

Oltre i propri limiti

Un mondo libero dalla sclerosi multipla è il sogno delle cinquantottomila persone che in Italia soffrono di questa grave patologia neurologica, spesso progressivamente invalidante, di cui si sa ancora poco. La ricerca continua

DI EMANUELA AMBRECK, FARMACISTA

Una patologia subdola, che fino a ora si riesce a contenere ma non a evitare o ad arrestare e della quale si sa ancora troppo poco. Si sa cosa succede, ma non si sa perché. Si conoscono alcuni farmaci, ma non a sufficienza. Eppure, nonostante non se ne parli abbastanza, la patologia è diffusa in tutto il mondo. Sono circa tre milioni le persone che ne soffrono, con un rapporto 2:1 per le donne. I primi a soffrirne sono i giovani di età compresa tra i 20 e i 30 anni, destinati, quindi, a convivere per tutta la vita e per i quali è considerata una delle più frequenti cause di disabilità. Purtroppo, i sintomi di esordio sono lievi e possono quindi passare inosservati. La diagnosi viene generalmente formulata dal neurologo sulla base dei sintomi riportati dal paziente, del risul-

tato dell'esame neurologico, delle analisi strumentali, ossia della risonanza magnetica, che permette di individuare le lesioni a livello cerebrale e potenziali evocati, principalmente visivi, ed esami biologici a carico di sangue e del liquido cerebrospinale.

CRONACA DEL DEFICIT

«I sintomi dipendono dalla zona in cui si sviluppa la lesione», spiega Mario Alberto Battaglia, professore di Igiene presso l'Università di Siena, presidente della Fondazione italiana sclerosi multipla e vice presidente della Federazione internazionale sclerosi multipla. «Generalmente i primi campanelli d'allarme sono sintomi di natura visiva: visione offuscata causata da una neurite ottica, che tende generalmente a regredire nel giro di otto/dodici settimane e anche diplo-

pia (visione sdoppiata). Altri sintomi di esordio riguardano la coordinazione dei movimenti e le difficoltà di equilibrio. Si manifestano disturbi della motilità, inizialmente a carico dei movimenti fini, fino alla paralisi di un arto. Il sintomo maggiormente riportato dai pazienti è un forte senso di fatica. Si possono poi avere disturbi della vescica, come incontinenza urinaria o urgenza di minzione. Si manifestano anche disturbi come la perdita di sensibilità del tatto della mano, oppure della pianta del piede o sensazione di bruciore in una porzione del corpo. Tutti questi sintomi possono comparire e associarsi in vari modi, a seconda della localizzazione delle lesioni infiammatorie e degenerative a carico del sistema nervoso centrale».

Con il progredire della patologia, poi, possono sorgere molti altri disturbi, tra



cui difficoltà a parlare fino a perdita della parola e riduzione delle funzioni psico-cognitive con demenza.

Ma qual è il meccanismo patogenetico a monte di una malattia tanto invalidante? La sclerosi multipla è una patologia di natura infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune. Quello che succede è la graduale distruzione della guaina mielinica che riveste le fibre nervose: la demielinizzazione causa un grave rallentamento o il blocco nella trasmissione degli impulsi nervosi, dal sistema nervoso centrale alla periferia e viceversa. Si passa da una velocità di trasmissione di circa cento metri al secondo, in condizioni fisiologiche, a cinque metri al secondo in un paziente affetto da sclerosi multipla.

«Purtroppo», spiega Roberta Amadeo, presidente dell'Associazione italiana

sclerosi multipla, che convive da più di vent'anni con la malattia, «le cause della demielinizzazione degli assoni neuronali sono ancora sconosciute. Esistono alcune ipotesi, ma devono essere ancora confermate. Uno dei principali obiettivi della ricerca scientifica per gli anni a venire dovrebbe essere proprio quello di comprenderne le cause».

Si sa però, che vengono coinvolte le cellule e i fattori dell'infiammazione e su questo si concentrano gran parte degli sforzi della ricerca scientifica.

«Durante le fasi di attacco - continua Battaglia - vengono utilizzati farmaci antinfiammatori di natura cortisonica, in particolare il metilprednisolone. Gli steroidi riducono la durata dell'attacco, sebbene la risposta alla terapia vari da individuo a individuo e a seconda dell'intensità della ricaduta. I cortisonici possono essere assunti per via orale, ma la somministrazione in vena è la modalità più utilizzata. Normalmente, vengono somministrati circa cinquecento o mille milligrammi di metilprednisolone per tre o cinque giorni. Al trattamento con flebotomi si può seguire un breve periodo di terapia steroidea per via orale». Normalmente la terapia con metilprednisolone è ben tollerata; in alcuni casi si possono avere ansia, insonnia e disturbi gastrici. I cortisonici, però, non sono in grado di modificare il decorso della patologia.

SISTEMA IMMUNITARIO DA SEDARE

Per prevenire gli attacchi e contenere la progressione della malattia vengono utilizzati, invece, immunomodulanti e immunosoppressori.

Tra gli immunomodulanti, i farmaci più utilizzati sono gli interferoni (beta 1a e beta 1b), somministrati per via intramuscolare o sottocutanea con frequenza diversa a seconda del caso e il glatiramer acetato (copolimero-1). Questi farmaci agiscono riducendo l'intensità dell'attività del sistema immunitario contro il sistema nervoso.

«L'interferone viene utilizzato nell'ottica della prevenzione», continua Battaglia. «Alcuni recenti studi clinici hanno dimostrato che potrebbe essere utile iniziare la terapia con gli interferoni beta già dopo il primo attacco riferibile a sclerosi multipla. Gli immunomodulanti posso-

no, infatti, ritardare in modo significativo la comparsa di successivi attacchi. Bisogna tenere in considerazione però che l'efficacia degli interferoni varia molto a seconda dell'individuo e dell'aggressività della patologia».

I farmaci immunosoppressori, invece, come azatioprina, metotrexate e ciclofosfamide, provocano una generale riduzione dell'attivazione del sistema immunitario. Questi farmaci, però, sono molto aggressivi, in quanto agiscono su tutto il sistema immunitario e non su un bersaglio specifico. L'unico immunosoppressore autorizzato per la cura della sclerosi multipla è il mitoxantrone, che si è dimostrato efficace nel ridurre la frequenza di ricadute (fino al trenta per cento nell'arco di due anni), la gravità degli attacchi e il numero di nuove lesioni evidenziabili alla risonanza magnetica nelle persone con sclerosi multipla recidivante remittente.

Ci sono poi gli anticorpi monoclonali, che costituiscono una nuova frontiera nella terapia delle malattie autoimmunitarie. Sono molecole prodotte con sofisticate tecnologie di ingegneria biomedica, in grado di legare un bersaglio molto specifico e di modificare in tal modo la risposta immunitaria. Diverse sono le molecole di questo tipo in fase di studio; una sola è già di comune impiego clinico, il natalizumab.

«Tre anni fa è stato messo in commercio l'anticorpo monoclonale natalizumab», prosegue Battaglia, «che agisce bloccando il passaggio dei linfociti attraverso la barriera ematoencefalica. Il farmaco, però, può avere, in rari casi, una conseguenza grave. Si è visto, infatti, che alcuni pazienti trattati con questo anticorpo monoclonale, a causa dell'abbassamento delle difese immunitarie, possono sviluppare la leucoencefalopatia multifocale progressiva (Pml), una grave e rara forma di malattia del sistema nervoso centrale determinata dal virus JC, frequentemente mortale. Per questo motivo, attualmente, viene autorizzato solo per il trattamento delle persone con sclerosi multipla a decorso recidivante remittente, che non abbiano risposto adeguatamente a un ciclo terapeutico completo con farmaci immunomodulanti, o per persone con forme di sclerosi

multipla grave e a rapida evoluzione. In ogni caso, i pazienti trattati con natalizumab vengono attentamente monitorati. Fino a oggi nel mondo si sono verificati circa trenta casi di Pml in seguito al prolungato trattamento con questo farmaco e di questi solo pochi sono stati fatali, grazie all'attento monitoraggio».

TERAPIE FRESCHE DI STUDI

Intanto a gennaio sono stati pubblicati sul *New England journal of medicine* (vol. 362, n. 5, feb 4/2010) i risultati di due importanti studi su una nuova molecola, fingolimod (FTY720), che ha dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio di progressione della disabilità.

Il primo studio, *Transforms*, durato un anno con il coinvolgimento di 1.292 pazienti, ha dimostrato che fingolimod somministrato per via orale nel dosaggio di 0,5 mg può ridurre le ricadute del 52 per cento rispetto a interferone beta-1a somministrato per via intramuscolare. La somministrazione di fingolimod 1,25 mg, invece, ha permesso la riduzione delle ricadute del 38 per cento.

Lo studio *Freedoms*, invece, ha coinvolto 1.272 pazienti in due anni e ha dimostrato che la molecola ha ridotto le ricadute del 54 per cento rispetto al placebo, se somministrata nel dosaggio di 0,5 mg e del 60 per cento se somministrata nel dosaggio di 1,25 mg.

«Vi è la necessità di nuove terapie per la sclerosi multipla: fingolimod, grazie al suo innovativo meccanismo d'azione, potrà rappresentare per medici e pazienti un importante passo avanti nella lotta contro la sclerosi multipla», ha dichiarato Giancarlo Comi, professore di Neurologia all'Università Vita Salute San Raffaele di Milano, membro dello *Steering Committee* e coordinatore dei centri italiani coinvolti nello studio. «Con una comoda somministrazione giornaliera orale, si è dimostrato, infatti, in grado di ridurre le ricadute e la progressione della disabilità con benefici clinici mantenuti anche nel trattamento a lungo termine». Fingolimod è un modulatore del recettore sfingosina 1-fosfato (S1P) e agisce impedendo ai linfociti di superare la barriera ematoencefalica e indirizzandoli verso i linfonodi e la periferia, affinché non possano attaccare la guaina mielinica delle

fibre nervose. «Tra le terapie emergenti, fingolimod e cladribina sono le due ultime novità terapeutiche, entrambi somministrabili per via orale», dichiara Battaglia. «Sono farmaci molto efficaci in grado di abbassare la percentuale di ricaduta ma, anch'essi, richiederanno un monitoraggio per gli eventuali eventi avversi. Gli enti regolatori stanno discutendo le modalità di approvazione e indicheranno se si tratterà di farmaci di prima o di seconda linea. In Italia sarà l'Aifa a decidere la rimborsabilità dei farmaci. Si prevede che, in ogni caso, saranno disponibili in commercio non prima del 2011».

GENETICA: ALTRO CAMPO D'INDAGINE

Un altro campo su cui sta investendo la ricerca è il trapianto di cellule staminali. «Fino a ora sono stati eseguiti trapianti di cellule staminali ematopoietiche prelevate dal paziente stesso», spiega ancora Battaglia. «Si è visto che, soprattutto nelle forme aggressive giovanili, possono dare buoni risultati e permettono di bloccare l'evoluzione della patologia per qualche anno. Negli ultimi anni sono stati eseguiti circa duecento trapianti. Attualmente, la ricerca si sta concentrando anche sul trapianto di cellule staminali adulte mesenchimali e neurali e, quest'anno, partiranno i primi due studi clinici sulla sicurezza. Anche in questo caso, però, sarà necessario aspettare qualche anno prima di avere risultati applicabili ai pazienti».

La ricerca in questi anni, quindi, ha dato ottimi risultati e le prospettive per il futuro possono essere confortanti. Basti pensare che negli anni Ottanta i pazienti, dal momento della diagnosi, andavano incontro alla disabilità mediamente dopo sette-dieci anni. Ora, invece, tranne che nelle forme maligne e particolarmente aggressive, che rappresentano però una percentuale ridotta, nel cinquanta per cento dei casi si riesce a non raggiungere una disabilità significativa dopo 25 anni dalla diagnosi. E, comunque, per chi manifesta conseguenze di disabilità più significative, le terapie sintomatiche e la riabilitazione permettono di migliorare notevolmente la qualità della vita.

«Sarebbe auspicabile», conclude Amadeo, «che nel prossimo futuro la ricerca scientifica trovasse le strade per poter

gestire al meglio i sintomi fortemente invalidanti. La patologia, infatti, presenta continue ricadute e una lenta progressione. Per il momento non ci sono margini di guarigione, ma solo spazi per contenerla a seconda del livello di aggressività. Un mondo libero da sclerosi multipla sarebbe il nostro sogno. Per questo, però, bisogna attendere, poiché la ricerca scientifica, se è seria, vuole i suoi tempi».



Donne oltre la Sclerosi multipla

«Abbiamo scelto la festa della donna per raccogliere fondi per la ricerca scientifica sulla patologia e per il sostegno dei centri dedicati ai pazienti su tutto il territorio», spiega Roberta Amadeo, «proprio perché la patologia colpisce principalmente le donne e perché la nostra associazione ha storicamente una grossa componente femminile». L'evento, in occasione del quale sono state messe in vendita 230.000 piante di gardenia in circa 3.000 piazze italiane, ha dato l'occasione per consolidare il progetto «Donne oltre la Sclerosi multipla» (www.aism.it). «Questo progetto - continua - è nato circa due anni fa con l'obiettivo di mettere al centro delle nostre attività ciò che le donne ritengono fondamentale per il loro benessere. Abbiamo iniziato dando la possibilità alle nostre associate di partecipare a convegni ed eventi nazionali in cui si trattano argomenti inerenti alla patologia, affinché possano essere informate sulla ricerca e sullo stato delle cose e possano partecipare attivamente ai nostri progetti». Il progetto Donne si è poi arricchito di pubblicazioni su argomenti importanti come la gestione della gravidanza, della sessualità e della fatica, che spesso impedisce di affrontare serenamente la quotidianità.