



# ACeSM Onlus

## AMICI DEL CENTRO PER LA SCLEROSI MULTIPLA

dell'Ospedale SAN RAFFAELE

[www.acesm.org](http://www.acesm.org)

Foglio d'informazione n° 60

dicembre 2017

### NEUROFILAMENTI: UN NUOVO BIOMARCATORE PER LA DIAGNOSI ED IL MONITORAGGIO DELLA MALATTIA

La sclerosi multipla (SM) è una patologia cronica la cui incidenza è sempre più frequente nei giovani adulti, e obiettivo principale di ogni neurologo dal momento della diagnosi è quello di trattare la patologia al fine di evitare future disabilità e far condurre ai pazienti una vita completamente normale. Tre quesiti rilevanti ai fini della prevenzione della disabilità sono ancora aperti:

1. quanto sia necessario trattare in maniera aggressiva il paziente al momento della diagnosi;
2. come monitorare con precisione l'attività di malattia;
3. come ottimizzare l'efficacia terapeutica.

In questo contesto è di fondamentale importanza sviluppare strumenti per prevedere il rischio di sviluppare la malattia, per diagnosticarla con precisione, prevederne l'esito, valutarne più accuratamente l'attività ed infine per prevedere la risposta terapeutica. I biomarcatori sono indicatori misurabili di un normale processo biologico, dell'evoluzione di una malattia o degli effetti di una intervento terapeutico.

Diversi biomarcatori diagnostici, prognostici e predittivi della risposta alle terapie sono stati suggeriti nella sclerosi multipla negli anni, e fra questi la risonanza magnetica (RM) dalla sua introduzione ha giocato un ruolo chiave sia per la diagnosi iniziale che per il monitoraggio successivo della malattia. Tuttavia, l'utilizzo esclusivo di biomarcatori neuroradiologici presenta alcune limitazioni: la scarsa

correlazione con la disabilità clinica, la necessità di utilizzo di mezzo di contrasto e gli elevati costi dell'esame sono fra i principali fattori che ne limitano un utilizzo più estensivo. Inoltre, la RM non fornisce informazioni circa i processi fisiopatologici alla base delle lesioni, cosa che, al contrario, è più probabile rilevare con l'utilizzo di un altro tipo di biomarcatori, i biomarcatori liquorali. Il liquido cefalorachidiano (CSF) infatti circola in prossimità di lesioni infiammatorie ed è anche mezzo di trasporto dinamico di sostanze che vengono attivamente secrete o rilasciate nel sistema nervoso centrale (SNC), rispecchiando più da vicino l'attività cerebrale biochimica e fisiologica. Inoltre, il traffico di linfociti e molecole pro o antinfiammatorie (citochine) suggestivi di infiammazione del SNC possono essere rilevati a livello liquorale. Per questi motivi, eventuali biomarcatori liquorali sarebbero potenzialmente ideali per il monitoraggio del processo patologico nella SM, ed il principale fra questi biomarcatori, la presenza di bande oligoclonali, sarà presto uno dei criteri diagnostici per la formulazione della diagnosi di malattia. Tuttavia, la raccolta di CSF è una procedura invasiva che coinvolge una puntura lombare e questo limita l'utilizzo di biomarcatori liquorali nel monitoraggio longitudinale della malattia.

Un biomarcatore sensibile, misurabile in maniera non invasiva per il paziente e non onerosa per il sistema sanitario, in grado di rilevare l'attività infiammatoria, così come il grado di neurodegenerazione e demielinizzazione / rimielinizzazione, sarebbe fondamentale al fine di ottenere un quadro più preciso dello stato della malattia.

Fino a poco tempo fa, nessun biomarcatore con queste caratteristiche era disponibile, ma recenti evidenze suggeriscono i Neurofilamenti (Nf)

possono essere il primo biomarcatore in grado di soddisfare questi requisiti. I Neurofilamenti sono i principali costituenti proteici dello scheletro dei neuroni, ed hanno pertanto un ruolo importante nel mantenimento delle dimensioni e della forma neuronale. Diversi tipi di Nf costituiscono l'impalcatura dei neuroni, fra questi quelli a catena leggera (NfL) sono i più abbondanti ai quali altri Nf poi si legano (Nf a catena intermedia -150 kDa- e a catena pesante -200 kDa-). Dal momento che i Nf sono prodotti esclusivi di cellule neuronali, il loro vantaggio chiave rispetto ad altri biomarcatori è la loro specificità in quanto vengono rilasciati nel CSF a seguito esclusivamente di danno neuronale o morte/degenerazione neuronale.

Molti studi hanno riportato livelli elevati di NfL liquorali nella forme iniziali di malattia (sindrome clinicamente isolata) ed in tutte le fasi della SM rispetto ai controlli sani. I livelli di NfL sono stati trovati aumentati nel corso di riattivazione di malattia ed in diversi studi è stata trovata una correlazione fra i livelli liquorali di NfL ed il successivo sviluppo di disabilità. Inoltre, i NfL liquorali sono stati dimostrati essere ancora un marcatore di risposte ai farmaci, dimostrando come l'effetto antinfiammatori di molti farmaci attualmente utilizzati sia importante per prevenire la perdita neuronale e conseguente disabilità a lungo termine.

Con l'avvento di tecniche sempre più sensibili per la determinazione dei NfL, è oggi possibile misurare i livelli di questo potenziale biomarcatore anche a livello sierico, una misura ottenibile pertanto in maniera non invasiva e relativamente economica. Con l'utilizzo di una tecnica ad elettrochemiluminescenza (Meso Scale Discovery) recentemente installata anche al San Raffaele, è stato possibile rilevare l'alta correlazione dei livelli di NfL nel liquido cerebrospinale e nel circolo ematico periferico. In particolare, in un recente studio condotto in collaborazione con la Queen Mary University di Londra abbiamo dimostrato che i livelli di NfL sierici sono più elevati nei pazienti affetti da SM rispetto ai controlli sani. Inoltre, in un altro studio abbiamo riscontrato i pazienti con i livelli sierici più elevati dopo un primo episodio neurologico sono significativamente più a rischio di sviluppare la malattia rispetto a chi presenta livelli più bassi di NfL. Ma tale biomarcatore non si è dimostrato utile solo nella diagnosi iniziale di malattia, ma anche nel monitoraggio longitudinale della malattia e delle terapie. In uno studio che abbiamo recentemente presentato al congresso italiano ed europeo di neurologia e condotto in collaborazione con l'ospedale di Bochum in Germania, abbiamo riscontrato come i pazienti affetti da SM

ed in terapia con Natalizumab abbiamo dei livelli simili di NfL sierici rispetto agli pazienti SM, e tali livelli aumentano di oltre 10 volte all'esordio di una delle più temute complicanze di questa terapia, la PML. Diversi altri studi sono in corso per validare l'utilizzo di questo biomarcatore nelle diverse fasi di malattia, e, qualora il loro ruolo venga validato nelle diverse fasi di malattia, questo potrà portare a scelte diagnostiche e terapeutiche sempre più accurate e costituire un importante passo in avanti verso un trattamento personalizzato della malattia.

Dr.ssa Gloria Dalla Costa - *Specializzando*

## **PARTO NATURALE ED ALLATTAMENTO AL SENO SONO TRA I FATTORI PROTETTIVI PER LO SVILUPPO DI SCLEROSI MULTIPLA**

La sclerosi multipla è una malattia autoimmune, la cui insorgenza è correlata sia a fattori genetici, sia ambientali. In altre parole alcuni fattori predisponenti sono dovuti al corredo genetico che ci è stato trasmesso dai nostri genitori, pertanto "non modificabili", mentre altri fattori che possono favorire lo sviluppo della malattia sono associati a condizioni o influenze che dipendono dall'ambiente in cui ci troviamo a vivere, da ciò che avviene dal concepimento alla nascita e dalla nascita all'esordio dei primi sintomi. La conoscenza di questi fattori "ambientali" potrebbe pertanto portare a cambiamenti nei nostri comportamenti in grado di ridurre il rischio di sviluppare la malattia. Sono ad oggi ben noti alcuni lavori scientifici che hanno dimostrato che livelli insufficienti di Vitamina D, nella madre durante la gravidanza o nei primi mesi di vita nel neonato, sono associati ad un aumento del rischio di sviluppare la SM.

Il nostro gruppo ha recentemente valutato se nei pazienti SM seguiti regolarmente presso il nostro Centro il tipo di parto, naturale o Cesareo, ed il tipo di allattamento (al seno o artificiale) fossero associati ad un esordio della malattia anticipato o tardivo. Dall'analisi dei dati raccolti è emerso che i pazienti che hanno avuto un parto naturale o l'allattamento al seno hanno avuto un esordio dei primi sintomi correlati alla malattia (media dell'età all'esordio clinico) ad una età significativamente più elevata rispetto ai pazienti SM che hanno avuto rispettivamente un par-

to cesareo o l'allattamento artificiale.

Tale riscontro, oltre che rafforzare il ritorno a questi comportamenti più naturali, ci aiuta a comprendere alcuni aspetti sui potenziali meccanismi alla base della "programmazione anomala" del nostro sistema immunitario, sin dai primi eventi correlati alla nascita e ai mesi successivi. Infatti, il nostro sistema immunitario si sviluppa sin dalla nascita a seguito del contatto con i batteri che cominciano a popolare il tratto gastro-intestinale, il sistema respiratorio e la cute. In particolare il parto naturale e l'allattamento al seno sono tra i fattori più rilevanti nel condizionamento del tipo di batteri che costituiscono la flora batterica intestinale nel neonato, non solo nei primi mesi di vita, ma probabilmente anche negli anni successivi.

In altre parole, il parto vaginale e l'allattamento al seno, sembrano favorire lo sviluppo di specie di batteri a livello intestinale del neonato, in grado di indurre un sistema immunitario meno predisposto a causare malattie autoimmuni, quali la Sclerosi Multipla.

Dobbiamo comunque ricordare che, essendo la Sclerosi Multipla una malattia associata a molteplici fattori favorevoli lo sviluppo della malattia, ne consegue che potremo ridurre significativamente in futuro il numero di pazienti che svilupperanno la malattia, non certo cambiando un singolo fattore, ma solo modificando il maggior numero possibile dei comportamenti che sono stati dimostrati essere associati ad un aumentato rischio di malattia.

Dr. Vittorio Martinelli - *Neurologo*

## **ECTRIMS PARIGI 2017**

Dal 25 al 28 Ottobre scorso si è tenuto a Parigi il 7° congresso ECTRIMS, il comitato Europeo per il trattamento e la ricerca sulla Sclerosi Multipla. Fin dalla prima edizione questo evento si è affermato come uno dei momenti di confronto più importanti a livello europeo e mondiale per i neurologi che si occupano di questa patologia ed anche quest'anno hanno partecipato oltre 9000 neurologi provenienti da più di 100 paesi diversi. Ad aprire il congresso è stato il Professor Lassmann dell'università di Vienna che, analizzando i concetti emergenti riguardo la patogenesi della malattia, ha messo in evidenza come, oltre alla sostanza bianca del nostro cervello, anche la corteccia cerebrale venga coinvolta dal processo infiammatorio. Hanno seguito numerose sessioni che hanno approfondito sostanzialmente tutti gli aspetti rilevanti dell'SM, dall'epidemiologia ai nuovi criteri diagnostici, con un'attenzione partico-

lare anche alle forme progressive di malattia. Si è parlato di come le tecniche sempre più raffinate di risonanza magnetica e la scoperta di altri marcatori presenti nel sangue e nel liquor, i neurofilamenti per fare un esempio, aiutino a raggiungere una diagnosi più accurata e tempestiva. Si è parlato ovviamente anche della terapia. Sono stati presentati alcuni dei farmaci che a breve saranno disponibili in Italia come la Cladribina, un farmaco di seconda linea per le forme Recidivanti Remittenti che agisce come potente immunosoppressore, garantendo tuttavia un buon profilo di sicurezza. Il professor Comi, oltre che della Cladribina e di altri farmaci, ha parlato anche più in generale di come arrivare alla scelta terapeutica corretta basandosi sulla storia individuale di ciascun paziente a maggior ragione ora che i farmaci a disposizione sono sempre di più. Infine, sono state presentate quelle terapie ancora in fase di sperimentazione clinica ma che si spera possano in futuro arricchire l'armamentario terapeutico per combattere la Sclerosi Multipla come Ozanimod, Ibudilast, ALKS8700 e Opicinumab. A corollario di più di 50 ore di presentazioni orali e diciotto corsi d'insegnamento, sono stati presentati oltre 2000 abstract (brevi relazioni) provenienti da centri di ricerca e ospedali di oltre 65 paesi. In sostanza, il congresso si è confermato essere l'evento annuale più importante per chi si occupa di Sclerosi Multipla in Europa e non solo, attendendo i futuri aggiornamenti che arriveranno dall'edizione dell'anno prossimo di Berlino.

Dr. Tommaso Croese - *Specializzando*

## **MULTIPLEMS, UN PROGETTO INTERNAZIONALE DI MEDICINA PERSONALIZZATA**

All'inizio del 2017 è iniziato il progetto di ricerca MultipleMS, che ha ricevuto un finanziamento di circa 15 milioni di euro da parte della Commissione Europea nell'ambito del programma Horizon2020. Il progetto ha una durata di 5 anni e ha come capofila la Prof.ssa Ingrid Kochum dell'istituto Karolinska di Stoccolma; il suo scopo principale è quello di sviluppare nuovi approcci di medicina personalizzata per i pazienti affetti da Sclerosi Multipla (SM), basati sull'identificazione di marcatori clinici, ambientali, genetici e molecolari in grado di predire il decorso clinico e "personalizzare" il trattamento in base alle caratteristiche individuali.

Lo studio è strutturato in due fasi principali. La prima fase prevede la creazione di un database in cui

verranno depositate le informazioni cliniche, genetiche e di stile di vita di circa 60.000 pazienti affetti da sclerosi multipla e 35.000 volontari sani provenienti da diversi centri SM Europei partecipanti al progetto; in particolare sono coinvolti in questo studio centri SM di Italia, Svezia, Finlandia, Norvegia, Belgio, Germania, Danimarca, Spagna e Regno Unito. Tale casistica rappresenta la più grande coorte di pazienti caratterizzati a livello clinico (severità di malattia, progressione e risposta alle terapie), biologico (genetica, espressione genica, epigenetica) e con informazioni sullo stile di vita; si ritiene che la disponibilità di una casistica così ampia, con una precisa caratterizzazione fenotipica, permetterà di identificare i fattori individuali in grado di spiegare l'eterogeneità clinica tipica dei pazienti con SM.

Le analisi che saranno condotte porteranno alla definizione di un "punteggio di rischio", composto dalla combinazione dei diversi marcatori, che sarà correlato con le diverse caratteristiche della malattia sia a livello prognostico che di risposta alle terapie esistenti, nonché alla manifestazione di eventi avversi. L'Ospedale San Raffaele contribuirà a tale studio con circa 3.000 pazienti che sono stati seguiti presso il Centro Sclerosi Multipla nel corso degli ultimi anni, unitamente a 800 individui sani; questi soggetti sono già stati studiati a livello genetico nel Laboratorio di Genetica Umana delle Malattie Neurologiche; il nostro Laboratorio si occuperà inoltre di valutare la correlazione tra fattori genetici e risposta alle terapie dell'intera casistica di pazienti coinvolti nel progetto europeo, affrontando il tema della "farmacogenetica".

Lo studio prevede anche una seconda fase, che si svolgerà parallelamente alla precedente, che implicherà il reclutamento presso i medesimi centri SM di circa 500 pazienti che saranno seguiti per circa tre anni con visite neurologiche regolari e periodiche risonanze magnetiche dell'encefalo e del midollo; questi pazienti effettueranno anche regolarmente un prelievo di sangue, che consentirà la valutazione di marcatori genetici e di espressione genica, del profilo immunologico nonché di una serie di eventuali nuovi biomarcatori che saranno stati definiti nella prima fase dello studio. I dati raccolti saranno utilizzati per confermare i risultati ottenuti nella prima fase del progetto, così da meglio definire il loro ruolo nella malattia.

**A tal fine, entro fine 2017 inizierà il reclutamento di pazienti affetti da SM ad andamento a ricadute e remissione in fase estremamente precoce di malattia, che non hanno ancora iniziato un**

**trattamento specifico per la malattia** e che saranno disposti a partecipare a questa fase di studio. L'inclusione in tale ricerca è su base esclusivamente volontaria, non precluderà l'assunzione di alcun tipo di farmaco per la malattia e si pone in continuità con altre ricerche cliniche che sono in corso presso il Centro SM e il Dipartimento di Neurologia, che ha sempre avuto un particolare interesse per lo studio dei pazienti in fase iniziale di malattia. L'obiettivo è quello di raggiungere almeno 50 pazienti partecipanti entro la fine del 2019. **Chiunque fosse interessato a partecipare può contattare direttamente la Dr.ssa Federica Esposito.**

Concludendo, questo progetto rappresenta una novità nel campo della SM, in quanto si propone di studiare la malattia cercando di identificare i fattori che determinano l'eterogeneità clinica. Grazie alla collaborazione di centri di ricerca di eccellenza a livello internazionale e all'utilizzo di strategie innovative e complementari, ci si propone di ottenere una migliore comprensione degli aspetti patogenetici della malattia e possibilmente di sviluppare e proporre protocolli di medicina personalizzata a livello del singolo individuo.

Dr.ssa Federica Esposito - *Neurologo*  
Dr.ssa Melissa Sorosina - *Biotecnologo*

## **PSICOLOGI SEMPRE PIU' AVVOLTI NELLA ..."RETE"!!!!**

Si è svolto a Roma, il 18 e il 19 Ottobre 2017 il Convegno Nazionale Rete Psicologi, grazie all'impegno ed all'interesse di AISM verso le importanti tematiche psicologiche che coinvolgono le persone con SM. Il convegno, giunto ormai alla IX Edizione, rappresenta sempre più un'occasione preziosa di aggiornamento per gli esperti del settore, psicologi e psicoterapeuti che si occupano di Sclerosi Multipla. Sul sito internet [www.acesm.org](http://www.acesm.org) è possibile trovare una sintesi, necessariamente parziale, degli interessanti contributi derivanti dalle giornate congressuali. Il Servizio di Psicologia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele ha partecipato al convegno attivamente, anche relativamente all'organizzazione dei contenuti.

Dr.ssa Monica Falautano  
Dr.ssa Eleonora Minacapelli  
Dr.ssa Francesca Possa  
Dr.ssa Graziella Sirabian  
*Psicologhe e Psicoterapeute del Centro SM*

## UNA NUOVA COORDINATRICE INFERMIERISTICA PER IL REPARTO DELLA NEURO-RIABILITAZIONE

Dal mese di giugno di quest'anno ho il piacere di essere la nuova Coordinatrice infermieristica della Riabilitazione Neurologica presso il DIMER.

Il mio percorso infermieristico mi ha portato per molti anni ad avvicinarmi quasi esclusivamente all'area chirurgica e quando mi è stato proposto il nuovo incarico in ambito neurologico e riabilitativo ho accettato con molto entusiasmo quello che era ed è a tutti gli effetti un vero e proprio punto di svolta.

Questa nuova realtà mi pone di fronte a patologie complesse e spesso molto invalidanti che necessitano di un'assistenza medico infermieristica specifica, che deve però viaggiare di pari passo ad un forte impatto umano ed empatico con il paziente e le loro famiglie.

Sto imparando a conoscere la sclerosi multipla... Al di là dei libri c'è un'infinità di sensazioni che ti toccano il cuore. Donne e uomini, giovani e spesso molto giovani, ognuno con una storia da raccontare. A volte sereni, a volte arrabbiati mentre

ti raccontano quanto questa malattia gli abbia tolto. E' però bello vedere quanto, nelle settimane che trascorrono in riabilitazione, trovino la forza e l'energia per stare meglio dando il massimo per riuscirci ed ottenendo grandi risultati entro la dimissione. Obiettivi raggiunti lavorando intensamente insieme alle numerose figure professionali che sono presenti in questa realtà e che insieme ai pazienti condividono i traguardi perseguiti.

Prima che pazienti sono persone che guardano alla vita con grande speranza e fiducia anche grazie all'instancabile attività di ricerca clinica e scientifica sulla SM.

Ringrazio A.Ce.S.M. Onlus per l'opportunità che mi ha offerto nello scrivere questo articolo ma soprattutto per quello che quotidianamente mette in atto a sostegno della ricerca mantenendo sempre accesa la speranza di un futuro migliore.

Francesca Rodriquens -  
*Coordinatrice Infermieristica*



## LE DOMANDE DEI PAZIENTI

**D:** Buongiorno, sono una giovane paziente con recente diagnosi di SM. Vorrei sapere quante persone hanno la mia stessa patologia. Grazie"

**R:** Gentilissima paziente, secondo recenti studi epidemiologici condotti nel nostro paese, in Italia ci sono quasi 115.000 soggetti malati di SM, ed ogni anno vengono diagnosticati circa 3500 nuovi casi. Le forme progressive rendono conto di almeno 25000 soggetti malati. Come può capire si tratta di una malattia che viene ormai definita come una vera emergenza sanitaria e sociale, sia per l'impatto economico (la spesa sanitaria è di più di 5 miliardi l'anno, senza contare i costi aggiuntivi per giornate perse di lavoro o cure domiciliari che rendono conto del 40% in più di spesa) che per quello psicologico (giovane età del paziente). Le nuove terapie e la creazione di Centri ad hoc stanno migliorando la prospettiva di qualità di vita dei pazienti, in particolare la capacità di diagnosi sempre più precoce sta di gran lunga incrementando la possibilità di rendere la malattia meno aggressiva e più controllabile nelle sue acuzie.

Dott. Bruno Colombo - *Neurologo*

# FESTA DEGLI AUGURI 16 DICEMBRE 2017



Come tradizione vi aspettiamo alle ore 15.00 presso l'aula Leonardo del DIBIJ Ospedale San Raffaele per il consueto incontro con il Prof. Giancarlo Comi. Seguirà il brindisi nella Piazzetta degli Amici al DIMER, allietato dalla presenza del Coro Tomas Luis De Victoria. Un grazie speciale ai volontari e agli amici che contribuiscono con la loro presenza alla perfetta riuscita della festa.

## UN GRAZIE PARTICOLARE A:



Manager Italia che anche quest'anno ha organizzato una serata presso il Teatro Nazionale di Milano – Musical Flash Dance – destinando parte del ricavato a favore della nostra Associazione.



*Consorzio Tutela Grana Padano*

Il Consorzio è presente anche quest'anno con prestigiose confezioni natalizie: un appuntamento imperdibile per i tanti buongustai.



**PERISTROPHE**  
per il concerto organizzato anche quest'anno a nostro favore.



**RITROVIAMOCI**  
ANCHE IN RETE



## CONTRIBUTI

*Qui di seguito potete trovare i nostri riferimenti per eventuali contributi:*

**Banca Popolare di Milano Ag. 0013**  
**Iban IT65 F 05584 01613 000000013780**

**c/c Postale: 56019201**



# 5%

Ricordiamo a tutti il nostro numero di Codice Fiscale:

# 08510350153