

Conoscere e capire

la SMA

I risultati di oggi per continuare a sperare

a cura di **Barbara Magnani** - comunicazione e ufficio stampa NICO Università di Torino

È un momento cruciale nella lotta contro l'Atrofia Muscolare Spinale (SMA), la più comune causa genetica di morte infantile con un'incidenza (in aumento) di 1 su 8.000 nati in Italia. La ricerca scientifica, dopo decenni di studi, ha infatti portato alle prime terapie in grado di cambiare la storia di questa malattia considerata incurabile fino a pochi anni fa. Solo il tempo potrà dire se questi farmaci sconfiggeranno la SMA. Oggi la buona notizia è che riducono in modo significativo la mortalità e migliorano in modo finora insperato la prognosi dei piccoli malati, soprattutto se somministrati prima che la patologia manifesti i suoi sintomi clinici.

I FARMACI DEI RECORD

La svolta nella lotta contro la SMA in Italia è datata settembre 2017. Dopo il rilascio a maggio dell'autorizzazione da parte dell'EMA (Agenzia europea per i medicinali) anche l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) dà il via libera alla commercializzazione di nusinersen (Spinraza®, Biogen) il **primo farmaco efficace per la SMA, rendendolo disponibile per tutti i pazienti italiani e per tutte le forme di malattia, senza alcuna restrizione.**

Si tratta del farmaco con l'approvazione più veloce nella storia del nostro Paese: l'iter per la concessione dell'AIC è durato, infatti, appena 64 giorni, grazie al percorso accelerato riservato alle malattie gravi e rare. Una sorta di corsia preferenziale riservata ai cosiddetti "farmaci orfani", che non possono aspettare i tempi - normalmente fino a 15 anni - che passano dall'ideazione alla

messa in commercio.

Nusinersen - oligonucleotide antisense che permette di ripristinare la produzione della proteina mancante nella SMA - viene somministrato per via intratecale, ovvero mediante una puntura lombare ogni 4 mesi, per un **costo annuo medio di circa 120.000 euro per paziente per il mantenimento.**

Un impegno economico notevole, coperto in Italia - come per le altre malattie rare - dal

Fondo Nazionale per il rimborso alle regioni per l'acquisto di medicinali innovativi (www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi), che dal 2015 ammonta a 500 milioni di euro.

Sempre in Italia, Roche ha avviato da **gennaio 2020 un programma per uso compassionevole per risdiplam**, farmaco sperimentale somministrato per via orale. Al momento possono accedere i pazienti più gravi (affetti da SMA1) e impossibilitati

CHE COS'È LA SMA

La SMA - malattia neuromuscolare rara che colpisce principalmente i bambini ma può comparire anche nell'età adulta - è caratterizzata dalla progressiva morte dei motoneuroni, le cellule nervose del midollo spinale che impartiscono il comando di movimento ai muscoli "volontari" (ad esempio quelli di braccia e gambe, ma anche del torace). Le persone affette da SMA perdono quindi progressivamente - e in tempi diversi a seconda della gravità della malattia - la capacità di camminare, respirare autonomamente, parlare e deglutire.

La patologia è causata dalla mutazione nel gene SMN1, incapace così di produrre la proteina SMN (*Survival Motor Neuron*), essenziale per la sopravvivenza dei motoneuroni. In base poi al numero variabile di copie di un secondo gene, SMN2, i pazienti affetti da SMA svilupperanno forme più o meno gravi della malattia.

SMA di tipo 1 - forma più grave - compare a 6 mesi. I bambini non raggiungono la posizione seduta e, a causa delle difficoltà respiratorie, hanno un'aspettativa di vita a 1-2 anni.

SMA di tipo 2 - forma intermedia - compare tra i 6-18 mesi. I bambini, di solito, riescono a sedersi senza bisogno di un sostegno, ma non possono camminare e hanno serie difficoltà respiratorie. L'aspettativa di vita è ridotta, ma alcuni pazienti raggiungono l'adolescenza o una giovane età adulta.

SMA di tipo 3 - sintomi più lievi - compare tra i 2 - 17 anni. Le persone possono camminare, ma con difficoltà sempre maggiore, e soffrono di frequenti infezioni respiratorie. Con una corretta assistenza medica possono avere una normale aspettativa di vita.

ad accedere ad altre terapie. È possibile che entro l'anno venga data autorizzazione anche per le forme SMA2.

Risale invece a **maggio 2019 l'approvazione da parte dell'FDA americana di Zolgensma** (Novartis) il primo farmaco per la terapia genica della SMA (le altre citate finora sono di tipo correttivo). Il trattamento – destinato solo a bambini affetti da SMA1 – consiste in un'unica somministrazione di un adenovirus associato che fornisce una copia funzionante del gene SMN1. Con un costo di 2,1 milioni di dollari a fiala è il farmaco più costoso del mondo. Zolgensma potrebbe essere approvato in Europa e quindi in Italia entro quest'anno.

LA TERAPIA OGGI

In Italia la somministrazione di nusinersen è partita, solo sui bambini, a gennaio 2018. **A oggi sono 549 in tutto i pazienti** (dati Biogen, marzo 2019) **in terapia presso i 33 presidi ospedalieri** (tra cui 11 centri prescrittori attivi per adulti, 14 per bambini e 8 per adulti e bambini) presenti in quasi tutte le regioni. L'elenco aggiornato è disponibile sul sito dell'associazione Famiglie SMA www.famigliesma.org

È ancora presto per fornire informazioni sui pazienti attualmente in cura. Ma l'indicazione generale è che la terapia con nusinersen è tanto più efficace quanto più tempestivamente viene somministrata: i miglioramenti e gli effetti più evidenti si evidenziano nei pazienti più giovani, con esordio precoce della malattia e dei sintomi.

Per gli altri, i giovani e gli adulti, si può unicamente puntare a un miglioramento della qualità di vita. E la maggior parte dei pazienti in cura riferisce a oggi miglioramenti soggettivi, come una migliore deglutizione e la capacità di articolare meglio le parole. Si è registrata inoltre la diminuzione delle ore necessarie di ventilazione assistita e degli episodi di infezioni polmonari.

SCREENING NEONATALE: UNA SPERANZA CONCRETA PER IL FUTURO

Le nuove terapie dimostrano come il



trattamento precoce, prima che compaiano i sintomi della SMA, sia in grado di rallentare, e in alcuni casi arrestare, l'avanzare della patologia, mostrando uno sviluppo molto simile a quello di bambini sani.

Per questo è importantissimo il progetto che prevede di **integrare lo screening neonatale** - attivo in Italia dal 1992 per le malattie ereditarie - **con la ricerca del difetto genico che provoca la SMA**. Con un semplice prelievo nelle prime 48/72 di vita dei neonati sarà **possibile infatti diagnosticare la SMA in fase pre-sintomatica** e avviare subito la terapia. Ciò appare tanto più importante se si pensa che una persona ogni 40 è portatore sano del gene malato e che un bambino nato da due portatori sani ha 1 possibilità su 4 di sviluppare la patologia.

Il sistema sanitario nazionale ha già approvato il progetto, ma privo del relativo stanziamento di fondi. Il progetto pilota, finanziato da Biogen, partito in Lazio e Toscana nel settembre 2019 ha permesso di sottoporre a screening neonatale 30 mila neonati, di cui 6 identificati con diagnosi di SMA (dati Osservatorio Malattie Rare, luglio 2020).

La speranza è che lo screening venga attivato al più presto in tutte le regioni.

LA RICERCA DEVE CONTINUARE

Sebbene oggi il farmaco dia ottimi risultati, non sappiamo quali saranno gli effetti

a lungo termine e, va sottolineato, non tutti i pazienti possono essere trattati. È quindi necessario studiare altri approcci terapeutici e indagare i meccanismi alla base della malattia, il che significa continuare a investire sulla ricerca di base.

Della SMA infatti si conoscono bene le cause genetiche, ma si sa ancora poco delle funzioni svolte dalla proteina mancante, SMN, e perché la sua perdita si ripercuota sui motoneuroni.

Proveranno a rispondere ad alcune di queste domande la dottoressa Gabriella Viero (Istituto di Biofisica, Trento-CNR) e la professoressa Marina Boido (Università Torino, Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi) con lo studio sul ruolo della proteina SMN e le implicazioni per la SMA, uno dei 35 progetti finanziati da Fondazione Telethon nel 2019. L'obiettivo è far luce sul ruolo di SMN mutata nella sintesi proteica (detta "traduzione"), valutando la presenza di difetti traduzionali in diverse fasi della patologia (asintomatica, sintomatica precoce e tardiva). Capire quanto tali alterazioni siano precoci, e come evolvano nel tempo, può contribuire a chiarire i meccanismi cellulari che determinano la progressione della SMA.

PER APPROFONDIRE

Fondazione Telethon
www.telethon.it/cosa-facciamo/ricerca/progetti-finanziati

Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi (NICO) di Orbassano (TO)
www.nico.ottolenghi.unito.it/

Istituto di Biofisica - Trento-CNR
www.ibf.cnr.it/index.php/ibf/progetti-e-grants/

Associazione Famiglie SMA
www.famigliesma.org



image: freepik