

ViviRett

QUADRIMESTRALE DI INFORMAZIONE E
ATTUALITÀ SULLA SINDROME DI RETT

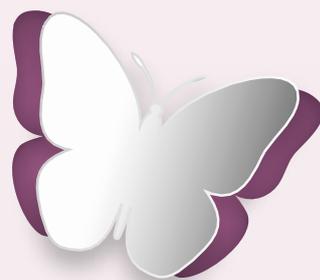
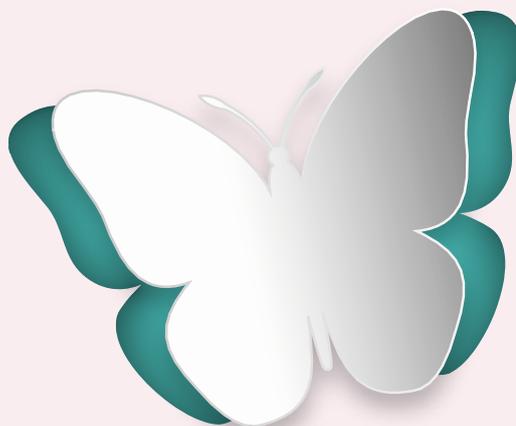
Dona il tuo 5x1000
ad Airett!

Codice Fiscale
92006880527

Con il 5x1000 sostieni i progetti
per la ricerca e la cura delle bambine
e ragazze con la Sindrome di Rett.
Dai una speranza alle bambine
dagli occhi belli.

Tariffa Associazioni senza scopo di lucro: Poste Italiane Spa
Spedizione in abbonamento Postale - D.L. 353/2003
(conv. In L. 27/02/2004 n° 46) art.1 - comma 2 - DCB Milano

In caso di mancato recapito restituire al CLR di Como
per la restituzione al mittente previo pagamento resi



Ogni firma è un abbraccio

Sommario

- 3 INFORETT**
Che cos'è la Sindrome di Rett
- 4 LETTERA DEL PRESIDENTE**
Carissimi...
- NOTIZIE DAL CENTRO AIRETT**
- 5** Perdita e riacquisto del cammino nella Sindrome di Rett
- 9** Approccio multidisciplinare all'ipercifosi strutturata
- 11** Che cos'è l'analisi applicata del comportamento (ABA)?
- 12** La Sindrome di Rett e l'Analisi Comportamentale Applicata
- 14** L'aspirazione nella Sindrome di Rett
- 16** Studio osservazionale su lesioni cutanee e contratture articolari
- 18 L'ANGOLO DELL'INTERVISTA**
Intervista alla professoressa Helen Leonard sui trial clinici attualmente in corso sulla Sindrome di Rett
- 19 L'ANGOLO DELL'INTERVISTA SUI PROGETTI AIRETT**
Aggiornamento sul progetto finanziato da AIRett Bando 2018, dal titolo: "Verso la riattivazione farmacologica di Mecp2: sviluppo di nuovi modelli pre-clinici per la Sindrome di Rett"
- PROGETTI IN COLLABORAZIONE CON AIRETT**
- 23** La proteina MeCP2 e l'RNA non codificante MajSat-fw cooperano per l'organizzazione dell'eterocromatina pericentromerica nei neuroni
- 25** MECPer-3D: un progetto europeo e una nuova prospettiva per i pazienti affetti da Sindrome di Rett
- 28 IL PUNTO DELLA RICERCA**
Gli avanzamenti della ricerca sulla Sindrome di Rett
- 32** Nuovi approcci terapeutici per la Sindrome di Rett
- 34 L'ANGOLO DELLA NATUROPATIA**
Acidi grassi essenziali (Omega 3/6) e oli vegetali: come utilizzarli in una sana ed equilibrata alimentazione
- 36 INFO COVID E RTT**
Sintesi del webinar "Sindrome di Rett e vaccino Covid19: professionisti e famiglie a confronto"
- 38 L'UNIONE FA LA FORZA**
Iniziativa a favore di AIRett
- ASSOCIAZIONE**
- 39** Referenti regionali
- 40** Il Consiglio Direttivo e gli organi di controllo AIRett
- 41 SINDROME DI RETT DA LEGGERE E DA VEDERE**
- 42 NUMERI UTILI**
Centri di riferimento AIRett
- 43 COMUNICAZIONE AGLI ASSOCIATI**
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
- 44 PER ASSOCIARSI ALL'AIRETT**

VIVIRETT - Periodicità quadrimestrale

Direttore responsabile: **Marinella Piola - Lucia Dovigo**
 Direttore scientifico: **Prof. Rosa Angela Fabio**
 Redazione: **Vicolo Volto San Luca, 16 - 37122 Verona**
 email: redazione@airett.it - tel. **331.7126109** - www.airett.it
 Editore: AIRett (Associazione Italiana Rett) Onlus
 V.le Bracci, 1 - Policlinico Le Scotte - Siena

Registrazione presso il Tribunale di Milano n. 392 del 5/07/97
 Tariffa Associazioni senza scopo di lucro: "Poste Italiane Spa -
 Spedizione in abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L.
 27/02/2004 n° 46) art. 1 - comma 2 - DCB Milano
 Stampa: Tipografia Valsecchi - Erba

Ricezione del materiale per la pubblicazione sulla rivista

- inviare il materiale in formato digitale a: redazione@airett.it
- Per informazioni: Cell. 331.7126109

L'AIRETT (Associazione Italiana Rett)

L'AIRETT dal 1990 si pone come obiettivi da una parte quello importante/fondamentale di promuovere e finanziare la ricerca genetica per arrivare quanto prima ad una cura, dall'altro quello alquanto necessario di sostenere la ricerca clinica - riabilitativa, per individuare soluzioni alle numerose problematiche che un soggetto affetto da Sindrome di Rett si trova quotidianamente ad affrontare. A tal fine oltre che finanziare mirati progetti di ricerca supporta la formazione di medici e terapisti presso centri per la RTT all'avanguardia a livello internazionale ed è impegnata alla creazione in Italia di centri di riferimento specializzati nella RTT per la diagnosi, il check up e la stesura di un adeguato programma di riabilitazione e cura della sintomatologia.

È membro della RSE (Rett Syndrome Europe), una confederazione che riunisce le associazioni dei diversi paesi e che perseguono uno scopo comune, ovvero promuovere la conoscenza della Sindrome di Rett e gli scambi/collaborazioni tra ricercatori e associazioni di genitori. Promuovono anche convegni a livello internazionale.

È un importante punto di riferimento e di contatto per famiglie con ragazze affette da Sindrome di Rett. Attraverso la rivista "Vivirett", ad uscita quadrimestrale, e tramite il proprio sito, aggiorna le famiglie sulle novità riguardanti la malattia. Inoltre, mette a disposizione degli associati esperti per aiutarli nel trovare soluzioni a problematiche sanitarie/assistenziali/scolastiche.

A Ottobre 2018 a Verona è stato aperto il Centro AIRett Ricerca e Innovazione - CARI.

CONSIGLIO DIRETTIVO AIRETT

Presidente: Lucia Dovigo; Vicepresidente: Cristiana Mantovani;
 Tesoriere: Silvia Giambi; Segretario: Rosanna Trevisan;
 Consiglieri: Mirko Brogioni, Immacolata Incardona, Emanuele Mucignato

ORGANO DI CONTROLLO

Luigia Degli Angeli

COMITATO SCIENTIFICO

Prof. Maria Paola Canevini (Neuropsichiatra)
 Prof. Rosa Angela Fabio (Psicologa)
 Dott. Tommaso Pizzorusso (Genetista)
 Prof. Alessandra Renieri (Genetista)
 Dott. Marina Rodocanachi (Neurologa/fisiatra)
 Dott. Silvia Russo (Genetista)
 Prof. Edvige Veneselli (Neuropsichiatra)

INFORMAZIONI UTILI

QUOTE ASSOCIATIVE GENITORI:

Validità quota associativa: dal 01/01 al 31/12 di ogni anno
 Rinnovo quota associativa: come da Statuto entro il 28 febbraio di ogni anno. Il pagamento della quota associativa compete al genitore associato che ha diritto a:

- Ricevere con cadenza quadrimestrale la rivista *ViviRett*;
- Partecipare ai progetti promossi da AIRett;
- Partecipare con sconti speciali a convegni e seminari;
- Acquistare con sconti speciali i libri tradotti da AIRett;
- Votare per l'elezione del nuovo CD con cadenza triennale.

Per iscriversi ad AIRett (Associazione Italiana Rett)

Onlus compilare il form presente sul sito www.airett.it nella sezione Diventa Socio (<https://www.airett.it/adesione-soci/>).

Per effettuare tutti i versamenti di contributi volontari e quote associative

• BONIFICO BANCARIO:

intestato ad "AIRett (Associazione Italiana Rett) ONLUS" IBAN: IT64P0200811770000100878449

• BOLLETTINO DI C/C POSTALE:

C/C n: 10976538 intestato ad "AIRett Viale Bracci, 1 - 53100 Siena"

• PAGAMENTI ONLINE

Stripe e PayPal.

Per destinare il "5 per mille" alla nostra Associazione il codice fiscale è il seguente: 92006880527

Che cos'è la Sindrome di Rett?

La Sindrome di Rett (RTT) è un raro disturbo del neurosviluppo. È stata scoperta per la prima volta nel 1965, dal medico austriaco Andreas Rett, il quale a seguito di un'osservazione casuale, si rese conto che due bambine mostravano movimenti stereotipati delle mani molto simili tra di loro. Il pediatra dopo aver osservato queste due bambine, attenzionò ulteriori casi similari, pubblicando nel 1966, un articolo all'interno del quale delineava il profilo delle due pazienti; tuttavia i suoi studi vennero ignorati per un lungo periodo di tempo. Oggi la RTT è conosciuta come la seconda causa di ritardo mentale nelle femmine e, a differenza degli altri disturbi dello sviluppo, questa sindrome colpisce quasi ed esclusivamente le femmine con un'incidenza di 1/10.000 (O'Brien & Yole, 1995); tuttavia, per quanto rappresentino una rarità, sono stati evidenziati casi di insorgenza di tale sindrome anche nel genere maschile (Occhipinti et al., 2000).

Per quanto concerne le modalità di insorgenza della RTT e le caratteristiche sintomatologiche, dopo un periodo di sviluppo prenatale e perinatale apparentemente tipico, tra i 6 e i 18 mesi di vita iniziano a manifestarsi sintomi simili a quelli che rientrano nella categoria diagnostica dei disturbi dello spettro autistico (ASD). L'impronta autistic-like nella RTT è stata nel passato annoverata anche nel DSM IV-R come disordine psichiatrico all'interno dei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo (American Psychiatric Association (APA) (2000), DSM IV-TR). Nella nuova edizione del nuovo DSM 5, invece, la RTT è stata rimossa dal manuale dei disturbi psichiatrici. Il rationale sottostante a tale rimozione è legato al fatto che i primi sintomi si manifestano a livello cognitivo e sociale, come i bambini con ASD, le bambine con RTT perdono la possibilità di rispondere alle sollecitazioni esterne, iniziano a rifiutare ogni contatto sociale e, se in precedenza avevano acquisito la capacità di parlare, a seguito della fase di regressione, i soggetti con RTT smettono di farlo, perdono vertiginosamente il controllo di mani e piedi, iniziando a presentare comportamenti prettamente stereotipati legati prevalentemente alle mani che vengono serrate, strofinate e portate alla bocca.

In alcuni soggetti con RTT sono presenti irregolarità nella respirazione, anomalie del EEG; oltre il 50% dei soggetti ha avuto almeno una crisi epilettica e un aumento vertiginoso della rigidità muscolare, che potrebbe elicitarne l'insorgenza di atrofie muscolari e difficoltà di deambulazione, scoliosi e infine ritardo nella crescita.

Per quanto concerne l'eziologia della RTT, dopo il 1999 è stata identificata una mutazione nel gene MeCP2 (Ethel CpG-binding protein 2) localizzato nel cromosoma X. Ad oggi, sono state ulteriormente identificati altri due geni responsabili della sindrome, il CDKL5 E FOXP1. Inoltre, studi recenti hanno individuato una relazione genotipo-fenotipo, ovvero le caratteristiche cliniche della RTT cambiano in funzione della mutazione genetica (Fabio et al., 2014; Fabio, Capri, Lotan, Towey, & Martino, 2018). Nella maggior parte dei casi la diagnosi viene confermata da esami di genetica molecolare, evitando così di formulare una diagnosi errata di autismo come accadeva frequentemente in passato.

La RTT è caratterizzata da un'ampia eterogeneità di forme oltre alle tipiche:



- Sindrome di Rett classica caratterizzata da quelle bambine che rientrano perfettamente nei criteri diagnostici;
- Sindrome di Rett atipica per tutte le bambine che non rientrano nei criteri diagnostici della sindrome tradizionale (circa il 15% della totalità).

Oltre le forme tipiche, sono state evidenziate circa 5 varianti:

- la variante congenita, o variante di Rolando, in cui il ritardo psicomotorio è evidente sin dai primi mesi di vita (Rolando, 1985);
- la variante con convulsioni ad esordio precoce, o variante di Harefield, caratterizzata da crisi convulsive che si manifestano prima del periodo di regressione (Harefield, 1985);
- le "forme fruste" in cui i segni clinici caratteristici sono più sfumati, l'insorgenza può manifestarsi anche dopo i quattro anni (Hamburg et al., 1986);
- la variante a linguaggio conservato, o variante Zappella, caratterizzata da un decorso clinico più favorevole in cui le bambine recuperano la capacità di esprimersi con frasi brevi e, parzialmente, l'uso delle mani (Zappella, 1992);
- la variante a regressione tardiva, o variante Hagberg, di rarissima osservazione in quanto dopo un primo periodo caratterizzato da un medio ritardo mentale in età scolare, si può evidenziare una regressione e comparire la sintomatologia classica (Hagberg et al., 1994).

La RTT si manifesta secondo quattro stadi. La prima fase (tra i 6 e i 18 mesi circa) distinta da un rallentamento psicomotorio; le bambine iniziano a perdere l'interesse verso le persone e l'ambiente limitrofi. La seconda fase (tra il 1° e il 4° anno di età) è la destabilizzante, in quanto si assiste ad una rapida perdita di tutte quelle capacità acquisite fino a quel momento. Si assiste ad una progressiva scomparsa del linguaggio acquisito, della funzionalità delle mani e iniziano a comparire le prime stereotipie come il tipo "hand washing", insorgono movimenti bruschi e gli scatti involontari, rendendo ingestibile la deambulazione. In questo periodo è facilmente riscontrabile anche l'aprassia (incapacità di coordinare i movimenti). Si possono ulteriormente riscontrare anomalie respiratorie come apnee e iperventilazione, difficoltà di masticazione e deglutizione, bruxismo, agitazione forte irascibilità e disturbi del sonno. In questa fase aumenta l'isolamento. La terza fase (tra il 3° e il 4° anno) è caratterizzata da una fase di prima stabilizzazione, diminuiscono gli atteggiamenti prettamente autistici e viene recuperato il legame circostante perduto nella seconda fase. In questa fase, il livello di attenzione e l'abilità comunicativa presenta un netto miglioramento. In questa fase possono però fare la loro comparsa altri sintomi tipici della malattia, come crisi epilettiche o similepilettiche e la curvatura della spina dorsale (scoliosi o cifosi). La quarta fase inizia dopo i 10 anni; si evidenzia un netto miglioramento dello stato emotivo e relazionale, peggiorano invece le capacità di movimento, i movimenti stereotipati si riducono in termini di frequenza ed intensità.



Carissimi,

in merito all'Assemblea dello scorso 24 ottobre 2020, erroneamente non sono stati riportati sulla rivista i ringraziamenti ai membri uscenti del Collegio Revisori, Andrea Vannuccini e Lionello Drera. A loro vanno le scuse della redazione e il grazie di tutta AIRett per il prezioso lavoro svolto in questi anni.

Venendo agli articoli riportati in questo numero, come è ormai consuetudine sono state poste domande ai nostri ricercatori sui progetti in atto finanziati da AIRett, con l'obiettivo di avvicinare maggiormente il mondo della ricerca alle famiglie.

Nelle pagine della rivista potete anche trovare interessanti aggiornamenti sulla ricerca a livello internazionale, sia per quanto riguarda i trial in corso che sulla ricerca di base; vengono riportati inoltre interessanti articoli che trattano la quotidianità e ci danno indicazioni applicative molto importanti per le nostre ragazze.

Ora veniamo ad un progetto che partirà a breve e che riguarda i disturbi respiratori nella Sindrome di Rett. Al progetto verrà dato ampio spazio nel prossimo numero della rivista ma ve lo voglio anticipare perché, già da subito, è necessaria la collaborazione delle famiglie.

Le difficoltà di gestione delle problematiche respiratorie nelle ragazze con Sindrome di Rett coinvolgono prima o poi tutte le famiglie, pertanto si è pensato di avviare un gruppo di lavoro costituito da professionisti, esperti nel settore, allo scopo di pervenire ad un documento condiviso sulle azioni da attuare per una gestione maggiormente uniforme, aggiornata e competente delle problematiche connesse.

Per fare questo è di primaria importanza un'indagine preliminare sulle tematiche riguardanti il respiro che affliggono le nostre ragazze, per avere un'analisi di partenza su cui delineare più specificatamente le linee della presa in carico.

È di fondamentale importanza che la partecipazione dei genitori sia numerosa per avere un quadro descrittivo possibilmente ampio ed esaustivo sui fattori che possono avere un ruolo nella presentazione e nella rilevanza dei disturbi respiratori.

Pertanto a breve verrà inviato alle famiglie un questionario da compilare: sono consapevole che i questionari non sono molto amati, ma costituiscono uno strumento fondamentale per fornire agli esperti le basi per il loro lavoro.

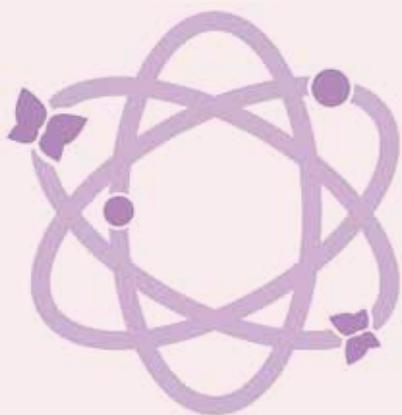
In questo periodo dell'anno come di consueto l'invito è rivolto a tutti voi per promuovere la destinazione del 5x1000 alla nostra Associazione.

Purtroppo oramai da oltre un anno a causa della pandemia Covid-19, le iniziative di raccolta fondi sono praticamente inesistenti. Di contro il lavoro di AIRett è aumentato, sia come supporto alle famiglie e alle scuole che come impegno su nuovi studi e progetti. A conferma del costante lavoro che l'associazione sta svolgendo vi invito a visitare il nostro sito www.airett.it, tra l'altro appena rinnovato nella grafica e nell'impaginazione.

Noi non ci fermiamo, ma abbiamo più che mai bisogno di essere sostenuti e la risorsa attualmente più importante deriva proprio dal 5x1000.

Augurandovi una buona lettura Vi invio un caro saluto.

Lucia Dovigo
Presidente AIRett



Ricerca e Innovazione

Anche in questo numero diamo spazio agli articoli redatti dai professionisti del Centro AIRETT Ricerca e Innovazione di Verona che ci aiuteranno ad approfondire alcuni aspetti riguardanti le nostre ragazze

Perdita e riacquisto del cammino nella Sindrome di Rett

Alberto Romano,
Centro AIRETT Ricerca e Innovazione, Verona

L'esperienza clinica suggerisce che molte persone con Sindrome di Rett (RTT) in grado di camminare, sperimentano episodi di perdita e recupero della deambulazione. Tuttavia, questo fenomeno è poco descritto in letteratura e, pertanto, i caregiver e i professionisti sanitari che lavorano con questa popolazione potrebbero presumere che, una volta persa la deambulazione, questa non possa più essere recuperata.

Perché è importante camminare per le ragazze e donne con Sindrome di Rett?

In generale, è importante impedire a ogni persona di vivere uno stile di vita sedentario [1]. Camminare è un'attività fisica di base che consente sia il mantenimento della forma fisica che l'acquisizione di un livello di funzionalità avanzato. Tutti gli individui, ed in particolare coloro con disabilità, traggono vantaggio dalla capacità di camminare. È stato riscontrato che la deambulazione consente di proteggere i movimenti articolari degli arti inferiori e della schiena [2], aumenta la forza muscolare degli arti inferiori [3,4], migliora il funzionamento del sistema polmonare [5] e può migliorare la funzionalità del sistema cardiovascolare [3,4]. Inoltre, camminare aumenta il flusso sanguigno agli organi interni permettendo di alleviare la stitichezza [6]. La deambulazione si è dimostrata estremamente utile anche per gli individui con RTT [7]. Nello specifi-

co, negli individui con RTT è stata individuata una correlazione inversa tra il livello di mobilità ed il rischio di sviluppo di scoliosi [8]. Ancora, la deambulazione su tapis roulant può contribuire a regolare il respiro delle persone con RTT [9]. Non di meno, l'osteoporosi, un altro aspetto noto della RTT, è ridotta nelle persone di questa popolazione che mostrano la capacità di camminare [10].

Mobilità e deambulazione nella Sindrome di Rett

Camminare è un'abilità che richiede forza muscolare, organizzazione sensoriale e coordinazione del tronco e degli arti in posizione eretta durante il movimento. Nonostante le difficoltà nella maggior parte di queste aree, la maggior parte delle persone con RTT raggiunge la deambulazione. Tuttavia, alcuni non imparano a camminare mentre altri acquisiscono la capacità di camminare e la perdono più tardi nella vita. Nella maggior parte dei bambini con RTT è presente un ritardo dello sviluppo motorio e la deambulazione avviene con sostegno. È da tenere a mente però che, man mano che il bambino diventa più grande e pesante, diviene sempre più difficile per i caregiver fornire l'aiuto necessario. Pertanto, negli adulti con RTT, camminare ha un significato ancora maggiore poiché perdere la capacità di deambulazione rende la persona più diffi-

cile da gestire. Più la donna adulta con RTT è dipendente da aiuti esterni per camminare, o è dipendente da accessori pesanti, più i suoi ambienti di vita potenziali vengono ridotti con una conseguente riduzione delle possibilità di esperienza e socializzazione fondamentali per le persone con RTT così appassionate di contatti sociali. I problemi motori e/o sensoriali che sono tipici della RTT e che potrebbero influenzare la capacità di deambulazione sono: alterazione e fluttuazione del tono muscolare (ipotonia, ipertonìa, rigidità e distonie); atassia (ridotta coordinazione muscolare); aprassia (difficoltà nella pianificazione e nell'esecuzione di compiti motori); difficoltà di orientamento spaziale e integrazione delle informazioni sensoriali provenienti dal corpo e problemi ortopedici (scoliosi, cifosi e deformità dei piedi e delle gambe) [11].

A causa delle molteplici sfide affrontate dalla persona con RTT e dalla sua famiglia, si raccomanda di applicare un intervento multidisciplinare per far fronte alla vasta sintomatologia presentata dalle persone con diagnosi di questo disturbo. Una collaborazione congiunta di terapisti di varie discipline, dove ognuno porta le sue conoscenze apprese e l'esperienza clinica acquisita, può far progredire la persona con RTT verso il raggiungimento delle sue migliori capacità. Può essere che la gravità dell'espressione fenotipica del disturbo non possa essere cambiata, ma la qualità della vita della persona e della sua famiglia può essere migliorata se l'intervento terapeutico è abbastanza intenso e adattato individualmente alle esigenze di ogni utente. Il presente articolo si concentrerà sulla perdita e il recupero della deambulazione nella popolazione con RTT.

La letteratura scientifica, negli ultimi anni, si sta arricchendo della descrizione di diversi casi di studio che

riportano come la deambulazione, autonoma o con sostegno, possa essere ripristinata dopo episodi di perdita di questa abilità attraverso un'intensa attività riabilitativa.

Un'intervista semi-strutturata riguardante gli episodi di perdita ed eventuale recupero del cammino è stata condotta con 49 genitori di ragazze e donne con RTT che mostravano una deambulazione indipendente. In questa indagine, 36 famiglie su 49 (73,5%) hanno riportato episodi anche multipli di perdita e recupero della deambulazione autonoma. Le partecipanti allo studio hanno sperimentato la perdita della capacità di camminare in diverse fasi della loro vita dall'infanzia all'età adulta con una media di comparsa degli episodi all'età di 11,2 anni. Le cause attribuibili alla perdita della deambulazione autonoma che sono state riferite dalle famiglie sono state relative a motivazioni ortopediche (es. fratture o interventi correttivi con ospedalizzazione e assenza del carico sugli arti inferiori) (24%), neurologiche (es. esordio di crisi epilettiche) (17%), patologico/mediche (es. periodi di ospedalizzazione, difficoltà di alimentazione, patologie respiratorie) (15%), sensoriali (es. esordio di disturbi della percezione) (15%), emotive (es. depressione) (11%), iatrogene (es. dovute ad effetti collaterali di terapie farmacologiche) (9%), miste (3%). In tutti i casi, i genitori erano in grado di riportare una chiara idea dell'elemento scatenante della perdita del cammino e, confrontandosi con i professionisti di riferimento, sono stati in grado di identificarla e affrontarla. La ripresa della deambulazione in questi casi è stata ottenuta dopo una media di 193 giorni grazie a un intervento, avviato dai genitori o dai professionisti sanitari, finalizzato a contenere le cause di riduzione dell'abilità di cammino ed esporre nuovamente le ragazze al carico sugli arti inferiori e all'esercizio intensivo di questa abilità. Tali risultati suggeriscono che la perdita e il recupero della deambulazione indipendente è un fenomeno comune nella RTT. A supporto di questa tesi, la letteratura presenta anche tre casi studio in cui le donne con RTT, che avevano smesso di camminare, hanno riacquisito le capacità di deambulazione in età avanzata dopo un intenso programma di attività.

Il primo caso di studio [12] descrive una donna che ha smesso di camminare all'età di 21 anni quando si è trasferita in un ambiente residenziale e dopo un costante declino di questa abilità. Quando la donna ha compiuto 40 anni, uno dei membri dello staff riferì che in diverse occasioni aveva notato che cercava di mettere i piedi sul pavimento quando veniva aiutata a spostarsi dalla sedia a rotelle a un'altra posizione e contattò il fisioterapista del centro. Quest'ultimo osservando il potenziale della donna di riacquisire il cammino, avviò un intervento intensivo e mirato al riacquisto del cammino. Al primo tentativo, dopo 21 anni senza camminare, la donna aveva mosso alcuni passi, ma aveva bisogno di un supporto continuo e abbondante. Dopo tre anni di programma intensivo di cammino, all'età di 43 anni, era in grado di camminare in autonomia seppur con pause frequenti. L'articolo riporta che la donna





Momenti di teleriabilitazione al Centro AIRett

ha mantenuto l'abilità di cammino per il resto della vita seppur necessitando di sostegno al termine dell'intervento intensivo. Gli autori ipotizzano che la combinazione di aprassia e mancanza di allenamento sia stata la causa della perdita delle sue capacità di deambulazione. Pertanto, quando le si è presentata la possibilità di camminare, le sue capacità sono riemerse.

Un secondo caso di studio [13] descrive una donna di 52 anni con RTT che aveva iniziato a deambulare in modo indipendente all'età di 18 mesi e che, all'età di 10 anni, aveva bisogno di supporto per camminare. Quando aveva 18 anni, la ragazza era stata sottoposta ad intervento chirurgico per correggere una deformità dei piedi e, visto che il problema si era riproposto, lo stesso intervento era stato riconsiderato all'età di 21 anni quando, a causa della deformità, aveva perso il cammino. Il chirurgo ortopedico e i suoi genitori avevano deciso di evitare di ripetere l'intervento chirurgico visti gli scarsi risultati del precedente. Tuttavia, nessun intervento riabilitativo particolare era stato implementato prima o dopo il precedente intervento. Quando la donna ha compiuto 36 anni, è stata condotta una valutazione riabilitativa che ha suggerito che un nuovo intervento chirurgico di correzione delle deformità del piede avrebbe potuto consentire una nuova possibilità di camminare. Dopo l'intervento sono stati preparati dei tutori in plastica per le gambe ed è stato immediatamente iniziato un programma intensivo di verticalizzazione e deambulazione e, dopo alcuni mesi di trattamento, è stata in grado di camminare per 50 passi solo leggermente sostenuta. Inoltre, esercitando continuamente il cammino, le deformità del piede non si sono ripresentate.

In un altro caso [14], una ragazza in grado di deambulare in autonomia aveva iniziato a sviluppare un aumento del tono muscolare e rigidità degli arti in flessione. Questi cambiamenti hanno rapidamente portato ad una riduzione della sua capacità di deambulare fino alla sua completa perdita (l'età dell'interruzione del cammino non è stata riportata). Di conseguenza, per fronteggiare l'aumento del tono muscolare, le è stata prescritta una terapia miorilassante e un sistema di postura seduta. A cinque anni di distanza, la ragazza mostrava rigidità degli arti e del tronco con un estremo accorciamento muscolare, estese contratture e un'importante cifosi. In questa circostanza, è stato avviato per lei un intenso intervento riabilitativo e, in fase di valutazione, si è riscontrato che la sua principale difficoltà era la disorganizzazione sensoriale (che scatenava l'ipertono) e che, quando gli veniva concesso abbastanza tempo in posizione eretta, era in grado di stare in piedi in autonomia (con stretta supervisione), seppur mantenendo una forte rigidità degli arti in flessione. Il programma di intervento proposto comprendeva attività quotidiane svolte dai caregiver quali sdraiarsi a pancia in giù (per allungare i muscoli anteriori del tronco) ed esercizi di verticalizzazione e deambulazione. In più, venivano svolte sessioni di fisioterapia individuale due volte a settimana nelle quali venivano svolte attività finalizzate al mantenimento e al miglioramento della mobilità del tronco e degli arti, all'allenamento dell'equilibrio e della deambulazione e alla salita e discesa delle scale. Sei mesi dopo l'avvio dell'intervento la ragazza era di nuovo in grado di muovere alcuni passi, seppur lentamente, in autonomia (con stretta supervisione), riusciva a fare tre passi e si fermava e aveva bisogno di ulteriore incoraggiamento e di un

leggero tocco per continuare con i tre passi successivi. Il programma è stato quindi adattato per ridurre l'utilizzo del sistema di postura, introdurre un deambulatore adatto a lei e aumentare le opportunità di cammino nella sua giornata. Dopo tre anni all'interno di questo programma, si osservava una considerevole riduzione della rigidità muscolare e un aumento della mobilità articolare e la ragazza svolgeva tutte le sue transizioni nel suo ambiente di vita camminando con il deambulatore. Inoltre, era in grado di scendere e salire le scale in piedi con aiuto del terapeuta.

Le informazioni descritte suggeriscono che, in accordo con la letteratura di riferimento, la perdita dell'abilità di cammino è comune tra le persone con RTT, ma anche che, attraverso l'identificazione e la presa in carico delle cause e un intenso e quotidiano programma di riesposizione al carico sugli arti inferiori e alla deambulazione, questa abilità può essere ripristinata. A causa delle note conseguenze negative della passività e dell'immobilità [1] e dell'influenza positiva dei programmi di attività sulla morbilità degli individui con disabilità [2-10], è essenziale che gli individui con RTT siano mantenuti attivi per tutta la vita. I casi di studio qui descritti dovrebbero incoraggiare i professionisti sanitari che lavorano con questa popolazione a investire le proprie capacità professionali nell'impedire a questo gruppo di utenti di perdere la deambulazione e a mettere in atto tutte le strategie e i tentativi necessari a provarne il recupero laddove l'abilità venga persa. Si ricorda che la RTT è definita oggi come un "disturbo dello sviluppo" (in contrasto con la sua definizione precedente: "disturbo degenerativo"). Questo cambiamento di prospettiva sottolinea l'importanza di non arrendersi al declino delle abilità funzionali delle ragazze, ma di strutturare le loro attività quotidiane in modo da mantenere sempre quanto più alto possibile il loro livello di attività fisica e in esercizio le abilità residue. ■



Caterina



Alberto Romano, laurea in Terapia della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva (TNPEA) presso Università di Pavia. Master universitario di primo livello in Analisi Applicata del Comportamento (ABA) presso l'Università di Parma.

Laurea in Scienze della Riabilitazione presso l'Università di Roma "Tor Vergata". Membro del consiglio di amministrazione della cooperativa SMART ONLUS (www.centro-smart.it) per la riabilitazione pediatrica basata sulle evidenze nell'ambito della scienza del comportamento. Svolge attività come terapeuta e ricercatore presso l'Associazione Italiana Rett (AIRETT) dal 2014.

Bibliografia

- [1] Lotan M, Hanks S. Physical therapy intervention for individuals with Rett syndrome. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1314-38. doi:10.1100/tsw.2006.187.
- [2] Tokmakidis SP, Ioannis Kalapotharakos V, Aggeloussis N. The Effects of Strength Training, Cardiovascular Training and Their Combination on Flexibility of Inactive Older Adults. *Artic Int J Sport Med* 2002. doi:10.1055/s-2002-20130.
- [3] Bouzas S, Martinez-Lemos RI, Ayán C. Effects of exercise on the physical fitness level of adults with intellectual disability: a systematic review. *Disabil Rehabil* 2019;41:3118-40. doi:10.1080/09638288.2018.1491646.
- [4] Barto P, Klein PJ. Physical activity benefits and needs in adults with intellectual disabilities: Systematic review of the literature. *Am J Intellect Dev Disabil* 2011;116:220-32. doi:10.1352/1944-7558-116.3.220.
- [5] Oviedo GR, Guerra-Balic M, Baynard T, Javierre C. Effects of aerobic, resistance and balance training in adults with intellectual disabilities n.d. doi:10.1016/j.ridd.2014.06.025.
- [6] Lotan M, Zysman L. The digestive system and nutritional considerations for individuals with Rett syndrome. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1737-49. doi:10.1100/tsw.2006.264.
- [7] Sponseller P. Orthopedic update in Rett syndrome. *Retz Gaz* 2001;14-5.
- [8] Killian JT, Lane JB, Lee H-S, Skinner SA, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Scoliosis in Rett Syndrome: Progression, Comorbidities, and Predictors. *Pediatr Neurol* 2017;70:20-5. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.032.
- [9] Larsson G, Julu POO, Witt Engerstrom I, Sandlund M, Lindstrom B. Walking on treadmill with Rett syndrome-Effects on the autonomic nervous system. *Res Dev Disabil* 2018;83:99-107. doi:10.1016/j.ridd.2018.08.010.
- [10] Zysman L, Lotan M, Ben-Zeev B. Osteoporosis in Rett syndrome: A study on normal values. *ScientificWorldJournal* 2006;6:1619-30. doi:10.1100/tsw.2006.266.
- [11] Lotan M, Ben-Zeev B. Rett Syndrome. A Review with Emphasis on Clinical Characteristics and Intervention. *Sci World J* 2006;6:1517-41. doi:10.1100/tsw.2006.249.
- [12] Jacobsen K, Viken A, Von Tetzchner S. Rett syndrome and ageing: a case study. *Disabil Rehabil* 2001;23:160-6. doi:10.1080/09638280150504234.
- [13] Larsson G, Witt Engerström I. Gross motor ability in Rett syndrome - The power of expectation, motivation and planning. *Brain Dev.*, vol. 23, Elsevier; 2001, p. S77-81. doi:10.1016/S0387-7604(01)00334-5.
- [14] Lotan M, Gootman A. Regaining walking ability in individuals with Rett syndrome: A case study. *Int J Disabil Hum Dev* 2012;11:163-9. doi:10.1515/ijdh-2012-0020.

Approccio multidisciplinare all'ipercifosi strutturata

Inquadramento e ipotesi di percorso terapeutico per il dorso curvo, in pazienti con disabilità

Vittorio Avogadri,
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

La colonna vertebrale è composta da due tipi di curve: cifosi e lordosi, le quali vengono viste ed incorporate nelle tre curve armoniche della nostra colonna, ovvero lordosi cervicale, cifosi toracica e lordosi lombare e sono del tutto fisiologiche in quanto permettono il normale movimento e la conseguente distribuzione del carico lungo il rachide vertebrale.

Quando si parla di ipercifosi toracica, invece, si prende in esame una condizione patologica che consiste in un sensibile aumento della flessione dorsale, generalmente superiore ai 45°-50°. Questo comporta, in misura più o meno importante, una riduzione della mobilità segmentaria toracica e del rachide vertebrale nel suo complesso, poiché per far fronte al nuovo assetto posturale le due lordosi adiacenti attueranno atteggiamenti di compenso.

Generalmente le ipercifosi si presentano durante il periodo dello sviluppo preadolescenziale e possono essere distinte in due gruppi principali:

- cifosi asteniche posturali;
- cifosi strutturate.

Le prime sono piuttosto diffuse e sono principalmente causate da posture viziate, poca propensione all'attività fisica o allo sforzo e ad un ipotono generale, ma sono anche facilmente correggibili con cicli di ginnastica posturale ed abitudini di vita sane.

Le seconde, invece, sono spesso il risultato di condizioni patologiche degenerative quali osteocondrosi (Scheuermann), artrite giovanile, spondilosi, collagenopatie, traumi vertebrali, ipoastenie o disturbi dello sviluppo associati ad altre patologie o sindromi come la Rett.

Al momento queste ipercifosi strutturate vengono trattate in due modi differenti, chirurgico o terapeutico motorio.

Per quanto riguarda la modalità chirurgica si fa riferimento all'artrodesi che è una tecnica che permette di unire le vertebre, in questo caso del tratto dorsale o lombo-dorsale, della colonna vertebrale con o senza l'inserimento di impianti (viti, uncini, barre, placche) di metallo (acciaio o titanio) o non metallici. Generalmente viene eseguita per curvature molto severe e ingravescenti dove la dolorabilità e la limitazione funzionale è alta.

Data la sua incidenza, la letteratura e le scelte terapeutiche fisiche, invece, sono ampie. Dall'approccio manipolativo Osteopatico o Chiropratico, a quello Massoterapico e Fisioterapico, senza dimenticare tutta la parte fondamentale di ginnastica posturale passiva e attiva e dell'idrokinesioterapia. Ovviamente ogni percorso terapeutico verrà studiato a seconda della condizione del paziente e dalla natura della sua ipercifosi.

Nel caso di dorso curvo unito a condizioni patologiche o sindromiche, come quella di Rett, il percorso terapeutico fisico dovrà tenere conto dello scarso o assente ruolo collaborativo del paziente, concentrandosi prevalentemente sul lavoro di tipo passivo-attivo, che aiuti a diminuire il relativo angolo di Cobb e i pattern posturali errati o viziosi.

Esistono vari studi, indipendenti fra loro, sul trattamento dell'ipercifosi, anche su pazienti disabili, che hanno evidenziato come esercizi posturali, manipolazioni e terapia fisica abbiano dato buoni risultati sul medio termine, seppur slegati tra loro. Personalmente ritengo, come generalmente lo è di base ma specialmente in condizioni simili, che l'approccio multi-disciplinare all'ipercifosi è la scelta, per questi pazienti, che produrrà risultati più efficaci, visibili e duraturi nel tempo.

Un esempio di protocollo terapeutico condiviso a medio termine per un dorso curvo su pazienti non autonomi può essere composto da:

Trattamento Manipolativo Osteopatico

Trattamento totalmente manuale, indolore e in questo caso passivo, che si concentrerà sulla mobilizzazione, nella misura concessa, e sulla normalizzazione del tratto dorso-lombare, ma soprattutto delle strutture



superiori e inferiori quali il cingolo scapolo-omerale e il cingolo pelvico, insieme a tutta la catena posteriore e gli IPT, poiché fungono da " valvola di sfogo" per i compensi tensivi derivanti dalla gestione dell'ipercofosi. Unito a questo, si lavorerà sulla distensione diaframmatica per diminuire l'effetto "cravatta" che trazione il soggetto anteriormente e allo stesso tempo aumenterà l'espansione condro-costale scaricando i muscoli respiratori accessori quali scaleni, intercostali esterni, scom ed elevatori delle coste (1 volta ogni 7/15 gg a seconda di indicazioni specifiche).

Trattamento Massoterapico

Lavoro che si focalizzerà sul decontrarre tutta la catena posteriore dorsale, lombare e arti inferiori, sia manualmente, sia con l'ausilio di elettromedicali, e allungando allo stesso tempo la catena anteriore e crociata, come pettorali grande e piccolo, retto addominale, iliaci e psoas, che non solo agevolerà il lavoro parallelo di manipolazione, ma allo stesso tempo agirà sulle zone algiche e di rigidità, migliorando l'irrorazione sanguigna superficiale e aumentando di molto il rom dorso lombare (1 volta a settimana).



Idrokinesi Terapia

Il lavoro in acqua ricopre una grande importanza, la temperatura dell'acqua è generalmente 32°-35°, risultando un ambiente spesso accettato con facilità dai pazienti con handicap motorio-cognitivi, rilassandoli e facendo lavori che a secco sarebbero impossibili. Solitamente l'idrokinesi è un lavoro di ginnastica attiva ma, come anticipato, in questi casi il protocollo sarà di natura quasi totalmente passiva. Dopo aver fatto prendere confidenza con l'acqua al paziente, aiutandolo nel galleggiamento con tubi e galleggianti, si comincerà in modo dolce ma progressivo. Inizialmente si lavorerà a pancia in su trazionandolo e muovendolo sul piano orizzontale, con movimenti dolci per allungare la catena posteriore, e poi si passerà a pancia in giù dove, sfruttando il riflesso naturale più o meno marcato di tenere la testa fuori dall'acqua, trazionandolo dolcemente dalle braccia si stimoleranno gli erettori della colonna a lavorare nel senso opposto alla cifosi. Altri esercizi utili potranno essere le spinte in avanti e le remate col tubo (sempre guidate dal terapista in ac-

qua), finendo con un galleggiamento statico a stella a pancia in su per dare respiro ai metameri vertebrali (1-2 volte a settimana).

Il tutto sarà unito da un monitoraggio e un lavoro a casa da parte dei genitori o dei tutori per mantenere i nuovi assetti posturali tramite esercizi, o nuove abitudini che limitino il più possibile gli atteggiamenti negativi posturali precedenti, come l'utilizzo di cunei, rotoli lombari o cuscini, da concordare in ogni caso con il terapista o il fisiatra di riferimento. ■



Vittorio Avogadri, è Osteopata/Massoterapista. Terapista di Verona e docente di Osteopatia strutturale presso l'EIOM dal 2010 al 2012 e di anatomia e fisiologia per corsi patrocinati dallo CSEN.

Oltre alla normale casistica, sviluppa da subito particolare interesse, con conseguente esperienza, nel campo disfunzionale permanente e nell'Osteopatia ginecologica, pre e post parto.

Dal 2010 collabora con strutture assistenziali e centri diurni per l'integrazione Osteopatica al trattamento condiviso di pazienti con disabilità e sindromi motorio-cognitive, con piani a breve e lungo termine.

Dal 2019 collabora con AIRett come terapista e ricercatore.

Bibliografia

Léopold Busquet, *Le catene muscolari* Vol* 1-2-3
F.H.Netter, *Atlante di anatomia umana*

Comparison of manual therapy and exercise therapy for postural hyperkyphosis: A randomized clinical trial

Fahimeh Kamali¹, Sara Abolahrari Shirazi², Samaneh Ebrahimi², Maryam Mirshamsi², Ali Ghanbari¹

Effect of physiotherapy on spinal alignment in children with postural defects

Anna Zmysłna¹, Wojciech Kiebzak², Arkadiusz Żurawski³, Justyna Pogorzelska⁴, Ireneusz Kotelna⁵, Tomasz J Kowalski⁶, Zbigniew Sliwiński⁷, Grzegorz Sliwiński⁸

The efficiency of corrective exercise interventions on thoracic hyper-kyphosis angle

Foad Seidi¹, Reza Rajabi¹, Ismail Ebrahimi², Mohamad Hossein Alizadeh¹, Hooman Minoonejad¹

Che cos'è l'analisi applicata del comportamento (ABA)?

Martina Semino
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona
Centro di Apprendimento e Ricerca TICE, Piacenza

ABA è l'acronimo di Applied Behavioral Analysis, che, tradotto in maniera letterale, significa "analisi applicata del comportamento". L'ABA è stata messa a punto nel 1987 da Lovaas con i suoi collaboratori presso l'Università della California a Los Angeles.

L'ABA costituisce l'applicazione sistematica dei principi comportamentali individuati dalla scienza che studia il comportamento e le leggi che lo regolano; si propone come una tecnica pratica per la progettazione, messa in atto e valutazione di programmi di intervento. Tale pratica è fondata sull'osservazione e la registrazione del comportamento che forniscono la base di partenza per la progettazione ed attuazione di interventi per il cambiamento di comportamenti inadeguati e l'apprendimento di nuove abilità (Twyman & Heward, 2018).

All'interno dell'approccio dell'ABA vi sono i principi e le tecniche comportamentali (come il rinforzo, lo shaping, il chaining, il fading, ecc.) che possono essere utilizzati sia per incrementare o per ridurre determinati comportamenti, ma anche per sviluppare e consolidare nuovi apprendimenti.

Ogni comportamento viene suddiviso in singoli compiti da apprendere in forma sequenziale A-B-C (Antecedent, Behavior, Consequence). Si agevola, così, l'acquisizione di singole competenze, la possibilità di definire le singole tappe in forma "propedeutica" o gerarchica e di monitorare costantemente i miglioramenti, eventualmente intervenendo sulle criticità (Greer & Ross, 2007).

L'ABA è stata utilizzata per molti decenni ed è ancora oggi utilizzata nel trattamento di malattie mentali, nelle disabilità dello sviluppo e nelle difficoltà di apprendimento (Jacobson, 2000); essa mira ad allenare le persone con disturbi del neuro sviluppo in sei modi: aumentando il comportamento adattivo, insegnando nuove abilità, mantenendo il comportamento, generalizzando il comportamento da una situazione all'altra, limitando le condizioni in cui si verifica il comportamento interferente e riducendo il comportamento disadattivo (Mesibov & Shea, 2011).

Le aree di applicazione dell'approccio comportamentale sono svariate: i principi e strategie comportamentali vengono utilizzate sia nell'educazione e gestione di bambini con sviluppo tipico, sia nell'intervento con



bambini e adulti con gravi turbe comportamentali, sia infine in ambito di terapia clinica che di psicologia del lavoro, ecc.

L'ABA ha dimostrato, in patologie quali autismo e disabilità intellettiva, di avere un impatto positivo significativo sul funzionamento educativo e cognitivo, sulla comunicazione di base, sui giochi, sull'interazione sociale, sulle abilità di vita quotidiana e di autogestione (Greer & Ross, 2007; Tiura, Kim, Detmers & Baldi, 2017). ■



Martina Semino è neuropsicomotricista, laureata presso l'Università degli studi di Genova. Terapista formata nella Comunicazione Aumentativa Alternativa (scuola Benedetta D'intino e corso primo livello Pyramid). Ha svolto e concluso il master di primo livello sull'analisi applicata del comportamento presso l'università degli studi di Parma, conseguendo il titolo di Terapista Analista del comportamento. Ha conseguito la laurea magistrale in Scienze e tecniche delle attività motorie preventive e adattate presso l'Università di Parma. È anche insegnante di massaggio infantile. Lavora come terapeuta presso il Centro AIRett, sulla riabilitazione cognitiva/comunicativa e motoria dell'arto superiore e come neuropsicomotricista presso il centro di apprendimento TICE.

Bibliografia

- Greer, R. D., & Ross, D. E. (2007). *Verbal behavior analysis*. Boston: Allyn and Bacon
- Jacobson, J. W. (2000). Converting to a behavior analysis format for autism services: Decision-making for educational administrators, principals, and consultants. *The behavior analyst today*, 1(3), 6
- Mesibov, G. B., & Shea, V. (2011). Evidence-based practices and autism. *Autism*, 15(1), 114-133.
- Skinner, B. F. (1953). Some contributions of an experimental analysis of behavior to psychology as a whole. *American Psychologist*, 8(2), 69
- Tiura, M., Kim, J., Detmers, D., & Baldi, H. (2017). Predictors of longitudinal ABA treatment outcomes for children with autism: A growth curve analysis. *Research in developmental disabilities*, 70, 185-197.
- Twyman, J. S., & Heward, W. L. (2018). How to improve student learning in every classroom now. *International Journal of Educational Research*, 87, 78-90.

La Sindrome di Rett e l'Analisi Comportamentale Applicata

Samantha Giannatiempo,
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona
Centro di Apprendimento e Ricerca TICE, Piacenza

L'Analisi applicata del comportamento, come approfondito nell'articolo della collega Martina Semino è una scienza volta alla comprensione e al miglioramento del comportamento umano (Cooper et al.2007) che ha come finalità generale il miglioramento della qualità di vita della persona. In quanto scienza applicata, l'analisi del comportamento è derivata da prassi scientifiche, da risultati di studi condotti in laboratorio e dagli esiti di ricerche applicate (Perini, 1996) nelle quali, attraverso l'applicazione metodologica di strategie basate sui principi della Scienza del Comportamento, si può arrivare a scoprire e controllare le variabili ambientali che influenzano i comportamenti delle persone (Heward, 2005).

La letteratura scientifica ci riporta numerose ricerche che testimoniano come in ambito educativo l'ABA possa essere più efficace nel raggiungere determinati obiettivi rispetto ad altre metodologie (Becker, 1971; Bijou & Ruiz, 1981; Brigham, Hawkins, Scott & McLaughlin, 1976; Crandall, Jacobson & Sloane, 1997; Gardner et al., 1994; Heward, Heron, Hill & Trap-Porter, 1984; Neef et al., 2004; O'Leary & O'Leary, 1972; Ramp & Semb, 1975; Thoresen, 1972; Ulrich, Stanchnik & Mabry, 1974; West & Hamerlynch, 1992); l'efficacia degli interventi descritti costituirebbe la prova che esista una relazione funzionale tra interventi e risultati ottenuti in ambito educativo in quanto la valutazione, l'analisi del comportamento e le strategie utilizzate durante gli interventi stessi consentono di comprendere e risolvere i problemi e le sfide che nascono durante l'insegnamento (Bear, 1982).

I principi alla base di questa scienza, sebbene complessi, possono essere compresi e applicati efficacemente da ciascun professionista che operi in ambito educativo; proprio per queste ragioni la scienza del comportamento trova sbocco nella disabilità ed in particolare modo nell'autismo dove è annoverata nelle linee guida fra gli interventi consigliati per migliorare il linguaggio, le abilità di gioco, le abilità acca-



Alessia

demiche, le abilità sociali e le autonomie. Sebbene sia diffusa la convinzione che l'ABA sia un intervento solo per l'autismo, gli studi sopra riportati ci mostrano come i principi di questa scienza possano essere applicati con differenti studenti, in gruppi classe ed anche in contesti lavorativi-aziendali.

Per quanto riguarda le applicazioni nella Sindrome di Rett sono pochissimi gli studi ancora presenti in letteratura, in particolare modo si riporta un'applicazione su caso singolo in ambito motorio (Lotan, Shavit, Merrick, 2015) e un'applicazione su due gemelle con Sindrome di Rett (Berg Tittlestad, Eldevik, 2019). In entrambi questi lavori ciò che ne emerge è una efficacia in termini di miglioramento delle abilità indagate grazie all'applicazione intensiva del trattamento. Ciò si rivela essere perfettamente in linea con gli studi condotti dalla Prof.ssa Fabio sugli interventi di potenziamento cognitivo nella Sindrome di Rett, nei quali si afferma come procedure ben strutturate e ripetute sistematicamente e quotidianamente possano aumentare i tempi di attenzione e abilità cognitive, ovvero il numero di concetti appresi (Fabio, Giannatiempo, Oliva et al, 2011). Altri punti di contatto fra le applicazioni della Scienza del comportamento e l'utilizzo di strategie derivate dal potenziamento cognitivo si riscontrano nell'assunto di base che ogni persona può imparare che la modificabilità sia sem-

pre possibile (Feuerstein et al., 1988) e che anche abilità apparentemente complesse possano essere insegnate, mantenute nel tempo e generalizzate (Sulzer-Azerof, 1986). Un altro aspetto comune ai due interventi viene riscontrato nella misurazione costante e nella raccolta dati che consente di correggere le pratiche inefficaci e di poter così portare avanti solo interventi efficaci (Bushell & Baer, 1994; Greenwood & Maheady, 1997).

Per quanto riguarda gli aspetti più comportamentali, un lavoro di Fabio, Marchetti, Castelli (2013) mostra come le applicazioni di Training basati sulle teorie della modificabilità e dell'apprendimento mediato di Feuerstein (Feuerstein, Rand, Rynders, 1988) possano migliorare le performance cognitive delle bambine con Sindrome di Rett. Tali principi di base descritti nell'esperienza di apprendimento mediato di Feuerstein risultano perfettamente derivati proprio dalla Scienza del comportamento e sono nello specifico: l'accettazione incondizionata, la presenza di regole, l'utilizzo del rinforzo per agire sulla motivazione, il contenimento fisico, lo shaping ed il fading ampiamente descritti nel lavoro citato.

Da questa breve analisi emerge quindi come gli interventi basati sulla Scienza del Comportamento possano essere efficaci per le persone affette da Sindrome di Rett sia per quanto riguarda l'incremento delle abi-

lità, sia per quanto riguarda la gestione degli aspetti comportamentali. Ciò che viene ampiamente documentato sia nella letteratura ABA che negli studi sul potenziamento cognitivo nella Sindrome di Rett è la fondamentale importanza di una sistematicità nell'applicazione dell'intervento, un'intensività ed una raccolta dati continua che possa far sì che il processo educativo non sia legato ad elementi di improvvisazione ma sia sempre frutto di un percorso di valutazione ed analisi. ■



Samantha Giannatiempo è pedagoga e laureata in scienze e tecniche psicologiche, master di secondo livello in ABA, collabora da circa 10 con l'Associazione Italiana Rett come consulente per interventi di Potenziamento cognitivo e di Comunicazione Aumentativa Alternativa accumulando circa una quindicina di pubblicazioni su questo tema. Fa parte dell'équipe del Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona. Dal 2010 lavora presso il Centro di Apprendimento e Ricerca Tice dove occupa il ruolo di Manager nell'area dell'intervento intensivo precoce.

Bibliografia

- Baer, D.M. (1982). The imposition of structure on behavior and the demolition of behavior structures. In D.J. Bernstein. *Response structure and organization. The 1981 Nebraska symposium on motivation*. Lincoln: University of Nebraska Press.
- Becker, W.C. (1971). *An empirical basis for change in education*. Chicago: Science Research Associates.
- Bushell, D., Jr., & Baer, D. M. (1994). Measurably superior instruction means close, continual contact with the relevant outcome data: Revolutionary! In R. Gardner, III, D. M. Sainato, J. O. Cooper, T. E. Heron, W. L. Heward, J. Eshleman, & T. A. Grossi (Eds.), *Behavior analysis in education: Focus on measurably superior instruction*. Monterey, CA: Brooks/Cole.
- Brigham, T. A., Hawkins, R., Scott, J. W., & McLaughlin, T. F. (1976). *Behavior analysis in education*. Dubuque, IA: Kendall/Hunt.
- Cooper, J. O., Heron, T. E., & Heward, W. L. (2007). *Applied behavior analysis*. Upper Saddle River, NJ: Pearson.
- Crandall, J., Jacobson, J., & Sloane, H. (1997). *What works in education* (2nd ed.). Cambridge, MA: Cambridge Center for Behavioral Studies.
- Fabio, R. A., Giannatiempo, S., Oliva, P., and Murdaca, A. M. (2011). The increase of attention in Rett Syndrome. A pretest-post test research design. *J. Dev. Phys. Disabil.* 23, 99-111. doi: 10.1007/s10882-010-9207-z
- Feuerstein, R., Rand, Y., and Rynders, J. (1988). *Don't Accept me as I am. Helping Retarded People to Excel*. Baltimore, MD: University Park Press. doi: 10.1007/978-1-4899-6128-0
- Gardner, R., III, Sainato, D., Cooper, J. O., Heron, T. E., Heward, W. L., Eshleman, J., & Grossi, T. A. (1994). *Behavior analysis in education: Focus on measurably superior instruction*. Monterey, CA: Brooks-Cole.
- Heward, W. L., Heron, T. E., Hill, D. S., & Trap-Porter, J. (1984). *Focus on behavior analysis in education*. Columbus, OH: Merrill.
- Heward, W. L. (2005). Reasons applied behavior analysis is good for education and why those reasons have been insufficient. In W. L. Heward, T. E. Heron, N. A. Neef, S. M. Peterson, D. M. Sainato, G. Cartledge, R. Gardner III, L. D. Peterson, S. B. Hersh, & J. C. Dardig (Eds.), *Focus on behavior analysis in education: Achievements, challenges, and opportunities* (pp. 316-348). Upper Saddle River, NJ: Merrill/Prentice Hall.
- Lotan, M. (1972). "Alternative Therapeutic Intervention for Individuals with Rett Syndrome", *The Scientific World Journal*, vol. 7, Article ID 371790, 17 pages, 2007. <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.4>
- O'Leary, K. D., & O'Leary, S. (2007) *Classroom management: The successful use of behavior modification*. New York: Pergamon.
- Neef, NA, Iwata, BA, Horner, R. H., Lerman, D. C., Martens, B. K., & Sainato, D. M. (2004). *Behavior analysis in education* (2nd ed.). Lawrence, KS: Society for the Experimental Analysis of Behavior.
- Perini, S. (1996). L'evoluzione della psicologia dell'educazione: oltre la dicotomia istruzione- educazione. *Acta Comportamentalia*, 4, 85-106.
- Ramp, E. A., & Semb, G. (1975). *Behavior analysis: Areas of research and application*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.
- Sulzer-Azaroff, B. (1986). Behavior analysis and education: Growing achievement and crying needs. *Division 25 Recorder*, 21, 55-65.
- Thoresen, C. E. (1972). *Behavior modification in education*. Chicago: National Society for the Study of Education.
- Ulrich, R., Stachnik, T., & Mabry, J. (1974). *Control of human behavior. Behavior modification in education*. Glenview, IL: Scott, Foresman.
- West, R. P., & Hamerlynck, L. A. (1992). *Designs for excellence in education: The legacy of B. F. Skinner*. Longmont, CO: Sopris West.

L'aspirazione nella Sindrome di Rett

Lia Zocca,
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

L'aspirazione è per definizione la penetrazione di materiale estraneo, generalmente cibo, liquidi o saliva nelle vie aeree. In effetti, il percorso che segue il cibo che ingeriamo e quello che segue l'aria che inspiriamo sono estremamente prossimi a livello organico. Cibo e aria condividono il primo tratto della loro strada, un breve tubo chiamato faringe ed è solo a livello della laringe, dove si trovano le corde vocali, che le loro strade si dividono: il cibo viene spinto verso l'esofago e dopo questo verso lo stomaco mentre l'aria passa nella trachea e da lì ai polmoni. Questo efficace meccanismo di "smistamento" è possibile grazie al riflesso di deglutizione che provoca la discesa del cibo dalla faringe all'esofago e allo stesso tempo una chiusura delle vie aeree. Durante questa fase della deglutizione infatti, la respirazione è impossibilitata, in poche parole non si può respirare mentre si deglutisce. Eppure, è capitato ad ognuno di noi che qualcosa che abbiamo ingerito o anche solo la saliva andasse "di traverso" provocandoci una sensazione di soffocamento seguita da forti colpi di tosse.

Il nostro corpo, infatti, è dotato di riflessi di protezione atti a ridurre il rischio di aspirazione, che si innescano grazie all'attivazione di recettori situati nelle vie aeree superiori ad esempio sulle corde vocali. Questi recettori scatenano tosse e deglutizioni spontanee quando vengono stimolati da residui di cibo che hanno preso "la strada sbagliata" che porta ai polmoni [1].

Non sempre però questi meccanismi di difesa sono abbastanza efficaci e sufficienti ad evitare l'aspirazione che diventa particolarmente frequente in persone anziane, nei bambini piccoli e nelle persone affette da disfagia.

La disfagia, definita come difficoltà o disturbo della deglutizione di alimenti solidi e/o liquidi, può infatti portare ad aspirazione e questo può avere diverse conseguenze a seconda della gravità e della ricorrenza con cui avviene. Tra queste troviamo: problematiche polmonari come dispnea e wheezing, polmoniti

ricorrenti e nei casi peggiori bronchiectasia e danni polmonari permanenti [2].

Uno studio longitudinale ha monitorato per dieci anni lo sviluppo e la crescita di oltre 1200 ragazze di diverse età, affette da Sindrome di Rett. Dai risultati è emerso che la principale causa di ospedalizzazione [2] e morte nella sindrome è dovuta a presunte o confermate problematiche cardio-respiratorie, spesso associate ad aspirazione [3].

Conoscere le cause e le conseguenze del fenomeno dell'aspirazione può spaventare, l'intento di questo scritto non è però quello di creare timore, ma quello di informare e formare su tutte le numerose contro-misure che si possono attuare per far fronte a questa problematica in maniera efficace.

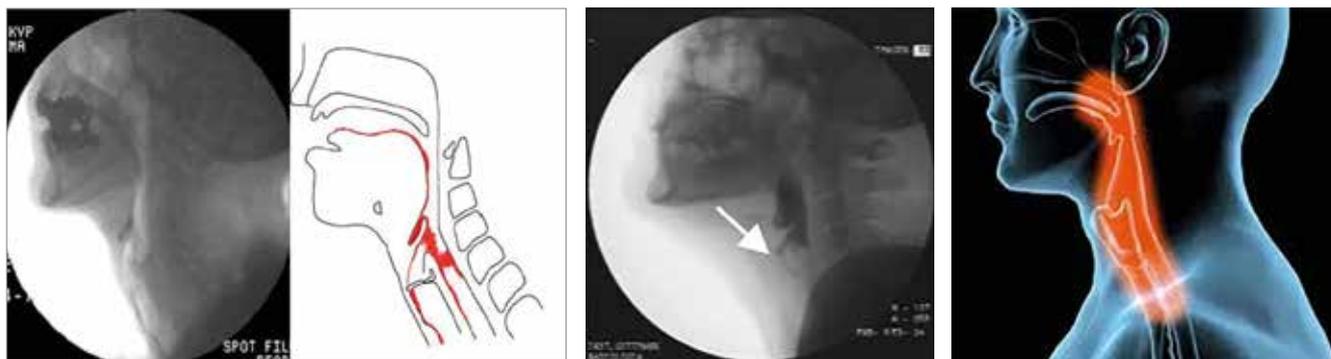
Innanzitutto, è importante prestare attenzione ai sintomi che possono portare ad episodi di aspirazione. Nella maggior parte dei casi il fenomeno dell'aspirazione può mostrarsi in maniera palese durante il pasto, con attacchi frequenti di tosse, vomito o soffocamento. Questi sintomi possono essere però più subdoli quando l'aspirazione è di tipo silente. L'aspirazione silente si verifica in assenza di tosse che appare inibita in genere a causa di alterazioni sensoriali. In questi casi è importante prestare attenzione ad altri sintomi quali: scialorrea eccessiva, cambiamento del colorito della pelle, respiro sibilante e il cambiamento della voce dopo la deglutizione che diventerà velata o gorgogliante, ad indicare che dei residui di cibo o liquidi sono in appoggio sulle corde vocali, ossia all'entrata delle vie aeree inferiori. Vanno inoltre monitorati anche l'allungamento del tempo dedicato al pasto, la perdita di peso, eventuali frequenti picchi febbrili e infezioni respiratorie. In presenza di uno o più di questi sintomi, in particolar modo se associati a problemi di alimentazione, si consiglia di rivolgersi al medico di riferimento per poter indagare la problematica tramite visite specifiche e approfondimenti strumentali.

Uno degli approfondimenti che permette di osservare con accuratezza la presenza o assenza di aspirazione è la videofluoroscopia (VFSS) ossia uno studio radiologico della deglutizione eseguito tramite una video-registrazione dell'atto deglutitorio mentre si ingeriscono piccoli bocconi di cibo contenente una sostanza di contrasto. Tramite questo esame strumentale si può osservare quindi tutto il meccanismo deglutitorio, dalla fase di preparazione orale nella bocca al transito del cibo nell'esofago o in caso di aspirazione, nella trachea.

¹ Tutor, James D., and Memorie M. Gosa. "Dysphagia and Aspiration in Children." *Wiley Online Library*, John Wiley & Sons, Ltd, 18 Oct. 2011.

² Halbach, NSJ, et al. "Aging in Rett Syndrome: a Longitudinal Study." *Wiley Online Library*, John Wiley & Sons, Ltd, 7 Dec. 2012.

³ Tarquinio DC; Hou W; Neul JL; Kaufmann WE; Glaze DG; Motil KJ; Skinner SA; Lee HS; Percy AK; "The Changing Face of Survival in Rett Syndrome and MECP2-Related Disorders." *Pediatric Neurology*, U.S. National Library of Medicine.



Immagini di videofluoroscopia (VFSS) con aspirazione in atto.

In presenza di comprovata aspirazione vanno messe in atto le indicazioni fornite da un professionista di riferimento, in genere logopedista e medico foniatra. Possono rendersi necessarie, a seconda del caso, modificazioni delle consistenze degli alimenti e dei liquidi e l'utilizzo di ausili specifici durante il pasto.

Ci sono inoltre alcune accortezze che possiamo mettere in atto al momento del pasto per ridurre il rischio di aspirazione. Queste stesse precauzioni sono ugualmente indicate anche in caso di disfagia. Innanzitutto, va prestata molta attenzione alla postura durante pranzi, cene e spuntini. La bambina o la ragazza deve essere seduta, con il busto eretto e il capo leggermente flesso in avanti, in maniera da chiudere passivamente l'ingresso delle vie aeree durante le deglutizioni. Il pasto va portato a termine senza fretta facendo bocconi piccoli, attendendo che la bambina ci indichi quando è pronta per il boccone seguente o comunque procedendo solo quando si è sicuri che la bocca sia libera dal boccone precedente. Va tenuto presente che possono rendersi necessarie più deglutizioni per avere il cavo orale completamente pulito. È importantissimo che l'ambiente del pasto sia tranquillo e privo di distrazioni in modo da poter incoraggiare la bambina a prestare attenzione a ciò che sta facendo. Incoraggiamola a partecipare al pasto posizionandoci di fronte a lei mentre mangia, raccontandole cosa abbiamo preparato, facendo giocosamente osservare e annusare i cibi, chiedendole di aprire la bocca per assaggiare e commentando i gusti con lei (es. "mmmh che buona, ti piace? Ne mangiamo ancora?").

Al termine del pasto è importante che la ragazza rimanga seduta per circa mezzora per evitare che eventuali residui di cibo rimasti in bocca vadano di traverso quando è coricata, posizione in cui è più difficile coordinare la deglutizione soprattutto se la bambina non è vigile perché assopita o distratta. Per questo stesso motivo una buona igiene orale è fondamentale per ridurre il rischio di aspirazione, sia perché elimina eventuali pezzetti di cibo rimasti in bocca, sia perché riduce la carica virale del cavo orale. Aspirare saliva piena di batteri nei polmoni rischia di provocare infezioni polmonari.

Un ultimo fattore da tenere presente in situazioni di disfagia e/o aspirazione è la presenza di reflusso gastroesofageo, di cui soffrono purtroppo molte delle nostre ragazze. La combinazione di questi due disturbi tende ad aumentare il rischio polmoniti. Per reflusso si intende la risalita dei succhi gastrici fino all'esofago e si manifesta in genere con bruciore e rigurgito acido. Spesso le persone con Sindrome di Rett che soffrono di reflusso, tendono a manifestare il loro disagio a livello comportamentale mostrandosi inquiete, rifiutando il cibo o tenendolo a lungo in bocca prima di riuscire a deglutirlo. È importante intercettare e approfondire i sintomi del reflusso in modo che questo possa essere trattato sia farmacologicamente, sia mettendo in atto le norme comportamentali anti-reflusso [4].

Come testimoniato da studi scientifici la qualità di vita e in generale lo stato di salute delle ragazze con Sindrome di Rett è migliorato molto rispetto al passato e le cause di morte sono ormai raramente dovute alla fragilità della sindrome. Questo ci deve incoraggiare in quanto molti fattori di rischio di morte per questa sindrome sono modificabili. Ciò significa che, come nel caso dell'aspirazione, professionisti e caregiver possono fare molto per minimizzarne i rischi e le conseguenze. ■



Lia Zocca è logopedista, laureata con il massimo dei voti all'Università di Verona. In collaborazione con il Centro AIRett Ricerca e Innovazione, ha svolto il suo progetto sperimentale di tesi triennale, focalizzato sulla valutazione della comprensione linguistica nella Sindrome di Rett. Dal 2019 lavora presso il Centro AIRett di Verona dove si occupa delle problematiche di deglutizione ed alimentazione all'interno della Sindrome di Rett e del training all'utilizzo degli ausili di Comunicazione Aumentativa Alternativa. Dal 2020 lavora anche come libera professionista presso lo studio privato Casa Tinklè di Verona.

⁴ Lightdale JR;Gremse DA; "Gastroesophageal Reflux: Management Guidance for the Pediatrician." *Pediatrics*, U.S. National Library of Medicine.

Studio osservazionale su lesioni cutanee e contratture articolari

Michela Perina,
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

Nelle bambine con Sindrome di Rett, a causa delle continue stereotipie delle mani e della mancanza di uso funzionale delle stesse, vengono spesso osservate lesioni della pelle e contratture articolari.

Nel 2018 un gruppo di ricercatori giapponesi ha indagato per la prima volta l'incidenza di queste problematiche agli arti superiori. L'obiettivo dello studio era comprendere quante bambine e ragazze con Sindrome di Rett presentassero problematiche muscolo-scheletriche agli arti superiori e di che tipo queste fossero (Taniguchi, 2018).

La procedura sperimentale ha previsto l'invio di questionari a più di mille destinatari tra dirigenti scolastici e operatori di reparti di riabilitazione in tutte le regioni del Giappone.

Nei questionari veniva valutata una breve anamnesi delle bambine e della loro condizione clinica e la presenza di lesioni cutanee (localizzazione e causa) e contratture articolari (articolazione coinvolta).

Sono state raccolte informazioni da 216 ragazze con RTT con età media di 18 anni.

Le lesioni alla pelle sono state registrate nel 41% dei soggetti. La maggior parte riguardavano le mani (19%) e le dita (29%) e in misura minore il braccio e l'avambraccio ed erano causate da frizione (24%) e pelle umida (19%).

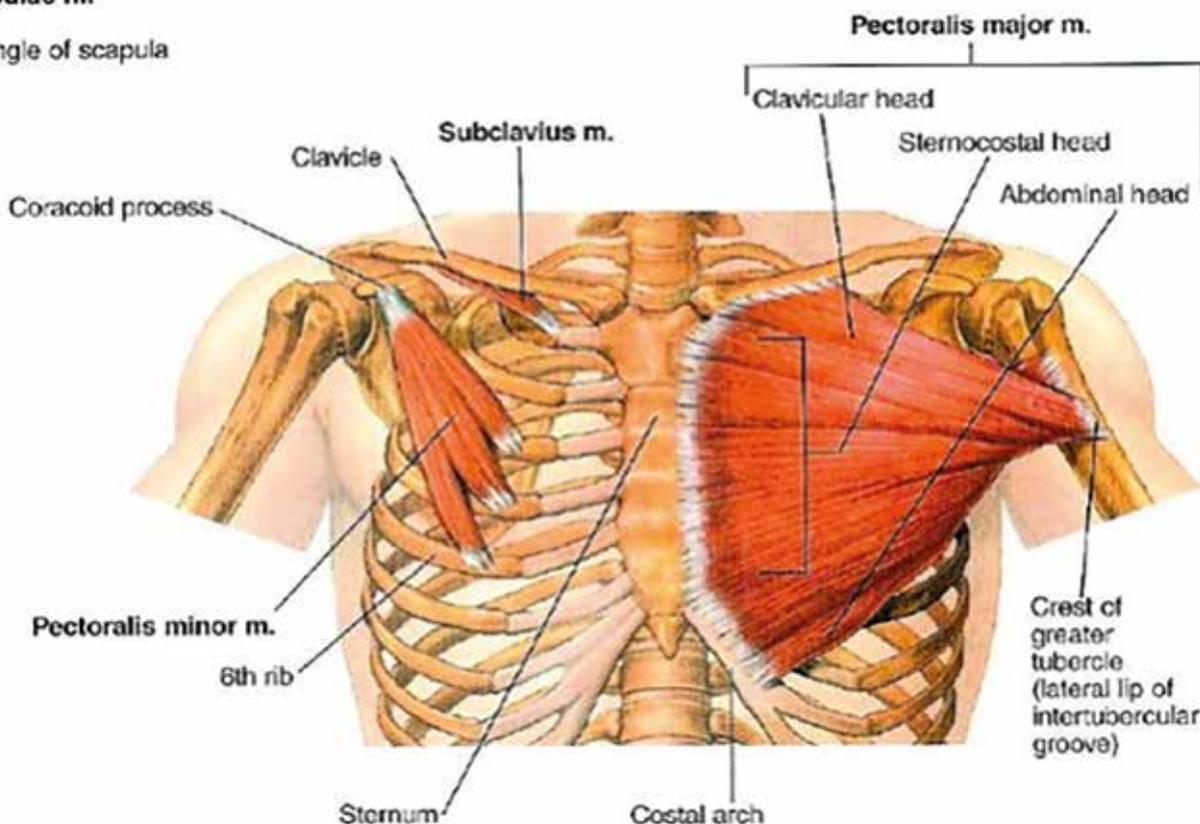
Non è stata trovata nessuna correlazione fra età delle bambine e lesioni o fra gravità della malattia e lesioni.

Cass et al. (2003) ritengono che all'interno dell'assessment generale dovrebbe essere valutata anche l'integrità cutanea delle mani.

Le contratture articolari invece sono state registrate quasi nella metà dei soggetti (49%), nella maggior parte alle spalle (33%) e ai gomiti (29%). La loro presenza è stata correlata all'aumentare dell'età (le bimbe con più di 10 anni presentavano più frequentemente

pulae m.

ngle of scapula



contratture) e al grado di attività locomotoria (le bimbe con disfunzione motoria grave erano più soggette a contratture articolari).

Questi dati suggeriscono che i programmi di attività motoria e occupazionale dovrebbero essere eseguiti fin dai primi anni di età per migliorare il grado di attività fisica e prevenire questa tipologia di problemi muscoloscheletrici.

Inoltre, gli autori suggeriscono che le persone con Sindrome di Rett con più di 10 anni e/o con disfunzioni motorie gravi dovrebbero essere monitorate frequentemente dai fisiatristi per valutare i gradi di libertà delle articolazioni della spalla e del gomito.

Nei casi in cui fossero presenti rigidità di questo tipo, oltre al trattamento ortopedico viene consigliato l'uso di esercizi di allungamento e di attività funzionali che coinvolgano gli arti superiori.

Inoltre, nello studio, solo il 6% del campione usava i tutori per gli arti superiori. I tutori di gomito hanno lo scopo di prevenire l'avvicinamento delle mani alla bocca e le stereotipie. L'uso dei tutori per gli arti superiori aumenta l'interazione sociale e l'attenzione agli stimoli esterni (Aron, 1990). La logica sottostante è che se viene interrotto il circuito motorio che occupa i canali di attenzione delle bambine, le potenzialità attentive possono essere rivolte agli stimoli esterni. ■



Michela Perina è fisioterapista laureata con lode presso l'Università degli Studi di Verona nel 2019 con una tesi sul ruolo del fisioterapista nel trattamento e gestione delle bambine con Sindrome di Rett e delle loro famiglie. Ha fatto esperienza nell'ambito della riabilitazione respiratoria, pediatrica, neurocognitiva e nella riabilitazione post chirurgica della mano e dell'arto superiore. Fa parte dell'équipe di professionisti del Centro AIRett Ricerca e Innovazione di Verona. Attualmente collabora anche come libera professionista nella casa di cura "Camposirini" di Sommacampagna.

Bibliografia

Aron, M. (1990). The Use and Effectiveness of Elbow Splints. *Brain Dev.* 12:162-3.

Cass, H., Reilly, S., Owen, L., Wisbeach, A., Weeks L., & Slonims, V. (2003). Findings from a multidisciplinary. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 45, 325-37.

Taniguchi, D. H. (2018). Skin injuries and joint contractures of the upper. *Journal of Intellectual Disability Research.* 62, 1, pp 53-59.

Momenti di teleriabilitazione al Centro AIRett





La professoressa Leonard risponde alle nostre domande sui farmaci attualmente in fase di studio nel mondo

Il punto sui trial clinici attualmente in corso sulla Sindrome di Rett

Helen Leonard, Professore Associato, Capo del Dipartimento di Ricerca sulla Disabilità in Età Evolutiva al Telethon Kids Institute di Perth (Australia).

“Quali sono i trial più promettenti attualmente in corso a livello internazionale?”

Diverse molecole sono in fase di studio per le pazienti con Sindrome di Rett. Per molti di questi farmaci i dati non sono ancora pubblicati perché gli studi sono ancora in corso. Tuttavia, i farmaci più promettenti al momento sono Blarcamesina (Anavex) e Trofinetide.

Trofinetide è un analogo del tripeptide amino-terminale dell'IGF1, che nel modello animale si è dimostrato efficace nella normalizzazione della funzione neuronale e gliale e nel miglioramento della risposta antiossidante.

I dati del trial di fase 2 con Trofinetide, condotto negli Stati Uniti, sono stati pubblicati nel 2019 e attualmente lo studio è in fase di estensione. Nel trial randomizzato con placebo sono state reclutate 82 pazienti di età compresa fra i 5 e i 15 anni. Il gruppo trattato ha dimostrato un miglioramento dei punteggi nella scala comportamentale RSBQ e della scala di impressione clinica globale (CGI). In particolare si sono osservati miglioramenti in alcune aree sintomatiche della sindrome: movimenti ripetitivi, problemi respiratori, tono dell'umore, deambulazione e crisi epilettiche.

Per quanto riguarda la Blarcamesina, si tratta di una molecola potenzialmente utile nelle malattie neurodegenerative, come malattia di Alzheimer e Parkinson, per le quali è in fase di studio 2. Sono stati pubblicati dati di efficacia nel modello animale trattato con Blarcamesina: i topi mutati MECP2 hanno dimostrato un miglioramento delle capacità motorie (coordinazione e equilibrio), sensitive (risposte acustiche e visive) e autonome (riduzione delle apnee).

Nelle pazienti con Sindrome di Rett, è stato condotto un trial preliminare per 6

settimane su 30 pazienti adulte (18-45 anni). Gli effetti registrati sono stati un miglioramento del punteggio della scala comportamentale (RSBQ) e una riduzione del 40% del glutammato a livello plasmatico.

A seguito di questo studio preliminare, è attualmente in corso un trial negli Stati Uniti e in Australia. Si tratta di uno studio randomizzato con placebo per verificare efficacia e tollerabilità della Blarcamesina in pazienti adulte e bambine (5-45 anni). Al momento non sono disponibili ulteriori informazioni perché lo studio è in corso.

“Su quali aspetti della Sindrome di Rett dovrebbero agire questi farmaci?”

Per entrambe queste molecole, la valutazione di efficacia viene misurata attraverso eventuali modifiche dei punteggi a specifiche scale che esplorano le caratteristiche della sindrome, somministrate ai genitori nel corso del trial. Gli aspetti che al momento sono sembrati più coinvolti sono quelli motori e comportamentali.

“Quali sono gli effetti collaterali?”

Al momento si stanno verificando specificamente la sicurezza e la tollerabilità di queste molecole, che non risultano dimostrare effetti collaterali in misura maggiore rispetto al placebo. Per entrambe queste molecole si tratta di studi randomizzati con placebo, con monitoraggio clinico e strumentale (esami ematici e urinari, ECG, visita oculistica). ■



Aggiornamento sul progetto finanziato da AIRC Bando 2018, dal titolo:

“Verso la riattivazione farmacologica di Mecp2: sviluppo di nuovi modelli pre-clinici per la Sindrome di Rett”



Marcella Vacca e Laura Casalino. Ricercatori presso l'Istituto di Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso" di Napoli. Dipartimento Scienze Biomediche del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR)
Silvia Russo. Ricercatore presso l'Istituto Auxologico Italiano, Milano
Tommaso Pizzorusso, ricercatore presso l'Istituto Neuroscienze del CNR di Pisa e l'Università di Firenze

Gli esperimenti sono stati realizzati nei laboratori di Napoli con il contributo delle dott.sse Antonietta Esposito e Yi-Shin Lee e del dott. Tommaso Heinzl; nei laboratori di Milano con il contributo della dott.ssa Valentina Alari e della dott.ssa Sara Perego; nei laboratori di Pisa dal dott. Gianluca Pietra.

“In che cosa consiste e da quali premesse nasce il vostro progetto?”

Il progetto di ricerca scientifica che abbiamo intrapreso con il sostegno di AIRC ha come scopo ultimo l'identificazione di molecole capaci di riattivare la copia (allele) silente del gene umano MECP2, ponendo le premesse per una strategia terapeutica per la Sindrome di Rett.

Le tipologie di intervento terapeutico attuali sono molto diversificate: per lo più sono trattamenti sintomatici, che mirano a ristabilire una corretta funzionalità cellulare intervenendo sui processi che normalmente sono controllati da MECP2.

Questi però sono numerosi e diversi e non sempre conosciuti. Pertanto, sono stati ideati approcci alternativi in cui il bersaglio è lo stesso MECP2: ripristinando la sua corretta "espressione", infatti, si ricostituiscono automaticamente tutti i processi dipendenti da MECP2, anche quelli sconosciuti.

Ad esempio, mediante la terapia genica si sta provando a "riparare" la copia di MECP2 mutata. In questo contesto, esiste un'ulteriore possibilità di intervento che si basa su un aspetto fondamentale della biologia di MECP2: la sua localizzazione sul cromosoma sessuale X lo rende soggetto a un fenomeno biologico chiamato inattivazione del cromosoma X (XCI). La XCI determina nel corpo delle femmine di mammifero la presenza di due distinte popolazioni cellulari: in una è attivo il cromosoma X ereditato dal padre e l'X materno è inattivo, nell'altra si verifica la situazione opposta. Normalmente, l'inattivazione è casuale (*random*) e ciascun cromosoma X può essere "spento" con la mede-

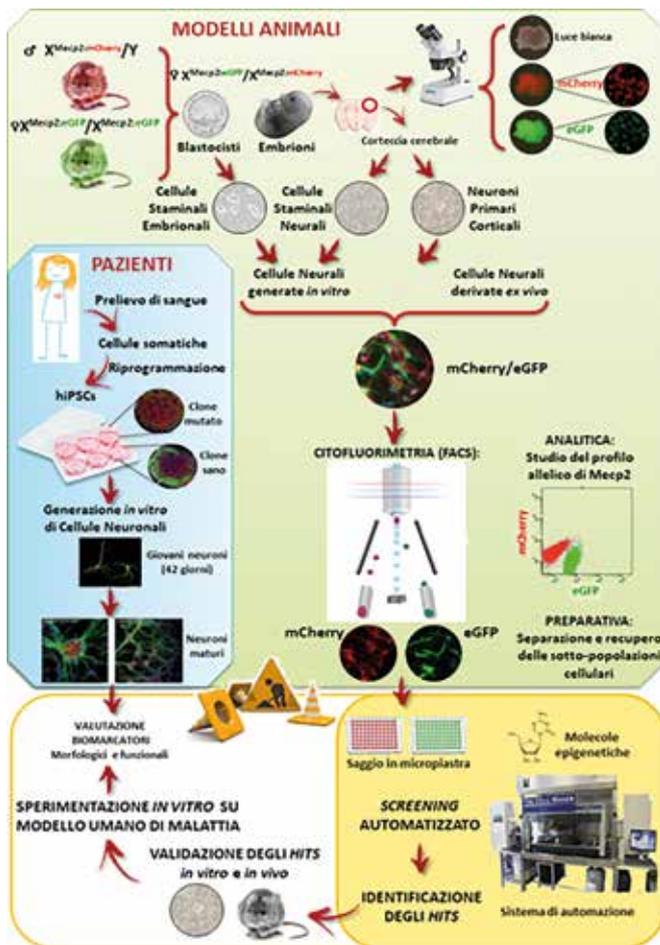
sima probabilità. Tuttavia, nella popolazione femminile umana è molto comune osservare variazioni rispetto a questa casualità, fino al caso estremo di inattivazione preferenziale di uno stesso X in tutte le cellule. In questi casi si parla di inattivazione sbilanciata (*skewing*). In virtù della XCI, anche per il gene MECP2 viene espresso uno solo dei due alleli in ogni cellula. Pertanto, nella Rett gli organi e i tessuti delle pazienti (cervello incluso) sono un mosaico di cellule che esprimono alternativamente l'allele sano o l'allele mutato. Se in caso di *skewing* viene favorita l'espressione dell'allele sano si determina un effetto neuro-protettivo, con una sintomatologia neurologica meno severa.

La XCI è un complicato processo epigenetico: consiste in una serie di modifiche biochimiche del DNA e delle proteine ad esso associate, che non alterano la sequenza del DNA ma sono ereditabili da una generazione alla successiva. Benché stabili, tuttavia queste modifiche sono reversibili e anche la XCI è in realtà un processo reversibile in particolari contesti e momenti della vita embrionale. Inoltre, recenti scoperte hanno dimostrato che è possibile cancellare la XCI anche nelle cellule già specializzate attraverso specifici trattamenti farmacologici o genetici.

Con queste premesse, a partire dal 2014 vari gruppi di ricerca si sono messi a caccia di composti capaci di riattivare (rendere "ON") l'allele MECP2 silente (cioè la copia che si trova in uno stato "OFF" a causa dell'XCI) presente nelle cellule. Tuttavia, per evitare gli effetti deleteri dovuti alla riattivazione dell'intero o di gran parte del cromosoma X, si dovrebbe ottenere la riattivazione di una porzione circoscritta al solo gene MECP2, modificandone lo stato epigenetico localmente.

“Qual è l'obiettivo del progetto e come è stato organizzato?”

Il nostro obiettivo è di identificare molecole capaci di intervenire specificamente sulle modifiche epigenetiche che stabiliscono lo stato ON/OFF del gene MECP2 rendendo attive entrambe le copie. Il progetto è organizzato in diverse fasi sperimentali, illustrate nella figura.



Una prima parte (in verde) è stata dedicata alla creazione di sistemi modello di topo (animali e cellule transgenici), sui quali stiamo sviluppando la fase di *screening* molecolare (in giallo scuro). I modelli di topo verranno utilizzati anche nella fase *post-screening* (in giallo chiaro), per lo studio dettagliato dell'effetto delle molecole "ri-attivatrici". Contemporaneamente, è stato generato anche un modello umano della malattia (in azzurro), coinvolgendo direttamente le famiglie presso l'Auxologico di Milano. Le cellule del sangue derivate dalle pazienti Rett sono state "riprogrammate" *in vitro* per produrre cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs). Per ciascuna paziente abbiamo generato cloni che esprimono la copia mutata di MECP2 e cloni normali, con patrimonio genetico identico alle malate, ma che esprimono la copia sana (controlli isogenici). Da queste, grazie all'utilizzo di specifici terreni di coltura e mediante un processo molto lungo (4 mesi

per ottenere un neurone maturo), abbiamo derivato *in vitro* cellule neurali sane e malate. Nell'ultima fase del progetto, le cellule neurali derivate da pazienti saranno utilizzate per la sperimentazione delle molecole selezionate sul modello animale, per verificare che funzionino anche sul gene MECP2 umano e soprattutto che siano in grado di recuperare i difetti delle cellule Rett. Infatti, sebbene il topo rappresenti un sistema modello insostituibile per lo studio delle malattie umane, comprese quelle che colpiscono il sistema nervoso, e per sperimentare nuovi farmaci, tuttavia, il cervello umano ed il nostro genoma sono molto più complessi. Inoltre, è fondamentale utilizzare un modello di cellule neurali umane recanti le specifiche mutazioni associate alla patologia Rett, in quanto la gravità del quadro clinico sviluppato differisce in funzione dello specifico difetto genetico. Il modello paziente-specifico permette quindi di valutare il recupero funzionale conseguente alla riattivazione del gene MECP2 in neuroni con uno specifico assetto genetico.

“Qual è la strategia sperimentale e quali sono i risultati che lo studio ha prodotto sinora?”

Per poter determinare in maniera semplice e diretta quale copia del gene *Mecp2* sia quella attiva ed eventualmente "cogliere" facilmente gli eventi di riattivazione, le cellule che utilizziamo sono state derivate da topi femmina geneticamente modificati in cui ciascuna copia del gene *Mecp2* produce una proteina MeCP2 legata a un "tracciante" (*reporter*) fluorescente di colore diverso. L'idea di un modello murino a doppio *reporter* è stata ispirata da un modello simile sviluppato dal dott. A. Cerase e condivisa con lui nel corso di una collaborazione. Tuttavia rispetto al suo e ad altri modelli, il nostro presenta alcuni vantaggi che lo rendono più accurato: l'inattivazione del cromosoma X è fisiologica e non "forzata sperimentalmente" e l'espressione di ciascun allele di *Mecp2* può essere visualizzata con metodi diretti. Il gene *reporter* eGFP e il gene *reporter* mCherry (che producono rispettivamente una proteina fluorescente verde e una rossa) sono stati inseriti in continuità con ciascun allele del gene *Mecp2* in modo da produrre due diverse proteine MeCP2-*reporter*, di diverso colore. Con tecniche di osservazione diretta come la microscopia a fluorescenza nei tessuti cerebrali o nelle cellule nervose prelevati dagli animali possiamo facilmente verificare lo stato di attivazione del gene *Mecp2*. Inoltre, mediante la citofluorimetria (FACS, *Fluorescence Activated Cell Sorting*) ogni singola cellula di una coltura o derivata da un tessuto può essere analizzata e separata dalle altre in base al colore e all'intensità della fluorescenza che porta. In questo modo possiamo separare le sotto-popolazioni di cellule con attivo l'allele MECP2 con il *reporter* rosso o quello fuso al *reporter* verde. Nella fase di *screening*, per analizzare veloce-

mente e contemporaneamente numerosi campioni, le cellule "rosse" o "verdi" vengono cresciute in micropiastre, trattate con i composti e quindi analizzate con un lettore multiseegnale per misurare i segnali di fluorescenza rossa/verde.

"Riattivando MECP2 le cellule cerebrali delle pazienti saranno davvero in grado di funzionare?"

La sperimentazione preclinica sarà eseguita su colture cellulari *in vitro*. Per valutare la funzionalità dei neuroni abbiamo individuato dei parametri distintivi misurabili (biomarcatori). La loro misurazione consentirà di stabilire l'efficacia dei composti individuati. Infatti, se riattivando l'allele normale di MECP2 i neuroni Rett recuperano una corretta funzionalità, i valori dei biomarcatori alterati dovrebbero tornare sui livelli "normali" dei neuroni sani. Per esempio, i neuroni con le mutazioni p.Arg255ter e p.Arg168ter dopo 42 e 70 giorni in coltura, mostrano un nucleo cellulare più piccolo di quello dei neuroni normali. Dunque, possiamo immaginare che la riaccensione della copia sana silente di MECP2 permetta il ripristino delle corrette dimensioni del nucleo recuperando la mancata funzione della copia mutata di MECP2. Inoltre in collaborazione con il gruppo di ricerca del prof Pizzorusso (Istituto di Neuroscienze del CNR di Pisa) sono state valutate le proprietà "elettriche" di queste stesse cellule. I neuroni infatti hanno la capacità di comunicare tra loro scambiandosi impulsi elettrici ad altissima velocità. Questi impulsi, chiamati "potenziali di azione", vengono misurati mediante *patch-clamp*, una tecnica usata in elettrofisiologia: con un microelettrodo

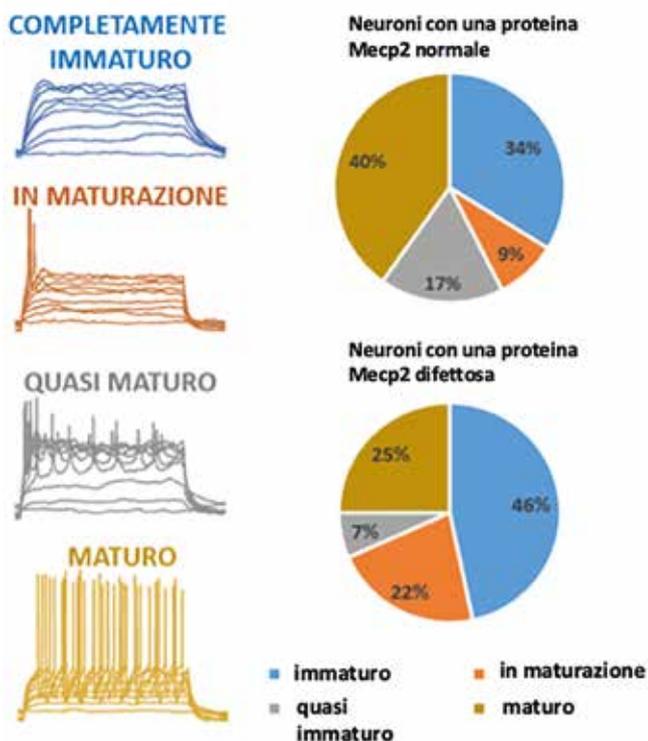
posto a contatto con un singolo neurone, si misurano le correnti che attraversano la membrana cellulare. Misurando la capacità di un neurone di generare potenziali d'azione e le loro caratteristiche è possibile stabilire il suo livello di maturazione. I neuroni immaturi non riescono a generare potenziali d'azione. Nel corso della maturazione, il neurone riesce a generare un singolo potenziale d'azione. In seguito, genera più di un potenziale d'azione, ma con "forme" diverse. Infine il neurone maturo e perfettamente funzionante è capace di generare una serie di potenziali d'azione identici fra loro. La figura mostra un esempio per ciascuna delle 4 classi di maturazione. I grafici a torta rappresentano la frequenza di ciascuna classe nelle popolazioni neuronali generate dai cloni derivati dalle pazienti. Si nota che tra i neuroni con il difetto genetico in MECP2 ci sono meno cellule mature rispetto a quelli normali. Questo sistema di classificazione della maturazione dei neuroni è un metodo veloce per identificare la malattia e per valutare il recupero indotto da terapie o farmaci.

"Ci sono stati momenti critici durante lo svolgimento delle attività sperimentali?"

Le fasi per la generazione dei modelli di studio sono state molto delicate e le più onerose in termini di tempo e di denaro. Le procedure per ottenere le autorizzazioni alla sperimentazione animale e per apportare variazioni al progetto hanno richiesto tempi lunghissimi in ragione delle ferree restrizioni etico-giuridiche in materia e della complessità della burocrazia. Durante il *lockdown*, inoltre, le attività sperimentali in laboratorio sono procedute a singhiozzo, per via delle limitazioni imposte dalla pandemia. Siamo stati costretti a chiudere i laboratori per 3 mesi interrompendo la sperimentazione animale e la derivazione delle cellule neurali. Abbiamo perso materiale prezioso e dovuto ridurre le colonie di animali, sacrificandone molti inutilmente.

"Come è nata la collaborazione tra i gruppi coinvolti?"

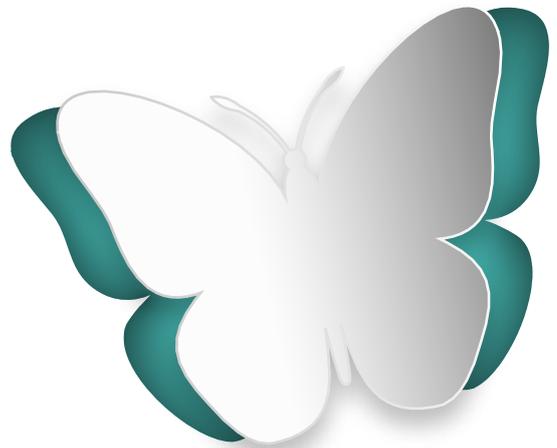
Durante il convegno nazionale Sindrome di Rett organizzato da AIRett a Cassano d'Adda nel 2017, ogni gruppo di ricerca vincitore del bando AIR 2016 è stato invitato a presentare il proprio progetto. Questo contesto ha creato l'occasione per un confronto scientifico tra i gruppi di ricerca del CNR di Napoli e dell'Istituto Auxologico di Milano e gettato i presupposti per una successiva collaborazione. Sulla base dei dati preliminari di entrambi i gruppi, è nata l'idea di presentare un progetto congiunto per il bando AIR successivo. Possiamo affermare quindi che non solo AIR ha rappresentato un sostegno alla ricerca supportando i nostri progetti ma ha anche un importante ruolo di mediazione, creando le premesse per la nostra collaborazione professionale! ■



Dona il tuo 5x1000
ad Airett!

Codice Fiscale
92006880527

Con il 5x1000 sostieni i progetti
per la ricerca e la cura delle bambine
e ragazze con la Sindrome di Rett.
Dai una speranza alle bambine
dagli occhi belli.



Ogni firma è un abbraccio

La proteina MeCP2 e l'RNA non codificante MajSat-fw cooperano per l'organizzazione dell'eterocromatina pericentromerica nei neuroni

Floriana della Ragione
Istituto di Genetica e Biofisica A. Buzzati-Traverso (IGB-ABT), CNR, Napoli

Uno studio pubblicato l'8 dicembre 2020 sulla rivista Stem Cell Reports dal gruppo di ricerca dell'Istituto di Genetica e Biofisica A. Buzzati-Traverso (IGB-ABT), CNR, Napoli, guidato dalla dott.ssa Floriana Della Ragione, ha messo in luce per la prima volta che la proteina MeCP2, le cui mutazioni causano la Sindrome di Rett, interagisce con l'RNA non codificante MajSat-fw nei neuroni e, con esso, gioca un ruolo cruciale nell'organizzazione dell'architettura della cromatina.

Questo lavoro, realizzato anche grazie al supporto di AIRC, racchiude l'ultimo contributo scientifico del compianto dott. Maurizio D'Esposito, prematuramente scomparso lo scorso novembre e rappresenta la conclusione di una lunga attività, testimoniata da numerose pubblicazioni che hanno contribuito ad ampliare la conoscenza delle funzioni molecolari (genetiche ed epigenetiche) svolte dalla poliedrica proteina MeCP2.

Il gene MECP2, localizzato sul cromosoma X, è mutato nel 95% dei pazienti affetti dalla Sindrome di Rett, una grave malattia del neurosviluppo che rappresenta una delle principali cause di disabilità intellettiva in individui di sesso femminile. L'ablazione del gene MECP2 in tutti i tessuti del topo o la sua distruzione esclusivamente nel cervello causano una malattia che ricapitola molti aspetti della Sindrome di Rett, evidenza che sottolinea l'importanza della funzione della proteina MeCP2, codificata da tale gene, a livello cerebrale.

Sin dalla sua identificazione, avvenuta nel lontano 1992, il numero delle funzioni biologiche ascritte alla proteina MeCP2 è in continua crescita. Il suo ruolo principale consiste nel silenziamento dell'espressione di numerosi geni attraverso un meccanismo epigenetico, che prevede il legame di specifici segmenti di

DNA modificati chimicamente (DNA metilato) e il reclutamento di altre proteine con funzione di repressori. Tuttavia, alcuni anni fa è stata dimostrata anche la capacità di MeCP2 di promuovere l'espressione di alcuni geni in specifici distretti del cervello, attraverso il reclutamento di proteine con funzione di attivatori. Attualmente, due principali isoforme della proteina MeCP2 sono state caratterizzate, indicate come MeCP2A e MeCP2B. Entrambe le isoforme sono espresse nel cervello, anche se MeCP2B è notevolmente più abbondante e sembra essere l'isoforma principalmente coinvolta nell'insorgenza della Sindrome di Rett.

Studi effettuati in cellule di topo hanno evidenziato che MeCP2 è importante non solo per la regolazione dell'espressione di numerosi geni, ma sembra essere coinvolta anche nella regolazione globale del genoma. Nelle singole cellule MeCP2 si accumula, infatti, a livello

di regioni cromosomiche vicine ai centromeri, composte da proteine peculiari e DNA ripetitivo (DNA del satellite maggiore) non codificante per proteine. Fino a qualche anno fa, il DNA ripetitivo era definito "DNA spazzatura" (*junk DNA*) e ad esso non era attribuita alcuna funzione. Tale ipotesi è stata poi confutata ed oggi si ritiene che tali regioni del genoma siano importanti per diversi fenomeni, come il corretto impacchettamento dei cromosomi nel nucleo. Queste regioni cromosomiche formano la cosiddetta eterocromatina pericentromerica e sembrano essere coinvolte nella formazione di compartimenti repressivi nel nucleo (domini silenti) a livello dei quali sembrerebbero posizionarsi quei geni che in una determinata condizione biologica devono essere silenziati. Il meccanismo di funzionamento, il ruolo dei domini di eterocromatina silente ed il contributo di MeCP2 in tali pro-

cessi non è stato ancora completamente chiarito.

Negli anni precedenti, abbiamo dimostrato che MeCP2 svolge una funzione chiave nella ri-organizzazione dell'eterocromatina pericentromerica durante il differenziamento neurale di cellule staminali embrionali di topo (Bertulat, De Bonis, Della Ragione et al, 2012, *PLoS One*). Qualche anno più tardi, abbiamo dimostrato che in questo processo biologico, MeCP2 è coadiuvato dalla proteina ATRX, a sua volta mutata nella sindrome da alfa-talassemia e ritardo mentale legati al cromosoma X (ATR-X). Nello stesso lavoro si riporta, inoltre, che MeCP2 e ATRX regolano reciprocamente la loro espressione e il loro posizionamento a livello dell'eterocromatina pericentromerica, e che entrambe hanno un ruolo nella regolazione dell'espressione di alcune proteine tipiche di queste regioni cromosomiche (Marrano et al, 2019, *Int. J. Mol. Sci.*).

Con il lavoro pubblicato nel 2020 (Fioriniello et al, 2020, *Stem Cell Reports*), abbiamo caratterizzato a fondo il meccanismo molecolare attraverso il quale MeCP2 regola l'organizzazione dell'eterocromatina pericentromerica nei neuroni, evidenziando il contributo di un RNA non codificante per proteine, definito MajSat-fw RNA, a sua volta trascritto dall'eterocromatina pericentromerica. Abbiamo, inoltre, messo in luce quale delle due isoforme di MeCP2 partecipa a tale fenomeno biologico e quale porzione della proteina è coinvolta. Infine, abbiamo analizzato l'effetto di due mutazioni di MeCP2 frequenti nelle pazienti Rett, in tale fenomeno.

Mediante l'utilizzo combinato di modelli cellulari di topo in cui è stata indotta l'ablazione del gene MeCP2 o il silenziamento del MajSat-fw RNA, abbiamo, in prima istanza, dimostrato che MeCP2 e il MajSat-fw RNA sono reciprocamente dipendenti per il loro posizionamento all'eterocromatina pericentromerica nei neuroni e che le due molecole interagiscono fisicamente tra loro a livello di tali regioni genomiche. Si è osservato, inoltre, che in assenza di MeCP2 vi è un'errata organizzazione dell'eterocromatina pericentromerica, poiché l'accumulo delle due proteine istoni-

che H3K9me3 e H4K20me3, tipiche di queste porzioni di genoma, è significativamente ridotto.

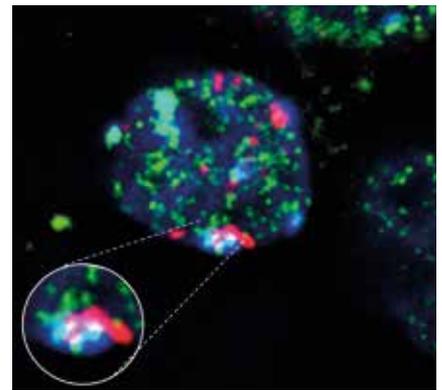
Successivamente, la generazione di cellule staminali embrionali di topo esprimenti selettivamente le isoforme MeCP2A o MeCP2B, ha consentito di stabilire che l'isoforma MeCP2B gioca un ruolo predominante rispetto all'isoforma MeCP2A nella ri-organizzazione dell'eterocromatina pericentromerica durante il differenziamento neurale e nel corretto reclutamento del MajSat-fw RNA a livello di tali regioni cromosomiche. Uno studio analogo, effettuato con cellule esprimenti selettivamente l'isoforma MeCP2B priva della porzione della proteina che lega il DNA metilato (dominio di legame del DNA metilato) o priva della porzione utile per la repressione dell'espressione genica (dominio di repressione trascrizionale), ha evidenziato che il dominio di legame del DNA metilato è cruciale per la ri-organizzazione dell'eterocromatina pericentromerica e che MeCP2 necessita di entrambi i domini per reclutare correttamente il MajSat-fw RNA a livello di tali regioni cromosomiche.

Infine, mediante l'utilizzo di due linee cellulari staminali embrionali di topo, portatrici di due delle più comuni mutazioni nella proteina MeCP2 riscontrate nelle pazienti Rett, R306C e T158M, abbiamo messo in luce la rilevanza dell'aminoacido T158, e non di quello R306, sia per la ri-organizzazione dell'eterocromatina pericentromerica durante il differenziamento neurale sia per il corretto reclutamento del MajSat-fw RNA a livello di queste regioni genomiche, in accordo con la maggiore gravità dei sintomi clinici nelle pazienti portatrici della mutazione T158M.

I risultati ottenuti in questo lavoro sottolineano l'importanza della proteina MeCP2 nella regolazione dell'architettura della cromatina nei neuroni e chiariscono il meccanismo molecolare sottostante, evidenziando per la prima volta il contributo di un RNA non codificante in tale processo biologico.

In conclusione, tali dati consentono di ipotizzare che i difetti nell'organizzazione dell'eterocromatina pericentromerica, causati da alterazioni

nella proteina MeCP2, possano essere responsabili di un'errata localizzazione di specifici geni rispetto ai domini di eterocromatina silente. Simili eventi potrebbero causare un'inappropriata espressione di tali geni che potrebbe, a sua volta, contribuire alla patogenesi della Sindrome di Rett. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per chiarire la correlazione tra alterazioni dell'architettura nucleare ed il fenotipo patologico della Sindrome di Rett ■



Floriana Della Ragione si è laureata in Biologia presso l'Università di Napoli Federico II, si è specializzata in Genetica Medica all'Università di Ferrara ed ha conseguito il PhD in Biologia Avanzata presso l'Università di Napoli Federico II. Ha svolto la sua attività di ricerca in qualità di PhD student e, successivamente, di post-doc presso l'Istituto di Genetica e Biofisica A. Buzzati-Traverso, CNR, Napoli, dove attualmente dirige il Laboratorio di Genomica Funzionale ed Epigenetica.

Da molti anni, la sua attività di ricerca è focalizzata sullo studio dei meccanismi genetici ed epigenetici deregolati nella Sindrome di Rett, mediante l'utilizzo di diversi sistemi modello animali e cellulari. Attualmente, le sue ricerche sono concentrate sullo studio delle alterazioni del metabolismo dei glicofingolipidi nei differenti sistemi modello della Sindrome di Rett, con una particolare attenzione ai meccanismi molecolari sottostanti ed alla correzione di tali difetti attraverso approcci farmacologici appropriati.

MECPer-3D: un progetto europeo e una nuova prospettiva per i pazienti affetti da Sindrome di Rett

È con piacere che comunichiamo la collaborazione di AIRC al progetto applicato al bando European Joint Programme for Rare Diseases (EJP-RD) dal titolo "Ricerca pre-clinica per lo sviluppo di terapie efficaci per le malattie rare"

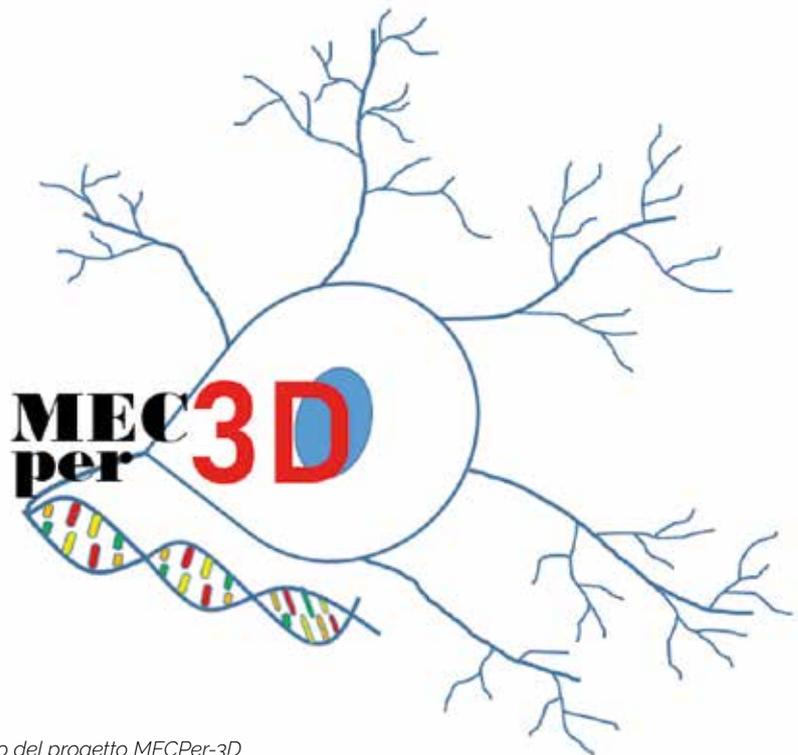
Ilaria Meloni
Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Siena

Negli ultimi anni il team di ricerca della Genetica Medica di Siena diretto dalla Prof.ssa Alessandra Renieri si è focalizzato sullo studio della terapia genica in diverse malattie, fra cui la Sindrome di Rett. In particolare, gli studi sulla Sindrome di Rett sono coordinati dalla Prof.ssa Ilaria Meloni, che da anni studia i meccanismi alla base della sindrome e ha una vasta esperienza nell'ambito della ricerca applicata a questa patologia. Recentemente sono stati pubblicati due lavori che testimoniano i grandi passi in avanti fatti dal gruppo nell'ambito della patologia. In particolare, è stata dimostrata l'efficienza di applicazione della terapia genica tramite CRISPR/Cas9 per la correzione di una variante ricorrente (*hotspot*), la c.473 C>T (p.(T158M)), localizzata sul gene *MECP2* (Crocchi *et al.*, 2020). La stessa tecnica è stata utilizzata per la correzione di due mutazioni localizzate sul gene *FOXP1* (Crocchi *et al.*, 2020). Alla base di questi studi ci sono le cellule staminali pluripotenti indotte (induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs). Attraverso la biopsia cutanea, un metodo minimamente invasivo che consiste in un prelievo di cute di pochi millimetri, è possibile recuperare i fibroblasti del paziente, cellule tipiche del tessuto connettivo. Successivamente i fibroblasti possono

essere riprogrammati in iPSCs. Da questo modello cellulare, grazie ad un processo di differenziamento, si ottengono neuroni con la mutazione del paziente. I neuroni derivati da iPSCs rappresentano un modello cellulare fondamentale per studiare gli aspetti molecolari della malattia e testare nuovi approcci terapeutici.

Grazie agli importanti risultati ottenuti, nel 2020 il gruppo ha parteci-

pato con successo al bando dello European Joint Programme for Rare Diseases (EJP-RD) dal titolo "Ricerca pre-clinica per lo sviluppo di terapie efficaci per le malattie rare". Il progetto, che si intitola "*Personalized MECP2 gene therapy using CRISPR/Cas9 technology coupled to AAV-mediated delivery in 3D cell culture and KI mice*" (acronimo MECPer-3D), sta partendo in questi giorni e avrà una durata di 3



Il logo del progetto MECPer-3D



Il team del progetto MECP_{er}-3D con al centro il coordinatore Ilaria Meloni e i partner e collaboratori coinvolti.

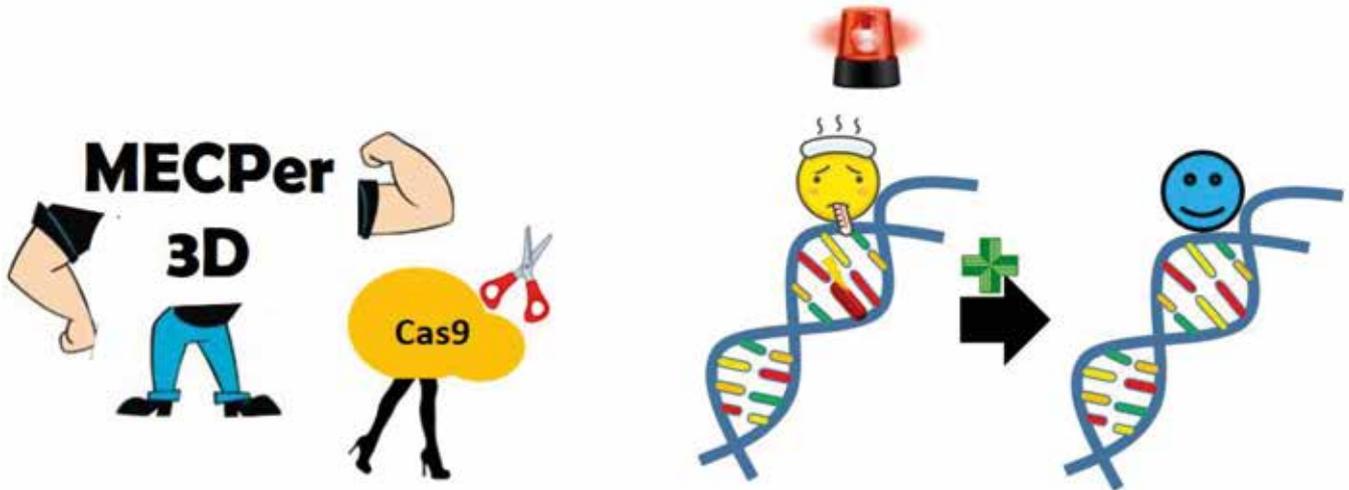
anni. Responsabile della conduzione dello studio (Principal Investigator - PI e coordinatore) è la Prof.ssa Ilaria Meloni. Del team di Siena fanno inoltre parte la Prof.ssa Elisa Frullanti, ricercatore e Project manager, e la Dott.ssa Susanna Croci, postdoc presso il laboratorio, che si occuperà del disegno sperimentale. Pilastri fondamentali del progetto sono la rete di collaborazione tra ricercatori italiani ed europei, che portano al progetto ognuno uno specifico bagaglio di conoscenze e esperienze, e la collaborazione con AIRETT, il cui aiuto sarà prezioso per il coinvolgimento delle pazienti e la diffusione della conoscenza del progetto e dei suoi risultati. In aggiunta al gruppo del coordinatore, il team comprende un secondo gruppo italiano, quello del Prof. Mario Chiariello, Group Leader presso il Core Research Laboratory (CRL) dell'Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO) che collaborerà nel valutare l'efficacia di correzione del nostro sistema analizzando alcuni specifici meccanismi biologici che risultano alterati nella Sindrome di Rett. Partecipano inoltre 3 ricercatori europei: la Dott.ssa Ju-

lia Ladewig, Group Leader presso l'Institute of Reconstructive Neurobiology (University of Bonn), che, insieme al Dott. Andrea Carlo Rossetti, si occuperà di sviluppare organoidi cerebrali o colture cellulari 3D partendo dalle iPSCs generate dalle cellule delle pazienti; il Prof. Miguel Chillón, ICREA Research Professor presso Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) e Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) e il Dott. Angel Edo, che si occuperanno della creazione e produzione di virus con tropismo specifico per il sistema nervoso centrale, cioè in grado di bersagliare specificamente/principalmente il sistema nervoso centrale; il Dott. Yann Héroult, direttore di ricerca presso il French National Centre for Scientific Research (CNRS), group leader presso il Department of translational medicine and neurogenetics, "Institut de Génétique, Biologie Moléculaire et Cellulaire" e direttore del Mouse Clinical Institute-PHENOMIN National Infrastructure. Il Dott. Héroult, del cui team fanno parte la Dott.ssa Tania Sorg, il Dott. Hugues Jacobs, il Dott. Fabrice Riet e il Dott. Mohammed Selloum, si occuperà di testare la terapia genica nel topo, il

modello animale scelto per gli studi *in vivo*.

Il progetto si propone di validare tramite studi in modelli sperimentali (studi pre-clinici) l'applicazione della terapia genica per la correzione di 4 varianti hotspot nel gene *MECP2*: c.473 C>T (p.(T158M)), c.502C>T (p.(R168X)), c.763C>T (p.(R255X)) e c.916C>T (p.(R306C)). Il metodo di correzione che verrà utilizzato per il ripristino della sequenza corretta è il *gene editing*, una tecnica che permette di modificare la sequenza del gene senza alterarne l'espressione. Tale approccio è stato preferito al *gene replacement*, che nella maggior parte dei casi prevede l'aggiunta di una copia addizionale del gene per sopperire alla funzione di quello mutato; questo processo risulta rischioso in quanto potrebbe causare un'espressione anomala di *MECP2*, con risultati imprevedibili. Il gene editing sarà basato su 2 passaggi che, combinati insieme, permettono il ripristino della sequenza corretta: il primo è il taglio del doppio filamento di DNA tramite il CRISPR/Cas9, una sorta di sistema immunitario utilizzato dai batteri per difendersi dai virus e che oggi è sfruttato dai ricercatori di tutto il mondo per la manipolazione del genoma delle cellule eucariotiche. Il secondo processo è l'Homology-Directed Repair-HDR, un meccanismo di riparazione che le cellule utilizzano normalmente per riparare il DNA in seguito alla rottura del doppio filamento.

Il progetto sarà articolato in diverse fasi interconnesse tra loro. In primo luogo, dopo l'arruolamento delle pazienti, i fibroblasti recuperati tramite biopsia cutanea verranno utilizzati per generare le iPSCs che saranno la base di partenza per l'ottenimento dei neuroni con la mutazione di interesse. Gli studi sui modelli neuronali in 2 dimensioni saranno affiancati alla sperimentazione su modelli cellulari 3D di ultima generazione, gli organoidi cerebrali. Questo sistema rappresenta il modello sperimentale che imita più da vicino lo sviluppo del



Il progetto MECPer-3D testerà un nuovo approccio per correggere le mutazioni sul DNA

cervello umano ed è un'opportunità unica per studiare lo sviluppo di questo organo, i disturbi associati e le rispettive terapie. Gli organoidi cerebrali sono già stati utilizzati con successo per lo studio dei meccanismi molecolari associati a diversi disturbi umani, inclusa la Sindrome di Rett. Per attuare il *gene editing* saranno disegnati e prodotti specifici plasmidi, sequenze di DNA extra-cromosomico in grado di dividersi indipendentemente, che i ricercatori sfruttano per introdurre all'interno delle cellule molecole specifiche, in questo caso i componenti del macchinario di correzione. Il sistema proposto nel progetto MECPer-3D utilizza due plasmidi, una tecnologia in fase di brevettazione da parte dell'Università di Siena. La strategia nasce dalla scelta di utilizzare i virus adeno-associati (*Adeno Associated Virus - AAVs*) come veicolo dei plasmidi nelle cellule e nel modello animale. Gli AAVs sono dei virus che non possono contenere DNA di dimensioni elevate ma rappresentano un sistema virale più sicuro rispetto ad altri utilizzati per la terapia genica. In particolare, il sierotipo AAVg può raggiungere il sistema nervoso centrale passando attraverso la barriera emato-encefalica e bersagliare preferenzialmente i neuroni. Tuttavia, l'AAVg si distribuisce anche ad altri tessuti e questo può ostacolare l'efficiente raggiungimento del cervello oltre a deter-

minare potenzialmente accumulo in altre sedi. Per questo motivo verrà eseguita un'accurata analisi nel modello di topo della sua biodistribuzione, cioè della presenza del virus nei diversi tessuti. Inoltre, verranno sviluppati sierotipi con un tropismo (tendenza a localizzarsi o accumularsi prevalentemente in determinati organi o apparati) più specifico per i neuroni e con la capacità di attraversare la barriera emato-encefalica per ridurre la distribuzione delle particelle virali ai diversi organi e focalizzare la loro azione solo verso il sistema nervoso centrale. Per l'inoculo del virus l'iniezione intravenosa, una tecnica poco invasiva, è stata scelta come via di somministrazione preferenziale. In caso i test mettano in evidenza tossicità o reazioni avverse, verrà presa in considerazione come opzione alternativa, l'iniezione intratecale per mirare efficacemente al sistema nervoso centrale. Sebbene più invasiva, questa via di somministrazione è già stata impiegata nei pazienti e per questo motivo sarà testata nel modello murino qualora la somministrazione endovenosa dovesse risultare inefficace.

I modelli animali, in particolare nel topo, hanno un ruolo fondamentale per lo studio in vivo della genesi della malattia e possono aiutare a comprendere i disturbi umani a livello molecolare e funzionale. Un vantaggio importante per il nostro progetto è che la proteina MeCP2

umana e quella del topo hanno un'omologia del 95% circa. Questa conservazione consente ai topi di essere un modello appropriato per determinare le cause molecolari del disturbo umano e rende quindi questi animali un ottimo modello per lo studio e la ricerca di farmaci e terapie innovative.

In conclusione, grazie alla rete di collaborazione di cui si avvale il progetto MECPer-3D e alla disponibilità di nuove tecnologie, come le tecniche di sequenziamento di ultima generazione, ci aspettiamo che il progetto ci permetta di fare un grande passo avanti verso lo sviluppo di nuove terapie per la Sindrome di Rett. ■



Ilaria Meloni è professore associato di Genetica Medica presso il Dipartimento di Biotecnologie Mediche dell'Università degli Studi di Siena.

La sua attività di ricerca si è da sempre focalizzata sulla comprensione delle basi molecolari della disabilità intellettiva e in particolare della Sindrome di Rett.

Attualmente si sta concentrando sullo studio di un possibile approccio terapeutico basato sul gene editing con CRISPR/Cas9. In questo ambito, coordina un progetto europeo appena partito nel quale è coinvolta anche AIRC.

Gli avanzamenti della ricerca sulla Sindrome di Rett

L'obiettivo della presente sezione è fare il punto sullo stato della ricerca scientifica sulla Sindrome di Rett, con una panoramica sugli studi più avanzati nella comunità scientifica

Tommaso Pizzorusso
Università di Firenze, Dipartimento NEUROFARBA e Istituto di Neuroscienze del CNR, Pisa

Nonostante la pandemia COVID-19, il 2020 ha visto importanti avanzamenti nello studio della Sindrome di Rett (RTT). Questo articolo intende riassumere queste scoperte cercando ove possibile di chiarire lo stadio di avanzamento della scoperta rispetto alla ricerca di base, preclinica e clinica.

La prima novità che riportiamo è l'importante studio del gruppo di Adrian Bird che ha permesso di chiarire un meccanismo fondamentale del funzionamento di MeCP2. MeCP2 si lega sul DNA a livello di moltissimi geni regolandone potenzialmente l'attività. Questa molteplicità rende difficile individuare uno specifico meccanismo di malattia su cui intervenire. Il gruppo di Bird ha delimitato il campo scoprendo una nuova funzione di MECP2 particolarmente cruciale per l'insorgenza delle alterazioni tipiche della RTT. Dato che questa azione di MeCP2 sembra essere particolarmente importante per un gruppo di circa una ventina di geni, questo gruppo sembra essere un bersaglio promettente per le terapie. Quindi questo studio permette di restringere di molto il numero dei bersagli per terapie farmacologiche volte a migliorare le condizioni dei pazienti RTT (Tillotson et al., 2021). Uno di questi geni bersaglio di MeCP2 era già stato individuato dagli studiosi ed è il gene BDNF. Numerosi studi nei modelli animali avevano identificato un potenziale ruolo del BDNF nella RTT. Su questa linea, uno studio recente ha mostrato effetti migliorativi nel modello ani-



male per trattamenti capaci di migliorare non solo la produzione del BDNF come fatto sinora, ma anche il suo trasporto all'interno dei neuroni (Ehinger et al., 2020). Queste osservazioni candidano il BDNF ad un ruolo terapeutico nella RTT però ci indicano anche una necessità di approfondimento delle conoscenze sui processi biologici di produzione, di trasporto e di rilascio del BDNF nel cervello delle bimbe RTT. L'interesse per il BDNF è testimoniato dal fatto che ci siano già state sperimentazioni cliniche, con un numero di pazienti limitato, con una molecola, il glatiramer acetato, che stimola la secrezione del BDNF. Questi studi hanno riportato miglioramenti motori e respiratori e una diminuzione delle crisi epilettiche in alcuni casi, ma anche una severa reazione avversa in tre casi (Djukic et al., 2016; Nissenkorn et al., 2017).

A questi studi si è recentemente aggiunto il trial clinico effettuato in Svizzera sul fingolimod (Naegelin et al., 2021), un farmaco già approvato per l'uso in altre patologie e capace di aumentare i livelli di BDNF. Il numero dei soggetti della sperimentazione del fingolimod era molto basso e non si sono rivelati effetti migliorativi significativi su misure cliniche, di laboratorio e di imaging. È interessante notare che i livelli di BDNF nel liquido cefalorachidiano, il liquido in cui è immerso il cervello, erano associati ai punteggi clinici, suggerendo che la quantità di BDNF nel liquido cefalorachidiano possa essere utilizzata come biomarcatore per la RTT. Purtroppo, però tutti questi studi sono limitati ad un basso numero di soggetti, ed inoltre, come suggerito dagli studi preclinici, si dovrebbe forse cercare di migliorare l'efficacia combi-

nando trattamenti che agiscano sia sulla produzione del BDNF che sul suo trasporto e rilascio. Sarà anche interessante valutare gli effetti di molecole che agiscono stimolando il recettore *trkB* del BDNF che sembrano dare risultati positivi negli studi preclinici del gruppo di D. Katz (Adams et al., 2020; Schmid et al., 2012) o molecole che potenzino l'azione del BDNF agendo a livello del sistema adenosinergico (Miranda-Lourenço et al., 2020).

Un altro interessante lavoro è stato pubblicato dal gruppo di Muotri che ha sviluppato una metodica per scoprire composti farmacologici efficaci nel contrastare un aspetto fondamentale della RTT, ovvero la disfunzionalità delle sinapsi che altera la capacità dei neuroni di comunicare tra loro (Trujillo et al., 2021). Questo studio ha la caratteristica di utilizzare neuroni umani ottenuti per mezzo di riprogrammazione di cellule di pazienti che formano in cultura sistemi tridimensionali, detti organoidi, che dovrebbero simulare meglio della semplice cultura neuronale bidimensionale l'organizzazione dei circuiti cerebrali. Con questo sistema, il gruppo di Muotri ha selezionato due agenti farmacologici che riescono ad avere un'azione migliorativa sull'attività dei neuroni con mutazioni di *MeCP2*, il nefiracetam e il PHA 543613. L'effetto di questi agenti non è risultato completo, tuttavia il fatto che PHA 543613 abbia già passato con successo i test di tossicità preclinici, mentre il Nefiracetam è già disponibile commercialmente per uso nell'uomo, dovrebbe fortemente accelerare l'inizio di valutazioni cliniche nella RTT di questi trattamenti. Ci si può attendere che nel futuro questo sistema, che ha il vantaggio di basarsi su cellule di pazienti ma anche la limitazione di essere pur sempre nella situazione artificiale dell'organoide, proporrà anche altri candidati per gli studi clinici.

Negli ultimi anni altri trattamenti farmacologici stanno emergendo dai modelli preclinici, ad esempio il gruppo di Tongiorgi a Trieste ha mostrato che la mirtazapina, un antidepressivo agente a livello dei

sistemi serotoninergici e noradrenergici già largamente utilizzato anche per pazienti RTT, ha effetti migliorativi (Flores Gutiérrez et al., 2020). La stimolazione dei recettori serotoninergici è un altro meccanismo potenzialmente sfruttabile per terapie sperimentali (Napoletani et al., 2021). Infine, un altro interessante agente terapeutico in studio è l'analogo del cannabidiolo *cannabidivarina*. Questa molecola non ha azioni psicoattive e, in modelli animali RTT, migliora i deficit cognitivi e aumenta i livelli di fattori come il BDNF, il IGF-1 e i recettori per i cannabinoidi (Zamberletti et al., 2019). Il cannabidiolo è al centro di uno studio clinico attualmente in corso di cui si attendono i risultati.

Un altro importante approccio per la scoperta di nuove terapie per la RTT è la riattivazione del cromosoma X. Le cellule del nostro corpo contengono due copie di ciascun cromosoma e quindi anche del gene *MECP2*. Tuttavia, uno dei due cromosomi X risulta essere inattivato nelle cellule. Quale dei due cromosomi presenti si inattivi sembra essere un processo casuale, quindi nel caso di una paziente RTT con una delle due copie di *MeCP2* disfunzionale si avrà un mosaico di cellule con *MeCP2* funzionante e cellule che invece hanno la copia del gene non funzionante. Da qui l'idea di riattivare per mezzo di opportuni fattori molecolari la copia normalmente silente di *MECP2*. In questo modo anche le cellule con il *MeCP2* non funzionante potrebbero ottenere un *MECP2* ben funzionante. L'approccio è ancora sperimentale (Carrette et al., 2018) e vari gruppi ci stanno lavorando anche grazie al supporto di AIRC. Recentemente è stato pubblicato un lavoro che seguendo questa strategia ha iniziato a valutare alcune molecole che potrebbero riattivare l'espressione del *MECP2* localizzato sul cromosoma X inattivato (Lee et al., 2020). Queste ricerche, al momento ancora in fase di sviluppo, genereranno candidati per nuove terapie.

Un approccio in teoria risolutivo per la RTT sarebbe rimpiazzare il gene

MECP2 mutato che causa la RTT con una copia non mutata. Questa idea si basa sul famoso esperimento del 2007 di Adrian Bird che dimostrò in un modello animale appositamente manipolato che la reintroduzione di un gene *MECP2* attivo in un topolino sintomatico determina una regressione dei sintomi. Studi successivi dimostrarono che se si inietta un adenovirus di per sé inattivo, ma capace di portare all'interno delle cellule in un topolino mancante del gene *MECP2*, e quindi sintomatico, una nuova copia funzionante di *MECP2* si ottenevano sostanziali miglioramenti (Garg et al., 2013). Da questo ed altri studi su questo approccio denominato terapia genica, emerse chiaramente però che il dosaggio era un fattore critico con effetti negativi in caso di sovradosaggio che sono in linea con quanto già sapevamo ad esempio dalla sindrome da duplicazione di *MECP2* che causa sintomi in parte analoghi alla RTT. Il problema del dosaggio è facilmente comprensibile considerando quanto già descritto sul mosaicismo delle bimbe RTT che in alcune cellule che esprimono il gene mutato e in altre esprimono invece l'altra copia del gene perfettamente normale. Di conseguenza l'introduzione di un'altra copia del gene potrebbe aumentare la quantità di *MeCP2* nelle cellule che hanno già una copia normale del gene al punto da creare le caratteristiche della sindrome da duplicazione di *MECP2*. L'obiettivo della terapia genica dovrebbe quindi essere quello di fornire *MeCP2* appena sufficiente (possibilmente il 50% della quantità normale) per salvare le cellule in cui *MECP2* non funziona, ma non tale da causare disfunzioni nelle cellule normali. Per ovviare a questo problema il gruppo di Adrian Bird ha sviluppato un sistema che permette di controllare molto meglio degli studi precedenti la quantità di *MeCP2* che veniva ad essere prodotta a seguito della terapia genica e che mostrava un beneficio in topi RTT maschi. Resta però da valutare l'effetto di questo nuovo approccio su topi RTT femmine per trarre conclusioni definitive su questa tecnologia.

Un'altra strategia per agire a livello genetico sul MECP2 mutato è la riparazione del gene mutato utilizzando la tecnologia CRISPR-Casg che è in grado di modificare i geni nei neuroni di animali adulti. Applicando questa tecnica, uno studio ha riparato sperimentalmente la mutazione di MECP2R270X in cellule staminali pluripotenti umane indotte (Le et al., 2019). Gli studi pubblicati riportano esperimenti condotti in sistemi in vitro e non sono stati ancora condotti studi sui topi per valutare l'efficacia di CRISPR-Casg nell'invertire il fenotipo della RTT. Un altro studio, tuttavia, ha tentato di correggere il MECP2 mutato in modo diverso. I geni vengono trascritti in mRNA che a sua volta viene tradotto in proteina. La mutazione presente nel gene viene quindi a essere presente nel mRNA e di conseguenza nella proteina. Questo ulteriore approccio basato sull'editing del mRNA intende correggere la mutazione di MECP2

a livello del mRNA. La tecnologia sfrutta un enzima (l'adenosina deaminasi che agisce sull'RNA) capace di convertire in modo specifico l'mRNA ed è stata applicata in colture neuronali con mutazioni di MECP2 (Sinnamon et al., 2017) riparando il MecP2 mutato a livello del mRNA. Anche in questo caso però le applicazioni in vivo sono ancora da mettere a punto.

In conclusione, come indicato dalla Prof. Huda Zoghbi in un suo importante e recente articolo di rassegna (Sandweiss et al., 2020) su Lancet Neurology, gli studi stanno elaborando molteplici approcci per sviluppare trattamenti. Numerose scoperte della ricerca di base hanno già portato a sperimentazioni cliniche, con alcuni modesti successi. In generale gli approcci cadono in tre categorie: il trattamento di specifici sintomi (tabella 1); i modulatori farmacologici che agiscono a valle di MeCP2 e gli interventi genetici (tabella 2). Naturalmente c'è ancora

molta strada da fare. Tuttavia, la sorprendente quantità di progressi che ha avuto luogo nel breve periodo in cui sono state conosciute le cause genetiche della Sindrome di Rett e della sindrome da duplicazione MECP2 dà motivo di sperare che la vita delle persone e delle famiglie affette da queste malattie sarà migliorata nel corso della nostra vita. ■



Tommaso Pizzorusso è Professore ordinario presso il Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino dell'Università di Firenze. I suoi studi sono dedicati alla comprensione dei meccanismi di base della Sindrome di Rett e di patologie associate come la sindrome da deficienza di CDKL5 in modelli preclinici.

Tabella 1. Trattamenti in sperimentazione per caratteristiche specifiche della RTT

	Trattamenti in studio
<i>Epilessia</i>	<i>Triptanoina, ketamina</i>
<i>Disritmie respiratorie</i>	<i>Sarizotan</i>
<i>Ipersalivazione</i>	<i>Iniezione di tossina botulinica nelle ghiandole salivari</i>
<i>Deficit di apprendimento</i>	<i>Stimolazione cerebrale profonda del fornice (solo in modelli animali al momento)</i>

Tabella 2. Studi preclinici e clinici mirati a migliorare gli aspetti di base della RTT

	Effetti preclinici	Effetti in prove cliniche
Aumentatori del BDNF		
<i>Fingolimod</i>	<i>Aumenta la concentrazione del BDNF, migliora l'attività locomotoria e il volume del corpo striato in topi RTT</i>	<i>Prova completata in 6 pazienti. Nessun effetto su misure cliniche, di laboratorio e di imaging. I livelli di BDNF nel liquido cefalorachidiano erano associati ai punteggi clinici</i>
Aumentatori del IGF-1		
<i>Clenbuterol (agonista 2-adrenergico)</i>	<i>Aumento di IGF-1, miglioramento della sopravvivenza dei topi RTT</i>	<i>Non valutati</i>
<i>Mecasermina (IGF-1 ricombinante umano)</i>	<i>Miglioramento alterazioni respiratorie, riduzione dell'ansia in topi RTT</i>	<i>Sicuro nelle bambine RTT, può migliorare i deficit respiratori (trial clinico con 12 pazienti con mutazione di MECP2, 9 con RTT; trial NCT01253317), può non dare effetto clinico (trial con 30 bimbe RTT NCT0177542)</i>
<i>Trofinetide (tripeptide terminale di IGF-1)</i>	<i>Miglioramento di: locomozione, respiro, funzione cardiaca, battito cardiaco sopravvivenza di topi RTT</i>	<i>Sicuro nelle bimbe RTT, mostra efficacia in piccoli studi. Studi con numero di soggetti maggiore in corso</i>
Modulatori Glutamatergici		
<i>Ketamina (antagonista recettori NMDA)</i>	<i>Migliora il funzionamento corticale e aumenta la sopravvivenza nei topi RTT</i>	<i>Sperimentazione clinica in corso</i>
<i>Destrometorfano (antagonista recettori NMDA)</i>	<i>Nessuno</i>	<i>Miglioramento del fenotipo epilettico, linguaggio e iperattività</i>
Agonisti -1		
<i>Anavex 2-73 (blarcamesina)</i>	<i>Miglioramento in topi femmina RTT di: coordinamento motorio, risposte acustiche e visive e respirazione</i>	<i>Tre sperimentazioni cliniche in corso</i>

Agenti Aminergici		
Levodopa/dopa-decarbossilasi	Miglioramento del movimento e respiratorio in topi RTT	Non valutati
Sarizotan (agonista recettori serotonina 1A/ agonista parziale recettori dopamina D ₂)	Corregge irregolarità respiratorie e apnee in topi RTT	Studio clinico completato in attesa dei risultati.
Interventi Metabolici		
Triptanoina	Miglioramento marcatori biochimici, longevità funzione motoria in topi RTT	Sperimentazione clinica in corso
Vatichinone	Miglioramento funzionamento mitocondriale	Studio clinico completato in attesa dei risultati
Stimolazione neuronale		
Stimolazione profonda del fornice	Miglioramento in compiti di apprendimento e memoria in topi RTT	Non valutati
Manipolazione genetica		
Terapia genica	Miglioramento dei sintomi e di alterazioni molecolari	Sperimentazione clinica non iniziata
Riparazione genica con tecnologia CRISPR-Cas9	Riparazione di una mutazione puntiforme di MeCP2 in cellule staminali	Non valutati

Bibliografia

- Adams, I., Yang, T., Longo, F. M., & Katz, D. M. (2020). Restoration of motor learning in a mouse model of Rett syndrome following long-term treatment with a novel small-molecule activator of TrkB. *Disease Models & Mechanisms*, 13(11). <https://doi.org/10.1242/dmm.044685>
- Carrette, L. L. G., Blum, R., Ma, W., Kelleher, R. J., 3rd, & Lee, J. T. (2018). Tsix-Mecp2 female mouse model for Rett syndrome reveals that low-level MECP2 expression extends life and improves neuromotor function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(32), 8185–8190.
- Djukic, A., Holtzer, R., Shinnar, S., Muzumdar, H., Rose, S. A., Mowrey, W., Galanopoulou, A. S., Shinnar, R., Jankowski, J. J., Feldman, J. F., Pillai, S., & Moshé, S. L. (2016). Pharmacologic Treatment of Rett Syndrome With Glatiramer Acetate. *Pediatric Neurology*, 61, 51–57.
- Ehinger, Y., Bruyère, J., Panayotis, N., Abada, Y.-S., Borloz, E., Matagne, V., Scaramuzzino, C., Vitet, H., Delatour, B., Saidi, L., Villard, L., Saudou, F., & Roux, J.-C. (2020). Huntingtin phosphorylation governs BDNF homeostasis and improves the phenotype of Mecp2 knockout mice. *EMBO Molecular Medicine*, 12(2), e10889.
- Flores Gutiérrez, J., De Felice, C., Natali, G., Leoncini, S., Signorini, C., Hayek, J., & Tongiorgi, E. (2020). Protective role of mirtazapine in adult female Mecp2 mice and patients with Rett syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 12(1), 26.
- Garg, S. K., Lioy, D. T., Cheval, H., McGann, J. C., Bissonnette, J. M., Murtha, M. J., Foust, K. D., Kaspar, B. K., Bird, A., & Mandel, G. (2013). Systemic delivery of MeCP2 rescues behavioral and cellular deficits in female mouse models of Rett syndrome. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(34), 13612–13620.
- Lee, H.-M., Kuijter, M. B., Ruiz Blanes, N., Clark, E. P., Aita, M., Galiano Arjona, L., Kokot, A., Sciaky, N., Simon, J. M., Bhatnagar, S., Philpot, B. D., & Cerase, A. (2020). A small-molecule screen reveals novel modulators of MeCP2 and X-chromosome inactivation maintenance. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 12(1), 29.
- Le, T. T. H., Tran, N. T., Dao, T. M. L., Nguyen, D. D., Do, H. D., Ha, T. L., Kühn, R., Nguyen, T. L., Rajewsky, K., & Chu, V. T. (2019). Efficient and Precise CRISPR/Cas9-Mediated MECP2 Modifications in Human-Induced Pluripotent Stem Cells. *Frontiers in Genetics*, 10, 625.
- Miranda-Lourenço, C., Duarte, S. T., Palminha, C., Gaspar, C., Rodrigues, T. M., Magalhães-Cardoso, T., Rei, N., Colino-Oliveira, M., Gomes, R., Ferreira, S., Rosa, J., Xapelli, S., Armstrong, J., Garcia-Cazorla, A., Correia-de-Sá, P., Sebastião, A. M., & Diógenes, M. J. (2020). Impairment of adenosinergic system in Rett syndrome: Novel therapeutic target to boost BDNF signalling. *Neurobiology of Disease*, 145, 105043.
- Naegel, Y., Kuhle, J., Schädelin, S., Datta, A. N., Magon, S., Amann, M., Barro, C., Ramelli, G. P., Heesom, K., Barde, Y.-A., Weber, P., & Kappos, L. (2021). Fingolimod in children with Rett syndrome: the FINGORETT study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), 19.
- Napoletani, G., Vigli, D., Cosentino, L., Grieco, M., Talamo, M. C., Lacivita, E., Leopoldo, M., Laviola, G., Fuso, A., d'Erme, M., & De Filippis, B. (2021). Stimulation of the Serotonin Receptor 7 Restores Brain Histone H3 Acetylation and MeCP2 Corepressor Protein Levels in a Female Mouse Model of Rett Syndrome. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 80(3), 265–273.
- Nissenkorn, A., Kidon, M., & Ben-Zeev, B. (2017). A Potential Life-Threatening Reaction to Glatiramer Acetate in Rett Syndrome. *Pediatric Neurology*, 68, 40–43.
- Sandweiss, A. J., Brandt, V. L., & Zoghbi, H. Y. (2020). Advances in understanding of Rett syndrome and MECP2 duplication syndrome: prospects for future therapies. *Lancet Neurology*, 19(8), 689–698.
- Schmid, D. A., Yang, T., Ogier, M., Adams, I., Mirakhr, Y., Wang, Q., Massa, S. M., Longo, F. M., & Katz, D. M. (2012). A TrkB small molecule partial agonist rescues TrkB phosphorylation deficits and improves respiratory function in a mouse model of Rett syndrome. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(5), 1803–1810.
- Sinnamon, J. R., Kim, S. Y., Corson, G. M., Song, Z., Nakai, H., Adelman, J. P., & Mandel, G. (2017). Site-directed RNA repair of endogenous Mecp2 RNA in neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(44), E9395–E9402.
- Tillotson, R., Cholewa-Waclaw, J., Chhatbar, K., Connelly, J. C., Kirschner, S. A., Webb, S., Koerner, M. V., Selfridge, J., Kelly, D. A., De Sousa, D., Brown, K., Lyst, M. J., Kriaucionis, S., & Bird, A. (2021). Neuronal non-CG methylation is an essential target for MeCP2 function. *Molecular Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.01.011>
- Trujillo, C. A., Adams, J. W., Negraes, P. D., Carromeu, C., Tejwani, L., Acab, A., Tsuda, B., Thomas, C. A., Sodhi, N., Fichter, K. M., Romero, S., Zanella, F., Sejnowski, T. J., Ulrich, H., & Muotri, A. R. (2021). Pharmacological reversal of synaptic and network pathology in human MECP2-KO neurons and cortical organoids. *EMBO Molecular Medicine*, 13(1), e12523.
- Zamberletti, E., Gabaglio, M., Piscitelli, F., Brodie, J. S., Woolley-Roberts, M., Barbiero, I., Tramarin, M., Binelli, G., Landsberger, N., Kilstrup-Nielsen, C., Rubino, T., Di Marzo, V., & Parolaro, D. (2019). Cannabidiol completely rescues cognitive deficits and delays neurodegenerative and motor defects in male mutant mice. *Journal of Psychopharmacology*, 33(7), 894–907.

Nuovi approcci terapeutici per la Sindrome di Rett

Alessandra Renieri,
Professore Ordinario di Genetica Medica Università degli Studi di Siena
Direttore UOC di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Negli ultimi anni il team di ricerca della Genetica Medica di Siena diretto dalla Professoressa Alessandra Renieri si è focalizzato sullo studio della terapia genica in diverse malattie, fra cui la Sindrome di Rett (RTT). In particolare, il team sta lavorando sulla correzione di mutazioni nei geni MECP2, FOXP1 e CDKL5, che causano rispettivamente la forma classica, la forma congenita e la variante con convulsioni a esordio precoce della malattia.

Per quanto riguarda il gene FOXP1, il team si è focalizzato sullo studio di due mutazioni: c.688C>T (p.(Arg230Cys)) e c.765G>A (p.(Trp255Ter)). FOXP1 è un fattore di repressione della trascrizione, cioè spegne l'espressione di altri geni, e ha un ruolo essenziale per lo sviluppo del cervello; in particolare la corretta espressione di FOXP1 è fondamentale per il mantenimento della proliferazione dei progenitori neuronali, le cellule da cui deriveranno i neuroni. La correlazione tra FOXP1 e variante congenita della RTT è stata dimostrata per la prima volta nel 2008 grazie al lavoro del laboratorio della Genetica Medica che ha identificato le mutazioni sopra citate in due pazienti. Dato il ruolo fondamentale del gene FOXP1, risulta fondamentale correggerne la sequenza in modo preciso senza alterare ulteriormente la sua espressione.

Per tale motivo, il team di ricerca della Genetica Medica ha preso in considerazione l'impiego della terapia genica, un approccio terapeutico innovativo che permette di

correggere una sequenza di DNA in modo preciso. La più comune forma di terapia genica è il gene replacement che prevede l'aggiunta di una copia addizionale del gene per sopperire alla funzione di quello mutato; questo processo risulta rischioso per quei geni implicati nella regolazione trascrizionale, come FOXP1, in quanto sono geni per i quali è essenziale non solo la presenza, ma anche il corretto dosaggio; farne produrre troppo ad una cellula, o nel momento e/o nella cellula sbagliata potrebbe inficiare ulteriormente sulla sua già alterata espressione. Per tale motivo, il gruppo della Prof.ssa Renieri ha scelto un approccio di terapia genica basato sul gene editing, che consente di correggere in modo preciso una specifica sequenza all'interno del gene di interesse senza alterarne i meccanismi di regolazione. L'obiettivo finale è quello di correggere la mutazione direttamente nei neuroni, il tipo cellulare primariamente coinvolto nella RTT, utilizzando la tecnologia CRISPR/Cas9 e sfruttando uno dei meccanismi di riparazione della cellula, l'Homology-Directed Repair-HDR. Come modello per lo studio di questo approccio, sono state scelte le cellule staminali pluripotenti indotte o iPSC. Le iPSCs vengono ottenute per riprogrammazione a partire dai fibroblasti, ovvero cellule del tessuto connettivo che si ottengono tramite una semplice biopsia cutanea nel paziente; una volta ottenute possono essere indotte a diventare diversi tipi di cellule, tra cui i neuroni e permettono quindi di avere accesso a cellule

derivate dal paziente e che sono quelle primariamente interessate dalla malattia.

Per la correzione delle mutazioni, in collaborazione con l'Istituto Toscano Tumori (ITT), sono stati disegnati e ingegnerizzati due plasmidi (sequenze di DNA circolare normalmente presenti all'interno delle cellule batteriche) che esprimono i componenti fondamentali per il gene editing. Il macchinario molecolare che corregge le mutazioni ha come attore principale una proteina chiamata Cas9 che funziona come una forbice molecolare, ovvero taglia il DNA nel sito specifico della mutazione e innesca i meccanismi di riparazione e il successivo ripristino della sequenza corretta. La scelta di lavorare con due plasmidi nasce dall'esigenza di utilizzare i virus Adeno-Associati (Adeno Associated Virus - AAVs) come sistema per far arrivare all'interno delle cellule, in vitro e in vivo, i componenti del macchinario di editing. Gli AAVs sono dei virus che non possono contenere RNA di dimensioni elevate, ma rappresentano un sistema virale più sicuro rispetto ad altri sistemi virali utilizzati in terapia genica. Nel nostro caso è stato scelto il sierotipo AAV9 che è in grado di raggiungere il sistema nervoso centrale attraversando la barriera emato-encefalica ed infetta preferenzialmente le cellule neuronali. Il sistema basato sull'utilizzo di due plasmidi è stato recentemente brevettato dall'Università di Siena.

I primi test di editing su cellule con le due mutazioni sopra-citate nel gene FOXP1 hanno dato risul-

tati estremamente promettenti. In primo luogo, sono stati trasfettati i fibroblasti dei pazienti per valutare rapidamente la funzionalità del sistema; l'attivazione e l'efficienza dei plasmidi sono state validate qualitativamente e quantitativamente utilizzando il microscopio a fluorescenza e la citometria a flusso (Fluorescence-Activated Cell Sorting - FACS). Il FACS, grazie ad un sistema fluorescente, permette di selezionare e recuperare solo le cellule potenzialmente corrette. La conferma del ripristino della sequenza corretta avviene grazie al sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing - NGS). L'efficienza di correzione, valutata tramite NGS, nei fibroblasti con entrambe le mutazioni testate è di circa il 22% e risulta paragonabile in test indipendenti. Inoltre il sistema di correzione è stato validato nei neuroni con la mutazione c.688C>T (p.(Arg230Cys)), ottenendo un'efficienza del 34%. Per iniziare a valutare se la correzione della mutazione risulti nella normalizzazione di altri parametri della cellula alterati dalla ridotta

funzionalità di FOXG1, sono stati analizzati nei precursori neuronali i livelli di espressione della proteina PAX6. PAX6, insieme a FOXG1, ha un ruolo importante nella proliferazione dei progenitori neuronali e risulta espresso in eccesso nei precursori neuronali che presentano la mutazione in FOXG1. Le analisi hanno dimostrato che, in seguito al trattamento di queste cellule con il sistema di editing, si ha il ripristino dei normali livelli di questa proteina confermando l'effetto positivo della correzione. I risultati di questo studio sono stati recentemente pubblicati sullo *European Journal of Human Genetics*.

Questi risultati dimostrano che è possibile fare gene editing nelle cellule del sistema nervoso utilizzando l'HDR e rappresentano un buon punto di partenza per i prossimi esperimenti di editing che prevedono di attuare la stessa strategia utilizzando i virus. Esperimenti preliminari in vitro hanno dimostrato che i neuroni infettati con AAVg che codificano le componenti del sistema di correzione mutazione-

specifico esprimono correttamente il sistema (Fig.1).

Lo step successivo sarà quello di validare l'efficienza di HDR in vivo in topi knock-in, cioè animali nei quali è stata inserita la stessa mutazione presente nei pazienti. ■



Alessandra Renieri è Professore ordinario di Genetica Medica presso il Dipartimento di Biotecnologie Mediche dell'Università degli Studi di Siena e Direttore del Laboratorio di Genetica Medica presso L'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese. La sua attività di ricerca si focalizza sulla comprensione delle basi molecolari delle malattie genetiche rare e la definizione di possibili approcci terapeutici. Il suo interesse si concentra in particolare sulle malattie che interessano il sistema nervoso centrale, con uno specifico focus sulla Sindrome di Rett classica e le sue varianti.

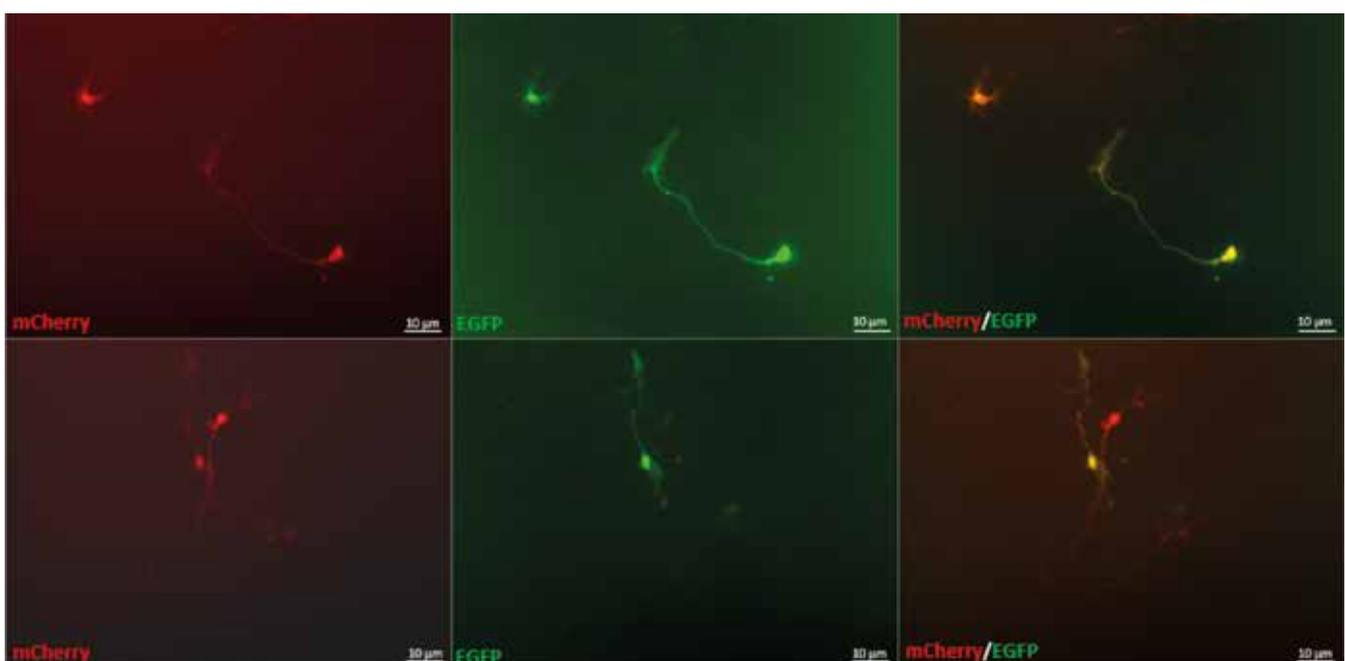


Figura 1. Infezione dei neuroni derivati da iPSC con la mutazione c.688C>T con AAVg

Acidi grassi essenziali (Omega 3/6) e oli vegetali: come utilizzarli in una sana ed equilibrata alimentazione

Elisa Bignotto, naturopata

Quando si parla di acidi grassi è molto importante fare una distinzione tra gli acidi grassi saturi e insaturi. Gli acidi grassi saturi si trovano prevalentemente negli alimenti di origine animale (carni, formaggi, insaccati, burro...) e nei prodotti idrogenati (margarina, olio di palma e altri grassi idrogenati) e vanno assunti in piccole quantità, un consumo eccessivo infatti, cosa che purtroppo accade spesso, può creare dei seri danni alla nostra salute perché tendiamo ad accumularli nei vasi e nelle arterie, favorendo a lungo andare problemi di tipo cardiovascolare. Gli acidi grassi insaturi, invece, apportano numerosi benefici al nostro organismo e sono presenti soprattutto nei cibi vegetali e nel pesce. Tra gli acidi grassi insaturi due sono fondamentali: l'acido linoleico e l'acido alfa-linoleico meglio conosciuti come Omega-6 e Omega-3. Questi due acidi grassi sono importantissimi per il corretto funzionamento del nostro organismo, per lo svolgimento dei processi biochimici indispensabili al metabolismo cellulare e per la salute degli organi e dei tessuti.

Gli acidi grassi Omega-3 e Omega-6 vengono definiti essenziali perché il nostro corpo non riesce a sintetizzarli da solo, ma è necessario introdurli attraverso i cibi che li contengono.

A cosa servono gli Omega-3 e 6?

Questi acidi grassi essenziali svolgono la funzione di mantenere il sangue fluido e ridurre il colesterolo cattivo contrastando l'insorgere di patologie cardiovascolari, contribuiscono alla formazione delle membrane dell'organismo e potenziano il sistema immunitario. Utili per la rigenerazione del cervello, aiutano la concentrazione e lo sviluppo cognitivo in genere, per questo risultano essere molto importanti come integrazione per le nostre bimbe. Anche la pelle trae grande giovamento dall'assunzione di Omega-3 perché ne preservano l'elasticità e la bellezza, non è un caso infatti che uno dei primi sintomi di carenza di questi acidi grassi essenziali sia la secchezza della pelle e la comparsa di eczemi e psoriasi. Infine, da non dimenticare, la loro importante funzione nell'assorbimento delle vitamine liposolubili e precisamente delle vitamine A, D, E, K.

Principali fonti di Omega-3

Gli Omega-3, come gli Omega-6, si trovano in grande quantità negli alimenti tipici della Dieta Mediterranea, come le noci, le mandorle, le nocciole, i semi di girasole, l'olio e i semi di lino, i pesci grassi (salmone, sgombrò) i legumi. Si trovano in notevole quantità anche nella soia.

Per coprire il fabbisogno di Omega-3 di un adulto bisognerebbe mangiare 6/7 noci al giorno oppure due cucchiaini di semi di lino frullati per poter assimilare tutti i nutrienti. Tra i vegetali i semi di lino sono la fonte più importante di Omega-3.

Principali fonti di Omega-6

Gli Omega-6 si trovano nell'olio di girasole, olio di mais, nei cereali e in particolare nel germe di grano, nell'orzo, nella segale, nelle noci, nei semi di zucca e nei legumi.

Gli oli vegetali fonte di Acidi grassi benefici per la salute

Per garantire una buona ed equilibrata alimentazione è importante assumere oli vegetali ottenuti da semi, cereali, frutti e legumi possibilmente biologici, extra-vergini, spremuti a freddo e non industriali o raffinati. Gli oli vegetali sono una fonte ricchissima di Acidi grassi e, a prescindere dal tipo di olio prescelto, bisogna prestare molta attenzione a come si utilizzano.

L'olio vegetale infatti andrebbe consumato sempre a crudo per assicurarsi l'integrità di tutti i suoi componenti. In caso di cottura è importante non raggiungere mai la soglia di temperatura critica che va dai 160° ai 220° a seconda del tipo di olio. Superare queste temperature oltre alla perdita delle sostanze

ze benefiche dell'olio, comporta anche la produzione di sostanze tossiche.

Sarebbe importante in un'alimentazione varia e salutare integrare diversi tipi di oli vegetali per poter beneficiare di tutti i loro importanti componenti.

Gli oli più importanti da inserire nella nostra alimentazione

OLIO di OLIVA: è il simbolo della Dieta Mediterranea. Da preferire come extra-vergine e possibilmente aggiunto crudo sulle pietanze. Fonte di vitamine A, B ed E, grazie alla sua ricchezza di acido oleico monoinsaturo è un eccellente protettivo del sistema cardiovascolare e regolatore del colesterolo. Agisce anche sulla bile.

OLIO di LINO: quest'olio è uno dei più preziosi per il suo elevato contenuto di Omega-3 e Omega-6. Estremamente benefico è anche molto fragile e per questo va conservato in frigo, consumato in fretta e utilizzato solo a crudo. Antinfiammatorio, stimola il sistema immunitario e regola il sistema ormonale. Aiuta il transito intestinale.

OLIO di SEMI DI ZUCCA: è un olio specifico come protettivo prostatico. Ricco di vitamina E, ha anche una buona azione remineralizzante, rilassante del tubo digerente e regolatrice del transito intestinale.

Da usare esclusivamente a crudo.

OLIO di SESAMO: carente di Omega-3, ma ricco di Omega-6. Protegge il sistema cardiovascolare e il sistema nervoso.

OLIO di SOIA: è un olio equilibrato, ma è necessario verificare sempre la qualità, la provenienza e il metodo di estrazione perché spesso non viene spremuto a freddo. Contiene lecitina e vitamine del gruppo A ed E.

OLIO di GIRASOLE: molto ricco di Omega-6, ma povero di Omega-3. Ottima fonte di vitamina E. Ha funzioni benefiche sul sistema endocrino e sul sistema nervoso.

OLIO di GERME DI GRANO: è la prima fonte vegetale di vitamina E, stimola l'intestino e aiuta a combattere l'affaticamento fisico e mentale. L'unica controindicazione è per i celiaci a causa della presenza di glutine.

OLIO di MAIS: quest'olio è privo di Omega-3, ma contiene una buona quantità di Omega-6 e 9. Per questo motivo è un olio da utilizzare insieme ad altri che integrino il fabbisogno di Omega-3. Utile in caso di colesterolo, arteriosclerosi e dermatosi. Contiene vitamina E.

Altri oli benefici

OLIO di BORRAGINE: estratto dai semi di Borragine, è partico-

larmente ricco di acido gamma-linolenico e di Omega-3. Utile per contrastare l'invecchiamento della pelle e di tutti gli organi in genere. Si può consumare a crudo sui cibi o assumere in capsule.

OLIO di NOCI: quest'olio è tra i più equilibrati. Ha un'azione riequilibrante sul sistema nervoso, protettivo del sistema cardiovascolare, regola il colesterolo.

OLIO di CARTAMO: ricchissimo di acidi grassi insaturi Omega-6, ma privo di Omega-3. Se si utilizza quest'olio è necessario integrare con un altro olio che fornisca Omega-3. Fornisce una buona percentuale di vitamina E. ■



Elisa Bignotto, Naturopata e Istruttrice di Yoga in formazione, svolge la sua attività professionale presso il suo studio a Verona e con consulenze online per chi è distante e non può recarsi in Studio.

La passione sostenuta dallo studio, aggiornamento e sperimentazione e la continua ricerca di tecniche e rimedi naturali per il benessere fisico, emozionale e psichico l'hanno portata a specializzarsi in Floriterapia, Alimentazione, Ayurveda e Medicina Mediterranea.

Convinta che tutti gli aspetti dell'esistenza e quindi anche fattori sociali, ambientali, alimentari ed emozionali influiscano sullo stato di salute ed equilibrio di ciascuno di noi, pone l'attenzione sulla persona nella sua globalità (corpo, mente, emozioni) cercando di stimolare la capacità di auto-guarigione attraverso l'utilizzo di:

- Integratori alimentari, gemmoderivati, estratti di piante, oli essenziali
- Fiori di Bach, Australiani, Essenze Spirit in Nature
- Consigli alimentari
- Ayurveda
- Pratiche Yoga e Meditazione.

Si occupa con passione anche di promuovere e divulgare un approccio naturale e consapevole alla salute tenendo conferenze e seminari, scrivendo articoli di naturopatia e tramite giornate a tema presso Erboristerie e negozi di alimentazione biologica.



Noemi

Sintesi del webinar “Sindrome di Rett e vaccino Covid19: professionisti e famiglie a confronto”

Sintesi a cura di Valentina Pasqualetto,
Centro AlRett Ricerca e Innovazione, Verona



Sabato 20 Marzo si è tenuto un webinar dal titolo “Sindrome di Rett e vaccino Covid19: professionisti e famiglie a confronto” durante il quale hanno partecipato il dott. David Lieberman e la dott.ssa Michela Fagiolini del Dipartimento di Neurologia del Boston Children’s Hospital, la Dott.ssa Aglaia Vignoli dell’Ospedale Niguarda di Milano, la dott.ssa Beatrice Chiarini Testa dell’Ospedale pediatrico Bambino Gesù e la dott.ssa Sabrina Perazzoli del Dama Azienda Ospedaliera di Varese.

I vaccini anti Covid 19 attualmente somministrati in Italia possono essere utilizzati solo in soggetti di età pari o superiore ai 16 anni. Si raccomanda di vaccinare anche i famigliari conviventi e i caregiver soprattutto per chi è in contatto con soggetti con età inferiore ai 16 anni proprio per poter garantire il più possibile una protezione nella rete dei loro contatti.

Gli effetti collaterali al vaccino più comuni sono febbre, dolore al braccio in sede di iniezione, stanchezza, mal di testa, dolori muscolari e/o articolari. Se una persona non ha una storia di reazione allergica ai vaccini, si può considerare che i vaccini anti Covid approvati siano sicuri, come per la popolazione generale, anche per le persone con Sindrome di Rett. Infatti, tutti i professionisti che sono intervenuti concordano ed hanno riba-

dito più volte che chi ha la possibilità di vaccinarsi (bimbe/ragazze con Sindrome di Rett comprese) è bene che si sottoponga ad entrambi le dosi di vaccino perché il rischio dello sviluppo dell’infezione da Covid è maggiore rispetto agli effetti collaterali minimi del vaccino; inoltre, se in seguito a questo si dovesse contrarre il virus lo si contrarrebbe comunque in maniera meno grave. A questo proposito il dott. Lieberman ha confermato che secondo le informazioni da lui raccolte e ricevute anche le pazienti RTT hanno avuti gli stessi effetti collaterali della popolazione generale verso la prima dose di vaccino e niente di più serio.

Non ci sono al momento evidenze che i vaccini anti Covid 19 aggravino l’epilessia, né interferiscano con i farmaci. Si raccomanda di monitorare la temperatura - se una persona soffre di epilessia, il rialzo di temperatura potrebbe abbassare la soglia epilettogena - e all’occorrenza utilizzare antipiretici per prevenire l’insorgenza di un attacco epilettico. È importante però che questi farmaci vengano somministrati solo in caso di febbre e non in maniera preventiva prima dell’inoculazione, in modo che il sistema immunitario possa rispondere al pieno alla vaccinazione.

Il vaccino è consigliato anche in caso di epilessia farmaco-resistente. Questo per due motivi: il vaccino

(sia Pfizer che Moderna) è rivestito di una capsula composta da grassi (lipidi e colesterolo, ecc) e le sue componenti non sono dei trigger noti per l’epilessia e quindi non pongono l’individuo a rischio di sviluppare attacco epilettico; un altro aspetto è che avere l’epilessia o casi di epilessia così severa da essere farmaco-resistente, mette l’individuo ad alto rischio nella categoria per l’infezione da Covid e quindi è estremamente raccomandato il vaccino. Queste persone devono evitare in tutti i modi di ammalarsi perché una volta ammalati potrebbero non poter reagire o rispondere in maniera inadeguata all’infezione e soprattutto sviluppare a quel punto crisi epilettiche che potrebbero peggiorare il quadro generale. Anche in Italia la Lega Italiana contro l’Epilessia, recependo le direttive internazionali, raccomanda la vaccinazione.

Allo stesso modo il vaccino viene consigliato, perché non sembra riportare aggravamento, in situazioni come: persone sottopeso, presenza di comorbilità con patologie autoimmuni, presenze di apnee frequenti tipiche della sindrome, problematiche cardiache, trattamenti di terapia antibiotica concomitante, disturbi gastro intestinali; si raccomanda comunque di valutare ciascuna situazione specifica insieme al medico curante.

La doppia dose di vaccino è necessaria per produrre una risposta immunitaria adeguata e che duri nel tempo; ed è solo con la seconda dose che si può avere questa risposta. Il fatto che, soprattutto negli individui più giovani, si abbia una risposta alla seconda dose con effetti collaterali più forti è, in realtà, un'indicazione importante perché sottintende una buona risposta al vaccino da parte del sistema immunitario. Questi effetti sono comunque limitati e passano nelle 24-48 ore dopo l'inoculazione.

Ad oggi le famiglie delle pazienti RTT hanno fatto un lavoro spettacolare perché sono riuscite a proteggere le loro figlie. Tra le pazienti con RTT seguite a Boston ci sono stati solo 3 casi (1 bimba e 2 adulte) e nessuna è stata ospedalizzata. I sintomi che si sono presentati sono stati febbre e tosse ma tutte e tre hanno avuto un buon recupero in circa due settimane.

Un ultimo aspetto che i professionisti hanno voluto sottolineare, per sgomberare il campo da infor-

mazioni non corrette, è che questi vaccini non sono una terapia genica. Infatti, quest'ultima consiste nell'iniezione di un virus all'interno dell'individuo che poi si inserisce nel DNA delle cellule del paziente e rimane lì per sempre. I vaccini invece anti-covid19 sono, come tutti i vaccini antiinfluenzali, transitori ovvero sono virus che vengono inseriti nell'organismo e utilizzati nell'arco di qualche giorno, successivamente vengono degradati dal nostro stesso sistema. Hanno come unico obiettivo di stimolare una risposta immunitaria in modo che quando e se si dovesse entrare in contatto con il vero virus il nostro sistema immunitario lo passa riconoscere e attaccare.

In generale gli esperti hanno voluto rassicurare le famiglie: le pazienti RTT, essendo considerate come categoria fragile individuata dall'ISS, riceveranno il vaccino a mRNA (Pfizer o Moderna è indistinto perché utilizzano la stessa tecnologia e con maggiore efficacia nei confronti della protezione

dalla malattia rispetto ad esempio ad AstraZeneca, ecco perché quest'ultimo è raccomandato a persona meno a rischio) e verrà somministrato in ambiente protetto cioè a livello ospedaliero.

I benefici dell'essere vaccinati sono superiori al rischio di contrarre il virus. ■

Se hai piacere di guardare integralmente l'intervento della dott.ssa Fagiolini scatta il QR Code qui sotto



(Dopo aver scaricato l'app che si preferisce, è sufficiente aprirla e inquadrare il QR Code con la fotocamera del cellulare)

Vaccino anti Covid-19 e Sindrome di Rett

webinar

Iniziative a favore di AIRett

Questa pagina è dedicata ad alcune delle numerose iniziative a sostegno della nostra Associazione. Come sempre vi invitiamo ad inviarci le vostre foto e i vostri pensieri che saremo felici di pubblicare, e cogliamo l'occasione per ringraziare tutti i nostri sostenitori.

SICILIA

Responsabili regionali: Mariella Costanza Tarallo e Immacolata Incardona



Un ringraziamento per le tante uova di Pasqua acquistate da parte di Glads, gruppo motociclistico di Messina, che anche quest'anno ha scelto AIRett dando il loro contributo per la ricerca scientifica.

Sempre per l'acquisto delle uova pasquali il nostro grazie va anche alla Sottosezione Polizia Stradale di Messina Boccetta.

LOMBARDIA

Responsabile regionale: Eleonora Gallo

Ringraziamo la famiglia di Giorgia, una principessa Rett, per la donazione in memoria della bisnonna Nicolini Maria Franca mancata da poco all'affetto dei suoi cari.



Un ringraziamento di cuore da parte di AIRett alla famiglia di Giuseppe La Pietra per la donazione alla ricerca sulla Sindrome di Rett in memoria del loro caro.

Ciao Cinzia

Cinzia, questa volta non ce l'hai fatta.

Quante volte sei dovuta andare all'ospedale, quante volte ti sei trovata ad un passo dalla fine, e tutte le volte hai stupito tutti ed hai resistito trovando l'assistenza di persone meravigliose ed una forza sovrumana.

Questa volta non ce l'hai fatta.

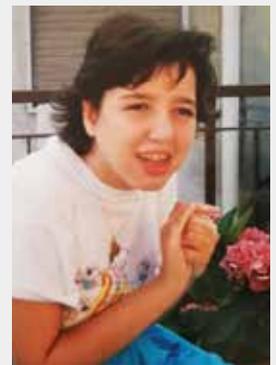
Ma la tua non è la morte di una persona speciale ma la nascita di un angelo, hai tagliato il cordone ombelicale che ti univa da sempre alla mamma e sei nata di nuovo, e questa nuova vita ti sorriderà sicuramente di più di quella che hai lasciato.

Ma il tuo passaggio su questo mondo non è stato solo dolore, la tua presenza è servita a tutti quelli che ti hanno incrociato per dare sempre il meglio di sé, ogni tuo sguardo è stato più potente dei miliardi di parole che non hai potuto dire, dal tuo sorriso, dai tuoi occhi dolci, ma anche dai tuoi occhiacci, dai tuoi pianti e, quando potevi farlo, anche dai tuoi strilli, si poteva capire ciò che pensavi, ciò che ti piaceva e chi non ti piaceva, perché la tua malattia ti ha tolto troppe cose, ma i sentimenti, quelli no, non te li aveva tolti.

Quello che amavi lo facevi capire: lo sciacquare nella vasca, nel mare o nel lavello di cucina, lo stringere le mani a chi ti stava vicino, le strizzate delle guance che ti faceva Vittorio, le canzoni dello zecchino che abbiamo imparato a memoria per tutte le volte che sono risonate intorno a te, ma anche quelle di Renato Zero, che probabilmente preferivi alle precedenti ma che nessuno ha mai potuto sapere, ma soprattutto gli abbracci della mamma e del babbo che ti riscaldavano più delle cento coperte elettriche che la mamma ti accendeva anche d'estate.

Cara Cinzia sei sempre stata la persona con la temperatura corporea più bassa del mondo, ma l'amore che emanavi e che ti circondava ha riscaldato, chi ti stava vicino, più di una centrale termica, e adesso che non ci sei più, questo amore continuerà a riscaldare per sempre i nostri cuori.

Ciao Cinzia salutaci il babbo.



Famiglia Fornaciai



Nome per nome tutti i referenti regionali dell'Associazione a cui rivolgersi per qualsiasi informazione

ABRUZZO

Sabine Mastronardi

Via Ugo Foscolo 7, 66050 San Salvo (CH),
Tel. 327.9571176
Email abruzzo@airett.it

BASILICATA

Vito Tricarico

Traversa Papa Callisto 10, 75022 Irsina (MT),
Tel. 340.9648134
Email basilicata@airett.it

Antonella Alagia

Via San Crispino 48, 85044 Lauria (PZ)
Tel. 371.3060677
Email basilicata@airett.it

EMILIA ROMAGNA E MARCHE

Silvia Giambi

Via delle Gerbere 8, 48015 Cervia (RA)
Tel. 347.3716208
Email emiliaromagna@airett.it

LIGURIA

Giancarlo Dughera

Via Fratelli Arpie 47
16038 Santa Margherita Ligure (GE)
Tel. 348.7304688 0185.284180 Fax 0185.280239
Email liguria@airett.it

LOMBARDIA

Eleonora Gallo

Via del forno 11, 26010 Cremona (CR)
Tel. 0373.274640 - 338.8870590
Email lombardia@airett.it

MOLISE

Simona Tucci

Viale E. Spensieri 12, 86019 Vinchiaturò (CB)
Tel. 0874.348423 - 327.8303461
Email molise@airett.it

PIEMONTE E VALLE D'AOSTA

Enrica Passerini

Via Cortassa 12/b, 10044 Pianezza (TO)
Tel. 011.9664167 - 349.0962815 (ore serali)
Email piemonte@airett.it

PUGLIA

Agata Santoro

Via Dante Alighieri 14, 70010 Casamassima (BA)
Tel. 347.1776922
Email puglia@airett.it

Maria Grazia Donato

Via Putignani 281 - 70122 Bari
Tel. 338 1949531
Email puglia@airett.it

SARDEGNA

Enrico Deplano

Via dei Falconi 2, 09126 Cagliari
Tel. 335.7663392,
Email sardegna@airett.it

SICILIA

Mariella Costanza Tarallo

Via Lecce 28, 92015 Raffadali (AG)
Tel. 342.3882651
Email sicilia@airett.it

Immacolata Incardona

Via Atene, 92020 Palma Di Montechiaro (AG)
Tel. 339.6502881
Email sicilia@airett.it

TOSCANA E UMBRIA

Mirko Brogioni

Via Piccolomini 19, 53100 Siena
Tel. 389.9879129
Email toscana@airett.it

TRENTINO ALTO ADIGE

Eridio Moratti - Marisa Grandi

Via Leonardi 84, 38019 Tuenno (TN),
Tel. 338.1320005
Email trentinoaltoadige@airett.it

VENETO E FRIULI VENEZIA GIULIA

Rosanna Trevisan

Via Ca' Orologio 8/a, 35030 Baone (PD)
Tel. 0429.51517 - 348.7648685
Email veneto@airett.it

Per qualsiasi necessità/informazione si invitano le famiglie residenti nelle regioni attualmente in attesa di nomina del referente regionale a contattare la coordinatrice dei referenti regionali signora Silvia Giambi (Email azzurrahope@gmail.com - Tel. 347.3716208)

ATTENZIONE!

Per comunicare variazioni o eventuali errori i referenti regionali sono pregati di contattare Silvia Giambi al numero 347.3716208 o di scrivere all'indirizzo e-mail azzurrahope@gmail.com



Il Consiglio Direttivo e l'organo di controllo AIRett

CONSIGLIO DIRETTIVO		
Responsabile	Attività	Recapiti
 <p>Lucia Dovigo Dell'Oro (Presidente AIRett)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Gestione Centro AIRett Ricerca e Innovazione, in particolare: <ul style="list-style-type: none"> Organizzazione e coordinamento Progetti di ricerca e contatti con università ed enti; Promozione studi e ricerche di nuove tecnologie; Gestione dei contratti per l'acquisizione di prestazioni lavorative e di consulenza; Attività di fundraising. 	<p>direttivo@airett.it 339.83.36.978</p>
 <p>Cristiana Mantovani (Vice presidente)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Attività di Pubbliche Relazioni e di comunicazione istituzionale presso Associazioni, Enti e istituzioni sia Nazionali che estere; Attività di media relation e gestione dei Social media; Gestione e aggiornamento del sito internet; Adempimenti in materia di Tutela e protezione dei dati personali. 	<p>pubblicherelazioni@airett.it 348.7072248</p>
 <p>Silvia Giambi (Tesoriere)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pagamenti e verifica movimentazioni in entrata ed in uscita; Proposte di investimento di risorse finanziarie e rendicontazione su utilizzo fondi da Fondazioni e Enti benefattori; Adempimenti contabili, fiscali, tributari e preparazione del bilancio periodico e d'esercizio. <p>In collaborazione con Incardona Immacolata:</p> <ul style="list-style-type: none"> Coordinamento referenti regionali; Raccolta fondi in collaborazione con i referenti regionali; Rendicontazione campagne di raccolta fondi. 	<p>azzurrahope@gmail.com 347.3716208</p>
 <p>Rosanna Trevisan (Segretaria)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Tenuta libri associativi, verbali riunioni del Consiglio Direttivo e dell'Assemblea; Organizzazione e redazione documentazione per convocazione Assemblea e per organizzazione convegni; Tenuta cadenzario attività associative. <p>In collaborazione con Immacolata Incardona:</p> <ul style="list-style-type: none"> Contatti con i ricercatori per i progetti di ricerca; Contatti con i centri di riferimento clinici; Relazioni intermedie e finali dei progetti da sottoporre al comitato scientifico; Pagamenti fornitori e prestatori. 	<p>rosanna.trevisan@gmail.com 348.7648685</p>
 <p>Mirko Brogioni</p>	<p>In collaborazione con Cristiana Mantovani e Maria Grazia Donato (membro esterno del Consiglio Direttivo, referente per i rapporti con le associazioni estere):</p> <ul style="list-style-type: none"> Rapporti con enti, associazioni, Istituti, federazioni, organizzazioni nazionali ed internazionali che si occupano di sanità, malattia rare - in particolare Sindrome di Rett - al fine di promuovere l'attività di AIRett e proporre eventuali rapporti di collaborazione precedentemente presentati, discussi e approvati in Consiglio direttivo; Aggiornamenti e sintesi su convegni, incontri, webinar su RTT. 	<p>mirbrogio@gmail.com 389.9879129</p>
 <p>Immacolata Incardona</p>	<p>In collaborazione con Rosanna Trevisan:</p> <ul style="list-style-type: none"> Contatti con i ricercatori per i progetti di ricerca; Contatti con i centri di riferimento clinici; Relazioni intermedie e finali dei progetti da sottoporre al comitato scientifico; Fornisce indicazione al tesoriere x i pagamenti a fornitori e prestatori. <p>In collaborazione con Silvia Giambi:</p> <ul style="list-style-type: none"> Coordinamento referenti regionali; Raccolta fondi in collaborazione con i referenti regionali; Rendicontazione campagne di raccolta fondi. 	<p>immai@hotmail.it 339.6502881</p>
 <p>Emanuele Mucignato</p>	<ul style="list-style-type: none"> Coordinamento attività dei soggetti, anche esterni all'Associazione, che materialmente detengono i beni in rimanenza di proprietà di AIRett; Ordini di materiale e invio dello stesso ai referenti regionali; Fornisce indicazione al Tesoriere per i pagamenti dei fornitori; Contabilità magazzino in stretto contatto con Tesoriere. 	<p>emanuelemucignato@libero.it 348.5901241</p>
ORGANO DI CONTROLLO		
 <p>Dott.ssa Luigia Degli Angeli</p>		<p>l.degliangeli@degliangeli.eu</p>

Vi invitiamo ad inviare il materiale per la pubblicazione su questa rivista (articoli, relazioni, fotografie, lettere alla redazione) al seguente indirizzo di posta elettronica: **redazione@airett.it** oppure all'indirizzo **Centro AIRett Ricerca e Innovazione - Vicolo Volto San Luca 16, 37122 Verona**

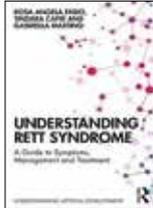


I nostri libri

Rosa Angela Fabio, Tindara Capri, Gabriella Martino - UNDERSTANDING RETT SYNDROME: A GUIDE TO SYMPTOMS, MANAGEMENT AND TREATMENT

Editore: Taylor & Francis Ltd - € 28,00 + spese di spedizione

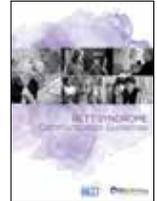
Understanding Rett Syndrome offre un'introduzione concisa e basata sull'evidenza alla Sindrome di Rett (RTT), che copre una vasta gamma di argomenti dalla diagnosi e dalle cause al trattamento e alla gestione familiare.



RETT SYNDROME COMMUNICATION GUIDELINES

Funded by rettsyndrome.org and accomplished by a global team of experts - € 10,00 + spese di spedizione

Le Linee guida per le comunicazioni sulla Sindrome di Rett possono aiutare le persone che seguono e interagiscono con le pazienti con la Sindrome di Rett. Spesso si sottovalutano le capacità comunicative delle persone con Sindrome di Rett che dunque rischiano di essere escluse dalle interazioni scolastiche, di gioco e sociali. Per risolvere questo problema critico, sono state create le Linee Guida per le comunicazioni sulla Sindrome di Rett che offrono a genitori, caregiver, professionisti della comunicazione, terapeuti, educatori - in breve, chiunque interagisca o fornisca assistenza a pazienti con la Sindrome di Rett - l'accesso alle migliori informazioni e strategie per facilitare la comunicazione del bambino.



CDRom "LA RIABILITAZIONE NELLA SINDROME DI RETT" - Rosa Angela Fabio

I.S.U. - Università Cattolica di Milano - € 8,00 più spese di spedizione.

Nel CDRom vengono presentati i filmati della strada percorsa da alcune bambine con Sindrome di Rett per arrivare a comunicare (una piccola parte di questo CD è già stata vista a Siena in occasione dell'Assemblea Nazionale).

Il CD è accompagnato da un opuscolo esplicativo di tali filmati scritto dalla Dott.ssa Fabio che rappresentano la Comunicazione Aumentativa Alternativa (C.A.A.) attraverso l'apprendimento della lettura.

Chi è interessato può ordinarlo all'indirizzo e-mail: lucia@airett.it o telefonicamente al n° 045-9230493.

Un ringraziamento particolare va rivolto alla Dott.ssa Fabio che non ha voluto nessuna ricompensa per questo lavoro, pertanto ci ha permesso di avere questo CDRom ad un costo contenuto.

Kathy Hunter - SINDROME DI RETT - UNA MAPPA PER ORIENTARE GENITORI E OPERATORI SULLA QUOTIDIANITÀ

Vannini Editrice - € 25,50

Questo libro ha l'obiettivo di fornire ai genitori una risposta a tutti i dubbi e ai quesiti relativi a questa condizione di disabilità, con le informazioni pratiche, le prospettive familiari e le attuali conoscenze sulle strategie di intervento per la gestione della sindrome. Vengono descritte caratteristiche comportamentali, relazionali, cognitive, emotive e sociali, trattamenti farmacologici ed educativi, così come argomenti specifici quali complicazioni ortopediche, attacchi epilettici, disturbi gastrointestinali, gestione dei "comportamenti problema", nutrizione, comunicazione, problemi motori, ecc.

Una "mappa" scritta dai veri esperti, i genitori, con la collaborazione dei principali studiosi del settore, per orientare famiglie e operatori nelle vicissitudini quotidiane e per guardare in modo propositivo alle difficoltà.

Un vero e proprio "manuale di istruzioni", uno strumento indispensabile che tutte le famiglie Rett e gli operatori dovrebbero acquistare e tenere sempre a portata di mano.

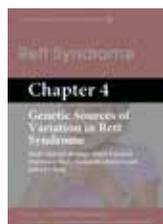


Walter E Kaufmann, Jeffrey L Neul - THE DIAGNOSIS OF RETT SYNDROME

Ebook - <https://www.mackeith.co.uk/shop/rett-syndrome-chapter-1-the-diagnosis-of-rett-syndrome-ebook/>

I criteri diagnostici di un disturbo sono le sue caratteristiche distintive, che in molti casi riflettono l'etiologia, la fisiopatologia e l'evoluzione. Questo è il caso della sindrome di Rett (RTT), con una storia di criteri diagnostici che tracciano la traiettoria della nostra

conoscenza sul disturbo. La nostra visione attuale è che la RTT sia un disturbo dello sviluppo neurologico e non degenerativo, nonostante le sue dinamiche temporali che includono periodi di perdita della funzione e, in molti individui, declino delle capacità dopo l'infanzia.



A cura di Edvige Veneselli e Maria Pintaudi - SINDROME DI RETT: DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA

Offerta libera a partire da € 12,00 + spese di spedizione (Il ricavato della vendita sarà devoluto all'AIReTT)

In occasione del suo Ventennale, l'AIReTT ha invitato i clinici del Comitato Scientifico a realizzare un libretto informativo sull'affezione, con il contributo anche

di alcuni Collaboratori, allo scopo di promuovere un avanzamento della presa in carico delle bambine, ragazze, donne con Sindrome di Rett.

Esso è dedicato ai Genitori, soprattutto di soggetti con nuova diagnosi, ai Pediatri di Famiglia, ai Medici di Medicina Generale e ai Medici Specialisti che hanno in cura tali assistite. Ha l'obiettivo di offrire a chi ha in carico il singolo soggetto, indicazioni e suggerimenti da parte di Colleghi che sono di riferimento per più pazienti affette, con esperienze settoriali specifiche e che operano in collaborazione ed in coordinamento interdisciplinare.

Il libro si può richiedere: all'indirizzo e-mail segreteria@airett.it, al numero **339.8336978** o direttamente ai responsabili regionali.

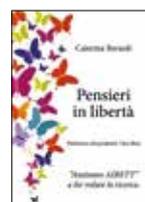
Nicola Savino - LACRIME DI FRAGOLA

Illustrato da Marta Monelli, DD Editore

Offerta libera a partire da 10 € + spese di spedizione

Una favola delicata e divertente come il suo autore che, con l'ironia dei grandi, spiega il mondo ai piccoli con le sue tante differenze e, a volte ingiustizie. Una metafora contro il bullismo, giocata e scritta con intelligenza e ironia.

Chi fosse interessato può acquistare il libro in libreria oppure ordinarlo scrivendo una email a: regali@airett.it



Caterina Berardi - Pensieri in libertà

Offerta libera a partire da € 15

Caterina Berardi, dedica alle "Bimbe dagli occhi Belli" e all'AIReTT un bellissimo libro di poesie.

Per ordini scrivere a: regali@airett.it

Claudio Baglioni - L'INVENZIONE DEL NASO E ALTRE STORIE

Offerta libera a partire da € 15

Claudio Baglioni, dedica alle "Bimbe dagli occhi Belli" e all'AIReTT un'edizione speciale del libro di favole da lui scritto "L'invenzione del naso e altre storie".

Per ordini scrivere a: regali@airett.it





Centri di riferimento AIRett

Centri con accordi di collaborazione con AIRett ai quali ci si può rivolgere per la PRESA IN CARICO CLINICA

È possibile rivolgersi ai referenti dei centri riportati qui sotto con queste modalità:

- quale modo consigliato, **scrivere una mail** con la richiesta; si avrà una risposta rapida, e comunque entro 2-3 giorni;
 - per chi preferisce, **inviare un messaggio al cellulare**, per essere richiamati al più presto e comunque entro 2-3 giorni
- Per migliorare le comunicazioni, consigliamo di indicare **nella email**:
- la richiesta ed il motivo di essa (ad esempio, in caso di controlli, specificare come è stata l'assistita e quali esami in linea di massima sono opportuni a parere del genitore)
 - nome, cognome e data di nascita della paziente
 - recapito telefonico del richiedente (ed eventuale orario preferenziale).

Nel messaggio è comunque sufficiente indicare il nome del richiedente e della paziente ed il motivo del contatto. Le ulteriori informazioni verranno precisate nel successivo colloquio telefonico.

ISTITUTO GIANNINA GASLINI, GENOVA

UO e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile

Referente del Centro Dott.ssa Giulia Prato - Email giulia_prato@hotmail.com - Cell. 339.2712005 (ore 14.30 - 16.00)

OSPEDALE SAN PAOLO, MILANO

Centro Regionale per l'Epilessia - UOC Neuropsichiatria Infantile, Direttore Prof.ssa Maria Paola Canevini

Referente Dott.ssa Miriam Savini - Email miriam.savini@asst-santipaolocarlo.it - Cell. 366.2909186 (ore 14.30 - 16.00)

OSPEDALE BAMBINO GESÙ, ROMA

UO di Neuropsichiatria Infantile, Direttore Dott. Federico Vigevano

Referente del Centro Dott.ssa Raffaella Cusmai - Email raffaella.cusmai@opbg.net - Cell. 339.1304032

POLICLINICO UNIVERSITARIO, MESSINA

Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi"- UOC di Neuropsichiatria Infantile
Direttore f.f. Dott.ssa Antonella Gagliano

Referenti del Centro:

Dott.ssa Gabriella Di Rosa - Email gdirosa@unime.it - Cell. 349.7386079

Dott.ssa Erika Santoddi - Email centrorettmessina@gmail.com - erika.santoddi@gmail.com - Cell. 392.5821946

POLICLINICO LE SCOTTE, SIENA

UO di Neuropsichiatria Infantile, Direttore Dott. Roberto Canitano

Email r.canitano@ao-siena.toscana.it; canitano@unisi.it - Tel. 0577.586512 - Segreteria 0577.586585 - Cell. 333.4662834

IRCCS "ASSOCIAZIONE OASI MARIA SS" DI TROINA (EN)

Per prenotazioni visite Dott. Maurizio Elia (Presidente Comitato Scientifico Lega Italiana Contro l'Epilessia - LICE)
Cell. 339.1859305 orari 14:30-17:00 - Segreteria 0935.936407

RIFERIMENTI PER VALUTAZIONI MOTORIE E COGNITIVE, PER FORMAZIONI E INFORMAZIONI RIGUARDO LA SINDROME DI RETT E LE ATTIVITÀ ASSOCIATIVE

CENTRO AIRETT RICERCA E INNOVAZIONE

Direttore scientifico Professoressa Rosa Angela Fabio

Email centrorett@airett.it

Tel. 331.7126109

CENTRI PER LA DIAGNOSI MOLECOLARE

ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO

Laboratorio di Genetica Molecolare

Cusano Milanino Milano

Dott.ssa Silvia Russo

Tel. 02.619113038

Email s.russo@auxologico.it

POLICLINICO "LE SCOTTE", SIENA

Laboratorio di Genetica medica per la diagnosi molecolare

Prof.ssa Alessandra Renieri

Tel. 0577.233303



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA SENESE

U.O.C. NEUROPSICHIATRIA INFANTILE – Policlinico Le Scotte

Viale Bracci - 53100 SIENA - Telefono: 0577/586585 - Telefax: 0577/586150

Siena, 12 marzo 2021

La presente nota ha lo scopo di comunicare a tutti gli interessati che l'attività della UOC di Neuropsichiatria infantile dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese è in situazione di piena funzionalità, per quanto concerne l'assistenza alle bambine e giovani con sindrome di Rett.

A seguito del passaggio di consegne da parte del Dr. Hayek, l'accoglienza in reparto è immutata e quindi segue standards assistenziali specialistici all'interno del Policlinico Le Scotte di Siena, l'accesso e l'accoglienza seguono quindi le precedenti modalità con prenotazione precedente al ricovero. Si specifica inoltre che le diverse consulenze sono garantite e fornite come di consueto, secondo quanto conosciuto dalle pazienti e le famiglie afferenti a Siena nel passato.

Confermo quindi con piacere che viene mantenuto operativo il centro di riferimento per la sindrome di Rett con le modalità di accesso tramite prenotazioni nella segreteria (tel. 0577/586585), e che saranno garantiti tutti i controlli clinici e strumentali necessari per un adeguato follow-up clinico delle pazienti.

E' stato stabilito inoltre l'accesso all'UOC senza limiti di età, in quanto la sindrome di Rett è una malattia rara molto poco conosciuta nel territorio e quindi esula dalle normative vigenti per l'età evolutiva. **Saranno quindi accolte le richieste per pazienti di tutte le età.**

Ricordo infine che associato al reparto di ricovero è presente un'unità dedicata specificamente alle sperimentazioni cliniche e ricerca su sindrome di Rett. L'unità è coordinata dal dott. Claudio De Felice insieme alla biologa dott.ssa Silvia Leoncini, con la mia personale supervisione e direzione. Attualmente l'unità di ricerca è uno dei 2 centri italiani coinvolti nella sperimentazione clinica internazionale STARS (studio dell'efficacia del Sarizotan sulla sintomatologia respiratoria della sindrome di Rett). Inoltre il centro è già stato selezionato per la valutazione di sicurezza ed efficacia di altre molecole da testare sulla sindrome di Rett (Trial clinici di fase II/III).

L'UOC di Neuropsichiatria infantile è quindi attiva diversi fronti e desideriamo comunicare che la vostra presenza è fondamentale per mantenere le nostre attività di assistenza di alto livello scientifico e professionale.

In attesa di incontrarvi nel prossimo futuro invio

cordiali saluti

Dott. Roberto Canitano

Direttore f.f. UOC Neuropsichiatria Infantile
Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese
Viale Bracci, 16 53100 Siena - Italy
Tel ++ 39 0577 586512; Fax ++ 39 0577 586150
mobile ++39 333 4662834
r.canitano@ao-siena.toscana.it; canitano@unisi.it



L'AIReTT (Associazione Italiana Rett)

L'AIReTT dal 1990 si pone come obiettivi da una parte quello importante/fondamentale di promuovere e finanziare la ricerca genetica per arrivare quanto prima ad una cura, dall'altro quello altrettanto necessario di sostenere la ricerca clinica - riabilitativa, per individuare soluzioni alle numerose problematiche che un soggetto affetto da Sindrome di Rett si trova quotidianamente ad affrontare. A tal fine oltre che finanziare mirati progetti di ricerca supporta la formazione di medici e terapisti presso centri per la RTT all'avanguardia a livello internazionale ed è impegnata alla creazione in Italia di centri di riferimento specializzati nella RTT per la diagnosi, il check up e la stesura di un adeguato programma di riabilitazione e cura della sintomatologia.

È membro della RSE (Rett Syndrome Europe), una confederazione che riunisce le associazioni dei diversi paesi e che perseguono uno scopo comune, ovvero promuovere la conoscenza della Sindrome di Rett e gli scambi/collaborazioni tra ricercatori e associazioni di genitori. Promuovono anche convegni a livello internazionale.

È un importante punto di riferimento e di contatto per famiglie con ragazze affette da Sindrome di Rett. Attraverso la rivista "Vivirett", ad uscita quadrimestrale, e tramite il proprio sito, aggiorna le famiglie sulle novità riguardanti la malattia. Inoltre, mette a disposizione degli associati esperti per aiutarli nel trovare soluzioni a problematiche sanitaria/assistenziali/scolastiche.

A Ottobre 2018 a Verona è stato aperto il Centro AIReTT Ricerca e Innovazione - CARI.

Per iscriversi ad AIReTT (Associazione Italiana Rett) Onlus compilare il form presente sul sito www.airett.it nella sezione Diventa Socio (<https://www.airett.it/adesione-soci/>)

Per effettuare tutti i versamenti di contributi volontari e quote associative

➤ **BONIFICO BANCARIO:**

*intestato ad "AIReTT (Associazione Italiana Rett) ONLUS" IBAN:
IT64P0200811770000100878449*

➤ **BOLLETTINO DI C/C POSTALE:**

C/C n: 10976538 intestato ad "AIReTT Viale Bracci, 1 - 53100 Siena"

➤ **PAGAMENTI ONLINE**

Stripe e PayPal

L'abbonamento alla rivista ViviReTT è gratuito per i Soci Genitori e Sostenitori.