



*Ricercatori dell'Istituto di biochimica e biologia cellulare del Cnr in collaborazione con IRCCS Fondazione S. Lucia, Sapienza Università di Roma e Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute di La Jolla (USA) hanno dimostrato in un modello preclinico di lesione spinale completa, l'efficacia terapeutica della neurotossina botulinica di tipo A. Attraverso una potente e perdurante azione antinfiammatoria, la neurotossina è neuroprotettiva, promuove la rigenerazione nervosa e contrasta la paralisi. I risultati pubblicati su *Toxins* sono stati oggetto di un brevetto presentato dall'11 al 13 novembre all'evento digitale Tech Share Day e si spera di arrivare a un test clinico che permetta di verificare nell'uomo i dati osservati*



Roma,

11 novembre 2020 - Le lesioni

traumatiche complete e incomplete del midollo spinale rappresentano una vera e propria sfida della medicina poiché, nonostante gli enormi progressi della scienza, ad oggi non esiste una cura in grado di ripristinare le abilità motorie perse.

Tali lesioni provocano perdita permanente, totale o parziale, della trasmissione di impulsi nervosi sensoriali e motori nell'area sottostante la lesione, provocando paraplegia o tetraplegia.

Si

è calcolata un'incidenza globale di 10,5 casi per 100.000 persone, ovvero 768.473 nuovi casi all'anno nel mondo, dovuti principalmente a incidenti stradali, cadute accidentali, sport, armi ed incidenti sul lavoro. Solamente in Italia, nei cosiddetti "incidenti del sabato sera", il 20% degli infortunati subisce lesioni spinali con invalidità permanente e l'80% degli interessati ha un'età tra i 29 e i 42 anni. Sebbene la qualità di vita di questi pazienti sia notevolmente migliorata, la patologia comporta numerose e gravi comorbidità come il dolore neuropatico ed è associata a ingenti costi per il Servizio Sanitario Nazionale.

I risultati di una ricerca dell'Istituto di biochimica e biologia cellulare del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr-Ibhc) pubblicati sulla rivista specializzata *Toxins* e oggetto di un brevetto, presentato dall'11 al 13 novembre all'evento digitale Tech Share Day, mostrano come la somministrazione spinale della neurotossina botulinica di tipo A durante la fase acuta successiva al trauma eviti l'evoluzione del danno, limitando la morte cellulare, inibendo il rilascio di glutammato e riducendo la cicatrice gliale, così favorendo il ripristino delle connessioni muscolo-cervello. Inoltre, è stata dimostrata la sua efficacia nel contrastare anche l'insorgenza del dolore neuropatico.

Lo studio è condotto in collaborazione con IRCCS Fondazione S. Lucia, Sapienza Università di Roma e Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute di La Jolla (USA).

“A seguito del trauma generato dalla lesione spinale è possibile distinguere due fasi. La prima è dovuta agli effetti diretti dell'impatto sul midollo spinale che induce la morte immediata delle cellule nervose localizzate nell'area del danno, mentre la seconda è caratterizzata da 3 stadi: acuto, intermedio e cronico - spiega Valentina Vacca del Cnr-Ibhc - Nello stadio acuto, che inizia pochi minuti dopo il trauma, sono osservabili importanti e devastanti cambiamenti patofisiologici (edema, trombosi, infiammazione) che danno origine ad una risposta neuroinfiammatoria. Durante lo stadio intermedio (da giorni a settimane post-lesione) sono evidenziabili meccanismi neurodegenerativi che estendono l'area del danno coinvolgendo aree illese ma adiacenti la zona d'impatto”.

Nel

corso di questi due stadi si forma la cicatrice gliale. Gli astrociti diventano iperreattivi e formano una barriera (appunto la cicatrice) che circonda l'area danneggiata. Se da un lato questo previene un ulteriore danno, dall'altro rappresenta un ostacolo alla ricrescita assonale. Inoltre gli astrociti sono responsabili del rilascio di fattori pro-infiammatori (come il glutammato) che portano a morte cellulare, fenomeno noto come eccitotossicità. Infine l'ultimo stadio è il cronico che vede la maturazione della lesione, della cicatrice gliale e la formazione di cisti.

“Il

nostro gruppo di ricerca da anni studia i meccanismi, la farmacologia e gli effetti della neurotossina botulinica in modelli preclinici di dolore e neuropatia - continua Sara Marinelli del Cnr-Ibhc, coordinatrice dello studio insieme a Flaminia Pavone - Siamo stati tra i primi ad accorgerci che questo farmaco biologico, a dosi ampiamente inferiori a quelle che inducono effetti tossici, era in grado di agire sul sistema nervoso, di viaggiare attraverso i nervi in senso retrogrado ed agire su neuroni ed astrociti con capacità pro-rigenerativa nel sistema nervoso periferico. Speravamo in dati promettenti ma mai ci saremmo aspettati un risultato così incoraggiante”.

Siro Luvisetto del Cnr-Ibhc,

esperto della tossina, afferma che “la botulina è l'unico farmaco biologico ad avere un così ampio ventaglio di applicazioni terapeutiche di successo. FDA, EMA e AIFA ne hanno autorizzato l'uso per numerose patologie muscolari, neurologiche e dermatologiche e altrettante patologie sono trattate off-label. Uno dei vantaggi dell'uso della tossina è la sua lunga azione terapeutica. Essa è in grado di agire per mesi dopo la somministrazione. La botulina è in grado di bloccare in modo efficace il rilascio di diversi neurotrasmettitori tra cui il glutammato. Gli studi proseguiranno per cercare di capire quali meccanismi siano all'origine di questa forte spinta rigenerativa osservata nel modello animale”.

Dal

momento che esistono già diversi preparati commerciali della neurotossina botulinica, se ne conoscono dosi, efficacia, tossicità e sicurezza ed è già ampiamente utilizzata in clinica, i ricercatori sperano si arrivi presto ad un test clinico che permetta di verificare anche nell'uomo i dati osservati nel

modello murino.