

Approcci innovativi per individuare marcatori specifici di malattia nei tessuti periferici di pazienti con Demenza (Fabio Moda – Claudio Soto)

La diagnosi di malattie neurodegenerative, quali la malattia da prioni, la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson e la Demenza Frontotemporale, può essere difficile specialmente nelle fasi iniziali in cui i sintomi possono sovrapporsi. Queste malattie sono caratterizzate dall'accumulo di proteine con conformazione anomala nel cervello, la cui composizione, forma e distribuzione sono specifiche per ogni malattia. Per questo motivo, tali aggregati proteici sono considerati dei biomarcatori malattia-specifici, e la diagnosi definitiva per queste malattie è tutt'ora basata sulla loro individuazione post-mortem nel cervello. Utilizzando tecniche innovative di recente sviluppo, valuteremo la possibilità di individuare questi biomarcatori in tessuti periferici (quali urina, sangue e fluido cerebrospinale) di pazienti con demenza, gettando quindi le basi per una diagnosi precoce e non-invasiva, effettuata quando i danni cerebrali non sono ancora gravi ed irreversibili.

Il futuro della risonanza magnetica funzionale in ambito neurologico (Cristina Rosazza – Maurizio Corbetta)

Comprendere l'organizzazione strutturale e funzionale del cervello, e capire come questa organizzazione dà vita alle funzioni sensoriali, cognitive ed affettive è una delle ultime frontiere della scienza. Negli ultimi 30 anni le tecniche di neuroimaging hanno rivoluzionato le neuroscienze permettendo di studiare in modo non invasivo il cervello e osservandolo in azione. Più recentemente gli studi di neuroimaging hanno iniziato ad aiutare a comprendere la patogenesi delle malattie neurologiche. In questa presentazione si discuteranno i recenti sviluppi delle tecniche di imaging, in particolare di Risonanza Magnetica funzionale in soggetti sani e in pazienti con disturbi cerebrovascolari. I risultati suggeriscono che è possibile pensare ad un nuovo paradigma per comprendere gli effetti comportamentali dell'ictus e sviluppare possibili strategie di trattamento.

Tecniche avanzate nell'uso della fluoresceina nella chirurgia dei tumori cerebrali (Morgan Broggi – Karl-Michael Schebesch)

Il trattamento della maggior parte dei tumori cerebrali si avvale della resezione chirurgica della massa tumorale e sull'utilizzo di terapie adiuvanti, quali radio- e chemio-terapia. È stato dimostrato che l'estensione della resezione chirurgica ha un impatto importante nella prognosi dei pazienti affetti tumori cerebrali maligni. Tuttavia, una rimozione completa è spesso difficile da ottenere a causa di difficoltà intraoperatorie, legate al riconoscimento del tessuto tumorale soprattutto in corrispondenza dei margini della resezione. Negli anni sono stati impiegati differenti agenti fluorescenti per visualizzare al meglio l'area neoplastica ed aumentare di conseguenza l'estensione della resezione. Fra questi, l'utilizzo della fluoresceina si sta diffondendo in tutto il mondo, in virtù della sua bassa tossicità, alta sensibilità e specificità per il tessuto tumorale e basso costo di acquisto.

La classificazione e l'approccio clinico ai tumori cerebrali infantili nell'era molecolare (Silvia Esposito – Maura Massimino)

La recente revisione della classificazione dei tumori del SNC dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2016 integra all'interno della diagnosi le caratteristiche istopatologiche e quelle molecolari. Nell'ambito della neuroncologia pediatrica, questo ha portato a significativi cambiamenti nella diagnosi in particolare di alcuni istotipi specifici quali medulloblastoma, tumori gliali di alto grado e altri tumori embrionali, oltre che nell'approccio terapeutico derivante dalla modulazione fra le caratteristiche cliniche specifiche per ogni età e queste nuove acquisizioni. La crescente (o migliore) comprensione dei fattori molecolari, epigenetici e della biologia cellulare alla base dei tumori cerebrali infantili potrà potenzialmente portare alla sperimentazione di strategie di trattamento più efficaci e meno tossiche,

limitando pertanto le conseguenze nocive associate con le terapie convenzionali e migliorando le prospettive per i pazienti per i quali la prognosi rimane attualmente ancora invariabilmente infausta.

Recenti sviluppi nella Malattia di Charcot-Marie-Tooth (Chiara Pisciotta – Maurizio D’Antonio)

La malattia di Charcot-Marie-Tooth è la più comune malattia neuromuscolare ed è associata a mutazioni di diversi geni che codificano per proteine sia della mielina che dell'assone. La degenerazione assonale costituisce il percorso comune a tutte le forme ed è la principale causa di disabilità. Lo squilibrio dell'interazione assone-glia, fattore determinante per il processo di degenerazione assonale, sembra essere alla base di molte forme di malattia di Charcot-Marie-Tooth. La struttura nodo-paranodo sembra sia la prima ad essere colpita. In questa relazione faremo luce sui meccanismi di degenerazione assonale secondari alla disfunzione assone-glia. Il concetto di nodo-paranodopatia è un concetto emergente anche per le neuropatie ereditarie e, sulla base dei nostri risultati, potranno essere testati nuovi approcci terapeutici.

Sviluppi recenti nella misurazione elettroencefalografia per l'epilessia, nei pazienti e nei modelli animali (Vadym Gnatkovsky – Julika Pitsch)

Una delle maggiori sfide nella comprensione dell'inizio di una crisi epilettica è legata al ruolo dei meccanismi di network cerebrale. L'analisi computerizzata dell'elettroencefalografia (EEG) viene utilizzata per caratterizzare i profili delle crisi e tale analisi ha mostrato che questi sono molto simili sia nei modelli umani di epilessia focale che in quelli animali. Abbiamo eseguito analisi di EEG di lungo termine in diverse modelli animali per studiare la dinamica della distribuzione delle crisi nelle diverse aree del cervello e correlare queste ultime con fasi funzionali ed evolutive di un focus epilettico dopo un evento epilettogeno come status epilepticus. Ci aspettiamo che i nostri risultati si dimostrino di grande importanza per comprendere il funzionamento dei network neuronali che diventano cronicamente ipereccitabili a seguito di un evento cerebrale acuto e per identificare dei biomarker di genesi dell'epilessia, sia nei pazienti con epilessia che nei modelli animali.

Genetica del dolore neuropatico (Daniela Cazzato – Janneke Hoeijmakers)

Il dolore neuropatico è una complicanza che affligge frequentemente i pazienti affetti da neuropatie periferiche ed è causa di un grande impatto sulla qualità di vita e sui costi sanitari. Tuttavia, mentre alcuni pazienti con neuropatia periferica lamentano un dolore molto intenso, altri hanno sintomi lievi o forme non dolorose indipendentemente dall'eziologia sottostante. Studi recenti suggeriscono un substrato genetico per il dolore neuropatico focalizzando l'attenzione sul ruolo dei canali ionici. In circa il 10% dei pazienti con neuropatia delle piccole fibre dolorosa sono state identificate varianti dei geni che codificano per le sub-unità alfa dei canali del sodio dei neuroni sensoriali, responsabili di un incremento di funzione del canale stesso. Inoltre, diverse varianti geniche sono state associate a forme di neuropatie dolorose e non dolorose, rafforzando l'ipotesi di una predisposizione genetica individuale che potrebbe portare ad identificare profili genetici protettivi o predisponenti l'insorgenza di dolore.

Nuovi orizzonti di formazione e training in neurochirurgia (Alessandro Perin – Christian Matula)

La formazione dei giovani neurochirurghi è molto importante per garantire il passaggio di conoscenze dai più ai meno esperti nel rispetto della sicurezza dei pazienti. In particolare, è necessario trasmettere le conoscenze cliniche-teoriche unitamente alle abilità chirurgiche-pratiche cosicché gli

specializzandi diventino buoni neurochirurghi. Tuttavia, l'aumento delle aspettative da parte degli studenti e dei docenti, il fenomeno della riduzione delle ore formative-lavorative degli specializzandi, i nuovi obblighi curricolari, così come le nuove possibilità di insegnamento hanno sensibilmente modificato i programmi di training in tutto il mondo per cercare di rendere possibile un'adeguata formazione degli specializzandi in tempi brevi e con minori costi in termini sociali ed economici. Ora sono disponibili nuovi programmi di training con simulazione virtuale, dotati di strumenti di e-learning che hanno oramai rimpiazzato i concetti di formazione tradizionalmente intesi. Un altro importante fattore di cambiamento è rappresentato dall'evoluzione dei sistemi sanitari nazionali, fattore che deve essere considerato nella pianificazione dei programmi di training. Molti studi, in diverse parti del mondo, hanno evidenziato che gli specializzandi, alla fine del loro percorso, non si sentono adeguatamente preparati per il loro futuro da neurochirurghi. Sembra essere un dato inconfutabile che sia necessario uniformare la formazione dei neurochirurghi a livelli più alti, permettendo una formazione dei giovani specialisti senza mettere a rischio la salute dei pazienti.

Dimostrazione dell'efficacia del silenziamento allele-specifico quale strategia terapeutica per le malattie da duplicazione di gene: il caso della LeucoDistrofia Autosomica Dominante dell'adulto (Stefania Magri – Elisa Giorgio)

Il silenziamento allele-specifico mediato dall'RNA interference (ASP-RNAi) rappresenta una promettente strategia terapeutica che permette di inibire selettivamente un singolo allele del gene bersaglio (l'allele mutato) senza intaccare l'espressione di quello normale (l'allele wild-type). Questo approccio è stato efficacemente utilizzato per colpire mutazioni autosomiche dominanti e polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) associati ad espansioni aberranti di triplette. In questo contesto, proponiamo la tecnica ASP-RNAi quale promettente approccio terapeutico per malattie genetiche associate alla duplicazione di uno o più geni, evitando un potenzialmente pericoloso eccessivo spegnimento del target. Per ottenere una prova di concetto, abbiamo applicato l'ASP-RNAi alla LeucoDistrofia Autosomica Dominante dell'adulto (ADLD), una rara e fatale malattia ereditaria che colpisce la mielina nel sistema nervoso centrale ed è causata dalla duplicazione del gene Lamina B1 (LMNB1). I pazienti con l'ADLD hanno tre alleli del gene LMNB1 egualmente espressi. Noi abbiamo scelto spegnere selettivamente l'allele non-duplicato del gene mediante ASP-RNAi, sfruttando uno SNP in eterozigosi nei pazienti. Abbiamo identificato tre molecole sintetiche di RNA, siRNA, in grado di ripristinare i livelli fisiologici di mRNA e di proteine nei fibroblasti dei pazienti e di migliorare le alterazioni cellulari specifiche dell'ADLD, corroborando il potenziale terapeutico della metodica ASP-siRNA nell'ADLD. Inoltre, il nostro lavoro apre nuove possibilità terapeutiche per tutte le malattie Mendeliane e sindromiche associate alla duplicazione di geni.

Modelli sperimentali avanzati per l'identificazione di nuovi approcci terapeutici nel trattamento delle malattie mitocondriali (Andrea Legati – Carlo Viscomi)

Le malattie mitocondriali costituiscono un gruppo di condizioni rare, clinicamente e geneticamente eterogenee caratterizzate da un danno al sistema di fosforilazione ossidativa mitocondriale (OXPHOS). Per questa ragione, i tessuti e gli organi con un alto consumo energetico basato su di un OXPHOS efficiente sono spesso coinvolti nelle malattie mitocondriali. La prevalenza minima di deficit OXPHOS geneticamente definiti, isolati o combinati, è di approssimativamente 1:4300 nati vivi. L'estrema variabilità genetica e fenotipica rappresenta una sfida per lo sviluppo di strategie diagnostiche e terapeutiche efficaci; tuttavia, promettenti studi in merito sono stati condotti recentemente su organismi modello e attendono di essere confermati sull'uomo.

Malattie mitocondriali: creazione di un registro mondiale di malattia (Anna Ardisson – Boriana Büchner)

L'implementazione di registri nazionali e biobanche di pazienti con malattie mitocondriali (mitoNET, MITOCON, NAMDC) ha permesso di condurre studi di storia naturale di malattia, trial farmacologici e migliorare la risposta diagnostica mediante utilizzo di “next-generation sequencing” (NGS) su larga scala. Nel 2014 è nato il progetto GENOMIT, una rete di 8 Centri esperti nello studio delle malattie mitocondriali (europei e statunitensi) che lavorano in sinergia con le associazioni dei pazienti e con le biobanche. L'obiettivo è aumentare le conoscenze sui fenotipi, sui meccanismi fisiopatologici nell'ottica di sviluppare nuove strategie terapeutiche. GENOMIT costituirà la “massa critica” in questo campo e il punto di partenza nella direzione di un registro globale, le associazioni di pazienti ed i ricercatori coinvolti sono convinti che è giunto il tempo per fare un passo avanti: armonizzare le risorse nazionali esistenti ed integrarle in un registro mondiale collegato alle biobanche nazionali.

Uso della stimolazione cerebrale non-invasiva nel trattamento riabilitativo dei disordini dello sviluppo motorio (Riccardo Masson – Nadia Bolognini)

L'emiplegia congenita costituisce la forma più frequente di paralisi cerebrale infantile e causa esiti funzionali permanenti interessanti gli arti superiori ed inferiori del lato corporeo affetto. Lesioni cerebrali unilaterali precoci alterano la fisiologica maturazione dei tratti corticospinali, determinando una prevalenza del controllo del lato affetto da parte dell'emisfero sano. Per contrastare questo processo maturativo disfunzionale, la riabilitazione motoria cerca di ripristinare un equilibrio nella competizione di attività tra i due emisferi cerebrali. Studi recenti suggeriscono che una metodica di neuromodulazione non invasiva denominata Stimolazione Transcranica a Corrente Diretta (tDCS) sia in grado di modulare l'attività cerebrale, facilitando l'apprendimento motorio e rafforzando l'efficacia dei trattamenti riabilitativi.

Meccanismi molecolari e cellulari immunomediati e nuovi approcci terapeutici per prevenire la progressione delle malattie autoimmuni (Alessandra Consonni – Cristina Lebrero Fernandez)

Le terapie attualmente disponibili per la Miastenia Gravis comprendono farmaci sintomatici e farmaci “modificanti la malattia”, che sono tuttavia spesso associati ad importanti effetti collaterali. Per ripristinare la tolleranza immunologica che viene persa in contesti patologici autoimmuni, servono nuovi approcci immunomodulanti, possibilmente antigene-specifici, in grado di stimolare il fenotipo tollerogenico in cellule dendritiche e in cellule T. Abbiamo valutato l'efficacia clinica della proteina di fusione CTA1-R9K-DD, somministrata per via nasale, nel modello murino di Miastenia Gravis. Questa proteina contiene la subunità A1 della tossina colerica mutata (R9K)- responsabile dell'induzione della tolleranza, l'epitopo immunodominante della subunità alfa del recettore dell'acetilcolina (146-162) e il dimero DD contenente la regione legante le IgG dello Staphylococcus aureus. Il trattamento ha comportato un miglioramento clinico della patologia, associato a riduzione del livello degli anticorpi anti-AChR, preservazione del contenuto di acetilcolina muscolare, inibizione di IFN γ ed IL17, stimolazione TGF β , IL10 e FoxP3 nei linfonodi e nella milza. Questo studio preclinico è indicativo di una forte evidenza della proteina di fusione nel modello murino di miastenia e suggerisce il suo uso in trial clinici.

Immunoterapia per i tumori cerebrali (Cristina Corbetta – Luis Sanchez-Perez)

Il glioblastoma (GBM), il più aggressivo tumore cerebrale primario ed in assoluto uno dei più letali tumori nell'adulto, rimane incurabile nonostante la terapia tradizionale basata sul protocollo Stupp che prevede asportazione chirurgica, radioterapia e chemioterapia con Temozolomide. L'immunoterapia si sta affermando come un importante strumento terapeutico per il trattamento dei

tumori, rivelandosi un'opzione di interesse anche per il GBM. Infatti, l'immunoterapia attiva si è dimostrata efficace nel prolungare la sopravvivenza dei pazienti con GBM. Tuttavia, il volume della massa al momento del vaccino, la potenziale anergia e la scarsità di cellule-T tumore-specifiche possono limitarne l'efficacia. Per superare queste problematiche, l'immunoterapia adottiva, basata sull'uso di linfociti infiltranti il tumore (TIL) o ingegnerizzati con recettori chimerici diretti contro specifici antigeni tumorali, si sta rivelando una promettente alternativa per il GBM. In particolare, la terapia basata sui TIL potrebbe rappresentare una valida opzione per ottimizzare una terapia cellulare adottiva personalizzata e potrebbe essere rapidamente sviluppata anche per tumori "freddi" come il GBM, in sinergia con altri trattamenti, fra cui la radioterapia, come adiuvante per potenziare l'immunoterapia a livello locale e sistemico.

Le malattie del cervello: dalla valutazione dei costi socio-sanitari verso il riconoscimento del valore dei trattamenti (Alberto Raggi – Michela Tinelli)

Le malattie del cervello, neurologiche e psichiatriche, costituiscono un gruppo complesso, eterogeneo e interconnesso, con centinaia di diagnosi specifiche che determinano un'estrema frammentazione nella ricerca e nella pratica clinica. La loro prevalenza è in continuo aumento in virtù dell'invecchiamento globale della popolazione: il loro costo è stimato in circa 800 miliardi di euro all'anno, usando dati relativi al 2010, e sono responsabili di circa il 29% della disabilità della popolazione. Il progetto "Value of Treatment" ha lo scopo di esaminare i possibili guadagni in termini sanitari e l'impatto economico risultante dall'implementazione dei migliori trattamenti (farmacologici e psicologici) in confronto allo standard attuale, permettendo pertanto di definire le priorità di intervento a livello decisionale.