



LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: SCHEDA SCIENTIFICA

- **LA DEFINIZIONE DELLA MALATTIA**

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) - conosciuta anche come “**Morbo di Lou Gehrig**”, nome del famoso giocatore statunitense di baseball che ne fu colpito, o “**malattia di Charcot**”, dal neurologo francese che per primo alla fine dell'800 la definì - è una malattia neurodegenerativa tipica dell'età adulta caratterizzata dalla progressiva paralisi muscolare, causata dalla degenerazione dei motoneuroni nella corteccia motoria primaria, nel tratto corticospinale e nel midollo spinale.

I motoneuroni sono le cellule responsabili della contrazione della muscolatura volontaria preposta in primo luogo al movimento, ma che presiede anche funzioni vitali come deglutizione, fonazione e respirazione: la loro degenerazione comporta la paralisi progressiva dei muscoli da loro innervati, risparmiando le funzioni sensoriali, sessuali, sfinteriali e, nella maggior parte dei casi, quelle cognitive.

La principale caratteristica clinica della SLA è il coinvolgimento dei **motoneuroni superiori** (o centrali o I motoneurone) e **inferiori** (o periferici o II motoneurone) in più regioni del tronco encefalico e del midollo spinale. I primi prendono origine dalla corteccia cerebrale, si prolungano verso la periferia e raggiungono il midollo spinale (cosiddetta via piramidale o cortico-spinale), dove stabiliscono un contatto (sinapsi) con i motoneuroni inferiori (o periferici). Questi ultimi, partendo dalle corna anteriori del midollo spinale, si prolungano verso la periferia, raggiungendo i muscoli con i quali prendono contatto nella cosiddetta placca neuromuscolare.

Dal punto di vista clinico, il coinvolgimento dei motoneuroni superiori compromette la funzionalità degli arti e conduce alla spasticità, alla debolezza e a vivaci riflessi tendinei profondi; il coinvolgimento dei motoneuroni inferiori causa la presenza di fascicolazioni, atrofia e debolezza; ma si evidenziano anche fatica nella deglutizione e difficoltà nella parola, fino alla perdita della capacità di comunicare verbalmente, quando la degenerazione coinvolge i motoneuroni del tronco encefalico.

La SLA può presentarsi in due forme:

- **Sporadica** (90/95% dei casi) - ossia non legata a trasmissibilità familiare. Nell'85% dei casi sporadici non è ancora stata identificata alcuna causa genetica.
- **Familiare** (5/10% dei casi) - il 20% di questi è legata ad una mutazione del gene SOD1, circa il 2-5% ha mutazioni del gene TARDBP (TDP-43) e circa il 25% di essi presenta un'espansione nucleotidica del gene C9ORF72. Le mutazioni di questi ultimi due geni hanno dimostrato una correlazione anche con alcune forme di demenza fronto temporale, creando un continuum tra le due patologie.



- **I NUMERI SULLA MALATTIA**

L'età media di insorgenza della SLA sporadica è di circa 60 anni, con esordio più precoce nei casi familiari. In generale vi è una leggera prevalenza maschile (rapporto M: F ~ 1.5: 1).

L'incidenza, ossia il numero di nuovi casi diagnosticati in un anno, è di 1,5-2,4 su 100.000 abitanti, con 3 nuove diagnosi ogni giorno; **la prevalenza**, cioè il numero dei pazienti che convive con la SLA, è in media 4-8 casi ogni 100.000 abitanti, in aumento soprattutto grazie ai miglioramenti nella diagnosi della malattia.

In Italia si contano circa 6.000 pazienti affetti da SLA.

Incidenza e prevalenza sono relativamente uniformi nei Paesi occidentali, anche se focolai di frequenza più alta si verificano nel Pacifico occidentale (Fonte: Amyotrophic lateral sclerosis, Lokesh C Wijesekera and P Nigel Leigh, Orphanet Journal of Rare Diseases 2009, 4:3).

L'aspettativa di vita dopo la diagnosi è mediamente di 3-5 anni, anche se il suo decorso presenta diverse manifestazioni in ogni paziente che ne è affetto.

Incidenza	1,5-2,4 casi ogni 100.000 abitanti/anno
Prevalenza	4-8 casi ogni 100.000 abitanti
Malati in Italia	6.000
Nuovi casi ogni anno in Italia	1.000
Aspettativa media di vita	3-5 anni

- **L'ESORDIO DELLA MALATTIA**

Come accade a numerose malattie anche non di origine neurologica, **la SLA si presenta spesso con sintomi specifici**. Questo processo può avvenire anche nell'arco di diversi anni e al momento non si può arrestare. **La malattia avanza silenziosamente e si manifesta quando la perdita progressiva dei motoneuroni supera la capacità di compenso dei motoneuroni superstiti**: iniziano così la lentezza e la difficoltà nei movimenti, le difficoltà respiratorie e nella deglutizione, i problemi nel parlare, fino alla paralisi della muscolatura volontaria. Rimangono intatte le funzioni sensoriali, sessuali, sfinteriali e, nella maggior parte dei casi, le funzioni cognitive.

La SLA può avere un esordio di tipo:

- **SPINALE** - nella quale vengono compromessi i motoneuroni del midollo spinale. Tale forma interessa circa i due terzi dei pazienti con SLA e si presenta con sintomi legati alla debolezza muscolare e atrofia focale, in cui i sintomi iniziali possono essere distali o prossimali degli arti superiori e inferiori. A poco a poco gli arti atrofici possono sviluppare spasticità, che colpisce l'abilità manuale e l'andatura;



- **BULBARE** - nei casi in cui la lesione è legata ai motoneuroni del tronco cerebrale/bulbare (in un terzo dei pazienti SLA). In tal caso la malattia presenta disartria e disfagia per solidi o liquidi ed i sintomi agli arti, nella stragrande maggioranza dei casi, si verificano entro i primi 2 anni.

Tuttavia, questa distinzione di carattere clinico, utile per definire la comparsa della malattia, non appare sempre così netta nell'evoluzione della stessa, in quanto le due forme possono sovrapporsi.

- **LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA**

La progressione clinica, così come i sintomi di esordio e la gravità possono variare notevolmente da un paziente all'altro, perché diversi possono essere i muscoli colpiti, la velocità del peggioramento e l'entità della paralisi. Purtroppo la diagnosi di SLA è difficile, richiede diverse indagini mediche e in ogni paziente l'evoluzione può essere valutata solo attraverso il controllo neurologico periodico (ogni 2-3 mesi), poiché non esiste un esame specifico con elevata accuratezza diagnostica e prognostica. Sono tuttavia indispensabili e vengono utilizzati come supporto diagnostico **l'elettromiografia (EMG)**, che permette la valutazione della funzionalità dei nervi e dei muscoli periferici, la **Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)**, in particolare per lo studio del sistema piramidale e la **PET (Tomografia ad Emissione di Positroni)**, che consente di studiare il metabolismo funzionale di diverse aree cerebrali.

In genere si osserva una progressiva perdita delle capacità di movimento, che può arrivare nel tempo alla completa immobilità. Anche la masticazione, la deglutizione e la capacità di fonazione possono essere compromesse. Gradualmente si manifesta nel soggetto la paralisi respiratoria, cui si può ovviare solo ricorrendo alla ventilazione meccanica.

Anche nelle fasi più avanzate la malattia colpisce soltanto il sistema motorio e risparmia tutte le altre funzioni neurologiche. La SLA non compromette gli organi interni (il cuore, il fegato, i reni), né i cinque sensi (vista, udito, olfatto, gusto, tatto). Sono raramente affetti i muscoli che controllano i movimenti oculari e quelli degli sfinteri esterni che trattengono le feci nell'intestino e le urine nella vescica; le funzioni sessuali sono preservate e, nella maggior parte dei casi, non vengono coinvolti il pensiero e le attività mentali.

- (Prognostic factors in ALS: A critical review. Adriano Chiò, Giancarlo Logroscino, Orla Hardiman, Robert Swingler, Douglas Mitchell, Ettore Beghi, Bryan G. Traynor, and Eurals Consortium. Amyotroph Lateral Scler. 2009 Oct-Dec; 10(5-6): 310–323).
- (The epidemiology and treatment of ALS: Focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials. Ettore Beghi, Adriano Chiò, Philippe Couratier, Jesús Esteban, Orla Hardiman, Giancarlo Logroscino, Andrea Millul, Douglas Mitchell, Pierre-Marie Preux, Elisabetta Pupillo, Zorica Stevic, Robert Swingler, Bryan J. Traynor, Leonard H. Van den Berg, Jan H. Veldink, and Stefano Zoccolella, On Behalf Of The Eurals Consortium Amyotroph Lateral Scler. Jan 2011; 12(1): 1–10).



- **LE IPOTESI SULLE CAUSE DELLA MALATTIA**

Sebbene in questi anni siano stati realizzati importanti progressi nella comprensione dell'eziopatologia, **la SLA rimane ancora una malattia per molti aspetti sconosciuta.**

I meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo della SLA sono molteplici e multifattoriali, con il coinvolgimento di una complessa interazione tra caratteristiche genetiche e molecolari.

In particolare, tra le principali ipotesi patogenetiche che potrebbero condurre alla neurodegenerazione si trovano:

- il danno eccito-tossico legato al glutammato, un aminoacido usato dai neuroni come segnale chimico, il cui eccesso può essere nocivo;
- i radicali liberi e lo stress ossidativo;
- gli aggregati citoplasmatici di proteine, intesi come accumuli di proteine alterate nella loro struttura;
- le disfunzioni mitocondriali, ossia le alterazioni delle "centrali energetiche" delle cellule;
- l'alterazione dei processi di trasporto assonale, ossia il trasporto di molecole lungo la cellula motoneuronale;
- l'aberrante attivazione della microglia, ossia l'infiammazione del sistema nervoso;
- la carenza dei fattori di crescita, cioè la mancanza delle sostanze preposte alla crescita e alla funzione dei motoneuroni.

La diagnosi di SLA avviene dunque per esclusione: un neurologo esperto richiede indagini mediche e valutazioni cliniche ripetute nel tempo in un percorso diagnostico che prevede test neurologici ed esami strumentali. **In Italia esistono dei centri clinici specializzati per le diagnosi di SLA** e accreditati per la certificazione e la definizione del piano terapeutico assistenziale per la malattia (D.M. 279/2001).

Tuttavia, notevoli progressi si stanno facendo nel campo della diagnostica strumentale. Mentre i metodi tradizionali di **Risonanza Magnetica (RM)** vengono utilizzati principalmente per escludere patologie simili alla SLA, diverse tecniche di RM, come la **morfometria voxel-based**, hanno consentito di identificare le modificazioni cerebrali indotte dalla patologia. Anche l'impiego della **Spettroscopia con Risonanza Magnetica (H-MRS)**, tecnica ancora in sviluppo, è in grado di dare almeno potenzialmente un certo supporto diagnostico, essendo una tecnica non invasiva in grado di investigare la presenza di sostanze chimiche in un determinato volume del cervello in vivo. Inoltre, la **Tomografia a Emissione di Positroni (PET)** ha dimostrato anche recentemente di avere le potenzialità per permettere a breve di diagnosticare precocemente la malattia in maniera piuttosto accurata.



Non esistono al momento terapie farmacologiche efficaci in grado di arrestare o rallentare significativamente la progressione della malattia: **ad oggi l'unico farmaco indicato per la SLA è il Riluzolo** (Riluteck, Sanofi-Aventis), approvato dall'FDA, in grado di rallentare il decorso della malattia di alcuni mesi.

Per definire i livelli di certezza diagnostica si fa riferimento ai cosiddetti criteri definiti di **El Escorial**. Seguendo tali criteri si può parlare di:

- **SLA sospetta** - segni di interessamento del II motoneurone in due distretti corporei;
- **SLA possibile** - presenza di segni clinici di compromissione del I e II motoneurone in un solo distretto corporeo e segni del II motoneurone posti all'estremità anteriore o cefalica rispetto a quelli del I;
- **SLA probabile** - segni clinici di compromissione del I e II motoneurone in almeno 2 distretti corporei;
- **SLA definitiva** - segni clinici di compromissione del I e II motoneurone in 3 regioni. Fondamentale è la presenza di segnali centrali e periferici nella stessa regione.

(El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Brooks BR1, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000 Dec;1(5):293-9).

- **LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE E DEL SUO SISTEMA FAMILIARE**

La complessità nella gestione di una persona affetta da SLA richiede la presenza di un **team multidisciplinare** di professionisti, che ha il compito di prendersi cura non solo degli aspetti diagnostici e di assistenza clinica in tutte le fasi della malattia, ma anche di prendersi in carico del sistema familiare e dei caregiver.

A tal fine **sono necessarie competenze e funzioni differenti ed integrate**: dal medico di base, al neurologo, neurofisiologo, fisiatra, pneumologo, rianimatore, gastroenterologo, psicologo, dietista, ortofonista, fisioterapista, fisioterapista esperto in ausili, infermieri particolarmente formati, assistente sociale.

La gestione della malattia è principalmente di supporto, palliativa e multidisciplinare, tuttavia, grazie all'importante sviluppo degli ausili tecnologici, alla maggiore consapevolezza dei bisogni dei pazienti e al sorgere di centri clinici specializzati, nel corso degli anni la qualità di vita dei pazienti è notevolmente migliorata.

- **LA RICERCA**

Come già anticipato, la SLA è una malattia ad eziologia multifattoriale e di patogenesi complessa, determinata dal concorso di molteplici fattori di rischio ambientali e/o predisposizione genetica. Per questa



ragione la ricerca si sta concentrando su diversi fronti e negli ultimi anni sono stati compiuti importanti passi in avanti sulla conoscenza della malattia e sulla comprensione delle sue basi biologiche. L'obiettivo finale è individuare strategie terapeutiche efficaci e identificare nuovi e affidabili marcatori, fondamentali sia per la diagnosi che per la definizione della progressione. Inoltre, data l'elevata eterogeneità della malattia, i marcatori potrebbero essere utilizzati anche a supporto di un reclutamento omogeneo dei pazienti per gli studi clinici.

Genetica - importanti risultati sono stati ottenuti dagli studi genetici, che hanno portato alla scoperta di nuove mutazioni causative della patologia. La comunità scientifica italiana ha contribuito in maniera significativa alla scoperta di molte delle nuove mutazioni identificate negli ultimi anni, grazie ad importanti collaborazioni internazionali. In particolare Fondazione AriSLA, attraverso il finanziamento dei progetti EXOMEFALS, NOVALS (coordinatore Prof. Vincenzo Silani, Bando AriSLA 2000 e 2012) e SARDINIALS (coordinatore Prof. Adriano Chiò, Bando AriSLA 2011), ha contribuito all'identificazione delle mutazioni nei geni Profilin-1 nel 2012 (Nature, WU CH et al 2012), TUBA4A nel 2014 (Neuron, Smith BN et al, 2014), Matrin-3 nel 2014 (Nature Neuroscience, Johnson JO et al, 2014) e TBK1 nel 2015 (Science, Cirulli ET, et al.2015).

Infiammazione e immunità nel sistema nervoso - il ruolo della neuroinfiammazione nella SLA si è dimostrato recentemente di fondamentale importanza, anche se di grande complessità (Protective and Toxic Neuroinflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Hooten KG, Beers DR, Zhao W, Appel SH. Neurotherapeutics. 2015 Apr;12(2):364-75). Notevoli passi avanti si sono compiuti in questo campo, sia su modelli in vitro ed in modelli animali (Frakes AE et al., Neuron, 2014), sia negli studi clinici che coinvolgono i pazienti SLA.

Cellule staminali - in tutto il mondo si stanno compiendo numerosi studi sull'utilizzo di cellule staminali sia come modello di malattia che come possibile terapia. La possibilità che queste cellule, una volta trapiantate, siano in grado di formare proiezioni assoniche a grandi distanze (dal cervello al midollo spinale e dal midollo spinale ai muscoli) e ricostruire connessioni funzionali risulta essere tuttavia una sfida molto ardua, vista la complessità del Sistema Nervoso Centrale e l'ostilità dell'ambiente ricevente, nel quale le cellule nervose native stanno morendo in un contesto di infiammazione cronica. Una valida alternativa terapeutica è che le cellule staminali trapiantate agiscano con funzione di supporto alla sopravvivenza dei motoneuroni esistenti.

- **GLI STUDI CLINICI ATTIVI SULLA SLA IN ITALIA E NEL MONDO**

In tutto il mondo sono in corso trial clinici con molecole e terapie biologiche avanzate: **in particolare ad oggi sono stati registrati 351 trial sulla SLA e, di questi, ne sono attivi 110 di cui 45 osservazionali e 65 interventistici (fonte: www.clinicaltrials.gov).**

Per **"trial clinico"** si intende uno studio *farmacologico, biomedico o salute-correlato* sull'uomo, che segue dei protocolli predefiniti. Lo scopo ultimo è quello di verificare che una nuova terapia sia **sicura, efficace e migliore** di quella normalmente impiegata e correntemente somministrata. Si tratta pertanto del fondamento stesso della medicina basata sull'evidenza, offrendo modalità organizzate e scientifiche per le migliori prove e sperimentazioni possibili e ottenendo risultati sostanziali sui vantaggi e sugli svantaggi dei diversi trattamenti.



I trial clinici possono essere di 4 tipi:

- I trial di **Fase I** e di **Fase II** controllano la sicurezza di un farmaco o di un trattamento e hanno l'obiettivo di accertarsi che essi non siano dannosi per i pazienti.
- I trial di **Fase III** sono mirati a determinare l'efficacia dei trattamenti, al fine di poterli sviluppare in una terapia che possa essere ampiamente disponibile.
- I trial di **Fase IV** sono definiti di farmacovigilanza e rappresentano tutte quelle azioni di monitoraggio e controllo di un nuovo farmaco immesso nel mercato.

In ambito SLA gli studi attivi sono in particolare di **Fase II** e di **tipo interventistico**, ovvero sono studi che valutano un intervento esterno diagnostico, terapeutico o riabilitativo non previsto dalla normale pratica clinica: tali studi si possono distinguere in studi di molecole/farmaci, studi basati sull'utilizzo di terapie cellulari (cellule staminali) e studi di tipo supportivo (ventilazione, supporto muscolare, training).

Gli studi interventistici ad oggi più numerosi sulla SLA sono quelli che testano diverse molecole e/o farmaci che mirano a migliorare il decorso della patologia.

Le molecole/farmaci in esame si possono distinguere in diverse categorie, sulla base del meccanismo cellulare che si pensa essere coinvolto nella SLA:

- **Molecole che agiscono sul processo infiammatorio e sul sistema immunitario.** Numerosi studi di ricerca di base hanno dimostrato infatti il coinvolgimento di questi due processi nell'insorgenza e nello sviluppo della malattia.
- **Molecole che agiscono sull'eccitossità**, un fenomeno di tossicità neuronale conseguente all'esposizione a concentrazioni relativamente alte di glutammato. Il fenomeno risulta particolarmente importante perché il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio a livello del sistema nervoso centrale. Tutte le molecole agiscono riducendo il rilascio di glutammato o direttamente oppure agendo su determinati recettori e canali che ne riducono il rilascio o ne aumentano la rimozione.
- **Molecole antiossidanti**, che agiscono sui processi di stress cellulare dovuti a danno ossidativo, come l'Edaravone e la Mecobalamina.
- **Molecole chaperone e molecole deputate alla rimozione degli aggregati proteici.** L'alterazione della rimozione delle proteine è stata ipotizzata essere un possibile meccanismo neurotossico coinvolto nella SLA. Tra queste molecole si ricordano i trial con l'Acrimoclopolo e la Memantina. In questo ambito è presente anche uno studio in cui si testa un nuovo metodo terapeutico per il blocco dell'espressione di proteine alterate nella patologia: gli oligonucleotidi antisenso. L'ISIS 333611 sfrutta questo principio e si lega alla proteina SOD1: il metodo è risultato sicuro in fase II e si stanno iniziando gli studi di efficacia.
- **Molecole chelanti del ferro:** gli studi si basano sull'ipotesi che l'eccesso di metalli pesanti nel sistema nervoso centrale potrebbe contribuire alla patologia. Un esempio di questi è il Deferiprone, chelante del Ferro.
- **Molecole neuroprotettive**, molecole nuove o già in uso per altre patologie che possono avere un effetto neuroprotettivo: ad esempio, molecole che sono coinvolte nella crescita assonale o che intervengono come potenziale contrasto nell'attività delle neurotossine.



- **Molecole che agiscono nel facilitare la contrazione muscolare**, come il Tirasetimiv.
- **Combinazione di farmaci per contrastare la malattia a diversi livelli**, come lo studio “Creatine, minocycline, celecoxib: selection design study multiple drugs”, che mira anche a ridurre i tempi nella ricerca del principio attivo efficace.
- **Farmaci che cercano di controllare i sintomi della malattia**, come il Nuedexta. Il farmaco, una combinazione di chinidina e destrometorfano, intende agire sulla progressione della malattia a livello delle funzioni bulbari, della fonazione e della deglutizione.

Si aggiungono infine i trial iniziati in diverse parti del mondo che vedono coinvolte le **cellule staminali**, con l’obiettivo a lungo termine di rigenerare o più verosimilmente proteggere le funzioni dei motoneuroni.

Pur non portando ancora a ricadute concrete per i pazienti, i trial clinici attivati fino ad oggi hanno dato un contributo prezioso per lo sviluppo della ricerca sulla malattia, in particolare per lo studio di **biomarcatori diagnostici e prognostici**. Inoltre alcuni di essi stanno avendo risultati promettenti in Fase II (ossia di valutazione della sicurezza) creando i presupposti per lo studio di Fase III di valutazione dell’efficacia: tra questi si ricordano i trial sullo studio delle **molecole neuroprotettive**, dello **stress ossidativo**, del ruolo del **glutammato** nella SLA e gli studi sull’analisi dei processi **infiammatori** e dei meccanismi **immunitari**.

Occorre sottolineare che l’attivazione di uno studio clinico contribuisce anche a **sviluppare sinergie e collaborazioni tra i centri clinici coinvolti**, permettendo la condivisione della conoscenza e delle informazioni raccolte dai pazienti, così da rendere più rapido il passaggio dei dati di ricerca alla pratica clinica.

Dal punto di vista scientifico, infine, i trial effettuati hanno permesso di comprendere che in futuro dovranno essere superate nuove sfide, non solo per avere risultati promettenti ma anche per rivalutare quelli passati. A seguito dell’analisi dei dati ottenuti, infatti, sono in corso interessanti dibattiti tra gli esperti perché il disegno dei trial clinici sia massimizzato a dare risposte: una recente review pubblicata nel 2014 da Mitsumoto H et al. su *Lancet Neurology* sottolinea e riassume quali possono essere tali sfide, a partire dall’osservazione clinica dell’eterogeneità delle manifestazioni della malattia, il cui decorso, la velocità di progressione e la gravità della patologia variano sensibilmente da paziente a paziente.

La presenza di queste problematiche ha rivelato sempre di più la necessità di avere dei biomarcatori specifici di malattia (sia diagnostici che prognostici), per la corretta stratificazione dei pazienti da arruolare nel trial clinici e per una corretta interpretazione dei risultati stessi.