

## Continui avanzamenti nel campo delle terapie per le malattie neuromuscolari

L'unità operativa di Neurologia della **Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano**, insieme al **Centro Dino Ferrari** rappresenta da anni uno dei centri di riferimento italiani per diagnosi e cura delle patologie neuromuscolari. Nell'ultimo decennio è inoltre diventata uno dei principali centri di riferimento in Italia per le sperimentazioni cliniche e la somministrazione dei farmaci più innovativi, in particolare:

### **Per il trattamento della Distrofia Muscolare di Duchenne e Becker:**

- Sperimentazioni cliniche e attualmente somministrazione del farmaco **Ataluren**: molecola che agisce a livello dei ribosomi e consente di "ignorare" le mutazioni che danno un segnale di STOP della trascrizione del gene (McDonald CM et al, Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017 - [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).
- Sperimentazioni cliniche per testare sicurezza ed efficacia di **Givinostat**, un inibitore dell'isotone deacetilasi che agisce sulle cellule del muscolo favorendo la replicazione delle miocellule e contrastando i fenomeni infiammatori e di fibrosi che conducono alla sostituzione fibro-adiposa del muscolo. Sono in corso sperimentazioni sia in coorti di pazienti affetti da DMD che in una coorte di pazienti affetti da BMD (Bettica P et al, Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2016).

### **Per il trattamento dell'Atrofia Muscolare Spinale**

- Follow up di pazienti di età pediatrica e adulta e trattamento con **Nusinersen (Spinraza)**, che è un oligonucleotide antisense approvato nel 2017 dall'AIFA, e che viene somministrato per via intratecale attraverso regolari punture lombari ai pazienti affetti da SMA.
- Sperimentazione Clinica multicentrica con **terapia genica** (NCT03461289 [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) per pazienti affetti da **SMA 1**, nella quale sono attualmente arruolati presso il nostro centro 4 bambini di età inferiore ad un anno. Tale terapia si avvale dell'utilizzo di vettori virali non patogeni (Adeno Virus Associati AAV sierotipo 9) per il trasporto nei motoneuroni del gene sano, affinché le cellule dei pazienti siano in grado di produrre la proteina (Survival Motor Neuron - SMN) che nei soggetti malati risulta deficitaria.
- Sperimentazioni cliniche che valutano sicurezza ed efficacia di **Risdiplam**, una molecola modificatrice, che viene assunta per via orale e che agisce nella trasduzione di SMN2, un gene omologo di SMN1 (gene causa della patologia), correggendone la lettura e consentendo la sintesi della proteina SMN. Anche in questo caso i risultati ottenuti nei primi studi hanno dimostrato l'efficacia della molecola nel modificare sensibilmente il decorso della patologia (NCT02913482, NCT02908685, NCT03032172 [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).

In collaborazione con il **Nationwide Children's Hospital di Columbus in Ohio (USA)** sono in corso uno studio di storia naturale dell'**Atrofia Muscolare Spinale con Distress Respiratorio (SMARD1)**, una grave e rara patologia neurodegenerativa dell'infanzia determinata da mutazioni a carico del gene IGHMBP2 e studi preclinici per sviluppare la terapia genica al fine di realizzare la sperimentazione clinica per il trattamento di questa patologia (<https://www.centrodinoferrari.com/laboratori/laboratorio-di-cellule-staminali-neurali/attivita-di-ricerca/terapia-genica-atrofia-muscolare-smard1/>).



Associazione Gli Amici di Emanuele  
Fondo DMD - ONLUS C.F. 93550270156

### Prospettive prossime future:

#### Per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne

- Applicazione di terapie con oligonucleotidi antisenso, molecole in grado di regolare la traduzione dell'RNA favorendo il salto di esoni specifici del gene della distrofina per favorire la lettura e sintesi della proteina:
  - oligonucleotide antisenso per lo skipping dell'esone 51 (Eteplirsen)
  - oligonucleotide antisenso per lo skipping dell'esone 53 (Golodirsen)
- L'utilizzo della terapia genica, attualmente già in corso di sperimentazione clinica presso il Nationwide Children Hospital di Columbus in Ohio (studio monocentrico "**Micro-dystrophin Study-101 Clinical Trial**"), che si avvale dell'utilizzo di un vettore virale non patogeno (AAVrh74) con alta affinità per il tessuto muscolare, e capace di veicolare il gene della mirodistrofina contenente le informazioni indispensabili per ottenere una proteina funzionante.
- Applicazione della terapia genica per il trattamento delle **distrofie muscolari dei cingoli**, in particolare per le seguenti forme: LGMD2E (deficit di  $\beta$ -sarcoglycan), LGMD2D (deficit di  $\alpha$ -sarcoglycan), LGMD2C (deficit di  $\gamma$ -sarcoglycan), LGMD2B (deficit di Dysferlin), LGMD2L (deficit di Anoctamin 5), LGMD2A (deficit di Calpain 3) (<https://www.sarepta.com/our-pipeline>).
- Applicazione della terapia genica tramite utilizzo di AAV, per il trattamento della **Glicogenosi di tipo II**, malattia determinata da mutazioni del gene che codifica per l'acido alfa-glucosidasi (GAA) e che comporta accumulo lisosomiale cellulare determinando una malattia neuromuscolare con anche manifestazioni sistemiche, la cui forma più grave esordisce nella prima infanzia (<https://sparktx.com/scientific-platform-programs>).

Dott.ssa Alessandra Govoni

Associazione Gli Amici di Emanuele  
Fondo DMD – ONLUS  
Dott. Alberto de Liso  
Presidente



Associazione Gli Amici di Emanuele - Fondo DMD - ONLUS  
Sede Legale c/o Studio Muliari Commercialisti Associati viale Rimembranze 21/7 – 20020 Lainate (MI)  
Sede Operativa Via Caldara, 21 – 20020 Lainate (MI)  
[www.fondodmd.it](http://www.fondodmd.it) info@fondodmd.it +39 333 68 38 999  
IBAN IT52 Y034 4020 5000 0000 0711 100