

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 (aumento del tono muscolare che causa rigidità), alla debolezza e a vivaci riflessi tendinei profondi; il coinvolgimento dei motoneuroni inferiori causa la presenza di fascicolazioni (contrazione spontanea e rapida dei muscoli), atrofia (riduzione della massa muscolare) 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.

Nel 10% circa dei casi è possibile risalire ad una familiarità, dovuta alla mutazione in un gene responsabile in diversi membri di uno stesso gruppo familiare (sono stati identificati circa 30 geni implicati). Storicamente queste forme sono state definite familiari, o genetiche. Oggi conosciamo i quattro geni principali coinvolti nell’insorgenza della SLA (SOD1, TDP-43, FUS, C9orf72) e più di 15 geni minori (es. ALS2, SETX, VAPB, FIG4, ERBB4, MATR3, ANG, OPTN, VCP, UBQLN2, CHMP2B, PFN1, hNRPA1-A2/B1, TUBA4A, NEK1, UNC12A, ANXA11, KIF5). Il restante 90% dei casi è definita forma sporadica, in cui non vi sono (state) altre persone affette nel gruppo familiare.

Oggi questa distinzione in forme familiari e sporadiche sta diventando più sfumata, in quanto sono state identificate mutazioni genetiche rilevanti per la patologia anche in persone che non presentano familiarità, in quanto le mutazioni identificate fino ad oggi sono responsabili di circa il 70% dei casi familiari e di circa il 12% dei casi sporadici.

Inoltre, clinicamente le due forme sono indistinguibili.

In generale, si ritiene che la SLA possa essere dovuta alla concomitanza di diversi fattori di rischio, quali predisposizione genetica, stimoli ambientali e stile di vita. Un fattore di rischio non è un agente causale di per sé, ma un indicatore di probabilità che lo stesso sia associato ad una determinata condizione clinica. Negli anni sono stati identificati numerosi fattori di rischio genetici, mentre la ricerca di fattori ambientali è risultata spesso più complessa e non risolutiva.

I NUMERI SULLA MALATTIA

La SLA colpisce solitamente persone di età compresa tra i 40 e i 70 anni, con esordio più precoce nei casi familiari; si stima che in Italia ne siano colpite circa 6.000 persone (la prevalenza, cioè il numero dei pazienti che convive con la SLA, è in media 2,6-3 casi ogni 100.000 abitanti), con 2-3 nuove diagnosi ogni 100.000 abitanti (l'incidenza, ossia il numero di nuovi casi diagnosticati in un anno, è di 1,5-2,4 su 100.000 abitanti) (Van Es MA et al., Lancet, 2017; Robert H Brown and Ammar Al-Chalabi, N Engl J Med, 2017).

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. Circa il 20% vive cinque anni o più; circa il 10% più di dieci anni.

L'ESORDIO DELLA MALATTIA

Come accade a numerose malattie anche non di origine neurologica, la SLA si presenta spesso con sintomi aspecifici. 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 localizzata 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 (difficoltà nell'articolazione delle parole) e disfagia (difficoltà a deglutire) 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.

DIAGNOSI

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. È infatti attraverso un esame clinico e

una serie di test diagnostici, spesso escludendo altre malattie simili alla SLA, che si può stabilire una diagnosi. La diagnosi di SLA è quindi effettuata per esclusione: un neurologo esperto richiede indagini mediche e valutazioni cliniche ripetute nel tempo in un percorso diagnostico che prevede test neurologici e esami strumentali. In Italia ci sono centri clinici specializzati e accreditati per la diagnosi di SLA in grado di certificare e definire il piano terapeutico di cura (D.M. 279/2001).

Sono 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.

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.

(Ref. Brooks BR et al. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2000).

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. 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 (Ref. Amyotrophic lateral sclerosis (Van Es MA et al., Lancet. 2017; Chiò A et al., Amyotroph Lateral Scler, 2009). Beghi E et al., Amyotroph Lateral Scler, 2011).

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:

- Alterazione della rete di comunicazione. Il sistema nervoso trasmette costantemente segnali elettrici ai muscoli attraverso i motoneuroni. L'impulso elettrico viaggia lungo l'assone del motoneurone e, quando raggiunge la fine dell'assone, il messaggio elettrico viene convertito in un messaggio chimico (un neurotrasmettitore) che diffonde rapidamente attraverso la sinapsi a un secondo motoneurone (o al muscolo bersaglio). Per molti motoneuroni questo messaggero chimico è il glutammato, che in alte concentrazioni può essere tossico e causare eccitotossicità. Essendo costantemente sollecitati per la necessità di controllare il movimento dei muscoli, degli arti e della respirazione i motoneuroni sono, in teoria, inclini all'eccitotossicità. Il Riluzolo, il primo farmaco approvato dalla FDA per la SLA, si ritiene che agisca sul sistema del glutammato.

- Danno ossidativo. Nella SLA i meccanismi di difesa antiossidante propri dei motoneuroni possono essere alterati, portando a un accumulo tossico di rifiuti. Il recente farmaco approvato per la SLA, edaravone, sembra agire su questa via. Tuttavia, gli studi sugli integratori antiossidanti nei modelli murini hanno dimostrato che questi non sono in grado di modificare in modo significativo il decorso della malattia.

- Aggregazione. Accumuli anormali (aggregati) di molecole proteiche si raggruppano all'interno dei motoneuroni affetti da SLA, interrompendo il loro normale funzionamento.

- Danno mitocondriale. Con la loro elevata domanda di energia e il tasso metabolico, i motoneuroni hanno un gran numero di mitocondri – gli organelli che costituiscono le “centrali energetiche” di tutte le cellule. Anomalie nei mitocondri sono state riscontrate in diverse malattie neurodegenerative, inclusa la SLA.

- Interruzione del trasporto assonale. I motoneuroni sono grandi cellule, con grandi assoni che misurano fino a un metro di lunghezza. È necessario dunque che i loro sistemi di trasporto dei nutrienti, rifiuti e componenti cellulari da un'estremità del neurone all'altra funzionino correttamente. Questa caratteristica rende il motoneurone maggiormente vulnerabile alle malattie. Se una qualsiasi parte del sistema di trasporto diventa difettosa, può causare un'interruzione dell'intero sistema e portare alla degenerazione del motoneurone.

- Infiammazione. Crescenti evidenze hanno mostrato che l'infiammazione accompagna la morte dei motoneuroni nella SLA, e che le cellule della glia, chiamate microglia, che di solito proteggono il Sistema Nervoso Centrale dagli attacchi esterni, possono diventare troppo attive e produrre effetti indesiderati e promuovere il danno.

- Carenza di fattori nutritivi. Alcuni studi hanno dimostrato che i motoneuroni diventano più suscettibili alla SLA a causa della mancanza di nutrienti. In particolare, è stato evidenziato come la carenza di un gruppo di sostanze chimiche, chiamate fattori neurotrofici, abbia un ruolo nell'insorgenza della malattia.

- Alterato metabolismo dell'RNA. La produzione e il trasporto di molecole di RNA, necessarie per costruire proteine, possono essere alterate e la produzione di proteine potrebbe essere influenzata negativamente e causare la malattia.

- Alterazioni delle proteine strutturali. A causa della lunghezza insolita dei loro assoni, i motoneuroni richiedono grandi quantità di proteine note come neurofilamenti, che costituiscono le fibre strutturali che aiutano l'assone a mantenere la propria forma. Nei pazienti con SLA, così come altre malattie neurodegenerative, le proteine dei neurofilamenti non riescono a interagire correttamente, creando fibre disorganizzate o accumuli anormali (aggregazioni) di neurofilamenti all'interno del motoneurone. Questi

aggregati alterano la struttura del citoscheletro, lo “scheletro” cellulare che garantisce il mantenimento della forma e della struttura dei motoneuroni e di altre cellule, provocando la degenerazione cellulare.

- Vicini problematici. I motoneuroni sono circondati da cellule chiamate glia, che normalmente forniscono ai neuroni sostegno e nutrimento. Tuttavia, i ricercatori hanno scoperto che le cellule gliali, come astrociti e oligodendrociti, possono in effetti contribuire alla degenerazione dei neuroni motori se le loro attività di supporto vengono alterate.

LA PRESA IN CURA 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. Attualmente, infatti, la principale cura dei pazienti è l'intervento tempestivo per gestire i sintomi.

Fortunatamente, grazie al supporto degli ausili tecnologici, la maggiore consapevolezza delle esigenze dei pazienti e l'aumento dei centri clinici specializzati, la qualità della vita dei pazienti è molto migliorata nel corso degli anni.

Attualmente non esistono terapie farmacologiche efficaci in grado di arrestare o rallentare significativamente la progressione della malattia: ad oggi sono solo due i farmaci indicati per la SLA, il riluzolo (Riluteck, Sanofi-Aventis) e l'edaravone (Radicut®, Mitsubishi Tanabe Pharma), che possono rallentare il decorso della malattia di pochi mesi. Il Riluzolo agisce riducendo l'eccitotossicità mentre l'edaravone riduce lo stress ossidativo.

Numerosi altri composti sono stati studiati senza mostrare tuttavia efficacia.

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 (WU CH et al., Nature, 2012), TUBA4A nel 2014 (Smith BN et al., Neuron, 2014), Matrin-3 nel 2014 (Johnson JO et al., Nature Neuroscience, 2014), TBK1 nel 2015 (Cirulli ET et al., Science, 2015), NEK1 nel 2016 (Kenna KP et al., Nature Genetics, 2016), KIF5 (Nicolas A. et al., Neuron, 2018).

Inflammation e immunità nel sistema nervoso - il ruolo della neuroinfiammazione nella SLA si è dimostrato recentemente di fondamentale importanza, anche se di grande complessità (Hooten KG et al., Neurotherapeutics, 2015). Notevoli passi avanti si sono compiuti in questo campo, sia su modelli in vitro ed in modelli animali (Fabbrizio P et al., Frontiers In Cellular Neuroscience, 2017; Pasetto L et al., J Neurosci, 2016; Rusconi M et al., Scientific Reports, 2017), 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 assioniche 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 (vedi studi clinici attivi).

TDP-43 e accumuli di proteine alterate - Gli accumuli patologici della proteina TDP-43 sono una caratteristica di quasi tutti i pazienti con SLA (tranne i pazienti portatori di mutazioni nei geni SOD1 e FUS), suggerendo che alterazioni della funzionalità di questa proteina possano rappresentare un fattore cruciale nell'insorgenza della malattia. I ricercatori finanziati dalla Fondazione hanno pubblicato i risultati di uno studio che ha indagato quali proteine possano regolare la funzione di TDP-43 nella SLA oltre che diversi articoli riguardanti i meccanismi molecolari che portano all'aggregazione della stessa e al difettoso smaltimento delle proteine alterate. Grazie ad essi ci si è avvicinati ulteriormente all'identificazione di nuove strategie atte a bloccare la formazione di questi aggregati tossici e alla comprensione dei processi patologici che portano alla degenerazione dei motoneuroni (Appocher C et al., Nucleic Acids Res, 2017, Cristofani R et al., Autophagy, 2017; Rusmini P et al., Frontiers In Molecular Neuroscience, 2017; Alberti S et al., Frontiers In Molecular Neuroscience, 2017).

Meccanismi di regolazione dell'RNA - Alcuni geni responsabili della SLA, come FUS e TDP-43, hanno un ruolo molto importante nel metabolismo dell'RNA e nella regolazione di molti processi cellulari. Articoli scientifici derivati da progetti finanziati dalla Fondazione hanno evidenziato l'importanza dei miRNA (piccole sequenze di RNA non codificante attivo nell'espressione genica) nella SLA. Queste piccole molecole potrebbero giocare un ruolo importante sia nell'insorgenza che nella progressione della malattia, ma anche essere utilizzati come biomarcatori per la diagnosi precoce e come supporto alla prognosi (Errichelli L. et al., Nature Communications, 2017; De Santis R. et al., Stem Cell Reports, 2017).

Strumenti e tecniche per lo studio della SLA - La ricerca riguardante nuovi strumenti finalizzati allo studio della SLA è molto importante sia a causa della mancanza di affidabili modelli di studio che riproducano

fedelmente la patologia sia per l'assenza di metodi di valutazione della sua progressione. Sono stati pubblicati due articoli scaturiti da finanziamento AriSLA che attraverso l'utilizzo di Risonanza Magnetica hanno valutato la progressione della SLA e supportare il clinico nella definizione della prognosi (Ferraro, P. et al., Neuroimage-Clinical, 2017; Agosta F et al., Neurological Sciences, 2017)

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: 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:

1. Mitocondri e stress ossidativo - Numerose evidenze sperimentali indicano che i mitocondri e lo stress ossidativo giocano un ruolo importante nella patogenesi della SLA. La richiesta energetica dei neuroni è molto elevata e alterazioni dei mitocondri, le centrali energetiche della cellula, possono causare un aumento dello stress ossidativo e la morte neuronale (es. Edaravone, Metilcobalamina)

2. La componente immunitaria e la neuroinfiammazione - La neuroinfiammazione sembra giocare un ruolo rilevante nella patogenesi della SLA e per questa ragione numerosi composti che agiscono sul sistema immunitario sono stati proposti per il trattamento della malattia (es. MN-166 o Ibudilast, Tocilizumab, IC-14, Interleuchina-2, Rapamicina, RNS60, DNL747, Acthar® gel)

3. Le proteine mutate - In circa il 10% dei casi, la SLA è causata direttamente da un errore genetico, chiamato mutazione. Le mutazioni possono indurre la cellula a produrre troppo poca o troppa proteina, oppure una proteina difettosa. Esiste una vasta eterogeneità nelle cause genetiche della SLA familiare.

Attualmente si stanno studiando strategie per limitare l'espressione delle proteine mutate, principalmente attraverso l'utilizzo di anticorpi contro le forme alterate della proteina stessa oppure attraverso l'uso di oligonucleotidi antisenso (ASO), brevi sequenze in grado di legarsi all'RNA messaggero, l'intermediario che trasporta l'informazione contenuta nei geni per produrre le proteine, per bloccare la sintesi della proteina mutata.

In particolare, sono in fase di studio clinico ASO per bloccare l'espressione di SOD1 e C9ORF72 mutate. Le sperimentazioni di ASO contro SOD1 sono in fase più avanzata (BIIB067), mentre quella per C9ORF72 (BIIB078) è iniziata da poco e si sta ancora valutando la sicurezza e la tollerabilità del trattamento.

4. L'aggregazione proteica e le alterazioni strutturali delle proteine - L'aggregazione di proteine anomale associata alla riduzione del loro processo di eliminazione, si ipotizza siano tra i meccanismi alla base dell'insorgenza della SLA. L'aggregazione di proteine ripiegate in modo errato all'interno della cellula avviene quando il fisiologico sistema di degradazione delle proteine della cellula viene sopraffatto, o per un eccesso di carico o per alterazioni patologiche del suo funzionamento (es. Arimoclomolo, Colchicina, Guanabenz).

5. Le protein-chinasi - Le protein-chinasi sono enzimi che giocano un ruolo importante nel coordinare all'interno delle cellule funzioni complesse come il ciclo, la morte cellulare e l'infiammazione. Come terapia per la SLA sono stati proposti diversi inibitori delle protein-chinasi (es. Masitinib, Fasudil idrocloride).

6. I fattori neuroprotettivi - Il trattamento con fattori neurotrofici, molecole coinvolte nella crescita assonale o che intervengono sopprimendo l'attività di neurotossine, è stato testato in diversi trial clinici per migliorare la sopravvivenza e la funzionalità dei neuroni (es. TUDCA, Inosina, AMX0035).

7. L'eccitossicità - Numerosi composti sono stati testati negli anni per il loro effetto sull'eccitossicità, 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 direttamente il rilascio di glutammato oppure agendo su determinati recettori e canali che ne aumentano la rimozione (es. Memantina, Perampanel, GDC-0134).

8. Le infezioni virali - Sebbene le pubblicazioni in merito ad un'attivazione di Retrovirus K (HERV-K) in sottogruppi di pazienti con SLA siano discordanti e non si sia ancora fatta completa chiarezza sull'impatto che l'aumento di espressione di antigeni virali ha sull'insorgenza e sulla progressione della malattia, negli anni sono stati attivati alcuni studi clinici con antivirali (es. Antiretrovirali).

9. Sintomi correlati alla SLA

Molti studi clinici hanno l'obiettivo di ridurre alcuni sintomi della malattia, come crampi, spasticità (un disturbo che consiste nell'eccessivo e anomalo aumento del tono muscolare) o alterazioni emotive (es. Mexiletine, Ezogabine/Retigabine, Reldesemtiv, ODM-109 (Levosimendan), Cannabis Sativa)

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.

Più che per sostituire in motoneuroni persi, le cellule staminali trapiantate potrebbero agire con funzione di supporto alla sopravvivenza dei motoneuroni esistenti.

NOTA: Il presente documento non ha la pretesa di essere esaustivo di tutti gli studi clinici attivati o in corso sulla SLA, ma vuole fornire un quadro esemplificativo, il più completo possibile, delle aree di sviluppo nelle quali si orienta la ricerca in questo ambito.

Maggiori informazioni sono disponibili sul sito www.arisla.org (http://www.arisla.org/?page_id=8548).

A partire dalle osservazioni sull'andamento dei trial clinici nella SLA e sulla maggiore conoscenza della malattia, nel 2016 in Virginia (Airlie House) si è tenuta una riunione tra 140 esperti internazionali di SLA con il concorso anche delle Associazioni dei pazienti per discutere su come poter migliorare i trial clinici per la SLA. Sono state compilate 112 raccomandazioni con un processo particolarmente complesso che ha portato ad un documento di consenso di tutti gli esperti coinvolti (secondo una metodica di consenso Delfi-modificato) che ha richiesto oltre due anni di lavoro. Nel documento finale sono stati indicati 9 punti giudicati di impatto per lo sviluppo della ricerca clinica e conseguente definizione di nuove terapie (Van den Berg et al, Neurology, 2019).

Totalmente nuova rispetto alle linee guida precedenti è l'attenzione nei confronti dei pazienti come protagonisti attivi dei trial clinici, con sezioni che considerano la possibilità di accesso precoce ai nuovi trattamenti e il coinvolgimento dei pazienti nel disegno degli studi (Van den Berg L.H. et al., Neurology, 2019).