nazionale della Sclerosi Multipla 2003 si rivolgono alle Istituzioni e a tutti coloro che, insieme ad AISM e FISM, sostengono la ricerca scientifica sulla sclerosi multipla in Italia. È importante che le risorse, che verranno impegnate in futuro nel finanziamento della ricerca scientifica in questo campo, vengano indirizzate secondo precise strategie che, alla luce delle conoscenze attuali, possono portare ad un significativo avanzamento della ricerca sulla SM.

La Fondazione Italiana Sclerosi Multipla ha definito queste strategie, che essa stessa seguirà e che possono rappresentare indicazioni specifiche anche per le Istituzioni e gli Enti di ricerca pubblici e privati impegnati nel finanziamento della ricerca sulla SM.

NEUROBIOLOGIA

Comprendere le varie fasi del processo infiammatorio e del danno all'assone per sviluppare strategie di protezione e/o di riparazione (rimielinizzazione) degli assoni stessi, che prevengano l'insorgenza di disabilità irreversibili

GENETICA

Ricerca geni di suscettibilità alla malattia e geni coinvolti nell'evoluzione clinica e nella risposta ai farmaci

NEUROIMMUNOLOGIA

Definire la successione di eventi che portano il sistema immunitario alla distruzione della mielina, con l'identificazione degli antigeni bersaglio dell'attacco autoimmune e dei meccanismi di reclutamento, oltre che del ruolo, delle varie popolazioni cellulari coinvolte

NEUROIMAGING

Sviluppare la tecnologia e le applicazioni di neuroimaging per arrivare a caratterizzare fino al livello cellulare e molecolare il processo patologico, le correlazioni con la clinica e la risposta alla terapia

MARCATORI BIOLOGICI

Identificare marcatori biologici di diagnosi e prognosi attraverso nuove metodologie di ricerca

MODELLI SPERIMENTALI

Sviluppare modelli sperimentali che riproducano fedelmente la patogenesi della malattia e permettano di comprendere a fondo i meccanismi del danno assonale e della sua riparazione, nonché sperimentare nuove proposte terapeutiche

TERAPIA

Sviluppare strategie per favorire i processi riparativi e proteggere gli assoni, attraverso lo studio delle cellule staminali e dei fattori neuroprotettivi

Sviluppare nuove efficaci terapie anti-infiammatorie contro la «cascata autoimmune» e perfezionare le terapie esistenti, sviluppando anche vettori in grado di trasportare le sostanze terapeutiche

TERAPIA SINTOMATICA

Migliorare il trattamento dei sintomi per la qualità di vita della persona con SM, anche definendo appropriate scale di valutazione dei sintomi stessi e misurando l'efficacia dei farmaci

TERAPIA RIABILITATIVA

Individuare e valutare approcci riabilitativi più efficaci anche utilizzando gli apporti innovativi del neuroimaging e della bioingegneria

APPROCCIO INTERDISCIPLINARE

Sviluppare le ricerche interdisciplinari per migliorare la qualità di vita della persona con SM e per definire modelli di intervento e politiche sanitarie efficaci

ORGANIZZAZIONE DELLA RICERCA

Promuovere politiche di ricerca improntate alla moltiplicazione delle risorse, all'efficienza ed efficacia dell'utilizzo, alla piena collaborazione tra ricercatori

L'Associazione Italiana Sclerosi Multipla e la sua Fondazione

L'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) è nata nel 1968, ad opera di alcune persone affette da sclerosi multipla e dei loro familiari, al fine di rappresentarne i diritti e le speranze, diffondendo una corretta informazione sulla malattia, sensibilizzando l'opinione pubblica, promuovendo un'assistenza socio-sanitaria adeguata e sostenendo la ricerca scientifica nel settore.

Riconosciuta con personalità giuridica dal 22.9.1981 (DPR 897), oggi è Onlus, Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale, e Associazione di promozione sociale.

In osservanza della nuova legge italiana sugli Enti non profit (Decreto legislativo 460/97), nel gennaio 1998 l'AISM ha costituito la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), cui ha affidato il compito di promuovere e finanziare la ricerca scientifica sulla SM proseguendo l'impegno di raccolta fondi destinati a borse di studio e progetti di ricerca. La FISM è riconosciuta con personalità giuridica dal 28-1-2000.

L'AISM e la sua Fondazione svolgono attività di comunicazione per diffondere informazioni corrette e aggiornate sulla malattia, al fine di diffondere la conoscenza e soprattutto la consapevolezza, da parte dell'opinione pubblica, della gravità della malattia e delle sue conseguenze sulla vita delle persone.

L' AISM e la FISM realizzano varie iniziative e manifestazioni di raccolta fondi per il finanziamento dei servizi di assistenza alle persone con sclerosi multipla e di progetti e borse di studio per la ricerca scientifica sulla malattia. Con tali finalità, promuovono campagne istituzionali mirate, realizzano la settimana nazionale della sclerosi multipla ed eventi di sensibilizzazione a livello nazionale e locale e comunicano con i loro interlocutori attraverso strumenti diversificati (periodici e prodotti editoriali specifici, un sito internet - www.aism.it, i libri bianchi della settimana nazionale ed il video istituzionali, filo diretto con la stampa).

In oltre trent'anni di attività l'AISM è cresciuta, diventando una delle più importanti realtà nel panorama del non profit italiano, e ha realizzato molti dei suoi programmi a favore delle persone con sclerosi multipla e delle loro famiglie, sia per quanto riguarda l'assistenza medica e sociale che per quella scientifica. Un successo chiaramente testimoniato dai dati: secondo indagini Doxa sulla sclerosi multipla e sull'Associazione, all'inizio degli anni ottanta meno del

10% degli italiani conosceva la sclerosi multipla mentre oggi nove persone su dieci conoscono l' AISM e la SM.

L' Associazione conta attualmente circa 4.000 volontari, 90 dipendenti, oltre 300 collaboratori professionali per la maggior parte operanti in ambito sanitario, ed opera su tutto il territorio nazionale attraverso una struttura capillare composta da:

- la Sede Nazionale a Genova
- la Sede Legale a Roma
- 92 Sezioni Provinciali, affiancate da 35 Gruppi Operativi.

Presso la Sede Nazionale vengono svolte le principali attività organizzative e di coordinamento e si intrattengono rapporti nazionali e internazionali con le altre Associazioni estere SM, con il settore del non profit, con il mondo dell'assistenza socio-sanitaria e della ricerca scientifica.

La Sede Nazionale inoltre promuove e coordina progetti di ricerca sociale e progetti di formazione degli operatori; nello scorso triennio l' AISM, quale destinataria del finanziamento di un progetto europeo, ha costituito un Centro Studi Disabilità motoria e lavoro e formato in cinque regioni pilota équipe interdisciplinari di consulenti specializzati per l'inserimento lavorativo dei disabili motori ed in particolare di quelli con sclerosi multipla.

Il premio Nobel Professoressa Rita Levi Montalcini è Presidente Onorario dell' AISM e della FISM; il Professor Mario Alberto Battaglia è Presidente Nazionale AISM e FISM.

L'impegno dell' AISM a livello nazionale ed internazionale

In ambito nazionale, l' AISM ha partecipato alla fondazione ed aderisce dal 1994 alla Federazione Italiana per il Superamento dell'Handicap (FISH), dal 1995 partecipa al Consiglio Nazionale della Disabilità (CND) e, insieme ad altre associazioni non profit, ha fondato nel 1995 il Summit della Solidarietà. In ambito internazionale, dal 1969 l' AISM aderisce alla Federazione Internazionale delle Associazioni Sclerosi Multipla (Multiple Sclerosis International Federation, MSIF), mantenendo contatti e rapporti operativi con altre strutture che si occupano della malattia in diversi Paesi. L'attiva partecipazione agli organismi internazionali è vitale innanzitutto per il coordinamento della ricerca e per la promozione di seminari di studio tra gli esperti delle diverse aree scientifiche e sociali.

L' AISM ha partecipato alla fondazione ed aderisce dal 1991 al Consorzio Europeo dei Centri di Riabilitazione per la Sclerosi Multipla (Rehabilitation in

Multiple Sclerosis, RIMS), che costituisce una rete di collegamento dei centri europei specializzati nella riabilitazione per la SM.

La FISM rappresenta l'Europa collaborando al Consorzio dei Centri nordamericani Sclerosi Multipla (Consortium of MS Centers, CMSC), che raggruppa professionisti di diverse discipline provenienti da strutture specifiche per la SM.

La FISM partecipa inoltre all'MS Council, gruppo che riunisce i rappresentanti delle organizzazioni che nel mondo si occupano di sclerosi multipla allo scopo di stendere delle linee guida internazionali, per affrontare le varie tematiche della malattia, da distribuire agli operatori sanitari ed alle strutture di riferimento.

L'AIMS partecipa anche alla Piattaforma Europea delle Associazioni Sclerosi Multipla (European Multiple Sclerosis Platform, EMSP) che riunisce le Associazioni SM di 20 Nazioni europee e ha lo scopo di promuovere, sviluppare e coordinare programmi di collaborazione tra i suoi membri nell'interesse delle persone con SM. Questa federazione costituisce il punto di riferimento per i rapporti con l'Unione Europea.

L'impegno dell' AISM nell'assistenza

Attraverso le Sezioni Provinciali, l'Associazione sostiene nella quotidianità le persone con sclerosi multipla, offrendo loro servizi di assistenza sanitaria e sociale, come l'assistenza ambulatoriale e domiciliare, il trasporto dei disabili con mezzi attrezzati, la segreteria sociale, il servizio di telefono amico, le iniziative di socializzazione e di formazione degli operatori sociosanitari. Le Sezioni, inoltre, hanno il ruolo fondamentale di rappresentare l'Associazione a livello locale e di sensibilizzare i loro concittadini.

Le Sezioni sono l'interlocutore sul territorio delle persone neodiagnosticate che vengono indirizzate dai neurologi all'AISM per venire incontro ai problemi di vita quotidiana e a quelli sociali che la persona con SM e la famiglia devono affrontare.

Le persone neodiagnosticate sono anche tra i destinatari del servizio di consulenza della linea verde dell'AISM (800-803028): nei giorni feriali sono disponibili neurologi, assistenti sociali oltre allo psicologo, al fisiatra, all'avvocato e alla segreteria associativa.

Uno dei fulcri dell'attività di assistenza dell'AISM è costituito dalla realizzazione di Centri socio-sanitari: in queste strutture, già attive o in fase di realizzazione in numerose città italiane, le équipe interdisciplinari offrono ai pazienti la vasta gamma di interventi che una malattia complessa come la SM ri-

chiede. L'approccio alla SM nei Centri AISM considera non soltanto le esigenze fisiche delle persone ma anche quelle psicologiche, il bisogno di integrazione sociale, la necessità di salvaguardare l'autonomia personale, l'intervento per mantenere attive le funzionalità residue.

In ogni Centro sono presenti, a seconda delle necessità, neurologo, urologo, fisiatra, psicologo, terapeuta della riabilitazione, terapeuta del linguaggio, terapeuta occupazionale, assistente sociale. Anche i volontari AISM attivi presso queste strutture assicurano l'erogazione dei servizi di assistenza, forniscono aiuto concreto nei problemi di vita quotidiana e realizzano attività sociali, facendo sì che i Centri costituiscano dei luoghi di riferimento e di incontro.

Esistono poi due Centri nazionali per soggiorni riabilitativi.

Casa Vacanze I Girasoli

Situato a Lucignano, in provincia di Arezzo, è destinato a soggiorni studiati per promuovere l'autonomia di chi ha la sclerosi multipla. Obiettivo del Centro, è quello di accogliere, in un contesto gradevole e privo di barriere architettoniche, persone con SM e malattie simili, oltre ai loro accompagnatori, per avviare con loro progetti di riabilitazione globali, che consentano l'acquisizione di una crescente autonomia e l'inserimento o il reinserimento della persona nella vita quotidiana e, quando possibile, nel mondo del lavoro. Il Centro, aperto dal luglio 2000, è una struttura alberghiera che dispone di 55 posti letto con servizio di ristorazione, è completamente accessibile, attrezzata per lo svago (auditorium, sala per l'ascolto della musica, sala TV, cinema, piscina, percorso verde) e per attività di formazione e di riabilitazione (corsi, prova di ausili, attività di terapia occupazionale, attività sociali, gruppi di lavoro, piscina attrezzata e palestra).

Centro di Bova Marina

A Bova Marina, in provincia di Reggio Calabria, sorgerà su un edificio storico, messo a disposizione dal Comune, una struttura polifunzionale che accoglierà persone con sclerosi multipla e altri disabili - giovani e adulti - con differenti esigenze. I lavori di ampliamento dell'edificio e di costruzione delle nuove strutture inizieranno nel 2003. Il progetto prevede un centro riabilitativo ad apertura diurna dotato di piscine e locali per la riabilitazione, una struttura per l'accoglienza di persone non autosufficienti per il trattamento riabilitativo e una per soggiorni di persone autosufficienti con accompagnatore. Al completamento della ristrutturazione potranno essere ospitate in tutto oltre 100 persone. Gli operatori saranno neurologi, fisiatristi, fisioterapisti, terapisti

occupazionali, logopedisti, oltre a personale previsto per strutture ospedaliere e ricettive.

L'impegno della FISM nella ricerca scientifica

L'AIMS promuove e finanzia la ricerca scientifica sulla sclerosi multipla dal 1986, anno in cui ha istituito il Fondo nazionale ricerca e ha emanato il primo bando di concorso per il finanziamento di progetti e borse di studio. Da allora, il sostegno alla ricerca scientifica è stato costante, con il finanziamento - per un ammontare complessivo fino a oggi di oltre 11 milioni di euro - del lavoro di studiosi che si occupano di questa malattia, in Italia e all'estero, e l'apporto di un contributo decisivo al progresso di tali studi nel nostro Paese. Grazie all'AIMS prima, ed alla FISM ora, si è formato anche in Italia un «gruppo» di ricercatori specificatamente dedicati alla sclerosi multipla e coinvolti attivamente a livello internazionale nell'ampliamento delle conoscenze sulla malattia.

Le norme per l'assegnazione dei finanziamenti adottate dall'AIMS a partire dal 1986, ed oggi mantenute dalla FISM, sono quelle utilizzate dalle altre Associazioni che fanno parte della Federazione Internazionale delle Associazioni per la Sclerosi Multipla (Multiple Sclerosis International Federation, MSIF), che rappresentano la principale fonte di finanziamento nel mondo per la ricerca sulla sclerosi multipla.

Tutte le richieste di finanziamento di progetti di ricerca e di borse di studio vengono valutate da diversi esperti italiani e stranieri nei vari ambiti della ricerca (genetica, virologia, immunologia, biochimica, neurobiologia, epidemiologia, diagnostica, clinica, terapia e riabilitazione) secondo criteri di validità e fattibilità. Il Comitato Scientifico della FISM, tenendo conto dei giudizi espressi dagli esperti, stila una graduatoria delle richieste in ordine di priorità scientifica sulla base dei punteggi ricevuti nella valutazione e decide collegialmente quali finanziare.

La Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, inoltre, sostiene e mette al servizio della ricerca una serie di servizi centralizzati per i ricercatori promuovendo e finanziando centri di Risonanza Magnetica dedicati alla ricerca nella sclerosi multipla, nonché garantendo servizi centralizzati per raccogliere e conservare materiale biologico (Banca del DNA, delle cellule del sangue, degli antigeni mielinici, dei tessuti cerebrali) proveniente da persone con sclerosi multipla, permettendo così agli studiosi una ricerca sistematica su materiale immediatamente disponibile.

Uno dei progetti più importanti a livello internazionale, sostenuto anche dalla FISM, è un Centro per l'elaborazione di tutti i dati di ricerca attualmen-

te disponibili sulla sclerosi multipla, che ha sede a Monaco di Baviera, nasce da una collaborazione internazionale in campo medico – scientifico.

In questo Centro vengono riuniti tutti i dati epidemiologici e clinici, oltre che i risultati delle indagini neuroradiologiche (risonanza magnetica), acquisiti in questi anni su tantissime persone con sclerosi multipla, raccolti dai ricercatori delle università europee e nord – americane, ma anche dalle case farmaceutiche.

Tutti questi dati vengono inseriti in un unico database a disposizione degli studiosi; l'analisi statistica dell'enorme mole di elementi raccolti segnerà una nuova strada per predire il decorso della sclerosi multipla, comprenderne le cause e sviluppare strategie terapeutiche efficaci.

Anche numerosi ricercatori italiani sono coinvolti in questo progetto: in particolare il loro apporto è mirato soprattutto alla raccolta di dati relativi a ricerche con risonanza magnetica.

Gli autori

Francesca Aloisi

Laboratorio di Fisiopatologia di Organo
e di Sistema- Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mario A. Battaglia

Dipartimento di Fisiopatologia,
Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica
Università degli Studi, Siena

Luca Battistini

Laboratorio di Neuroimmunologia - IRCCS
Fondazione S. Lucia, Roma

Giancarlo Comi

Clinica Neurologica e Servizio
di Neurofisiologia Clinica
Università Vita e Salute - IRCCS
Ospedale S. Raffaele, Milano

Massimo Filippi

Unità di Neuroimaging Quantitativo - IRCCS
Ospedale S. Raffaele, Milano

Paolo Gallo

I^a Clinica Neurologica
Università degli Studi, Padova

Claudio Gasperini

Dipartimento di Neuroscienze
Ospedale San Camillo, Roma

Laura Lopes

Servizio Regionale AISM
di Riabilitazione, Genova

Giovanni Luigi Mancardi

Dipartimento di Neuroscienze,
Oftalmologia e Genetica
Università degli Studi, Genova

Maria Giovanna Marrosu

Dipartimento di Neuroscienze
Università degli Studi, Cagliari

Gianvito Martino

Unità di Neuroimmunologia
IRCCS Ospedale S. Raffaele, Milano

Elisa Merelli

Dipartimento di Patologia
Neuropsicosensoriale
Università degli Studi, Modena

Patricia Momigliano Richiardi

Dipartimento di Scienze Mediche
Università degli Studi, Novara

Carlo Pozzilli

Dipartimento di Scienze Neurologiche
Università degli Studi La Sapienza, Roma

Marco Salvetti

Dipartimento di Scienze Neurologiche
Università degli Studi La Sapienza, Roma

Claudio Solaro

Dipartimento di Neurologia
Ospedale P. A. Micone, Genova

Luigi Tesio

Divisione di Recupero
e Rieducazione Funzionale
Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

Maria Trojano

Dipartimento di Scienze Neurologiche
e Psichiatriche - Università degli Studi, Bari

Antonio Uccelli

Dipartimento di Neuroscienze,
Oftalmologia e Genetica
Università degli Studi, Genova

**Associazione Italiana Sclerosi Multipla
Numero Verde 800-803028**

La Sezione Provinciale più vicina è:

A large, empty rectangular box with a thin black border, intended for the user to write the name of the nearest provincial section.

