

## **SM: I CINQUE CAMPI DI RICERCA SU CUI INVESTIRE**

*Le strategie di sviluppo della ricerca su cui puntare e investire finanziariamente nei prossimi anni.*

**L'impegno dell'AIMS e FISM del 2005 è di finanziare la ricerca scientifica sulla sclerosi multipla per almeno 1 milione di euro**, sostenendo nuovi progetti di ricerca e borse di studio con particolare attenzione alla **ricerca sulle cellule staminali** dove sono riposte grandi promesse per la ricostruzione della mielina e **agli studi clinici sulle terapie sintomatiche** per migliorare il trattamento dei sintomi per la qualità di vita della persona con sclerosi multipla.

Obiettivo dell'AIMS, inoltre, è **inaugurare il nuovo Centro di Risonanza Magnetica di Napoli** destinato a diventare il principale polo di riferimento per la ricerca in Risonanza Magnetica del Sud Italia al quale si collegheranno i centri clinici dell'Italia Meridionale coinvolti nella ricerca sulla Sclerosi Multipla.

Negli ultimi anni, grazie anche al contributo FISM, la ricerca sulla SM ha raggiunto risultati insperati. Come pezzi di un difficile puzzle la maggior parte dei meccanismi attraverso cui si sviluppa il danno alla "sostanza bianca", la mielina, la guaina protettiva che permette ai nervi di funzionare come "fili elettrici" nella conduzione dello stimolo dal cervello alla periferia, sono ora stati assemblati. E mentre le figure del puzzle cominciano ad apparire, si individuano i "punti d'attacco" dove mirare le armi terapeutiche. Ma se è vero che lo scenario di tali eventi è oggi delineato, è altrettanto evidente che mancano ancora diversi "tasselli" perché il quadro delle conoscenze sulla malattia sia completo, e in modo che sia possibile identificare definitivamente gli interventi terapeutici per riparare la lesione o addirittura prevenirla.

Forti dell'esperienza maturata in molti anni di lavoro al servizio della ricerca sulla SM, il Comitato Scientifico dell'AIMS e della sua Fondazione hanno elaborato **le strategie di sviluppo della ricerca su cui puntare e investire finanziariamente nei prossimi anni.**

Cinque campi di ricerca nei quali gli scienziati si dovranno impegnare nei prossimi anni con il loro lavoro e le Istituzioni con i loro investimenti.

## NEUROBIOLOGIA

### ***Gli obiettivi futuri***

- ✓ Comprendere perché un assone privo di guaina mielinica a poco a poco degenera e cosa si può fare per impedire tale processo.
- ✓ Definire le strategie più adatte a promuovere la formazione di nuova mielina.
- ✓ Individuare molecole che stimolino la ricrescita dei prolungamenti principali della cellula nervosa danneggiati e la ricostruzione delle connessioni che permettono la trasmissione del segnale nervoso da una cellula all'altra.

La Sclerosi Multipla è una malattia che interessa il sistema nervoso centrale (SNC). I sintomi neurologici della sclerosi multipla sono infatti il risultato dell'infiammazione e del danneggiamento della mielina e quindi delle fibre che circonda nell'encefalo e nel midollo spinale. La mielina viene prodotta e mantenuta nel sistema nervoso centrale dalle cellule gliali, in particolare dagli oligodendrociti. Comprendere come funzionano queste cellule, come formano la mielina isolante e come possono generare nuova sostanza dopo l'insorgenza della malattia è un'area di ricerca della SM importante e in via di sviluppo. Per anni si è creduto che una volta danneggiata, la mielina non potesse essere rigenerata. Ora si sa che non è vero: il sistema nervoso centrale può rimielinizzarsi. Può farlo a partire da cellule nel sistema nervoso centrale che sono ancora in grado di formare mielina e può farlo a partire da cellule "immature" che, quando viene persa la mielina, cominciano a dividersi, moltiplicarsi e a produrne di nuova. Anche se, e questo è proprio il meccanismo alla base della malattia, il processo di demielinizzazione procede più aggressivamente e velocemente di quello di rimielinizzazione.

### **LA RICERCA ITALIANA**

Grazie ai finanziamenti della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla è stato possibile realizzare in Italia una **Banca dei tessuti**, oggi operativa presso la Clinica Neurologica di Padova sotto la responsabilità del professor Bruno Tavalato, e presso la II Clinica Neurologica dell'Università di Genova, sotto Elisabetta Capello. L'analisi di questo materiale permetterà di approfondire le conoscenze sui meccanismi del danno e della sua progressione.

Un'importante indagine **finanziata dall'AIMS e FISM** ed effettuata su coppie di gemelli monozigoti ha portato alla creazione anche di una **Banca di cellule mononucleate**, attualmente disponibile presso il Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università "La Sapienza" di Roma e coordinata da Marco Salvetti. In questo modo è possibile studiare le differenze tra le cellule di un gemello sano e quelle di un gemello malato. Finora, infatti, il confronto tra quella parte della popolazione affetta da SM e la parte sana, ovvero il gruppo di controllo, era viziato dall'insorgere di numerose e imprevedibili variabili. Che invece, nel caso di gemelli monozigoti, si riducono alle sole variabili legate alla malattia.

## GENETICA

### ***Gli obiettivi futuri***

- ✓ Ricercare geni di suscettibilità alla malattia e geni coinvolti nelle diverse forme di 'evoluzione della malattia e nella risposta ai farmaci

La sclerosi multipla è una malattia multigenica, ossia più geni ereditati separatamente contribuiscono al suo sviluppo. Inoltre, insieme a quello genetico, diversi sono i fattori che ne favoriscono lo scatenarsi. Si parla quindi di “*rischio genetico*” intendendo che la presenza di alcuni geni determina solo un aumento della probabilità di contrarre la malattia. Un contributo valutato intorno al 20%. E' stato visto infatti che il rischio di avere la sclerosi multipla per il fratello di un ammalato è circa 15-20 volte maggiore rispetto al persone della stessa popolazione che non abbiano un fratello affetto, mentre i figli di una persona colpita dalla malattia hanno un rischio minore dei fratelli, circa la metà, ancora inferiore se l'ammalato è un uomo e il figlio è di sesso maschile. Il rischio decresce ancora nei cugini primi, fino a 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 “diluizione” 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 determinano la sclerosi multipla sono molti, secondo alcuni ricercatori almeno 10, e insieme “lavorano” alla produzione di sostanze che contribuiscono a suscitare la malattia.

Il Dna, il patrimonio genetico di ogni persona, rappresenta quindi un serbatoio di informazioni preziose per stabilire quali siano i meccanismi che scatenano la malattia. A questi studi è legata la possibilità di migliorare le conoscenze sulle cause e i meccanismi che determinano il danno del tessuto nervoso nella SM e quindi di poter elaborare nuove terapie. A tale scopo sono particolarmente importanti gli studi su famiglie con uno o più membri malati di SM e la conservazione del loro Dna in apposite banche.

#### **LA RICERCA ITALIANA**

**Lo studio genetico sulla popolazione sarda, effettuato tramite finanziamento FISM**, ha consentito di rilevare gli elementi chiave della suscettibilità genetica alla malattia nella regione che in Italia presenta la maggior incidenza: uno ogni 700 abitanti. Il gruppo di ricerca guidato da Maria Giovanna Marrosu all'interno del Centro per la Diagnosi e la Cura della Sclerosi Multipla sempre a Cagliari ha dimostrato, con una pubblicazione su *The Lancet* nell'aprile del 2002, la correlazione, nella popolazione sarda, tra diabete e sclerosi multipla.

La stessa Marrosu è responsabile di una delle due sedi centrali della **Banca del Dna** (importante servizio centralizzato **finanziato dall' AISM e dalla sua Fondazione**), l'altra è a Firenze, dove arriva il Dna raccolto nei sette centri disseminati in tutta Italia. Nessun singolo centro può infatti pensare di raccogliere il materiale clinico sufficiente per un lavoro valido. La struttura italiana si colloca tra gli otto Centri pilota in questo campo nel mondo.

## NEUROIMMUNOLOGIA

### ***Gli obiettivi futuri***

- ✓ Identificare le sostanze che costituiscono bersaglio dell'attacco autoimmune
- ✓ Approfondire le conoscenze sul ruolo dei diversi tipi di cellule coinvolte nella malattia. In particolare scoprire la "chiave" che innesca il processo di attacco, l'invio del "comando d'inizio", da dove e perché parta.
- ✓ Sviluppare nuove tecnologie di studio delle proteine che vengono prodotte dalle cellule responsabili dell'attacco alla mielina

La sclerosi multipla è una malattia neurologica a base autoimmune. Sarebbe, in altre parole, il sistema immunitario a ribellarsi contro la mielina, la guaina bianca che avvolge le fibre nervose (gli assoni) come un nastro isolante, e a scatenare contro essa una sorta di rigetto. Ne derivano delle lesioni che interrompono la trasmissione degli impulsi con conseguenti alterazioni dei movimenti, della sensibilità, dell'equilibrio. Si capisce, quindi, perché la neuroimmunologia costituisca attualmente uno dei campi d'indagine in maggior fermento e più promettenti nella ricerca di terapie *ad hoc*. È stato già dimostrato che le persone con sclerosi multipla sono affette da disfunzioni del sistema immunitario. Sono stati quindi individuati i colpevoli, all'interno del sistema immunitario, della distruzione della mielina: i linfociti T – una classe di globuli bianchi – che scambiano la mielina per una sostanza estranea e quindi da eliminare. Sulla base di questa scoperta sono state sintetizzate sostanze in grado di regolare il sistema immunitario: anticorpi monoclonali, peptidi sintetici che bloccano l'azione delle cellule immunitarie T, immunomodulatori detti anche citochine.

### **LA RICERCA ITALIANA**

È firmata da ricercatori italiani la ricerca pubblicata nel gennaio 2002 sul *Journal of Immunology* che ha portato **all'identificazione della glicoproteina PSGL-1**, che permetterebbe ai linfociti che si trovano nel sangue di uscire dai vasi e arrivare al cervello. Lo studio è stato condotto da Elio Scarpini, del Dipartimento di Neurologia del Policlinico di Milano, e da Gabriela Constantin del Dipartimento di Immunologia dell'Università di Verona ed è stato **finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla**.

L'Italia, in particolare Gian Luigi Mancardi direttore della II Clinica Neurologica dell'Università di Genova, è **in prima fila nello studio europeo denominato "Sentinel" i cui risultati combinati con quelli dello studio "Affirm" hanno permesso l'approvazione del natalizumab da parte della FDA nel novembre 2004. In Europa è prevista l'approvazione dell'EMA nel mese di settembre del 2005. Il natalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-integrina VLA-4 in grado di bloccare l'arrivo dei linfociti nel cervello.**

## DIAGNOSI E MONITORAGGIO

### ***Gli obiettivi futuri***

- ✓ 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

Lo sviluppo delle tecniche di risonanza magnetica (RM) ha permesso di visualizzare le lesioni o placche nel cervello e nel midollo spinale con sempre maggior precisione; di poter effettuare una diagnosi precoce e di seguire l'andamento della malattia. Nonostante le immagini siano dettagliate, però, questo esame non evidenzia tutte le possibili lesioni cerebrali. Può infatti stabilire con certezza le dimensioni, la quantità e la distribuzione delle lesioni registrate, ma non può far escludere con assoluta certezza l'assenza di ulteriori danni cerebrali.

In questo campo l'AIMS ha permesso ai ricercatori di andare anche oltre la RM convenzionale: grazie all'impegno della Fondazione, sono state sviluppate nuove tecniche di neuroimmagine con l'utilizzo dei mezzi di contrasto come il gadolinio in tripla dose che ha permesso di individuare particolari del cervello sempre più dettagliati, e sono state condotte importanti ricerche per la messa a punto e l'utilizzo sperimentale delle nuove tecniche evolute di risonanza, come la risonanza magnetica funzionale. Questa consente di rilevare, "in diretta", se e quando un'area cerebrale è in attività: grazie alla sua applicazione nello studio della SM è possibile fare luce su cosa succede quando un'area del cervello rimane danneggiata e quali altre zone vengono attivate in sostituzione, aprendo così grandi prospettive anche allo studio delle tecniche riabilitative.

### **LA RICERCA ITALIANA**

Nel 2004 è stato inaugurato a Genova il Centro di Ricerca sulla Sclerosi Multipla e sulle altre Malattie del Sistema Nervoso. La seconda struttura in Italia dedicata alla ricerca scientifica sulla sclerosi multipla e sulle altre patologie del sistema nervoso, dopo quella realizzata sempre grazie ai finanziamenti FISM presso l'Istituto San Raffaele di Milano nel 1997. Di prossima apertura, invece, il Centro di Risonanza Magnetica dedicato alla ricerca sulla SM a Napoli, destinato a diventare il principale polo di riferimento per la ricerca in Risonanza Magnetica del Sud Italia al quale si collegheranno i centri clinici dell'Italia Meridionale coinvolti nella ricerca sulla Sclerosi Multipla.

## TERAPIA

### ***Gli obiettivi futuri***

- ✓ Mettere a punto le potenzialità, recentemente dimostrate, delle cellule staminali di ricostruire la mielina andata distrutta.
- ✓ Ricercare vettori che trasportino le sostanze neuroprotettive direttamente sulla lesione.
- ✓ Sviluppare nuovi farmaci in grado di modulare l'azione del sistema immunitario.

Le scoperte dell'ultimo decennio nell'ambito della SM hanno contribuito sostanzialmente a individuare sia alcuni dei meccanismi patologici sia nuovi bersagli terapeutici, e 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 disposizione. Se da un lato si tenta di innalzare il livello della qualità di vita dei pazienti (riabilitazione, sollievo dalla fatica, riduzione dei disturbi cognitivi e di quelli correlati alla sessualità), dall'altro gli approcci terapeutici tentano di ridurre i sintomi fisici, compresi il dolore neuropatico e i disturbi sensitivi, di indurre una remissione della fase attiva della malattia e, al contempo, di prolungare il periodo di questa remissione; di ridurre la frequenza degli attacchi acuti. Il grande impulso, soprattutto finanziario, dato dalla FISM ai più qualificati laboratori italiani di ricerca, ha fatto sì che le conoscenze raggiunte abbiano già trovato il loro impiego nello studio di terapie.

Molte speranze sono riposte nella ricerca sulle cellule staminali, capaci, se abbinate a fattori di crescita specifici, di produrre senza limiti di numero diversi tipi di cellule, che potrebbero essere impiegate per riparare o rimpiazzare tessuti danneggiati o malati. Per ora però l'impiego delle cellule staminali è un'ipotesi abbastanza remota, a meno che non si trovi il modo di associarle, soprattutto nel caso di lesioni localizzate, all'introduzione di farmaci che blocchino realmente la malattia. Allo stato attuale i farmaci a disposizione consentono di frenare o, addirittura, bloccare l'evoluzione di molti casi di malattia, se assunti all'esordio, subito dopo il primo "attacco". Sono quindi allo studio: immunosoppressori e immunomodulatori per impedire il passaggio delle cellule autoaggressive nel sistema nervoso centrale e/o regolare le reazioni anomale del sistema immunitario; farmaci che alleviano i sintomi; farmaci per difendere o ricostituire il tessuto nervoso. In particolare sono state approfondite le possibilità offerte dal trattamento con l'Interferone beta di ridurre la frequenza e la gravità degli attacchi e rallentare la progressione della disabilità. Tra i farmaci in grado di modificare il decorso della malattia c'è poi il copolimero 1 o glatiramer, una sostanza che funziona da "falso bersaglio", distraendo la risposta immunitaria contro la mielina.

### **LA RICERCA ITALIANA**

Un gruppo di ricercatori italiani dell'Ospedale San Martino-Università di Genova ha usato la **procedura di trapianto del midollo osseo** per trattare soggetti con Sclerosi Multipla progressiva.

L'AIMS in collaborazione con l'Ospedale Sant'Andrea di Roma e con l'Istituto di Bioetica dell'Università Cattolica, sta lanciando un progetto per testare le tante terapie già brevettate in attesa di sperimentazione. Infatti, a fronte di molti studi di base su nuove molecole attive contro la SM, solo pochissime (in media tre) vengono sperimentate in ogni anno. Il centro di sperimentazione esplorativo dei piccoli studi è l'unico progetto di questo genere al mondo.