

**PATOLOGIE CON
COMPROMISSIONE DEL
MOVIMENTO:**

**atassie, corea, tremore, distonie,
tic e distrofie muscolari**

Disordini del Movimento

Malattie croniche, spesso ad evoluzione progressiva con compromissione delle capacità motorie, a cui consegue una riduzione dell'autonomia personale dei pazienti.

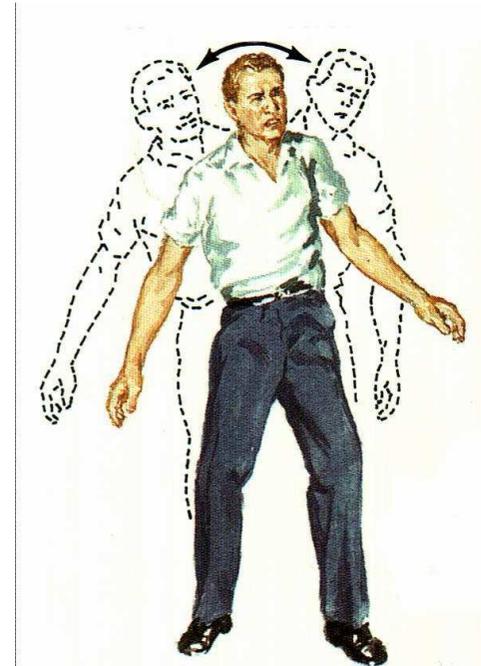
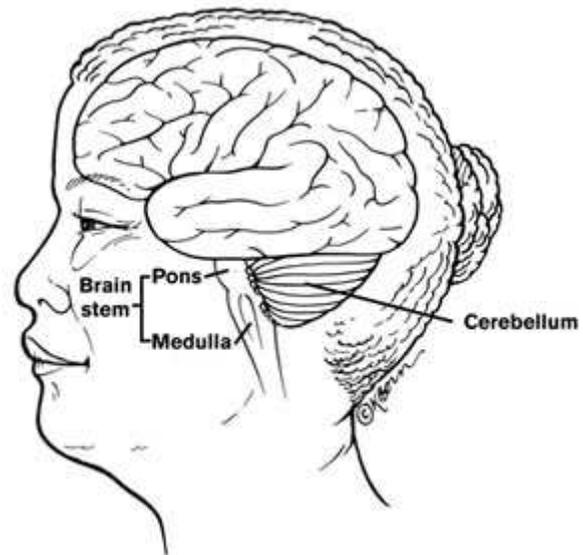
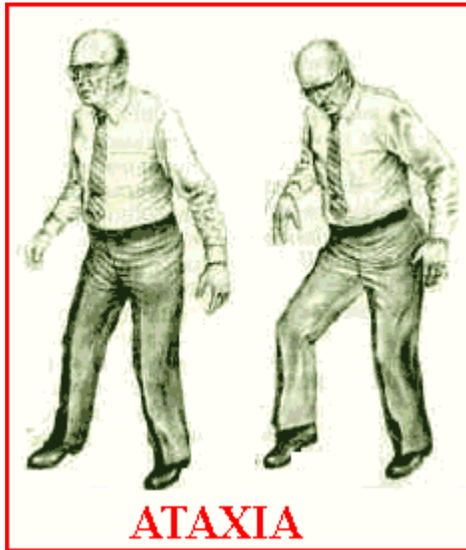
Nelle forme 'primarie' non è disponibile un trattamento causale.

Per alcune malattie esistono trattamenti sintomatici efficaci che non arrestano l'evoluzione della malattia, non controllano globalmente il quadro clinico e possono perdere di efficacia nel tempo.

CLASSIFICAZIONE

- ATASSIE - Incapacità di eseguire movimenti coordinati e lineari
- COREA – Danza: Movimenti irregolari e rapidi
- ATETOSI - Contorsioni distali degli arti
- TREMORI - Movimenti involontari caratterizzati da oscillazioni ritmiche di una parte del corpo.
Più evidenti a riposo o durante il movimento
- DISTONIA - Sindrome caratterizzata da torsioni, movimenti ripetitivi o posture anomale
- TIC - Movimenti o vocalizzazioni improvvisi, involontari, ricorrenti, aritmici e stereotipati

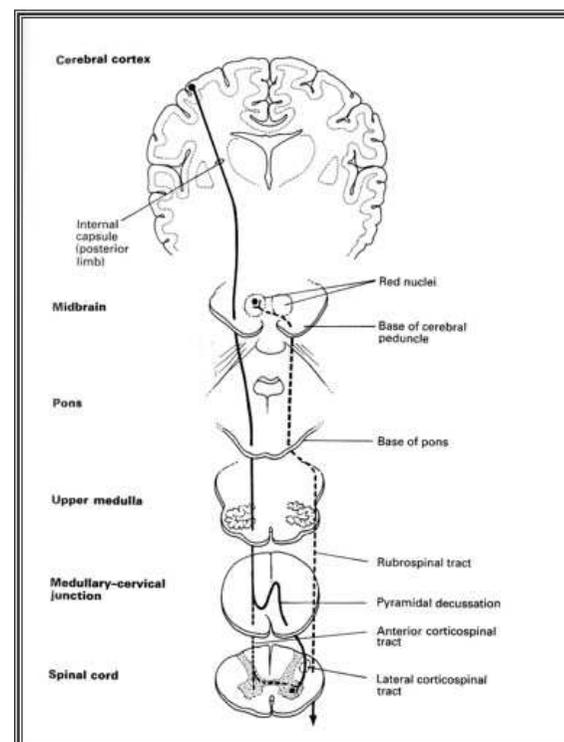
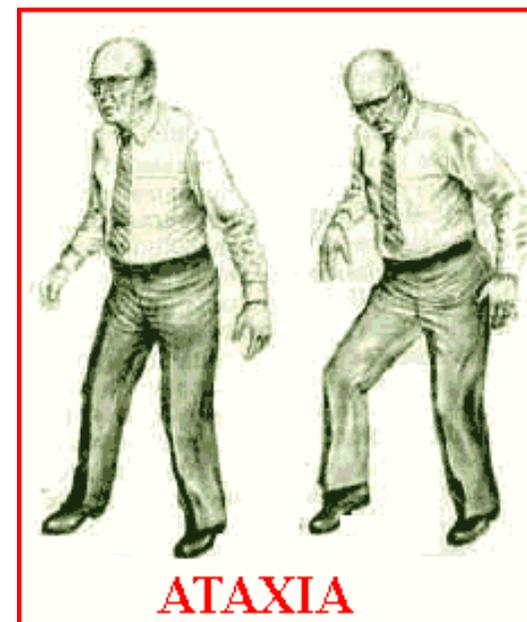
ATASSIE



ATASSIE

Le atassie sono malattie neurodegenerative, cronicoprogressive, caratterizzate da:

- perdita selettiva e simmetrica di neuroni nelle aree motorie sensitive, cognitive e associative del Sistema Nervoso Centrale (SNC), oppure
- perdita o disfunzione di fibre (assoni) mielinizzate e non mielinizzate nel sistema nervoso periferico (SNP).



Atassia cerebellare

Si manifesta in seguito all'interessamento di una parte dell'encefalo, il cervelletto, deputata a regolare la giusta distribuzione del tono muscolare tra i gruppi di muscoli coinvolti nel mantenere l'equilibrio o nel determinare un movimento.

Segni clinici caratteristici sono:

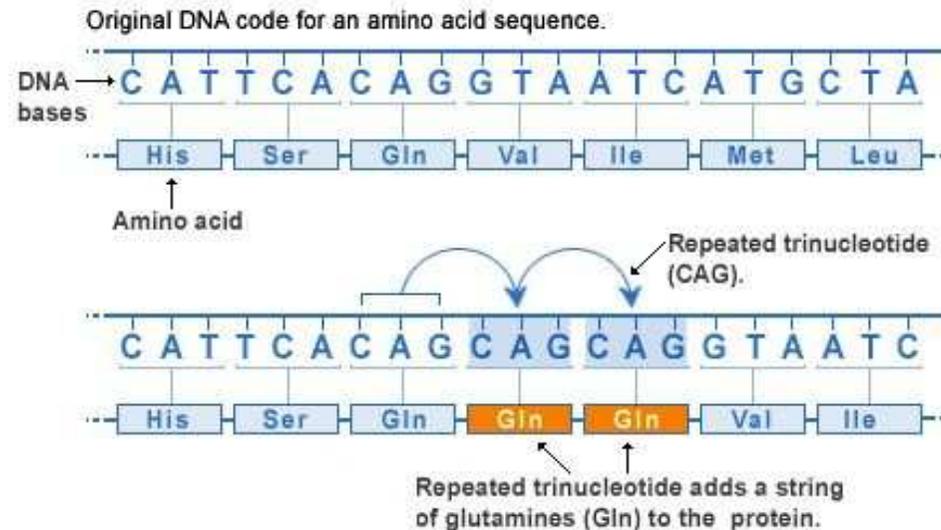
- disturbi dell'equilibrio
- disturbi della coordinazione motoria
- dismetria
- deambulazione a base allargata con ampie oscillazioni del tronco e tendenza a cadere all'indietro o di lato

Genetica delle Atassie ereditarie dominanti e recessive

Atassie Dominanti

- Spinocerebellar Ataxia (SCA) 1,2,3.....28

Repeat expansion mutation

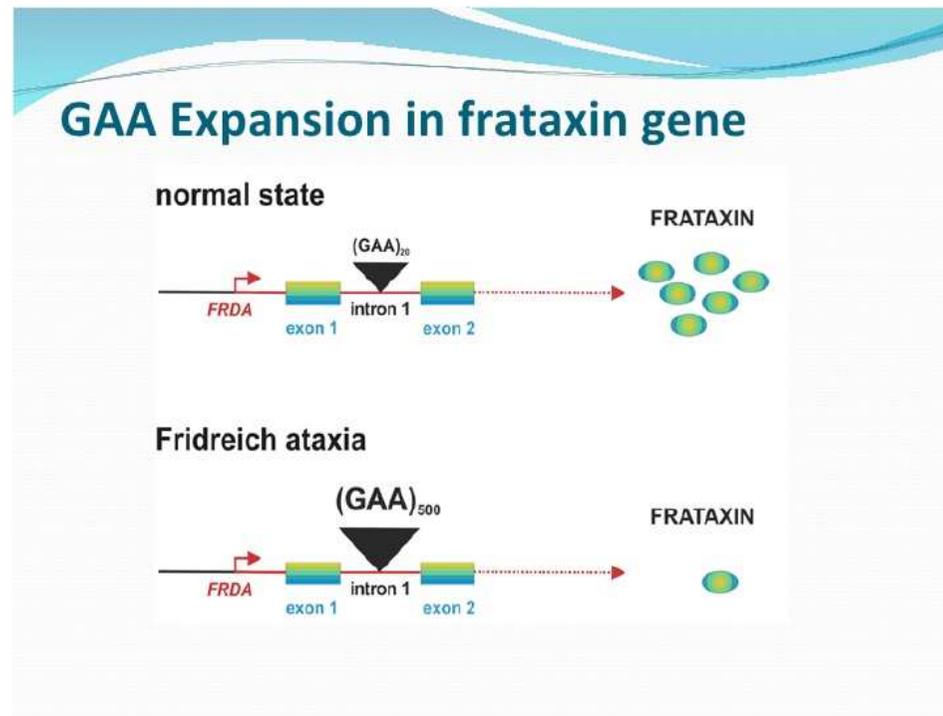


Caratteristiche molecolari delle atassie dominanti

- Esordio in età adulta
- Sono progressive e usualmente fatali dopo 10-30 anni dall'inizio della malattia
- Sono espansioni di trinucleotidi ripetuti in geni che codificano per le proteine "atassina"
- Forte correlazione negativa tra numero di CAG ed età di esordio
- Se la lunghezza del tratto di poli-Q è al di sotto del valore soglia, la patologia non insorge entro il normale decorso di vita media di un essere umano
- Una volta superato il valore critico, la gravità dei sintomi aumenta progressivamente all'aumentare della lunghezza del tratto di poli-Q
- Presentano anticipazione per trasmissione paterna.

Atassie Recessive

- **Friedreich Ataxia**
- Ataxia With Vitamin E Deficiency (AVED)
- Ataxia Telangiectasia
- Ataxia With Retained Reflexes



Atassia di Friedreich

(Atassia recessiva)

(OMIM 229300)

- Autosomica recessiva
- Incidenza: 1/30000-1/50000 nati vivi. Frequenza minore nelle popolazioni asiatiche e africane
- Italia: 1/22000-1/25000.
- Insorgenza solitamente prima dei 20 anni → atassia e scoliosi (varianti rare: insorgenza fino a 50 anni o entro la prima decade di vita)
- Durata della vita ridotta

Mutazioni del gene FRDA: espansione della tripletta GAA

- Espansione del numero di triplette GAA presenti nel primo introne del gene FRDA; instabilità dell'espansione durante la mitosi e la meiosi
- Numero di copie normale: tra 6 e 34
- Numero di copie tra 67 e 1700: atassia di Friedreich
- Numero di copie tra 34 e 60: livelli di fratassina e fenotipo normali, ma notevole propensione all'espansione durante la trasmissione parentale

La fratassina

E' una proteina mitocondriale localizzata sulla membrana mitocondriale interna; 210 aminoacidi. Prodotta come precursore; processamento in due passaggi da parte dell'enzima MPP (mitochondrial-processing peptidase)

In condizioni **patologiche (presenza di amplificazione GAA)** si ha un deficit di Fratassina, che porta a:

- Accumulo di ferro nei mitocondri
- Aumento dello stress ossidativo
- Diminuita attività enzimatica mitocondriale

Tessuti coinvolti:—————→

- Neuronale —————→ neurodegenerazione
- Cuore —————→ ipertrofia
- Pancreas —————→ diabete

Manifestazioni cliniche

- Atassia, disartria, spasticità, debolezza delle estremità inferiori, alterazioni sensoriali, riduzione o perdita dei riflessi tendinei, riduzione o assenza dei potenziali somatosensoriali



- Anomalie scheletriche: scoliosi e piede cavo
- Anomalie cardiache: cardiomiopatia ipertrofica, stenosi muscolare subaortica, dilatazione del ventricolo sinistro, alterazioni della contrattilità cardiaca
- Anomalie endocrine: diabete mellito
- Alterazioni sfinteriche

Trattamenti per le atassie

Non esiste una terapia risolutiva, ma solo trattamenti per alleviare i sintomi:

- Terapia fisica
- Dispositivi di supporto: cane, bastone, sedia a rotelle
- Antiossidanti (i.e. idebenone)
- Litio (SCA)

COREA DI HUNGTINTON

- Disturbo degenerativo del SNC
- Autosomico Dominante
 - Cromosoma 4p16.3
 - Proteina huntingtina
- Corea progressiva e demenza presenile a 35-55 anni
- Clinica
 - Deterioramento mentale
 - Convulsioni
 - Disordini comportamentali
 - 50% segni cerebellari: aprassia oculomotoria
- Dg: TC/RM
- Decorso di malattia rapido
- Nessuna terapia

COREA DI HUNTINGTON

Si manifesta tra i 35 e 50 anni: < 20 anni: variante giovanile (fenotipo più grave)
> 60 anni: variante senile (fenotipo più attenuato)

Atrofia progressiva dello striato (nucleo caudato e putamen)

Trasmissione: AD, 5-10 casi ogni 100000 individui

Sintomi motori

Movimenti goffi

Lievi difficoltà movimenti oculari

Lievi movimenti incontrollabili

Perdita coordinazione movimenti volontari

Movimenti involontari di tutta la muscolatura,

Perdita di muscolatura e peso

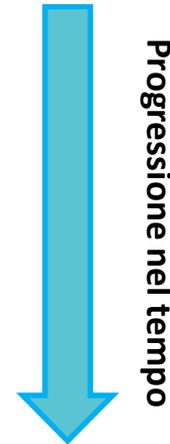
Sintomi cognitivi

Rallentamento capacità intellettive

Deficit cognitivi

Demenza

Sindromi psichiatriche (maniaco-depressive,
alterazione della personalità)



DISTONIE

La distonia è un disturbo del movimento che si manifesta con la contrattura di alcuni gruppi muscolari e con spasmi involontari. In Italia, colpisce circa 50.000 soggetti.





DISTONIA (disturbo della postura)



Eccessiva contrazione (simultanea/sostenuta) gruppi muscolari agonisti - antagonisti (mancata inibizione reciproca dei gruppi muscolari)



DISTONIA

ETA' ESORDIO = precoci o tardive

DISTONIA d'AZIONE = solo quando si eseguono movimenti volontari specifiche per un determinato movimento

DISTONIA POSTURALI = posture abnormi (durano minuti/ore/giorni)
DISTONIE DA RECLUTAMENTO = da movimenti in regioni lontane

DISTONIA MIOCLONICA = con contrazioni miocloniche associate
spasmi distonici -> spasmodici, localizzati, intermittenti, brevi

DISTONIE PARADOSSE = (a riposo) migliorano con i movimenti
ATETOSI = movimenti distonici regioni distali arti



focali



DISTRIBUZIONE

segmentali



emidistonia



Generalizzate

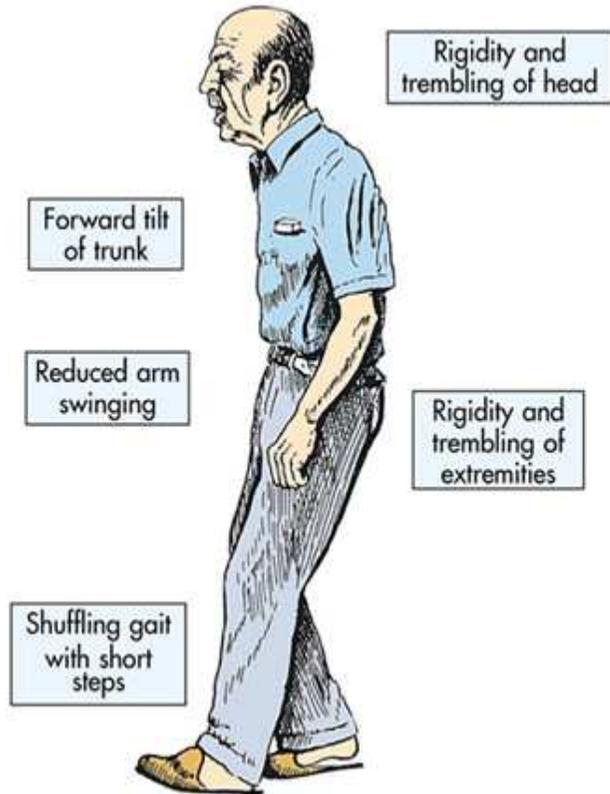


TREMORI

- Movimenti involontari caratterizzati da oscillazioni ritmiche di una parte del corpo
- Più evidenti a riposo o durante il movimento
- Cause
 - Assunzione di farmaci
 - Disturbo metabolico: ipoglicemia, tirotossicosi, neuroblastoma, feocromocitoma, Wilson
 - Sindrome distonia-parkinsonismo ereditaria
 - Tremore essenziale: l'organo maggiormente coinvolto nella genesi del tremore è il cervelletto.
 - Esordio infanzia → progressione lenta
 - Estremità distali arti superiori, scompaiono con il riposo
 - Se il tremore altera attività : terapia propranololo

Malattia di Parkinson

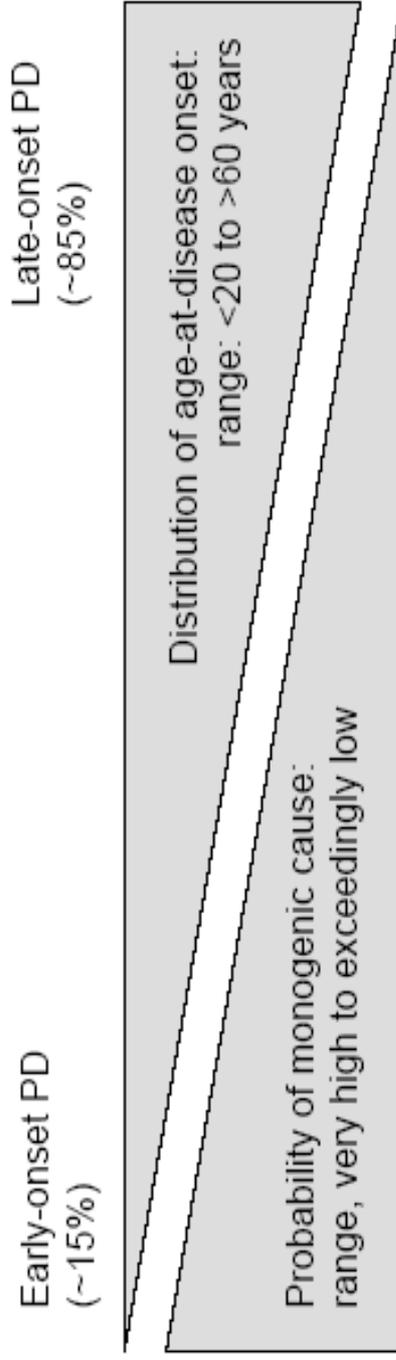
Caratteristiche cliniche



- **Quattro sintomi cardinali:**
 - *tremore di riposo*
 - *acinesia/bradicinesia*
 - *rigidità plastica*
 - *instabilità posturale*



Parkinson disease is an incurable, progressive and complex disorder with both **environmental and **genetic** contributions**



Familial PD

Parkin	(10-20%)
<i>PINK1</i>	(~2-7%)
<i>DJ-1</i>	(~1-2%)
<i>LRRK2</i>	(>2%)
<i>SNCA</i>	(<0.5%)

Sporadic PD

LRRK2	(>2%)
Parkin	(rare)
<i>PINK1</i>	(rare)
<i>DJ-1</i>	(rare)
<i>SNCA</i>	(very rare)

Geni causativi della Malattia di Parkinson

	Locus	Gene	Modalità di trasmissione	Frequenza	Età esordio e caratteristiche	Istologia
PARK1	4q21	Alfa-sinucleina	Dominante	molto rara	Giovanile, progressione rapida, frequente presenza di demenza	Corpi di Lewy alfa-sinucleina positivi
PARK4	4q21	triplicazione alfa-sinucleina	Dominante	rara	Giovanile, quadro variabile tra MP e demenza con Corpi di Lewy	Corpi di Lewy alfa-sinucleina positivi
PARK8	12p11.2-q13.1	LRRK2	Dominante	In Italia: 1-2% sporadici; 4-5% familiari	Età di esordio molto variabile, anche tardiva. Quadro clinico simile al MP.	Variabile: Corpi di Lewy; taupatia; degenerazione nigrostriatale aspecifica
PARK2	6q25	parkina	Recessiva	10% dei MP giovanili esordio <40aa	20-40 aa, progressione lenta buona risposta alla L-dopa	Molto variabile: assenza di Corpi di Lewy, o presenza di inclusi molto simili ai Corpi di Lewy
PARK6	1p35-36	PINK-1	Recessiva	1-2% MP giovanili	Giovanile, simile al MP	no dati
PARK7	1p36	DJ-1	Recessiva	1% MP giovanili	Giovanile, simile al MP	no dati

ATETOSI

L'**atetosi** è una patologia che interessa il sistema extrapiramidale, che si manifesta con movimenti involontari degli arti.

Quali sono le cause di atetosi?

L'**atetosi** generalmente è causata da una lesione cerebrale, ma spesso è associata ad un'encefalopatia neonatale o perinatale.

Quali sono i sintomi di atetosi?

I principali sintomi di **atetosi** sono:

- fatica a mantenere l'equilibrio
- fatica a camminare
- fatica nella deglutizione
- fatica nell'articolazione

Trattamento

Il trattamento dell'**atetosi** è sintomatico e consiste principalmente :

- nella somministrazione di diazepam e dantrolene.
- rieducazione fisica volta a insegnare al paziente a controllare i propri gesti quando è soggetto a stimoli sensoriali.



TIC

Movimenti improvvisi, rapidi, bruschi,
indipendenti dalla volontà

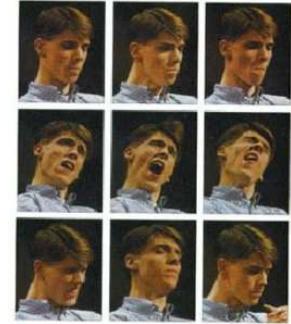
stereotipati

anticipati da altri movimenti, di diverse parti del
corpo

Si accentuano nei momenti di stress



I Tic possono essere:



TIC MOTORI

- Semplici = un singolo gruppo muscolare (chiusura occhi, rotazione capo)
 - Complessi = più gruppi muscolari (salto, mimica facciale)ù
- Elaborati = più gruppi muscolari in regioni diverse (camminare in cerchio)

TIC VOCALI

- Semplici = (tossire, inalare, |
- Esplosivi verbali = ECOLALIA (ripetizione di parole altrui); PALILALIA (ripetizione di proprie parole); COPROLALIA (pronunciare parole oscene); ECOPRASSIA (imitazione gesti); COPROPRASSIA (imitazione gesti osceni)



TIC SENSORI

- Sensazioni di caldo, freddo, pressione, dolore, ecc.)
soppresse con il movimento

Sindrome di Gilles de la Tourette

- Manifestazioni ticcose gravi e progressive, attualmente riferite ad anomalie del sistema dopaminergico su base genetica
- Criteri diagnostici
 - Uno o più tic vocali nel corso della malattia, anche se non concomitanti
 - Esordio prima del 18° anno di vita
 - Durata superiore ad 1 anno
 - Periodi di remissione non superiori a 3 mesi
 - Marcato di stress o decadimento dell'attività sociale e occupazionale

Patologie neuromuscolari

Distrofie Muscolari

Sono un gruppo di malattie neuromuscolari a carattere degenerativo, determinate geneticamente e che causano atrofia progressiva della muscolatura scheletrica.

- **Distrofinopatie (distrofia di Duchenne, Becker)**
- **Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss**
- **Distrofia muscolare facio-scapolo-omerale**
- **Distrofie dei cingoli**
- **Distrofie muscolari congenite**
- **Distrofia muscolare oculo-faringea**
- **Distrofie distali**



Diagnosi

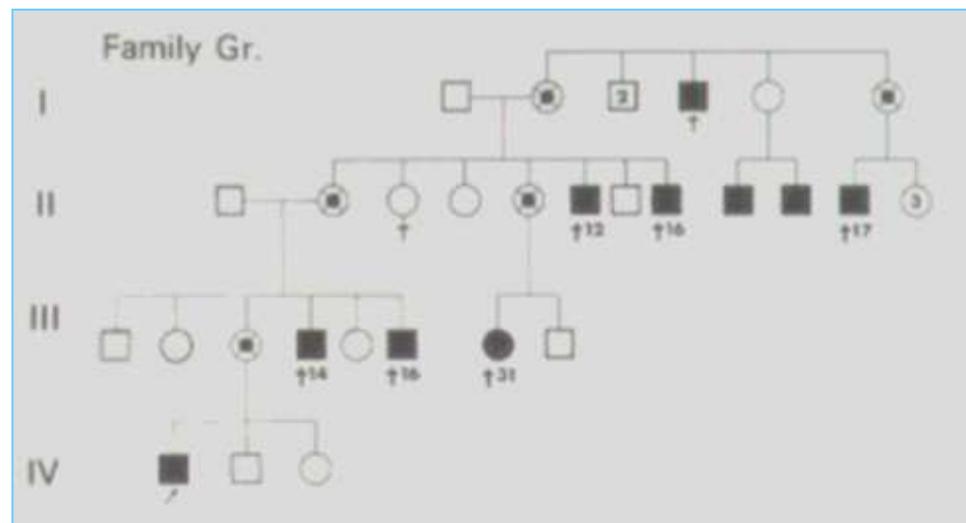
Malattia	Trasmissione e localizzazione		Prodotto genico
Duchenne/Becker	XR	Xp21.2	Distrofina
Emery-Dreifuss	XR	Xq28	Emerina
Facio-scapolo-omerale	AD	4q35	
Cingoli, dominante	AD	5q	
Cingoli, recessiva	AR	15q15.1-q21.1	Calpaina 3
DM grave dell'infanzia autosomica recessiva	AR	13q12	Gamma-sarcoglicano
Cingoli, recessiva	AR	17q12-q21.33	Adalina o Alfa-sarcoglicano
Cingoli, recessiva	AR	4q12	Beta-sarcoglicano
Cingoli, recessiva	AR	5q33-q34	Delta-sarcoglicano
Distrofia miotonica (m. di Steinert)	AD	19q13p2	Miotonina (DMPK)
Miopatia distale autosomica dominante	AD	14	
Miopatia distale autosomica recessiva	AR	2p12-14	
DM oculofaringea	AD	14q11.2-q13	

Distrofinopatie

Sono malattie genetiche ereditate come X-linked recessive e dovute a mutazioni del gene distrofina.

La malattia colpisce quasi esclusivamente i maschi

Le femmine potrebbero essere portatrici asintomatiche (con valori di CK normali o alti) oppure essere mediamente o severamente sintomatiche (inattivazione dell' X asimmetrica)



Mutazioni diverse dello stesso gene possono associarsi a sindromi diverse

DMB

Es: Distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e distrofia muscolare di Becker (DMB)

DMD



Le delezioni che causano slittamento del modulo di lettura (e quindi totale perdita di funzione della proteina) causano la **distrofia muscolare di Duchenne** mentre le delezioni che non alterano il modulo e preservano parzialmente la funzione della proteina causano la forma più lieve di **distrofia di Becker**

DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE



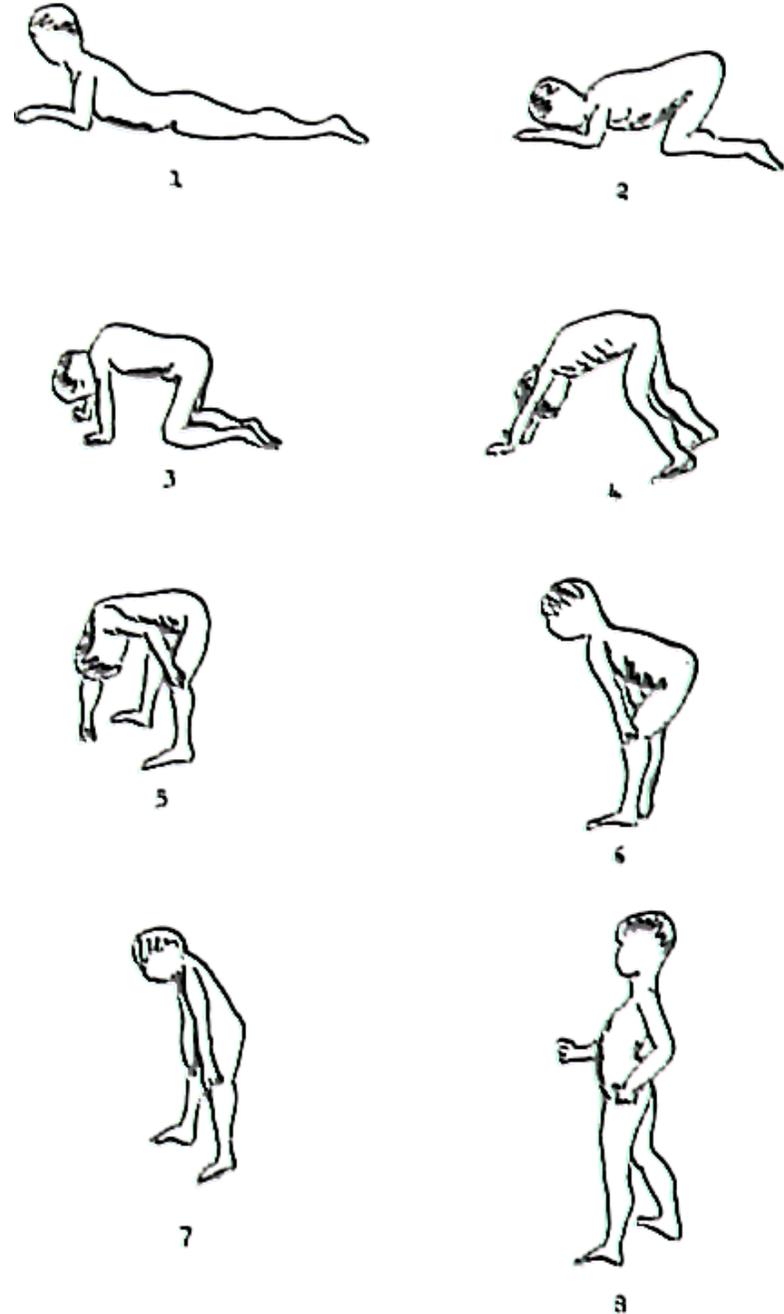
- Patologia neuromuscolare ereditaria
- Trasmissione gene su cromosomaXp21
- Incidenza 1/3600 nati vivi
- Clinica
 - Perdita di forza muscolare progressiva
 - Deficit intellettivo
 - Ipertrofia dei polpacci
 - Proliferazione di tessuto connettivo nel muscolo

CLINICA DUCHENNE

- Scarso controllo del capo durante l'infanzia
- Sviluppo motorio normale fino a 12 mesi
- Posizione lordotica per compensare debolezza dei glutei
- Ai 2 anni: debolezza del cingolo pelvico
- A partire dai 3 anni
 - **segno di Gowers**: per alzarsi da sdraiato 'si arrampica'
 - Andatura anserina
- capacità di camminare per periodo variabile
 - 7-10 anni di età su sedia a rotelle: oggi con FKT e interventi chirurgici cammina fino 12 anni → imp preservare il cammino per limitare scoliosi, depressione
- Perdita di forza progressiva fino ai 20 anni, conserva attività distale dita (scrive, mangia) e oculomotori
 - Muscoli respiratori → infezioni ricorrenti polmonari
 - Muscoli faringei → aspirazione
- Retrazioni muscolari
 - Scoliosi → ulteriore compromissione di torace nell'espansione e rischio infezioni
 - Ginocchia, caviglie, spalle, polsi
- Ipertrofia
 - polpacci (infiltrazione di collagene) e perdita di forza nei muscoli della coscia
 - Lingua, avambraccio
- Cardiomiopatia 50-80% dei pz → morte
- Alterazione muscolatura liscia tratto gastrointestinale
- Ritardo cognitivo 20% ha $QI < 70$ (distrofina espressa a livello cerebrale)
- Decesso 18-20 anni per insufficienza respiratoria, cardiaca, polmonite

The Gower's sign

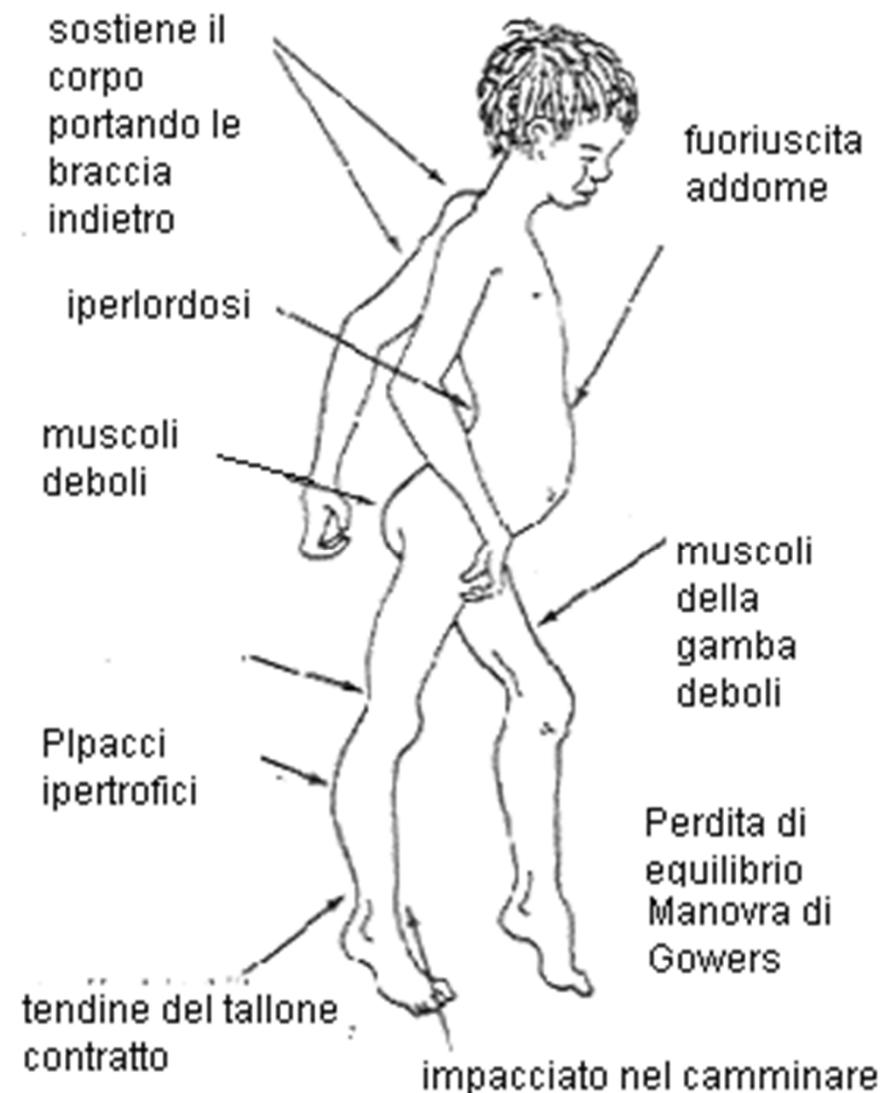
Il **segno di Gowers** è un indice di valutazione utilizzato per diagnosticare malattie quali la distrofia e l'atrofia muscolare. Questo indice verifica i movimenti che il paziente effettua per eseguire un particolare movimento.



La sintomatologia

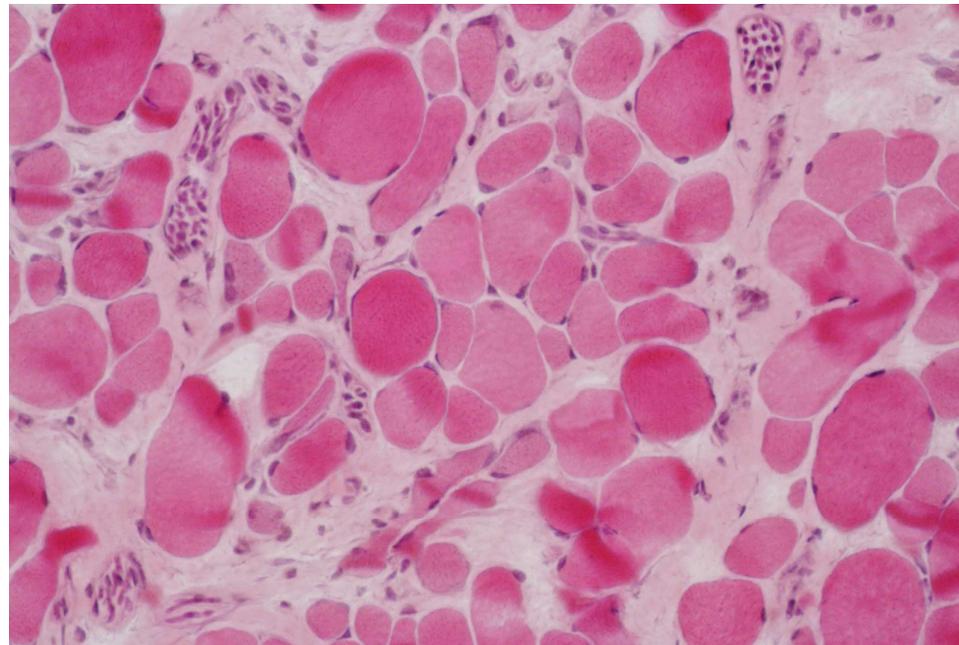
- Esordio a 2-3 anni: indebolimento cingolo pelvico
- Andatura dondolante
- Astenia nel camminare
- Indebolimento progressivo muscolatura
- 11 anni costretto su di una sedia a rotelle
- Interessati anche muscoli respiratori e cardiaci

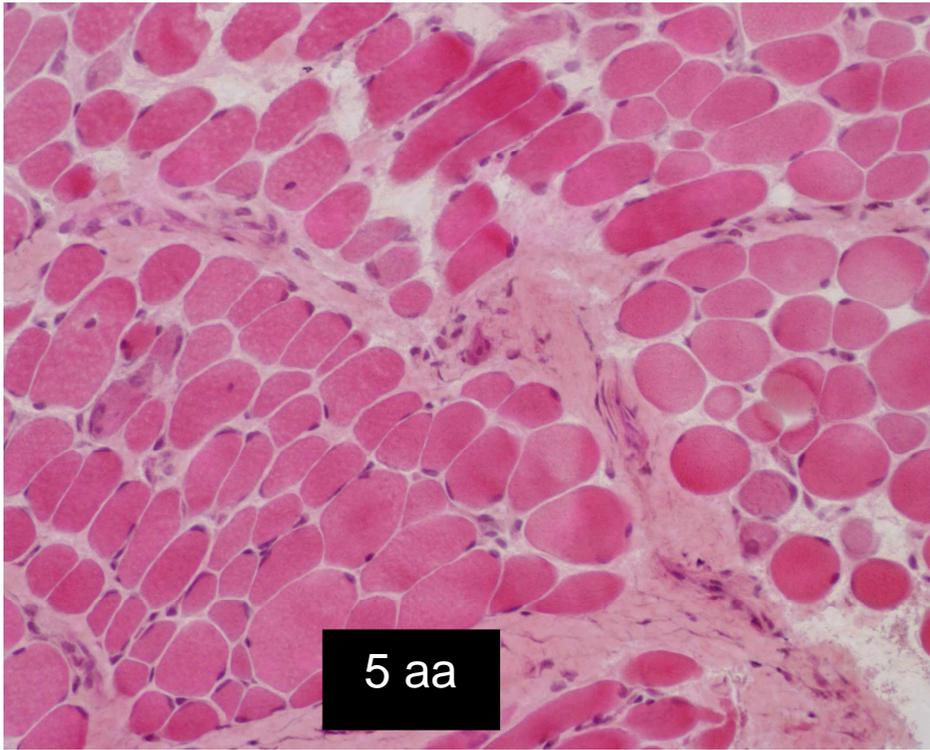
Il difetto nel Duchenne è quantitativo (assenza di proteina)



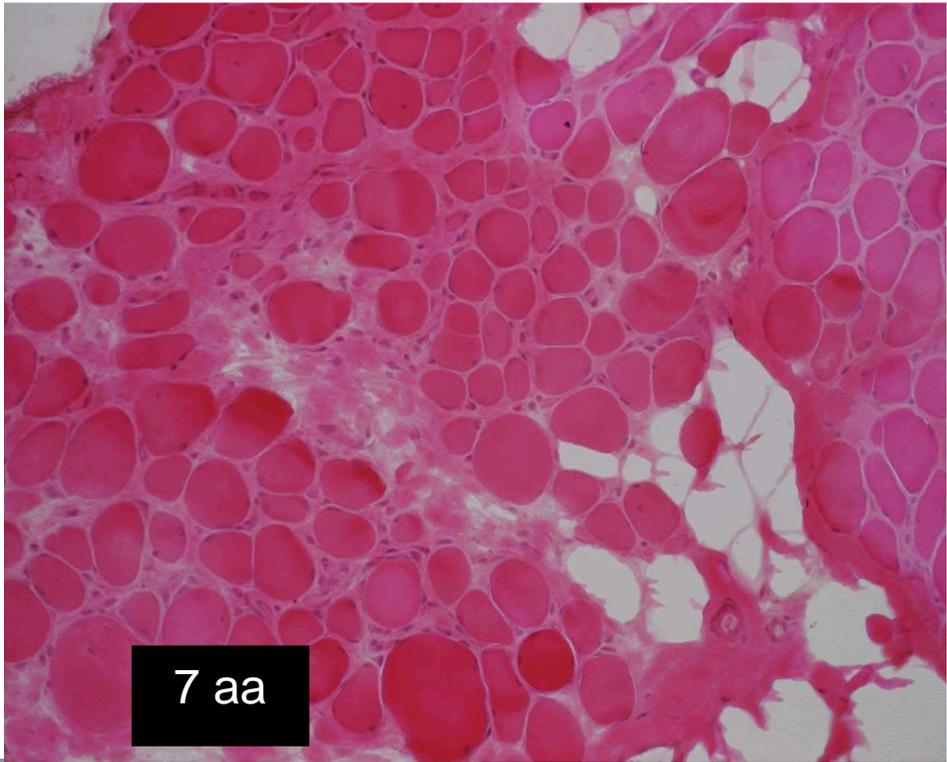


11 mesi, CK x55.
Distrofina
assente.



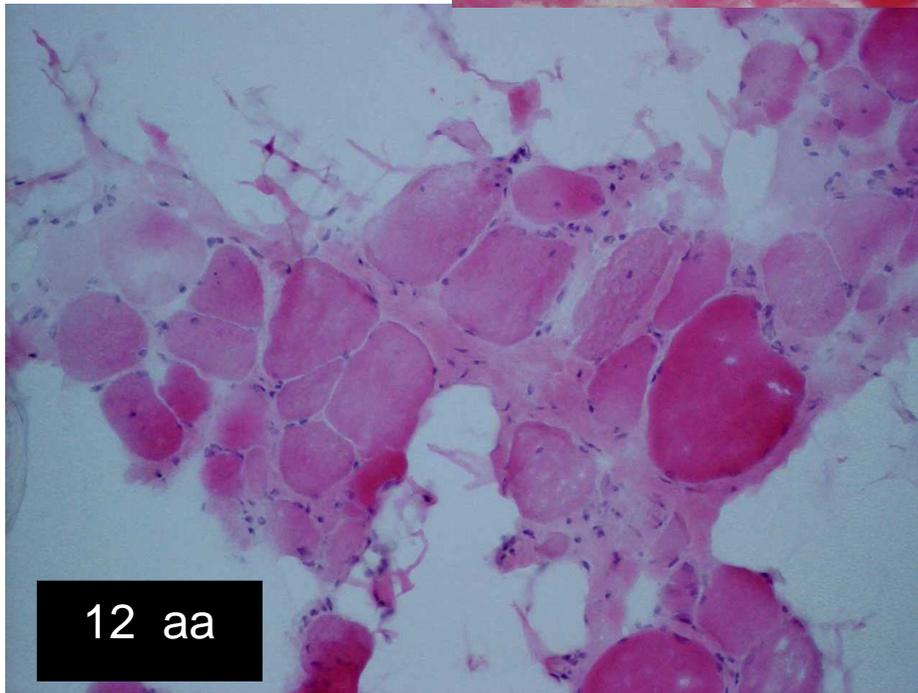


5 aa

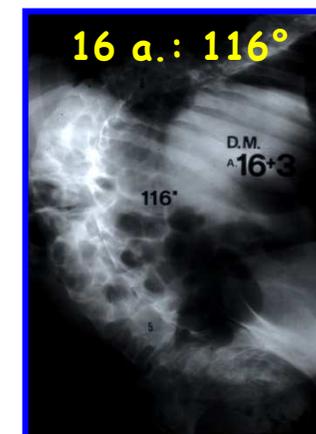
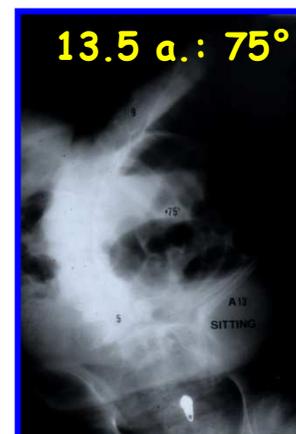
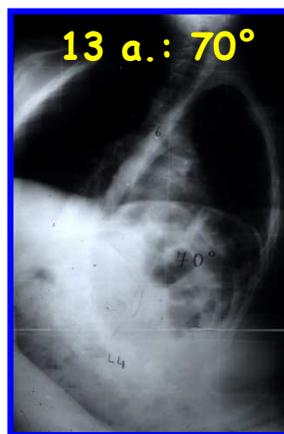
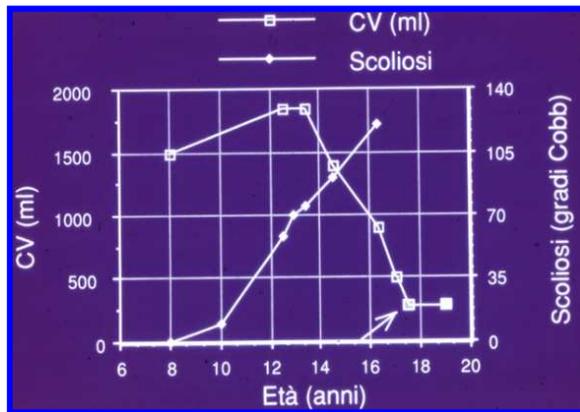


7 aa

Progressiva
sostituzione
fibro-adiposa del
muscolo



12 aa



Distrofia muscolare di Becker

E' una variante allelica della distrofia di Duchenne, in cui mutazioni dello stesso gene producono una ridotta quantità di distrofina che, risultando alterata (“troncata”), non è in grado di mantenere l'integrità del sarcolemma.

Clinicamente è meno grave, esordio più tardivo (5-25 anni), decorso più lento. La durata di vita può risultare nella norma

Il difetto nel Becker è qualitativo (meno proteina)

DISTROFIA MUSCOLARE DI BECKER

- Simile a Duchenne
- Causata da un difetto genetico nello stesso gene
- Clinicamente ha decorso più lieve e aspettative di vita maggiori

CLINICA BECKER

- Deambulazione fino all'adolescenza o età adulta
- Esordio di perdita muscolare è più tardivo
- Deficit intellettivo meno grave
- Segni clinici:
 - ipertrofia dei polpacci
 - Miocardiopatia
 - Aumento CK sierica

Distrofia muscolare di Becker



Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD)

- Incidenza → 1:3500 maschi nati vivi
- Progressione molto rapida con sintomi che appaiono dai 2 ai 6 anni

Distrofia Muscolare di Becker (BMD)

- Incidenza → 1:15000 maschi nati vivi
- Esordio tardivo e un decorso più benigno.

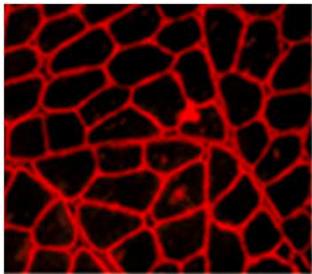
CARATTERISTICHE CLINICHE:

Debolezza muscolare

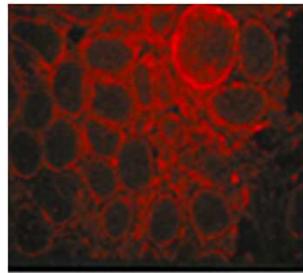
Cardiomiopatia

Complicanze respiratorie

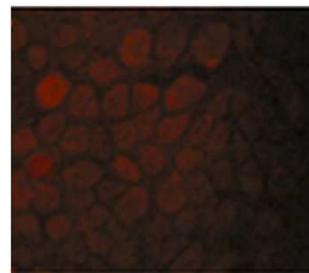
Complicanze ortopediche



Normal

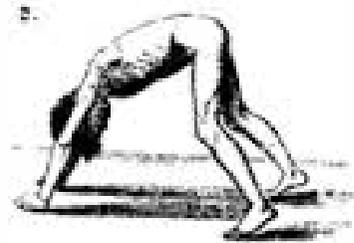


BMD

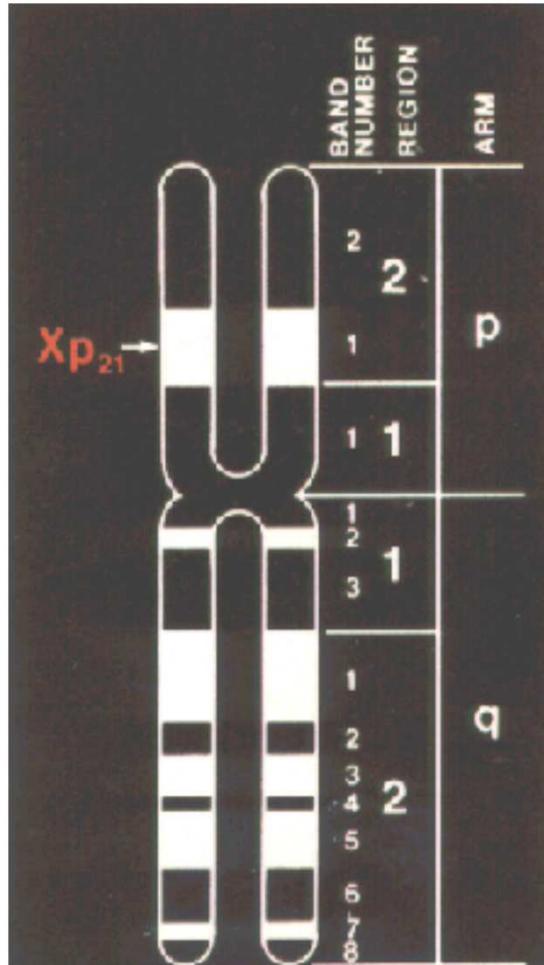


DMD

La distrofina è assente nei muscoli scheletrici dei pazienti affetti da DMD, mentre è presente, seppure qualitativamente e quantitativamente ridotta, nei pazienti BMD



Il gene distrofina



Mappa sul cromosoma X
(short arm, Xp21)

II gene distrofina

short arm, Xp21

Genome size: 2.5 Mb

79 constitutive exons (1% of the gene)

very large introns and non-coding regions (99% of the gene)

[GeneLoc location for GC0XM031047:](#) Start:

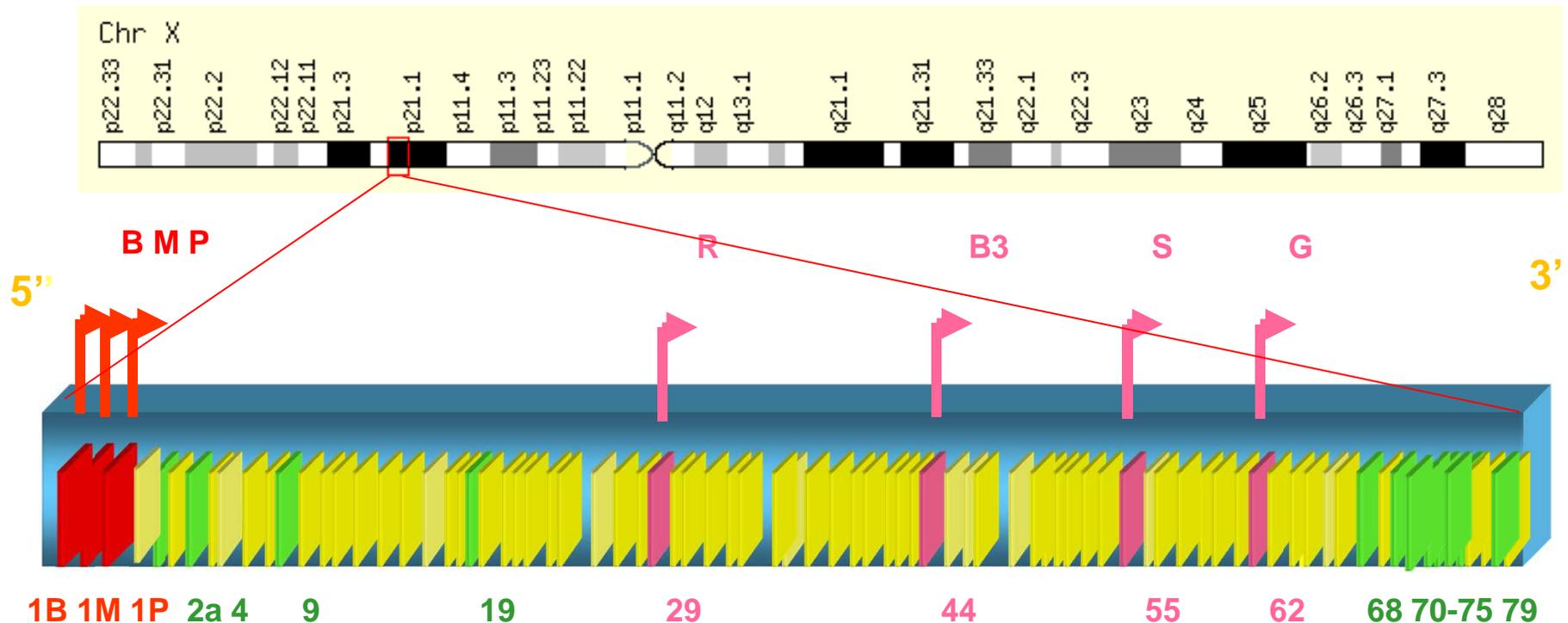
31,042,729 bp from pterEnd:

33,267,647 bp from pterSize:

2,224,919 basesOrientation:

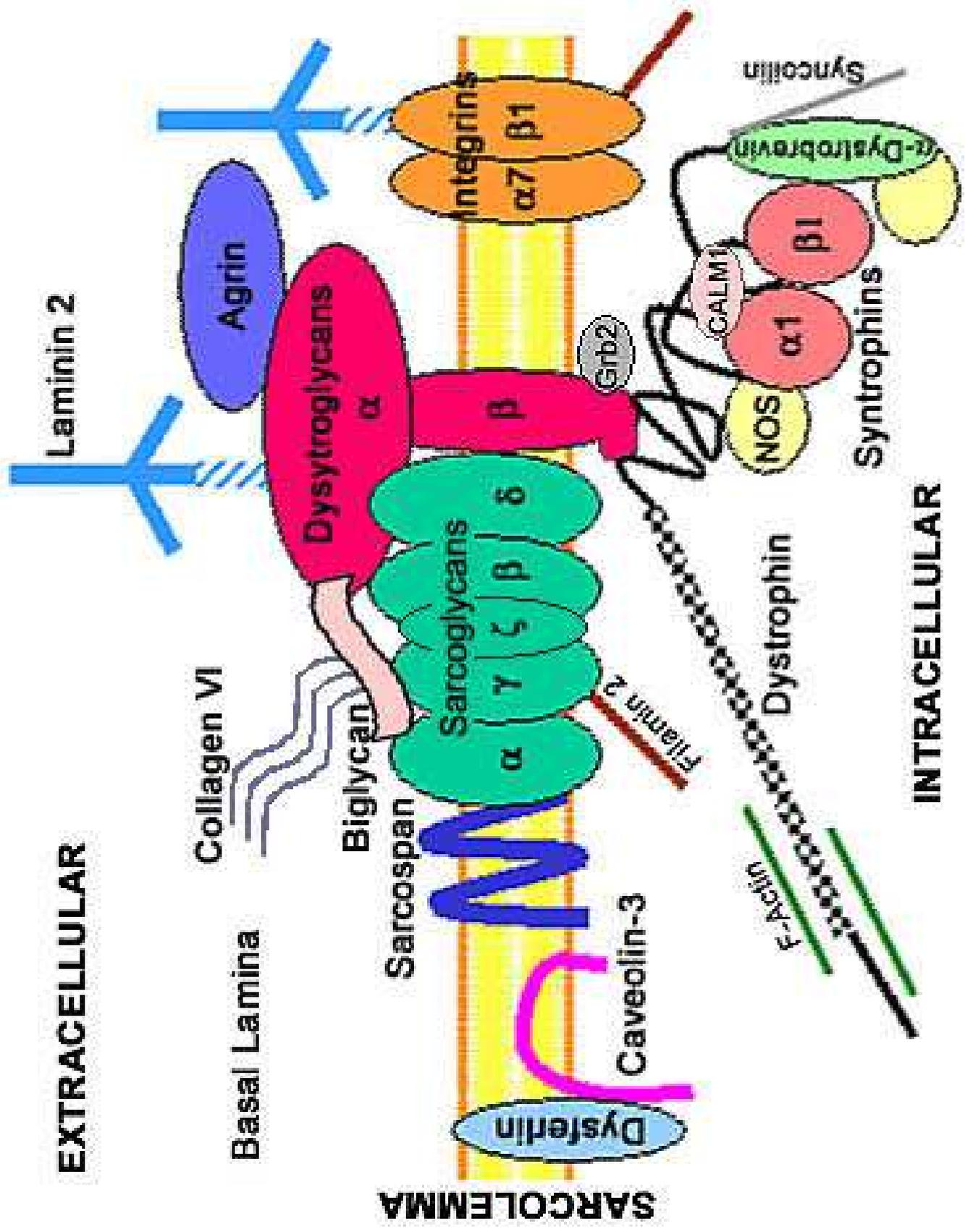
minus strand (tel>cen transcription)

7 promoters (3 driving full length isoforms)



LA PROTEINA DISTROFINA

- Ancorata sulla faccia interna della membrana delle fibre muscolari.
 - **C- terminale** è legato ad altre proteine di membrana.
 - **N-terminale** è connesso alle strutture contrattili all'interno della cellula muscolare.
- Determinante per la **stabilità meccanica** della membrana durante la contrazione muscolare, funziona da **ammortizzatore**.
- Assenza o malfunzionamento causa **rottura** della membrana muscolare:
 - Ingresso del **calcio** nelle fibre.
 - Attivazione di **enzimi**.
 - Infiammazione e attivazione dei **fibroblasti**.
 - Formazione di **tessuto cicatriziale** che sostituisce quello muscolare.
 - Degenerazione muscolare e insorgenza della patologia.



SARCOLEMMA

EXTRACELLULAR

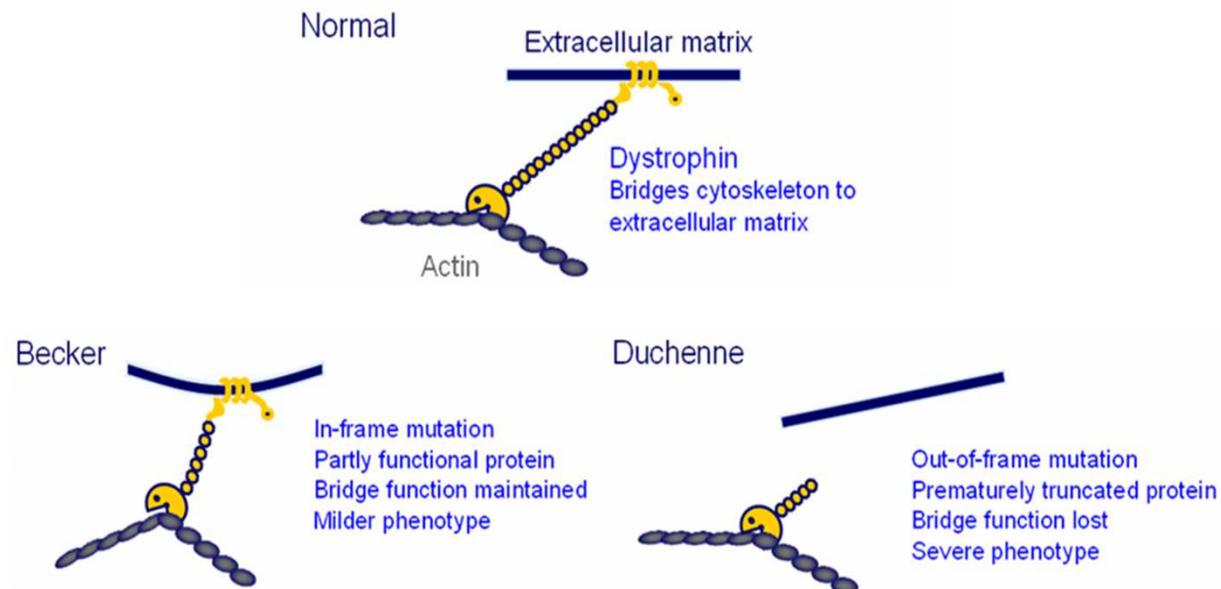
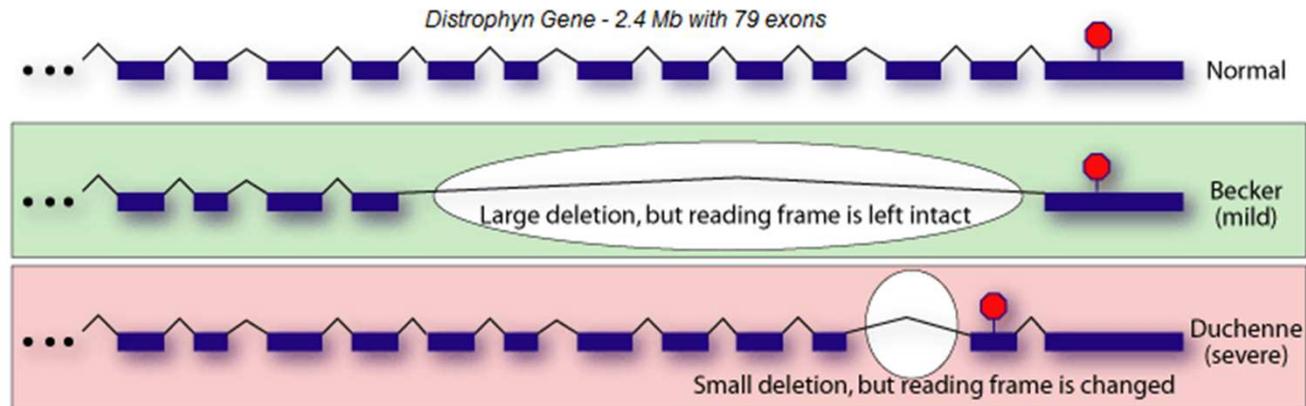
INTRACELLULAR

Distrofia Muscolare di Duchenne:

assenza della proteina distrofina
(mutazione out-of-frame)

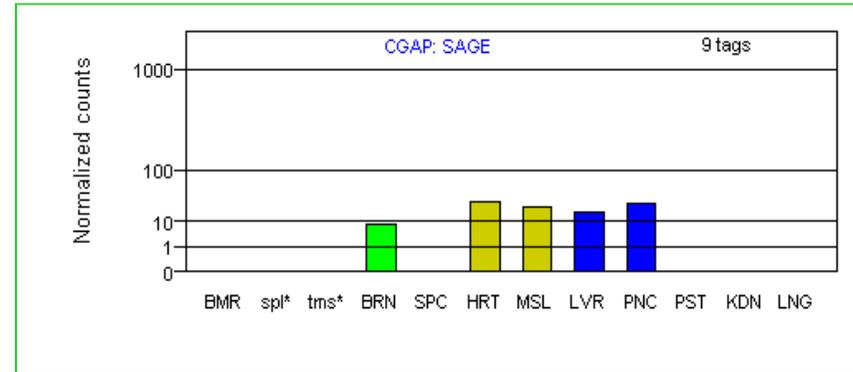
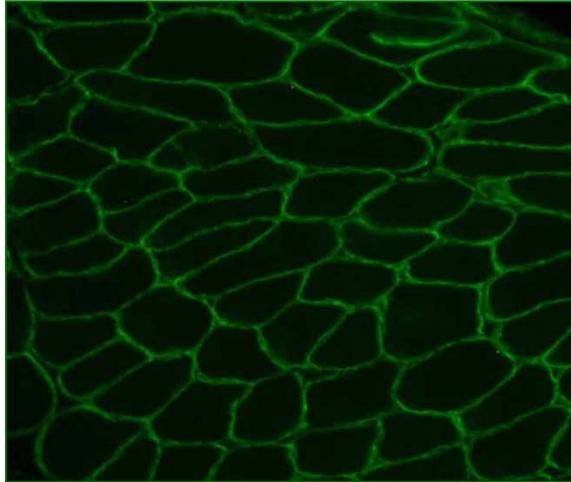
Distrofia Muscolare di Becker:

alterazione quantitativa e/o qualitativa della
proteina distrofina
(mutazione in-frame)

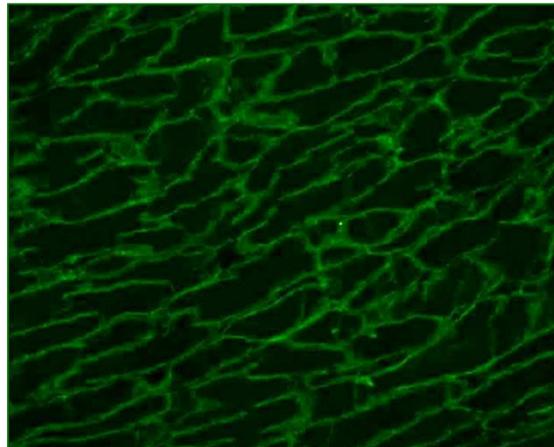


La distrofina : dove si esprime

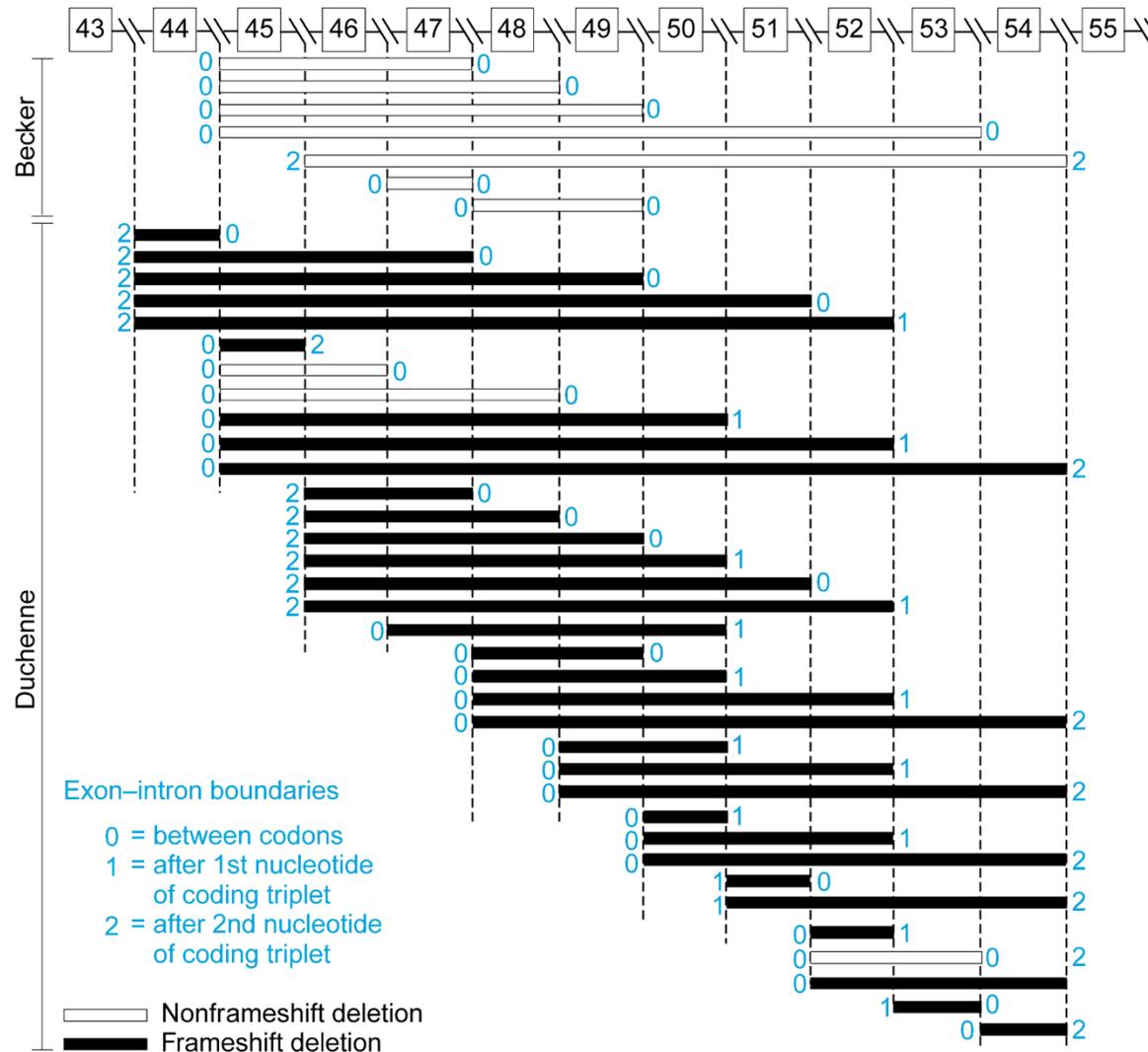
Muscolo



Cuore

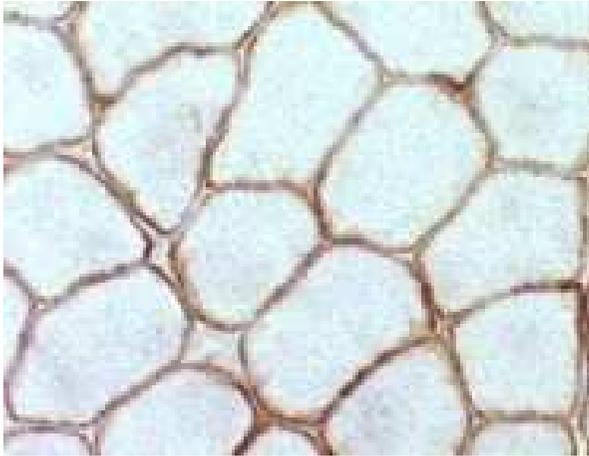


Tissue	Tags per gene	Total tags
BMR Bone marrow	0	36,577
spl* Spleen	0	0
tms* Thymus	0	0
BRN Brain	3	427,603
SPC Spinal cord	0	54,785
HRT Heart	2	83,063
MSL Skeletal muscle	2	107,836
LVR Liver	1	66,308
PNC Pancreas	1	43,040
PST Prostate	0	123,335
KDN Kidney	0	40,993
LNG Lung	0	88,708

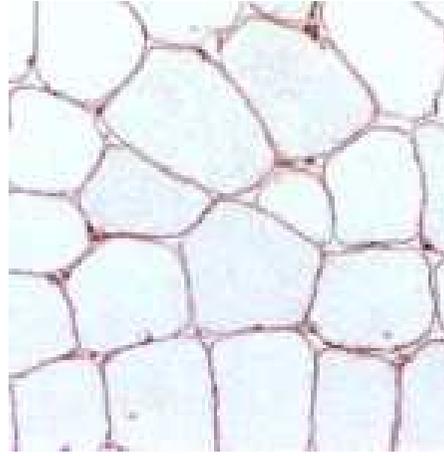


Le delezioni intrageniche del gene della distrofina mandano fuori cornice la lettura delle triplette (codoni) quando gli esoni cancellati contenevano un numero di nucleotidi che non è multiplo esatto di tre (1,2,4,5,7,8,10,11 ecc). Questo causa la distrofia di Duchenne.

IMMUNOISTOCHEMICA



colorazione della
distrofina sul contorno
delle fibre muscolari di
soggetto sano



Distrofia di Becker:
ridotta colorazione
delle fibre



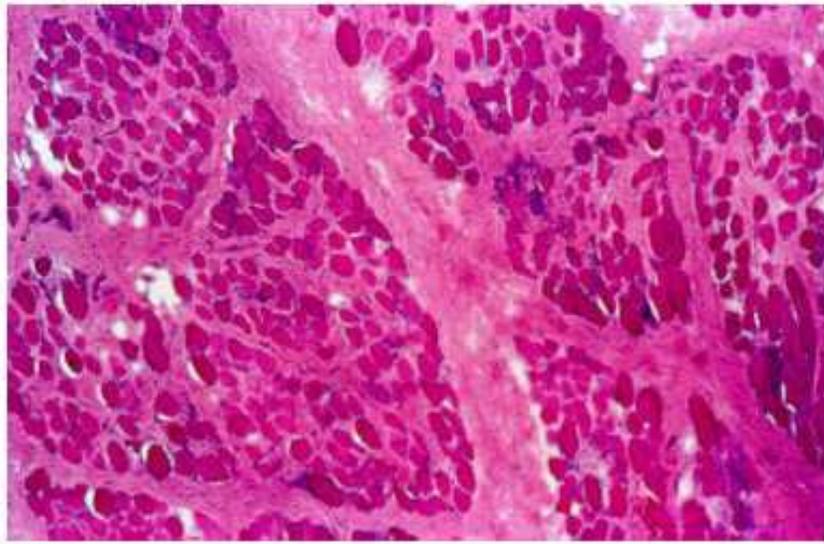
Distrofia di
Duchenne: assenza di
distrofina

Duchenne

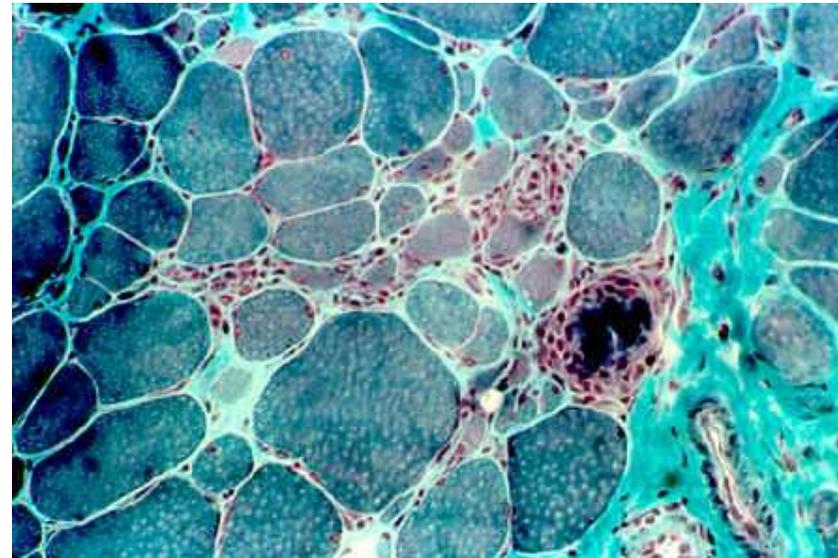
VERSO

Becker

- Assenza totale della proteina distrofina
- Spostamento del quadro di lettura
- Prematuro codone di stop
- Degenerazione tissutale e necrosi



- Alterazioni nella parte centrale della distrofina
- Non spostamento del quadro di lettura
- Distrofina diversa solo nelle dimensioni
- Fibrosi moderata e necrosi ridotta



Diagnosi molecolare

La diagnosi molecolare consiste nella definizione a livello molecolare (degli acidi nucleici quindi DNA e RNA) del difetto genetico (mutazione).

Il percorso si compone delle seguenti tappe:

-diagnosi genotipica (DNA): valuta la presenza ed il tipo di mutazione (SEQUENZA)

-diagnosi ribotipica (RNA): valuta la presenza di mutazioni atipiche e le conseguenze delle mutazioni sulla espressione della distrofina nei tessuti

Terapia genica per la DMD

- Terapia di tipo sistemico (muscolatura striata, cuore, diaframma)
- Muscoli target difficilmente raggiungibili
- Transgene di dimensioni elevate (cDNA di 14 kb)
- Pochi vettori utilizzabili

MODELLI ANIMALI DI DISTROFINOPATIA per l'utilizzo della terapia genica

ANIMAL MODELS

- MOUSE MODEL:mdx mouse(X-chromosome-linked muscular dystrophy)



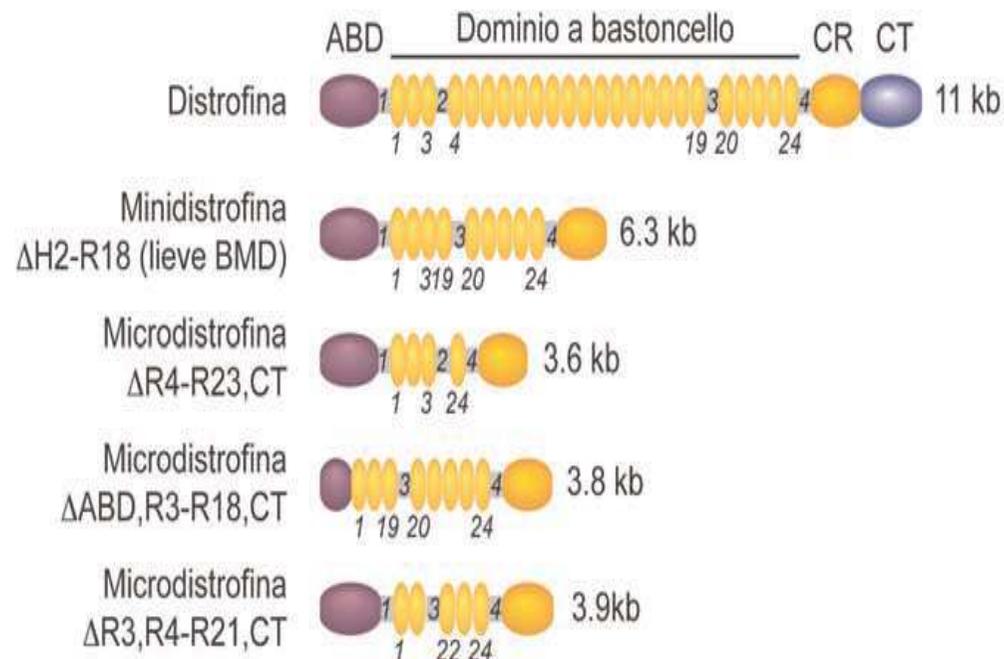
- CANINE MODEL(Golden retriever (GRMD) German shorthaired pointers (GSHPMD) ^[3])



Vettori AAV

Sono gli strumenti di trasferimento genico più efficaci per il muscolo scheletrico poiché:

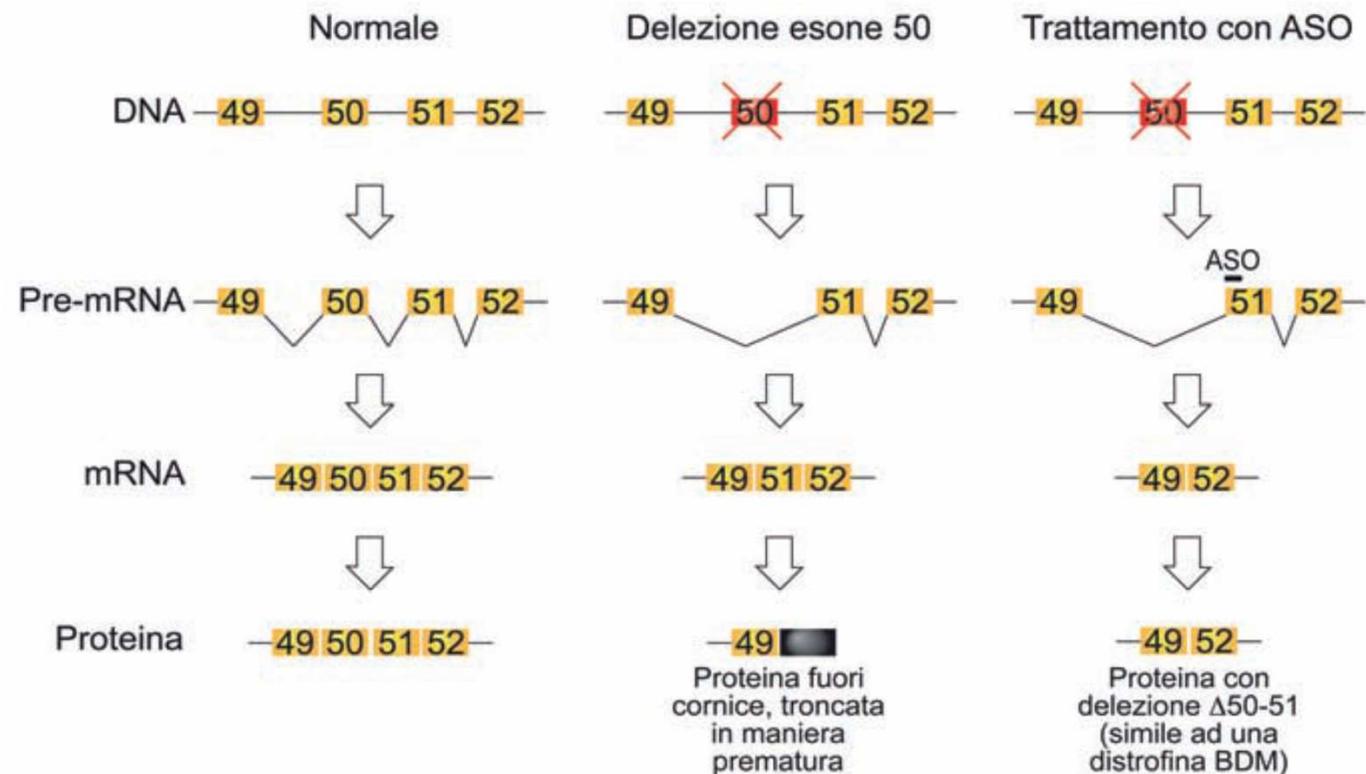
- Hanno prolungata persistenza nel tessuto muscolare
- Non causano patogenicità e risposta immunitaria



Sono stati usati per il trasporto di mini e micro-distrofine, proteine di dimensione ridotta con delezioni ai domini centrali e C-terminali.

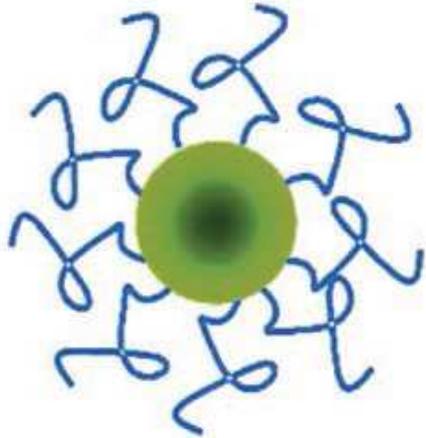
L'utilizzo di queste proteine non ha avuto i risultati sperati ed è limitato ai trial su topi dm α .

Exon skipping



- Lavora a livello del pre-mRNA per omettere uno o più esoni e ripristinare il frame di lettura
 - Da DMD a BMD

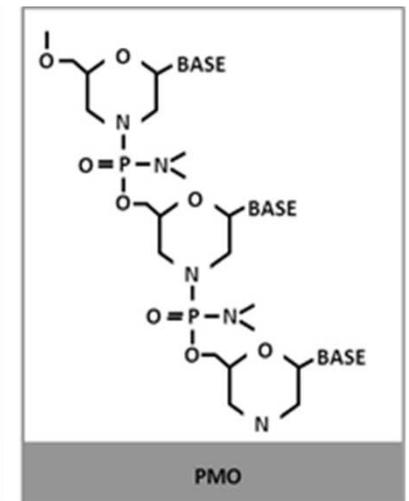
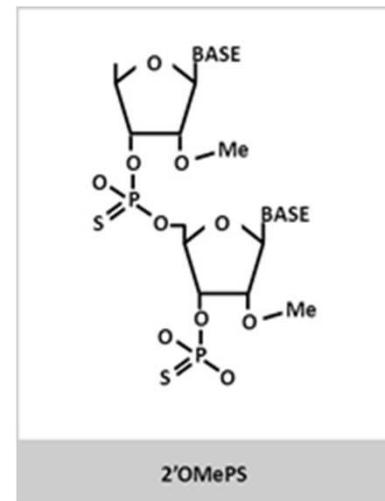
GLI OLIGONUCLEOTIDI ANTISENNO



Gli oligonucleotidi antisense (AON) sono molecole a singolo filamento di DNA, complementari a una determinata sequenza che, legandosi a una molecola di mRNA, ne inibiscono la traduzione.

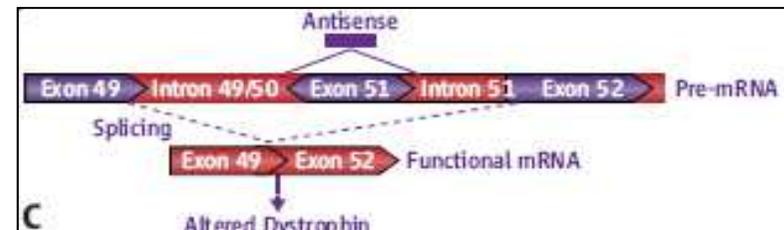
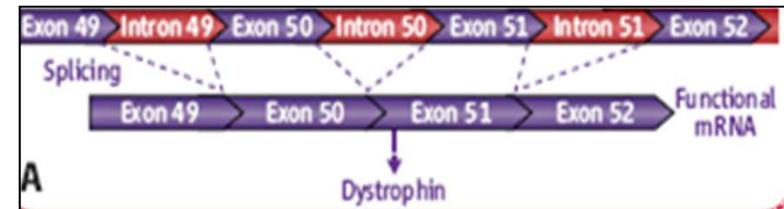
Le due chimiche più utilizzate per il trasporto di AONs sono:

- 2'OMePS (2'-O-metil-fosforotioati)
- PMO (morfolino fosforodiamidati)



TERAPIA GENETICA: L'EXON SKIPPING

- La mutazione elimina EX50 portando alla fusione di IVS 49 e IVS50; **cambia il reading frame** del gene della distrofina e cessa la produzione della proteina funzionale
 - Viene indotto l'exon skipping (E.S.) dell'esone 51 nel pre-mRNA: Antisense Oligo (AO) che si attaccano alla **sequenza dell'ESE** (exonic-splicing-enhancer) all'interno dell'esone 51
 - E.S. **ristabilisce** il corretto schema di lettura (**reading frame**) **modificando l'mRNA** (EX49 in frame con EX52)
 - La proteina è **più corta** ma ancora funzionante
- Converte la **DMD in DMB** in modo da ridurre la gravità della malattia



TEST FUNZIONALI

Stabiliscono se è stato raggiunto il principale obiettivo di un trial clinico: **il miglioramento della funzionalità motoria.**

6MWT: misura la distanza percorsa camminando in sei minuti e documenta limitazioni nella capacità deambulatoria.

NSAA: è una scala di 17 azioni che il paziente deve compiere disposte dalle più semplici (alzarsi, camminare etc.) alle più complesse (correre, saltare etc.). Ogni azione viene valutata con un punteggio da 0 a 2. La somma delle singole valutazioni costituisce un punteggio indice della funzionalità motoria del paziente.

- Ad oggi non esiste una terapia efficace per le distrofinopatie.
- Approcci terapeutici più promettenti, che hanno raggiunto le fasi cliniche più avanzate (IIb e III), sono quelli con AONs.
- L'alta specificità degli AONs però restringe il numero di pazienti trattabili.
- Nessuno degli approcci studiati finora ha dimostrato di poter ripristinare adeguati livelli di distrofina.