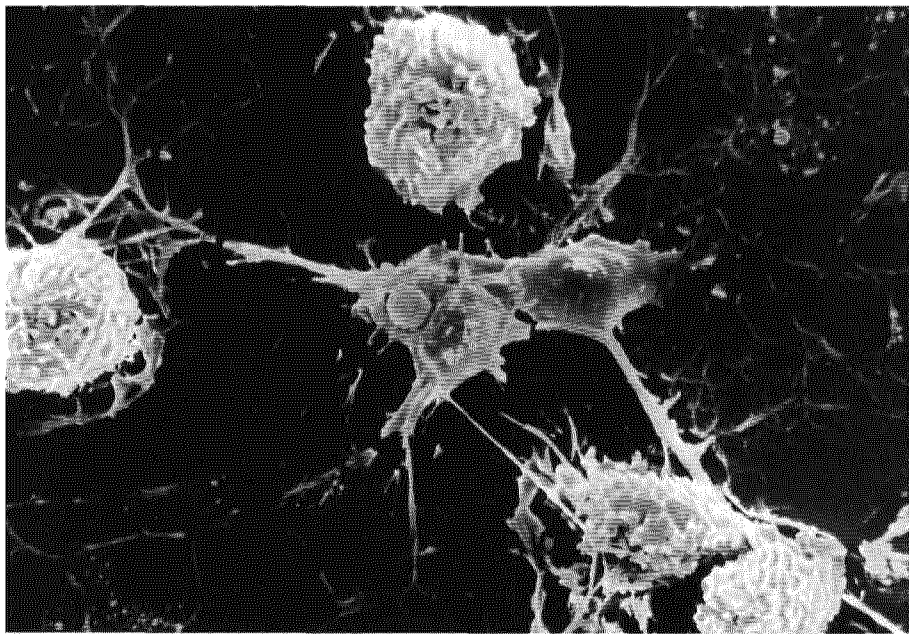


Scienze NEUROLOGIA

Attacco alla sclerosi

Una pillola che funziona. Una chirurgia controversa. Idee chiare sull'origine della malattia. Dopo anni di buio, c'è la strada contro la multipla

DI LETIZIA GABAGLIO



Come la pesca in una rete gettata nell'oceano. Anni di ricerche sulla sclerosi multipla stanno cominciando a dare i loro frutti. L'identificazione di diversi geni predisponenti, per la stragrande maggioranza correlati con l'attività del sistema immunitario e la scoperta, quindi, che siamo di fronte a una malattia autoimmune, spesso collegata a una pregressa infezione col virus di Epstein Barr, responsabile della mononucleosi. I molti lavori degli epidemiologi che hanno scoperto che nei malati i tassi di vitamina D sono più bassi aprendo la strada all'idea, non ancora dimostrata, che la vitamina possa essere un aiuto. E, infine, la svolta anche sul piano della terapia: annunciata con grande clamore e con un grande lavoro pubblicato circa un anno fa sul "New England Journal of Medicine", arriva anche in Italia la pillola capace di arginare la malattia, appena approvata dal-

l'Agenzia Italiana per il Farmaco.

Si tratta di fingolimod, un derivato sintetico di una sostanza di origine naturale che agisce modulando il sistema immunitario, tanto che originariamente era stato proposto come farmaco anti-rigetto nei trapianti. «In natura si ricava dai funghi *Isaria sinclairii* e *Myrothecium verrucaria*, tradizionalmente usati nella medicina popolare cinese come elisir di lunga vita», spiega Martin Duddy, neurologo al Royal Victoria Infirmary a Newcastle-upon-Tyne (Gran Bretagna). La nostra medicina ha osservato, invece, che questa molecola agisce sui linfonodi, i filtri che si occupano di raccogliere e seccare germi e virus che entrano nell'organismo e da cui partono i linfociti, le cellule immunitarie che combattono le infezioni. E lo fa con un meccanismo innovativo perché agisce a monte del processo infiammatorio caratteristico della sclerosi multipla. A scatenare la malat-

tia, infatti, è una risposta errata del sistema immunitario che attacca i componenti del sistema nervoso scambiandoli per agenti estranei: i linfociti prodotti in eccesso dentro i linfonodi, si riversano nel circolo sanguigno, oltrepassano la barriera emato-encefalica, ed entrano nel sistema nervoso centrale. Qui causano infiammazione e perdita di mielina, la guaina protettiva che avvolge e isola le fibre nervose e che permette loro di far passare gli impulsi elettrici. Una degenerazione cronica che, a seconda della forma che prende la malattia (vedi box di pagina 96), porta a una progressiva disabilità. Per prevenire l'attacco alla mielina, fingolimod contrasta l'uscita dei linfociti dai linfonodi. E lo fa in maniera significativamente maggiore di quanto faccia la terapia oggi prevalente, l'interferone beta-1a.

Ma fingolimod non è che la prima compressa per la sclerosi multipla ad arrivare sul mercato: altre sono in dirittura di arrivo. Il teriflunomide, un altro modulatore della risposta immunitaria che agisce però su un target diverso, ha dimostrato un'efficacia simile a quella della terapia standard con il vantaggio però di essere una compressa; il laquinimod, molecola capace di diminuire la risposta immunitaria dei malati che si è dimostrata efficace nel rallentare la progressione verso la disabilità. «E poi il BG-12, una molecola già usata in Germania nella cura della psoriasi che agisce sullo stress ossidativo limitando l'infiammazione e proteggendo i neuroni», spiega Carlo Pozzilli, responsabile dell'ambulatorio sclerosi multipla all'Ospedale Sant'Andrea di Roma: «La sua efficacia è doppia rispetto all'interferone anche se leggermente inferiore a quella del fingolimod. Ma dalla sua ha che è già stato usato per anni, senza effetti collaterali importanti».

La questione degli eventi avversi legati all'assunzione di questi nuovi farmaci

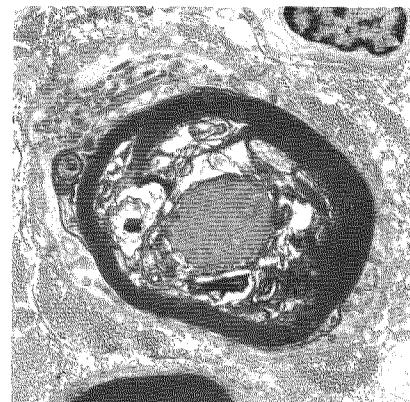
Foto: Sipi - Contrasto (2)

non può essere, infatti, sottovalutata. Per questo, già dal marzo 2011, presso l'Ospedale San Martino di Genova è attivo l'Expanded Program Access with fingolimod a cui hanno aderito finora circa 600 persone in cura presso 80 centri italiani. «È uno studio di tipo osservazionale: viene somministrata la terapia e vengono prese informazioni riguardo ai possibili effetti collaterali del farmaco, come per esempio la bradicardia, eventuali problemi oculari, il valore dell'emocromo», spiega Gianluigi Mancardi, coordinatore dello studio e presidente del Comitato Scientifico dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (Aism).

Il sistema di sorveglianza italiano, d'altronde, è un esempio per molti Paesi, che «ci corteggiano», come afferma Maria Trojano, ordinario di Neurologia all'Università di Bari, e prossimo presidente dell'Ectrim, il comitato europeo per lo studio e la ricerca sulla sclerosi multipla che ha deciso di realizzare un registro europeo della malattia, proprio sull'esempio di quello che già viene com-

pilato dai centri italiani.

D'altronde è solo raccogliendo molti dati che si riesce a scattare una fotografia quanto più realistica della portata della malattia. L'analisi della banca dati "iMed", a cui partecipano solo alcuni Paesi, tra cui l'Italia, per esempio, non è stata priva di sorprese. «Non solo la sclerosi multipla colpisce più le donne che gli uomini, ma la forbice va aumentando. Negli ultimi decenni, soprattutto nel nord del mondo, il rapporto è passato da 2 femmine per 1 maschio, a 3 a 1», spiega Trojano che, con il suo gruppo di ricerca, è impegnata a capire quali possano essere le cause di questo fenomeno: «Il cambiamento che abbiamo registrato è stato repentino, si è giocato nel corso degli ultimi 50 anni, troppo poco perché le cause siano genetiche. L'imputato principale è quindi l'ambiente e il cambiamento di abitudini e stili di vita: la minore esposizione al sole, l'avanzamento dell'età media della prima gravidanza, la maggiore esposizione ad agenti tossici», commenta la neurologa.



CELLULE CHE PERDONO LA MIELINA. A SINISTRA: UN'ALTRA FASE DEL PROCESSO DI DEGENERAZIONE CHE CARATTERIZZA LA SCLEROSI MULTIPLA

Il sole è importante perché consente la produzione di vitamina D, capace di modulare il sistema immunitario e di inibire le cellule che attaccano la mielina nei malati. «Gli estrogeni prodotti in grande quantità durante la gravidanza, soprattutto negli ultimi tre mesi, prevengono ▶

Il caso Zamboni UN SOGNO IN PROVA

La battaglia contro la sclerosi multipla di Paolo Zamboni inizia quando scopre che sua moglie è malata. Lui, chirurgo vascolare di Ferrara, prova a capire cosa fare e per questo studia, formula ipotesi. Fino a giungere a una convinzione: l'insufficienza venosa cerebrale spinale cronica (Ccsvi) - un restringimento delle vene che dalla testa riportano il sangue verso il cuore - è una delle cause della sclerosi multipla. Il medico ferrarese si convince che ristabilendo il corretto flusso venoso, operando i pazienti con un intervento di angioplastica (un palloncino che gonfiandosi nelle vene li liberi dall'ostruzione), i sintomi della sclerosi multipla possano attenuarsi. Per questo comincia a operare, a "liberare" alcuni pazienti dall'ostruzione: nel giro

di pochi mesi la voce si diffonde, i pazienti curati parlano dei loro miglioramenti e la "cura Zamboni" balza agli onori delle cronache, non senza sollevare aspre polemiche. Il mondo che gira intorno alla sclerosi multipla si spacca: da una parte i fan che difendono a spada tratta il medico ferrarese e chiedono di essere operati a spese del sistema sanitario nazionale, dall'altra la maggior parte del mondo scientifico, scettico di fronte a questa nuova cura. Una vicenda umana e scientifica straordinaria a cui Marco Marozzi, giornalista de "la Repubblica", ha dedicato il suo "Sogni Coraggiosi" (Mondadori). Il punto cruciale su cui si gioca

la partita scientifica è la dimostrazione, mai data, della correlazione di causa effetto tra l'insufficienza venosa e la sclerosi multipla. L'ostruzione, che Zamboni sostiene di vedere nella quasi totalità delle persone affette da sclerosi multipla, infatti, secondo altri ricercatori non sempre è presente nei malati. E addirittura, secondo alcuni scienziati, potrebbe essere osservata anche nelle persone sane. Per questo la Società Italiana di Neurologia ha più volte messo in guardia i pazienti dal sottoporsi a un intervento chirurgico che, in quanto tale, presenta comunque dei rischi. Ma, come racconta Marozzi, corre il tam tam dei pazienti operati da Zamboni. E i buoni risultati di coloro che sono lì a raccontarli alimentano in chi

soffre di una condizione così grave e drammatica molte speranze, che, però, nessuna sperimentazione scientifica ha ancora supportato. Per fare chiarezza l'Aism, Associazione Italiana Sclerosi Multipla, sta conducendo uno studio che coinvolge un numero statisticamente significativo di persone (circa 2 mila) affette da sclerosi multipla e da altre malattie neurologiche infiammatorie e degenerative e anche persone sane, coinvolgendo più centri sparsi sul territorio nazionale. «La prima analisi sull'andamento dello studio CoSMo ci permette di dire che il reclutamento è ben avviato e che quindi entro l'estate 2012 saremo in grado di dare una risposta definitiva sulla correlazione fra le due condizioni», ha affermato Gianluigi Mancardi presidente del Comitato Scientifico Aism.
Anna Lisa Bonfranceschi



Scienze

Una malattia, molte forme

SM RECIDIVANTE-REMITTENTE

È quella che colpisce circa l'85 per cento dei pazienti, caratterizzata da episodi acuti di durata variabile, alternati a periodi senza sintomi. Che, col passare del tempo, sono sempre meno. Circa la metà dei malati entro dieci anni sviluppa un'altra forma di sclerosi, cosiddetta secondaria progressiva, in cui la disabilità progredisce in modo lento ma costante. I recuperi sono sempre meno completi e i deficit permangono.

SM PRIMARIA PROGRESSIVA (SMPP)

Colpisce meno del 10 per cento dei pazienti. L'esordio è lento ma il

peggioramento è costante con accumulo di deficit e disabilità che possono stabilizzarsi oppure continuare per mesi o anni.

SM RECIDIVANTE PROGRESSIVA (SMRP)

Colpisce il 5 per cento dei pazienti. Dopo la diagnosi della malattia si rileva un costante peggioramento dei sintomi che possono manifestarsi con episodi evidenti e gravi (con o senza remissioni).

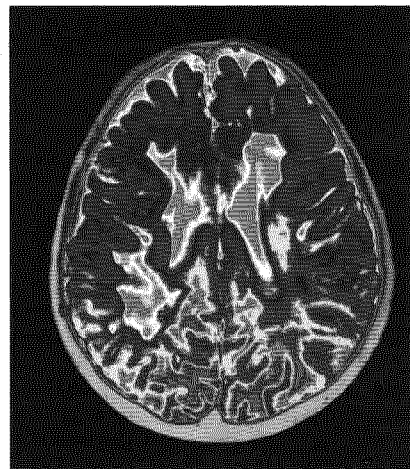
SM BENIGNA (SMB)

Esordisce con uno o due episodi acuti con sintomi di tipo sensitivo e visivo che non lasciano deficit permanenti. Viene identificata solo dopo anni.

possibili ricadute meglio di qualsiasi farmaco», spiega ancora Trojano che su "Neurology" ha pubblicato uno studio che dimostra come l'allattamento nelle donne con sclerosi multipla non sia dannoso. Quello che mette a rischio queste pazienti è piuttosto il brusco calo dei livel-

li di ormoni dopo il parto: «Perciò stiamo studiando la possibilità di una terapia sostitutiva che renda più dolce il passaggio alla normalità», conclude il medico.

Le differenze fra uomini e donne sono evidenti anche nella risposta alle terapie: uno studio condotto per sette anni su una



PET DI CERVELLO COLPITO DA SCLEROSI MULTIPLA

popolazione di 3 mila persone con sclerosi multipla in trattamento con interferone beta evidenzia che donne e uomini migliorano in maniera differente. Nelle prime la malattia progredisce di meno e quindi la strada verso la disabilità rallenta, mentre nei secondi diminuisce il numero delle ricadute. Differenze che sarà interessante andare a studiare anche sui farmaci di nuova generazione, quelli che promettono di rivoluzionare la vita dei pazienti. ■

Foto: Sipi - Contrasto