

Progetti innovativi per le malattie rare

Malattie Neuromuscolari

Dove la ricerca incontra la clinica: ripensare i paradigmi di intervento

Erika Schirinzi, Francesca Torri, Francesca Bianchi, Vincenzo Montano, Lucrezia Becattini, Lorenzo Fontanelli, Gabriele Vada, Elena Merico, Divina Viola, Elisa Lai,, Michelangelo Mancuso, Giulia Ricci, Gabriele Siciliano

UO Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa – Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Abstract

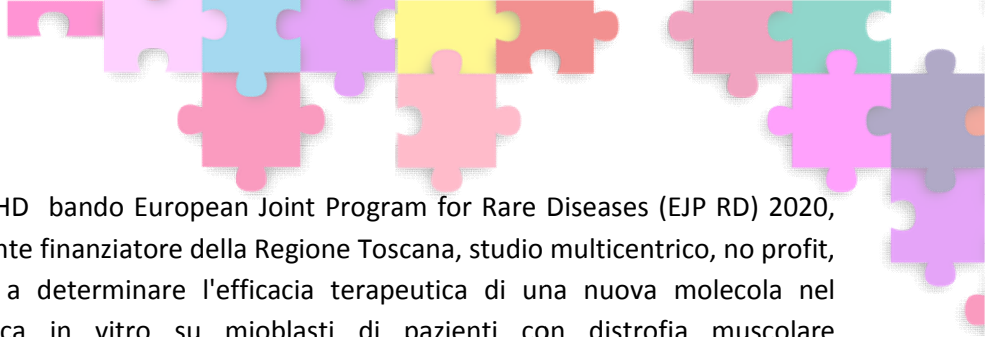
Le malattie neuromuscolari rappresentano un gruppo di disordini congenito-ereditari o acquisiti estremamente eterogeneo sia per esordio forme (congenite, infantili, dell'adolescenza, dell'età adulta), sia per gravità di decorso, che comportano alterazioni strutturali e funzionali di uno dei componenti dell'unità motoria: secondo motoneurone, nervo periferico, giunzione neuromuscolare e muscolo.

Ad oggi, molte di queste patologie restano prive di trattamenti risolutivi, ma non mancano recenti esempi di successo terapeutico come nel caso della atrofia muscolare spinale (SMA) in cui sono oggi disponibili farmaci decisamente efficaci, frutto della ricerca e dell'innovazione biotecnologica. In tal senso, una sempre maggiore comprensione dei meccanismi patogenetici alla base delle malattie e della loro progressione è quindi prioritaria, peraltro senza prescindere da una raccolta di dati clinici funzionale a creare robusti e validi *data-hub* di malattia sistematizzati. Non ultimo l'impegno di affrontare la dimensione dei bisogni dei pazienti e delle loro famiglie che connotano il percorso della presa in carico .

Una ricerca di successo nelle malattie neuromuscolari dipende quindi dalla qualità e dalla traducibilità sul piano clinico dei risultati ottenuti in condizioni sperimentali che devono rispondere a principi di oggettività e riproducibilità, senza tuttavia discostarsi dal cosiddetto "*real world*". Da qui la necessità di traslare in una dimensione il più possibile calata nella realtà quotidiana dei pazienti le conoscenze scaturite dalla ricerca.

Il Centro di Coordinamento Regionale – CCMR Malattie Neuromuscolari, della UO Neurologia dell'AOU Pisana, diretta dal Prof. Gabriele Siciliano, segue correntemente oltre 800 pazienti affetti da malattie Neuromuscolari (distrofie muscolari, malattie miotoniche, miopatie congenite, malattie del motoneurone, neuropatie disimmuni e genetiche). Centro regionale di riferimento per la somministrazione di terapia con Nusinersen nei pazienti affetti da SMA di età adulta, health care provider all'interno dello European Reference Network per le Malattie Neuromuscolari (ERN EURO-NMD), vi sono attivi numerosi progetti di ricerca clinici e di base, multicentrici, nazionali ed internazionali, dei quali in alcuni casi è Centro Promotore. Tra i progetti di maggiore rilievo in corso riportiamo:

- studio TREAT-LMNA, progetto nazionale multicentrico coordinato dalla Unità di Pisa, finanziato su Bando AIFA 2018 per la valutazione di efficacia di terapia con Deflazacort in pazienti affetti da distrofia muscolare congenita associata a mutazioni gene della lamina (*LMNA*);
- progetto InGene2.0 del Bando Toscana Salute, progetto multicentrico condotto in collaborazione con ingegneri biomedici e bioinformatici del IFC-CNR di Pisa ed altri centri clinici neurologici del territorio toscano, volto a realizzare una piattaforma informatica multiparametrica per la raccolta e analisi di *big data* quali dati clinici, genetici, di imaging e istologici dei pazienti affetti da malattie neuromuscolari di supporto alla diagnosi e alla caratterizzazione/monitoraggio clinico;

- 
- progetto europeo EpiThe4FSHD bando European Joint Program for Rare Diseases (EJP RD) 2020, con la partecipazione come ente finanziatore della Regione Toscana, studio multicentrico, no profit, su campioni biologici volto a determinare l'efficacia terapeutica di una nuova molecola nel modulare espressione genica in vitro su mioblasti di pazienti con distrofia muscolare facioscapolomerale (FSHD);
 - utilizzo e diffusione della piattaforma Clinical Patient Management System (CPMS) all'interno della rete ERN EURO-NMD per la descrizione e condivisione a livello europeo con altri esperti del settore di casi clinici non risolti (Pisa centro coordinatore nazionale);
 - creazione di *facilities* e servizi per il paziente, come la piattaforma/applicazione AIGKit, e la somministrazione a domicilio della terapia enzimatica sostitutiva per la malattia di Pompe.

In una prospettiva di sempre maggiore avvicinamento alla quotidianità del vivere del paziente e alla ricerca di modelli di intervento a sostegno della disabilità conseguente alla malattia, l'obiettivo prossimo è di sviluppare percorsi ben codificati per la domiciliatura dei trattamenti, ove possibile e previsto sulla base delle indicazioni ottenute da scheda tecnica per ogni farmaco, al fine di limitare il trasporto, non sempre facile, nonché l'accesso e stazionamento di pazienti altamente fragili in ambiente ospedaliero. Se in alcuni casi autorizzazioni in essere al riguardo come nel caso dell'Onpattro, terapia ev per l'amiloidosi familiare, delle immunoglobuline umane sottocute e della terapia enzimatica sostitutiva per la malattia di Pompe, tuttavia il recepimento e l'adozione di tale pratiche appare non sempre facile per accesso, dispensazione o fruizione, ad esempio per indisponibilità di personale dedicato alle cure domiciliari laddove il paziente non sia autonomo nella auto-somministrazione o non vi sia un *caregiver* o per assenza di direttive sulle tipologie di prestazioni previste dai servizi assistenziali preposti. A tale scopo sarebbe utile come prima tappa effettuare un'analisi critica delle risorse disponibili, analizzare il contesto di malattia specifica sia dal punto di vista clinico che sociale e, ove ritenuto opportuno, creare dei co-partenariati tra la Regione, le Aziende Ospedaliere e le Aziende Farmaceutiche che, in molti casi, offrono già dei servizi domiciliari che possano affiancarsi ai percorsi ufficiali già esistenti, per pensare a dei protocolli strutturati di gestione.

Resta indubbio quindi che la qualità delle prestazioni mediche dipende da molti fattori organizzativi e scientifici che sono intersecati tra di loro; una mappatura aggiornata e dinamica dei bisogni di salute soddisfatti e insoddisfatti dei pazienti deve avvenire attraverso un'evoluzione delle attività di ricerca che affianchi, agli strumenti più classici di osservazione e intervento, una serie di risorse necessariamente multidisciplinari e traslazionali che siano fluidamente interoperabili per generare, ove possibile, paradigmi di *good clinical practice* adeguati al contesto.