



A cura del prof. Antonio Toscano, Ordinario di Neurologia presso l'Università di Messina e Segretario SIN



Roma, 7 dicembre 2022 - Le malattie neuromuscolari sono un gruppo eterogeneo di patologie che possono manifestarsi sin dalla nascita con ipotonia e ipotrofia muscolare, deficit di forza della muscolatura scheletrica e conseguente ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo motorio, talora anche con un coinvolgimento della muscolatura cardiaca e respiratoria. Altre forme di malattia hanno un esordio nell'adolescenza o nell'età adulta.

In queste malattie si verifica un danno a vari livelli dell'unità motoria:

- A livello del II motoneurone (per esempio nelle Atrofie Muscolari Spinali - SMA);
- A

livello dei nervi periferici (Neuropatie periferiche);

- A

livello della giunzione neuromuscolare (per es. Miastenia);

- A

livello delle fibre muscolari (Distrofie muscolari, altre Miopatie).



Prof. Antonio Toscano

Negli ultimi anni una migliore comprensione dei meccanismi molecolari di malattia, che provocano lo sviluppo delle malattie neuromuscolari, ha consentito di individuare nuove terapie e sviluppare nuovi farmaci che possano agire con maggiore efficacia.

Nelle

malattie di origine genetica, una alterazione (mutazione) della composizione di un gene comporta l'assenza o la carenza della relativa proteina che spesso sta alla base delle malattie neuromuscolari. Tra queste, SMA, distrofia muscolare di Duchenne, miopatie dei cingoli, malattie mitocondriali e malattie metaboliche (come la malattia di Pompe). Le nuove strategie terapeutiche, adottate in questo eterogeneo gruppo di disordini neuromuscolari, comprendono l'utilizzo della terapia genica, degli oligonucleotidi antisense e della terapia enzimatica sostitutiva.

La terapia genica si basa sulla possibilità di introdurre nell'organismo una copia funzionante del gene alterato. L'utilizzo della terapia genica è autorizzato in Italia per il trattamento della SMA 1 (onasemnogene abeparvovec - Zolgensma). Una differente strategia consiste nella correzione del gene alterato (SMN) per garantire un migliore funzionamento del gene stesso. Questo è il caso dello *Spinraza*, un oligonucleotide antisense, che viene iniettato per via intratecale nei pazienti con SMA e che

incrementa l'espressione del gene SMN2 mediante la produzione di una proteina funzionante.

Da
alcuni anni, nella distrofia di Duchenne, vengono utilizzati il *Translarna*, che consente di utilizzare una proteina funzionante e l'*Eteplirsén*,
che (mediante *exonskipping*) che
sviluppa la sintesi di una distrofina funzionante.

A
partire dal 2021, inoltre, sono in corso nuove sperimentazioni cliniche indirizzate allo studio della terapia genica nei pazienti affetti da distrofia di Duchenne, studi nei quali si valuta la possibilità di introdurre nell'organismo, tramite dei vettori virali una *microdistrofina*,
una forma più piccola del gene mutato responsabile della malattia, ma efficace nella sintesi della proteina mancante.

Infine,
è possibile somministrare direttamente la proteina mancante (per es. un enzima), come avviene nella terapia enzimatica sostitutiva (ERT), utilizzata nella malattia di Pompe, una patologia da accumulo di glicogeno in vari tessuti, soprattutto in quello muscolare causata dal deficit enzimatico di alfa glucosidasi.

Un approccio del tutto differente deve essere adottato per le malattie neuromuscolari di natura autoimmune quali la Miastenia Gravis, la sindrome di Guillan-Barré, la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP) o le miopatie infiammatorie. In queste malattie si verifica un attacco diretto da parte del nostro sistema immunitario a strutture del nostro organismo stesso.

Pertanto, oltre le classiche terapie corticosteroidi e immunomodulanti, vengono utilizzate immunoglobuline ad alto dosaggio o plasmaferesi, per neutralizzare gli anticorpi anomali che possono danneggiare la giunzione neuromuscolare, i nervi periferici o le fibre muscolari.

Più
recentemente, per la Miastenia Gravis, sono stati proposti nuovi farmaci quali *Ravulizumab*, *Eculizumab* e

Efgartigimod

che agiscono a vari livelli cellulari riducendo gli attacchi anticorpali.

Infine,

la possibilità di adottare nuove strategie terapeutiche efficaci, che modifichino il decorso delle malattie neuromuscolari, suggerisce l'esigenza di una diagnosi precoce al fine di iniziare tempestivamente il trattamento. In questo senso, lo scorso anno nelle regioni Veneto, Lazio e Toscana un importante programma di screening per la diagnosi precoce di varie malattie, tra cui la SMA, attraverso un semplice prelievo di sangue, che ha coinvolto sino a 92mila neonati, 15 dei quali sono stati identificati con diagnosi di Atrofia Muscolare Spinale e trattati precocemente.