



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Dipartimento di Neuroscienze e Salute mentale – Area Omogenea di Neurologia
U.O.C. Neurologia - Direttore: Prof. Nereo Bresolin
Tel. 02 5503.3802 – Fax. 02 5503.3800 - mail: clinneur@unimi.it

Milano, 24 Marzo 2021

Spett. Associazione gli Amici di Emanuele
Fondo DMD Onlus

PRESIDENTE Dott. Alberto De Liso

Oggetto: Ricerca neuromuscolare e sviluppo di terapie per le Distrofie muscolari di Duchenne e Becker

Spett. Associazione gli Amici di Emanuele Fondo DMD Onlus,

grazie al Vostro costante supporto sta proseguendo l'attività di ricerca e follow-up clinico nei pazienti affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) e di Becker (BMD), arruolati in sperimentazioni cliniche controllate presso la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano- Centro Dino Ferrari. Qui di seguito sono riassunti i principali risultati. Tale attività proseguirà nel 2021 e a tal fine vi chiediamo di continuare a finanziare una posizione di medico neurologo dedicato alla finalità indicata. La relazione non sarebbe completa senza una sintesi del nostro contributo a sostegno dei pazienti affetti da malattie neuromuscolari ed in particolare affetti da distrofinopatia nel contesto della pandemia da COVID19.

Vaccinazione anti COVID19

Per i pazienti affetti da distrofia muscolare, in qualità di persone riconosciute nella categoria soggetti estremamente vulnerabili, è previsto l'inserimento nel programma vaccinale presso il centro di riferimento in cui sono seguiti.

Pertanto, i nostri pazienti sono stati inseriti nel programma di vaccinazione al Centro Vaccinale interno del Policlinico di Milano, che verrà eseguito utilizzando la tecnologia a RNA. Questo programma rappresenta un passo in avanti per la tutela della salute dei nostri pazienti nel contesto della pandemia da COVID19.

Stima dell'impatto della pandemia da COVID 19-sui pazienti neuromuscolari

L'Associazione Italiana di Miologia, con il nostro gruppo nel ruolo di coordinatore, ha condotto uno studio per stimare l'impatto della pandemia COVID 19 sui pazienti affetti da disturbi neuromuscolari e sui centri neuromuscolari specializzati. Abbiamo sviluppato un questionario elettronico che è stato inviato a centri neuromuscolari convenzionati con l'Associazione Italiana di Miologia, valutando i cambiamenti nell'erogazione di terapie farmacologiche, servizi clinici e strumentali ambulatoriali, servizi di supporto (fisioterapia, assistenza infermieristica, supporto psicologico) e studi clinici. Nel complesso, la pandemia di COVID-19 ha provocato un'interruzione significativa dei servizi clinici e di supporto per i pazienti con malattie neuromuscolari. Nonostante gli sforzi per fornire consulenze di telemedicina ai pazienti, questa opzione potrebbe essere promossa e migliorata ulteriormente. Una stretta collaborazione tra i diversi centri neuromuscolari e fornitori di servizi, nonché l'ulteriore implementazione di piattaforme di telemedicina, sono necessarie per garantire cure di qualità ai pazienti affetti da NMD nel prossimo futuro e



ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA D.M. 29-12-2004
via Francesco Sforza, 28 – 20122 Milano – Telefono 02 5503.1 – Fax 02 58304350
Codice Fiscale e Part. IVA 04724150968



Dipartimento di Neuroscienze e Salute mentale – Area Omogenea di Neurologia
U.O.C. Neurologia - Direttore: Prof. Nereo Bresolin
Tel. 02 5503.3802 – Fax. 02 5503.3800 - mail: clinneur@unimi.it

in caso di ondate pandemiche ricorrenti. Il nostro gruppo, sostenuto anche dalla vostra associazione è impegnato nel raggiungimento di questi risultati.

EPYDYS: Valutazione di efficacia di Givinstat, un inibitore delle istone deacetilasi nella Distrofia Muscolare di Duchenne

Lo studio sperimentale internazionale (Epydys) a cui partecipa il nostro centro valuta l'attività terapeutica della molecola Givinstat in bambini affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD). Questo studio ha raggiunto l'obiettivo di includere e randomizzare 171 pazienti. Si tratta di una sperimentazione clinica di ampio respiro, che ha dovuto affrontare e superare ostacoli connessi all'epidemia da COVID-19. Lo studio è ancora in corso e i risultati delle analisi sono attesi per la fine del 2021. Lo studio ha già superato positivamente un criterio di valutazione ad una analisi ad interim. Oltre ad essere uno studio su un farmaco innovativo, è anche il primo studio clinico farmacologico, nella Distrofia Muscolare di Duchenne che utilizza la Risonanza magnetica Muscolare come misura di outcome.

Studio sperimentale relativo alla valutazione di efficacia di Givinstat, un inibitore dell' istone deacetilasi nella Distrofia Muscolare di Becker

La BMD, la forma allelica più comune di distrofinopatia, si verifica con un'incidenza di circa 1 su 12.000. La BMD è caratterizzata da un'espressione parziale della distrofina e pertanto si caratterizza usualmente per un fenotipo più lieve rispetto alla DMD tra cui un'età più avanzata di insorgenza, una progressione clinica più lenta, un ampio spettro di variabilità fenotipica e una sopravvivenza più lunga rispetto ai pazienti con DMD. In relazione allo studio in oggetto, abbiamo completato l'arruolamento di 48 pazienti BMD (di età compresa tra 18 e 65 anni).

I pazienti sono stati regolarmente monitorati e valutati. Tutti i pazienti con BMD sono stati sottoposti a biopsia del muscolo scheletrico del bicipite brachiale. Per confrontare i dati morfometrici sono state utilizzate come controllo quindici biopsie muscolari del bicipite brachiale precedentemente eseguite per ragioni cliniche in soggetti maschi di pari età ritenuti privi di disturbi muscolari.

Oltre alla biopsia muscolare, le altre misure che concorreranno all'analisi dei risultati nel corso del 2021 saranno: il test di camminata di 6 minuti (6MWT) (McDonald CM et al., 2010), il test di corsa / camminata a tempo di 10 m, il tempo per alzarsi da una posizione supina (tempo di Gower) e le scale di misurazione della funzione motoria (MFM- 32, Berard C et al., 2005). Ci attendiamo la conclusione delle analisi per la fine del 2021.

Terapia genica con vettore virale adeno-associato (AAV) in bambini affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD)

La DMD è una malattia genetica ereditaria causata da mutazioni nel gene della distrofina uno dei geni più grandi del genoma umano. Una strategia terapeutica per la DMD consiste nel riparare o fornire una nuova copia di questo gene a ogni cellula del corpo in cui è necessaria, in particolare ai muscoli. Negli ultimi anni sono stati compiuti significativi progressi nella terapia genica per il trattamento della DMD. La terapia genica consiste nel fornire nuovo materiale genetico alle cellule, per superare gli errori / delezioni nel gene della distrofina.





Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Dipartimento di Neuroscienze e Salute mentale – Area Omogenea di Neurologia
U.O.C. Neurologia - Direttore: Prof. Nereo Bresolin
Tel. 02 5503.3802 – Fax. 02 5503.3800 - mail: clinneur@unimi.it

Utilizzando un virus, chiamato virus adeno-associato (AAV), è possibile inserire una versione ridotta e artificiale del gene della distrofina, chiamata microdistrofina, nelle cellule di un paziente e sostituire il gene difettoso.

Il nostro centro è stato selezionato per partecipare a uno studio di terapia genica condotto da Sarepta Therapeutics con vettore virale adeno-associato (AAV) codificanti per microdistrofina in pazienti pediatriche affetti da DMD. Prevediamo di includere nello studio pazienti DMD di età compresa tra i 4-7 anni deambulanti e una seconda coorte di pazienti non deambulanti in età pediatrica. Lo studio di fase 3 intende valutare l'efficacia del trasferimento genico della microdistrofina in termini di produzione della proteina e miglioramento funzionale. Nel corso del 2020 abbiamo completato le procedure di accreditamento per la terapia genica fase 1-3 e prevediamo di poter arruolare i primi pazienti nel corso del 2021.

Terapia genica con vettore virale adeno-associato (AAV) in pazienti affetti da Distrofia Muscolare dei Cingoli (LGMD) da deficit di beta-sarcoglicano

Le distrofie muscolari dei cingoli sono malattie genetiche gravi caratterizzate da debolezza e atrofia muscolare progressiva e invalidante che iniziano nei muscoli dei cingoli cioè quelli intorno ai fianchi e alle spalle prima di progredire verso i muscoli delle braccia e delle gambe. Il decorso e la presentazione clinica è assimilabile a quella delle distrofinopatie in quanto sono causate dalla destabilizzazione del complesso di Glicoproteine Associate alla Distrofina sulla membrana del muscolo scheletrico.

Nel 2021, accanto al trial di fase III di terapia genica AAV mediata nella DMD, prevediamo di iniziare uno studio clinico analogo di terapia genica per le sarcoglicanopatie un gruppo di distrofie muscolari dei cingoli (in particolare la forma LGMD2E, causata da deficit di beta-sarcoglicano).

I pazienti con distrofia muscolare dei cingoli tipo 2E (LGMD2E) iniziano a mostrare sintomi neuromuscolari come difficoltà a correre, saltare e salire le scale prima dei 10 anni, in modo simile alla DMD. La malattia, che è un sottotipo autosomico recessivo di LGMD, progredisce fino alla perdita della deambulazione negli anni dell'adolescenza e spesso porta alla mortalità precoce. Non esiste attualmente alcun trattamento o cura per LGMD2E.

In un futuro sono previsti ulteriori programmi di terapia genica per le LGMD, inclusi sottotipi per LGMD2E, LGMD2D, LGMD2C, LGMD2B e LGMD2L e un sesto programma per LGMD2A.

Sempre per questo gruppo di patologie è in corso la costruzione di un registro nazionale che sarà la base di ulteriori studi epidemiologici e di storia naturale.

Vi ringraziamo per il supporto continuo all'equipe dell'UOC Neurologia diretta dal Prof. Nereo Bresolin, che collabora strettamente e in modo integrato con l'UOSD di Malattie Neuromuscolari e Rare diretta dal Prof. Giacomo Comi. Il vostro contributo contribuisce a garantire la presenza di personale specialistico neurologico esperto della diagnosi e della terapia delle malattie neuromuscolari necessario a valutare e gestire clinicamente i pazienti affetti da DMD, a raccogliere in modo strutturato i loro dati di storia personale, socio-demografici, clinici e strumentali; il professionista si occuperà inoltre di eseguire le visite neurologiche e le valutazioni multidimensionali neuromuscolari mediante l'utilizzo di scale validate. Inoltre parteciperà in qualità di sub-investigatore a trial clinici di pazienti DMD/BMD. Come comunicato in precedenza, l'importo per questo tipo di collaborazione ammonta a € 45.000 per la durata di 12 mesi.



ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA D.M. 29-12-2004
via Francesco Sforza, 28 – 20122 Milano – Telefono 02 5503.1 – Fax 02 58304350
Codice Fiscale e Part. IVA 04724150968



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Dipartimento di Neuroscienze e Salute mentale – Area Omogenea di Neurologia
U.O.C. Neurologia - Direttore: Prof. Nereo Bresolin
Tel. 02 5503.3802 – Fax. 02 5503.3800 - mail: clinneur@unimi.it

Vi ringraziamo fin da ora per ogni contributo nella direzione di raggiungere questo obiettivo.

A disposizione per ogni eventuale chiarimento.

Cordiali saluti,

Prof. Giacomo Pietro Comi



ISO 9001
BUREAU VERITAS
Certification



ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA D.M. 29-12-2004
via Francesco Sforza, 28 – 20122 Milano – Telefono 02 5503.1 – Fax 02 58304350
Codice Fiscale e Part. IVA 04724150968