

24 giugno 2006
Castello Visconteo di Galliate

A.I.S.A. (Associazione Italiana Sindromi Atossiche)
Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta"



Atassie Ereditarie: Diagnosi, riabilitazione e prospettive terapeutiche

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

Esposizioni delle maggiori iniziative svolte durante l'anno:

- 10-11 giugno 2006. Hotel Villa Carlotta, Belgirate. *La Vela per la vita*. Regata velica a sostegno dell'AISA.
- 9-10-11 giugno 2006. Marcallo. *Festa di Primavera*.
- 18 giugno. Dervio. Corso di vela per disabili organizzato dal Lions Club di Lecco.

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

1. La diagnosi
2. La riabilitazione
3. Le terapie presenti e in fase di sperimentazione

1) Dott.ssa Caterina Mariotti, neurologa presso l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano.
La diagnosi di atassia: importanza e significato per i pazienti e per le famiglie

L'atassia è un gruppo di malattie che insorgono per cause differenti tra loro ma che presentano lo stesso sintomo. In generale l'atassia comporta un difetto di coordinazione che colpisce l'equilibrio, la parola e il moto. Questi sintomi sono dovuti a disfunzioni relative a zone del sistema nervoso centrale che regolano la coordinazione come il cervelletto e le vie afferenti che giungono allo stesso. Da qui deriva la denominazione Atassia Cerebellare (appunto perché concernente il cervelletto). In soggetti affetti da questa malattia si riscontra una atrofia cerebellare (ovvero riduzione del cervelletto).

Purtroppo non esistono terapie dirette, bisogna quindi cercare una via alternativa che è appunto quella di capire le cause del disturbo e cercare di correggerlo tramite la cura più appropriata. Da qui si evince l'importanza della diagnostica, perché quanto più è precisa la diagnosi, tanto più si delinea la zona di intervento e la possibilità di cura.

Le atassie possono essere ereditarie (avere quindi causa genetica) o non ereditarie (le cause sono infiammatorie, tossiche, tumorali, e per alcune forme non sono ancora note).

Le malattie ereditarie infatti sono legate a una mutazione genetica. Le forme di atassia ereditaria sono molto varie perché sono differenti i geni coinvolti nella variazione genetica.

Per ogni forma si va ad analizzare la ricorrenza familiare, l'età di esordio ed i segni clinici.

Ogni gene è presente nell'organismo in duplice copia (due cromosomi, uno paterno e uno materno). a seconda del tipo di mutazione la malattia si può trasmettere in 2 modalità differenti.

- Se un solo cromosoma mutato genera la malattia si parla di forma Autosomica dominante

- Se entrambi i cromosomi devono essere mutati si dice invece che la patologia è Autosomica recessiva

Nel primo caso almeno uno dei genitori manifesta la malattia, essa insorge in età adulta e i figli hanno un rischio pari al 50% di sviluppare la malattia.

Nel secondo i genitori non hanno manifestazioni cliniche pur essendo entrambi portatori sani della malattia. L'età di insorgenza è tra gli 8 e i 20/25 anni. I figli hanno un rischio minore (circa lo 0%) di presentare la sintomatologia.

➤ Tra le forme dominanti le Atassie Spino cerebellari (SCA) sono le più frequenti e vengono differenziate da un numero (SCA 1, SCA2 ecc.) che indica la cronologia delle mutazioni genetiche individuate.

Dal 1993 ad oggi sono state individuate 28 forme diverse di SCA. Solamente per 12 di queste forme si utilizzano test genetici specifici per la diagnosi, nelle altre forme si riesce ad individuare solo la porzione di DNA dove è presente la mutazione, ma non la localizzazione specifica, così come si potrebbe scoprire quale volume di una enciclopedia è compromesso ma non il paragrafo.

In Italia la SCA1 e 2 sono le forme più diffuse mentre per il 40% delle famiglie manca ancora una diagnosi precisa.

➤ Il secondo raggruppamento è detto AUTOSOMICO RECESSIVO e la maggiore differenziazione nelle manifestazioni è quella di avere entrambi i genitori sani. Anche in questo secondo gruppo vi sono molte forme ma la più frequente è sicuramente l'*Atassia di Friederich*, la cui frequenza nella popolazione è di 1/500.000 mentre 1/100 è quella dei portatori sani della malattia. Entrambi i genitori devono trasmettere il gene mutato ai figli perché questo presenti i sintomi della malattia.

La ricerca punta ad una definizione sempre più precisa della Atassia. Avere una diagnosi precisa è molto importante anche perché permette di inserire il malato in un gruppo di persone affette dai suoi stessi disturbi che lo possono aiutare a conoscere meglio la malattia e ad affrontarla con un po' più di preparazione. Se si conosce con esattezza il punto da cui parte la malattia si possono mettere a disposizione non solo del malato ma dei familiari una serie di test che possono indicare la presintomaticità della patologia e il fattore di rischio per i figli.

2) Dott. Franco Molteni, Fisiatra presso l'Ospedale Villa Beretta (Costa Masnada) e Consulente presso l'Istituto neurologico Carlo Besta.

Le diverse possibilità di interventi riabilitativi nei pazienti atassici

La riabilitazione negli ultimi anni sta acquisendo un posto sempre più rilevante nel trattamento delle patologie neurologiche dal momento che sempre maggiore è l'attenzione alla cura del paziente in toto e soprattutto della stretta collaborazione con le persone malate.

Nei primi anni 80 riabilitazione e fisioterapia erano un tutt'uno. Oggi invece la riabilitazione si è ritagliata uno spazio sempre più importante e viene distinta dalla fisioterapia perché implica un lavoro a lungo termine con il paziente.

La terapia riabilitativa certamente non risolve il sintomo ma punta a migliorare la qualità della vita del paziente. Prendersi cura e dare attenzione al paziente per un lungo periodo vuol dire sicuramente migliorare le sue condizioni di vita.

La riabilitazione ha puntato la sua attenzione soprattutto sulla Atassia di Friederich dal momento che si è visto che terapie già sperimentate per altri tipi di patologia possono essere utili anche per i le persone affette da questo tipo di atassia. Nel centro si tende a lavorare con persone colpite dallo stesso tipo di malattia per valutare come intervenire su quel determinato disturbo e aiutare la persona.

Uno dei prossimi obiettivi è lo studio del cervello, ed in particolar modo la valutazione di come questo si riorganizza dopo uno stimolo.

I sistemi robotizzati sono una delle nuove frontiere della terapia riabilitativa perché possono contenere il danno funzionale. Fare riabilitazione ora vuol dire adattare le nuove tecnologie o i farmaci sui danni di movimento o funzionali. Inoltre con questi strumenti riabilitativi e lo studio della reazione della persona a un determinato apparecchio si può anche scoprire qualcosa di più della malattia stessa dal momento che si identifica e qualifica meglio il disturbo di movimento su cui ci si trova ad operare.

Entrando più nello specifico l'Atassia porta all'uso della carrozzina. Uno degli scopi della terapia riabilitativa è quello di far stare nel miglior modo possibile un determinato paziente sulla sua carrozzina. Per far questo è indispensabile lavorare insieme al paziente per trovare la carrozzina più adatta a supportare meglio la persona. Tutto questo per arrivare ad una migliore qualità di vita del paziente.

Per esempio uno dei disturbi sui quali la riabilitazione sta lavorando maggiormente nella Atassia di Friederich è la deformazione del piede che provoca dolori e disagio alla persona malata. Bisogna infatti pensare che il problema della calzatura non è da mettere in secondo piano perché genera nel malato un disagio sociale da non sottovalutare. La riabilitazione cerca di ovviare anche a questi disturbi che fanno parte del benessere prima di tutto dell'individuo e poi dell'ammalato.

Per la persona malata è quindi fondamentale che queste nuove tecnologie siano a disposizione e che ci sia sempre maggiore collaborazione tra i vari specialisti e i differenti ambiti di azione e di cura. Bisogna infatti evitare la polverizzazione del percorso assistenziale affinché si arrivi alla cura totale del paziente. Si deve quindi creare un network di persone che lavorano insieme in modo da fornire soluzioni differenziate al malato. In particolare è fondamentale la collaborazione tra la riabilitazione e la ricerca di base, molto fruttuosa è infatti l'attuale collaborazione tra l'Istituto Besta e l'Ospedale Villa Beretta.

Vantaggiose in questo senso sono anche le tecnologie di comunicazione già ampiamente utilizzate in medicina ma sempre più richieste anche per la riabilitazione. Per esempio con la ADSL e una cinepresa un paziente può entrare in contatto con il proprio medico ed il proprio centro di cura da casa evitando così inutili spostamenti.

3) Dottor Franco Taroni , ricercatore presso l' Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano

Dalla ricerca di laboratorio alla sperimentazione clinica di nuovi farmaci: a che punto siamo?

Un farmaco per passare dal laboratorio alla terapia deve superare due steps: fase preclinica (studi effettuati su molecole, su cellule e su modelli animali); fase clinica (su pazienti, suddivisa in 4 fasi).

Esistono diverse forme di atassia:

- Sporadica (degenerativa)
- Ereditaria

Questa ultima tipologia si differenzia in ereditaria dominante(SCA), ereditaria recessiva (Atassia di Friedrich, Atassia di Teleangectosia),e ereditaria legata al cromosoma X. Le forme dominanti sono caratterizzate da un aumento dell'attività della proteina mutata, mentre le forme recessive portano ad una diminuzione dell'attività proteica.

Le cause che possono portare all'insorgenza di queste patologie sono tre:

- 1)poliglutammine (SCA)
- 2)stress ossidativo (Atassia Friedrich)
- 3)difetto di riparazione del DNA (Atassia Teleangectosia)

1) Molte delle SCA hanno in comune un'espansione di una sequenza del DNA, in particolare di una tripletta CAG (tale espansione in un soggetto malato deve superare le 40 ripetizioni della tripletta in questione). CAG codifica per la glutammica, più sequenze CAG portano a catena di

poligluttammine sia interne che terminali alla proteina, e ciò porta alla formazione di aggregati insolubili che precipitano a livello cellulare.

Tali aggregati a livello dei neuroni possono indurre l'apoptosi (morte programmata della cellula) dello stesso.

Approcci terapeutici

- Gli istoni sono proteine attorno alle quali si avvolge il DNA. Mediante la rimozione (deacetilazione) o l'aggiunta (acetilazione) di un acetile viene regolata la funzione di questa proteina; la presenza di poligluttammine porta ad una riduzione dell'acetilazione degli istoni. Si possono usare inibitori della deacetilazione per riequilibrare il sistema. Questo approccio sembra ridurre la tossicità delle poligluttammine, ora è in fase preclinica di sperimentazione. Questi inibitori sono già in sperimentazione clinica nelle cure tumorali (SAHA è in fase 2, altri approcci sono in fase 1).
- Un'altro approccio è di agire direttamente sulla mutazione, "spegnendo il gene mutato" e quindi limitando la tossicità. Questo risultato può essere ottenuto mediante Rna interferenti, che vanno ad inattivare il trascritto complementare specifico (gene mutato); è una eliminazione selettiva della zona espansa e non di quella normale. Il problema di questo approccio è la somministrazione del RNA che nelle cavie di laboratorio viene effettuato mediante vettori virali ma per la quale si stanno valutando modalità differenti.

2) Atassia di Friedrich. In questo caso la tripletta espansa è GAA e va a modificare la quantità, non la funzionalità della proteina (FRATAXINA) . I portatori sani presentano una quantità inferiore di tale proteina ma non a tal punto da portare ad una manifestazione clinica. La mancanza di frataxina crea accumuli di ferro nel mitocondri. In questi organelli è presente una grande quantità di ossigeno che, reagendo con il ferro accumulato, porta alla formazione di radicali liberi (quindi stress ossidativo) .

Approcci terapeutici

- Anti-ossidanti: Idebenone (5mg/Kg, entra nel mitocondrio e lo protegge dallo stress ossidativi), Mito Q (anti-ossidante più potente, è in sperimentazione in fase 2 in Australia), A001 (sperimentazione in fase 2 in USA)
- Chelanti, sostanze in grado di sequestrare il ferro: Deferossamina (agisce sul ferro periferico, poco utile); altri approcci sono in fase di sperimentazione.
- Eritropoietina (EPO): viene usato per aumentare il numero di globuli rossi ma sembra avere anche effetti neuroprotettivi e aumenta i livelli di frataxina (una somministrazione di EPO può aumentare i livelli di frataxina nel paziente). L'EPO, inoltre, è una proteina già usata in terapia quindi si conosce sia il suo profilo tossicologico che farmacocinetico. Questa proteina presenta problemi relativi al sistema ematopoietico (aumenta il numero dei globuli rossi), per questo si sta valutando l'ipotesi di sintetizzare una proteina mutata che non presenti questo effetto collaterale.

Le cellule staminali sono cellule non differenziate che possono specializzarsi in certe condizioni. Ci sono diverse problematiche relative al loro utilizzo e non c'è nessuna evidenza, al momento, che questi approcci siano validi.