

19 APRILE 2009 CONVEGNO ANNUALE A SOLBIATE OLONA SESSIONE SCIENTIFICA

*Sintesi di alcuni interventi medici a cura di Maria Litani
(Trascrizione di appunti personali e di abstract forniti
dalla Dott.ssa Piane e dalla Dott.ssa Mariotti)*

N.B. La sintesi degli altri interventi sarà pubblicata appena possibile.

Come ogni anno, la nostra Associazione organizza un aggiornamento medico in occasione dell'Assemblea Nazionale dei soci.

Molte sono le istanze che ci vengono rivolte ed i nostri soci sono sempre in attesa di informazioni utili per alimentare la speranza, per caricare ancora di coraggio la propria esistenza.

Dr. Franco Taroni

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Introduzione: Le novità della ricerca e le attuali prospettive terapeutiche nelle atassie ereditarie

Molte forme di Atassie sono genetiche, cioè causate da un difetto in un gene.

Le atassie ereditarie sono divise tra Dominanti (vari tipi di SCA) e le recessive (in particolare AF).

L'obiettivo è quello di arrivare ad una possibile terapia, ma per raggiungerlo bisogna prima partire dal laboratorio. Infatti, individuato il gene, c'è una fase più o meno lunga che comprende: studio della patogenesi, studi mirati di molecole farmacologiche, riabilitazione, effetti collaterali dei farmaci avvicinandosi sempre più vicini all'obiettivo. Per ogni farmaco, inoltre, c'è una fase pre-clinica, su molecole, cellule e modelli animali, ed una fase clinica sui pazienti divisa in 4 livelli (Fase I, Fase II, Fase III, Fase IV).

Attraverso questa metodologia, il gruppo del Dott. Taroni ha individuato il gene della SCA28 una nuova forma di atassia spinocerebellare dominante, che, diversamente da altre, non è associata ad espansioni di sequenze ripetute.

L'analisi di linkage ha evidenziato sul cromosoma 18 il locus malattia, ed a questo è stato assegnato il simbolo SCA28.

In Italia sono presenti in particolare la SCA1 con una incidenza del 25%, la SCA2 che copre il 28% delle SCA mentre ancora il 42% sono di tipo sconosciuto.

Fra le atassie recessive sono note: FRDA la più diffusa, l'atassia di Friedreich il cui gene è responsabile della ridotta produzione di fratassina che regola il metabolismo del Ferro; AVED, atassia con deficit di vitamina E, e ancora ABL e Atassia Telangectasia.AT.

Nuove scoperte avvenute tra il 2008 ed il 2009 sono, fra le atassie cerebellari autosomiche dominanti, l'individuazione del locus della **SCA30** e fra le atassie recessive, c'è stata nel 2008 la scoperta del gene della **ADCK3** una sindrome caratterizzata da esordio infantile e atrofia cerebellare progressiva, la cui prevalenza non è nota. La sindrome è trasmessa come carattere autosomico recessivo ed è causata da deficit di Ubiquinone. (Coenzima Q10)

Le possibili terapie seguono vie diverse cercando di recuperare gli effetti provocati dagli errori genetici.

Recentemente ci sono state diverse segnalazioni di studi sperimentali per il trattamento della Atassia di Friedreich.

L'espansione da 90 a 1300 triplette GAA induce una riduzione della produzione di fratassina responsabile del metabolismo del Ferro.

Per limitare i danni dovuti allo **stress ossidativo** si propone l'utilizzo dell'Idobenone, particolarmente protettivo per chi è affetto da ipertrofia ventricolare tipica in pazienti con atassia di Friedreich. Ci sono pure sperimentazioni di utilizzo dell'Idobenone ad alte dosi, ipotizzando un suo effetto significativo su sintomi neurologici.

Inoltre si propone **MitoQ, coenzima Q10, CPI - A0001** in fase II di sperimentazione negli Stati Uniti.

Si propongono pure **Chelanti del Ferro** come il **Deferiprone**, molecola già nota nelle terapie da accumulo di Ferro.

Per indurre un aumento della Fratassina si usa l'**Eritropoietina EPO**, fattore che stimola la produzione di globuli rossi e di fratassina.

Ultime novità promettenti sono: **HDACi** inibitori della Deacetilasi istonica. l'acido **Alfa Lipoico, Pioglitazone**.

Anche per le atassie Dominanti ci sono novità dal punto di vista delle terapie: il Litio per la SCA1 ha indotto sui topi una diminuzione del deficit neurologico.

Pertanto si sta svolgendo un trial clinico con **Carbonato di Litio** negli Stati Uniti (NIH): è uno studio aperto ed i pazienti sono in arruolamento.

Prof. Alessandro Filla

Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università "Federico II", Napoli

Il trattamento con eritropoietina nell'Atassia di Friedreich

L'EPO è una piccola proteina prodotta dal nostro organismo, la cui funzione principale è quella di stimolare la produzione di globuli rossi, ma ha anche effetti antiossidanti e di promozione della neurogenesi.

Già dal 2005 si è ipotizzato di utilizzare EPO in AF, in particolare dell'Rhu EPO, (EPO ricombinante umana), visti gli effetti positivi di aumento della fratassina.

Già il Dott. Cocuzza dell'Università di Napoli, aveva notato un aumento significativo della fratassina nei fibroblasti di pazienti ma anche di individui sani.

Uno studio recente del gruppo austriaco, ha mostrato l'efficacia dell'EPO

Nei 12 pazienti maggiorenni affetti da Atassia di Friedreich ai quali sono state somministrate per 3 volte a settimana, 5000 unità di EPO beta per 2 mesi, si è evi-

denziato un aumento della fratassina del 27% in cellule periferiche. In un altro trial il cui protocollo prevedeva in 8 pazienti la somministrazione di 2000 U per 6 mesi, si è avuto un aumento medio della fratassina ed un aumento medio dei punteggi delle scale cliniche. Per 4 pazienti, però, si è dovuto ricorrere ad un salasso a causa di un eccessivo numero di globuli rossi.

Efficacia dell'EPO è ancora oggetto di studio a Napoli con 10 pazienti affetti da AF di età compresa tra i 18 ed i 50 anni ai quali vengono somministrate dosi 40000 oppure 80000 Unità, in regime di ricovero, per 7 giorni seguito da pause di 2 mesi per poi riprendere nuovamente con le dosi elevate.

Interessa sia l'aumento del livello di fratassina, sia la modificazione delle scale cliniche.

Dr.ssa Maria Piane

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università La Sapienza, Roma

Aggiornamento clinico-genetico dei risultati del Registro Italiano sull'Atassia Telangiectasia RIAT

Il Registro Italiano per l'Atassia Telangiectasia (RIAT) (Chessa 1993), attivo dal 1986, con la collaborazione di clinici e genetisti di Università e di ospedali, raccoglie dati su pazienti con Atassia Telangiectasia (AT) e sulle loro famiglie. Nel corso degli anni sono stati inoltre inseriti dati su pazienti "AT Varianti", con fenotipo neurologico AT, ma senza telangiectasie né coinvolgimento multisistemico e con radiosensibilità normale o poco alterata. Il RIAT a tutt'oggi è il centro di riferimento in Italia per la diagnosi di AT e sindromi correlate ed ogni anno chiedono di essere valutati 25-30 nuovi pazienti con atassia e aprassia oculomotoria. La diagnosi differenziale viene effettuata mediante la valutazione quantitativa delle proteine ATM, Mre11, APTX, SETX codificate dai geni implicati rispettivamente nell'AT, nell'ATLD (Ataxia Telangiectasia-Like Disorder), nell'AOA1 (Atassia con Aprassia Oculomotoria di tipo 1) e nell'AOA2 (Atassia con Aprassia Oculomotoria di tipo 2).

Il 90% dei pazienti con AT non presenta quantità analizzabile di proteina ATM; i pazienti ATLD presentano una riduzione delle proteine Mre11, p95 e Rad50; i pazienti AOA1 ed AOA2 non hanno rispettivamente la proteina APTX o SETX analizzabile.

Il protocollo per la diagnosi differenziale prevede:

- Stabilizzazione di linee cellulari linfoblastoidi (LCLs);
- Valutazione quantitativa dei livelli di proteina ATM, Mre 11, APTX, SETX mediante Western Blot Analysis;
- Analisi di mutazione dei geni codificanti le proteine quantitativamente assenti o ridotte mediante DHPLC e/o sequenziamento diretto.

Nell'ambito della casistica raccolta nel RIAT è stata finora confermata la diagnosi molecolare di Atassia Telangiectasia in 134 pazienti ed esclusa in 51 con sospetto clinico di AT. La rivalutazione dei pazienti "AT Varianti" ha permesso di identificare 7 pazienti AOA1 e 6 pazienti AOA2.

Dr.ssa Caterina Mariotti

Fondazione IRCCS- Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Sperimentazioni terapeutiche e studi clinici sulle atassie ereditarie: l'esperienza dell'Istituto Neurologico Carlo Besta

La ricerca sperimentale nel campo delle patologie rare e tra queste delle malattie neurologiche genetiche, è sempre stata piuttosto difficoltosa e complicata. Recentemente, tuttavia, ci sono state diversi approcci sperimentali per il trattamento dell'atassia di Friedreich.

A. Studio Clinico con ERITROPOIETINA

Lo studio condotto dai neurologi dell'Istituto Besta dal 2008, ha lo scopo di valutare l'efficacia dell'EPO nell'aumentare i livelli di fratassina nelle cellule del sangue dei pazienti con Atassia di Friedreich.

Si tratta di uno studio "randomizzato", cioè con assegnazione casuale di ciascun paziente o al gruppo di trattamento col farmaco (EPO) o al gruppo di tratta-



Studio clinico osservazionale in soggetti a rischio per le Atassie Spinocerebellari (SCA)

Durata: 6 anni
1 visita ogni due anni



mento con una sostanza di controllo inattiva (placebo). L'importanza di valutare i risultati ottenuti con un farmaco confrontandoli con quelli ottenuti con placebo è cruciale per essere certi che i dati ottenuti siano realmente dovuti all'efficacia del farmaco in sperimentazione e che quindi il farmaco possa dirsi veramente utile per quella patologia.

Inoltre, sempre per poter ottenere risultati non influenzati dall'opinione personale, sia i pazienti sia i medici che eseguono le valutazioni neurologiche non sono a conoscenza del trattamento assegnato a ciascun individuo.

Sono stati arruolati 16 pazienti maggiorenni. Il trattamento è effettuato per via endovenosa finisce a Giugno ed è stato suddiviso in due fasi. Nella prima fase (24 settimane) l'EPO è stata somministrata a dosaggi crescenti in cicli consecutivi, al fine di monitorare la comparsa di effetti collaterali e di valutare se un particolare dosaggio è in grado di incrementare i livelli di fratassina in nei globuli bianchi dei pazienti. Nella seconda fase dello studio sarà utilizzato lo schema di trattamento (dosaggio di EPO e frequenza di somministrazione) che ha mostrato l'efficacia maggiore in assenza di effetti collaterali.

Nel corso dello studio sono previste circa 20 visite. Ad ogni visita prima della somministrazione del farmaco sono effettuati i prelievi per gli esami del sangue; all'inizio dello studio e alla fine delle due fasi dello studio saranno eseguiti esami clinici con scale di valutazione specifiche per l'atassia e per le funzioni della vita quotidiana.

B. Studio clinico con DEFERIPRONE

È quasi conclusa all'Istituto Besta di Milano la sperimentazione con deferiprone, in pazienti affetti da atassia di Friedreich. Questa sostanza è un chelante del ferro, ha cioè la funzione di legare il ferro presente nell'organismo e di facilitarne l'eliminazione.

Il deferiprone è un farmaco già utilizzato come terapia a lungo termine per la chelazione del ferro nei pazienti affetti da talassemia maior, nei quali vi può essere un sovraccarico di ferro dovuto alle numerose trasfusioni

di sangue.

La sperimentazione, finanziata dall'Apopharma, azienda produttrice del farmaco, è multicentrica, cioè sono coinvolti diversi centri, europei ed americani; l'Unità di Biochimica e Genetica dell'Istituto Besta di Milano partecipa come centro italiano

È uno studio "randomizzato" (cioè con assegnazione casuale o al gruppo di trattamento con deferiprone o al gruppo di trattamento con placebo) e in "doppio-cieco", cioè i pazienti e i medici non sono al corrente del trattamento assegnato.

La sperimentazione è iniziata nel Settembre del 2008 con l'arruolamento dei 16 pazienti che hanno assunto dosi differenti di farmaco.

Sono state fatte le valutazioni neurologiche e le visite di controllo nonché esami ematici settimanali per monitorare il numero dei globuli bianchi.

Visti i risultati della prima fase, si è pensato di estendere la sperimentazione per un anno ancora. Lo studio sarà aperto e senza placebo; ogni paziente manterrà il dosaggio assunto inizialmente.

C. Studio clinico con IDEBENONE AD ALTE DOSI

L'idebenone è un antiossidante che è stato sperimentato alcuni anni fa nell'atassia di Friedreich (Mariotti et al., *Neurology* 2003;60:1676-9). In questo studio il farmaco nei confronti del placebo ha mostrato effetti protettivi sul cuore, mentre non sono stati rilevati miglioramenti dei disturbi neurologici.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati della sperimentazione di alte dosi di idebenone nei pazienti con Atassia di Friedreich, realizzata negli USA al National Institute of Health (NIH) (Di Prospero et al., *Lancet Neurology* 2007;6:878-886). Il rationale alla base dello studio era che dosi maggiori di farmaco potessero avere anche effetti sulle funzioni neurologiche.

In questo studio sono stati arruolati 48 giovani pazienti (età 9-17 anni) con atassia di Friedreich, deambulanti. I partecipanti sono stati casualmente assegnati ad uno dei gruppi di trattamento: idebenone a dosi basse,

medie, alte, o al gruppo placebo. Il trattamento è durato 6 mesi. Il gruppo trattato con alte dosi di idebenone (circa 45 mg/kg al giorno) ha mostrato piccoli miglioramenti alle scale di valutazione neurologiche e funzionali. In particolare hanno mostrato miglioramenti più significativi i pazienti che al momento dell'arruolamento per lo studio, avevano disturbi minori.

Questi dati indicano che l'assunzione di idebenone ad alte dosi può avere un effetto positivo sui disturbi neurologici, soprattutto negli stadi iniziali della malattia.

La Santhera, azienda produttrice del farmaco, ha chiesto l'approvazione del Catena, che contiene alti dosaggi di principio attivo idebenone. Comunque deve ancora essere dimostrata l'effettiva efficacia dal punto di vista neurologico.

D. Studio clinico in soggetti a rischio per le Atassie Spinocerebellari (SCA)

Le atassie spinocerebellari a trasmissione autosomica-dominante (SCA) sono un gruppo eterogeneo di atassie cerebellari.

Nelle SCA la mutazione genetica responsabile della malattia può essere trasmessa da una generazione all'altra, con un rischio del 50% per ogni figlio/figlia. I soggetti portatori della mutazione presentano i primi sintomi della malattia solitamente nell'età adulta. Tutti i discendenti dei pazienti con SCA sono da considerare "persone a rischio" finché non presentano i sintomi della malattia.

Attualmente non vi sono sufficienti conoscenze su quali fattori determinino l'esordio della malattia, se ci siano sintomi precoci o variazioni metaboliche che preceda-

no o che possano predire l'inizio dei disturbi. L'Unità Operativa di Biochimica e Genetica – Neurologia VIII – dell'Istituto Neurologico Besta di Milano è uno dei centri partecipanti allo studio.

Non si tratta di una sperimentazione terapeutica; non vi è quindi alcuna somministrazione di farmaci. È uno studio osservazionale: si osservano cioè nel tempo (prospettivamente) i soggetti a rischio di sviluppare una malattia SCA, con lo scopo di identificare i segni clinici ed i marcatori biologici correlati con l'esordio della malattia. Possono partecipare allo studio i parenti diretti (fratello/sorella o figlio/figlia) dei pazienti con le forme di SCA1, SCA2, SCA3 o SCA6, maggiorenni e senza sintomi. Lo studio dura 6 anni; è prevista una visita all'inizio dello studio ed una visita ogni due anni (in totale 4 visite), in cui saranno esaminate le condizioni cliniche e funzionali con una serie di scale di valutazione.

All'inizio ed alla fine dello studio alcuni soggetti volontari saranno sottoposti alla RMN dell'encefalo, alla registrazione dei movimenti oculari e a un prelievo di sangue ed urine per la ricerca di marcatori biologici di malattia.

Sarà effettuato sul DNA di tutti i partecipanti un test diagnostico genetico-molecolare che permetterà di stabilire chi è portatore e chi non è portatore della mutazione. I risultati di questo studio possono essere di grande importanza per l'individuazione di sintomi precoci della malattia e di marcatori biologici utili per individuare o predire l'esordio e per monitorare l'evoluzione, nonché per lo sviluppo di terapie e per l'organizzazione di sperimentazioni farmacologiche.

L'INCONTRO DI SOLBIATE OLONA (VA)

È...e, a Solbiate Olona, eletto il nostro nuovo Presidente, Piero Nicosia! Con grande partecipazione il 18 e 19 aprile 2009 ci siamo ritrovati, in molti all'Hotel Le Robinie di Solbiate Olona in provincia di Varese come di consueto per l'Assemblea Nazionale e il Convegno medico. È stato bello vedere molti soci riuniti per chiacchierare, ascoltare e pranzare tutti assieme. Quest'anno il convegno è stato organizzato dopo diversi anni dalla Sezione Lombarda.

È stato scelto un albergo nel Varesotto perché vicino all'aeroporto di Malpensa e raggiungibile facilmente per coloro che hanno scelto come mezzo di locomozione l'automobile. L'albergo, immerso nel verde, con campi di golf attigui, è stato apprezzato dai nostri soci per l'ottima qualità dei servizi, adattati alle diverse esigenze della disabilità. L'albergo ha offerto più camere attrezzate per i disabili, e questo ha permesso che i partecipanti potessero pernottare tutti nella stessa struttura, senza dover affrontare disagi di spostamento! È stata attivata l'assistenza per gli spostamenti dall'aeroporto e dalla stazione centrale di Milano per raggiungere l'albergo.

Una volta raggiunto l'albergo ogni partecipante veniva registrato e munito di cartellino; la partecipazione è stata elevata raggiungendo la presenza di 150 persone.

Erano presenti i soci della regione Piemonte, Liguria, Veneto, Emilia Romagna, Marche, Abruzzo, Lazio, Campania, Sicilia, Basilicata e Lombardia. Nella giornata di sabato 18 aprile c'è stata l'approvazione del bilancio e successivamente il rinnovo delle cariche elettive con la nomina del nuovo presidente.

Finalmente dopo un pomeriggio dedicato alla parte "burocratica" una serata all'insegna della spensieratezza con una gradevole cena allietata dalle musiche di Piero e la sua band BOOH FOR AISA!

Nella giornata di domenica il Dr Franco Taroni dell'Istituto Besta di Milano ha aperto il convegno medico con la partecipazione di altri 6 specialisti, relazioni che si sono concluse con un vivace dibattito. Parecchie persone si sono fermate a pranzo per un'ultima chiacchierata tra amici, concludendo piacevolmente la "due giorni lombarda".

Annamaria Composto



Alcuni dei partecipanti al Congresso di Solbiate del 18/19 aprile 2009

L'utilità dell'analisi quantitativa del movimento nelle sindromi atassiche

La deambulazione, che deriva dalla attività combinata di varie strutture neurologiche, può essere precocemente alterata nelle sindromi atassiche.

Nonostante siano state introdotte alcune scale per la valutazione della entità della atassia (FARS, ICARS, SARA), esse appaiono poco adatte a cogliere piccole differenze cliniche e risentono della variabilità di giudizio dell'operatore che le raccoglie.

L'analisi del movimento (gait analysis) utilizza un sistema di rilevazione basato su markers retroriflettenti che, tramite strumenti optoelettronici, consente di valutare la posizione nello spazio di un soggetto nelle tre dimensioni.

La gait analysis può essere pertanto utilizzata anche per acquisire informazioni sul movimento di singoli segmenti corporei nello spazio.

Utilizzando piattaforme a matrice sensitiva di pressione, si quantificano i parametri fondamentali del cammino, (parametri spazio-temporali) quali la durata delle singole fasi, la frequenza del passo, la lunghezza dello stride, vale a dire l'insieme dei movimenti compresi fra due successivi contatti iniziali al suolo dello stesso piede, la lunghezza dello step, che rappresenta l'insieme dei movimenti compresi fra il contatto iniziale al suolo di un piede e quello del piede controlaterale, e la velocità del cammino.

Tramite riprese video e riprese a luce interrotta, si ricostruisce quantitativamente il movimento del corpo in termini di spostamenti dei singoli segmenti corporei nello spazio, escursioni angolari, velocità ed accelerazione lineari ed angolari (parametri cinematici).

La rilevazione dei parametri cinetici si avvale, invece, di piattaforme dinamometriche per rilevare le forze sviluppate durante la fase di appoggio del ciclo del cammino.

È possibile, inoltre, misurare attraverso elettrodi di superficie la presenza e l'entità dell'attivazione muscolare durante le diverse fasi del cammino (indagini poli-elettromiografiche).

La analisi del movimento si sta diffondendo rapidamente nella attività di ricerca per lo studio di numerose patologie neurologiche, in particolare di quelle che determinano disturbi della deambulazione.

La gait analysis infatti consente la acquisizione di informazioni in modo quantitativo e, quindi, non-operatore dipendente, fornendo la misurazione di parametri comparabili.

Tuttavia, questa metodica è ancora in fase precoce di applicazione nello studio delle sindromi atassiche, come testimoniato dalla esigua letteratura scientifica oggi disponibile.

Come sappiamo, la atassia può essere determinata da numerose noxae che coinvolgono il cervelletto, da ognuna delle quali possono scaturire diffe-

renti quadri clinici e implicazioni prognostiche, che dipendono anche dalla possibilità di approcci terapeutici differenziati.

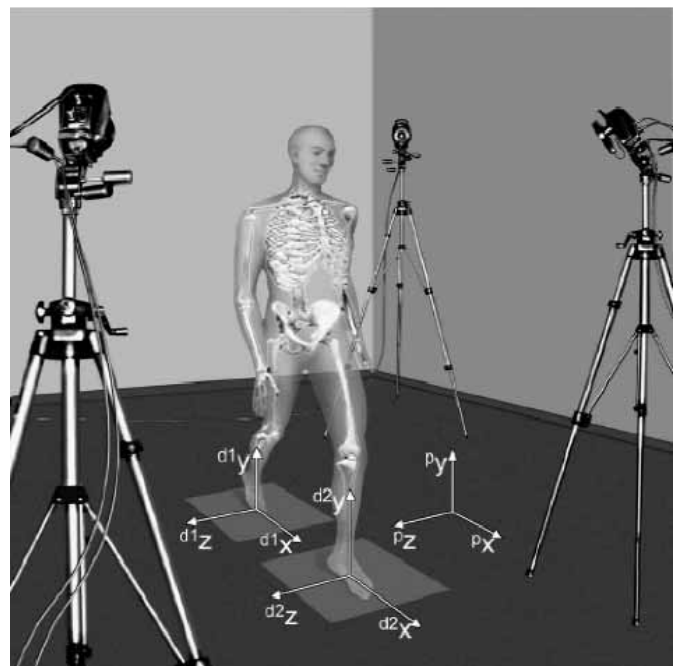
Dal punto di vista clinico le atassie ereditarie, determinate da una specifica causa genetica, possono presentare caratteristiche sindromiche omogenee.

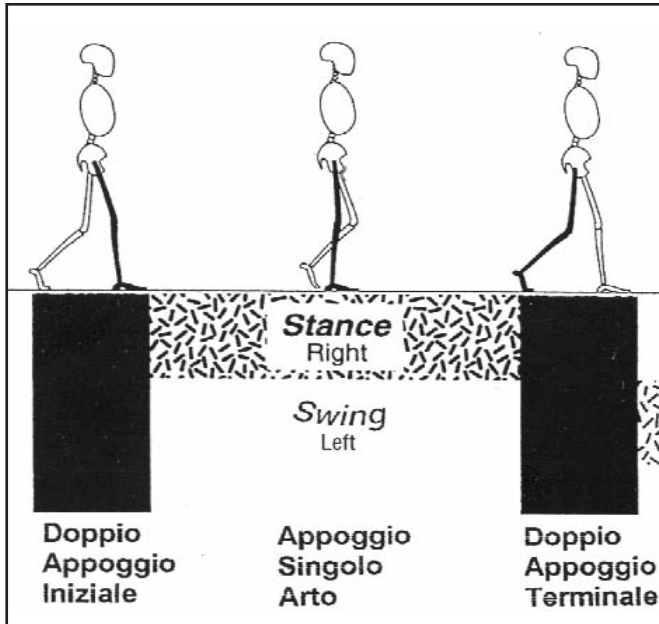
Per tale motivo, lo studio delle sindromi atassiche ereditarie può rappresentare un utile strumento per definire in modo più specifico le conseguenze funzionali del deficit genetico che ne è alla base.

Presso il nostro istituto (Università di Roma "Sapienza" Polo Pontino) (Dott Serrao, Casali e Prof Pierelli), in collaborazione con il centro Vojta di Roma (Dott Don), abbiamo portato a termine uno studio su 15 pazienti e relativi controlli accoppiati per sesso ed età. Sette pazienti erano affetti da atassie autosomico-dominanti, Spino Cerebellar Ataxia 1 e 2 (SCA1 e SCA2) e 8 pazienti presentavano una forma di atassia ad ereditarietà autosomico-recessiva, la atassia di Friedreich (FRDA).

Tutti i partecipanti allo studio erano pazienti con una diagnosi molecolare e in grado di deambulare senza supporto.

I pazienti presentano una maggiore durata, rispetto alla popolazione di controllo, della fase di stride e della fase di stance, vale a dire dell'appoggio a terra, ed un tempo più prolungato in cui si trovano in doppio supporto. Inoltre abbiamo osservato una ridotta velocità del cammino e dello swing, che rappresenta il movimento di oscillazione dell'arto tra due contatti successivi del terreno.





I soggetti atassici hanno una ridotta lunghezza e una maggiore larghezza dello step.

In particolare, i soggetti con SCA mostrano di avere un passo più lungo rispetto agli individui affetti da FRDA.

Nel complesso, i parametri spatio-temporali, che rappresentano un indice globale della funzionalità del cammino, risultano essere molto variabili nei pazienti, rispetto ai controlli. La variabilità dello stride e della velocità della dambulazione è maggiore nel gruppo

con atassie dominanti, mentre i pazienti FRDA tendono ad avere una maggiore irregolarità della larghezza del passo e del tempo in cui si trovano in doppio supporto.

Anche le misurazioni cinematiche e cinetiche risultano variare notevolmente in ognuno dei passi successivi compiuti dai soggetti studiati, espressione di un deficit primario del controllo segmentale.

In ultima analisi, il disturbo del cammino nei soggetti affetti da atassie ereditarie rappresenta un fenomeno complesso, che scaturisce sia dal ridotto controllo articolare primario da parte dei pazienti, evidenziato dalla incostanza delle misurazioni dinamiche e cinematiche, sia degli adattamenti secondari, come testimoniato dalla ampia variabilità dei parametri spatio-temporali esaminati.

La gait analysis, può rappresentare un strumento valido per una valutazione più accurata e oggettiva dei deficit funzionali dei pazienti affetti da atassia.

Colgo l'occasione per esprimere il mio personale ringraziamento a tutti i pazienti e ai loro familiari che partecipano con tanto entusiasmo agli studi scientifici da noi proposti e che consentono, in tal modo, di avvicinarci sempre di più alla conoscenza dei meccanismi patogenetici che sono sottesi alle varie forme di atassia.

Dott Roberto Di Fabio,
Università "Sapienza" di Roma
Polo Pontino - ICOT

IMMUNOASSAYA FLUSSO LATERALE PER LA DIAGNOSI DI ATASSIA FRIEDREICH

L'atassia di Friedreich (AF) è una malattia ereditaria recessiva caratterizzata da disabilità neurologica progressiva. L'AF è la conseguenza di un deficit di fratassina >95% dei casi sono omozigoti per un'espansione della tripletta GAA nel primo introne del gene.

I restanti pazienti sono eterozigoti composti, nei quali un allele mostra un'espansione GAA, e l'altro una mutazione puntiforme.

La diagnosi di AF viene effettuata tramite l'amplificazione del primo introne del gene X25, determinando il numero di triplette GAA tramite elettroforesi su gel.

L'obiettivo dello studio è quello di determinare se il dosaggio diretto della proteina fratassina può essere utilizzato come metodo alternativo per la diagnosi di AF. Obiettivo secondario è quello di correlare i valori di proteina con quelli dell'mRNA e con il numero di triplette GAA.

Ci proponiamo di raccogliere campioni ematici di pazienti, portatori e controlli. Il DNA verrà analizzato con lo scopo di determinare il numero di triplette GAA nei portatori.

I livelli di mRNA verranno determinati utilizzando la Real-Time PCR quantitativa.

I livelli di proteina saranno determinati con un immunoassay a flusso laterale. I risultati verranno analizzati per determinare la sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo della metodica e per correlare i livelli di proteina con l'mRNA e le triplette GAA.

I risultati saranno utili per determinare l'utilità del dosaggio della fratassina come metodo diagnostico e serviranno ad aumentare le conoscenze sulla patogenesi della malattia.

Prof. Alessandro Filla
Dr. Francesco Saccà