

6 OTTOBRE 2007 - MARCALLO

# Relazione del convegno medico sulle sindromi atassiche

Presentazione del presidente di AISA sezione Lombardia, Sig.ra Mary Marnati

**P**articolare rilievo alla manifestazione del 18 Settembre dove si è svolta la tappa Milano- Magenta del primo AISA TOUR in hand bike.

Il convegno ha svolto queste tre principali tematiche relative alla ATASSIA:

- 1 - Novità nella ricerca e attuali prospettive delle sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci
- 2 - Fase clinica
- 3 - Impatto psicologico sul gruppo familiare della diagnosi di una patologia genetica.

**Dott. Franco Taroni**, ricercatore c/o l'Istituto tecnologico Carlo Besta

Il problema maggiore nelle malattie genetiche è il trasferimento delle informazioni ottenute in laboratorio alla situazione clinica del paziente.

Diverse sono le tappe della ricerca:

- fase preclinica, (sperimentazione su molecole, cellule e animali)
- fase clinica (sperimentazione sul paziente)
- 1 - valutazione della tossicità del farmaco, determinare la dose massima tollerata di un farmaco
- 2 - valutare l'attività di un nuovo farmaco
- 3 - paragone prospettico tra due o più trattamenti

L'Atassia comprende un vasto numero di patologie, può essere classificata come sporadica se ha natura idiopatica oppure ereditaria qualora abbia una trasmissione genetica di tipo dominante, recessivo o legata al cromosoma X.

L'Atassia di Friedrich è la forma che si presenta con maggiore frequenza a livello nazionale ed è a carattere recessivo.

Abbastanza frequenti sono le SCA, atassie a trasmissione dominante delle quali sono ad oggi diagnosticate 29 forme differenti. In questa classe di patologie l'alterazione è rappresentata da una espansione di triplette (una tripletta codifica per un aminoacido) che si traduce nella creazione di una coda di poliglutamine.

Le mutazioni vengono definite dominanti se è sufficiente una sola copia malata del gene per causare la patologia. Queste forme hanno un rischio elevato di presentare un soggetto malato ad ogni generazione, cioè hanno il 50% di rischio di trasmissione. Si tratta di alterazioni GAIN OF FUNCTION (la proteina mutata acquisisce una funzione).

Sono invece definite recessive quelle condizioni dove la mutazione deve essere presente su entrambi i cromosomi perché si manifesti la patologia. In questo caso il rischio di ricorrenza è del 25%, nelle generazioni si possono avere soggetti sani, soggetti malati e portatori sani della malattia (un solo gene mutato). Sono alterazioni LOSS OF FUNCTION (la proteina mutata ha una perdita di funzione).

## Atassia di Friedrich

Forma recessiva di Atassia frequente soprattutto nella fascia del sud Europa. La mutazione consiste nell'espansione della tripletta GAA a livello dell'introne del gene codificante per la fratassina (FRAT). La proteina è normale, ma prodotta in quantità ridotta. Il tratto espanso (90-1300 triplette) porta alla formazione di una tripla elica che ostacola la trascrizione del gene da parte degli enzimi interessati.

La fratassina è una proteina mitocondriale coinvolta nelle interazioni con i complessi ferro-zolfo. Nell'atassia di Friedrich la mutazione della fratassina porta ad un accumulo di ferro nel mitocondrio. Il ferro trivalente reagisce con l'ossigeno producendo i radicali liberi (come l'anione superossido) che interagiscono con le altre molecole della cellula danneggiandole. Nelle cellule affette dalla mutazione si instaura un circolo vizioso dove una diminuzione della FRAT porta ad un accumulo di ferro che induce uno stress ossidativo.

Si può agire su tre livelli:

- 1- indurre la produzione della proteina FRAT (molto difficoltosa)
- eliminare il ferro con l'utilizzo di chelanti;
- limitare lo stress ossidativo con l'utilizzo di antiossidanti.

## ANTIOSSIDANTI

Idebenone (assomiglia al coenzima Q ed è in grado di catturare i radicali liberi), il Mito Q in fase di sperimentazione II in USA e Australia e l'A-0001 in fase di sperimentazione II negli USA.

## CHELANTI DEL FERRO

Il farmaco più promettente, e ad oggi maggiormente utilizzato, è il Deferiprone. È in fase di sperimentazione I, II in USA e UE (anche in Italia). Questo farmaco è liposolubile, riesce ad oltrepassare le membrane ed arrivare al mitocondrio. Un effetto collaterale di questo farmaco è la cardiotoxicità.

## ERITROPOIETINA (EPO)

L'Eritropoietina è un fattore che stimola la produzione di globuli rossi. Una forma ricombinante (rhu-EPO) è in sperimentazione fase II in Austria e Italia. In vitro è stato dimostrato che l'EPO porta ad un aumento dell'espressione della proteina FRAT, anche se non riesce a raggiungere livelli fisiologici.

## INIBITORI DELL'ISTONE DEACETILASI (HDAC)

L'acetilazione istonica è un processo che consente il parziale svolgimento dell'elica del DNA il quale consente la trascrizione del gene fratassina e la relativa produzione della proteina. Quando l'istone è deacetilato e soggetto a mutilazione, l'espressione di FRAT diminuisce in quanto il DNA è quasi completamente compattato. Di conseguenza l'utilizzo di inibitori del-

l'HDAC ha come scopo lo spostamento del gene per la fratassina nella sua conformazione attiva.

**Dott.ssa Mariotti**, *neurologa presso l'Istituto Carlo Besta di Milano*

Con il termine Atassia si indica il sintomo, ovvero la mancanza di coordinazione. Si parla invece di sindromi atassiche quando si fa riferimento al gruppo eterogeneo di malattie che colpiscono il cervelletto e il tronco encefalico.

Non esiste un farmaco in grado di curare i sintomi, il percorso deve quindi essere più articolato: si parte dalla diagnosi per risalire alla causa e ai relativi meccanismi patogenetici che sono oggetto di ricerca. Attualmente il 30-60% dei pazienti atassici non presentano mutazioni note nei geni SCA.

## CLINICA

- **EURO SCA** è un progetto finanziato dalla Comunità Europea che coinvolge 22 gruppi di lavoro (gruppi clinici, ricerca di base e non) il cui scopo è quello di generare un registro di pazienti atassici a livello europeo nell'arco di 4 anni (2004-2008). Ad oggi sono stati registrati più di 3.000 pazienti, a Milano presso l'Istituto Besta, sono 307 provenienti da 145 famiglie.

Il fine ultimo di questo lavoro è formulare una scala di valutazione per i pazienti che fornisca parametri graduali ed omogenei che consentano una misurazione unica della patologia e faciliti le prove cliniche. Questo progetto si basa su uno studio longitudinale di 37 pazienti i quali effettuano una visita all'anno per tre anni e vengono sottoposti a diverse prove funzionali, in questo modo si può monitorare la progressione della patologia per valutare gli effetti degli eventuali farmaci (rallentamento nell'insorgenza della patologia e diminuzione della manifestazione dei sintomi).

- **ATASSIA DI FRIEDRICH**

**IDEBENONE** – farmaco antiossidante studiato per sei – dodici mesi mediante un arruolamento di pazienti in doppio cieco. Con una somministrazione pari a 5 mg/Kg sono stati ottenuti miglioramenti a livello della cardiopatia ma nessun successo sulla parte neurologica. Successivamente si è osservato che aumentando il dosaggio fino a 15 mg/Kg e 45 mg/Kg si raggiunge un miglioramento sulla scala neurologica (scala ICARS) di 3-4 punti. Da queste osservazioni l'industria Santera sta validando un farmaco che consenta di raggiungere un dosaggio più elevato e facilmente somministrabile di Idebeneone. Ad oggi infatti con la forma di farmaco disponibile non sarebbe possibile ottenere dosaggi somministrabili del farmaco superiori a 5mg/Kg.

- **ERITROPOIETINA (EPO)** - sostanza prodotta fisiologicamente dall'organismo, che stimola la produzione di globuli rossi. Nelle cellule in coltura e nei pazienti trattati con EPO si è riscontrato un aumento di fratassina. L'utilizzo di questo farmaco ha delle controindicazioni: aumenta la pressione arteriosa, causa trombosi vascolari e favorisce l'insorgenza di anemia aplastica. La sua somministrazione avviene per via endovenosa e quindi in parte invasiva. Gli effetti del farmaco vengono valutati dal punto di vista clinico e laboratoriale (quantificazione della fra-

tassina nel sangue). La sperimentazione viene condotta in doppio-cieco. In seguito all'approvazione della commissione etica si partirà con la sperimentazione sui pazienti, anche se non tutti potranno partecipare.

Lo studio verrà effettuato su 18 pazienti: 12 verranno trattati con EPO e i restanti 6 con il placebo. La durata della sperimentazione è di circa un anno e i pazienti verranno sottoposti a cicli brevi di trattamento per capire quale sia il dosaggio migliore (più efficacia e meno effetti collaterali)

**DEFERIPRONE** - chelante del ferro. Lo studio di questo farmaco prevede il coinvolgimento di pazienti fino a 16 anni ed avrà una durata di circa 6 mesi.

## Dott. Sergio Astori, *psichiatra*

L'impatto psicologico di una diagnosi di malattia è molto forte all'interno di una famiglia. Soprattutto nell'ambito delle SCA la drammaticità della diagnosi di malattia è alta, perché con un genitore malato si ha il 50% di possibilità di avere un figlio affetto.

Oggi con i test genetici è possibile prevedere quando e se si svilupperà la malattia. La possibilità di ottenere informazioni sul destino genetico di un individuo apre molte speranze perché dà la capacità di conoscere cosa succederà nel futuro di una persona. La consulenza genetica è infatti un nuovo strumento di analisi che rispondendo ad una serie di domande dà informazioni precise sullo stato ancora non manifesto di un potenziale paziente.

Questo consente un intervento tempestivo sui soggetti risultati malati ed eventualmente sui portatori sani. Parallelamente questa nuova procedura porta con sé problemi etici e sociali. Coloro che si sottopongono a questi test necessitano di un supporto specialistico dal punto di vista psicologico. La consulenza genetica rappresenta un ambito di studio multidisciplinare che coinvolge specialisti di diverso settore, si parla quindi di consulenza genetica integrata. La preparazione al test si effettua nell'arco di 2 mesi, dove oltre ad informazioni cliniche viene fornita anche assistenza psicologica. Al momento della consegna del test viene ancora garantito l'affiancamento di uno psicologo-psichiatra. Successivamente si valuterà la reazione della persona alla conoscenza del risultato, in quanto anche l'impatto a lungo termine è importante.

Dai primi risultati ottenuti si riscontra che i soggetti presintomatici non presentano alla richiesta del test genetico problemi psichiatrici (ansia, depressione, somatizzazioni). Successivamente la conoscenza dell'esito si accompagna ad una diminuzione del carico di tensione connesso all'attesa e all'incertezza della propria condizione. A distanza di 7-8 mesi i pazienti che hanno avuto conferma di avere la mutazione sviluppano pensieri ingombranti che esprimono un sentimento di auto-svalutazione, che è sempre comunque bene esternare. Non si sono invece riscontrate reazioni catastrofiche quali suicidio o problemi psichiatrici contrariamente a quanto asseriva la letteratura internazionale in riferimento alla predizione genetica.

Un medico sa che la condizione normale della medicina è l'incertezza e la sua bravura risiede nell'affrontarla con il paziente.