

# MS *in focus*

Numero 17 • 2011

● La ricerca sulla SM



multiple sclerosis  
international federation

## Comitato Editoriale

### Federazione Internazionale per la Sclerosi Multipla (MSIF)

La missione della MSIF è di guidare il movimento globale per la SM per migliorare la qualità della vita delle persone con SM e per contribuire alla comprensione e alla cura di questa malattia favorendo la collaborazione internazionale delle associazioni nazionali, della comunità scientifica e di professionisti in campo sanitario.

I nostri obiettivi sono:

- Sostenere lo sviluppo di associazioni nazionali per la SM
- Divulgare conoscenze, esperienze e informazioni su questa malattia
- Patrocinarne a livello globale la comunità internazionale
- Stimolare e facilitare la cooperazione internazionale e la collaborazione nella ricerca volta a comprendere, trattare e curare la SM.

Visitate il nostro sito web [www.msif.org](http://www.msif.org)

#### Ideato e prodotto da

Cambridge Publishers Ltd  
275 Newmarket Road  
Cambridge  
CB5 8JE  
UK  
+44 (0)1223 477411  
[info@cpl.biz](mailto:info@cpl.biz)  
[www.cpl.biz](http://www.cpl.biz)

ISSN1478467x

© MSIF



Tradotto da: Agenzia Zadig  
Impaginazione: Teresa Burzigotti

AIMS ringrazia Merck Serono per aver permesso, grazie al suo contributo, la traduzione, la stampa e la diffusione di questo numero di *MS in focus*.

**Direttore editoriale** Michele Messmer Uccelli, MA, MSCS, Dipartimento Ricerca Sociale e della Sanità, Associazione Italiana Sclerosi Multipla - Genova.

#### **Direttore esecutivo**

Lucy Summers, BA, MRRP, Direttore Editoriale, Federazione Internazionale Sclerosi Multipla.

**Assistente editoriale** Silvia Traversa, MA, Coordinatrice Progetto, Dipartimento Servizi Sociali e Sanitari, Associazione Italiana Sclerosi Multipla - Genova.

#### **Membri del Comitato Editoriale**

Francois Bethoux, MD, Mellen Center for MS Treatment and Research, Cleveland, Ohio, USA.

Guy De Vos, Membro del Comitato Esecutivo del Comitato Internazionale Persona con SM, Membro del Comitato Editoriale di MS Link, Società SM Belgio.

Martha King, Vice Presidente Associato per le Pubblicazioni Periodiche, National Multiple Sclerosis Society, USA.

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Direttore Medico, MS Australia.

Dorothea Cassidy Pfohl, RN, BS, MSCN, MS Infermiera, Coordinatore Clinico, Comprehensive MS Center del Dipartimento di Neurologia alla University of Pennsylvania Health System, USA.

Pablo Villoslada, Centro per la Sclerosi Multipla, Dipartimento di Neurologia, Clinica ospedaliera di Barcellona, Spagna.

Nicki Ward-Abel, Assistente universitario - cattedra in SM, Birmingham City University, Birmingham, UK.

Pavel Zlobin, Vice Presidente, Affari Internazionali, All-Russian MS Society, Russia.

## Editoriale



Molte persone con sclerosi multipla (SM), professionisti della cura e ricercatori ricordano i tempi in cui esistevano solo terapie sintomatiche. La ricerca sulla SM ha fatto grandi passi negli ultimi 20-25 anni. Oggi la comunità della SM dispone di migliori strumenti diagnostici, ha la possibilità di monitorare

la malattia, si è fatta un quadro più chiaro del processo morboso, ha approcci più mirati alla riabilitazione e, forse ancor più incoraggiante soprattutto per le persone con SM, può contare su farmaci in grado di rallentare il decorso della malattia e ridurre in modo significativo gli attacchi. Tutti questi progressi sono il risultato della ricerca scientifica sulla SM.

Nel ventunesimo secolo le persone con SM nella maggior parte del mondo hanno accesso a un'incredibile quantità di informazioni attraverso internet, una risorsa potenzialmente eccellente. Nonostante ciò, non è sempre facile scegliere tra tutte le informazioni che circolano su fonti più o meno attendibili. Per valutare i risultati di una ricerca è necessario sapere come sia stata progettata, dall'ipotesi di partenza fino alle possibili applicazioni pratiche per le persone con SM.

In questo numero di *MS in focus* intendiamo fornire una presentazione esauriente su come è pensata e condotta la ricerca scientifica di valore. Abbiamo provato a rispondere a domande sul perché siano necessari così tanti soggetti in una ricerca quantitativa, perché per lo sviluppo di nuove terapie siano così importanti gli studi che non coinvolgono esseri umani e su come altre modalità di ricerca che utilizzano metodi qualitativi aiutino a completare il quadro sulla SM. Abbiamo risposto a queste e ad altre domande grazie al contributo di scienziati di diverse parti del mondo. Speriamo che in questo numero troviate informazioni e risposte esaustive alle vostre domande relative alla ricerca sulla SM.

Attendiamo i vostri commenti.

**Michele Messmer Uccelli**, Direttore.

## Indice

La ricerca: un'introduzione	4
La ricerca di base sulla SM: i principali campi d'indagine	6
La ricerca qualitativa	11
La ricerca riabilitativa	13
La ricerca su diagnosi e monitoraggio della SM	16
Comprendere i risultati della ricerca	18
Domande e risposte	21
Sondaggio: SM e ricerca	22
Banche di cervelli per la scienza	23
Programmi di ricerca MSIF	25
Intervista a Paola Zarin	26
Recensioni	27

Il prossimo numero di *MS in focus* riguarderà i trattamenti farmacologici per la SM.

Inviare le vostre domande e lettere a [michele@aism.it](mailto:michele@aism.it) oppure all'indirizzo Associazione Italiana SM, Via Operai 40, 16149 Genova, Italia.

## Dichiarazione Editoriale

Il contenuto di *MS in focus* è basato sulla conoscenza e l'esperienza professionale. Il comitato editoriale e gli autori si impegnano a fornire un'informazione puntuale e aggiornata. Idee e opinioni qui espresse non rispecchiano necessariamente quelle della Federazione Internazionale. Le informazioni fornite in *MS in focus* non intendono sostituire il consiglio, le prescrizioni e le raccomandazioni del medico o di altro professionista sanitario. La Federazione Internazionale non approva, sostiene o raccomanda specifici prodotti o servizi, ma fornisce informazioni per aiutare le persone a prendere decisioni autonome.

# La ricerca: un'introduzione

Mark Freedman, Direttore dell'Unità per la SM, Università di Ottawa, Canada

Da tempo l'organizzazione di un progetto di ricerca si fonda sul metodo scientifico. Si comincia con un'osservazione o una curiosità e si procede con una serie di possibili spiegazioni (giuste o sbagliate). Attraverso la formulazione di ipotesi, il ricercatore mette alla prova queste possibili spiegazioni. Solitamente i quesiti della ricerca vengono posti "in negativo", poiché è più facile confutare che confermare un'ipotesi. Se si pensa per esempio che qualcosa sia più grande, migliore o più forte di qualcos'altro, all'inizio la si ipotizza uguale. Se ciò si dimostra falso, l'ipotesi di uguaglianza è stata confutata e quindi si può andare a studiare l'eventuale superiorità di quella cosa (un farmaco, per esempio) rispetto a un'altra. Per questo motivo il metodo scientifico prevede prove e controprove per essere certi che se un'ipotesi viene abbandonata, lo sia per validi motivi.

## La ricerca sulla sclerosi multipla

Come si applica tutto questo alla ricerca sulle cause e le cure della SM? Come può procedere uno scienziato per individuare una potenziale causa della malattia? Sicuramente sono necessari diversi passaggi, perché molti fattori potrebbero essere associati alla SM in

modo casuale, e non avere in realtà nulla a che vedere con le cause. Per esempio, perché la maggior parte delle persone con la SM ha le lentiggini? Si sa che la SM è prevalente nei caucasici che più frequentemente hanno le lentiggini. Ecco la ragione, non certo perché le lentiggini abbiano un ruolo diretto nell'insorgenza della SM. Si commetterebbe quindi un'assurdità nel proporre di eliminare questo tratto pensando così di influire sulla malattia. È importante non scambiare gli effetti, o degli aspetti collaterali, con le cause. Piuttosto si potrebbe pensare che le cellule pigmentate della pelle siano strettamente correlate con le cellule nervose e che qualsiasi fattore stimoli le cellule pigmentate a produrre lentiggini possa anche indurre il sistema immunitario ad attaccare la mielina.

## Le fasi della sperimentazione clinica

Anche nel caso della SM, farmaci e cure potenziali devono attraversare varie fasi di sperimentazione. Nella cosiddetta "fase I", il farmaco o il trattamento viene somministrato a persone sane per stabilire le dosi tollerabili e minimizzare gli effetti collaterali; lo stesso processo va ripetuto con le persone con SM per verificare eventuali problemi e sensibilità specifici.

Nella "fase II" si comincia a verificare l'efficacia di un prodotto analizzando il modo in cui si modifica una serie di parametri di solito collegati alla malattia. Prima di studiare l'eventuale efficacia di un farmaco o trattamento sull'insorgenza dei sintomi della SM (cosa che richiede tempi lunghi e molte persone) infatti, si può per esempio vedere in che modo il trattamento sperimentale influisce sull'attività della SM valutata alla risonanza magnetica. Se il quadro migliora, il trattamento può diventare il candidato a una fase successiva della sperimentazione.

Si passa così alla "fase III", in cui si confrontano due gruppi di persone, cui vengono assegnati casualmente o il trattamento o un placebo. È importante che l'assegnazione avvenga all'insaputa sia dei soggetti sia dei ricercatori, per non influenzare l'esito



dell'esperimento. Lo studio procede finché non si ha un numero di attacchi sufficiente a stabilire statisticamente se il trattamento fa la differenza.

La capacità di mostrare l'effetto di un trattamento rappresenta la "potenza" di un esperimento. Cosa si può dire quando le persone esaminate sono troppo poche o il numero di attacchi rilevati insufficiente? Un esperimento del genere sarebbe considerato di potenza inadeguata, poiché le possibilità di rigettare l'ipotesi (mancanza di differenze) sono basse, anche se il trattamento potrebbe aver avuto effetto.

Solitamente i ricercatori determinano i numeri sulla base di quelli che prevedono essere gli effetti del trattamento, o sui possibili miglioramenti. Generalmente, se si ritiene che il trattamento porti a un miglioramento del 50 per cento, l'esperimento dovrebbe poterlo dimostrare con una probabilità di almeno l'80 per cento. In altre parole, se il numero di partecipanti alla sperimentazione e di attacchi è sufficiente, trovare una differenza di almeno il 50 per cento, se reale, è più probabile dell'80 per cento.

La fase finale della ricerca (fase IV) studia ciò che accade quando una cura farmacologica è approvata, entra in commercio ed è utilizzata dai medici. In alcuni casi si raccolgono dati di sicurezza, in altri informazioni su quali individui si trovino meglio con un particolare farmaco rispetto ad altri.

### Considerazioni etiche

Il modo in cui si sviluppano le ricerche deve rispettare la dignità dei partecipanti. Uno studio ben condotto, oltre a minimizzare gli effetti collaterali o le complicanze non deve privare i soggetti di altre cure utili.

I comitati etici devono esaminare i protocolli e approvarli sulla base di criteri di equilibrio: chi prende parte a uno studio non deve essere esposto a un rischio superiore al beneficio ipotizzato.

I comitati esaminano il processo del consenso informato, si assicurano che lo studio sia ben compreso e che i possibili effetti benefici non siano presentati in modo distorto, ma soprattutto che sia chiara l'esposizione a rischi potenziali. In molti Paesi, inoltre, i medici, i ricercatori e il personale coinvolto

nella sperimentazione clinica devono anche seguire appositi corsi. Questo serve ad assicurare che tutte le persone coinvolte sappiano tutelare i diritti dei partecipanti e affrontare eventuali complicanze che potrebbero insorgere nel corso dello studio.

### Progressi nella ricerca sulla SM

La ricerca sulla SM si è straordinariamente sviluppata negli ultimi vent'anni. Si stanno rapidamente sperimentando nuovi trattamenti grazie a una ricerca sempre più evoluta e avanzata. L'utilizzo della risonanza magnetica per la diagnosi è entrato nella pratica quotidiana ai fini di un'identificazione precoce. Altri strumenti d'indagine si stanno facendo strada oggi nella sperimentazione e probabilmente a breve nella pratica clinica. Per esempio la tomografia ottica a coerenza di fase potrebbe rappresentare un metodo meno invasivo per valutare l'entità del danno a livello del sistema nervoso centrale attraverso un esame dell'occhio e delle fibre che entrano nel nervo ottico.

Tecniche di neuroimmagine avanzate e studi di correlazione patologica ci dimostrano come il nostro attuale concetto di infiammazione potrebbe essere erraneo; piuttosto che scomparire o diminuire con il progredire della malattia, semplicemente cambia e diviene più diffuso con un diverso tipo di risposta immunitaria. Questo significa che i provvedimenti presi per l'infiammazione negli stadi iniziali devono cambiare per affrontare la malattia progressiva.

Ci siamo anche allontanati da una definizione della SM quale "malattia della sostanza bianca" (assoni ricoperti da mielina) scoprendo che la sostanza grigia (i corpi cellulari dei neuroni e le cellule della glia) è molto coinvolta e potrebbe essere cruciale. Il prossimo passo importante sarà lo sviluppo di un "biomarcatore" da utilizzare come semplice test per verificare se la malattia stia migliorando o peggiorando e aiutare a rendere le cure più mirate.

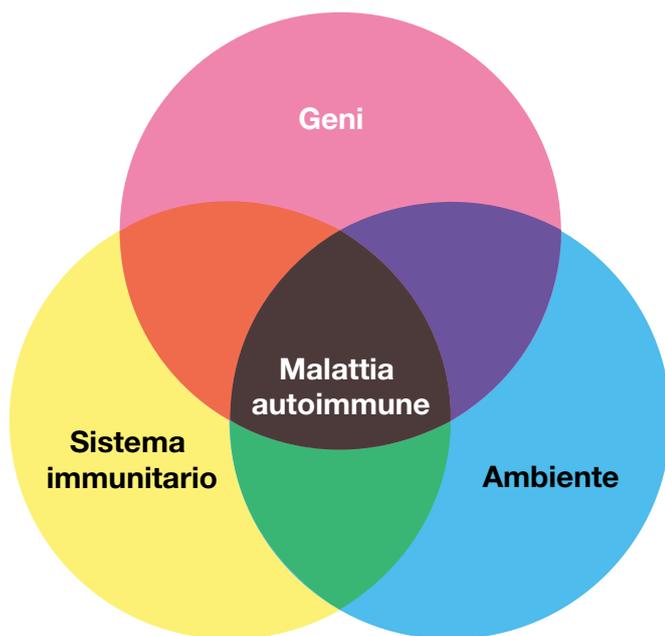
Gli articoli di questo numero di MS in focus affrontano i principali campi dell'attuale ricerca sulla SM, l'importanza della ricerca qualitativa, la ricerca su diagnosi e monitoraggio, gli ultimi sviluppi della ricerca riabilitativa e il tema della comprensione dei risultati della ricerca.

# La ricerca di base sulla SM: i principali campi d'indagine

Amit Bar-Or, MD, FRCPC, Montreal Neurological Institute, Canada

La ricerca di base sulla SM comprende diversi campi d'indagine tra cui genetica, scienze ambientali, neuroimmunologia e neurobiologia. Gli obiettivi ultimi della ricerca sono quelli di arrestare o eliminare i danni fisici provocati dalla SM e di prevenirne l'insorgenza nei soggetti a rischio di sviluppare la malattia.

La nostra capacità di raggiungere questi importanti risultati, tra i quali lo sviluppo di nuove e più efficaci cure per la SM, dipende dall'identificazione dei diversi fattori che determinano il rischio di svilupparla, dei processi che contribuiscono all'insorgenza dei danni nel sistema nervoso centrale (SNC) nelle persone con SM, così come il chiarimento dei meccanismi di rilievo per la protezione e il riparo del SNC.



*Geni e ambiente contribuiscono entrambi al rischio di sviluppare la SM*

## Genetica

Sebbene la causa della SM sia solo in parte chiarita, si hanno molte evidenze del ruolo di geni e ambiente. Uno dei modi più semplici per verificare se una specifica condizione sia di natura genetica è osservare l'indice di concordanza di quella condizione nei membri di una famiglia. L'indice di concordanza per una particolare condizione rappresenta la probabilità che un particolare membro della famiglia possa ricevere una diagnosi per quella condizione se un altro familiare presenta quella stessa malattia.

Per una condizione puramente genetica l'indice di concordanza è del 100 per cento tra due gemelli identici, poiché sostanzialmente condividono gli stessi geni. Nella SM, l'indice di concordanza tra gemelli identici è del 30 per cento circa. Ciò significa che nonostante condividano gli stessi geni, se uno dei due gemelli ha la SM, la probabilità che l'altro sviluppi la malattia è solo del 30 per cento. Questo indice di concordanza è molto maggiore di quello calcolabile per un fratello o una sorella che non sia un gemello identico (solitamente intorno al 3 per cento), dunque la genetica ha una sua



importanza nello sviluppo della SM. Tuttavia non è solo una questione genetica. Potrebbero esserci anche fattori epigenetici (processi che determinano modificazioni ereditarie del funzionamento dei geni senza variazioni della sequenza del DNA) e/o ambientali altrettanto importanti per il rischio di sviluppare la SM.

Consideriamo prima ciò che si è scoperto sulle basi genetiche della SM. Di recente gli sviluppi della genetica hanno portato al completamento dell'intera mappa genomica umana, in altre parole è ora possibile conoscere l'intera mappa di un individuo, almeno in termini di sequenza di tutto il materiale genetico. I ricercatori però sono ancora lontani dallo scoprire quali siano le funzioni di tutti i geni ora noti nella loro sequenza, in parte perché ciascun gene potrebbe avere più di una funzione, ma anche perché la funzione di ogni gene potrebbe essere molto diversa in relazione a dove e quando sia attivato. Anche se non se ne conosce la funzione, è possibile correlare alcuni geni con una particolare malattia dal confronto della mappa genetica di molte persone che presentano tale condizione con altre sane. Si tratta di studi di associazione genetica.

Grazie alla collaborazione internazionale, molti studi recenti hanno portato alla scoperta di un certo numero di geni che potrebbero contribuire alla biologia della SM. Si può imparare molto dalla scoperta di questi geni. La prima cosa è che ciascuno di essi contribuisce solo in minima parte al rischio totale di sviluppare la malattia. Questo significa che probabilmente ci sono molti altri geni da scoprire, forse 100-200, ciascuno dei quali potrebbe contribuire in minima parte al rischio. A complicare ulteriormente il quadro ci sono anche geni che probabilmente hanno un ruolo nella protezione dalla SM.

Il contributo genetico in ciascuna persona è dunque il risultato del bilancio tra l'attività dei geni di rischio e di quelli di protezione. Ciò significa che quando una persona possiede molti geni di rischio non necessariamente è predisposta alla SM, perché la stessa

persona potrebbe avere anche molti geni di protezione che controbilanciano il rischio. Inoltre anche la particolare combinazione di geni che contribuisce al rischio di SM per una persona non è necessariamente la stessa che contribuisce al rischio per un'altra. Un ulteriore aspetto riguarda la regolazione dell'espressione dei geni, che può essere lieve ma importante: gli stessi geni possono essere espressi in modo diverso in individui differenti (è ciò che studia l'"epigenetica"). Queste differenze individuali spiegano in parte perché è così difficile trovare un singolo gruppo di geni che nel suo insieme definisca chiaramente il rischio di SM.

L'altra lezione importante che proviene da questi studi genetici è che la maggior parte dei geni identificati per il loro coinvolgimento nello sviluppo della SM sono noti anche per la loro partecipazione alla risposta immunitaria – un'osservazione che pare supportare l'ipotesi che le risposte immunitarie anomale siano importanti nello sviluppo della SM. Per esempio, molti geni implicati nella SM sembrano coinvolti nell'attivazione delle cellule immunitarie, altri nella regolazione del sistema immunitario. Come vedremo più avanti, problemi quali l'eccessiva attivazione immunitaria e la regolazione immunitaria insufficiente sono probabilmente entrambi importanti per lo sviluppo della SM e per l'aumento della sua attività.

### Scienze ambientali

Conosciamo i fattori ambientali che aumentano il rischio di sviluppare la SM? È molto probabile che esattamente come per la genetica, molti fattori ambientali contribuiscano al rischio, o alla protezione, e che questi siano differenti nelle diverse persone che sviluppano la malattia. Sebbene non siano noti con precisione, alcuni fattori ambientali coinvolti nel rischio di SM, come particolari infezioni nei primi anni di vita, carenza di vitamina D e fumo, sono stati individuati più volte. Per esempio, gli studi epidemiologici (studi sulla popolazione) indicano che le persone con la SM hanno una maggiore probabilità di essere state esposte al virus Epstein Barr (EBV). Anche



*I bassi livelli di vitamina D possono dipendere da un'insufficiente esposizione al sole.*

I bassi livelli di vitamina D sono coinvolti nel rischio e ciò potrebbe spiegare l'osservazione che la SM è più comune in certe parti del mondo. Vale la pena notare che i fattori di rischio per lo sviluppo della SM non necessariamente contribuiscono ad aumentare il livello dell'attività della malattia una volta che la persona abbia la SM. Per esempio è possibile che un particolare virus (come il virus EBV) sia coinvolto nel rischio di sviluppare la SM, ma una volta contratta la malattia, un'ulteriore esposizione al virus (o la prevenzione alla sua esposizione) potrebbe non avere alcuna effetto sulla biologia della SM.

A oggi gli studi nei campi della genetica e delle scienze ambientali hanno aiutato a identificare alcuni fattori di rischio, ma non tutti, e la ricerca continua. È interessante notare che, come per i geni sopra descritti, tutti i fattori di rischio ambientali identificati (infezione da EBV, bassi livelli di vitamina D e fumo) sono noti anche per la loro influenza sull'attivazione e la regolazione del sistema immunitario e per la loro interazione con il SNC. Ciò spiega l'interesse per la neuroimmunologia, descritta sotto.

### **Neuroimmunologia della SM**

Per lungo tempo la SM è stata considerata una malattia nella quale le risposte immunitarie non regolate contribuiscono in modo importante a danneggiare il SNC. Anche se non si conoscono con esattezza i fattori scatenanti, vi sono molte

prove dell'importanza delle anomalie immunitarie per lo sviluppo dell'attività, specialmente per gli attacchi. Proprio dalle prime descrizioni dei danni osservati nella SM, gli scienziati riconobbero la presenza di gruppi anomali di cellule immunitarie nel sistema nervoso centrale.

Queste cellule immunitarie infiltrate si trovano attorno ai vasi sanguigni nei siti di danno, dove si verificano la perdita della mielina attorno alle fibre nervose, o demielinizzazione, e danni alle cellule che fabbricano la mielina (gli oligodendrociti). In questi stessi siti, noti anche come lesioni, si può riscontrare un notevole danno alle fibre delle cellule nervose, o neuroni. L'infiltrazione delle cellule immunitarie è anche chiamata infiammazione perivascolare e dimostra come le cellule del sistema immunitario possano attraversare le pareti dei vasi ed entrare nel SNC, dove presumibilmente provocano danni agli oligodendrociti, agli assoni e ai neuroni.

Probabilmente le più forti evidenze di questa ipotesi neuroimmunologica sulla biologia della SM deriva dai test clinici per le terapie approvate. Tutte le terapie approvate, tra cui l'interferone beta, il glatiramer acetato, il mitoxantrone e il natalizumab, sono state sviluppate per la loro capacità di alterare le risposte immunitarie e si dimostrano capaci di ridurre gli attacchi. Queste terapie o riducono la capacità delle cellule immunitarie di passare dal sistema circolatorio al SNC, o modificano la risposta di queste cellule, in modo che non producano danni anche se entrano nel SNC. Sebbene questi trattamenti non rappresentino una risposta completa, il loro successo nel ridurre gli attacchi dimostra come la capacità delle cellule immunitarie periferiche di attraversare i vasi per entrare nel SNC sia fondamentale nella biologia di nuovi attacchi di SM.

È importante notare che la capacità delle cellule immunitarie di attraversare i vasi ed entrare in un tessuto non è di per sé anormale. Gli immunologi hanno dimostrato che questa capacità è un'importante funzione del sistema immunitario normale: abbiamo bisogno di un

traffico di cellule immunitarie attraverso vari tessuti per individuare ed eventualmente rispondere a qualsiasi oggetto estraneo, come virus o batteri. Solitamente questo traffico è ben regolato, in modo che le cellule siano attivate al livello adeguato, nel sito corretto, prontamente liberato quando non sono più necessarie. Nella SM si ritiene che i passaggi dell'attivazione e del traffico delle cellule immunitarie non siano controllati in modo appropriato e il risultato sono cellule immunitarie troppo attivate che entrano nel SNC e producono danni.

Recentemente sono state fatte molte scoperte sui diversi sottotipi di cellule immunitarie, su come interagiscono, su come si influenzano e su come queste complesse interazioni possono determinare risposte immunitarie normali o anomale. Sebbene la complessità del sistema immunitario rappresenti una sfida, gli scienziati la considerano anche un'opportunità per identificare nuovi bersagli delle terapie che continuano a venire sottoposte a test clinici per varie malattie immunitarie tra cui la SM. Grazie alla ricerca attualmente in corso nel campo dell'immunologia c'è grande speranza per farmaci orali, quali il fingolimod, che potrebbe aggiungersi agli attuali iniettabili; all'orizzonte si profilano anche nuove terapie immunitarie che si spera possano arrestare completamente gli attacchi essendo sicure e al tempo stesso ben tollerate.

### Neurobiologia della SM

La neurobiologia è il campo della ricerca sulla SM con le sfide maggiori ma anche con alcune delle maggiori promesse. La prevenzione degli attacchi resta un obiettivo importante, ma non basta, dato che molte persone con la SM sono soggette a una continua progressione dei problemi neurologici anche in assenza di chiari attacchi. Gli studi di neurobiologia sono particolarmente importanti per comprendere le cause della malattia progressiva e per scoprire come si potrebbero proteggere ed eventualmente riparare i diversi tipi di cellule e le loro connessioni nel SNC. Le terapie immunitarie attualmente approvate, che si sono dimostrate efficaci nel diminuire gli attacchi poiché agiscono sulle risposte immunitarie fuori dal SNC, non

sembrano prevenire il deterioramento progressivo tipico di molte persone con la SM. Questo significa che devono esserci altri processi biologici responsabili del danno al SNC nelle persone con SM conclamata, oltre alle anomalie immunitarie al di fuori del SNC responsabili degli attacchi.

Come nel campo della neuroimmunologia, anche in quello della neurobiologia gli scienziati si sono interessati a comprendere gli stati normali e anomali del SNC. Per esempio, comprendendo come i diversi tipi di cellule del SNC si sviluppano in condizioni normali, come i neuroni e i loro assoni si connettono e interagiscono per la normale trasmissione delle informazioni nel sistema nervoso, come gli oligodendrociti formano la mielina che si avvolge attorno agli assoni per consentire una trasmissione, più efficiente si getterebbero le basi per una migliore comprensione di quale di queste funzioni di base sia compromessa, o non funzioni appropriatamente nel SNC delle persone con SM. Oltre agli oligodendrociti, altre cellule di supporto, note come cellule della



*Cellule del SNC (verde) e cellule della glia (arancione).*

glia, sono coinvolte nel mantenere lo stato normale del SNC. Tra queste gli astrociti e la microglia. Gli astrociti nutrono e proteggono i neuroni e le loro connessioni, mentre le cellule della microglia hanno il ruolo specifico di monitorare lo stato dell'ambiente nel SNC e hanno interessanti proprietà immunitarie che potrebbero avere particolare rilievo nelle interazioni tra le cellule del SNC e le cellule immunitarie invasive. Oltre a studiare come i neuroni e le diverse cellule della glia del SNC si sviluppano e interagiscono normalmente, i neurobiologi studiano come questi elementi rispondono a diversi tipi di danno, compreso il danno immunomediato.

Un'importante questione affrontata dai neurobiologi che operano nel campo della SM è se il danno iniziale immunomediato alle cellule del SNC possa portare a una degenerazione delle cellule del SNC, anche senza continui stimoli immunitari. Se così fosse, si potrebbero aprire nuovi orizzonti nella biologia della malattia progressiva e si potrebbe anche spiegare perché le immunoterapie approvate non sembrano utili negli aspetti progressivi della SM di persone che hanno già notevoli danni al SNC.

I neurobiologi che studiano la SM si interessano sia dei processi normali sia delle risposte al danno, a diversi livelli e con molteplici metodi. Tra questi vi sono studi su cellule isolate e sui loro fattori interni, con tecniche, per esempio, di biologia cellulare e molecolare; studi sulle interazioni tra diversi tipi di cellule nel SNC; studi sulla trasmissione dei segnali nervosi (neurofisiologia); studi sui tessuti intatti del SNC in animali modello; studi sulle funzioni globali, come il movimento, tra cui la deambulazione e la coordinazione, e le funzioni cognitive, per esempio test sulle capacità di apprendimento in animali modello o studi neurofisiologici per valutare le capacità cognitive di alto livello nelle persone con la SM.

Strumenti d'indagine sempre più sofisticati, quali microscopi di nuova generazione e metodi avanzati di neuroimmagine con risonanza magnetica (RM), stanno rendendo possibile l'osservazione di molti processi biologici a partire dal livello di singola cellula fino a quello delle funzioni dell'intero cervello sia in animali modello sia negli esseri umani. Utilizzando

questi approcci complementari e nuovi strumenti di ricerca, i neurobiologi stanno lavorando per scoprire i processi biologici che contribuiscono alla progressione della malattia nella SM. La loro comprensione porterà ad approcci finalizzati a proteggere gli oligodendrociti, i neuroni e gli assoni da ulteriori danni ed eventualmente per arrestarli.

Probabilmente l'obiettivo più ambizioso per neuroimmunologi e neurobiologi è quello di trovare il modo di riparare i danni esistenti nel SNC, per guarire la disabilità neurologica e per ripristinare le funzioni. Questo solleva importanti domande: come si possono indurre gli assoni danneggiati a crescere? Come si può generare nuova mielina da giovani oligodendrociti (progenitori) per ottenere la rimielinizzazione? Come si possono coordinare i processi di riparazione in modo da ripristinare le connessioni appropriate? Mentre queste domande attendono ancora risposta, tra le scoperte recenti più incoraggianti vi è quella di un certo numero di nuovi fattori di crescita che possono essere di sostegno per la sopravvivenza e il funzionamento delle cellule cerebrali e di vari tipi di cellule staminali e progenitrici teoricamente utili per ripristinare le cellule danneggiate o perse.

La varietà e l'ampiezza dei diversi campi della ricerca di base sulla SM sottolineano l'importanza di affrontare questa malattia da diversi punti di vista. Molte sono le difficoltà, ma si fanno strada anche concrete opportunità di progresso per trattamenti che potrebbero arrestare o riparare i danni delle persone con SM, e magari un giorno prevenirla nelle persone a rischio. È importante notare che mentre la ricerca può essere suddivisa in diversi campi, come visto sopra, tra gli scienziati e i medici c'è la consapevolezza sempre più forte della necessità di uno sforzo coordinato.

Sono sempre più numerosi i congressi scientifici e i simposi di ricerca ideati per riunire gli esperti e i ricercatori di tutte i campi, dalla genetica all'epidemiologia, la neuroimmunologia e la neurobiologia. Favorire queste entusiasmanti interazioni, ma anche condividere conoscenze, prospettive e tecniche, è utile per ottenere successi rapidi e importanti, così come per migliorare la vita delle persone con SM e delle loro famiglie.

# La ricerca qualitativa

Deborah Payne, BA, MA, PhD, RN,  
Direttore del Centre for Midwifery and  
Women's Health Research, Faculty of Health  
and Environmental Sciences, AUT University,  
Auckland, Nuova Zelanda

## Che cos'è la ricerca qualitativa?

Per ricerca qualitativa s'intende la ricerca che tenta di tradurre i significati, le interpretazioni e le descrizioni che le persone danno a un particolare fenomeno o evento come la SM. La ricerca qualitativa fornisce uno sguardo dall'interno di esperienze di SM, così da fornire una raccolta significativa di punti di vista. La ricerca qualitativa può essere utile quando un argomento è poco noto; i ricercatori raccolgono informazioni per produrre nuove conoscenze che possono contribuire a costruire un quadro teorico. Può essere usata anche per mettere alla prova scoperte ottenute con metodi quantitativi o come complementare a un progetto di ricerca quantitativa così da rendere più chiare e utili le scoperte. Può portare a galla le voci nascoste e i temi meno evidenti del sistema sanitario per le persone con SM e le loro famiglie.

## Qualitativo e quantitativo a confronto

Come notano diversi autori, la definizione di ricerca qualitativa spesso si basa sul confronto con quella quantitativa. La ricerca quantitativa tende a individuare differenze significative tra i partecipanti o i soggetti sulla base della tipologia di dati raccolti e sulla loro analisi, mentre la ricerca qualitativa riconosce la ricchezza dell'esperienza personale e delle singole visioni. I dati in questo caso sono le descrizioni, le risposte o le prospettive delle persone. Le parole non sono convertite in numeri o in percentuali ma sono parte dei risultati. Mentre la ricerca quantitativa si propone di sperimentare e stabilire le relazioni causali tra variabili, in modo che le scoperte possano essere usate per predire e controllare i fenomeni, la ricerca qualitativa ha più a che vedere con la scoperta di nuove

conoscenze sui fenomeni. Non si pone l'obiettivo di prevedere o di dare indicazioni, ma di comprendere. Nella ricerca quantitativa si impone una teoria o una spiegazione ai partecipanti. I ricercatori trasformano un'ipotesi, per esempio sulla SM e la stanchezza, in una serie di dati da misurare e/o in questionari strutturati con risposte chiuse cui i partecipanti devono rispondere. Misure e risposte sono poi analizzate con metodi statistici per confermare o rigettare l'ipotesi.

Al contrario, la ricerca qualitativa si pone l'obiettivo di rispondere a domande come: qual è il significato di stanchezza per le persone che hanno la SM? Sebbene i ricercatori possano utilizzare diverse modalità di raccolta dati, come l'osservazione dei partecipanti, o la raccolta di varie forme di documentazione, uno dei metodi più comuni è l'intervista. Le interviste sono condotte con una modalità semistrutturata, nelle quali sebbene vi siano questioni aperte e specifici argomenti da trattare, permane un certo grado di flessibilità che permette agli intervistati di parlare delle proprie esperienze così come giungono alla mente. I partecipanti possono parlare liberamente con il ricercatore di ciò in cui credono, dei valori, dei punti di vista e delle esperienze. In questo modo non sono limitati come nella ricerca quantitativa a scegliere semplicemente una casellina o a cerchiare un numero da uno a cinque.

Le interviste sono sottoposte a un'analisi che normalmente prevede l'identificazione di temi comuni individuati dai partecipanti. Tuttavia per dare un'interpretazione più profonda e filosofica delle scoperte, i ricercatori possono anche avvalersi di una particolare metodologia, per esempio la fenomenologia, l'analisi del discorso, la narrativa, la *grounded theory* (vedi box a pagina 12). La metodologia scelta dipende dalla domanda posta. Così nell'approccio fenomenologico ci si chiederà qual è il significato o l'esperienza della stanchezza, mentre nell'analisi del discorso ci si porrà il problema di quali discorsi (comunicazioni del pensiero attraverso le parole) si possono fare in relazione alla stanchezza.



*I focus group sono importanti per raccogliere dati nella ricerca qualitativa.*

Un'altra differenza è che nella ricerca qualitativa non si tende ad accomunare le scoperte all'intera popolazione, perché si assume che conoscenze e comportamenti vadano contestualizzati. Tuttavia nell'essere descrittivi e trasparenti sul processo di ricerca e nel mostrare estratti delle interviste, i ricercatori forniscono al pubblico la possibilità di decidere quanto le scoperte siano generalizzabili.

### **Una ricerca affidabile**

Così come nel caso della ricerca quantitativa bisogna fornire garanzie della validità e dell'affidabilità degli studi, anche nella ricerca qualitativa sono necessarie garanzie di rigore nel processo di ricerca. Si seguono linee guida e principi per assicurare che i risultati della ricerca siano credibili.

La ricerca qualitativa, nella sua varietà di metodologie, permette di studiare la SM da diverse angolature e a vari livelli. Può esaminare le relazioni sociali tra i professionisti della cura o tra questi e le persone con SM. Può indagare su come certi discorsi diano forma a

### **Metodologie qualitative:**

**Caso di studio:** si basa sull'indagine approfondita di un singolo individuo o gruppo.

**Analisi del discorso:** indaga sull'uso del linguaggio scritto, parlato e/o dei segni.

**Grounded theory:** genera una teoria a partire da dati raccolti anziché partire da una teoria per raccogliere dati che confermino o rigettino la teoria.

### **Analisi tematica e interpretazione**

**descrittiva:** è un approccio di gestione dei dati che comporta la creazione e l'applicazione di "codici" applicati ai dati.

**Narrativa:** è una storia raccontata da un soggetto che descrive un evento o una sequenza di eventi parlando, scrivendo o con un'altra forma creativa.

**Fenomenologia:** studia l'esperienza consapevole dal punto di vista soggettivo, in prima persona.

### **Metodi di raccolta dati qualitativi:**

**Interviste semi-strutturate:** prevedono una gamma di temi da proporre ma sono flessibili, per far emergere nuove domande durante l'intervista.

**Domande aperte:** sono progettate per le risposte esaustive e significative sulla base dell'esperienza e delle sensazioni del soggetto.

**Focus group:** prevedono che i partecipanti invitati condividano i propri pensieri, le proprie sensazioni, attitudini e idee su un determinato argomento.

decisioni e pratiche relative alla malattia. Può accadere che i ricercatori si pongano l'obiettivo di indagare il significato della SM per i figli di persone con SM.

### **Conclusioni**

La ricerca qualitativa ha le potenzialità per favorire la comprensione della SM: per le persone che vi convivono, le loro famiglie, i loro amici, i loro colleghi, i professionisti della cura e i gruppi di sostegno. Può rendere la SM più visibile nella comunità in generale e tra i decisori politici, che possono migliorare la qualità della cura e l'assistenza disponibile per le persone con SM e le loro famiglie.

# La ricerca riabilitativa

Fary Khan, MD, Principal Fellow,  
Department of Medicine, University  
of Melbourne e The Royal Melbourne  
Hospital, Australia

## Le sfide della ricerca riabilitativa

La riabilitazione è un intervento di tipo complesso che comporta numerose sfide per i tradizionali progetti di ricerca. Al contrario dai semplici interventi farmacologici, la riabilitazione può comprendere diverse componenti, per esempio differenti terapie, indipendenti tra loro, che implicano varie popolazioni e contesti e i cui impatti sono pertanto meno immediati da misurare. I trattamenti di riabilitazione sono sfaccettati e su più livelli e prevedono una revisione organizzativa, interventi individualizzati, nonché particolari attenzioni etiche.

*I dati qualitativi possono fornire prove di come le persone reagiscono e si comportano.*

Quando sono realizzabili, i test controllati e randomizzati sono considerati i più affidabili. Si scelgono casualmente i soggetti che ricevono o non ricevono un trattamento sperimentale di tipo terapeutico, preventivo o diagnostico e sono seguiti per determinarne gli effetti. Tuttavia le richieste metodologiche per test di questo tipo nella riabilitazione possono essere complesse. Per esempio il numero di persone che abbandonano lo studio, nel gruppo di controllo, è spesso elevato, e si possono sollevare considerazioni etiche se il trattamento è rifiutato. È anche difficile tenere i soggetti all'oscuro del loro ruolo dato che la riabilitazione richiede la partecipazione attiva della persona con SM.

A volte questo metodo non è adatto alla riabilitazione e richiede il supporto di approcci qualitativi e quantitativi per contemplare l'intera gamma di esperienze nel contesto della vita reale. La ricerca qualitativa (pagine 11-12) potrebbe essere più indicata per domande

## La ricerca riabilitativa per la SM dovrebbe comprendere:

**Studi controllati randomizzati** Per esempio per verificare l'efficacia della riabilitazione multidisciplinare su un gruppo di persone con SM a confronto con un gruppo che è in lista d'attesa per la riabilitazione.

**Revisioni sistematiche** Per esempio per verificare se la riabilitazione multidisciplinare funziona in diversi contesti.

**Tecniche di ricerca qualitativa per adeguare l'intervento al contesto** Per esempio per costruire il profilo di disabilità delle persone o per comprendere l'impatto della SM su chi fornisce assistenza.

**Analisi dei risultati per cogliere le prospettive personali** Per esempio l'utilizzo dell'International Classification of Functioning, Disability and Health per identificare quadri tipici.

**Studi di coorte o non ciechi per verificare protocolli di intervento** Per esempio l'utilizzo di scale di raggiungimento dei risultati, quando le persone con SM e il personale di cura convengono sugli obiettivi della riabilitazione.

**Valutazione dei risultati per generare dati che determinino la misura dell'effetto** Per esempio valutare l'effetto della riabilitazione sulla vescica per stabilire se vi sia un miglioramento in un gruppo trattato rispetto a uno di controllo.

sulle interazioni umane e su come le persone interpretano le interazioni. In particolare i dati qualitativi possono cogliere meglio il modo in cui le persone reagiscono e si comportano e cosa intendono delle loro esperienze, attitudini e comportamenti. I metodi quantitativi consentono risultati più precisi e ripetibili di solito con metodi standardizzati.

## Approcci alternativi per la raccolta di prove

La persone con SM presentano una vasta gamma di quadri clinici e vari livelli di disabilità e perciò richiedono un approccio individualizzato alla riabilitazione. Nonostante il Consiglio della Ricerca

Medica del Regno Unito per la valutazione di interventi complessi li favorisca, gli studi clinici randomizzati non bastano a rispondere a tutte le domande necessarie. Un approccio alternativo per raccogliere prove è quello di utilizzare studi sulla pratica clinica che permettono di acquisire dati in retrospettiva e in prospettiva senza alterare il corso naturale del trattamento.

### *La SM richiede un approccio individualizzato alla riabilitazione.*

Questa raccolta di dati fornisce ulteriori informazioni sulla natura del servizio offerto, sui risultati della riabilitazione e implicazioni sulla pratica clinica. Inoltre può indicare i migliori modelli di cura per ciascun tipo di SM, l'intensità

della riabilitazione richiesta e una valutazione dei processi di gestione della cura. Di recente questo approccio è stato utilizzato nella popolazione con SM per dosare la riabilitazione necessaria in programmi per degenti e per valutare complessità e richieste di terapia.

Dato che le persone con SM sono molto diverse fra loro, il disaccordo tra medici può essere notevole e alcuni potrebbero non considerare le prospettive personali dei pazienti. Il processo di decisione clinica può essere soggettivo e parziale. Utilizzando solo strumenti standardizzati per valutare lo stato funzionale, si possono avere visioni parziali. Un possibile approccio per risolvere questo problema è l'utilizzo di scale di raggiungimento degli obiettivi per una valutazione dei risultati individualizzata e centrata sulla persona. Questo metodo può essere usato sulle persone con SM per confermare i cambiamenti dopo la riabilitazione e si dimostra essere una risorsa importante rispetto alle misure standardizzate dei risultati significativi per gli individui e le loro famiglie.

### **Possibili soluzioni a specifici aspetti di progettazione degli studi**

In tutti gli studi controllati randomizzati relativi a interventi complessi si hanno particolari aspetti che riguardano la validità interna (quanto le differenze tra il gruppo di studio e il controllo sono reali o casuali) o esterna (quanto i risultati di uno studio sono generalizzabili). La ricerca riabilitativa dovrebbe guardare a questi due problemi con vari approcci metodologici:

- La randomizzazione dovrebbe servire a eliminare errori legati alla scelta dei soggetti. I risultati della scelta dei soggetti dovrebbero essere nascosti. I fattori che potrebbero essere distribuiti in maniera irregolare tra i gruppi studiati, e quindi confondere i risultati, dovrebbero essere individuati prima di stendere il programma. L'assenza di differenze nei dati di base nei diversi gruppi di studio dovrebbe indicare un'adeguata randomizzazione. I gruppi studiati dovrebbero essere confrontabili e le caratteristiche dei partecipanti essere simili.

- Lo studio in doppio cieco dovrebbe eliminare



eventuali errori legati alle aspettative dell'individuo sottoposto allo studio o di chi sta esaminando i risultati.

- Il risultato principale dovrebbe verificare l'ipotesi chiave dello studio, per esempio l'efficacia della riabilitazione per le persone con SM. Gli esiti secondari e le misure intermedie dovrebbero essere utilizzate con moderazione.

- L'analisi dei dati dovrebbe riguardare tutti i partecipanti, con dati completi in tutte le tappe dello studio.

### Nella prospettiva di organizzare i servizi sanitari

Il miglioramento della riabilitazione nel quadro dei servizi sanitari deve essere considerato in

un contesto più ampio. Un approccio, illustrato nella tabella sotto riportata, propone tre livelli per definire un intervento complesso e trovare gli aspetti organizzativi di una cura ottimale. Sebbene questo approccio sia di per sé un modello, i tre livelli sono rilevanti nel migliorare la ricerca sulla SM.

### Conclusioni

La ricerca riabilitativa sulla SM dovrebbe accrescere le conoscenze integrando le prove nella pratica in modo da migliorare i risultati per le persone con SM. La ricerca relativa a importanti questioni cliniche deve essere valutata e tradotta localmente e dovrebbe utilizzare una sintesi delle prove sperimentali, studi individuali, report e innovazioni teoriche e metodologiche.

*Definire un intervento complesso a tre livelli per la ricerca dei servizi sanitari: il caso della riabilitazione per le persone con SM (adattato da Bradley et al., 1999)*

Livelli per definire un intervento			
Aspetto chiave	Livello 1 Teoria e prove	Livello 2 Compiti essenziali e processi	Livello 3 Persone e contesto
1. Individuare le persone	Focalizzare l'attenzione su persone con forme definite di SM	Identificare la disabilità nelle persone con definite forme di SM  Reclutare soggetti per l'intervento	I soggetti sono valutati per la cura in centri specializzati nella disabilità correlata alla SM
2. Fornire il servizio	Mancanza di riabilitazione coordinata e multidisciplinare per la SM  Carenze nella fornitura di cure preventive specialistiche per persone con la SM	Fornire un programma organizzato di riabilitazione per persone con la SM	Limitata assistenza locale per la disabilità legata alla SM
3. Modificare i comportamenti	Auto efficacia  Sviluppo di linee guida	Fornire un piano di gestione individualizzato e autonomo  Fornire una guida per infermieri e medici di base	Gruppo di esperti locale per individuare un'area chiave di cura della SM

# La ricerca su diagnosi e monitoraggio della SM

Georgina Arrambide, MD, e Xavier Montalban, MD, Unità di Neuroimmunologia Clinica, Centro per la Sclerosi Multipla di Catalogna, Ospedale Universitario Vall d'Hebron, Barcellona, Spagna

La SM è una malattia cronica che spesso colpisce persone giovani e che comporta diversi gradi di disabilità nel tempo. Sebbene con qualche controversia, c'è la tendenza a cominciare precocemente i trattamenti della malattia, sulla base del fatto che le misure radiologiche e cliniche effettuate nei primi anni della malattia avranno un impatto sulla sua evoluzione a lungo termine. Per cominciare un trattamento precoce è necessaria una diagnosi accurata.

Per questa ragione gli studi si sono concentrati su persone con sindrome clinicamente isolata, ossia con primi episodi di demielinizzazione simile a quella osservata nella SM, alla ricerca di potenziali marcatori biologici di diagnosi e prognosi. Un marcatore biologico è un dato che può essere misurato oggettivamente come indicatore dei normali processi biologici, dei processi patologici e delle risposte ai trattamenti. Per ora il marcatore più affidabile per la diagnosi e in misura minore per la prognosi della SM sono le neuroimmagini della risonanza magnetica (RM). Un altro dato di valore diagnostico provato è la presenza di bande oligoclonali nel fluido cerebrospinale.

## Neuroimmagini

La ricerca nel campo delle neuroimmagini è stata una delle più attive negli ultimi vent'anni e ha probabilmente modificato la nostra visione della malattia stessa. Il cambiamento più significativo nella

diagnosi della SM è venuto con l'introduzione dei "criteri McDonald", poiché rispetto ai criteri precedenti per diagnosticare la SM non è più necessario attendere un secondo attacco, che potrebbe richiedere anni. L'introduzione dei parametri di RM ha permesso una diagnosi precoce, quindi se all'esame RM si individuano caratteristiche lesioni disseminate nello spazio o nel tempo è possibile diagnosticare la SM a persone con sindrome clinicamente isolata. Nel primo caso si individuano lesioni in diversi siti del sistema nervoso centrale. Nel secondo caso bisogna individuare, con una seconda risonanza, la presenza di nuove lesioni rispetto a un esame precedente o a una lesione asintomatica con aumento di gadolinio (una lesione che si manifesta nell'RM, ma che apparentemente non produce sintomi specifici).

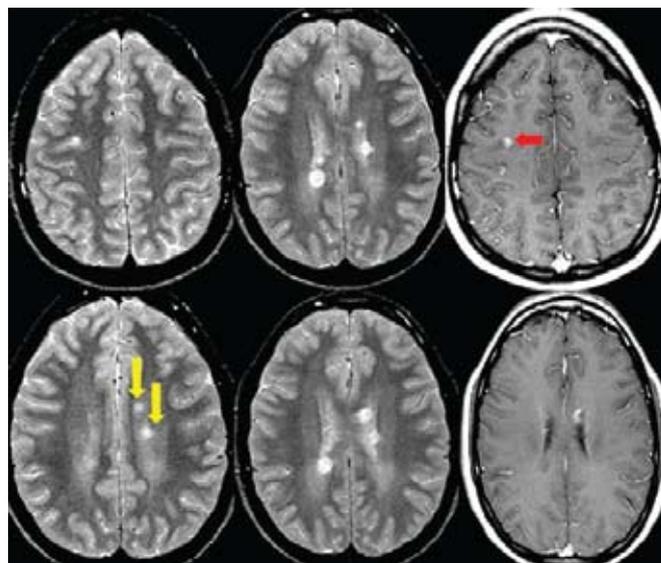


Immagine per gentile concessione del Dr. Alex Rovira

*MRI dell'encefalo: si notano la disseminazione spaziale e temporale. L'MRI base (in alto) mostra lesioni nelle aree profonde e superficiali, mentre le scansioni successive (in basso) evidenziano nuove lesioni (freccie gialle). La freccia rossa indica una lesione con aumento di gadolinio.*

Quando in una lesione si presenta un aumento del contrasto, significa che la barriera che separa il sistema nervoso centrale dal resto del corpo si è interrotta, i componenti del sistema immunitario possono penetrare nel sistema nervoso centrale determinando infiammazione e attività della malattia.

Sono stati proposti anche altri criteri di RM. Poiché sono ancora richieste due scansioni per dimostrare una disseminazione temporale, un gruppo di studio ha recentemente proposto di considerare come dato specifico per predire la conversione a SM in persone con sindrome clinicamente isolata la singola risonanza magnetica che mostri disseminazione spaziale e contemporanee lesioni con aumento e senza aumento di gadolinio. In questo stadio c'è però la probabilità di diagnosi sbagliate, specialmente in alcuni gruppi, tra cui i bambini. Dunque la nuova proposta attende ulteriori valutazioni. L'RM è stato usato anche per valutare la risposta ai trattamenti. Uno studio recente ha dimostrato che la combinazione di attività clinica della malattia e la presenza di nuove lesioni attive all'RM è utile per identificare chi non pare rispondere ai trattamenti. Sul fronte della disabilità, è rilevante la localizzazione delle lesioni. La scoperta di lesioni nel midollo allungato, nel cervelletto o nel midollo spinale può aiutare a identificare gli individui che sono a maggior rischio di disabilità.

Esistono anche studi non convenzionali, che utilizzano speciali tecniche non disponibili ovunque, che hanno dimostrato l'utilità di misurare l'atrofia in relazione all'attività della malattia e alla risposta al trattamento. Tali studi hanno mostrato che il danno tissutale irreversibile può essere già identificato in persone con sindrome clinicamente isolata. Inoltre i pazienti con questa sindrome e con un maggior numero di lesioni sono più inclini a sviluppare disabilità sul lungo periodo.

### **Bande oligoclonali**

Uno dei meccanismi immunologici della SM è la presenza di anticorpi prodotti da poche linee cellulari durante l'infiammazione. Ogni linea cellulare produce una specifica immunoglobulina e quando queste sono misurate, ciascuna si mostra come una singola banda, da cui deriva il nome bande oligoclonali. Queste

rappresentano anticorpi prodotti nel sistema nervoso centrale e sono state incluse nei criteri McDonald. La presenza di queste bande è un fattore indipendente di sviluppo della SM in persone con sindrome clinicamente isolata (CIS). Inoltre, la combinazione di almeno due lesioni del tipo SM individuate all'RM con la presenza di bande oligoclonali è un metodo alternativo usato per dimostrare la disseminazione spaziale negli attuali criteri diagnostici.

Un gruppo di ricerca ha anche studiato un particolare sottotipo di immunoglobulina presente nelle bande, detta IgM, mostrando che la probabilità di conversione a SM un anno dopo il primo attacco in pazienti con sindrome clinicamente isolata è molto alta. Hanno osservato che questo sottotipo permette di prevedere la progressione della disabilità ed è correlato al numero di lesioni. Queste osservazioni devono ancora essere confermate in ulteriori studi.

### **Altri marcatori biologici**

Nonostante queste scoperte, la SM resta una malattia imprevedibile, perciò si studiano nuovi marcatori biologici della conversione a SM, della progressione della malattia e della risposta ai trattamenti. Lo scopo è trovare marcatori più affidabili, meno costosi e più facili da valutare di quelli attuali. Con l'avvento di nuove tecniche, si indaga su diverse proteine che potrebbero essere dosate nel siero o nel fluido cerebrospinale. È importante notare, tuttavia, che nessuna si è per ora dimostrata superiore all'RM o alle bande oligoclonali e che la loro utilità clinica deve ancora essere chiarita.

### **Conclusioni**

La ricerca di nuovi marcatori biologici per diagnosticare e monitorare la SM è promettente e in continua evoluzione. L'RM e le bande oligoclonali sono i principali marcatori cui i neurologi si affidano per valutare una sindrome clinicamente isolata. L'RM è utile anche per monitorare i trattamenti. È importante ricordare che i processi patologici non sono uniformemente presenti e ciò determina un'eterogeneità di decorso clinico e di risposta a varie terapie. Infine, il processo decisionale dovrebbe coinvolgere sia la persona con SM sia il neurologo, sulla base delle evidenze e del caso individuale.

# Comprendere i risultati della ricerca

Maria Pia Sormani, Dipartimento di Scienze della Salute - DISSAL, Genova

La medicina moderna si basa sulle evidenze: questo significa che la valutazione di rischi e benefici per trattamenti e test diagnostici dipende dalle prove ottenute con il metodo scientifico. Nello sviluppo di farmaci l'esperimento scientifico consiste nello studio clinico, uno studio scientifico su esseri umani che seguono un protocollo definito.

## Gli studi controllati randomizzati

Quando le ricerche di laboratorio suggeriscono un nuovo farmaco o una nuova procedura, i ricercatori sviluppano un progetto per uno studio clinico. Gli studi migliori sono quelli controllati, nei quali un gruppo di persone trattato con il nuovo intervento medico è messo a confronto con un gruppo di controllo, trattato con le procedure standardizzate per quella particolare malattia. La

decisione di assegnare una persona al gruppo sperimentale o di controllo è affidata al caso. La randomizzazione è un processo che assegna casualmente le persone oggetto di studio a uno dei due gruppi. L'obiettivo della randomizzazione è produrre gruppi confrontabili in termini di caratteristiche generali dei partecipanti per evitare errori di selezione, differenze sistematiche tra i due gruppi influenzate dalla prognosi e dalla capacità di rispondere al trattamento. Perciò il metodo più affidabile e imparziale per valutare gli interventi medici efficaci è quello degli studi controllati randomizzati, il nucleo della ricerca medica sperimentale.

## L'esito primario

Il risultato di uno studio clinico è il confronto dell'evoluzione della malattia nei due gruppi randomizzati (sperimentale e di controllo). L'esito primario di uno studio è la variabile misurata alla fine dello studio che quantifica l'evoluzione della malattia.

Quando si programma uno studio si possono scegliere diversi parametri in funzione degli scopi scientifici o clinici. Per esempio nel caso della SM l'esito primario di uno studio può essere il numero totale di lesioni contabili all'RM che le persone sviluppano nel corso dello studio. In questo caso il risultato principale dello studio sarà il confronto tra il numero medio di lesioni nei due gruppi per valutare se il trattamento ne riduce la comparsa. In altri casi l'esito primario può essere il numero di attacchi riportati nel corso dello studio, in tal caso il risultato principale dello studio sarà il confronto tra il numero di attacchi nei due gruppi, per verificare se è minore nel gruppo trattato.



Infine lo studio può avere un parametro di disabilità, per esempio il confronto tra il numero di individui con disabilità nei due gruppi.

L'esito, l'obiettivo dello studio, è strettamente connesso con la fase della ricerca clinica. Come visto nell'articolo introduttivo di questo numero di *MS in focus* (pagina 3), gli studi di fase I sono quelli che valutano la sicurezza e la tollerabilità di un nuovo farmaco. Possono essere non controllati e non in cieco oppure piccoli studi controllati. Solitamente si comincia con una terapia sperimentale a basso dosaggio su una piccola coorte di soggetti. I soggetti possono essere volontari sani, malati con poche o limitate opzioni terapeutiche (nella SM, per esempio, persone con la forma primaria progressiva) o persone con malattie simili, per esempio altre malattie autoimmuni. Successivamente si aumenta il dosaggio all'interno dello stesso gruppo o in un gruppo indipendente finché non si raggiunge un certo esito o finché non si osservano eventi avversi. Spesso si fanno indagini farmacocinetiche (la farmacocinetica è il campo della farmacologia che studia il modo in cui i farmaci sono assunti, si muovono e sono eliminati) dopo dosaggi singoli e multipli per comprendere il metabolismo dei farmaci.

Gli studi di fase II sono anche detti studi di effetto del trattamento iniziale, poiché hanno l'obiettivo di valutare se il nuovo farmaco abbia qualche attività; dunque l'esito primario di questi studi è un marcatore strumentale o di laboratorio capace di segnalare l'azione del farmaco. Uno studio di fase II valuta l'efficacia del nuovo farmaco, ossia è progettato per comprendere se il trattamento può migliorare la qualità della vita o prolungarla (per le malattie letali). Nella SM gli studi di fase II hanno parametri legati alla qualità della vita dei soggetti, tipicamente il numero di attacchi e il rischio di progressione della disabilità.

### Misure dell'effetto del trattamento

Una volta stabilito e definito l'esito, bisogna decidere una misura dell'effetto del trattamento per quantificare l'efficacia del trattamento stesso.

Le stime dell'effetto del trattamento possono essere raggruppate in due categorie principali: misure assolute e relative. Per comprenderne il significato, può essere utile considerare l'esempio dei cinque importanti studi clinici controllati con placebo che hanno portato alla registrazione per la SM di natalizumab, interferone beta-1a (intramuscolare e sottocutaneo), glatiramer acetato e interferone beta-1b come mostrato in tabella (pagina 20)

La riduzione assoluta del rischio (in inglese *Absolute Risk Reduction*, ARR) è la misura assoluta dell'effetto del trattamento: rappresenta semplicemente la differenza tra il tasso di ricadute nel gruppo di controllo e nel gruppo trattato. Il vantaggio della misura dell'effetto con questo metodo è che è facile da calcolare e da interpretare, e fornisce un chiaro indice sia del rischio conseguente a nessun trattamento sia della riduzione del rischio a seguito del trattamento. Il principale limite di questo metodo è che dipende fortemente dal valore del gruppo di riferimento: se il tasso di ricadute o di progressione è basso nel gruppo di riferimento anche la riduzione assoluta del rischio deve essere bassa.

Il numero degli individui da trattare (in inglese *Number Needed to Treat*, NNT) è una seconda misura assoluta dell'effetto del trattamento: è definita numericamente come il reciproco di ARR e può essere considerata come il numero di persone da trattare con un farmaco per prevenire un evento negativo (per esempio una ricaduta o la progressione) rispetto al gruppo di controllo. A titolo d'esempio, nello studio su natalizumab (prima colonna), la riduzione annua del rischio dopo due anni di trattamento era 0,50 ricadute/persona/anno; pertanto NNT è  $1/0,50=2$ . Questo mostra che, in media, ogni due individui trattati con natalizumab per due anni si previene una ricaduta.

Le misure relative - il rischio relativo e la riduzione del rischio relativa - sono le misure più diffuse per quantificare l'effetto del trattamento. Il rischio relativo di ricadute è espresso in termini di rapporto del tasso di ricadute nel trattamento e

nel gruppo di controllo. In modo simile, la riduzione del rischio relativo è calcolata effettuando 1 meno il rischio relativo. Questi due valori sono facili da calcolare e da interpretare e si trovano nei software statistici standard. Queste misure relative sono anche meno dipendenti dal tasso di eventi per un parametro misurato nel gruppo placebo e, contrariamente ad ARR, forniscono una singola stima dell'effetto del trattamento che rimane stabile nelle diverse popolazioni con SM con diverso rischio base.

Bisogna ricordare che è molto difficile confrontare i risultati di studi clinici diversi e che questi confronti possono portare a conclusioni distinte seconda di come sono presentati. Per esempio, l'effetto del natalizumab non sembra molto diverso

da quello dell'interferone beta-1a (alto dosaggio) se si considera la differenza assoluta dei tassi di ricaduta: la diminuzione assoluta del tasso di ricadute è 0,05 e 0,043 per i soggetti trattati rispettivamente con natalizumab e interferone beta-1a. Se invece si considera la riduzione relativa, l'effetto del natalizumab è doppio rispetto a quello dell'interferone beta-1a (riduzione del tasso di ricaduta del 68 contro il 34 per cento).

### Conclusioni

Per avere un quadro completo dei risultati di uno studio clinico è importante saper distinguere tra misure assolute e relative; il confronto dei risultati di studi diversi può essere problematico e deve sempre considerare tutti i metodi utilizzati per esprimere i risultati del trattamento.

*Tasso di ricadute annuo misurato su due anni nei cinque importanti studi clinici controllati con placebo e diverse misure degli effetti del trattamento.*

Studio	Natalizumab	Interferone Beta-1a (30 microgrammi)	Glatiramer Acetato	Interferone Beta-1a (22 microgrammi)	Interferone Beta-1a (44 microgrammi)	Interferone Beta-1b (250 microgrammi)
Frequenza	n/a	Settimanale	Giornaliera	Trisettimanale	Trisettimanale	Giornaliera
Tasso annuale di ricadute su due anni - placebo	0.73	0.90	0.84	1.28	1.28	1.27
Tasso annuale di ricadute su due anni - farmaco	0.23	0.61	0.59	0.91	0.87	0.84
Riduzione assoluta del rischio (ARR)	0.50	0.29	0.25	0.37	0.41	0.43
Numero degli individui da trattare (NNT)	2	4	4	3	3	3
Riduzione del rischio	0.32	0.68	0.70	0.71	0.68	0.66
Riduzione del rischio relativa	0.68	0.32	0.30	0.29	0.32	0.34
Referenza	Polman, O'Connor et al. 2006	Jacobs, Cookfair et al. 1996	Johnson, Brooks et al. 1995	"The PRISMS Study Group" 1998	"The PRISMS Study Group" 1998	"The IFNB Multiple Sclerosis Study Group" 1993

# Domande e risposte

A cura di Pablo Villoslada, Neurologo, Clinica Ospedaliera di Barcellona, Spagna

**D. Vorrei partecipare a uno studio clinico per un nuovo trattamento. Come posso trovare uno studio di buona qualità?**

**R.** Se sei seguito da un neurologo affiliato a un centro o a una clinica specialistica per la SM, la prima possibilità è rivolgerti al tuo medico o al coordinatore clinico del centro per la SM. Molti centri sono coinvolti in studi su nuovi farmaci e ti possono aggiornare sulle opportunità migliori per il tuo caso.

Se non frequenti una clinica o un centro per la SM, il tuo medico di base potrebbe aiutarti a trovare le informazioni sugli studi nella tua area. Altrimenti può essere l'associazione per la SM a fornirti le informazioni che cerchi.

Puoi anche visitare i siti web di altre organizzazioni della SM, tra cui quello della MSIF ([www.msif.org/en/research/index.html](http://www.msif.org/en/research/index.html)) o quello dell'Associazione Nazionale Statunitense per la SM ([www.nationalmssociety.org/research/clinical-trials/index.aspx](http://www.nationalmssociety.org/research/clinical-trials/index.aspx)) che riportano informazioni sulle nuove terapie oggetto di studio. Quest'ultimo riporta un elenco di tutte le nuove terapie in corso di sviluppo.

Il sito ufficiale per gli studi clinici di qualunque tipo è [www.clinicaltrials.gov/](http://www.clinicaltrials.gov/). È gestito dal governo degli Stati Uniti e ha l'incarico di registrare qualsiasi studio clinico. Si possono trovare gli studi in base a un particolare farmaco o a un centro, ecc. Si può contattare un coordinatore chiedendo informazioni sui centri del proprio Paese che partecipano a uno studio interessante. Una recensione di questo sito si trova a pagina 27.

**D. Leggo sempre le ultime notizie sulla ricerca, ma trovo molto poco sulla mia forma di SM, la primaria progressiva. Perché?**

**R.** Negli ultimi anni le conoscenze sugli aspetti infiammatori della SM sono aumentate in modo significativo e ciò ha portato allo sviluppo di molte

nuove terapie per fermare l'infiammazione. Tuttavia c'è una scarsa comprensione delle basi biologiche della fase progressiva della SM e perciò ci sono poche opportunità di sviluppare nuove terapie per alcuni pazienti, tra cui quelli con forma primaria progressiva. Un'altra difficoltà è legata al fatto che mentre provare l'efficacia di un farmaco nella SM a ricadute è complesso ma possibile utilizzando centinaia di pazienti analizzati per due anni ed esaminati con l'RM monitorando l'efficacia del farmaco, la fase primaria progressiva della SM è molto lenta ed eterogenea e non ci sono buoni marcatori di RM per misurare come evolva nel tempo. Anche due anni sono troppo pochi e questo rende complicato studiare nuovi farmaci per la forma primaria progressiva. Quest'ultimo punto è oggetto di studio grazie al potenziale sviluppo di biomarcatori, di fatto nuovi esami del sangue o nuove tecniche di RM che permettano ai medici di monitorare il corso della malattia e la risposta alla terapia. Nonostante queste difficoltà però c'è un interesse a sviluppare nuove terapie per la SM primaria progressiva e, si spera, si avranno progressi nel prossimo futuro.

**D. È realistico sperare in una cura?**

**R.** Trovare una cura per la SM richiede una comprensione completa delle basi biologiche della malattia e l'identificazione dei fattori predisponenti che possono essere modificati. Ci vorrà del tempo, ma la ricerca si muove in questa direzione.

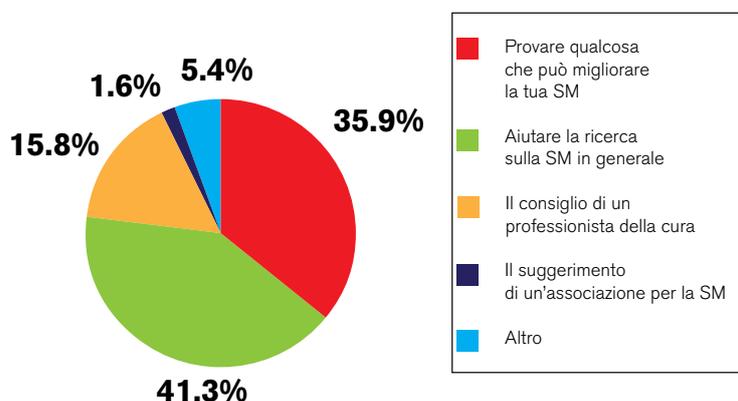
La possibilità più realistica è quella di fermare la SM. Nel caso di molte malattie complesse come il cancro, l'artrite reumatoide e l'AIDS le si controlla in modo efficiente e si può arrestare la disabilità incipiente. Con i nuovi farmaci per la SM, una percentuale significativa di persone si stabilizza per lunghi periodi. La possibilità di diminuire l'incertezza sulla progressione della malattia avrà un impatto significativo sulla qualità della vita delle persone con SM.

# Sondaggio: SM e ricerca

Più di 1.180 persone hanno partecipato al sondaggio online sulla ricerca. Alla richiesta se avevano preso parte a uno studio clinico, la maggioranza (82%) ha risposto di no, il 14% aveva preso parte a uno studio clinico e il 4% a uno studio sulla riabilitazione.

Il 41% di coloro che avevano partecipato a uno studio clinico afferma di averlo fatto per aiutare la ricerca in generale. Un terzo ha partecipato sperando di trovare qualcosa che l'aiutasse personalmente.

**Grafico 1: Principale motivazione a partecipare a uno studio clinico**



La maggioranza (85%) si è sentita adeguatamente informata sugli intenti della ricerca prima di firmare il consenso, ma più di metà (52%) di coloro che hanno partecipato a uno studio dichiara che il ricercatore non ha condiviso i risultati.

Alla domanda se la partecipazione abbia aiutato la loro malattia, il 53% ha detto di sì, il 47% no. A coloro che hanno risposto di sì è stato chiesto come. Alcuni hanno risposto che ha migliorato i sintomi o ha ridotto la gravità delle ricadute. Tra le altre risposte interessanti citiamo:

*"Mi ha fornito maggiori informazioni sul decorso della mia malattia e sui modi per gestire lo stress."*

*"Mi ha permesso di conoscere e accettare l'importanza dell'esercizio."*

*"Mi ha dato la sensazione di non essere solo."*

*"Ho sviluppato una miglior comprensione degli effetti della SM sulle capacità cognitive."*

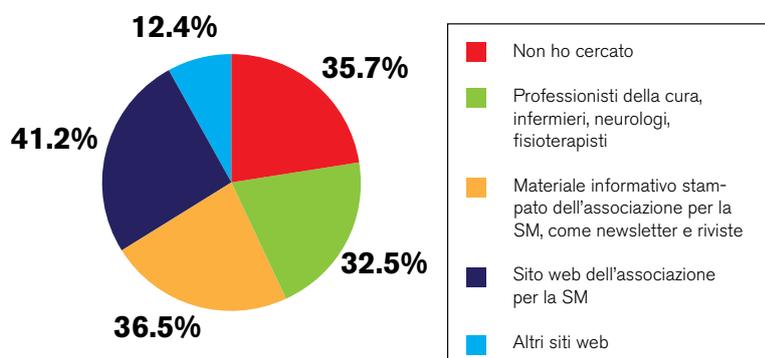
La principale ragione per non aver partecipato a uno studio clinico o di riabilitazione sono "le scarse o nulle opportunità di partecipazione nel proprio Paese o sufficientemente vicino a dove si vive" (30%). Altre ragioni possono essere dedotte dal grafico 2.

**Grafico 2: Ragioni per le quali non si è preso parte a uno studio clinico**



Ai partecipanti è stato chiesto se ritenevano facile reperire informazioni sulle possibilità di prendere parte agli studi clinici: il 26% ha risposto di sì, il 39% di no e il 35% non aveva verificato. Alla richiesta su dove avessero cercato, il 41% ha indicato il sito web della propria associazione per la SM ma altre fonti sono risultate ugualmente utili (grafico 3).

**Grafico 3: Dove hai cercato informazioni sugli studi clinici**



## Priorità della ricerca

Ai partecipanti è stato chiesto quali ritenevano essere le tre priorità della ricerca sulla SM. Le tre opzioni che hanno riscosso più successo sono: trovare una cura (72%), nuovi farmaci o terapie (60%) e individuare le cause della SM (58%).

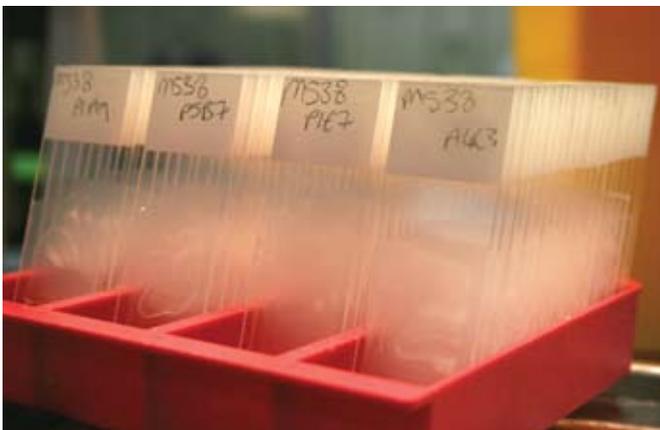
# Banche di cervelli per la scienza

Djordje Gveric, PhD e Richard Reynolds, PhD, MS Society Tissue Bank, Center for the Neuroscience, Imperial College London, UK

## Perché servono banche di encefali?

L'encefalo è l'organo più complesso del corpo e ciascuna delle sue parti è vitale per il nostro normale funzionamento e benessere. Sebbene si possa studiare un encefalo in vivo con numerose tecniche quali la risonanza magnetica (RM), è raro che gli scienziati possano studiare direttamente il tessuto cerebrale. La chirurgia e le biopsie forniscono piccoli quantitativi di materiale, utilizzato principalmente per la diagnosi.

Negli ultimi vent'anni si è osservata la necessità crescente di avere accesso a specifiche aree encefaliche in modo da individuare i diversi meccanismi patologici nelle varie condizioni neurologiche. Ciò ha dato l'impulso a una sistematica raccolta e conservazione di encefali umani post-mortem, portando alla nascita di vere proprie banche moderne. L'utilizzo di tessuti umani dell'encefalo post-mortem è già stato utile per comprendere la patologia di disturbi neurodegenerativi, come Alzheimer e Parkinson, e per sviluppare nuovi trattamenti.



*Le banche di encefali si occupano di raccogliere e conservare encefali umani post-mortem per scopi di ricerca.*

Per la SM questo approccio ha portato allo sviluppo di alcuni trattamenti più recenti, per esempio il natalizumab, e sta contribuendo a trovare risposte su questioni quali la casualità di comparsa delle lesioni o la relazione tra localizzazione delle lesioni e livello di disabilità.

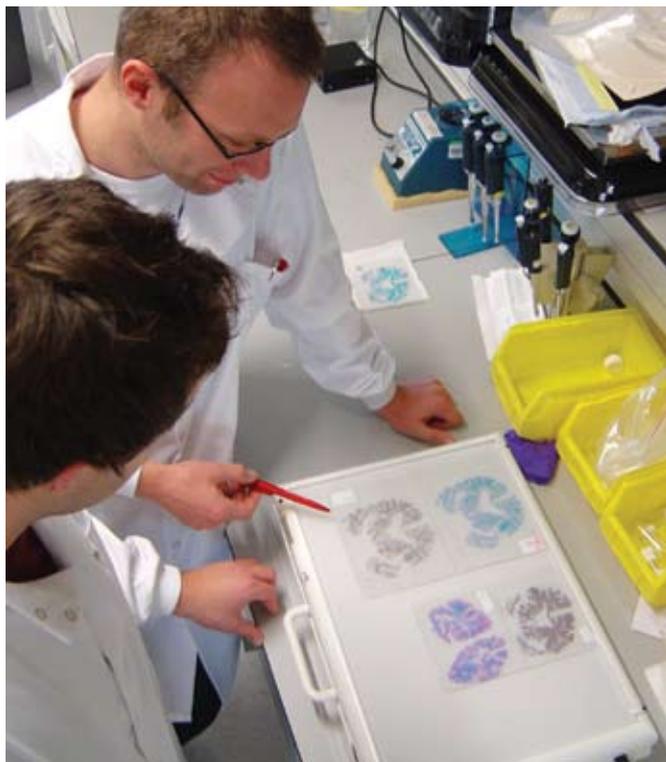
## Fonti per la ricerca

Negli anni gli scienziati hanno migliorato la loro conoscenza della SM utilizzando vari approcci sperimentali, dallo studio di cellule e proteine isolate all'uso di modelli animali di SM. Qualsiasi sia il metodo utilizzato, a un certo punto gli scienziati devono riportare le scoperte al tessuto umano per essere certi delle proprie conclusioni. Questo approccio di conferma e traduzione rappresenta il processo più importante della scienza moderna e accelera il passaggio delle soluzioni scientifiche dal laboratorio agli individui.

## Banca dei Tessuti dell'associazione per la SM

Questa fonte mondiale di tessuti encefalici e del midollo spinale è una delle poche banche di encefali che sostiene in modo specifico gli sforzi scientifici per trovare migliori cure e trattamenti per la SM. La banca dei tessuti fa parte dell'Imperial College di Londra dal 1998. Uno degli obiettivi principali di questa banca è la disponibilità di tessuti encefalici e del midollo spinale di alta qualità per gruppi di ricerca che indagano diversi aspetti della SM.

La banca di tessuti funziona anche da ente coordinatore tra donatori di tessuti, comunità scientifica, professionisti della cura e organizzazioni di beneficenza in sostegno della ricerca sulla SM. Tutte le attività sono regolate da precise linee guida etiche e leggi, come l'Atto sui Tessuti Umani. Ad oggi sono stati raccolti più di 500 encefali e midolli spinali umani, a ciascuno dei quali corrispondono circa 250 campioni. Un'elevata percentuale di questi campioni è già stata utilizzata in più di 200 studi di ricerca le cui scoperte sperimentali hanno cambiato la nostra visione della SM e aperto nuove vie di trattamento.



### **Donare tessuti è fondamentale per la ricerca**

La donazione di tessuti per la ricerca è un'eredità duratura e le banche di tessuti esistono solo grazie alla lungimiranza e alla generosità di persone che hanno acconsentito alla donazione dei propri organi. La Banca dei Tessuti dell'associazione inglese per la SM ha un quadro di donatori esteso a tutto il Regno Unito, comprendente più di 5.000 potenziali donatori con e senza SM. L'intero quadro è uno spaccato del mondo reale e raccoglie un sufficiente numero di casi diversi di SM.

Per raccogliere e conservare i tessuti il più velocemente possibile dopo la morte del donatore, meglio se entro 12-24 ore, la banca è organizzata in modo simile alle unità di trapianto organi con coordinatori reperibili 24 ore al giorno, 365 giorni l'anno. La qualità del tessuto raccolto è garantita da un esame neuropatologico generale dei tessuti e dalla storia clinica dell'individuo, seguita dalla produzione di un fascicolo dettagliato per ciascun caso. Il fascicolo e i dati clinici raccolti sono a disposizione dei ricercatori e accompagnano ciascun campione di tessuto fornito a un progetto di ricerca. La richiesta di tessuti encefalici continua ad aumentare man mano che gli scienziati scoprono nuovi modi per capire cosa non funziona nella SM. Non è solo questione di

consumo di grandi quantità di tessuto encefalico per gli esperimenti scientifici, ma anche una questione legata alla necessità di studiare grandi quantitativi di campioni diversi, grazie ai recenti progressi in campo genetico.

L'encefalo è una struttura di grandi dimensioni, ma i cambiamenti patologici sono spesso confinati in una regione molto specifica che può essere estremamente piccola. Inoltre l'encefalo di una persona con SM ha un numero limitato di lesioni, diverse per dimensioni e distribuzione da caso a caso. Queste sono solo alcune delle ragioni per cui abbiamo bisogno di un continuo flusso di tessuti nella nostra banca.

La politica "accesso aperto" della banca dei tessuti fa in modo che non vi siano gruppi di ricerca esclusi dall'accesso ai tessuti. Le garanzie scientifiche, etiche e legali delle richieste sono esaminate con cura da un organo indipendente che comprende scienziati esperti di SM, neuropatologi e persone con SM. Tutte le richieste ricevono uguale trattamento indipendentemente dal fatto che provengano da accademici o dall'industria, da un programma di ricerca affermato o da un piccolo studio pilota.

La costruzione di banche di encefali è un'importante infrastruttura della scienza e si sta rapidamente affermando come disciplina scientifica autonoma alla ricerca di nuovi modi per conservare i tessuti encefalici umani e per sviluppare nuovi utilizzi delle proprie raccolte. Con la conservazione di archivi di tessuti e dati, gli scienziati del futuro potranno effettuare studi retrospettivi sull'influenza dell'ambiente, degli stili di vita o dei numerosi farmaci. Ancora più importante è il fatto che la costruzione di banche è una garanzia di qualità per gli scienziati e incoraggia l'utilizzo di tessuti umani nella ricerca sulle cause e i trattamenti di malattie riguardanti l'encefalo. Con un impegno congiunto sarà possibile comporre il puzzle della SM.

Chiunque sia interessato alle banche di encefali e al loro lavoro può contattare la propria associazione per la SM, il proprio neurologo o infermiere per sapere se esiste una banca nel proprio Paese.

# Programmi di ricerca MSIF

## Gruppo di Studio Internazionale sulla SM Pediatrica

La MSIF stimola e facilita la cooperazione internazionale e la collaborazione scientifica attraverso numerosi importanti programmi.

I bambini sono solo il 2-5% della popolazione con SM. A causa dei piccoli numeri c'è una carenza di studi di ricerca e i trattamenti non sono stati testati e approvati in modo sistematico per i bambini. La MSIF ha un ruolo chiave nel facilitare il lavoro del Gruppo di Studio Internazionale sulla SM Pediatrica ([www.ipmssg.org](http://www.ipmssg.org)), un gruppo di 150 neurologi pediatrici, scienziati e professionisti il cui obiettivo è ottimizzare la cura, la conoscenza e la ricerca sulla SM infantile in tutto il mondo.

Il gruppo ha identificato due progetti di ricerca principali: lo sviluppo di una banca di dati clinici e uno studio internazionale su fattori ambientali e SM nei bambini. Questo studio durerà due anni e riguarderà, in diversi Paesi, 800 bambini con un primo evento di demielinizzazione, per indagare la relazione tra fattori di rischio ambientale (quali la carenza di vitamina D, la risposta a infezioni e inquinanti) e il rischio di sviluppare la SM.

L'emergere di numerosi nuovi farmaci e la mancanza di una popolazione pediatrica sufficientemente ampia per gli studi, impongono maggiore attenzione per assicurare sicurezza e efficacia agli studi ed evitare ritardi nell'approvazione di nuovi farmaci potenzialmente utili. Nel settembre 2010 la MSIF ha organizzato un congresso per redigere una dichiarazione globale condivisa relativa alle attuali conoscenze sui trattamenti per la SM pediatrica e le raccomandazioni per gli studi clinici del futuro. Questa dichiarazione sarà una fonte d'informazione e una guida per clinici, compagnie farmaceutiche e agenzie di regolamentazione come la Food and Drug Administration degli USA e l'Agenzia Europea del Farmaco.

## Coordinamento della ricerca

Nel 2009 la MSIF ha organizzato un Congresso di Coordinamento della Ricerca che ha visto riunirsi alcuni protagonisti della comunità medica e scientifica globale per esaminare la ricerca sulla SM e stabilire le priorità della ricerca, anticipare e preparare nuove sfide, tendenze e opportunità. Il gruppo ha identificato nove aree prioritarie della ricerca attuale e sei priorità emergenti per il futuro.

### Attuali:

- neuroprotezione e riparazione
- terapia con cellule staminali
- genetica
- immunopatologia della SM
- fattori ambientali
- registro dei pazienti
- studi clinici
- SM pediatrica
- riduzione dei sintomi, riabilitazione, cure palliative

### Future:

- fattori ambientali (tra cui vitamina D)
- patologia-gliosi (riparazione), danno assonico/coinvolgimento di materia grigia
- biomarcatori - RM, fluido cerebrospinale e sangue
- nuovi trattamenti (tra cui terapia con cellule staminali)
- studi longitudinali di gruppi a rischio per la SM - ricerca di fattori di rischio e di variabili ambientali
- progressione - fattori di rischio e meccanismi

## Assegni di ricerca e borse di studio

Le borse di studio McDonald della MSIF ([www.msif.org/mcdonald](http://www.msif.org/mcdonald)) permettono a giovani ricercatori di talento provenienti da Paesi emergenti di condurre progetti di ricerca biennali in un centro di eccellenza per la SM. Offriamo anche assegni Du Pré ([www.msif.org/dupre](http://www.msif.org/dupre)) ai ricercatori che vogliono recarsi in affermati centri di ricerca sulla SM per visite brevi.

# Intervista a Paola Zarin

Responsabile per la ricerca scientifica, Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM), Genova



## Quali sono le priorità della ricerca della Associazione Italiana Sclerosi Multipla?

Abbiamo due principali obiettivi: per il domani, un modo libero dalla SM, per l'oggi, un mondo libero dal timore per la SM. Il successo di questi obiettivi è nelle mani degli scienziati. Le persone con le forme più avanzate di SM e coloro

che affrontano sintomi che affliggono la qualità della vita cercano oggi speranza nella ricerca scientifica per poter vivere una vita al pieno delle sue potenzialità.

## L'Associazione come decide di destinare i fondi alle varie aree?

Al momento i finanziamenti esterni (quelli assegnati a ricercatori che non fanno parte direttamente dell'Associazione) sono attribuiti attraverso un bando annuale per le proposte. Le proposte sono soggette a un rigoroso processo di peer review seguito da una valutazione del Comitato Scientifico dell'Associazione.

Negli ultimi tre anni il processo di peer review ha portato a rendere prioritari progetti in area genetica, neuroimmunologica e di ricerca sulle cellule staminali. Sebbene il panorama delle ricerche esterne dell'Associazione copra attualmente le principali aree di ricerca, con il nostro piano strategico 2011-2013 abbiamo intenzione di rafforzare la cosiddetta ricerca traslazionale, in grado di tradurre la ricerca di base in miglioramenti clinici tramite progetti speciali e bandi specifici a tema.

## Quali sono le diverse fasi della ricerca in cui l'Associazione investe?

L'Associazione promuove e finanzia la ricerca d'eccellenza attraverso i suoi bandi annuali. Inoltre per promuovere la traduzione della ricerca di base in reali benefici per le persone con SM, la società promuove bandi per speciali progetti nelle seguenti aree:

- ricerca preclinica per valutare nuove potenziali molecole neuroprotettive (p.e. Programma Fast Forward)
- ricerca per migliorare la diagnosi della malattia (p.e. centri di ricerca in MRI)
- ricerca clinica per validare terapie sintomatiche e alteranti la malattia (p.e. ricerca sulle cellule staminali, Centro Neurologico di Terapie Sperimentali - programma CENTERS)
- ricerca clinica per confermare nuove ipotesi terapeutiche emergenti

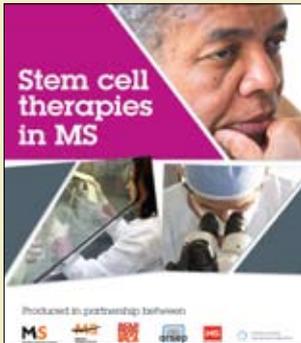
Inoltre l'Unità di Ricerca Riabilitativa, un centro di eccellenza di ricerca socio-sanitaria, svolge la ricerca interna sulla riabilitazione, all'interno del nostro dipartimento dei Servizi Sociali e Sanitari.

Negli ultimi 20 anni l'Associazione ha investito 27 milioni di euro nella ricerca sulla SM. Nel 2009 sono stati finanziati 36 progetti di ricerca, 8 borse di studio e 5 progetti speciali. Negli ultimi tre anni i progetti di ricerca hanno prodotto 233 articoli scientifici originali in riviste internazionali sottoposte a peer review.

## Quali sono gli aspetti principali della ricerca attuale per l'Associazione?

- Speciali progetti di ricerca sulle cellule staminali in collaborazione con altre organizzazioni.
- Identificare nuovi trattamenti abbastanza velocemente e a basso costo attraverso studi clinici no-profit o trattamenti già approvati per altre malattie.
- Studiare la validità dell'ipotesi d'insufficienza venosa cerebrospinale cronica per la SM finanziando studi clinici e uno studio epidemiologico per valutarne la prevalenza nella SM e in altre malattie neurodegenerative.
- Contribuire al programma Fast Forward dell'Associazione americana per la SM che si concentra su come accelerare il processo di sviluppo di farmaci, cercando di colmare il gap tra scoperte promettenti e la loro commercializzazione.

# Recensioni



## **Stem cell therapies in MS**

Scaricabile liberamente da [www.msif.org](http://www.msif.org) e da [www.aism.it](http://www.aism.it) (in italiano)

Questo fascicolo è stato prodotto con la collaborazione internazionale di esperti in

cellule staminali, persone con SM e organizzazioni per la SM.

La scienza delle cellule staminali offre grandi promesse per la SM: i medici spesso enfatizzano i risultati di questa ricerca, mentre, da un altro lato vi sono delle resistenze di natura emotiva ed etica. Per questo motivo un'informazione chiara e incisiva è importante per migliorare i livelli di comprensione della scienza. Il turismo delle cellule staminali sta diventando un tema controverso nel mondo, dunque questa pubblicazione è quanto mai attuale.

*Stem cell therapies in MS* fornisce le informazioni di base e un'idea chiara dello stato dell'arte per ciascun tipo di trattamento. Valuta in modo realistico i vari trattamenti e i diversi filoni di ricerca e non promuove il trattamento con cellule staminali come cura di questa malattia disabilitante.

Nello spiegare i diversi tipi di cellule staminali, da quelle embrionali a quelle prodotte pluripotenti, il fascicolo contestualizza la scienza e aiuta il lettore a comprendere meglio il dibattito.

Da persona con SM vivamente interessata alla scienza delle cellule staminali, ho trovato questo libro capace di rendere chiara una scienza complessa. La sezione domande e risposte è particolarmente utile.

I dibattiti sulle cellule staminali sono molto controversi e a volte l'informazione è inadeguata; al contrario si dovrebbe incoraggiare il finanziamento della ricerca in tutto il mondo. Una migliore informazione è l'ingrediente essenziale per il progresso e questo

fascicolo, integrando un approccio scientifico con un'attenzione ai bisogni del pubblico, è un eccellente strumento di divulgazione.

*Recensione di Robert Pask, Australia*

## **Recensione di [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)**

Le ricerche scientifiche sono particolarmente importanti per malattie come la SM, poiché non si conoscono né cause né cure. Le persone con SM vorrebbero che i ricercatori scoprissero la terapia risolutiva.

Un modo per sostenere la ricerca è partecipare a uno studio clinico. Si può aspettare un invito dal proprio ospedale o trovare uno studio anche da soli. Il sito web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) contiene un database con i dettagli di molti studi clinici in tutto il mondo e segnala la ricerca di partecipanti. I pazienti, le loro famiglie, i professionisti della cura e il pubblico più generale possono trovare facile accesso a informazioni sugli studi clinici relativi a una vasta gamma di malattie e condizioni.

Il sito nasce negli USA ma riporta anche studi di molte altre parti del mondo. Al momento nel database si trovano 96.000 studi clinici.

Per ogni studio clinico il sito fornisce un riassunto degli scopi, lo stato del reclutamento, i criteri di partecipazione, il luogo di svolgimento e specifiche informazioni di contatto. Altre informazioni utili sono il progetto di ricerca, la fase dello studio, la malattia, la condizione, il farmaco o la terapia oggetto di indagine.

Il sito è di facile comprensione e navigabilità e riporta molte notizie. Ci sono anche informazioni di base sugli studi clinici e sulle diverse fasi della ricerca. Una persona con SM si può sentire molto più competente dopo aver visitato questo sito!

Il sito è focalizzato sulle informazioni e non sulla presentazione o sugli aspetti grafici - per esempio non contiene immagini. È un sito che non pretende di essere ciò che non è. È un database di studi clinici, non è molto attraente, ma è ricco di informazioni.

*Recensione di Reni de Boer, Olanda*

# MS *in focus*



multiple sclerosis  
international federation

Skyline House  
200 Union Street  
London  
SE1 0LX  
UK

Tel: +44 (0) 20 7620 1911  
Fax: +44 (0) 20 7620 1922  
www.msif.org  
info@msif.org

MSIF è un'organizzazione benefica  
no-profit registrata 501(c)(3) IRC nello  
Stato del Delaware, USA, nel 1967

## Abbonamenti

La Federazione Internazionale per la SM pubblica **MS in focus** due volte l'anno. Con un Comitato Editoriale internazionale, un linguaggio di facile accesso e l'abbonamento gratuito. **MS in focus** è disponibile per tutte le persone affette dalla SM del mondo. Per abbonarsi entrare nel sito [www.msif.org](http://www.msif.org)

## Numeri precedenti da scaricare dal nostro sito web:

- Numero 1 La gestione della fatica
- Numero 2 Problemi vescicali
- Numero 3 La famiglia
- Numero 4 Aspetti emotivi e cognitivi
- Numero 5 Vivere in modo sano
- Numero 6 La sessualità
- Numero 7 La riabilitazione
- Numero 8 Genetica e aspetti ereditari della SM
- Numero 9 Caregiving e SM
- Numero 10 Dolore e SM
- Numero 11 Staminali e rimielinizzazione nella SM
- Numero 12 Spasticità nella SM
- Numero 13 Tremore e atassia nella SM
- Numero 14 I diversi decorsi della SM
- Numero 15 Terapie alternative e complementari
- Numero 16 Lavoro e SM

## Ringraziamenti

La FISM desidera ringraziare Merck Serono per l'ampio sostegno che ha reso possibile la pubblicazione di **MS in focus**.

**Aiutaci nella lotta contro la SM.**

**Contribuisci con una donazione oggi stesso su**

**<http://www.msif.org/msif17donate>**

