

ViviRett

PERIODICO DI INFORMAZIONE E DI
ATTUALITÀ SULLA SINDROME DI RETT

Atti del **CONVEGNO NAZIONALE AIRETT 2022**

10, 11 Giugno 2022
Castelnuovo del Garda



Sommario

- 3 INFORETT**
Che cos'è la Sindrome di Rett
- 4 LETTERA DEL PRESIDENTE**
Carissimi associati...
- 5 CONVEGNO NAZIONALE**
Maurizio D'Esposito, un faro per i giovani
- ATTI DEL CONVEGNO**
- 6** Strategia innovativa per migliorare l'efficacia e la sicurezza di un approccio di terapia genica per il Disordine da Deficit di CDKL5
- 9** Terapia genica con cellule staminali ematopoietiche per i disturbi del SNC: a che punto siamo?
Terapia a base di precursori neurali/cellule staminali per la Sindrome di Rett
- 10** Il microbiota intestinale come target per nuove strategie terapeutiche per i disturbi dello sviluppo neurologico.
- 11** Squilibrio del metabolismo dei glicosfolipidi nella Sindrome di Rett come nuovo potenziale bersaglio terapeutico
- 12** Neuroni derivati da cellule staminali pluripotenti indotte che esprimono varianti hot-spot del gene mecp2 rappresentative di quadri clinici di varia gravità
- 14** Ruoli fisiopatologici di ripetizioni aminoacidiche nella proteina MeCP2
- 15** La tecnologia al servizio della riabilitazione.
I fondamenti teorici e le nuove vie
- 16** Amelie: oltre la comunicazione. Presentazione del potenziamento cognitivo e del monitoraggio a distanza
- 17** Risultati longitudinali del progetto: "Tutti per uno, uno per tutti: integrazione scolastica in un CLICK (4all)"
- 18** Il ruolo della fiaba interattiva nell'aumentare attenzione, memoria e apprendimento nella Sindrome di Rett
- 19** Il primo passo verso il futuro: uno studio pilota per dimostrare l'aumento della motivazione e dell'interazione motoria e cognitiva nell'ambiente virtuale
- 20** Grail System. Verso il futuro: presentazione della stanza virtuale del Centro AIRETT per il potenziamento del cammino
- 21** TELEAIRETT 2.0
L'unione fa la forza AIRETT e DOMOMEA per riabilitare a domicilio tramite la tecnologia: un'opportunità
Prima Parte
- 22** Seconda Parte
- 24** Sintesi dell'intervento "Riabilitazione da remoto nella Sindrome di Rett: sintesi di tre progetti"
- 27** Alternanza scuola lavoro: studenti al servizio della Rett
Checklist Gairs per la Sindrome Di Rett: uno strumento completo e pratico di valutazione e di intervento
- 28** Come gli studi di storia naturale hanno permesso i trial clinici
Efficacia e sicurezza della trofinetide per il trattamento della Sindrome di Rett: risultati dallo studio di fase 3 Lavander
- 29** Il programma Anavex per la Sindrome di Rett
- 30** MECPer-3D: un progetto europeo e una nuova prospettiva per i pazienti affetti dalla Sindrome di Rett
- 31** miRARE: una nuova caratteristica sicura per la terapia genica nella Rett
Sviluppo di biomarkers elettrofisiologici per la Sindrome di Rett: l'esperienza dallo studio multicentrico di storia naturale
- 32** Nuovi trattamenti per l'epilessia nella Rett

VIVIRETT

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)
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

- 33** Esperienze di utilizzo del Cannabidiolo (Epidiolex) in Italia
- 34** Nuovi sviluppi nella ricerca sulla Sindrome da deficienza di cdk5
- 36** FOXP1 La variante congenita della Sindrome di Rett: stato dell'arte e prospettive
- 37** La valutazione nutrizionale e i relativi interventi correttivi nella Sindrome di Rett
- 38** Disordine di alimentazione e deglutizione nella Rett
- 39** Bruxismo e prevenzione odontoiatrica nella RTT
- 41** Effetti di pre- e post-biotici su infiammazione intestinale, epigenetogenesi e qualità della vita nella Sindrome di Rett (Clinical-Trials.gov Identifier: NCT05420805)
- 41** Protocollo del trattamento osteopatico per la costipazione nelle ragazze con Sindrome di Rett: risultati del progetto pilota
- 43** Passo dopo passo, camminare è più semplice, osservazioni preliminari su un nuovo deambulatore robotico
Prima Parte
- 44** Seconda Parte
- 45** Sindrome di Rett e disturbi del movimento: analisi prospettica della casistica per una migliore definizione del disturbo ed eventuale trattamento specifico
- 47** Identificazione, validità e utilizzo di biomarkers per accelerare la valutazione degli interventi terapeutici nella Sindrome di Rett e malattie relative
- 49** Dispositivi e biosensori per la Sindrome di Rett: opportunità e aggiornamenti
Presenza in carico multidisciplinare per la Sindrome di Rett
- 50** Risultati di un questionario rivolto alle famiglie sulle problematiche respiratorie delle bambine con Sindrome di Rett
- 52** Microbiota intestinale e Sindrome di Rett
- 53** Comprendere la connessione Cervello-Intestino: trattamento dei sintomi
- 54** I curricula dei relatori intervenuti al Convegno Nazionale AIRETT

ASSOCIAZIONE

- 57** Referenti regionali
- 58** Il Consiglio Direttivo e gli organi di controllo AIRETT

NUMERI UTILI

Centri di riferimento AIRETT

60 PER ASSOCIARSI AD AIRETT

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 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) 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)"
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 simili, 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 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 stati 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 associati,

In questo numero, troverete gli atti del convegno Nazionale AIRett svoltosi il 10/11 giugno 2022 presso il Parc Hotel Paradiso & Golf Club di Castelnuovo del Garda.

Abbiamo aperto il convegno informando i partecipanti della decisione presa dal Consiglio direttivo Airett di istituire una borsa di studio per giovani ricercatori in memoria di Maurizio D'Esposito, un grande amico di Airett ma soprattutto un eccellente ricercatore.

I giovani interessati potranno trovare maggiori informazioni nel nostro sito www.airett.it ... e dal 15 dicembre 2022 al 28 febbraio 2023 potranno inviare la loro proposta a borsamauriziodesposito@airett.it

L'avvio del convegno il venerdì mattina, è stato caratterizzato da due sessioni, di cui una dedicata alla ricerca di base e transazionale. Gli studiosi si sono confrontati per poter instaurare importanti collaborazioni su temi di totale novità, rafforzando la ricerca sulla Sindrome di Rett in Italia e favorendo l'integrazione con ricercatori stranieri. In questo workshop, sono state discusse nuove possibilità per la terapia genica avanzata, il ruolo del microbiota intestinale, nuovi bersagli molecolari, il ruolo dell'infiammazione e lo studio di neuroni ottenuti dalle biopsie dei pazienti.

L'altra sessione del venerdì mattina si è focalizzata sulle nuove tecnologie con interventi di ricercatori del Centro Airett di Verona. È stata data, in seguito, la possibilità alle famiglie interessate di provare, con le proprie ragazze assistite dai professionisti presenti, le tecnologie precedentemente presentate, allestendo diverse postazioni a disposizione sia nel pomeriggio di venerdì che nella giornata di sabato.

Il venerdì pomeriggio, è stato contrassegnato da collegamenti con ricercatori internazionali che hanno illustrato i diversi trial clinici attualmente in corso o conclusi; abbiamo sentito, poi, quali sono le nuove sfide della ricerca, come la terapia genica, nella quale nutriamo tante aspettative, oltre a tante altre ricerche che comunque continuano ad alimentare la speranza di tutte le famiglie. La giornata si è conclusa con un focus sul tema dell'epilessia.

La mattina dell'11 giugno è cominciata con un aggiornamento sullo stato dell'arte per quanto riguarda le mutazioni CDKL5 e FOXG1. Sono seguiti diversi interventi riguardo a nutrizione, disfagia, odontoiatria e sugli aspetti motori della Sindrome di Rett, con la presentazione della nuova sfida di AIRett: primi esperimenti con il Deambulatore Robotizzato, una collaborazione tra la nostra Associazione e l'Università di Trento. Nel pomeriggio, invece, abbiamo continuato con altri collegamenti con studiosi e ricercatori americani sui problemi respiratori, biomarkers, e microbiota intestinale.

Ma la nostra attenzione si è rivolta anche alle sfide della quotidianità, in particolare alla presa in carico globale. Per questo, abbiamo organizzato un collegamento con un centro di eccellenza in Colorado.

Tutto questo e molto altro è stato riportato in questo numero, augurandomi che possa essere di aiuto per approfondire la conoscenza della Sindrome di Rett.

Vi auguro buona lettura.

Lucia Dovigo
Presidente AIRett

Maurizio D'Esposito, un faro per i giovani

Di Marcella Vacca



Si può ricordare una persona cara in tanti modi, probabilmente l'associazione AIRett ha scelto quello che più avrebbe gratificato e appagato l'infaticabile prof. D'Esposito. L'innato e focoliano desiderio di ognuno di noi di lasciare una traccia indelebile durante la vita terrena era per Maurizio un vero e proprio *(bi)sogno*. Intitolare alla sua memoria una borsa di studio per giovani ricercatori avrebbe quindi verosimilmente soddisfatto questa sua brama, come testimonianza della sua dedizione al lavoro in generale e alla formazione dei giovani in particolare.

Un anno prima del suo decesso, in occasione della scomparsa di una collega, mi aveva espresso il desiderio che dopo la sua dipartita allestissi per lui una camera ardente, in modo che chi aveva "camminato con lui" potesse ancora una volta stargli vicino, parlare con lui e di lui. Avrebbe voluto che questo "amarcord" si fosse realizzato all'IGB, nell'istituto del CNR dove aveva esercitato la sua professione. Sì, perché l'IGB non

era per lui un luogo di lavoro, ma la sua casa, il suo vestito, il suo passato e il suo futuro, la sua storia; il posto dove aveva "messo su" famiglia, in senso letterale. Maurizio è deceduto durante la mia prima settimana di isolamento per infezione da Covid19, l'8 novembre 2020, e le restrizioni sociali imposte dal *lockdown* nei mesi successivi non mi hanno permesso di esaudire questo suo intimo e ultimo desiderio.

L'invito di AIRett, attraverso la presidente Dovigo e il prof. Pizzorusso, a presenziare al convegno 2022 per ricordare insieme l'amico prof mi sono sembrati un'occasione unica per mantenere, almeno in parte, la promessa fattagli. Se l'IGB era il suo quotidiano, Casa AIRett era di fatto per lui la seconda dimora. Un luogo fisico e mentale in cui sofferenza e speranza per le bimbe con Sindrome di Rett riuscivano ad allontanare gli spettri pluriennali della sua malattia. Una malattia che ha combattuto fino alla fine, con tutte le sue forze, soprattutto affidandosi alla ricerca, quella dei colleghi oncologi. Una malattia la cui reale gravità aveva rivelato a pochi,

nello sforzo di mantenere intatta la sua immagine di scienziato attivo, produttivo e propositivo. Una malattia implacabile affiancata da pesanti terapie, che avevano spesso influenzato il suo umore e le sue scelte, esacerbato toni e modificato relazioni, nella **rabbia** e frustrazione di chi sentiva sempre più vicino il sonno eterno. Per un uomo proiettato sempre verso il domani, che poco si godeva l'oggi, la consapevolezza di avere le ore contate è stata una devastazione interiore, che trattenuta nell'ambiente professionale, trovava il suo sfogo unicamente nell'ambito familiare.

Quando si perde un marito, il padre dei propri figli, il compagno di una vita, in genere il lavoro rappresenta la valvola di sfogo, il faro che evita lo smarrimento dell'anima. Se però quella persona è stata anche il tuo mentore, il tuo collega più fidato, il più eclettico e carismatico, allora anche il cuore meno sensibile comprenderà che per me "ricominciare dalla ricerca" è stato davvero arduo. Il 10 giugno, al meeting di Castelnuovo del Garda, quando in venti mi-



nuti ho provato a tracciare il profilo dell'uomo e dello scienziato D'Esposito, senza cedere alla tentazione della commozione, è stata per me un'esperienza emotivamente molto forte, la conclusione di una vera e propria scorticatura dell'anima iniziata nei giorni antecedenti, durante la preparazione del mio intervento.

Per confezionare la mia presentazione ho raccolto foto e ricordi degli anni, 23, trascorsi con lui, mettendo in fila gli eventi felici e quelli poco piacevoli e constatando ancora una volta quanto il lavoro e la nostra vita privata si siano sempre intrecciati. Purtroppo, nulla è per sempre e succede che anche le trecce si sciolgano: la sua eredità scientifica da una parte, il suo laboratorio, e l'eredità familiare dall'altro, i suoi figli. La sua morte ha reciso il cordone ombelicale che teneva saldamente unite le due cose.

Per offrire un'immagine completa dell'uomo e scienziato D'Esposito, non solo la mia, ho voluto coinvolgere gli amici- colleghi a lui più cari, come Dario Acampora e Maria Giuseppina Miano e la sua prima moglie, Gina Pengue. Ho tentato di non trascurare alcun dettaglio, di fornire un profilo imparziale ed esaustivo, seppur condensato in una manciata di diapositive, di un uomo dalla forte e a tratti complicata personalità e con una gran voglia di eccellere innanzitutto nel proprio lavoro. Ringrazio queste tre persone per avermi dato la carica a trovare le parole giuste, quelle del cuore, in un momento così difficile. Ringrazio anche mia cognata, Amalia D'Esposito, che mi ha accompagnata al meeting: mi ha sostenuta e ancora mi sostiene nei momenti di sconforto e ha "festeggiato i suoi primi 70 anni" con la comunità AIRett, che l'ha accolta con un affettuoso abbraccio e un'inattesa targa per il fratello Maurizio.

Sfruttando tre parole chiave dal doppio significato (relAZIONI, legAMI, biSOGNI) si è così dipanato il mio racconto, partendo da uno studente che si era iscritto un po' per caso alla facoltà di biologia, fino al dirigente di ricerca di un importante istituto del CNR, che si è prevalentemente interessato di ricerca di base, per cappare i segreti molecolari di speci-

fiche patologie cromatiniche. Un ricercatore che ha creduto nei giovani, investendo nella loro formazione, traghettandoli verso prestigiosi traguardi accademici, dalla laurea al dottorato di ricerca, o alla specializzazione. Uno scienziato che non si è solo occupato di fare ricerca nel proprio laboratorio, ma che, ispirandosi proprio alla molecola della vita, ha voluto condividerla costruendo *legami*: organizzando meeting, workshop, eventi scientifici in cui parlare/fare scienza in modo tanto conviviale quanto professionale. Uno scienziato talmente legato alle sue origini che, dopo aver ricoperto ruoli istituzionali importanti nell'istituto di afferenza e in comitati europei, desiderava poter assumere la direzione di quell'istituto che gli aveva dato i natali professionali, un modo per chiudere un cerchio e restituire all'IGB l'esperienza e la professionalità costruite nel suo ambito. **Tra l'altro, i primi studi sulla metilazione del DNA (modifica epigenetica "letta" da MeCP2 e oggetto delle ricerche di Maurizio) erano stati condotti ben 56 anni prima dai professori E. Scarrano e M. Iaccarino proprio all'IGB!** Maurizio, uomo eclettico, che coltivava passioni come la lettura, fino a "mangiare" (da piccolo) le pagine dei libri che leggeva, la paleoantropologia, che lo affascinava a tal punto da volervi contribuire con la sua ricerca da genetista, valicando l'incerto confine tra ambito privato e lavorativo. Un uomo-ricercatore che avrebbe desiderato trascorrere nella magica isola di Procida, capitale della cultura 2022, il suo pensionamento, guidando a distanza il suo lab, perché in fondo "non si può chiedere a un ricercatore di smettere di pensare". Nel corso della sua vita, Maurizio ha investito molto nelle *relazioni* interpersonali. Non ha mai celato la sua gratitudine a tutte le persone che gli hanno trasmesso degli insegnamenti, come per esempio quella verso i suoi "papà scientifici": il prof. Boncinelli in Italia e il prof. Schlessinger negli USA. Quest'ultimo ha ricambiato il sentimento di stima e affetto con un gesto della tradizione ebraica che rappresenta la continuità ideale tra il percorso di vita e le idealità che hanno mosso un'esistenza. Ha fatto piantare degli alberi in Israele, affinché la memoria di Maurizio, "amico e ricercatore talentuoso

e generoso", non sia una semplice circostanza, ma sia linfa vitale per le generazioni future.

Maurizio era *legato* profondamente alla sua città, un amore che Napoli ha corrisposto in occasione della prima edizione del premio "Eccellenze dei territori" (col patrocinio del Consiglio regionale della Campania e la IV municipalità del comune di Napoli), in cui un premio intitolato alla sua memoria è stato consegnato a una giovane promessa della ricerca napoletana.

E infine, la Sindrome di Rett: *relazioni, legami* con famiglie, bambine, colleghi; meeting, incontri, tavole rotonde, l'sms per la ricerca, il *bisogno* di fare di più e meglio, alla stregua di Mazzini, prima che la "stronza" (come l'avrebbe definita il personaggio interpretato dall'attore Luca Argentero nella riuscitissima serie TV "Doc") arrivasse, inesorabile, puntuale a sconquassare piani, progetti, desideri, sogni.

Noi che restiamo non possiamo fare altro che ricordarlo, con l'aiuto dei versi di Frida Kahlo, mentre portiamo avanti con perseveranza e tenacia, non senza difficoltà, i suoi progetti per la scienza e per la vita. Facciamolo come lui avrebbe voluto, dando spazio ai giovani, alle menti fresche, nuove, oneste e soprattutto capaci di raccogliere la sua preziosa eredità culturale.

Io stessa cerco ogni giorno di far tesoro dei suoi insegnamenti e vorrei ringraziarlo, sfruttando queste pagine, non solo per i due "esperimenti migliori" che abbiamo fatto insieme, i nostri figli Davide e Andrea che coraggiosamente stanno costruendo con serietà e diligenza il proprio futuro, ma anche per aver favorito l'incontro con la collega Laura Casalino, mentre mi stavo affrancando dal "lab D'Esposito", per conquistare la mia indipendenza lavorativa. Laura, ogni giorno, insieme alle nostre preziose studentesse Alessandra Palazzi e Ilenia Matino, mi incoraggiano a non mollare né come madre, né come ricercatore. Mi piace cogliere in queste *relAZIONI* la lungimiranza del mio "boss" e l'amore dell'uomo con cui ho camminato spalla a spalla per quasi un quarto di secolo. Ciao Maurizio, riposa in pace. ■

ATTI DEL CONVEGNO AIRETT 2022

“Ripartiamo! Il presente e il futuro della ricerca per la Sindrome di Rett,,

10, 11 giugno 2022 - Castelnuovo del Garda (Vr)

Presentiamo in queste pagine gli interventi dei ricercatori intervenuti al convegno nazionale di Castelnuovo del Garda

Sessione parallela / Parallel Session

Workshop Ricerca di base e traslazionale nella Sindrome di Rett e patologie correlate / Basic and translational research in Rett syndrome and related disorders

Strategia innovativa per migliorare l'efficacia e la sicurezza di un approccio di terapia genica per il Disordine da Deficit di CDKL5

Elisabetta Ciani e Stefania Trazzi
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna



Il Disordine da Deficit di CDKL5 è una forma di encefalopatia epilettica causata da mutazioni nel gene CDKL5, da cui prende il nome. È un disturbo dello sviluppo del sistema nervoso centrale raro e molto grave che colpisce prevalentemente le bambine. Questi bambini non possono parlare, nutrirsi o camminare autonomamente e molti rimangono confinati su una sedia a rotelle. Essendo i sintomi clinici di questa malattia simili a quelli nei bambini affetti da Sindrome di Rett, il Disordine da Deficit di CDKL5 era stato originariamente classificato come una forma atipica della Sindrome di Rett. Attualmente questa patologia è riconosciuta come patologia a sé stante per la presenza di crisi epilettiche che si manifestano già nelle prime settimane di vita e di un ritardo nello sviluppo cognitivo/motorio non preceduto da uno sviluppo normale. Quando il gene CDKL5 è mutato, per la maggior parte dei casi, la proteina CDKL5 non viene più prodotta o non è più funzionale, ecco perché si parla di deficit di CDKL5. Purtroppo, come per la Sindrome di Rett, anche per i bambini affetti dal Disordine da Deficit di CDKL5, al momento, non esiste una cura.

Si sente molto spesso parlare di terapia genica alla televisione o nei giornali. Ci si potrebbe chiedere perché la comunità scientifica e le aziende farmaceutiche siano al momento così interessate a sviluppare un approccio di terapia genica per malattie genetiche rare come il Disordine da Deficit di CDKL5. L'idea alla base dell'approccio della terapia genica è quella di veicolare una copia sana del gene

mutato alle cellule prive di proteina funzionale. In linea di principio questo approccio rappresenta sicuramente l'approccio più curativo. Il razionale per un approccio di terapia genica per Disordine da Deficit di CDKL5 è molto forte e parte dalla considerazione fondamentale che le attuali opzioni di trattamento, che si limitano a farmaci antiepilettici, siano inefficaci e difficili da tollerare. È inoltre importante sottolineare che risultati sui modelli della patologia suggeriscono la possibilità che il fenotipo clinico sia reversibile, anche nel cervello adulto. Essendo il Disordine da Deficit di CDKL5 una malattia monogenica, il reinserimento di un gene CDKL5 sano nell'organismo, mediante terapia genica, consente di correggere direttamente

Convegno in presenza e online
Ripartiamo dalla Ricerca
10, 11 Giugno 2022

Location:
Parc Hotel Paradiso & Golf Resort
37014 Castelnuovo del Garda - VR

Iscrizioni e informazioni:
www.airett.it

AIRETT
Associazione Italiana Rett

AIRETT - ASSOCIAZIONE ITALIANA RETT O.N.L.U.S. - P.le Enrico Le Scotte 2 /o Riparto N. P. I. I. Viale Broletto, 1 53100 Siena

la causa della malattia, aumentando così la probabilità di successo.

Al momento esistono incoraggianti studi che dimostrano il potenziale della terapia genica, ma che, sfortunatamente, mettono in luce anche importanti problematiche per l'applicazione di tale approccio per il trattamento delle malattie del sistema nervoso. Il problema principale riguarda la bassa efficienza nel veicolare un gene al sistema nervoso centrale da parte dei vettori virali. Di conseguenza sono necessarie elevate dosi di virus e ciò comporta il rischio di reazione immunitaria. Inoltre, il nuovo gene potrebbe inserirsi nel DNA nella posizione sbagliata, causando mutazioni dannose al DNA, o addirittura tumori, come dimostrato in studi preclinici. Pertanto, al momento, la terapia genica non è esente da rischi per l'uomo.

Il nostro studio è stato progettato con l'obiettivo di iniziare a risolvere i problemi di efficacia e sicurezza attraverso un approccio di terapia genica diverso e innovativo.

Nell'approccio classico di terapia genica il virus trasporta l'informazione genetica mancante per la produzione di una proteina sana. In questo caso, solo le poche cellule raggiunte dal virus possono esprimere la proteina curativa. Nell'approccio innovativo da noi sviluppato, l'informazione genetica viene modificata per far sì che le cellule che sono state infettate dal virus producano una proteina CDKL5 che può essere secreta ed entrare nelle cellule vicine. Questo consente

un'amplificazione dell'effetto della terapia genica perché, anche se le cellule infettate dal virus sono poche, si comporteranno come una "fabbrica" per la produzione della proteina terapeutica che poi uscirà dalle cellule produttrici per penetrare nelle cellule vicine. All'interno di questo scenario, non saranno più necessarie grosse dosi virali per ottenere un'elevata distribuzione della proteina terapeutica. A sua volta, ciò consentirà la somministrazione di piccole dosi di virus, diminuendo così il rischio di mutagenesi inserzionale e di effetti collaterali tossici dovuti all'utilizzo di elevate dosi di vettori virali.

Per raggiungere il nostro obiettivo, e validare questo innovativo approccio di terapia genica, abbiamo confrontato l'effetto di una terapia genica classica con il gene CDKL5 con il trattamento che utilizza il gene CDKL5 da noi modificato, nel ripristinare le risposte comportamentali/cognitive nel modello murino del Disordine da Deficit di CDKL5, il topo knockout per Cdkl5.

I risultati delle nostre analisi dimostrano, in primo luogo, che questo approccio terapeutico non influenza il benessere dell'animale e non provoca risposte infiammatorie, il che suggerisce che l'infezione virale e/o l'espressione di CDKL5 non sono dannose per l'animale, a conferma della sicurezza di questo tipo di trattamento. Complessivamente i risultati dei test comportamentali effettuati per analizzare il comportamento sociale, le stereotipie e le capacità cognitive

dei topi knockout per Cdkl5 indicano che la terapia genica da noi proposta è molto più efficace nel migliorare le prestazioni comportamentali in questi animali rispetto alla terapia genica classica con il solo gene CDKL5.

Un importante deficit nei bambini affetti dal Disordine da Deficit di CDKL5 riguarda la risposta corticale agli stimoli visivi: non vedono bene. Il nostro interesse è stato pertanto quello di valutare la risposta agli stimoli visivi nel modello animale, ad ulteriore verifica dell'efficacia dell'approccio terapeutico. Anche in questo caso l'approccio innovativo è risultato molto più efficace nel migliorare questo difetto.

Infine, mediante analisi morfologiche abbiamo potuto verificare che il recupero dei deficit comportamentali indotto dal trattamento con l'approccio di terapia genica innovativo, si accompagna al recupero di una corretta maturazione e sviluppo neuronale.

In conclusione, possiamo affermare che i nostri risultati indicano che l'approccio innovativo di terapia genica da noi sviluppato è in grado di promuovere una maggiore distribuzione della proteina terapeutica CDKL5 nel cervello dei topi privi di Cdkl5 rispetto all'approccio classico; questo avviene attraverso un meccanismo di correzione incrociata in cui anche le cellule che non hanno ricevuto il virus possono beneficiare della proteina terapeutica consentendo di conseguenza un netto incremento dell'efficacia terapeutica. ■



Terapia genica con cellule staminali ematopoietiche per i disturbi del SNC: a che punto siamo?

Marco Peviani
Università di Pavia



In questo mio intervento, ho voluto mostrare un esempio applicativo di come l'utilizzo delle cellule staminali ematopoietiche (HSC), opportunamente ingegnerizzate, possa costituire uno strumento molto promettente per sviluppare potenziali nuovi approcci terapeutici per le patologie del sistema nervoso centrale.

La ceroidolipofusinosi neuronale infantile (INCL), causata da difetti nel gene *CLN1* che codifica per la palmitoil proteina-tioesterasi-1 (PPT1), è una delle forme più gravi di NCL.

Il raggiungimento di livelli elevati dell'enzima funzionale nel sistema nervoso centrale (SNC) è un fattore chiave per la corretta correzione della patologia. A questo scopo, abbiamo generato una fonte locale di PPT1 nel cervello di topo INCL mediante un nuovo approccio di terapia genica basata sulle HSC diretta dal cervello sfruttando: i) un vetto-

re lentivirale che sovraesprime il gene codificante per l'enzima PPT1 umano funzionante, e ii) una nuova via di somministrazione per la terapia genica delle HSC, vale a dire l'iniezione intracerebroventricolare (ICV) delle HSC trasdotte per favorire l'attecchimento della loro progenie cellulare nel SNC e migliorare il beneficio terapeutico ad esse associato. Abbiamo confrontato l'efficacia di un approccio di terapia genica HSC standard basato sulla somministrazione endovenosa (IV) di cellule HSC ingegnerizzate, con quella di un approccio basato sull'iniezione esclusivamente ICV o una strategia di trapianto combinatoria (IV+ICV). Questi approcci sono stati testati in topi Ppt1^{-/-} giovani adulti, di 6-8 settimane di età, precedentemente trattati con l'agente chemioterapico mieloablativo busulfano. Tutti i trattamenti testati hanno comportato un aumento significativo della sopravvivenza e un miglioramento del fenotipo nei

topi trapiantati rispetto ai topi Ppt1^{-/-} trapiantati con cellule Ppt1^{-/-} non ingegnerizzate, utilizzati come gruppo controllo. I topi Ppt1^{-/-} che hanno ricevuto le HSC trasdotte sia IV che ICV hanno mostrato il miglior risultato del trattamento, con una prevenzione completa delle manifestazioni della malattia e un'estensione della sopravvivenza quasi doppia rispetto ai topi non trattati. Le analisi istologiche e biochimiche hanno confermato il raggiungimento di livelli elevati di attività enzimatica per l'enzima PPT1, una significativa riduzione dell'accumulo di autofluorescenza e della protezione neuronale nel cervello dei topi trattati, con il gruppo che ha ricevuto il trapianto combinatorio (IV+ICV) che ha mostrato il miglior risultato. Il beneficio clinico riportato dal nostro studio fornisce prove convincenti della fattibilità e dell'efficacia di un nuovo approccio di terapia genica basato sul trapianto di cellule staminali ematopoietiche ingegnerizzate per il trattamento dell'INCL, aprendo la strada allo sviluppo clinico di questo approccio per il trattamento di questa malattia devastante e possibilmente di altre condizioni neurodegenerative analoghe. ■

Terapia a base di precursori neurali/cellule staminali per la Sindrome di Rett

Angelisa Frasca
Dip. Biometra, Università degli Studi di Milano



Il progetto di ricerca, presentato durante in Congresso Airett a Castelnuovo del Garda, il 10 Giugno 2022, riguarda lo studio di efficacia di un approccio basato sull'utilizzo di cellule staminali/precursori neurali (NPCs) per la Sindrome di Rett (RTT).

In collaborazione con il gruppo di ricerca diretto dal professor Gianvito Martino, del laboratorio di Neuroimmunologia presso l'Ospedale San Raffaele, abbiamo dimostrato sia in un sistema semplificato in vitro che nel modello animale rappresentato dal topo mutato in *Mecp2*, la capacità delle NPCs di migliorare alcuni difetti tipici della malattia. Mediante un sistema in vi-

tro di co-coltura tra i neuroni e le NPCs, sono stati condotti esperimenti di immunofluorescenza e di microscopia confocale, dimostrando che le NPCs sono in grado di migliorare alcuni difetti dei neuroni "malati". In particolare, difetti morfologici e di densità dei terminali pre- e post-sinaptici sono totalmente migliorati dalla presenza delle NPCs. L'utilizzo di un sistema di co-coltura tra neuroni e NPC, che non permette il contatto tra i due tipi cellulari, ha permesso di dimostrare che l'effetto benefico è mediato da fattori rilasciati dalle cellule "terapeutiche".

Gli studi sul modello animale hanno permesso di ottenere informazioni fondamentali riguardo la distribuzione delle NPCs nel cervello

e il loro differenziamento, nonché sulla loro efficacia. Le cellule, trapiantate mediante chirurgia stereotassica nel topo mutato in *Mecp2*, si distribuiscono lungo le meningi, nello spazio subaracnoideo in prossimità del cervelletto e del tronco encefalico e mantengono un fenotipo tipico delle cellule indifferenziate. Per quanto riguarda il loro effetto terapeutico, gli animali trapiantati mostrano un evidente beneficio motorio e cognitivo.

Al fine di investigare il meccanismo d'azione delle NPC, sono state condotte analisi di RNA seq e le analisi bioinformatiche hanno evidenziato l'importanza della componente immunitaria nel loro effetto terapeutico, con un ruolo primario della citochina IFN. Con l'ipotesi che IFN possa rappresentare una possibile molecola coinvolta nell'azione terapeutica delle NPC, in questi mesi il nostro studio è focalizzato a dimostrarne il suo ruolo benefico nella RTT. ■

Il microbiota intestinale come target per nuove strategie terapeutiche per i disturbi dello sviluppo neurologico

Paola Tognini
Università di Pisa



Stanno emergendo nuovi legami tra il microbiota intestinale e il funzionamento del cervello. In particolare, le ultime ricerche suggeriscono che i segnali provenienti dai microbi intestinali siano coinvolti nello sviluppo neurale e nel comportamento. Inoltre, il microbiota intestinale sembra svolgere un ruolo importante in varie malattie neurologiche, tra cui autismo e disturbi del neurosviluppo.

Le mutazioni nel gene CDKL5 causano un disturbo dello sviluppo neurologico denominato Disturbo da Carezza di CDKL5 (CDD). I pazienti sono caratterizzati da un grave ritardo dello sviluppo globale che include encefalopatia epilettica ad esordio precoce, disabilità intellettiva e disabilità visiva. I pazienti con CDD mostrano una grave compromissione motoria, forte ipotonia, disturbi del sonno e stereotipie delle mani. Alcuni di questi sintomi sono condivisi con la Sindrome di Rett (RTT), un severo disturbo neurologico caratterizzato da mutazioni nel gene chiamato MeCP2. Al giorno d'oggi, non sono disponibili tratta-

menti per CDD o per RTT. Escludendo le crisi epilettiche spontanee, i modelli murini ricapitolano numerosi aspetti della patologia umana, inclusi diversi deficit comportamentali osservati nell'uomo come apprendimento alterato, ridotta socialità, disfunzione motoria, deficit visivo corticale e ansia. I pazienti affetti da CDD e da Sindrome di Rett soffrono spesso di problemi gastrointestinali e sono caratterizzati da una disregolazione immunitaria subclinica, probabilmente causata da difetti nei sistemi preposti a combattere le infiammazioni. Il motivo per cui si verifica questa disregolazione è ancora in gran parte sconosciuto. È interessante notare che i pazienti con RTT mostrano alterazioni nella composizione del microbiota intestinale, l'ecosistema di microrganismi che popolano il tratto gastrointestinale e vivono in simbiosi con il loro ospite. Studi recenti hanno messo in relazione alterazioni che si verificano a livello intestinale con alterazioni di tipo neurologico e comportamentale. Nella ricerca condotta in modelli animali, i segnali e i metaboliti del microbiota sono stati implicati nella regolazione di diversi processi neu-

rologici, come le risposte allo stress, l'ansia e i comportamenti emotivi e la funzione cognitiva.

Pertanto, poiché i pazienti affetti da CDD mostrano anomalie gastrointestinali, che in certe condizioni patologiche sono collegate ad alterazioni del microbiota intestinale, l'ipotesi centrale del nostro progetto è che i cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale possano contribuire alla severità delle alterazioni neurologiche osservate nella CDD. Nel nostro studio abbiamo studiato la composizione del microbiota in un modello murino di CDD a diverse età e abbiamo scoperto differenze nella composizione dei batteri intestinali e nella loro ricchezza rispetto ai topi normali, soprattutto nell'animale giovane. Inoltre, in base alle differenze osservate abbiamo trattato i topi affetti da CDKL5 con un probiotico caratterizzato da una miscela di lactobacilli e bifidobatteri, il quale ha leggermente migliorato certi aspetti del comportamento dei topi.

In futuro, vorremmo sfruttare i batteri del microbiota come nuovo biomarker non invasivo per seguire la progressione ed eventuali miglioramenti nella malattia. Inoltre, speriamo che manipolare il microbiota intestinale tramite specifici probiotici e supplementi dietetici possa diventare una nuova strategia atta a migliorare la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie. ■



Squilibrio del metabolismo dei glicosfingolipidi nella Sindrome di Rett come nuovo potenziale bersaglio terapeutico

Floriana Della Ragione
IGB CNR, Napoli



Da oltre vent'anni, l'attività di ricerca del laboratorio di Genomica Funzionale ed Epigenetica (Istituto di Genetica e Biofisica A. Buzzi-Traverso, CNR, Napoli), attualmente diretto dalla dot.ssa Floriana Della Ragione, è incentrata sullo studio dei meccanismi genetici ed epigenetici deregolati nella Sindrome di Rett (RTT, OMIM 312750).

La RTT è una patologia infantile rara ed estremamente invalidante che colpisce prevalentemente individui di sesso femminile, i cui sintomi includono disabilità motorie e sociali, caratteristiche autistiche, disabilità intellettiva e problemi respiratori. La RTT è causata principalmente da varianti patogenetiche nel gene *X-linked Methyl-CpG-binding Protein 2* (*MECP2*), che codifica un modulatore epigenetico chiave della trascrizione, cruciale per il corretto funzionamento del cervello.

Nonostante i numerosi sforzi effettuati dalla comunità scientifica negli ultimi decenni, ad oggi, il meccanismo patogenetico che sottende la Sindrome di Rett non è del tutto chiaro e non sono ancora disponibili cure efficaci. Alcuni studi pubblicati diversi anni fa hanno messo in evidenza, in cervello di pazienti RTT, alterazioni nei livelli di alcuni glicosfingolipidi (GSL), lipidi glicosilati con un ruolo chiave nel cervello, organo in cui i gangliosidi rappresentano i GSL più abbondanti. Tuttavia, tali dati, generati mediante metodologie a bassa risoluzione, sono ancora preliminari e controversi.

Difetti nel metabolismo dei GSL sono stati correlati a diverse patologie neurologiche, i cui sintomi includono epilessia, atrofia cerebrale e disabilità intellettive. Inoltre, pazienti con mutazioni nel gene *ST3GAL5*, codificante un enzima chiave per il metabolismo dei GSL, mostrano una sintomatologia simile alla RTT. Su tali basi, è ragionevole ipotizzare che la RTT possa essere caratterizzata da alterazioni del metabolismo dei GSL.

Qualche anno fa, grazie ad una collaborazione con il Prof. G D'Angelo (IBBC-CNR, Napoli ed EPFL, Losanna), abbiamo deciso di caratterizzare a fondo il metabolismo dei GSL in modelli ben noti della Sindrome di Rett, utilizzando metodologie ad altissima risoluzione e di nuova generazione, quali il *MALDI-Imaging Mass Spectrometry* (MALDI-IMS), che consente di studiare i livelli e la distribuzione di centinaia di metaboliti contemporaneamente in fettine di tessuto come il cervello. Questi studi sono stati effettuati su cervello di topi sintomatici maschi emizigoti *Mecp2*^{-y}. In particolare, le fettine di cervello sono state processate per generare spettri di massa, che sono stati, quindi, convertiti in immagini di massa, ciascuna delle quali corrisponde ad un lipide. La ricostruzione di tutte le immagini di massa ha consentito di ottenere delle "mappe lipidomiche" di cervelli di topi *Mecp2*^{-y} e topi di controllo (WT), in cui è possibile distinguere le differenti aree del cervello sulla base della sola composizione lipidica.

Un'ispezione dettagliata delle "mappe lipidomiche" ha rivelato che diverse centinaia di sfingolipidi mostrano un'abbondanza differente in cervelli di topi *Mecp2*^{-y} rispetto ai topi WT.

In particolare, troviamo un minore contenuto di alcuni gangliosidi ed una maggiore abbondanza di precursori di GSL, come la ceramide e di prodotti di vie metaboliche alterate a quella dei gangliosidi.

Successivamente, per comprendere se gli alterati livelli degli sfingolipidi osservati nei cervelli dei topi *Mecp2*^{-y} potessero dipendere da un'alterata regolazione dell'espressione di geni codificanti fattori coinvolti nel metabolismo dei GSL (glico-geni), abbiamo comparato l'espressione genica globale in ippocampo (regione del cervello funzionalmente implicata nella RTT) di topi maschi *Mecp2*^{-y} e topi WT. Tale esperimento ha evidenziato in topi mutanti un'alterata espressione di numerosi geni, molti

dei quali codificano i glico-geni. Abbiamo, inoltre, riscontrato un'espressione aumentata del gene *Auts2*, mutato in disordini dello spettro autistico e codificante una proteina coinvolta nel metabolismo dei GSL, e del gene *Cert1*, che codifica il trasportatore della ceramide. Abbiamo anche dimostrato che la proteina MeCP2, in condizioni fisiologiche, si lega sulla regione di regolazione dell'espressione di tali geni. Nel loro insieme, tali dati suggeriscono che MeCP2 possa regolare il metabolismo dei GSL attraverso la regolazione diretta dell'espressione dei glico-geni.

Esperimenti attualmente in corso indicano che il metabolismo dei GSL è alterato anche nel cervello di topi femmine eterozigoti *Mecp2*^{-y} che, sebbene mostrino una sintomatologia più lieve dei topi maschi, sono geneticamente più simili alle pazienti RTT.

Abbiamo, successivamente, messo in luce uno sbilanciamento del metabolismo dei GSL anche in neuroni ottenuti dal differenziamento di cellule staminali embrionali di topo, portatrici di due delle mutazioni più frequenti nella Sindrome di Rett, T158M e R306C, evidenziando alterazioni nei livelli di alcuni gangliosidi e nell'espressione di numerosi glico-geni, sebbene a differenti livelli nelle due linee cellulari mutanti.

Infine, grazie ad una fruttuosa collaborazione con la dott. Silvia Russo (Istituto Auxologico di Milano), stiamo caratterizzando le disfunzioni del metabolismo dei GSL in un sistema cellulare ancora più vicino alle pazienti, rappresentato dai neuroni ottenuti dal differenziamento di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) ottenute, a loro volta, dalla riprogrammazione di cellule del sangue periferico di due pazienti femmine portatrici delle mutazioni R255X e R133C, e di un paziente maschio portatore della mutazione G252Rfs7ter. I primi risultati ottenuti indicano un'alterata espressione di numerosi glico-geni ed una maggiore espressione di *CERT1* e *AUTS2*, anche se tali alterazioni variano a seconda del tipo di mutazione. Attualmente stiamo ottimizzando le condizioni per analizzare il contenuto dei gangliosidi in tali cellule.

In sintesi, gli studi condotti finora indicano che i livelli di numerosi GSL e

l'espressione di numerosi glico-geni sono alterati in cervello di topi modello della Sindrome di Rett. I nostri dati, suggeriscono, inoltre che MeCP2 possa regolare in modo diretto l'espressione dei glico-geni. Abbiamo, inoltre, dimostrato che mutazioni comuni nelle pazienti RTT causano uno sbilanciamento del metabolismo dei GSL sia in un contesto neuronale murino che umano. Le disfunzioni della proteina MeCP2 sembrano, quindi, essere responsabili delle alterazioni del metabolismo dei GSL attraverso un'alterata espressione dei glico-geni e questo potrebbe ragionevolmente contribuire alla patogenesi della RTT. Sulla base di tale ipotesi, pensiamo che lo sbilanciamento del metabolismo dei GSL possa rappresentare un nuovo bersaglio per lo sviluppo di strategie terapeutiche per la Sindrome di Rett. Abbiamo, quindi, deciso di sviluppare dei trattamenti farmacologici con analoghi della sfingosina, che rappresenta un componente strutturale degli sfingolipidi. A tale scopo, abbiamo focalizzato l'attenzione su Fingolimod, Ozanimod e Siponimod, tre farmaci già approvati dalla FDA e dall'EMA per il trattamento della scler-

rosi multipla, e questo rende il nostro approccio un riposizionamento del farmaco. Il Fingolimod è un analogo della sfingosina di prima generazione che mitiga i difetti cognitivi in altre patologie, promuove la sintesi dei gangliosidi in topi modello della corea di Huntington, ed attenua il fenotipo RTT-like in topi; tuttavia non è ancora noto se i suoi effetti benefici siano mediati dalla modulazione del metabolismo dei GSL. L'Ozanimod ed il Siponimod sono analoghi della sfingosina di nuova generazione, che potrebbero agire attraverso differenti meccanismi. Tuttavia, non è nota la loro capacità di modulare il metabolismo dei GSL ed il loro effetto sul fenotipo RTT-like non è mai stato studiato. Inoltre, questi ultimi due farmaci presentano una maggiore selettività per i recettori della sfingosina. I primi trattamenti da noi effettuati con il Fingolimod in topi maschi pre-sintomatici $Mecp2^{-Y}$, hanno mostrato che il farmaco prolunga significativamente la durata della vita, riduce la sintomatologia RTT e preserva gli animali dalla perdita di peso corporeo. Attualmente stiamo valutando l'effetto benefico del far-

maco sulla correzione dei difetti del metabolismo dei GSL.

Prossimamente, effettueremo i trattamenti con Fingolimod, Ozanimod e Siponimod anche sui topi femmine eterozigoti $Mecp2^{+/Y}$, ed analizzeremo la capacità dei farmaci di recuperare il fenotipo RTT-like e correggere i difetti del metabolismo dei GSL. Caratterizzeremo, inoltre, a fondo i difetti del metabolismo dei GSL in neuroni derivati da iPSC ottenute da pazienti RTT e testeremo su tali cellule la capacità degli analoghi della sfingosina di correggere i difetti del metabolismo dei GSL e recuperare le alterazioni morfologiche.

Ci prefiggiamo, inoltre, di studiare il metabolismo dei GSL anche in topi $Mecp2^{+/Y}$ pre-sintomatici, al fine di identificare eventuali bio-marcatore precoci della malattia e comprendere se le alterazioni del metabolismo dei GSL sono una causa o un effetto dell'inasprimento del fenotipo patologico.

I risultati che otterremo, speriamo, potranno offrire nuove prospettive per l'ottimizzazione di nuovi protocolli terapeutici per le pazienti RTT. ■

Neuroni derivati da cellule staminali pluripotenti indotte che esprimono varianti hot-spot del gene MECP2 rappresentative di quadri clinici di varia gravità

a cura di Silvia Russo, Laboratorio di Ricerche Sperimentali di Citogenetica Medica e Genetica Molecolare, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano



La forma classica della Sindrome di Rett è causata principalmente dalla presenza di varianti patogenetiche nel gene MECP2, un gene localizzato sul cromosoma X che produce una proteina molto abbondante nei neuroni del cervello. Le varianti descritte nel gene MECP2 sono più di 500, ma tra queste, otto sono particolarmente frequenti (hot-spot) determinando da sole la comparsa della malattia nel 60% delle bambine con Sindrome di Rett (RTT). Le hot-spot sono rappresentative di uno spettro clinico molto eterogeneo, da grave/moderato (p.Arg106Trp, p.Arg168*, p.Arg255*, p.Thr158Met,

p.Arg270*) a più lieve (p.Arg133Cys, p.Arg294*, p.Arg306Cys).

Negli ultimi dieci anni la ricerca sulla RTT si è avvalsa della possibilità di generare, a partire dai fibroblasti delle pazienti, cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs), ossia cellule simili alle cellule staminali, che possono successivamente essere indotte differenziarsi in quasi qualunque tipo cellulare. Si vengono a creare modelli cellulari in vitro paziente-specifici di grande utilità, sia per comprendere la malattia, sia per lo studio di nuove terapie. Tuttavia, sono ancora pochissimi i modelli neuronali derivati da iPSCs ottenuti da ragazze RTT con varianti hot-spot e da individui maschi con varianti nel

gene MECP2 riportati in letteratura.

Presso il laboratorio dell'Istituto Auxologico, avvalendosi della collaborazione con AIRETT e con i clinici dell'ospedale San Paolo, che seguono un'ampia casistica di pazienti RTT, abbiamo provato a colmare questo vuoto, focalizzandoci sulle varianti p.Arg168*, p.Arg133* e p.Arg255*. La scelta è derivata dal fatto che per tali varianti, all'avvio del progetto, non vi erano studi su neuroni derivati da iPSCs. La generazione delle iPSCs è stata eseguita, non da una biopsia di fibroblasti, ma da un semplice prelievo di sangue, da cui è stato isolato l'anello di linfociti. Dobbiamo fare una premessa: il cromosoma X nelle persone di sesso femminile è presente in duplice copia, ma, per un meccanismo chiamato inattivazione del cromosoma X, in ogni cellula solo una copia è funzionante. Per questa ragione, nelle bimbe RTT il 50% ca delle cellule è atteso produrre la proteina MeCP2 funzionante, e la restante metà la proteina MeCP2 difettosa oppure nessuna proteina. Grazie a tale meccanismo, è pos-

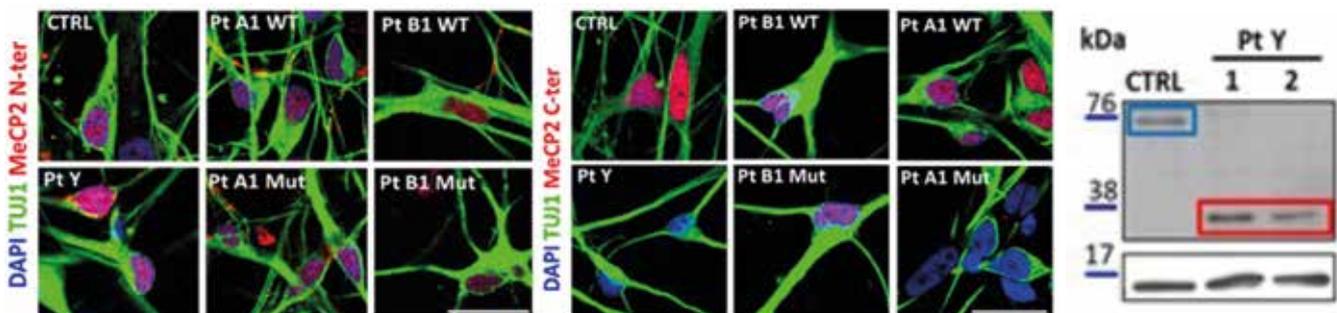


Figura 1

sibile ottenere sia cloni iPSCs sani definiti "controlli isogenici", sia cloni iPSCs che esprimono la mutazione. Si possono così valutare le differenze morfologiche e funzionali nei neuroni con e senza il difetto genetico. A tal proposito sono state reclutate 3 bambine portatrici della variante p.Arg168*, 6 con la variante p.Arg255* e 3 con la variante p.Arg133Cys; inoltre abbiamo inserito nello studio un piccolo paziente maschio, purtroppo deceduto a 16 mesi, con la mutazione p.Gly252Argfs*7, molto simile alla variante p.Arg255*. La valutazione dell'inattivazione del cromosoma X ha subito evidenziato uno sbilanciamento a favore dell'allele normale, nelle 2 bambine con la variante p.Arg168* e in 4/6 con la p.Arg255, suggerendo l'ipotesi che nel sangue delle pazienti con le varianti più severe fosse espresso solo l'allele sano, per una sorta di meccanismo di protezione. Una rivalutazione clinica delle nostre pazienti (effettuata dalle dott.sse A. Vignoli ed A. Peron) ha confermato la corrispondenza tra la severità delle varianti e il loro punteggio CSS (scala clinica di severità per la Rett).

Il confronto tra i neuroni ottenuti dalle diverse varianti è stato eseguito sia in neuroni giovani ai primi stadi del differenziamento, valutando parametri morfologici, sia in neuroni maturi dove in collaborazione con il prof Tommaso Pizzorusso (CNR-Pisa) e il suo team sono state eseguite le registrazioni di elettrofisiologia. Abbiamo eseguito numerosi confronti: a) ove possibile in ogni paziente RTT, il clone derivato dalla mutazione con quello derivato dall'allele normale, b) le pazienti RTT con l'insieme dei controlli normali, derivati da individui sani e c) questi ultimi con i controlli isogenici derivati dalle bambine Rett. Il clone derivato dal maschio RTT non poteva avere un controllo isogenico, avendo un solo cromosoma X,

ma è stato inserito nei confronti con la popolazione di neuroni sani e con le pazienti. A nostra conoscenza, uno studio delle alterazioni morfologiche ad uno stadio così precoce non era ancora stato riportato. Si è confermata la ridotta complessità morfologica già descritta a stadi più tardivi; tuttavia, la riduzione della lunghezza dei neuroni e della dimensione del nucleo, a questo stadio precoce è stata confermata solo per le varianti p.Arg255* e p.Gly252Argfs*7. Per questi ultimi parametri, i neuroni derivati dalle pazienti con p.Arg133Cys presentavano minori differenze rispetto ai controlli e non li presentavano rispetto al proprio controllo isogenico sano, evidenziando come il difetto morfologico insorga più precocemente nelle varianti più severe di MeCP2 e possa essere un robusto biomarcatore per distinguere la severità delle varianti stesse.

Nei neuroni a 100 giorni delle stesse pazienti abbiamo verificato, sia con immunofluorescenza che con Western blot, la presenza della proteina alterata nelle varianti troncanti p.Arg255* e p.Gly252Argfs*7. L'uso del doppio anticorpo N-ter e C-ter ci mostra (vedi figura in alto) come in queste cellule la proteina sia effettivamente più corta, ma non degradata e si localizzi comunque all'interno del nucleo, anche se la mutazione avviene proprio all'interno del segnale di localizzazione nucleare. Nell'ipotesi di un trattamento epigenetico, che riattivi il cromosoma X, lo studio della proteina potrebbe permettere per tali mutazioni di verificare, anche se non quantitativamente, la comparsa della proteina normale. (Figura 1)

La presenza della proteina MeCP2 all'interno del nucleo è evidenziata dal colore rosso dell'anticorpo, che rimane blu se l'anticorpo non è presente. Usando un anticorpo che si lega alla parte iniziale ed uno

che si lega alla parte terminale della proteina MeCP2, abbiamo potuto dimostrare che la proteina troncata p.Arg255* (espresso dai cloni PtA1mut) è effettivamente presente nel nucleo ed è priva della parte terminale (nucleo blu). PtY= neuroni derivati dal paziente maschio, 1 e 2 sono due diversi cloni.

PtA1-wt/mut= neuroni derivati dalla paziente con variante p.Arg255* rispettivamente senza/con mutazione PtB1-wt/mut= neuroni derivati dalla paziente con variante p.Arg133Cys rispettivamente senza/con mutazione A 120 giorni, quando i nostri neuroni dovrebbero essere maturi e funzionali, sono state eseguite registrazioni con metodo patch-clamp per valutare le proprietà biofisiche della cellula, le correnti a voltaggio ionico ed il profilo di spiking nei neuroni che esprimono il difetto genetico rispetto ai corrispondenti isogenici sani della stessa paziente e rispetto ai controlli sani. I neuroni RTT hanno evidenziato una percentuale molto minore di cellule capaci di generare spiking maturi, una capacità cellulare e resistenza di membrana alterate, con una più grave compromissione nelle cellule derivate dal maschio RTT e nelle pazienti con variante p.Arg255*.

Il nostro lavoro, ora sottoposto ad una rivista scientifica, dimostra come il modello cellulare in vitro possa rispecchiare la severità clinica della malattia ed essere un utile supporto alla studio di farmaci per studi traslazionali.

Hanno lavorato a questo progetto oltre a me e alle persone già citate nel testo Sara Peregò, Valentina Alari, Gianluca Pietra, Andrea Lamperti, Alessandro Vimercati, Nicole Camporeale, Maria Garzo, Francesca Cogliatti, Donatella Milani e Lidia Larizza. ■

Ruoli fisiopatologici di ripetizioni aminoacidiche nella proteina MeCP2

Ferdinando Fiumara
Dipartimento di Neuroscienze 'Rita Levi Montalcini', Università degli Studi di Torino



La sindrome di Rett (RTT) e i disturbi correlati sono causati da mutazioni che interessano il gene che codifica per la proteina MeCP2. Questa proteina, che è in grado di legare il DNA nel nucleo, è prodotta in due forme, una delle quali è più abbondante nel cervello e viene detta forma 'E1'.

Questa forma della proteina contiene una porzione iniziale ('N-terminale') relativamente poco studiata. Osservazioni nella letteratura scientifica mostrano che alcune mutazioni genetiche che cadono in questo 'dominio N-terminale' possono causare la Sindrome di Rett o altre patologie con alterazioni neurocognitive.

Domini simili sono presenti in altre proteine presenti nei neuroni del sistema nervoso. Queste regioni proteiche sono in grado di svolgere delle funzioni fisiologiche in queste proteine. Ad esempio, esse possono favorire l'interazione delle proteine

che le contengono con altre proteine e possono regolarne la funzione. Sono note anche malattie genetiche in cui mutazioni di questi domini proteici possono causare malattie del sistema nervoso.

Il nostro laboratorio si occupa, da più di un decennio, dello studio di questi domini proteici nella funzione e disfunzione del sistema nervoso legata ad alcune malattie genetiche.

Nell'ambito della Sindrome di Rett, il nostro lavoro di ricerca sperimentale, in corso presso il Dipartimento di Neuroscienze 'Rita Levi Montalcini' dell'Università degli Studi di Torino, in collaborazione con il laboratorio del Prof. Maurizio Giustetto e finanziato dalla *International Rett Syndrome Foundation* (IRSF), si focalizza sullo studio della struttura, e ruolo funzionale e disfunzionale del dominio N-terminale della proteina MeCP2-E1.

In particolare, il progetto si occupa di definire la conformazione tridimensionale di questa parte della protei-

na MeCP2 e di comprendere come questa possa aiutare la singola proteina MeCP2 a formare complessi molecolari con altre copie della stessa proteina oppure a interagire con altre proteine. Infatti, MeCP2 interagisce con molte altre proteine che sono dei partner funzionali nel nucleo dei neuroni. Queste interazioni sono alla base del funzionamento della proteina e comprenderne la base strutturale è di estrema importanza anche per definire meglio i meccanismi della Sindrome di Rett.

Inoltre, un aspetto fondamentale del progetto è quello di comprendere come mutazioni genetiche che alterano la sequenza degli aminoacidi in questo tratto iniziale della proteina possono portare alla Sindrome di Rett o a sindromi correlate. In particolare, stiamo cercando di comprendere come queste mutazioni alterino la struttura di MeCP2-E1 e la sua capacità di formare complessi molecolari e di interagire con altre proteine.

I risultati di questa ricerca sugli aspetti fondamentali della struttura e della funzione/disfunzione della forma E1 della proteina MeCP2 potranno fornire indicazioni utili per lo sviluppo in futuro di nuovi approcci terapeutici. ■



Sessione Parallela/ Parallel Session

Nuove tecnologie: dalla ricerca all'applicazione/New Technologies: From Research to Application

La tecnologia al servizio della riabilitazione. I fondamenti teoretici e le nuove vie

Tindara Capri¹ e Samantha Giannatiempo²¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina² Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona

L'uso delle nuove tecnologie nella riabilitazione dei disturbi del neurosviluppo (NDD) ha guadagnato un crescente interesse negli ultimi decenni. Diversi nuovi approcci riabilitativi sono stati proposti, quali la realtà virtuale, la realtà aumentata, serious games e stimolazione cerebrale non invasiva. Studi presenti in letteratura hanno mostrato che i soggetti con NDD possono trarre vantaggio in termini clinici quando inseriti in programmi di trattamento combinati con i training tradizionali e la tecnologia. In particolare, è stato dimostrato che le terapie basate sulla tecnologia possono aiutare a migliorare le capacità cognitive, motorie e comportamentali. Tenuto conto anche dell'attuale scenario pandemico, gli strumenti tecnologici a distanza come la teleriabilitazione si sono rivelati molto utili al fine di erogare servizi di trattamento anche in contesti non tradizionali con risultati soddisfacenti. Tuttavia, è bene sottolineare che gli interventi tecnologici non escludono i tradizionali programmi di riabilitazione. Pertanto, la prospettiva metodologica e scientifica attuale è quella che le nuove tecnologie possono essere strumenti integrativi che possono massimizzare gli effetti degli interventi tradizionali.

Nonostante il potenziale di questi interventi tecnologici nel migliorare diverse abilità dei soggetti con NDD, è essenziale considerare che queste tecnologie sono soggette ad alcune limitazioni. In particolare, presentano caratteristiche di progettazione comuni, ma i soggetti con NDD mostrano un quadro clinico eterogeneo, anche se affetti dalla stessa sindrome. Pertanto, sono necessari studi che usano i trattamenti riabilitativi tradizionali combinati con le nuove tecnologie in specifiche popolazioni cliniche al fine di individuare il proto-

collo di trattamento più funzionale.

Alla luce di quanto finora premesso, è di grande importanza svolgere ricerche volte a spiegare:

1. Quali sono i punti di forza e di debolezza delle nuove tecnologie applicate alla riabilitazione nella Sindrome di Rett;
2. Se la correlazione genotipo/fenotipo può influenzare gli effetti degli interventi tecnologici;
3. Quali sono le caratteristiche dei programmi di trattamento riabilitativo tecnologico più efficaci.

Per rispondere ai quesiti suddetti, AIRETT ha condotto e sta conducendo diversi progetti di ricerca su tre aree scientifiche. Il primo filone di ricerca si focalizza sull'obiettivo di creare nuove opportunità di integrazione e apprendimento in contesto scolastico attraverso:

1. il software AMELIE e il suo utilizzo non solo per la comunicazione ma anche per il potenziamento cognitivo;
2. l'utilizzo di uno strumento chiamato CLICK4ALL all'interno di un proget-

to che ha previsto la messa in atto di un percorso di potenziamento cognitivo e motorio svolto in contesto scolastico sotto la supervisione delle professioniste di AIRETT.

Il secondo filone di ricerca si pone l'obiettivo di esaminare nuove prospettive riabilitative attraverso l'utilizzo della realtà virtuale per apprendere, i progetti in atto sono i seguenti:

1. La fiaba interattiva per aumentare attenzione, memoria e partecipazione nei percorsi di apprendimento;
2. L'utilizzo della realtà virtuale in ambito riabilitativo per poter non solo mostrare come le bambine possano interagire a livello motorio in questo ambiente ma anche come questa possa aumentare l'iniziativa motoria;
3. L'utilizzo dello strumento GRAIL per poter implementare il cammino.

Il terzo filone di ricerca riguarda l'applicazione della teleriabilitazione al fine di potenziare le abilità motore delle bimbe e ragazze con Sindrome di Rett.

I progetti sono in fase di implementazione. Alcuni studi pilota nell'ambito dei progetti suddetti hanno già evidenziato risultati significativi che giustificano e indirizzano lo svolgimento di futuri studi con campioni di partecipanti più ampi. ■



Amelie: oltre la comunicazione. Presentazione del potenziamento cognitivo e del monitoraggio a distanza

Lia Zocca
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona



Amelie nasce al termine di un importante progetto di Airett iniziato nel 2015 chiamato "Aiutiamo le bimbe dagli occhi belli", nel quale i terapisti di AIRETT hanno potuto valutare i benefici che l'utilizzo di un puntatore oculare, in questo caso Tobi Dynavox l15, poteva avere sulla qualità degli apprendimenti scolastici, sulle relazioni sociali e sulla comunicazione di bisogni, scelte e preferenze in bambine e ragazze con Sindrome di Rett. I risultati sono stati molto positivi e ci hanno permesso di mettere in evidenza i punti di forza e le criticità della strumentazione utilizzata, in termini di facilità di utilizzo, costo, portabilità, specificità per la Sindrome di Rett.

Da quanto appreso durante questo progetto, Airett ha deciso di intraprendere una nuova sfida: creare un software con un sistema di puntamento oculare costruito CON le bambine e le famiglie e dunque personalizzato e adattato alla nostra realtà.

Questo software è completo con giochi, comunicazione, apprendimento e monitoraggio sistematico dei dati e possiede un'interfaccia semplice, pulita, ordinata che ne consente un utilizzo facile ed immediato sia per il paziente che per i caregivers.

AMELIE è composta da tre parti:

1. un computer con installato il software di Amelie
2. un puntatore oculare
3. uno smart phone con installata l'app di Amelie

Nell'app troviamo diverse sezioni. Nella prima sezione troviamo i giochi, pensati e ideati per essere propedeutici alla comunicazione tramite eye-tracker perché oltre a favorire un condizionamento positivo allo strumento, aumentano le abilità di esplorazione visiva dello schermo e inseguimento del target oltre che il tempo di fissazione.

La grande innovazione di Amelie riguarda la sezione comunicatore dove è possibile creare card immagini, card testo, card video e flussi di comunicazione in modo molto rapido

direttamente dal nostro telefono facendo foto o video in tempo reale o scegliendole dalla galleria del proprio cellulare.

Amelie è dotata anche di una sezione di calibrazione, la quale avviene mentre la bambina guarda video e materiale per lei motivanti e di una sezione di sincronizzazione che permette ai diversi caregiver, che con la loro utenza lavorano con la bambina, di condividere il materiale creato ottimizzando così i tempi e favorendo una presa in carico globale e sinergica.

La novità di quest'anno è l'implementazione della sezione di potenziamento cognitivo.

I sistemi di comunicazione in commercio infatti presentano software solo di comunicazione e gioco e non di apprendimento.

AIREtt ha deciso di implementare questa sezione che propone un percorso di apprendimento strutturato alla luce di precedenti studi longitudinali eseguiti dagli specialisti che hanno dimostrato come sessioni di potenziamento cognitivo mirate e ad elevata frequenza (almeno 3 volte a settimana per almeno 30 minuti) portino un miglioramento nell'attenzione e nell'apprendimento di concetti oltre che nel numero dei comportamenti di scelta.

Il potenziamento cognitivo si compone di due macroaree: la prima riguarda l'area neuropsicologica e i concetti cognitivi di base e la seconda i concetti cognitivi avanzati.

La prima macroarea comprende numerosi temi dall'apprendimento dei colori e delle forme ai concetti temporali del prima e il dopo ad esercizi di categorizzazione. Ciascun tema contiene un determinato numero di target, ad esempio per quanto riguarda i colori, i target di apprendimento sono i colori primari più il bianco il nero e il rosa. Ciascun target ad esempio "verde" si compone di un certo numero di esercizi, in questo caso 8 esercizi. Ciascuno di questi esercizi si compone di 3 scelte consecutive binarie quindi tra target e distrattore. Questi esercizi

vengono presentati automaticamente alla bambina in ordine di complessità crescente con distrattori man mano più complessi e si concludono con un esercizio di discriminazione in cui il target da apprendere viene messo in discriminazione con i target della stessa categoria precedentemente appresi. Per avanzare di livello, ossia per progredire ad esercizi e temi via via più complessi, la bambina deve rispondere correttamente a 3 scelte consecutive durante 3 sessioni consecutive. Per quanto riguarda il numero di esercizi da poter proporre, il software consente di lavorare e svolgere esercizi contemporaneamente su più temi ad es. colori, forme e oggetti comuni ma è possibile svolgere un solo esercizio al giorno per ciascun tema.

Come terapisti suggeriamo a caregiver e insegnanti di variare il materiale per l'apprendimento per favorire il più possibile la generalizzazione del concetto. Rimanendo sui colori questi sono alcune possibili attività che suggeriamo: possiamo utilizzare la sezione comunicazione creando esercizi specifici, disegnare e sperimentare i diversi colori, identificare oggetti concreti o immagini di oggetti di un determinato colore ed inoltre stanno diventando più frequenti anche giochi fruibili con il puntatore oculare che possono divertire le bambine e allo stesso tempo rinforzare i concetti su cui si sta lavorando.

La seconda macroarea riguarda ambiti di apprendimento appunto più complessi come l'apprendimento della lettoscrittura e dei numeri. Il funzionamento è analogo a quello dell'area dei concetti cognitivi di base. Ogni tema è diviso in target e ogni target ha un certo numero di esercizi. Anche la progressione di esercizio in esercizio è analogo alla prima macroarea.

AIRETT, come in ogni progetto, unisce la parte di riabilitazione alla parte di ricerca, perché è quest'ultima che fornisce le evidenze necessarie per pensare, proporre e strutturare nuovi progetti. Per questo è stata creata una piattaforma online nella quale saranno registrati i dati relativi al numero di sessioni di comunicazione e di apprendimento effettuati.

Per quanto riguarda l'area della comunicazione potremo osservare la tipologia di scelte, i movimenti oculari della bambina e la durata della sessione comunicativa. Nella parte di potenziamento verranno registrati i traguardi raggiunti, la percentuale di

scelte corrette e la velocità media di scelta. Tali dati saranno poi consultabili dai terapisti Airett, per seguire la bambina durante le varie supervisioni. Gli specialisti avranno, inoltre, la possibilità di effettuare dei download dei dati in modo completamente

anonimo per fini di monitoraggio e ricerca.

Per i soci Airett, una volta ottenuta la strumentazione necessaria, sarà possibile partecipare al progetto Amelie. Ai partecipanti verrà fornita assistenza tecnica, 2 formazioni in

piccolo gruppo sull'utilizzo teorico e pratico di Amelie e 4 incontri individuali per impostare un percorso di CAA individualizzato e mirato sulle capacità e risorse della bambina, più successivi incontri di monitoraggio per valutarne gli sviluppi. ■

Risultati longitudinali del progetto: "Tutti per uno, uno per tutti: integrazione scolastica in un CLICK (4all)"

Martina Semino
Centro AIRett e Centro di Apprendimento e Ricerca Tice



Gli studi in letteratura sulla Sindrome di Rett dimostrano l'efficacia della riabilitazione eseguita attraverso l'allenamento strutturato del potenziamento cognitivo e motorio; questi interventi, tuttavia, nella totalità degli studi, sono eseguiti in rapporto 1:1, adulto e paziente con Sindrome di Rett (Lancioni et al., 2014, 2018; Stasolla et al., 2018, 2015; Stasolla & Caffò, 2013; Vessoyan, Steckle, Easton et al., 2018; Diana, Dansart, Micale et al., 2019; Fabio, Giannatiempo, Semino, et al., Capri., 2021).

Nessuna ricerca in letteratura ha studiato il livello di interazione sociale dei pazienti con Sindrome di Rett con i coetanei, e come questo possa influenzare non solo il miglioramento motorio e cognitivo, ma anche gli aspetti emotivi e sociali, in ambito scolastico.

In relazione all'inclusione dei disabili nelle scuole, come evidenziato dalla letteratura, la tecnologia è uno strumento di accessibilità per queste persone sia in ambito scolastico che lavorativo: non solo pratico ma anche sociale (Gao & Li, 2016; Zhang et al., 2017; Maclaren et al., 2017). Lo strumento tecnologico aumenta la motivazione per l'apprendimento e l'interazione sia nella persona disabile che normotipica.

In relazione a questo punto, la tecnologia è una chiave essenziale per l'integrazione; la tecnologia digitale è stata descritta come un facilitatore per l'inclusione sociale, perché consente la fornitura di servizi in tempo reale che possono consentire agli individui di apprendere, lavorare, viaggiare, socializzare, fare acquisti e integrare con la comunità senza essere

soggetti a barriere fisiche (Manzoor & Vimarlund, 2018).

Nella disabilità complessa, quando c'è la difficoltà di svolgere un compito motorio e/o cognitivo, è necessario trovare un modo che permetta al bambino di svolgere un'attività/gioco nel modo più autonomo (Maclaren et al., 2017).

Per questo motivo, l'obiettivo principale del presente studio è stato quello di dimostrare come l'uso di uno strumento low-tech (Click4all) inserito in un percorso di potenziamento cognitivo e motorio, nell'ambiente scolastico, determini un incremento dell'inclusione sociale e dell'interazione sociale dei pazienti con Sindrome di Rett con i compagni di classe.

Lo strumento tecnologico scelto è stato il Click4all; Click4all nasce nel 2013 dalle esperienze maturate da ASPHI nel campo dell'accessibilità digitale per bambini, adolescenti e adulti con disabilità motorie e cognitive complesse. Click4all è un kit di auto-costruzione ed è configurato come interfaccia per sensori ed è classificato nel Portale SIVA degli Aiuti. Tale strumento è stato scelto poiché possiede una serie di caratteristiche che indicano la sua adattabilità ad una patologia complessa come la Sindrome di Rett, ad un ambiente caotico e movimentato come la scuola e per gli operatori sanitari non specializzati nella riabilitazione e presenti nell'ambiente scolastico, come compagni di classe e insegnanti. Quindi Click4all è stato scelto per il basso costo, la facilità di utilizzo e personalizzazione delle attività e la stimolazione multisensoriale che esso permette.

Hanno partecipato al progetto 25 pazienti con diagnosi di RTT, dai 5 ai 38 anni. I partecipanti sono stati abbinati

per età, livello di gravità della malattia e livello di capacità funzionale e assegnati casualmente a due gruppi: il gruppo sperimentale (SG) ha ricevuto il trattamento con click4all e il gruppo di controllo (CG) ha ricevuto il trattamento tradizionale senza l'uso di click4all.

Questo studio ha impiegato un disegno sperimentale ABABABA, dove nella fase A iniziale e finale venivano valutati gli aspetti motori e globali delle pazienti, nelle fasi A intermedie sono stati analizzati specifici parametri (a, Numero di episodi di interazione sociale; b, punteggio di performance negli esercizi della motricità fine; c, punteggio performance nell'area di autonomia scolastica; d, punteggio di performance nell'area cognitiva di base) e nelle tre fasi B, tutti i partecipanti hanno ricevuto 30 minuti di riabilitazione motoria e cognitiva per 3 giorni alla settimana in un periodo di 6 mesi a scuola in un laboratorio in un piccolo gruppo con i compagni di classe. Il gruppo sperimentale ha ricevuto il training utilizzando lo strumento click4all, mentre il gruppo di controllo ha ricevuto il training cognitivo e motorio in modalità tradizionale.

I risultati hanno confermato, dopo un periodo di due anni, un aumento dell'apprendimento per i pazienti con Sindrome di Rett, come previsto dalla letteratura, in entrambi i gruppi, ma più marcato e rapido nel gruppo sperimentale, e soprattutto l'aspetto estremamente saliente è stato ottenuto riguardo la differenza nell'aumento dell'interazione sociale del gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo: i dati mostrano che la conoscenza dei compagni di classe della paziente Rett e gli scambi sociali tra loro e il paziente sono notevolmente aumentati; in particolare i risultati indicano che i compagni di classe ricercavano maggiormente la compagna con Sindrome di Rett attraverso il contatto fisico, il contatto visivo e il sorriso e, nel corso di 2 anni, hanno anche imparato a conoscerla meglio, comprendendo le preferenze, le modalità di comunicazione e movimento. ■

Il ruolo della fiaba interattiva nell'aumentare attenzione, memoria e apprendimento nella Sindrome di Rett

Rosa Angela Fabio¹, Samanthe Giannatiempo²

¹ Università degli studi di Messina

² Centro AIRC e Centro di Apprendimento e Ricerca Tice



PREMESSA TEORICA E SCIENTIFICA

Sono diversi gli strumenti educativi che possono essere utilizzati per aumentare i fattori motivazionali, le capacità comunicative e migliorare le abilità motorie e di apprendimento delle bambine. Kuciapiński sostiene che le fiabe possono essere usate sia per fronteggiare difficoltà o eventi stressanti, sia per sviluppare ed incoraggiare il senso creativo. Diverse ricerche si sono occupate della valenza psicologica delle fiabe e degli effetti terapeutici che possono avere sulle menti dei bambini.

La fiaba "interattiva" permette invece al bambino di interpretare direttamente personaggi e contenuti della storia in modo diretto, spontaneo, giocoso, corale di "giocare al fazzoletto finto che..", mettendosi nei panni di un personaggio e poi di un altro e diventando protagonisti con la voce, il corpo e le emozioni. Una delle applicazioni possibili della fiaba interattiva è quella del *Sirious Game*, un gioco che non ha solo scopo di intrattenimento ma può contenere elementi educativi ponendo l'utente di fronte alla possibilità di scegliere cosa far fare al protagonista selezionando fra le alternative proposte. L'opportunità di fare delle scelte è importante per migliorare la qualità di vita e aumentare il senso di controllo per persone con disturbo neurologico dello sviluppo. Diversi studi hanno dimostrato come le persone con disabilità cognitiva manifestino chiare preferenze di scelta e pertanto questo si traduce in un aumento del comportamento appropriato richiesto, (Lancioni et al., 1996; Cannella, O'Reilly, & Lancioni, 2005; Fabio, Gangemi, Capri, Bud-den, & Falzone, 2018). Come è stato

evidenziato dalla letteratura scientifica (Fabio, Giannatiempo, Capri, 2019; Fabio, Oliva, Murdaca, 2011), le bambine affette da RTT focalizzano principalmente l'attenzione sul volto delle persone con le quali interagiscono (Djukic, Rose, Jankowski, Feldman, 2014) e per tale ragione, presumibilmente, potranno essere attratte dai volti dei protagonisti della fiaba interattiva, con i quali potranno interagire durante la fiaba.

STUDIO SPERIMENTALE

Obiettivo di questo lavoro è:

- valutare se l'uso della fiaba interattiva può aiutare i soggetti con Sindrome di Rett nella motivazione all'apprendimento, sia in contesto di training sia nella vita di tutti i giorni.

La logica sottostante è che agendo sulla motivazione, si possa migliorare la predisposizione all'apprendimento e di conseguenza la qualità della vita dei soggetti con RTT. La significatività di questo studio è quindi legata alla connessione fra: a) aumento della motivazione e miglioramento della qualità di vita nei soggetti con RTT e b) la necessità di scegliere tecnologie specifiche per velocizzare il processo di apprendimento. Uno dei modi per dimostrare questa connessione è correlare i risultati dei differenti parametri che misurano l'apprendimento e la qualità di vita.

Lo studio prevede 40 partecipanti con RTT che provengono da diverse regioni d'Italia, selezionate fra le famiglie iscritte ad AIRETT (Associazione Italiana Rett) con età compresa fra i 4 e i 30 anni.

Per il training e per la raccolta dati le bambine utilizzeranno un sistema di puntamento oculare Tobii Serie-I. Questo strumento registra i movimenti oculari come la posizione e

la durata delle fissazioni (quando gli occhi si fermano su un oggetto di interesse) e i movimenti saccadici (rapidi movimenti fra le fissazioni). I partecipanti saranno collocati ad una distanza di circa 30cm dallo schermo e un sistema di raggi ad infrarossi registrerà i movimenti oculari delle bambine.

La fiaba interattiva verrà presentata direttamente su questo sistema e sarà specificatamente pensata per la riabilitazione delle bambine con Sindrome di Rett come uno strumento di apprendimento, di svago e di valutazione dei bisogni primari e secondari, al fine di permetterne l'interiorizzazione, l'elaborazione e l'espressione.

- L'indice di tollerabilità sarà codificato attraverso l'osservazione di risposte comportamentali dei partecipanti all'esposizione alla fiaba interattiva tramite la presenza o l'assenza di determinati parametri: direzione dello sguardo, espressioni facciali (disgusto, rabbia, tristezza), comportamenti aggressivi (per evitamento della situazione), reazioni psicologiche (rigidità del corpo) e l'uso di gesti convenzionali (per indicare se proseguire o sospendere l'attività); l'indice di tollerabilità sarà dedotto dalla presenza di almeno 4 dei 5 comportamenti considerati. In riferimento al movimento del corpo e alla postura si valuterà la presenza/assenza di stereotipie;
- L'indice di felicità verrà ricavato da parametri compositi che consistono in sei sotto-parametri come: direzione dello sguardo, suoni prodotti dai partecipanti, espressioni facciali, comportamenti aggressivi (come evitamento della situazione), reazioni psicologiche (rossore, rigidità del corpo) e uso di gesti convenzionali (per indicare se proseguire o sospendere le attività).

Con questo studio ci si aspetta di poter dimostrare che l'uso ripetuto di fiabe interattive possa essere utilizzato anche da soggetti con disabilità multipla e sindromi genetiche, come tecnologie di supporto nei percorsi di apprendimento andando ad agire sulla predisposizione delle bambi-

ne a svolgere gli esercizi proposti e quindi sulla motivazione.

Ci si aspetta quindi un miglioramento dei tempi di attenzione, delle abilità di memorizzazione e nel numero dei concetti appresi nelle bambine che hanno svolto il programma con l'ausilio dell'avatar rispetto alle bambine che hanno svolto il programma senza l'ausilio di tali tecnologie.

Si presuppone inoltre che tale miglioramento possa avere delle ricadute anche nella qualità di vita. ■

Bibliografia

Castelli, A., Antonietti, A., Fabio, R.A., Lucchini, B., & Marchetti, A., (2013). Do Rett Syndrome persons possess Theory of Mind? Some evidence from not-treated girls. *Life Span and Disability*, XVI,2, 157-168.

Duss, L., (1940). Il metodo delle favole di Louisa Duss. Giunti O.S.

Fabio, R.A. Giannatiempo, S., & Capri, T.(2019). Attention and identification of the same and the similar visual stimuli in Rett Syndrome. *Life Span and Disabilities*, XXII (1), 113-127.

Fabio, R. A., Giannatiempo, S., Oliva, P., & Murdaca, A. M. (2011). The Increase of Attention in Rett Syndrome: A Pre-Test/Post-Test Research Design. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 23 (2), 99-111.

Kuciapiński, M. (2014). The Therapeutic and Educational Properties of Fairytale Therapy in the Early Stages of Children'S Development. *Pedagogika Rodziny*, 4, 77 - 93.

Lancioni G, Singh N, O'Reilly M, Sigafos J, Boccasini A, La Martire ML, et al. People with multiplied disabilities use assistive technology to perform complex activities at the appropriate time. *Int J Disabi Hum Dev* 2016;15:261-6.

Il primo passo verso il futuro: uno studio pilota per dimostrare l'aumento della motivazione e dell'interazione motoria e cognitiva nell'ambiente virtuale

Andrea Nucita¹, Martina Semino²

¹ Università Messina, ²Centro AIRett e Centro di Apprendimento e Ricerca Tice



L'uso delle nuove tecnologie, come la realtà virtuale e aumentata, rappresenta un valido approccio per sviluppare metodi educativi e terapeutici nei disturbi neurologici e in quelli del neurosviluppo (Hosseini & Foutohi-Ghazvini, 2016).



In campo neurologico, sono stati condotti molti studi sull'uso della realtà virtuale, come strumento riabilitativo, in pazienti con sclerosi multipla. In questo filone di ricerche, una sistematica review ha dimostrato che i programmi riabilitativi che si sono avvalsi dell'uso della realtà virtuale sono un metodo efficace per il trattamento dei deficit motori e cognitivi nei pazienti con sclerosi multipla (Masseti et al., 2018).

Alla stessa stregua, una review sulla riabilitazione con realtà virtuale nei bambini e negli adolescenti con paralisi cerebrale ha rivelato che la realtà virtuale rappresenta un promettente intervento per il miglioramento dell'equilibrio e delle capacità motorie in tali soggetti (Ravia, Kumara, & Singhi, 2017).

Nel campo dei disturbi del neurosviluppo, la realtà aumentata è stata usata per implementare uno dei

metodi più comuni nel trattamento dell'autismo, quali il Sistema di Scambio di Immagini (PECS), in un ambiente stimolante per i bambini con deficit dello spettro autistico dal grado di severità basso, medio e alto (Hosseini & Foutohi-Ghazvini, 2016). I risultati dello studio hanno indicato che i livelli di apprendimento miglioravano in termini di velocità della risposta e motivazione a continuare il compito, nei bambini con autismo sottoposti al programma PECS con realtà virtuale rispetto a quelli sottoposti al protocollo classico.

La letteratura sottolinea la possibilità di utilizzare la VR (Virtual Reality) nel trattamento di disabilità multiple, in particolare per la sindrome di Rett; ma la letteratura sottolinea, anche, che questo processo deve essere personalizzato e adattato alla specificità della disabilità complessa.

L'interazione motoria con oggetti non reali/concreti in un ambiente virtuale, non è mai stata analizzata in sindromi complesse come la Sindrome di Rett; per questo motivo allo scopo di valutare la fattibilità e l'efficacia della realtà virtuale e aumentata nel migliorare le capacità motorie e cognitive, nonché la motivazione all'apprendimento ed il benessere delle bambine, tale progetto pilota svolto presso il centro

Centro Airett Ricerca e Innovazione (CARI) di Verona e l'Università di Messina mira ad indagare se l'apprendimento e l'esercizio nella condizione VR è motivante ed emotivamente positivo per i pazienti con RTT, rispetto alla condizione tradizionale e ad esaminare se la velocità di reazione motoria e l'attivazione dei pazienti con RTT sono superiori in un ambiente virtuale o in altre configurazioni sperimentali (concrete, bidimensionali e virtuali al computer). Per raggiungere questo obiettivo, sono stati sviluppati e creati ambienti VR specifici per i pazienti con RTT per stimolare le capacità motorie.

Il Progetto ha coinvolto 7 pazienti con Sindrome di Rett. Prima dell'inizio delle sessioni sperimentali, per ogni partecipante è stata valutata la gravità globale mediante la scala RARS (Fabio, Martinazzoli & Antonietti, 2005) e il profilo motorio dell'arto superiore mediante la scala di Down per il livello di funzione della mano (Downs, Bebbington, Jacoby et al., 2010). I parametri valutati durante gli esercizi sono stati: Indice di Motivazione (MI), Coincident Timing (CT), Lunghezza del movimento di raggiungimento in cm. Ogni partecipante è andato al Centro CARI 3 giorni consecutivi in una stessa settimana. Gli stimoli di rinforzo erano un giocattolo e un cibo. Gli stimoli target, conosciuti dai partecipanti, erano una palla rossa e un mazzo di fiori. Per ogni stimolo è stato utilizzato un oggetto reale e la sua ricostruzione in 2D e 3D. Ogni sessione per ogni partecipante è stata registrata. Gli stimoli sono stati presentati in modo

sequenziale e casuale nelle tre condizioni; l'ordine delle condizioni è stato anche variato tra le sessioni. La somministrazione sperimentale comprendeva due richieste per ogni stimolo che consistevano nell'andare a prendere l'oggetto mostrato. Nella condizione tridimensionale, quando il partecipante eseguiva un movimento di raggiungimento, il sistema virtuale poteva riconoscerlo e l'oggetto mostrato nell'ambiente virtuale si muoveva verso il partecipante, per dare un feedback.

Il sistema virtuale è stato creato dal team di ingegneri AIRETT. Questo sistema può rilevare la posizione del corpo nello spazio reale e replicarlo nel mondo virtuale. Per monitorare l'interazione tra la ragazza e l'ambiente virtuale, il gruppo di AIRETT ha sviluppato un'applicazione Web composta dalle seguenti parti:

a) un componente di computer vision in grado di rilevare e rappresentare lo skeleton del partecipante che viene ulteriormente analizzato per

riconoscere il movimento eseguito dal partecipante;

b) un'interfaccia progettata per impostare i parametri di movimento, rispetto alle condizioni fisiche o alle preferenze del partecipante (ad esempio, ampiezza dell'angolo della spalla per attivare il movimento di raggiungimento, scelta tra braccio sinistro e destro) oppure scegliere l'oggetto che apparirà nella scena tra un elenco di oggetti o registrare lo schermo del computer e, contemporaneamente, il partecipante, per ulteriori analisi; c) un ambiente virtuale che rappresenta la scena in cui gli oggetti appaiono implementati con Unity (unity.com).

I dati sono stati analizzati utilizzando lo SPSS 24. Confrontando l'attivazione emotiva e motoria in tre condizioni, i risultati hanno indicato che nell'ambiente virtuale i partecipanti erano più motivati ed emotivamente più coinvolti negli esercizi proposti. Inoltre, la velocità di attivazione motoria era superiore in condizioni concrete

e bidimensionali rispetto alla condizione tridimensionale, indicando che i partecipanti venivano attivati più rapidamente quando gli stimoli venivano presentati nella condizione tridimensionale. Tuttavia, il movimento di raggiungimento era maggiore nella condizione concreta. Questo risultato era prevedibile, essendo le pazienti allenate con il concreto; quindi, è comprensibile che il movimento di raggiungimento e la performance motoria incrementasse nella condizione concreta.

Questo studio pilota mostra le prove preliminari sull'usabilità della VR nella Sindrome di Rett per migliorare l'apprendimento e la motivazione e la motricità degli arti superiori.

La fase successiva del progetto di ricerca prevede la creazione di due attività virtuali per impostare un vero e proprio training virtuale su due aspetti motori definiti: il movimento di raggiungere e toccare e la riduzione dei movimenti stereotipati che coinvolgono gli arti superiori. ■

Grail System. Verso il futuro: presentazione della stanza virtuale del Centro Airett per il potenziamento del cammino

Michela Perina
in collaborazione con l'Istituto Medea di Bosisio Parini (LC)



Per arrivare a comprendere le modalità più idonee per massimizzare gli effetti della riabilitazione del cammino nella Sindrome di Rett (RTT), è stata condotta un'accurata analisi della

letteratura. È stato rilevato che le ragazze con RTT presentano alti livelli di sedentarietà ed un numero molto limitato di passi giornalieri, soprattutto se non sono completamente autonome nel cammino. Inoltre, quando le stesse raggiungono età avanzate, mostrano una riduzione del livello di attività motoria. (1)

Viceversa, il mantenimento di un buon stato di attività fisica permette di mantenere le funzionalità e prevenire deformità secondarie. (2)

Proprio riguardo il training del cammino, uno strumento che può portare benefici è il treadmill. Il cammino su treadmill, nella Sindrome di Rett, è utile nel ridurre i comportamenti disfunzionali del cammino e migliorare lo schema del passo. Alcuni studi

hanno evidenziato che i soggetti coinvolti riuscivano ad adattare la propria velocità a quella del treadmill, fino al raggiungimento della loro velocità massima. Layne e colleghi hanno rimarcato che il cammino su treadmill regolarizza il passo, diminuendo significativamente la variabilità del tempo di swing, stride e double support, rispetto al cammino su suolo. Inoltre, la fase di swing è ridotta, i soggetti quindi si muovono più efficientemente sfruttando lo stimolo propriocettivo del proprio arto che viene portato posteriormente dalle fasce del treadmill. Anche il tempo di doppio-supporto diminuisce da cammino su suolo a cammino su treadmill, indicando come questa fase serva da controllo posturale durante il cammino. (3;4;5)

In letteratura sono anche stati trovati studi sull'applicabilità delle nuove tecnologie in soggetti con Sindrome di Rett, e mostrano una buona risposta sia delle partecipanti che delle famiglie. Il rationale rilevato in letteratura che sottostà all'integrazione di

treadmill e realtà virtuale in soggetti pediatrici è vario:

- migliora il mantenimento dell'engagement anche in sedute con numerose ripetizioni;
- permette di rendere variabile il task motorio;
- rende disponibile un sistema di feedback in tempo reale.

Uno strumento che unisce treadmill e realtà virtuale è il GRAIL della Motek Medical, un treadmill strumentato a doppio nastro, con possibilità di oscillazioni laterali e anteroposteriori e posto di fronte ad uno schermo semicilindrico di 180° e un sistema di audio surround.

La validità del sistema GRAIL come strumento valutativo e riabilitativo è stata studiata nelle popolazioni adulte di pazienti con esiti di stroke e in popolazioni pediatriche di pazienti con cerebrolesione acquisita. (6)

Alla luce di queste premesse teoriche e scientifiche, l'obiettivo dello studio era quello di valutare la fattibilità dell'uso dello strumento GRAIL nelle ragazze con Sindrome di Rett, esaminare la loro tolleranza allo strumento e ricevere un feedback dal genitore o caregiver riguardo la loro soddisfazione.

Sono state reclutate 9 partecipanti con Sindrome di Rett dai 6 ai 45 anni,

che comprendessero il concetto di causa effetto e che camminassero autonomamente oppure con lieve sostegno. Le sessioni si sono svolte presso l'Istituto Medea di Bosisio Parini, Lecco.

Prima dell'accesso al GRAIL ogni caregiver ha compilato la scala RARS per la gravità della sindrome, il terapeuta ha somministrato la scala RESMES per la valutazione del quadro grossomotorio, e le matrici di Raven modificate per la componente cognitiva. I valori ottenuti ci hanno permesso di inquadrare le caratteristiche generali del gruppo.

I parametri analizzati dopo e durante le tre sessioni sono stati:

- il questionario SEQ modificato per la soddisfazione del caregiver che indaga le reazioni percepite del soggetto, la sua impressione su eventuali disagi o malessere provocati dall'ambiente virtuale al soggetto, e sulla piacevolezza e utilità dello strumento;
- l'indice di felicità, che, attraverso un video del volto e del corpo del soggetto durante le sessioni, raccoglie informazioni su attivazione motoria, sguardo, emissione di suoni per ottenere un livello di attivazione comportamentale legato allo stato di motivazione;
- i parametri motori: la velocità del cammino durante gli scenari di neve e ponte, il tempo di resistenza in tutti gli scenari, l'inclinazione del treadmill negli scenari di onde e ponte e il tempo di focus dello sguardo sugli scenari.

Sono stati scelti 3 scenari:

- lo scenario ONDE in cui la finalità è quella di monitorare l'adattamento alle stimolazioni propriocettive da ferme. Il gioco pertanto è stato lanciato senza attivazione del treadmill, ma unicamente con movimento di basculamento della struttura simulando il movimento di una barca nel mare proiettato sullo schermo.
- Il gioco PONTE ha lo scopo di vedere come le pazienti rispondono ad un cammino con dislivelli in uno scenario di un ponte sospeso. In questo caso il treadmill era attivo e si attivava anche l'inclinazione anteroposteriore.
- il gioco NEVE in cui l'obiettivo è quello di verificare l'engagement e le risposte motorie durante un

cammino lineare in cui viene simulata una passeggiata in un bosco innevato. Il gioco è stato scelto unicamente per lo scenario coinvolgente con musica di sottofondo.

Inizialmente è stato proposto un quarto gioco che richiedeva uno sbilanciamento laterale attivo statico da parte del soggetto per simulare uno slalom tra gli elementi nell'ambiente virtuale. In seguito, è stato interrotto, per mancanza di interazione autonoma, in quanto le bambine non riuscivano autonomamente a sbilanciarsi lateralmente e necessitavano dell'aiuto esterno, azione non possibile mentre il GRAIL è in funzione per le norme di sicurezza.

Ogni scenario è stato svolto per un massimo di 5 minuti, lasciando un periodo di adattamento all'ambiente prima di iniziare e una pausa tra uno

scenario e l'altro. Ciascuna attività proposta aveva una durata compatibile con la tollerabilità e l'engagement delle bambine. Velocità, inclinazione e basculamento sono stati impostati in base alle capacità dei soggetti.

Attraverso un'analisi statistica sono stati ottenuti i risultati significativi che sono attualmente in fase di pubblicazione in una rivista internazionale. AIRETT si propone di sviluppare future direzioni di ricerche stante i risultati ottenuti; a questo proposito verrà predisposta una stanza virtuale presso il centro di Verona e la costruzione di un sistema integrato di treadmill e realtà virtuale immersiva per lo sviluppo di un futuro progetto pilota con tapis roulant in cui verranno indagati, con maggior precisione, i parametri motori del cammino e il loro cambiamento attraverso esposizione a realtà virtuale. ■



Bibliografia

- 1 Downs, J., Leonard, H., Jacoby, P., Brisco, L., Baikie, G., & Hill, K. (2015). Rett syndrome: establishing a novel outcome measure for walking activity in an era of clinical trials for rare disorders. *Disability and rehabilitation*, 37(21), 1992–1996. <https://doi.org/10.3109/09638288.2014.993436>
- 2 Lotan, M., & Hanks, S. (2006). Physical therapy intervention for individuals with Rett syndrome. *TheScientificWorldJournal*, 6, 1314–1338. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.187>
- 3 Layne, C. S., Lee, B. C., Young, D. R., Glaze, D. G., Schwabe, A., & Suter, B. (2018). Temporal Gait Measures Associated With Overground and Treadmill Walking in Rett Syndrome. *Journal of child neurology*, 883073818780471. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/0883073818780471>
- 4 Charles S. Layne, David R. Young, Beom-Chan Lee, Daniel G. Glaze, Aloysia Schwabe & Bernhard Suter (2019); Kinematics associated with treadmill walking in Rett syndrome, *Disability and Rehabilitation*, DOI: 10.1080/09638288.2019.1674389
- 5 Isaias IU, Dipaola M, Michi M, Marzegan A, Volkmann J, et al. (2014) Gait Initiation in Children with Rett Syndrome. *PLoS ONE* 9(4): e92736. doi:10.1371/journal.pone.0092736
- 6 Biffi, E., Beretta, E., Cesareo, A., Maghini, C., Turconi, A. C., Reni, G., & Strazzer, S. (2017). An Immersive Virtual Reality Platform to Enhance Walking Ability of Children with Acquired Brain Injuries. *Methods of information in medicine*, 56(2), 119–126. <https://doi.org/10.3414/ME16-02-0020>

TELEAIRETT 2.0 L'unione fa la forza AIRETT e DOMOMEA per riabilitare a domicilio tramite la tecnologia: un'opportunità

PRIMA PARTE

Michela Perina
Centro AIReTT Ricerca e Innovazione, Verona
in collaborazione con Danilo Pani, Università di Cagliari



La teleriabilitazione (TR) può essere definita come l'erogazione di sessioni di trattamento riabilitativo attraverso sistemi telematici di comunicazione, svolte da remoto e presso l'abitazione del paziente. La TR si è rivelata uno strumento utile in ambito riabilitativo e applicativo sia per il paziente sia per il terapeuta. Anche nel caso di bambini e adolescenti con patologie del neuro sviluppo, la TR è stata riconosciuta come un metodo valido di presa in carico riabilitativa (1;2). Per quanto concerne la Sindrome di Rett, l'uso della TR è stato recentemente indagato in alcuni studi che hanno riportato dati significativi in ambito della funzionalità grosso-motoria, con alti gradi di soddisfazione anche dei caregiver. A tal proposito, nel 2021 è stato ideato e sviluppato un progetto di ricerca dal team di Airett, con l'obiettivo di valutare l'impatto di un training di teleriabilitazione attraverso strumenti tecnologici avanzati,

confrontati con l'uso di strumenti di comunicazione meno complessi (4). Le partecipanti sono state 20 bambine randomizzate nei due gruppi (TR avanzata e TR poco complessa) e sono state sottoposte ad una valutazione iniziale, seguita da un training motorio e cognitivo di 10 settimane in cui le famiglie hanno svolto sia esercizi supervisionati da un terapeuta che in autonomia, una valutazione interme-

dia a 5 settimane e una valutazione finale a 10 settimane. Per quanto riguarda le misure di valutazione motorie, oltre agli item motori della checklist GAIRS, sono stati considerati i Range of motion di flessione, abduzione di spalla, flessione estensione del gomito, flessione estensione del ginocchio, estratti attraverso un software ad hoc di riconoscimento delle articolazioni e dei segmenti corporei (5).

I risultati ottenuti sono in fase di pubblicazione presso una rivista internazionale di settore. È possibile anticipare che sono emersi risultati promettenti ed una criticità in merito alle fasi di valutazione. In particolare, la raccolta del solo dato Rom, per quanto sensibile al cambiamento, non dà informazioni su abilità come l'equilibrio e la qualità del cammino. Per quanto concerne gli esercizi svol-



ti dalle famiglie in autonomia, questi non sono stati oggetto di supervisione, e per questo non è stato possibile dare un riscontro sull'effettiva correttezza dello svolgimento. È bene precisare che si tratta di uno studio pilota con la funzione di definire al meglio il protocollo di intervento; pertanto, alla luce delle criticità emerse, è stato deciso di sviluppare ulteriori implementazioni di strumenti per la valutazione motoria e per il monitoraggio dello svolgimento degli esercizi in autonomia.

Nel secondo studio di teleriabilitazione verrà proposta una presa in carico riabilitativa per bambine e ragazze con Sindrome di Rett, con età molto variabile e per le diverse mutazioni MeCP2, CDKL5 e FOXP1.

In questo progetto, il training individuale verrà focalizzato su equilibrio, passaggi posturali e uso funzionale degli arti superiori. Verranno testati gli strumenti di motion tracking, le implementazioni del calcolo dell'area delle oscillazioni posturali da ferme, le oscillazioni che avvengono durante il cammino in linea retta e il calcolo

dell'inclinazione del tronco da seduto. Gli esercizi, svolti in autonomia, saranno possibili grazie al software costruito dall'Università di Cagliari che sfrutta realtà virtuale e interazione tramite sensori di posizione. La procedura prevede una valutazione, un periodo di training di 5 mesi e una valutazione finale.

Ci si aspetta, stante i dati ottenuti dal precedente studio e dalla letteratura, un miglioramento nei parametri motori indagati e nei punteggi della scala GAIRS. Se le implementazioni risulteranno utili ed efficaci, si proseguirà con un affinamento della strumentazione valutativa usata e degli esercizi da eseguire in autonomia. ■

1 Chantal Camden, Gabrielle Pratte, Florence Fallon, Mélanie Couture, Jade Barbari & Michel Tousignant (2019): Diversity of practices in telerehabilitation for children with disabilities and effective intervention characteristics: results from a systematic review, *Disability and Rehabilitation*, DOI: 10.1080/09638288.2019.1595750

2 Capri, T., Nucita, A., Iannizzotto, G. et al. Telerehabilitation for Improving Adaptive Skills of Children and Young Adults with Multiple Disabilities: a Systematic Review. *Rev J Autism Dev Disord* 8, 244–252 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40489-020-00214-x>

3 Meir Lotan, Jenny Downs & Cochavit Elefant (2021): A Pilot Study Delivering Physiotherapy Support for Rett Syndrome Using a Telehealth Framework Suitable for COVID-19 Lockdown, *Developmental Neurorehabilitation*, DOI: 10.1080/17518423.2021.1914762

4 Fabio, R.A.; Semino, M.; Giannatiempo, S.; Capri, T.; Iannizzotto, G.; Nucita, A. Comparing Advanced with Basic Telerehabilitation Technologies for Patients with Rett Syndrome—A Pilot Study on Behavioral Parameters. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 507. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010507>

5 Gil-Gómez, J. A., Manzano-Hernández, P., Albiol-Pérez, S., Aula-Valero, C., Gil-Gómez, H., & Lozano-Quilis, J. A. (2017). USEQ: A Short Questionnaire for Satisfaction Evaluation of Virtual Rehabilitation Systems. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 17(7), 1589. <https://doi.org/10.3390/s17071589>

SECONDA PARTE

Danilo Pani
Università di Cagliari



Nella seconda parte della presentazione, sono stati mostrati gli aspetti tecnici del sistema di teleriabilitazione domiciliare DoMoMEA. DoMoMEA è un sistema di tele-neuroriabilitazione avanzato, sperimentale, originariamente concepito per la terapia post-ictus e finanziato da Sardegna Ricerche con fondi POR FESR 2014/2020 – ASSE PRIORITARIO I “RICERCA SCIENTIFICA, SVILUPPO TECNOLOGICO E INNOVAZIONE” nell'ambito dei progetti Cluster Top-Down. Il progetto ha visto coinvolte le Università di Cagliari e di Sassari e un gruppo di 11 imprese con sede in Sardegna.

DoMoMEA nasce per rispondere alle specifiche esigenze della neuroriabilitazione domiciliare telemonitorata di pazienti che, nella riabilitazione, possono avere bisogno del supporto di un caregiver, o di eseguire gli esercizi a letto, seduti al tavolo, poggiati alla spalliera di una sedia, eccetera. In tali situazioni l'uso di strumenti ottici, quali le videocamere o le came-

re di profondità, renderebbe difficile separare l'immagine del paziente dal contesto (ivi inclusa la persona che assiste e aiuta nel movimento). Questo a sua volta complicherebbe le misurazioni necessarie per interagire con il sistema di riabilitazione e quantificare i progressi del paziente nel percorso riabilitativo. Inoltre, molti sistemi di teleriabilitazione sono basati su un paradigma di comunicazione real-time, ovvero prevedono che il paziente e il terapeuta siano contemporaneamente connessi mediante un sistema di videoconferenza. Tale paradigma richiede una connessione Internet a banda larga, ed è intrinsecamente poco scalabile e scomodo per entrambe le parti, dovendo accordarsi giornalmente su un orario per l'esercizio.

Per fornire una risposta ai problemi elencati, DoMoMEA implementa un sistema di teleriabilitazione di tipo *store-and-forward*. Secondo tale paradigma, la raccolta delle informazioni rilevanti per monitorare i progressi del paziente nel percorso riabilitativo avviene a casa del paziente, mediante un sistema elettronico dedicato, che le invia attraverso una connessione Internet ad un *server* remoto,

che le organizza in un database. Da qui, possono essere recuperate ed analizzate dal fisioterapista, dal paziente o dai familiari in un secondo momento.

Vediamo come è fatto il sistema. A casa del paziente è presente una parte del sistema (DoMo), che consta in un piccolo kit a basso costo (< 1500 €) che include sette sensori magneto-inerziali (gli stessi che negli *smartphone* ci permettono di usare il navigatore o ruotare lo schermo), e dei sensori di forza di contatto per le piante dei piedi e per pollici e gomiti (questi ultimi due, però, non usati al momento da AIRETT). Tutti i sensori si fissano al corpo mediante fasce elastiche in neoprene e velcro. Il cuore del sistema è un mini-pc Android (Minix Neo-Ugh) a basso costo o un tablet Android. La scelta dei sensori indossabili permette al paziente di essere aiutato negli esercizi, ma anche di esercitarsi in diverse condizioni nelle quali altre tecnologie fallirebbero, anche all'aperto. I sensori sono sufficientemente accurati da permettere di ricavare angoli articolari, velocità, accelerazioni, fluidità del movimento, tempi e altri parametri utili. La scelta di Android è

vantaggiosa sia per i bassi costi (rispetto a un computer tradizionale) sia per la potenzialità legata all'uso in mobilità.

Il mini-pc Android si collega con un cavo HDMI alla TV di casa, della quale sfrutta lo schermo e gli altoparlanti. Non sono presenti videocamere. Il software DoMo è concepito per essere usato da persone anche con bassa dimestichezza con le tecnologie digitali, e permette di guidare passo dopo passo, con un'interazione minima (solo il tasto "ok" del telecomando), il paziente e il caregiver in tutte le fasi della riabilitazione, inclusa l'accensione e la vestizione dei sensori. Per ogni esercizio è presente un *video tutorial*.

Per proporre l'esercizio riabilitativo, il sistema sfrutta la *gamification* e gli *exergame*, il che permette di aggiungere una componente cognitiva agli esercizi riabilitativi, garantire un'esperienza più coinvolgente, fornire stimoli e rinforzi arricchiti. Il sistema attuale implementa 14 diversi *exergame*, ovvero videogiochi sviluppati a fini di allenamento/riabilitazione, tuttavia non pensati per le esigenze delle ragazze affette da Sindrome di Rett. Il sistema è anche in grado di correggere automaticamente il paziente quando effettua movimenti scorretti, e fornire rinforzi positivi.

Tramite la *web-app*, con un normalissimo *browser*, tutte le persone coinvolte nel percorso riabilitativo (con diversi diritti di accesso al dato) possono recuperare le informazioni inviate dal sistema e valutare il progresso nella terapia. Il terapeuta può vedere, a colpo d'occhio, chi esegue e chi no gli esercizi ed entrare nel dettaglio delle varie sedute. È possibile vedere in forma tabulare o grafica l'andamento delle performance del paziente, in relazione ad un dato parametro di interesse, oppure entrare nel dettaglio delle singole ripetizioni del movimento. Attraverso un'apposita parte dell'interfaccia, il terapeuta deve inserire le competenze motorie del paziente, in modo che il DoMo possa automaticamente tarare i rinforzi e i *feedback* sulla base delle reali possibilità di recupero.

Chi fosse interessato, collegandosi al sito domomea.org con le credenziali di test (Username: therapist, Password: Domomea2020), può vedere la *web-app* e le sue potenzialità. Il sistema permette anche lo scambio di messaggistica fra il terapeuta e la famiglia, per fornire suggerimenti, fissare appuntamenti, eccetera.

Un pregio importante di DoMoMEA è la sua modularità, quindi la potenzialità di poter costruire un protocollo riabilitativo inanellando esercizi elementari

diversi, senza dover agire sull'infrastruttura del sistema. Proprio questo è alla base della collaborazione fra il MeDSP Lab (medsp.it) dell'Università di Cagliari e AIRETT, con l'obiettivo di modificare esercizi attualmente presenti, rendendo il sistema più adatto alle esigenze delle ragazze e più coinvolgente per loro. In prospettiva, sarà importante lavorare all'implementazione di nuovi esercizi specifici, al *porting* su piattaforma Windows (per quanti volessero usare un PC convenzionale del quale magari dispongono già), alla possibilità di creare un protocollo riabilitativo su misura per ogni ragazza (invece che un generico uguale per tutte), ma soprattutto allo studio di nuovi approcci per attirare l'attenzione delle bambine e coinvolgerle nel gioco riabilitativo.

È da sottolineare come tutto questo non sarebbe stato possibile senza l'impegno di tutte le persone che hanno reso DoMoMEA un sistema reale, efficace ed unico, tutti i ragazzi che hanno posto con entusiasmo e fatica la loro competenza nella realizzazione di questo progetto, e in particolare l'amico e collega Prof. Andrea Cereatti del Politecnico di Torino e il Prof. Marco Monticone, che hanno coordinato le attività in ambito di biomeccanica/analisi del movimento e clinica, rispettivamente. ■

Sintesi dell'intervento "Riabilitazione da remoto nella Sindrome di Rett: sintesi di tre progetti"

Meir Lotan¹ e Alberto Romano²

¹Ariel University of Israel

²Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona



Introduzione

La Sindrome di Rett (RTT) è caratterizzata da una regressione delle capacità del funzionamento intellettivo, delle capacità motorie fini e grossolane e delle capacità comunicative, che si manifesta dopo un periodo prenatale e perinatale apparentemente tipico. Altre caratteristiche includono lo sviluppo di movimenti stereotipati delle mani, convulsioni, disturbi respiratori, scoliosi, ritardo della crescita, atassia, aprassia e disturbi dell'andatura. La funzionalità grossomotrice è sempre limitata



nella RTT. Nella fase di regressione, le pazienti iniziano a sviluppare difficoltà di coordinazione ed equilibrio che si manifestano con movimenti incontrollati dei segmenti corporei e del tronco. Le funzioni grossomotorie residue vengono solitamente preservate fino all'età adulta, con la maggior parte dei pazienti in grado di camminare con supporto e quasi la metà che può camminare in modo indipendente o con un supporto minimo. Tuttavia, a partire dai 13 anni si osserva una diminuzione della qualità del funzionamento motorio, con un progressivo aumento del supporto necessario alla persona con RTT. Inoltre, fin dalla prima infanzia sono

state riportate fluttuazioni del tono muscolare, insieme alla comparsa di rigidità muscolare compensatoria. Nella Sindrome RTT sono frequenti anomalie muscoloscheletriche alla colonna vertebrale e ai piedi, sebbene tutte le articolazioni del corpo possano essere interessate.

All'interno di tali complessità legate alla salute, le pazienti affette fanno affidamento su una diagnosi precoce e appropriata, cure adeguate presso centri specializzati e follow-up clinico multidisciplinare. Inoltre, il complesso quadro clinico tipicamente presentato dalla maggior parte delle persone con RTT richiede programmi di intervento riabilitativo intensivi e specifici. I caregivers primari, come i genitori e i familiari e gli operatori di centri educativi e riabilitativi, svolgono un ruolo fondamentale nel sostenere la salute e il benessere delle persone con disabilità, comprese quelle con RTT. Il coinvolgimento della famiglia nella

state riportate fluttuazioni del tono muscolare, insieme alla comparsa di rigidità muscolare compensatoria. Nella Sindrome RTT sono frequenti anomalie muscoloscheletriche alla colonna vertebrale e ai piedi, sebbene tutte le articolazioni del corpo possano essere interessate.

gestione del bambino aumenta la consistenza e l'efficacia dell'intervento terapeutico fornito.

Poiché l'intervento fisioterapico per la persona con RTT è principalmente volto a compensare e ridurre le disabilità fisiche, l'intervento terapeutico dovrebbe andare al di là di quanto somministrato in sala riabilitativa o durante le sessioni applicate individualmente. I programmi di intervento domiciliare hanno mostrato effetti positivi nel supportare la funzionalità e ridurre la mortalità delle persone con malattie croniche riducendo allo stesso tempo lo stress espresso dai caregiver.

Sebbene l'impatto positivo dell'intervento domiciliare sia stato dimostrato per le persone con malattie croniche, gli interventi fisioterapici sono raramente presentati attraverso la riabilitazione a distanza. In patologie rare come la RTT la riabilitazione a distanza permette a professionisti esperti nel trattamento delle persone affette di raggiungerle sul territorio di residenza facilitando l'accesso a visite specialistiche e permettendo la formazione dei membri della famiglia e del personale di riferimento territoriale.

Verranno presentati tre progetti di riabilitazione motoria a distanza condotti con persone con RTT in Irlanda e Italia con riferimento al raggiungimento degli obiettivi terapeutici e alla soddisfazione delle famiglie coinvolte.

I progetti svolti

Il filo conduttore dei progetti presentati è stato l'utilizzo dei seguenti passaggi:

- Le partecipanti sono state valutate dal vivo per identificare gli

obiettivi terapeutici individualizzati in cooperazione con i familiari e i terapisti di riferimento (quando disponibili);

- Sulla base degli obiettivi identificati sono stati strutturati dei programmi individualizzati composti da semplici attività motorie e posturali da svolgersi nella vita quotidiana delle partecipanti ad opera dei familiari e dei terapisti di riferimento che hanno partecipato attivamente alla programmazione delle attività stesse;
- Dall'avvio dei programmi di attività ogni famiglia ha partecipato a incontri regolari di supervisione condotti attraverso videoconferenza. Gli incontri erano finalizzati a supportare l'esecuzione dei programmi rispondendo alle domande dei genitori, adattandoli ai bisogni emergenti, superando problemi e ostacoli, riordinando gli orari, adeguando gli esercizi proposti, valutando e condividendo il raggiungimento degli obiettivi e, se necessario, stabilendo nuovi obiettivi;
- Al termine del programma ogni partecipante è stata nuovamente valutata ed è stato misurato il grado di raggiungimento degli obiettivi riabilitativi proposti.

Irlanda

Il primo progetto di questa natura è stato svolto in Irlanda nel 2005 e ha coinvolto cinque ragazze con RTT (età media: 8 anni, range: 5-18 anni) con diversi livelli di funzionalità motoria che sono state seguite per sei mesi [1]. Sedici obiettivi terapeutici sono stati identificati. Di questi, 14 (87,5%) sono stati raggiunti ed i pro-

gressi ottenuti hanno superato le aspettative dei ricercatori.

Sicilia

Il secondo progetto ha avuto luogo in Sicilia nel 2017 ed ha coinvolto 13 ragazze e donne con RTT (età media: 18 anni, range: 3-34 anni) con quadri funzionali molto diversi tra loro. Le partecipanti sono state seguite per un periodo di tre mesi [2]. Sono stati identificati un totale di 47 obiettivi motori legati alla funzionalità motoria, alla mobilità articolare e alla salute fisica generale. Di questi, 37 (78,7%) sono stati raggiunti come previsto o hanno superato le aspettative dei ricercatori.

Nord-est Italia

Il terzo progetto è stato condotto tra il 2019 e il 2020 nelle regioni Veneto, Trentino-Alto Adige e Friuli Venezia-Giulia e ha coinvolto 40 bambine e donne con RTT (età media: 16 anni, range: 3-40 anni) che sono state seguite per un arco di tempo di compreso tra 3 e 4,5 mesi. Tra tutte le partecipanti sono stati impostati 176 obiettivi terapeutici dei quali 145 (82,4%) sono stati raggiunti o superati. Inoltre, la maggior parte dei risultati ottenuti si sono conservati e sono stati mantenuti a tre mesi di distanza dall'interruzione delle supervisioni online.

Al termine dell'intervento, sette partecipanti avevano imparato a stare sedute in modo stabile senza aiuto e una aveva migliorato questa abilità. Quattordici ragazze avevano ridotto l'aiuto necessario a stare in piedi e due non necessitavano più di appoggio. Inoltre, 16 partecipanti hanno migliorato la capacità di cammino. Di queste, 10 avevano raggiunto il cammino autonomo al termine dell'intervento (Figura 1).

Figura 1.



Trattamento

Primi passi

Dopo l'intervento

All'interno di questo progetto 20 partecipanti hanno ricevuto un programma specifico di prevenzione della progressione della scoliosi. Durante l'anno in cui è stato svolto il progetto queste partecipanti hanno mostrato un grado di progressione medio della curva pari a $1,7 \pm 8,7^\circ$ Cobb.

Considerato che la letteratura scientifica riporta una progressione media annuale della scoliosi compresa tra i 14 e i 21° Cobb [11,14,16], si può concludere che l'intervento è stato in grado di limitare il peggioramento della scoliosi in queste partecipanti. Seppur 12 (60%) delle partecipanti abbia mostrato un peggioramento di varia entità, in otto (40%) partecipanti è stato riscontrato un miglioramento della curva (vedere Figura 2).

Tra queste, in due casi che mostravano una curva ancora mobile l'intervento è stato in grado di far scomparire completamente la scoliosi [3].

Soddisfazione rispetto all'intervento

In tutti e tre i progetti svolti è stata misurata la soddisfazione delle famiglie partecipanti rispetto all'intervento svolto. In ognuno dei progetti è stato riscontrato un alto livello di soddisfazione rispetto al raggiungimento degli obiettivi terapeutici e del cambiamento di funzionalità ottenuto dalle partecipanti. Un alto grado di soddisfazione è anche stato riferito in merito al livello di adattamento del programma rispetto alle caratteristiche peculiari e alla routine quotidiana delle partecipanti e delle famiglie. La grande maggioranza delle famiglie partecipanti ha riferito il desiderio di continuare con le attività previste nel programma anche al termine dei progetti di ricerca. Infine, seppur i programmi non siano stati riferiti come difficili da implementare, diverse famiglie hanno riferito come il periodo in cui è stato svolto il programma sia

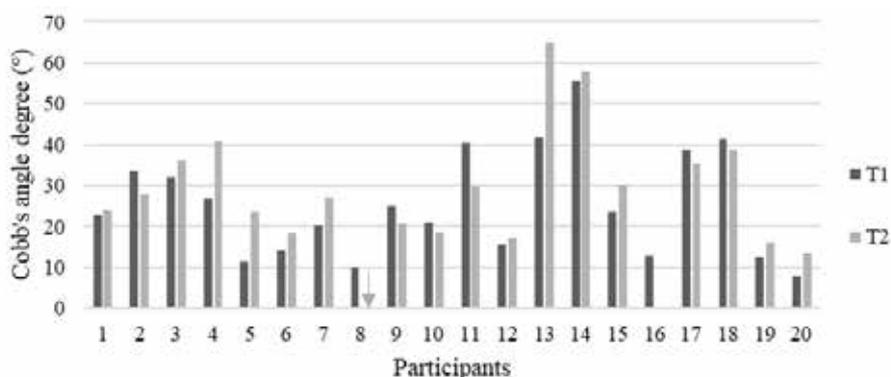
stato per loro impegnativo e che, al termine del progetto avrebbero continuato con una intensità leggermente ridotta. [1,2,4].

Conclusioni

Queste informazioni suggeriscono che i programmi di attività individualizzati e supervisionati da remoto sono un valido strumento per la riabilitazione motoria delle persone con RTT. I programmi di questo tipo devono essere fortemente individualizzati sulle caratteristiche peculiari delle partecipanti e delle loro famiglie e devono risultare di semplice comprensione e implementazione. Durante lo svolgimento di questi programmi, le famiglie partecipanti devono essere seguite da vicino ed è opportuno applicare continui adattamenti ai programmi così da seguire i bisogni emergenti delle persone coinvolte (sia della persona con RTT che di coloro che svolgono con lei il programma). Infine, è consigliabile realizzare programmi di attività supervisionati di durata trimestrale, alternando periodi di miglioramento (periodi con supervisioni da remoto) a periodi di ripresa e consolidamento dei progressi (ad un ritmo più lieve, senza supervisioni da remoto). ■

Figura 2.

Angoli di Cobb di ciascun partecipante a T1 (prima dell'intervento) e T2 (dopo l'intervento, ad un anno di distanza da T1). La freccia grigia (partecipante n. 8) rappresenta l'assenza di scoliosi a T2



Riferimenti

- [1] Lotan M, Downs J, Elefant C. A Pilot Study Delivering Physiotherapy Support for Rett Syndrome Using a Telehealth Framework Suitable for COVID-19 Lockdown. *Dev Neurorehabil* 2021;24:429-34. doi:10.1080/17518423.2021.1914762.
- [2] Romano A, Di Rosa G, Tisano A, Fabio RA, Lotan M. Effects of a remotely supervised motor rehabilitation program for individuals with Rett syndrome at home. *Disabil Rehabil* 2021;1-11. doi:10.1080/09638288.2021.1949398.
- [3] Romano A, Ippolito E, Risoli C, Malerba E, Favetta M, Sancesario A, et al. Intensive Postural and Motor Activity Program Reduces Scoliosis Progression in People with Rett Syndrome. *J Clin Med* 2022;11:559. doi:10.3390/jcm11030559.
- [4] Lotan M, Ippolito E, Favetta M, Romano A. Skype Supervised, Individualized, Home-Based Rehabilitation Programs for Individuals With Rett Syndrome and Their Families - Parental Satisfaction and Point of View. *Front Psychol* 2021;12:3995. doi:10.3389/fpsyg.2021.720927.

Alternanza scuola lavoro: studenti al servizio della Rett

Progetto a cura di Piero Alabrese in collaborazione con Martina Semino



Durante il convegno svoltosi a giugno, è stato presentato il progetto di alternanza scuola-lavoro dell'I.I.S.S. "Del Prete-Falcone" di Taranto. La classe 4^aA dell'indirizzo Elettronico ed Elettrotecnico, insieme al professor Piero Alabrese, in collaborazione con Airett, ha ideato il PING – PONG.



Durante le ore prestabilite, gli studenti hanno seguito alcuni incontri online con la dott.ssa Martina Semino, neuropsicomotricista del centro Airett di Verona, la quale ha spiegato agli allievi in cosa consiste la Sindrome di Rett e i problemi che le bimbe

incontrano nella loro quotidianità, dal punto di vista cognitivo e motorio e, di conseguenza, cosa potrebbe aiutarle.

A partire da queste informazioni, gli studenti hanno realizzato nei laboratori lo strumento. Partendo dalla progettazione, hanno successivamente simulato, con l'ausilio di un software, i circuiti elettrici e infine hanno assemblato il case con le varie parti necessarie. Il progetto è stato esposto alla dott.ssa Semino a partire dalla fase di simulazione; nell'ultimo incontro online, il prodotto finito è stato mostrato finito e funzionante.

Questo strumento riproducibile, ideato per la stimolazione motoria e cognitiva di soggetti con disabilità, è un

sistema innovativo e attualmente assente dal mercato.

È uno strumento creato per stimolare la motricità nei pazienti affetti da disabilità motoria e cognitiva, in particolare pensato per la Sindrome di Rett. Queste bambine sono particolarmente attratte dalla musica per cui, sfruttando questa particolarità, si è pensato di realizzare uno strumento che consentisse loro di muoversi in uno spazio definito e poter direzionare il cammino.

Il dispositivo fa "rimbalzare" il segnale audio e video di un PC tra due monitor (A e B), in funzione della presenza o meno di una bimba davanti al monitor. Se la bambina si trova posizionata davanti al monitor A, dopo un tempo prestabilito (modificabile a necessità), il segnale viene deviato al monitor B, posto nel punto opposto della stanza, stimolando così il soggetto a muoversi per cercare lo schermo che in quel momento trasmette il video musicale desiderato. ■

Checklist Gairs per la Sindrome Di Rett: uno strumento completo e pratico di valutazione e di intervento

Rosa Angela Fabio¹, Samantha Giannatiempo², Martina Semino³

¹Università di Messina

^{2,3}Centro Airett Ricerca e Innovazione e Centro di Apprendimento Tice



In letteratura sono presenti diversi Assessment per valutare abilità cognitive, comunicative e motorie di soggetti con RTT (Demeter, 2000) ma soltanto pochi di questi conducono un assessment globale e funzionale di tutte le abilità; l'utilizzo di test standardizzati nella RTT pensati per lo sviluppo tipico tendono spesso a sottovalutare le abilità dei soggetti con RTT in quanto richiedono l'utilizzo di abilità motorie anche per rispondere a richieste cognitive e questo porta a sottostimare

le reali competenze; un altro limite di ulteriori scale esistenti come le scale Vineland o le scale RARS è che si chiedi ai genitori o ai caregiver di valutare le abilità dei soggetti con RTT.

Obiettivo di questo lavoro è quindi sia esaminare le caratteristiche psicometriche della GAIRS (Global Assessment and Intervention in Rett syndrome) sia esaminarne la validità psicometrica.

A questo scopo è stato condotto uno studio sperimentale che ha coinvolto 113 partecipanti con RTT selezionati fra le bambine associate ad AIRETT:

- I professionisti del centro Airett hanno contattato le famiglie e raccolto, tramite una breve intervista, la disponibilità ad essere sottoposti alla somministrazione della GAIRS;
- I genitori sono stati invitati a compilare la RARS per individuare il livello di gravità della Sindrome e le Scale Vineland per gli aspetti comportamentali;
- Un team composto da Psicomotricista, Fisioterapista, Psicologa e Logopedista ha somministrato la GAIRS in una sessione della durata in media di 4h (per le abilità che non potevano essere osservate in quel contesto si è chiesto alla famiglia di produrre delle registrazioni). Ogni abilità è stata richiesta 10 volte ma se il partecipante dava le prime 3 risposte consecutive corrette l'abilità veniva considerata acquisita mentre se avesse dato le prime 3 risposte consecutive sbagliate non sarebbe stata considerata acquisita.

La validità della GAIRS è stata esaminata attraverso il metodo test-retest. La validità convergente è stata esaminata attraverso misurazioni con altre scale simili, quali le scale di Vineland; mentre la validità divergente con scale di gravità della malattia, come la scala RARS.

Dall'insieme delle analisi effettuate, la GAIRS Checklist può essere considerata un valido strumento per valutare le abilità dei soggetti con RTT in un setting clinico e si può integrare l'utilizzo anche in contesto medico/diagnostico.

La Checklist può inoltre essere un utile strumento per la riabilitazione in quanto può suggerire i vari passaggi di un training specifico per la Sindrome di Rett. ■

Bibliografia

Fabio, R. A., Giannatiempo, S., & Martina, S. (2021). GAIRS Checklist For Rett Syndrome: A Complete and Practical Instrument of Assessment and Intervention. Nova Science Publishers, Inc.

Fabio RA, Semino M, Giannatiempo S. The GAIRS Checklist: a useful global assessment tool in patients with Rett syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2022 Mar 5;17(1):116. doi: 10.1186/s13023-022-02259-z. PMID: 35248112; PMCID: PMC8898428.

Come gli studi di storia naturale hanno permesso i trial clinici

Jeffrey Lorenz Neul
Vanderbilt University Medical Center
Traduzione a cura di Mirko Brogioni



Il concetto di studio di storia naturale condotto negli USA sulla Sindrome di Rett è un concetto che può aiutarci a capire le scelte delle diverse sperimentazioni su pazienti RTT.

Negli Stati Uniti questi studi sono iniziati nel 2003 con il dott. Alan Percy, che ha potuto esaminare più di 1800 pazienti, per un numero cumulativo di visite pari a 8700. Di questi 1800 pazienti, 1200 avevano una Sindrome di Rett tipica, e il 50 % di essi sono stati visitati almeno 4 volte. Questo ha permesso di raccogliere una grande quantità di dati.

L'obiettivo principale dello studio della storia naturale è stato quello di sviluppare la disponibilità alla sperimentazione clinica per le sperimentazioni cliniche della Sindrome di Rett. Ciò comporta una serie di attività interconnesse, ovvero creare una rete di siti clinici per condurre le ricerche, e negli USA ne sono stati creati almeno 14 che sono stati

fondamentali per le fasi 2 e 3 dello studio sulla trofinetide.

Un altro concetto importante nella preparazione alla sperimentazione clinica è la caratterizzazione delle specificità cliniche e della storia naturale della malattia, della quale al momento sono stati pubblicati circa 50 articoli, e ne sono in preparazione molti altri.

Molto importante è lo sviluppo di misure di esito clinico e biomarcatori. I biomarcatori sono cose che possono essere misurate che si riferiscono alla gravità clinica o predicono o mostrano una risposta a un trattamento. Nello studio di storia naturale sono stati esaminati i biomarcatori basati EEG e sono state riscontrate differenze, queste stesse caratteristiche dell'EEG sono presenti nei modelli murini della Sindrome di Rett. Sono state trovate anche differenze molecolari nel sangue. Tutte queste cose potrebbero essere importanti nelle sperimentazioni cliniche e aiutarci a fare le prove più velocemente e meglio.

Le misure dei risultati sono la chiave definitiva per il successo degli studi clinici. Una delle cose più importanti a cui pensare per valutare l'esito è che misura ciò che è più importante per le persone con Sindrome di Rett e per i loro caregiver, grazie anche alla compilazione della famosa RSBQ e del Clinical Global Impression of Improvement che hanno fatto emergere i parametri giusti per analizzare la qualità della vita per darne poi una valutazione più precisa. L'aspettativa è quella di vedere dei cambiamenti nel corso della vita, sia dei pazienti che dei loro caregivers.

Più avanti questi studi andranno oltre i confini degli Stati Uniti, con la speranza di avere un database su scala mondiale, completato grazie a tutti i centri di riferimento per la Sindrome di Rett sparsi nel mondo.

L'obiettivo è creare una rete specializzata in Rett per condurre ricerca, capire la storia naturale della malattia e sviluppare biomarcatori e misure di intervento. Al momento ci sono una serie di nuove terapie come quella genica e di riattivazione del cromosoma X, e i dati generati dagli studi di storia naturale continueranno a essere importanti per migliorare i trials clinici sulla Sindrome di Rett. ■

Efficacia e sicurezza della trofinetide per il trattamento della Sindrome di Rett: risultati dallo studio di fase 3 Lavander

James M. Youakim, vice presidente Acadia Pharmaceuticals Inc.
Traduzione a cura di Mirko Brogioni



Il tema della trofinetide, il cui studio è condotto da ACADIA PHARMACEUTICALS Inc., del suo utilizzo nei pazienti con Sindrome di Rett è un tema che ultimamente interessa profondamente la comunità mondiale Rett, in quanto le aspettative su questo farmaco sembrano essere molto alte.

La trofinetide è un analogo sintetico della glicina-prolina-glutammato, un tripeptide presente in natura, scisso dal fattore di crescita insulino-simile 1. Gli studi di fase 2 in RTT hanno dimostrato un beneficio clinico rispet-

to al placebo nelle misure di efficacia valutate dal medico e dal caregiver.

Per questo studio sono state arruolate 187 ragazze Rett randomizzate di età tra i 5 e i 20 anni che hanno partecipato al trial per 12 settimane, divise in due gruppi, ad uno dei quali è stato somministrato il farmaco, mentre all'altro placebo. Gli endpoint di efficacia includevano il questionario sul comportamento della Sindrome di Rett (RSBQ), una valutazione da parte del caregiver dei sintomi principali della RTT (co-primari), la scala Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) (co-primaria) e le scale

di comunicazione e comportamento simbolico Punteggio composito Developmental Profile™ Infant-Toddler Checklist-Social (CSBS-DP-IT Social) (chiave secondaria). Le misure di sicurezza includevano eventi avversi.

Dopo le 12 settimane di trattamento, trofinetide ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo per gli endpoint co-primari e secondari chiave. Eventi avversi gravi sono stati segnalati nel 3,2% dei partecipanti ai gruppi trofinetide e placebo. L'evento avverso più comune nei gruppi trofinetide e placebo è stata la diarrea (80,6% e 19,1%, rispettivamente) con il 98% di tutti i casi di gravità da lieve a moderata.

In conclusione, questo studio ha dimostrato che la trofinetide è efficace e ha un profilo di sicurezza accettabile nelle ragazze e nelle donne con RTT. ■

Il programma Anavex per la Sindrome di Rett

Walter E. Kaufmann, Anavex Life Sciences Corporation
Selezione e sintesi dell'intervento di W. E. Kaufmann a cura del Centro Airett



Programma Anavex è un programma che sviluppa trattamenti per sindromi neurodegenerative e disordini del neurosviluppo, come Parkinson, Alzheimer, demenza e Sindrome di Rett. Il programma 2-73 ha già completato due studi, mentre un terzo è ancora in fase di conduzione.

I meccanismi di azione della blarcamisina, il componente principale del farmaco analizzato in questi studi, servono a mantenere l'equilibrio. Questo farmaco agisce sul sistema nervoso centrale, rendendolo in grado di correggere l'anomalia del cervello. Il recettore S1R (Sigma 1) controlla le disfunzioni del reticolo endoplasmatico, guida l'omeostasi del calcio e regola i fattori di crescita, ristabilendo le funzioni ottimali. I neuroni, in questo modo, tramite omeostasi, riducono la neuroinfiammazione e bilanciano i deficit di metabolismo del GABA (deficit della transaminasi dell'acido gamma-aminobutirrico), causa di encefalopatia epilettica neonatale-infantile grave (che esordisce con convulsioni, ipotonia, iperreflessia e ritardo dello sviluppo), migliora le funzionalità neuronali e le connessioni sinaptiche.

Due dei tre studi che sono stati portati a termine, riguardano la Sindrome di Rett in età adulta, mentre è ancora in fase di approvazione lo studio di questo medicinale in età pediatrica. Quest'ultimo ha lo scopo di supportare e validare i due precedenti sull'età adulta. Il primo studio è stato condotto negli Stati Uniti in 7 siti clinici, con 15 pazienti che hanno assunto il farmaco e 10 il placebo, in un periodo di 7 settimane con somministrazione giornaliera di 5mg. La validazione si focalizza attraverso i sintomi che possono apparire, analizzati attraverso le scale RSBQ AUC e altri indicatori come il ritmo sonno-veglia, le crisi epilettiche e la scala ADAMS sul comportamento emo-

tivo e gli stati d'ansia. Cosa rende difficile questo studio rispetto agli altri? Le misurazioni sono diverse rispetto al solo risultato di RSBQ perché bisogna unire i punteggi dei vari questionari per avere il quadro generale e capire se il trattamento porta miglioramento o peggioramento e su che scala.

L'RSBQ AUC è stato collegato alla scala CGI-I, non solo nelle domande basi o all'inizio del trial ma anche durante e alla fine. Abbiamo una correlazione tra i risultati delle scale RSBQ e CGI-I nei gruppi che hanno usato il farmaco e in quelli che hanno usato il placebo.

Gli stessi parametri citati, in termini di sicurezza, non hanno mostrato fenomeni avversi e poca differenza tra farmaco e placebo. Il farmaco è stato ben tollerato. Inizialmente è stato somministrato un dosaggio basso, poi aumentato in un secondo momento da 5 mg a 30 mg.

Lo studio è stato condotto nella terza fase in 4 siti australiani e due inglesi con 20 partecipanti che hanno preso il farmaco e 13 con il placebo. I risultati sono molto si-

mili a quelli precedenti della fase 2 americana. Sono però stati dimostrati miglioramenti nella qualità di vita (secondo la scala ADAMS). Ovviamente il tutto aspetta l'approvazione del farmaco dal FDA. Possiamo anche fare una comparazione tra questo farmaco e quelli simili già approvati e possiamo vedere ottimi miglioramenti, in un lasso di tempo breve, dal punto di vista psicosociale. Il medicinale è sicuro, vi è discontinuità dei fenomeni avversi, di grave entità sono meno del 10%. Come effetti collaterali soprattutto sonnolenza, la quale si può risolvere con integrazione di farmaci specifici.

Ora siamo nella fase 2/3 nell'ultimo studio in età pediatrica, che si sta svolgendo soprattutto in Australia, UK e Canada. Il procedimento è lo stesso anche per questo, ma con un numero maggiore di partecipanti (56 con farmaco e 28 con placebo) e per una durata maggiore, ovvero 12 settimane con la possibilità di proseguire fino a 48 settimane.

Ci saranno quindi dati più dettagliati e ampi che potranno avvalorare anche gli studi sugli adulti, dimostrando che i biomarcatori si attivano anche in un breve lasso di tempo. ■



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

Ilaria Meloni
Università di Siena



La Sindrome di Rett (RTT; OMIM#312750) è la seconda causa più comune di disabilità intellettiva nelle donne. Circa il 95% dei casi di RTT presenta varianti patogenetiche nel gene MECP2, localizzato sul cromosoma X, che includono 8 mutazioni ricorrenti che rappresentano circa il 70% del totale delle varianti riscontrate. La riattivazione di Mecp2 nei topi KO, in cui il gene è stato "spento" artificialmente, può correggere i sintomi della malattia, suggerendo che la RTT può essere reversibile e che è possibile recuperare la condizione fisiologica. Ad oggi l'editing genetico rappresenta un approccio terapeutico estremamente promettente, poiché consente di correggere la mutazione senza alterare la sequenza del gene o modificarne l'espressione. L'approccio è stato recentemente introdotto nella sperimentazione clinica per l'amaurosi congenita di Leber (NCT03872479), dimostrando il suo potenziale traslazionale. Al fine di validare l'applicabilità dell'editing genetico come approccio terapeutico per la Sindrome di Rett per la correzione di 4 varianti ricorrenti nel gene MECP2 (p.Thr158Met, p.Arg168*, p.Arg255* e p.Arg306Cys), abbiamo istituito un consorzio internazionale che è stato finanziato dall'UE nel 2021 (acronimo progetto MECPer-3D).

La strategia del progetto prevede l'applicazione del gene editing tramite tecnologia CRISPR/Cas9. Per esprimere il nostro sistema di correzione a livello biologico nelle cellule mutate è stato progettato un sistema che prevede l'impiego di due plasmidi. Il sistema è stato validato inizialmente sui fibroblasti e i neuroni di 4 pazienti con la mutazione p.Thr158Met e i risultati hanno dimostrato una buona efficienza di correzione (Crocchi et al., 2020). Il progetto prevede di incapsidare i plasmidi di correzione in virus adeno-associati (AAV) che dovrebbero consentire di raggiungere il sistema nervoso centrale (SNC). La validazione dell'efficacia e della sicurezza del sistema verranno testate in 3 modelli diversi: colture monodimensionali di neuroni; organoidi cerebrali, ovvero strutture 3D che imitano da vicino lo sviluppo del cervello umano; e topi (knock in) KI, cioè topi che presentano le stesse mutazioni riscontrate nelle pazienti. Per la generazione dei modelli cellulari umani (colture monodimensionali e organoidi) utilizziamo le cellule staminali pluripotenti indotte (induced Pluripotent Stem Cells, iPSCs), ottenute per riprogrammazione a partire da fibroblasti, cellule tipiche del tessuto connettivo, o da cellule mononucleate del sangue (PBMCs). Dalle iPSCs, grazie ad un processo di differenziamento, si ottengono

neuroni e organoidi cerebrali che rappresentano due modelli cellulari fondamentali per studiare gli aspetti molecolari della malattia e testare nuovi approcci terapeutici.

Grazie ad un network di collaborazione con centri clinici e di ricerca e associazioni pazienti nazionali e internazionali, AIRETT in primis, abbiamo potuto raccogliere diversi tipi di campioni (fibroblasti, PBMC e iPSCs). Il sistema di correzione è stato testato nei fibroblasti e le analisi di sequenziamento sono in corso. Parallelamente stiamo caratterizzando nel DNA delle pazienti un polimorfismo funzionale (c.215C>G (p.(Pro72Arg))) che influisce sull'attività di TP53 e potrebbe modulare l'efficienza di correzione nelle cellule.

In questo momento stiamo generando le iPSCs da 2 pazienti per ciascuna variante per generare organoidi cerebrali. Gli organoidi generati dalle iPSCs di una prima paziente con la variante p.Thr158Met, attualmente in analisi, presentano differenze strutturali significative rispetto a quelli isogenici WT. Il gruppo di ricerca che si occupa del modello animale sta stabilendo le colonie dei topi MECP2 KI per ognuna delle 4 varianti selezionate e sta procedendo con la caratterizzazione comportamentale. Un altro aspetto importante per il progetto è la scelta dello specifico virus da utilizzare per veicolare il sistema di correzione ai neuroni. Per trattare efficacemente i disturbi cerebrali è necessario attraversare la Barriera EmatoEncefalica (BEE). A questo proposito, sono disponibili varianti ingegnerizzate del sierotipo 9 (AAV9) e i test nei nostri modelli ne dimostrano l'efficienza di infezione dei neuroni in coltura e la capacità di attraversare la BEE nel topo. Tuttavia, questi virus sono ancora lontani dall'essere ottimali poiché una parte significativa si diffonde agli organi periferici riducendo l'efficienza dell'approccio e aumentando il rischio di effetti tossici, soprattutto a livello epatico. Per risolvere questo problema, è attualmente in corso la generazione e la caratterizzazione di nuovi AAV chimerici con una maggiore selettività cerebrale e la capacità di attraversare la BEE. I risultati di questo progetto rappresenteranno una reale opportunità per l'applicazione della terapia genica per la RTT, fornendo così la prima reale possibilità per una terapia. ■



miRARE: una nuova caratteristica sicura per la terapia genica nella Rett

Sarah Sinnett, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas
Traduzione di Mirko Brogioni



La conferenza AIRETT tenutasi a giugno 2022 a Verona è stata caratterizzata da una presentazione che descriveva una nuova funzione di sicurezza per la terapia genica nei pazienti affetti da Sindrome di Rett. Questa caratteristica di sicurezza è un elemento di regolazione del genoma virale noto come "miRARE" (elemento di autoregolazione sensibile al miR) ed è stato sviluppato dal Dr. Steven Gray e dalla Dott.ssa Sarah Sinnett dell'Università del Texas presso il Southwestern Medical Center (UTSW).

L'elemento normativo "miRARE" è un piccolo pannello di siti di legame del miRNA che sono stati selezionati attraverso un approccio su due fronti che combina i dati di microarray e l'estrazione del genoma. Concettualmente, questo pannello è come un interruttore di sicurezza, nel senso che è stato progettato per regolare in sicurezza l'espressione proteica e mitigare la tossicità senza comprometterne l'efficacia. Questo elemento

"regolatorio" è stato personalizzato per la terapia genica RTT e potrebbe essere potenzialmente utile per altri disturbi. Il documento di ricerca che descrive miRARE, "L'elemento normativo basato su microRNA ingegnerizzato consente la terapia genica miniMECP2 ad alte dosi sicure nei topi Rett", è stato pubblicato lo scorso anno sulla rivista "Brain" dalla dott.ssa Sarah Sinnett e dal dott. Steven Gray. Il loro documento delinea la strategia di progettazione per miRARE, fornisce dati preclinici di sicurezza ed efficacia nei topi e include una discussione dettagliata delle direzioni future per chiarire il meccanismo di miRARE.

Più recentemente, una versione predisposta per l'uomo (TSHA-102) della terapia genica pubblicata è stata valutata in uno studio di efficacia multifattoriale sui topi, nonché in studi di sicurezza su ratti e primati non umani. Abstract che descrivono questi nuovi studi sono stati recentemente pubblicati nel supplemento annuale della rivista "Molecular Therapy" dell'American Society of Gene and Cell Therapy

(Sadhu et al.; Prasad, Flora, Ramesh, et al.; e Prasad, Flora, Newman, et al., 2022). Una richiesta di sperimentazione clinica per TSHA-102 è stata recentemente approvata in Canada.

La dott.ssa Sarah Sinnett è assistente professore in Neurologia pediatrica presso UTSW ed è stata la ricercatrice principale (PI) di studi preclinici RTT condotti nel campus dal 2020. Ha iniziato a lavorare sulla terapia genica RTT nel 2014 come ricercatrice post-dottorato nel laboratorio del dottor Steven Gray. Ha ricevuto finanziamenti dall'industria e dalla International Rett Syndrome Foundation (IRSF). Il dottor Steven Gray ha iniziato a lavorare sulla terapia genica RTT nel 2007 e ha ricevuto finanziamenti dall'IRSF, dal Rett Syndrome Research Trust (RSRT) e dall'industria. È co-PI degli studi preclinici RTT condotti presso l'UTSW e guida il programma di terapia genica dell'UTSW.

Interessi concorrenti: Dott. Sinnett e Gray dichiarano un conflitto di interessi con Abeona Therapeutics e Taysha Gene Therapies, da cui hanno ricevuto royalties per miRARE. IP aggiuntivo relativo al vettore miniMECP2-miRARE, per il quale i dott. Gray e Sinnett sono co-inventori, è stato concesso in licenza a Taysha Gene Therapies. ■

Sviluppo di biomarkers elettrofisiologici per la Sindrome di Rett: l'esperienza dallo studio multicentrico di storia naturale

Eric Marsh, Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine - University of Pennsylvania
Selezione e sintesi dell'intervento di Eric Marsh a cura del centro Airett



Lo studio sul biomarker, qui presentato, è stato finanziato da NIH.

Il biomarker è una caratteristica che può essere analizzata come indicatore dei processi biologici normali, patogeni oppure di risposta ad un intervento o ad elementi esterni.

In questo studio abbiamo guardato ai biomarker elettrofisiologici. Per molte persone l'EEG è una finestra nel cervello dei pazienti, che permette di capire i processi locali all'interno del cervello e i processi più globali; utilizza nuove misure che usano dati quantitativi, al di là di quelle tradizionalmente analizzate. L'analisi delle EEG può essere molto utile nella RTT, a partire dagli studi sui topi Mecp2; l'obiettivo è quello di usarle come metodologia nei trial clinici sugli umani. È stata studiata l'ampiezza delle onde di attivazione cerebrale e le diverse risposte,

le quali sono legate alla gravità della patologia.

Abbiamo riassunto i nostri lavori in testi e review pubblicati negli anni, a partire dagli innumerevoli lavori svolti a partire dagli anni 90. Negli studi di storia naturale, in diversi gruppi di pazienti, abbiamo investigato il potenziale di questi metodi, ci siamo focalizzati sulla midline centrale vedendo i potenziali evocati, con stimoli visivi e uditivi, in sessioni da 1 ora e mezza, su bambini con disabilità, tra cui la Sindrome di Rett.

Prima è stato somministrato un test che ci ha permesso di registrare le informazioni provenienti da diversi centri e ospedali del Colorado, e abbiamo visto risultati molto simili nei vari luoghi, mentre le differenze principali risultano legate ai diversi macchinari usati per l'EEG (alcune più o meno rumorose).

Sono state mostrate differenze ampie di risposta agli stimoli uditivi e visivi

nella Rett rispetto al campione tipico. Nella Rett, infatti, la curva di reazione a questi stimoli è notevolmente più lineare. Questi markers possono essere correlati alla gravità della condizione clinica del paziente.

Più è piccolo il potenziale evocato, più è grave la malattia.

Guardando ai risultati delle EEG, alle frequenze e all'ampiezza delle onde, abbiamo visto ulteriori differenze tra Rett tipiche e atipiche. Se guardiamo, ad esempio, al delta dell'EEG rispetto al modello Mullen si vede un rapporto tra l'ampiezza alta e bassa, legato al dato comportamentale e motorio.

Lo studio è stato effettuato su 68 individui, è stato usato il metodo di Artifact Rejection Automatico, l'EEG è stato considerato da 7 sec a 7 minuti. Sono state analizzate le ampiezze e le onde; più è piccolo il potenziale evocativo (quindi l'ampiezza della curva rispetto alla linea mediana) più è grave la condizione del paziente.

Possiamo concludere dicendo che gli studi elettrofisiologici non sono invasivi e sono correlati alla gravità della malattia. L'obiettivo è, quindi, lavorare su task sempre più complessi e potrebbe essere uno step importante nel nostro lavoro. ■

Nuovi trattamenti per l'epilessia nella Rett

Eric Marsh, Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine – University of Pennsylvania

Selezione e sintesi dell'intervento di Eric Marsh a cura del centro Airett



Negli ultimi anni, sono stati svolti numerosi studi sull'epilessia, negli Stati Uniti, in Italia e anche in Giappone che hanno portato ad importanti conclusioni. Considerando tutti i pazienti con Sindrome di Rett analizzati, è stato appurato che il 70% di questi, tipicamente presenta epilessia.

Per quanto riguarda la mutazione Mecp2, il 50% degli individui ha l'epilessia ed è imprevedibile, in quanto non si può determinare a priori a che età comparirà il sintomo. Dagli studi di storia naturale, si può, tuttavia, appurare che con l'avanzare dell'età, il numero di attacchi tende a diminuire, anche se i dati non sono completi riguardo a questo aspetto.

Sono stati presi in esame diversi gruppi di studio, per un periodo lungo di circa 9 anni, diviso in base alla presenza o meno e alla frequenza degli attacchi. Un 28,5% dei soggetti non ha mai avuto attacchi epilettici di alcun tipo, un 14,5% ha riscontrato una totale regressione della malat-

tia in seguito a cura farmacologica, mentre nel restante gruppo, la situazione non è mai stabile, ma mutevole anche in base alla terapia somministrata.

Sono diversi i tipi di crisi epilettiche presenti: scosse tonico-cloniche, attacchi generalizzati o parziali, assenza, scosse miocloniche, atoniche, spasmi infantili; dunque, una varietà enorme.

Tuttavia, non tutti gli eventi strani, inusuali devono essere considerati attacchi epilettici; riprendere con un video il paziente durante EEG può essere utile per fare una diagnosi e scegliere il tipo di trattamento.

L'EEG cambia negli anni e con l'età, nei soggetti con Rett tipica. Nei bambini con epilessia, di solito 2/3 non hanno più attacchi con farmaci. Nella Rett fino al 60% l'epilessia regredisce con il farmaco. Un'attenzione particolare va posta, però, sugli effetti collaterali determinati da questi farmaci; occorre bilanciare correttamente la situazione per migliorare la qualità della vita. Se il paziente presenta po-

chi attacchi alla settimana, potrebbe non essere necessaria una cura farmacologica perché gli effetti collaterali potrebbero essere maggiori dei benefici. L'uso dei farmaci dipende dal tipo di scosse, dalla frequenza e bisogna trovare un equilibrio tra tutti gli aspetti per capire la via migliore. Al momento non esiste un farmaco specifico, generalizzabile, che possa andare bene per tutti i pazienti Rett nello stesso modo.

Tutti i farmaci dimostrano benefici, ma ogni persona reagisce alla terapia in modo diverso. Non ci sono nuovi farmaci specifici per la RTT sul mercato, mentre ci sono alcuni farmaci antiepilettici approvati recentemente, già testati, come il Parampanel per le scosse generali e parziali, il Fenfluramine per la Sindrome di Dravet e la Sindrome di Lennox-Gastaut e il Ganaxalone per la Sindrome da Deficienza da CDKL5, che sembrano avere buoni risultati. Anche lo studio della cannabis ha dimostrato effetti positivi, ma anche aspetti negativi come ogni farmaco; gli interventi chirurgici, invece, nella Rett non sono consigliati. Va ricordato che anche la dieta e l'alimentazione possono essere funzionali al miglioramento dell'epilessia, in particolare la dieta chetogenica ricca di proteine e povera di carboidrati. ■



Esperienze di utilizzo del Cannabidiolo (Epidiolex) in Italia

Aglaia Vignoli
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, ASST GOM Niguarda, Milano



L'epilessia è presente in circa il 70% delle pazienti con Sindrome di Rett nel corso della loro vita e circa il 30% di loro ha crisi farmaco-resistenti, ovvero non controllate dalla terapia in corso.

Generalmente i soggetti con crisi farmacoresistenti, così definiti dalla Lega Internazionale contro l'Epilessia, quando le crisi non rispondono a due trattamenti antiepilettici somministrati in maniera adeguata (ad esempio con una posologia adatta al peso del soggetto) e per un periodo sufficientemente lungo di tempo per valutarne l'efficacia, devono essere inviati a un centro specializzato nella cura delle epilessie farmacoresistenti.

Il centro specializzato deciderà sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente, se pensare a un trattamento chirurgico, a un trattamento dietetico o se provare nuovi approcci farmacologici.

Negli ultimi dieci anni sono presenti sul mercato internazionale e anche italiano dei nuovi trattamenti anti-crisi, che hanno migliorato la possibilità di controllo delle crisi, ma i nuovi farmaci hanno soprattutto minori effetti collaterali.

Tra questi, negli ultimi anni è emerso il ruolo del Cannabidiolo (CBD) nel controllo di crisi in forme di epilessia farmacoresistente. L'interesse è partito da gruppi di pazienti e caregiver che hanno sostenuto effetti benefici di derivati del CBD sul controllo delle crisi. In realtà questi prodotti utilizzati in maniera spontanea, non erano spesso controllati, quindi, si ponevano diverse problematiche sia per il dosaggio poco accurato di CBD sia per la presenza di un componente psicotropo della cannabis, ovvero il THC, soprattutto in età evolutiva. Questi prodotti, tuttora in vendita sul mercato on-line, non sono controllati e quindi possono creare problemi nella gestione di effetti collaterali, e possono subire la contaminazione di funghi e pesticidi.

Solo recentemente è stato possibile produrre farmaci controllati a conte-

nuto standardizzato e altamente purificato (99%) di CBD, che sono stati testati adeguatamente in pazienti con encefalopatie epilettiche e crisi farmacoresistenti, come la Sindrome di Lennox-Gastaut (Thiele et al., 2018) e la Sindrome di Dravet (Devinsky et al., 2017). Gli studi condotti in doppio cieco con placebo in questi gruppi di pazienti hanno dimostrato in maniera definitiva l'efficacia di CBD purificato nel controllo di vari tipi di crisi: generalizzate tonico-cloniche, crisi di caduta, e altri tipi di crisi. Gli studi condotti negli Stati Uniti comprendevano sia pazienti pediatriche che pazienti adulti.

Al di là del controllo delle crisi, inoltre, i caregiver riportavano un miglioramento globale nell'80 per cento dei soggetti trattati (Devinsky et al., 2018).

Più recentemente, è stata dimostrata l'efficacia del CBD altamente purificato nel trattamento dell'epilessia nella Sindrome da Deficit CDKL5 (Lattanzi et al., 2021).

Considerando gli effetti collaterali, maggiormente riportati sono la sonnolenza, la riduzione dell'appetito, la diarrea e l'aumento delle transaminasi epatiche (Arzimanoglou, 2021).

In Italia attualmente il CBD altamente purificato può essere prescritto in tre condizioni cliniche: la Sindrome di Dravet, La Sindrome di Lennox-Gastaut e la Sclerosi Tuberosa, a partire dai 2 anni di età. La prescrizione deve avvenire mediante compilazione di piano terapeutico (con validità 6-12 mesi) da parte di un Centro riconosciuto dalla Rete Malattie Rare nazionale. Nelle forme Dravet e Lennox-Gastaut, il CBD deve essere somministrato in associazione con il Clobazam, che ne potenzia l'efficacia, come dimostrato negli studi registrativi.

I pazienti devono essere farmacoresistenti, cioè altre terapie devono essere state assunte senza successo in precedenza, per cui è considerato utile aggiungere alla terapia in atto il CBD purificato.

Per quanto riguarda la forma farmacologica, è a disposizione esclusivamente la soluzione orale, che è costituita da uno sciroppo fortemente oleoso (per le caratteristiche di lipofilia del CBD), di cui si raccomanda l'assunzione con i pasti per favorire l'assorbimento.

Dopo l'introduzione del CBD nel mercato italiano (2021), per limitazioni di prescrivibilità, è stato possibile utilizzarlo nelle pazienti con Sindrome di Rett che presentano un fenotipo epilettologico tipo Lennox-Gastaut. Nell'esperienza del Centro Epilessia dell'Ospedale San Paolo di Milano, sono stati trattati 17 pazienti con di-



verse forme di epilessia farmacoresistente. Tra questi, sono state trattate 4 pazienti con Sindrome da Deficit CDKL5 e una paziente con Sindrome di Rett classica (variante patogenetica MECP2). I dati sono pertanto molto preliminari, ma abbiamo osservato che nel gruppo CDKL5 una paziente è risultata libera da crisi e le altre tre hanno avuto una riduzione della frequenza e dell'intensità delle crisi. L'unica paziente con Sindrome di Rett classica invece non ha mostrato un miglioramento significativo dal punto di vista epilettologico. In generale, non sono stati riportati importanti effetti collaterali, unicamente sonnolenza e diarrea, risolti con una riduzione del dosaggio del CBD.

D'altra parte, dai dati raccolti successivamente all'inizio del trattamento, è interessante segnalare alcuni effetti secondari descritti dai caregiver dei pazienti, soprattutto un miglioramento dal punto di vista comportamentale, con una riduzione dell'irritabilità e un miglioramento del ritmo

sonno-veglia con una migliore qualità del sonno.

I dati preliminari sul trattamento con CBD sono al momento promettenti

non solo dal punto di vista epilettologico ma anche per quanto riguarda gli aspetti comportamentali e il ritmo sonno-veglia. ■

Bibliografia

Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3.

Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618.

Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, Greenwood S, Morrison G, Sommerville K; GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018 Apr 3;90(14):e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.00000000000005254.

Arzimanoglu A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ, Specchio N, Nabbout R, Thiele EA, Gubbay O, The Cannabinoids International Experts Panel; Collaborators. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. *Epileptic Disord*. 2020 Feb 1;22(1):1-14. doi: 10.1684/epd.2020.1141.

Lattanzi S, Trinko E, Striano P, Rocchi C, Salvemini S, Silvestrini M, Brigo F. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. *CNS Drugs*. 2021 Mar;35(3):265-281. doi: 10.1007/s40263-021-00807-y.

Nuovi sviluppo nella ricerca sulla Sindrome da Deficienza di CDKL5

Tommaso Pizzorusso
Scuola Normale Superiore di Pisa



La Sindrome da Deficienza della proteina CDKL5 (CDD) è una patologia dovuta a mutazioni della proteina CDKL5 che ne compromettono parzialmente o completamente la funzione. La sintomatologia della CDD ha alcune similitudini con la Sindrome di Rett, ma è caratterizzata da una forte epilessia ad esordio precoce. Grazie agli sforzi degli scienziati sono disponibili modelli animali della CDD che sono studiati per comprendere le basi biologiche della malattia e per elaborare possibili strategie terapeutiche. Questo sommario intende riassumere alcuni recenti avanzamenti nel campo ed è stato presentato al congresso AIRETT 2022.

Un primo studio analizzato è quello pubblicato sul *Journal of Clinical Investigations* nel 2021 da Terzic e collaboratori. Questo studio utilizza dei topolini CDD modificati geneticamente per porsi delle importanti domande alla base dello sviluppo della sintomatologia della CDD. La prima di queste domande è cosa

succede se la proteina CDKL5 viene persa quando lo sviluppo è già terminato. Porsi questa domanda è importante per capire se la CDKL5 abbia un ruolo solo durante lo sviluppo oppure se sia sempre necessaria. Lo studio mostra che anche la perdita di CDKL5 da adulti induce la comparsa di sintomi dimostrando che la CDKL5 è necessaria durante tutta la vita e non solamente durante la fase dello sviluppo. È interessante notare che tra i vari sintomi analizzati vi erano anche le alterazioni delle risposte a stimoli sensoriali registrabili tramite EEG. L'interesse per questo tipo di valutazione deriva dalla possibilità di scoprire un valido biomarcatore capace di monitorare l'andamento della malattia o la risposta a trattamenti sa nella CDD che nella Sindrome di Rett.

Una seconda domanda, posta nello studio di Terzic e colleghi, è stata se i sintomi che si instauravano nei topi mancanti di CDKL5 potessero regredire e se si riuscisse a riattivare la proteina CDKL5. I risultati confermano questa possibilità dando quindi

speranza alla possibilità che interventi che avvengono anche quando i sintomi sono già presenti, possano averi effetti benefici. È interessante notare che gli effetti migliorativi si riuscivano ad ottenere solo se la riattivazione di CDKL5 avveniva in modo graduale, infatti, una riattivazione eccessivamente rapida aveva effetti molto negativi sulla salute dell'animale. Quindi futuri studi che valutino la possibilità di ripristinare il CDKL5 per mezzo di approcci come la terapia genica dovranno considerare che la riattivazione dovrà essere guidata in modo da essere progressiva.

Un altro interessante studio è quello di Gurgone e collaboratori uscito su *Neuropsychopharmacology* nel 2022. In questo studio si mostra come le alterazioni morfologiche presenti a livello delle sinapsi nella CDD, che erano state osservate in studi precedenti sul topo o su neuroni in coltura, sono presenti anche in campioni autoptici del cervello umano con CDD. Questo dato rassicura sulla validità degli studi in questi modelli, in rapporto a quanto accade nel paziente, e conferma come la sinapsi sia un distretto tra i più colpiti nella CDD e su cui si potrebbero focalizzare gli studi per comprendere e curare questa patologia. Infatti, nello studio di Gurgone e colleghi si cerca

di rimediare a questi deficit sinaptici tramite il trattamento con sostanze che agiscono stimolando i recettori per il glutammato mGluR5. I risultati mostrano effetti positivi sia sulla morfologia che sul funzionamento sinaptico e determinano miglioramenti riscontrabili anche a livello comportamentale. Questo studio permette di investigare questo nuovo bersaglio terapeutico con farmaci che siano capaci di stimolare in modo controllato mGluR5, evitando i possibili effetti negativi sull'epilessia.

Lo studio di Viglione e collaboratori del 2002, pubblicato su *Human Molecular Genetics*, ha come argomento la scoperta di biomarcatori funzionali che siano utilizzabili per la valutazione del paziente. L'avanzamento delle ricerche sulla CDD sta portando a trial clinici che però necessitano di misure affidabili per valutare l'efficacia del trattamento. Un'ulteriore problematica per trovare dei buoni biomarcatori funzionali nella CDD, ma anche nella Rett ed in altre patologie, è che le misurazioni devono poter essere effettuate in pazienti talvolta non collaborativi. Queste problematiche hanno spinto Viglione e colleghi a studiare l'andamento dell'ampiezza della pupilla in topi con mutazioni di CDKL5. La pupillometria, infatti, ne-

cessita solo di una ripresa con una telecamera dell'occhio e al soggetto non viene richiesto un impegno particolare. Inoltre, è una misura oggettiva e quantitativa e rappresenta quindi un potenziale biomarcatore adatto alla CDD. A supporto di questa possibilità lo studio mostra chiare alterazioni nella pupilla sia a riposo che quando nell'ambiente sono presenti stimoli inattesi. È da sottolineare che il semplice riflesso pupillare alla luce non era alterato nei topi CDD, indicando che probabilmente le anomalie pupillari presenti nei topi CDD derivano dal malfunzionamento di strutture cerebrali poste più a monte delle strutture che determinano il riflesso pupillare alla luce e che saranno probabilmente investigate in futuri studi. Analisi da effettuarsi sui pazienti CDD permetteranno inoltre di validare questa metodologia completamente non invasiva come biomarcatore nell'uomo.

Infine, vi sono promettenti indicazioni, presentate per la prima volta al congresso AIRETT 2022 che, nella sindrome CDD vi siano alterazioni a livello del microbiota intestinale. Gli studi presentati dalla Dr.ssa Paola Tognini in collaborazione con la Dr.ssa Aglaia Vignoli si svolgono nell'ambito di un progetto supporta-

to dalla Fondazione Telethon. Sebbene lo studio sia ancora in corso i dati evidenziano già alterazioni del microbiota, ovvero della popolazione di microrganismi presente nell'intestino, sia in topi con mutazioni per la CDKL5 che in pazienti CDD. L'utilità di questo tipo di studi è duplice. Da una parte potrebbero fornire dei biomarcatori misurabili nelle feci sostituibili dalla presenza di specifici batteri, dall'altra suggeriscono che la normalizzazione del microbioma intestinale potrebbe essere utile sia per migliorare i sintomi presenti a livello gastrointestinale sia per quelli a livello cerebrale. Infatti, è sempre più chiara l'esistenza del così detto asse intestino-cervello per cui fattori prodotti nel nostro intestino da parte del microbiota possono arrivare al cervello ed avere azioni positive o negative sulla funzionalità neuronale. È quindi possibile che interventi sul microbiota stesso e/o sulla dieta possano quindi migliorare le condizioni dei pazienti. Gli studi futuri saranno mirati, ad esempio, a capire quali siano i mediatori chimici dell'azione del microbiota sul cervello e utilizzare queste conoscenze per elaborare nuovi trattamenti basati su questi fattori che dall'intestino riescono a modulare il nostro cervello. ■



FOXG1 La variante congenita della Sindrome di Rett: stato dell'arte e prospettive

Di Susanna Croci
Dipartimento di Biotecnologie mediche, Università di Siena



FOXG1 è un gene localizzato sul cromosoma 14q12 e codifica per un fattore di trascrizione.

Nel 2008 il gruppo della UOC di Genetica Medica di Siena diretto dalla prof.ssa Alessandra Renieri pubblica un lavoro dove viene riportato il caso di una paziente di 7 anni che presenta sintomi particolari simili al decorso della RTT come microcefalia postnatale, convulsioni e grave ritardo mentale. Per identificare i geni responsabili della sintomatologia è stata fatto un cariotipo molecolare da cui è emersa la presenza di una delezione di 3 Mb nel cromosoma 14q12, una regione che contiene pochi geni e fra questi è incluso FOXG1 (Papa *et al.*, 2008).

Sempre nello stesso anno l'analisi del genoma svolta sul DNA di due pazienti di età diversa ha permesso di confermare che il gene FOXG1 è responsabile della variante congenita della RTT (Ariani, *et al.*, 2008).

FOXG1 è un gene con un ruolo importante già dalle prime fasi dello sviluppo embrionale e promuove la formazione della parte anteriore del cervello, in particolare la corteccia cerebrale, istruendo le cellule staminali a creare una struttura biologica precisa.

L'attività di questo gene è essenziale per lo sviluppo del cervello, in particolare del telencefalo. Inoltre, studi recenti riportano che l'attività di FOXG1 è essenziale per lo sviluppo, il differenziamento e la sopravvivenza di vari tessuti. (Dyng *et al.*, 2020).

Un altro aspetto interessante che riguarda FoxG1 è correlato ad un'analisi fatta sulle sezioni di corteccia cerebrale di topi in cui veniva riscontrato una sovrapposizione dell'espressione di FoxG1 e di MeCP2 nelle stesse aree (Ariani *et al.*, 2008). Inoltre, è stato evidenziato che l'espressione di FoxG1 è rilevabile nel compartimento corticale nelle fasi postnatali, sebbene a livelli inferiori rispetto alle prime fasi embrionali. Quest'analisi potrebbe essere un punto di partenza per comprendere se c'è un network molecolare che unisce i *pathway* di FoxG1 e di MeCP2.

Un gruppo di ricerca nel 2012 ha cercato di rispondere a questa domanda dimostrando che nei neuroni dei granuli cerebellari di topo con over espressione di MeCP2 induce neurotossicità e la morte delle cellule. Questo processo è regolato da FOXG1 che esercita una funzione neuroprotettiva (Dastidar *et al.*, 2012). FoxG1 agisce come regolatore chiave dell'attività elettrica nella corteccia cerebrale nei topi e regola lo sviluppo postnatale degli interneuroni corticali (Tigani *et al.*, 2020; Shen *et al.*, 2019; Hou *et al.*, 2020). Quando l'espressione di FOXG1 è assente si ha l'interruzione del ciclo cellulare nelle cellule progenitrici del telencefalo, e una perdita della capacità di auto-rinnovamento delle cellule staminali neurali. Nei topi knockout (KO), ovvero privi dell'espressione del gene FOXG1, è stato riscontrato che quando l'espressione del gene nella fase embrionale viene a mancare, il volume dell'emisfero cerebrale è ridotto e i topi muoiono subito dopo la nascita, con conseguente assottigliamento della corteccia e stratificazione neuronale anormale (Hou *et al.*, 2020; Shen *et al.*, 2019).

Studi recenti riportano il coinvolgimento del gene FOXG1 nel mantenere l'omeostasi delle cellule ciliate presenti nell'orecchio interno. Queste cellule hanno il compito di captare i suoni e i movimenti della testa e di trasmetterli poi al cervello sotto forma di impulsi nervosi. Le cellule ciliate non si rigenerano e non possono essere riparate o sostituite. FoxG1 agisce nelle cellule ciliate influenzando il loro numero e la loro polarità.

Inoltre, FoxG1 regola i processi autofagici, l'omeostasi dei mitocondri e le relative vie di segnalazione. Nei topi KO per FOXG1 è stata dimostrata un'alterazione della polarità e della sopravvivenza delle cellule ciliate nell'orecchio interno (He *et al.*, 2021; Ding *et al.*, 2020). Pertanto, l'esplorazione approfondita del ruolo di questo gene nell'orecchio interno migliorerà il suo utilizzo come bersaglio per la rigenerazione delle cellule ciliate e il trattamento della perdita dell'udito neurosensoriale.

Un altro studio scientifico si è focalizzato sullo studio degli effetti benefici della triptanoina, un trigliceride utilizzato nella cura delle malattie metaboliche. L'inclusione di questa sostanza nella dieta dei topi FoxG1^{-/-} induce un miglioramento dell'attività elettrica cerebrale e una diminuzione delle convulsioni. Inoltre, è stato dimostrato che la triptanoina influisce



sul ripristino dell'attività del KCC2, un canale del cloro specificamente localizzato nel cervello che ha un ruolo importante nell'inibizione sinaptica (Testa *et al.*, 2019).

Ad oggi non esiste una cura per la RTT e i per i pazienti sono disponibili terapie riabilitative, trattamenti farmacologici e un adeguato supporto nutrizionale che migliorano la qualità di vita alleviando la sintomatologia.

Sono riportati circa 27 studi interventistici con 17 diversi farmaci per pazienti RTT (<https://clinicaltrials.gov>). Fra questi ha una notevole importanza lo studio basato sulla somministrazione del fattore di crescita insulino simile IGF-1 (NCT01253317). Sebbene sia stato osservato un miglioramento fenotipico dopo la somministrazione di IGF-1, nessuno dei trattamenti valutati fino ad oggi è riuscito a far regredire efficacemente i sintomi della RTT.

Grazie ai progressi nel campo della medicina di precisione, una nuova possibilità per il futuro dei pazienti RTT è rappresentata dalla terapia genica. Questo approccio ha come obiettivo quello di ripristinare la funzione del gene.

Negli ultimi anni, il team di ricerca della Genetica Medica di Siena si è focalizzato sullo studio della terapia genica in diverse malattie, fra cui la RTT. In particolare, il team sta lavorando sulla correzione di mutazioni nei geni MECP2, FOXP1 e CDKL5. Per quanto riguarda il gene FOXP1 sono state studiate due mutazioni specifiche: c.688C>T (p.(Arg230Cys)) e c.765G>A (p.(Trp255Ter)) (Crocchi *et al.*, 2020). L'obiettivo finale dello studio 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). Lo studio, adesso in fase pre-clinica, prevede di testare i virus adeno-associati (AAV) per veicolare il sistema di correzione nelle cellule *in vitro* e in futuro *in vivo* nel modello animale. Come modello per lo studio di questo approccio sono state scelte le cellule staminali pluripotenti indotte o iPSC, ottenute per riprogrammazione a partire dai fibroblasti del paziente. L'efficienza di correzione, valutata tramite Next Generation Sequencing NGS, nei fibroblasti con entrambe le mutazioni varia dal 19% al 26%. Inoltre il sistema di correzione è stato validato nei neuroni con la mutazione c.688C>T (p.(Arg230Cys)), ottenendo un'efficienza del 34% (Crocchi *et al.*, 2020). Lo step successivo sarà quello di iniziare i test in vivo nei topi per confermare l'efficacia e la sicurezza del sistema. ■

La valutazione nutrizionale e i relativi interventi correttivi nella Sindrome di Rett

Rosangela Arancio e Vittoria Ercoli
ASST Santi Paolo e Carlo, Milano



La Sindrome di Rett è una delle più comuni cause genetiche di ritardo dello sviluppo e deficit cognitivo nelle ragazze. Non è una condizione neurodegenerativa, ma piuttosto un disordine progressivo che interessa diversi organi e funzioni nel corso del tempo. Questo è il motivo per cui è necessario un approccio multidisciplinare a questo tipo di paziente che coinvolga specialisti esperti che lavorino in team.

L'aspetto nutrizionale riveste particolare importanza soprattutto nell'età infantile e comunque durante tutta la vita per le peculiarità proprie della patologia. Un adeguato supporto nutrizionale garantisce una migliore qualità della vita non solo delle bambine con Sindrome di Rett, ma anche della famiglia e dei caregivers. Uno stato nutrizionale adeguato è indispensabile per assicurare un buon trofismo di tessuti e organi, il corretto funzionamento del sistema immunitario e, non ultimo, un miglioramento dell'aspetto cognitivo con importante ricaduta sulla risposta alla riabilitazione. Non si può prescin-

dere da una corretta valutazione dello stato nutrizionale e delle condizioni che possono influire su questo.

Dunque, la misurazione longitudinale dei parametri antropometrici, insieme al monitoraggio dei parametri biochimici, deve far parte dei controlli di routine delle bambine. Un'anamnesi attenta è utile per ricostruire le problematiche legate all'alimentazione e porvi gli adeguati rimedi. È importante indagare sulle problematiche legate a masticazione e deglutizione e fornire, dopo le opportune valutazioni specialistiche, strumenti adeguati a migliorare le performances.

Molte sono le problematiche comuni a molte persone con Sindrome di Rett che interessano l'apparato gastroenterico (RGE, meteorismo, stipsi, rallentato svuotamento gastrico) che possono migliorare con opportune strategie di alimentazione, prima di prendere in considerazione approcci farmacologici o chirurgici. Importantissimo è indagare sulla durata del pasto: un tempo di alimentazione superiore ai 30-45 minuti per pasto ha rilevanti implicazioni sulla qualità della vita della bambina e della famiglia. In questi casi, il

proporre piatti unici, aumentando il valore energetico dei pasti e l'adeguato apporto nutrizionale del pasto, potrebbe migliorare la situazione.

Un adeguato intervento nutrizionale in età pediatrica ha evidentemente una ricaduta sull'evitamento di problemi e patologie in età adulta. Un esempio su tutti è il mantenimento di una buona salute dell'osso. La valutazione della mineralizzazione ossea e dei livelli sierici di vitamina D e calcio nelle bambine, diventa fondamentale per adeguare la nutrizione e le eventuali supplementazioni. In questo modo si può intervenire precocemente su situazioni di osteopenia ed evitare le fratture patologiche che sono più frequenti in età più avanzata in questi pazienti.

L'equilibrio idrico è spesso precario nelle persone con Sindrome di Rett, sia a causa dell'assunzione inadeguata, sia per le perdite aumentate. Anche in questo caso un approccio alimentare ad hoc può fornire utili strategie.

Concludendo, la valutazione nutrizionale nelle pazienti con Sindrome di Rett assume un'importanza strategica per garantire una crescita ottimale, un apporto corretto di nutrienti essenziali, ma anche per ovviare a disturbi e problematiche che incidono non poco sulla qualità della vita delle bambine e delle loro famiglie. ■

Disordine di alimentazione e deglutizione nella Rett

Antonella Cerchiari, Ospedale Bambin Gesù di Roma
Selezione e sintesi dell'intervento di Antonella Cerchiari a cura del Centro Airet



Sindrome di Rett e disordini di alimentazione e deglutizione sono due mondi che s'incontrano.

I prerequisiti dell'abilità di alimentazione partono da un sistema cerebrale fisiologico che dev'essere un sistema funzionante, con strutture anatomiche integre e funzionali, un apparato digerente ottimale, una corretta postura e che comprenda anche svariate esperienze che tutti i bambini dovrebbero fare al momento giusto, le quali permettono lo sviluppo delle attività di deglutizione e alimentazione. Anche se uno solo di questi step si altera, il sistema globale risulta inficiato.

Le competenze motorie alimentari dipendono dalle competenze motorie generali, quindi da un certo tono muscolare, dal controllo del capo e del tronco, dalla coordinazione occhio-mano-bocca e dal controllo dei vari segmenti corporei. Le abilità deglutitorie e di alimentazione sono poi alla base delle abilità di linguaggio.

La deglutizione è l'abilità di convogliare sostanze solide, liquide, gassose o miste all'interno dello stomaco e comprende tutte le varie fasi dalla preparazione della bocca alla fase esofagea di propulsione del bolo verso lo stomaco, dove sarà digerito. Questo processo fisiologico e le sue fasi devono essere fatte in modo specifico, per non creare problemi alle vie respiratorie. Dalla bocca all'intestino è tutto estremamente collegato.

Nella Sindrome di Rett, a causa della regressione tipica della patologia, si evidenziano alterazioni delle abilità di alimentazione in età e modalità diverse, con differente gravità.

Le caratteristiche della sindrome che possono portare ad alterazioni della deglutizione sono:

ritardo della crescita con conseguente difficoltà a prendere peso e scarsa muscolatura; ipotonia/ipertrofia della muscolatura oro-facciale e del tronco che portano a scarsa autonomia nella gestione del bolo con perdita dalla rima labiale e difficoltà di masticazione e alterazione dell'attività linguale; un alterato modello

di respirazione con incoordinazione tra masticazione e respirazione; epilessia e convulsioni con i successivi effetti collaterali dei farmaci, come nausea, sedazione, inappetenza; disturbo del movimento che si riflette sulla coordinazione nell'alimentazione; disturbi ortopedici come errata postura e conseguente peggioramento della funzione gastrica; disordini gastrici come reflusso e stipsi.

Le maggiori conseguenze sono, quindi, la difficoltà ad assumere le giuste quantità nutrizionali, a gestire le diverse consistenze con possibili tosse, ipersensibilità orale, crisi e rischio di soffocamento, possibile rigurgito e perdita di cibo dalla bocca per inabilità di gestione.

I segni e i sintomi classici della disfagia sono tosse, gorgoglio, conati, soffocamenti, congestione, cianosi, respirazione rumorosa o stridore, voce modificata e tendenza a respingere il cibo dalla bocca. A livello indiretto i segnali sono ricorrente pneumonia, tachicardia, bradicardia, apnea, desaturazione, scarso interesse per il cibo, ritardo nella crescita, tempi prolungati del pasto e, in qualche caso, febbre.

Si consiglia sempre di far valutare un bambino con disordini alimentari da un team interdisciplinare, per svolge-

re una valutazione nutrizionale, delle abilità di alimentazione e deglutizione, della funzione gastrica e della funzione respiratoria. Fondamentale è, dunque, la valutazione precoce, secondo le esigenze del bambino. La valutazione clinica si basa sull'anamnesi, sull'esame obiettivo delle strutture oro-facciali e sull'osservazione del pasto; mentre la valutazione strumentale prende in esame l'endoscopia delle vie aeree, l'esofagogramma, l'esame videofluoroscopico della deglutizione (VFS), la manometria ad alta risoluzione (HRM), la scintigrafia gastrica e il salivogramma.

Risulta, perciò, necessario un approccio integrato di tutti gli specialisti che a 360° possa valutare la situazione del paziente al meglio, valorizzando le abilità che il bambino possiede attraverso un intervento personalizzato.

L'intervento riabilitativo che ne consegue dev'essere costante, regolare, intensivo e deve comprendere un training masticatorio e delle stimolazioni sensoriali, per far conoscere al bambino le diverse forme, consistenze, odori e gusti. Occorre modificare le consistenze, ottimizzare la postura e variare la modalità di somministrazione degli alimenti.

Per concludere, è fondamentale una valutazione precoce di eventuali disordini alimentari per poter intervenire in modo interdisciplinare, attuando il migliore trattamento educativo-riabilitativo creato ad hoc per il paziente. ■



Bruxismo e prevenzione odontoiatrica nella RTT

E Pozzani, A Tagliente, G Fabbri
Servizio di Odontostomatologia per Disabili, Ulss 9 Scaligera, Veneto



La gestione e la cura odontoiatrica del paziente affetto da Sindrome di Rett (SR), richiede all'odontoiatra nozioni e pratica clinica nell'ambito dell'"odontoiatria speciale" e l'odontoiatra generico deve avere la consapevolezza che questa tipologia di paziente è complesso e la risposta di cura può essere di qualità solo se erogata da un'équipe specializzata. La complessità della cura va messa in relazione, da un lato, alla scarsa collaborazione ed assenza di canali comunicativi e, dall'altro, alle patologie odontoiatriche collegate alla SR: bruxismo, erosione dello smalto dentario, presenza di reflusso gastro-esofageo, disfagia, respirazione orale, deglutizione disfunzionale, succhiamento delle mani e delle dita, palato ogivale, morso aperto ante-

riore, gengiviti, parodontiti, maggior numero di denti estratti per carie rispetto alla popolazione generale ed aumento del rischio di carie, xerostomia/scialorrea, glossiti, eritema multifforme della mucosa orale, ipertrofia gengivale, parotiti, dolore facciale e scarsa igiene orale domiciliare.

L'odontoiatra dovrebbe essere coinvolto nel team terapeutico e riabilitativo della SR fin dalla nascita, al fine di educare i caregivers rispetto alle corrette regole della prevenzione odontoiatrica (alimentazione non cariogena, corretta igiene orale domiciliare e uso di prodotti a base di fluoro). I follow-up periodici odontoiatrici sono mirati alla prevenzione della carie, delle lesioni dei tessuti molli, delle malocclusioni e dei danni che può causare il bruxismo diurno, presente in circa il 70% dei pazienti affetti da SR.

La mancanza di collaborazione a livello ambulatoriale è sicuramente un limite e ciò, spesso, porta i pazienti con SR ad essere trattati in narcosi, ma, se la presa in carico è precoce, i pazienti si adattano più facilmente alla cura ambulatoriale e l'odontoiatra può intervenire con tutti gli atti terapeutici necessari a prevenire le complicanze delle patologie odontoiatriche collegate alla SR: terapia miofunzionale orale, applicazione periodiche di mousse/gel/vernici di fluoro, rialzi o bite per limitare il bruxismo, igiene orale professionale periodica, desensibilizzazione alla cura ambulatoriale e terapia precoce delle patologie, mediante tecniche di prevenzione secondaria, come le sigillature dei solchi.

Il ricorso all'anestesia generale deve sempre essere considerato valutando costi e benefici, poiché si tratta di soggetti ad alto rischio anestesiológico e l'odontoiatra deve finalizzare la sua cura a fare in modo che i pazienti non abbiano male e ad evitare l'anestesia generale, nonché a preservare le funzionalità del cavo orale. ■

Effetti di pre- e post-biotici su infiammazione intestinale, epilettogenesi e qualità della vita nella Sindrome di Rett (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05420805)

Claudio De Felice^{1,2}, Giulia Moscaritolo³, Lidia Boasiako^{1,2}, Marianna Manara^{4,5}, Valeria Scandurra⁶, Roberto Canitano⁶, Francesco Strati⁷, Silvia Leoncini^{1,2}

¹ U.O.C. Terapia Intensiva Neonatale - Policlinico «S. Maria alle Scotte» Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (AOUS) - Siena

² Centro di Ricerca e Sperimentazione Sindrome di Rett - U.O.C. Neuropsichiatria Infantile - Policlinico «S. Maria alle Scotte» AOUS - Siena

³ Fit Express - Loc. Belvedere - Colle di Val d'Elsa - Siena

⁴ Divisione di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Spedali Civili, Università di Brescia - Brescia

⁵ Unità di Neuropsichiatria infantile, ASST dei Sette Laghi, Ospedale Filippo del Ponte - Varese

⁶ U.O.C. Neuropsichiatria Infantile - Policlinico «S. Maria alle Scotte» AOUS - Siena

⁷ Laboratory of Mucosal Immunology, Department of Experimental Oncology, European Institute of Oncology - IEO, Milano



Nonostante il coinvolgimento primario del Sistema Nervoso Centrale (SNC), la Sindrome di Rett (RTT) è attualmente riconosciuta come una malattia multi-sistemica (Leoncini et al. 2015, Cronk et al. 2016). La qualità di vita delle pazienti affette dalla Rett è influenzata e/o in parte compromessa da manifestazioni gastrointestinali, quali stipsi (90 %), reflusso gastroesofageo (GERD) e malassorbimento (Motil et al. 2012). Numerosi studi clinici e sperimentali si sono focalizzati sulle alterazioni del microbiota intestinale nella RTT (Strati et al. 2016; Bor-

ghi et al. 2017; Strati et al. 2018; Borghi & Vignoli 2019; Neier et al. 2021; Thapa et al. 2021; Gallucci et al. 2021). La disbiosi intestinale nella RTT è associata a ridotta variabilità delle specie batteriche commensali, aumentato numero di specie microbiche/fungine residenti con potenziale patogeno (Candida parapsilosis) e infiammazione intestinale (Strati et al. 2018). È sempre più evidente la coesistenza e l'importanza di una comunicazione bidirezionale tra SNC e sistema nervoso enterico (gut-brain-axis) (Cryan et al. 2019; Silva et al. 2020) che collega centri emozionali e cognitivi alle funzioni periferiche intestinali. Il mi-

crobioma intestinale è essenziale per il normale sviluppo e mantenimento delle funzioni cerebrali. Numerosi studi hanno mostrato evidenze della modulazione del microbiota intestinale in numerose malattie neurologiche, psichiatriche e malattie neurodegenerative (Bashir & Khan 2022). La modulazione della risposta infiammatoria sistemica mediante pre-biotici e pro-biotici è una possibile strategia di approccio terapeutico globale per rallentare il declino cognitivo in malattie neurodegenerative influenzando l'asse intestino-cervello (Li et al. 2021). Inoltre, i pre-biotici possono modificare la composizione del microbiota intestinale stimolando la crescita di alcuni taxa batterici promuovendo lo stato di salute dell'ospite (Vyas et al. 2012). L'uso di pre-biotici potrebbe quindi migliorare la disbiosi intestinale nelle pazienti RTT. L'alfalattoalbumina (ALAC) è una proteina ricca di triptofano, abbondante nel colostro umano (Lonnerdal 1985), è risultata efficace in modelli sperimentali (Citraro et al. 2011; Russo et al. 2012) e pazienti con epilessia (Mainardi et al. 2008; Errichiello et al. 2011). ALAC svolge inoltre specifiche azioni intestinali (Lonnerdal 1985; Yamaguchi et al. 2014) e sul processo di sintesi della serotonina, neurotrasmettitore del SNC con nota attività anticonvul-

sivante (Choi et al. 2011). L'ALAC ha mostrato un miglioramento dell'infiammazione intestinale e un effetto anticonvulsivante in modelli murini sperimentali (De Caro et al. 2019). L'utilizzo di ALAC in pazienti pediatrici con epilessia e disturbi del sonno migliora nel 62.9 % la qualità del sonno (riduzione della latenza e dei risvegli notturni) dopo 3 mesi di trattamento (Esposito et al. 2019). In pazienti pediatrici con emicrania senza aurea, l'impiego di ALAC riduce del 74.3% la frequenza mensile di episodi e 42.2% l'intensità degli episodi critici dopo un mese di trattamento (Ruotolo et al. 2019). L'acido butirrico (BUT), noto acido grasso a catena corta (SCFA), contribuisce al funzionamento della mucosa intestinale, influenza in modo positivo l'ecosistema del tratto gastro-intestinale e svolge attività antinfiammatoria (Silva et al. 2020). È stato dimostrato l'effetto anticonvulsivante del BUT in modelli sperimentali di epilessia (De Caro et al. 2019), probabilmente attraverso un aumento dei livelli di triptofano e suoi metaboliti (acido chinurenico) che può penetrare nel cervello e agire sui recettori del glutammato (NMDA) (Citraro et al. 2011, Russo et al. 2012). Il BUT agisce direttamente sul cervello modulando numerosi processi fisiologici attraverso recettori e trasportatori specifici con proprietà inibitorie sulle deacetilasi istoniche (HDAC). Livelli fisiologici di BUT possono influenzare indirettamente il cervello (regolazione del sistema immunitario e attività del nervo vago) mentre livelli sopra-fisiologici esercitano effetti neurofarmacologici facilitando il synaptic tagging e capturing (Stilling et al. 2016). I frutto-oligosaccaridi (FOS) e l'inulina sono fibre non digeribili da

cui si producono gli SCFA. Entrambi svolgono importanti azioni fisiologiche quali anti-carcinogenesi, effetto pre-biotico (stimolazione crescita di microflora intestinale non patogena), riducono i livelli sierici di colesterolo, triacilgliceroli e fosfolipidi (Kelly 2008, Sabater-Molina et al. 2009). Spesso nelle formulazioni pre-biotiche viene incluso l'ossido di zinco che, oltre a essere una fonte di zinco, micronutriente che protegge le cellule dallo stress ossidativo, consente la normale funzione del sistema immunitario diminuendo l'espressione di molecole coinvolte nella risposta infiammatoria e immunitaria.

Trial Clinico (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05420805)

Gli obiettivi del presente Trial clinico sono valutare in una popolazione di pazienti RTT con mutazione patogena MECP2 l'effetto di due prodotti contenenti pre- e post-biotici (Lalbaay monofasico e Bizetaflox pediatrico; Kolfarma s.r.l., Italia) su (1) stato infiammatorio e disbiosi intestinale (2) epilettogenesi (frequenza e entità delle crisi convulsive) e (3) gravità clinica e qualità di vita. I principali componenti di Lalbaay monofasico (ALAC, acido butirrico, inulina e frutto-oligosaccaridi FOS), alimento a fini medici speciali utilizzato nel trattamento dietetico delle epilessie farmaco-resistenti, oltre a controllare in modo selettivo la crescita / il metabolismo della flora intestinale e il corretto funzionamento della mucosa intestinale, sono in grado di influenzare la sintesi della serotonina cerebrale, neurotrasmettitore con nota attività anticonvulsivante. BizetaFlox pediatrico è un integrato-

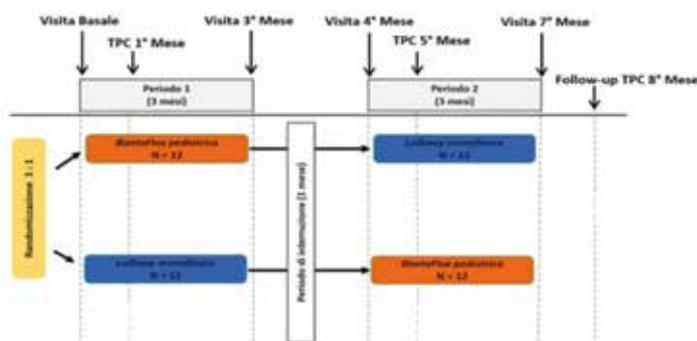
re alimentare a base di acido butirrico (sodio butirrato) e ossido di zinco. L'ossido di zinco è una fonte di zinco, micronutriente che protegge le cellule dallo stress ossidativo e consente la normale funzione del sistema immunitario diminuendo l'espressione di molecole coinvolte nella risposta infiammatoria e immunitaria. L'acido butirrico, oltre a contribuire al corretto funzionamento della mucosa intestinale e a svolgere attività antinfiammatoria, può esercitare effetti positivi antiepilettici. Lo studio è monocentrico (Centro di Ricerca e Sperimentazione Sindrome di Rett e U.O.C. Neuropsichiatria Infantile Policlinico «S. Maria alle Scotte» Azienda Ospedaliera Universitaria Senese – Siena). Il disegno consiste in uno studio randomizzato cross-over con due bracci di trattamento: (1) Lalbaay Monofasico e (2) Bizetaflox Pediatrico. Tutte le pazienti arruolate avranno quindi l'opportunità di ricevere entrambi i prodotti in studio. Ad inizio studio la paziente sarà assegnata casualmente ad uno dei 2 trattamenti (1:1). Non è previsto l'utilizzo di placebo. I criteri di eleggibilità sono elencati in **Figura 1**. Le caratteristiche cliniche individuali alla visita basale delle pazienti RTT arruolate (**dati riferiti al mese di Giugno 2022**) sono sintetizzate schematicamente in **Tabella 1**. Per la valutazione dell'accrescimento somato-ponderale saranno utilizzate curve specifiche di accrescimento adattate alla RTT (Tarquinio et al. 2012). Saranno raccolte informazioni su intake nutrizionale e metabolismo basale.

In particolare, informazioni relative alle abitudini alimentari delle pazienti RTT saranno raccolte mediante (1) Que-

Figura 1. Disegno sperimentale e criteri di eleggibilità

La partecipazione allo studio avrà una durata massima di circa **7 mesi** suddivisa in:

- **Periodo 1 di trattamento (3 mesi)**
- **Wash-out (interruzione di trattamento, 1 mese)**
- **Periodo di trattamento 2 (crossover 3 mesi)**
- **Follow-up (contatto telefonico) a 1 mese dalla fine del periodo di trattamento 2**



- Criteri di inclusione**
- ✓ **Età ≥ 3 anni**
 - ✓ **Diagnosi clinica di sindrome di Rett forma classica**
 - ✓ **Confermata mutazione patogena MECP2**
 - ✓ **Presenza di disturbi gastrointestinali (disfagia, GERD, malattia biliare, stipsi ostinata)**
 - ✓ **Storia medica positiva per crisi convulsive in atto**
 - ✓ **Stabilità terapeutica da almeno 4 settimane prima dell'inclusione nello studio.**

- Criteri di esclusione**
- ✓ **Paziente RTT con diagnosi non in accordo con le linee guida**
 - ✓ **Paziente RTT senza mutazione MECP2 patogena o con mutazione in geni non-MECP2 (per es. CDKL5, FOXG1)**
 - ✓ **Paziente RTT di genere maschile**
 - ✓ **Presenza di PEG (gastrostomia endoscopica percutanea)**
 - ✓ **Ipersensibilità accertata verso uno o più componenti dei prodotti pre- e post-biotici**
 - ✓ **Variazioni terapeutiche nelle quattro settimane prima dell'arruolamento.**
 - ✓ **Utilizzo di antibiotici al momento dell'arruolamento.** In caso di assunzione di antibiotici all'arruolamento, sarà previsto un periodo di wash-out di 4 settimane.

stonario su frequenza degli alimenti, (2) Anamnesi alimentare o storia dietetica della paziente (Dwyer 1994) e (3) Diario alimentare strutturato su 7 giorni consecutivi (Thompson e Byers 1994, Buzzard 2002). Il calcolo dell'assunzione di calorie, liquidi, macro- e micronutrienti sarà effettuato mediante l'utilizzo del software WinFood (Medimatica, Teramo, Italia). Gli intake saranno analizzati, confrontati con i LARN (SINU, LARN, 2018) e classificati come "Adeguati" / "Non adeguati". Per la valutazione del benessere gastrointestinale e della stipsi saranno utilizzati: - il questionario GHQ (Gastrointestinal Health Questionnaire) (Motil et al. 2021) e la scala Bristol (Bristol stool scale) (Lewis and Heaton 1997). La gravità clinica della malattia sarà valutata mediante l'utilizzo di due scale validate a livello internazionale e già in ampio uso clinico quali la scala RCSS (Rett Clinical Severity Score) (Neul et al. 2008) e la scala MBAS (Motor Behavioural Assessment Scale) (FitzGerald et al. 1990). Lo stato di benessere delle pazienti RTT sarà misurato mediante la somministrazione dei questionari RSBQ (Rett Syndrome Behaviour Questionnaire) (Mount RH et al. 2002), SDSC (Sleep Disturbance Scale for Children) (Bruni et al. 1996) e QI-Disability (Quality of Life Inventory-Disability) (Epstein et al. 2019; Downs et al.2019).

Gli esiti dello studio saranno suddivisi in (1) Endpoint primario - Miglioramento dello stato infiammatorio del tratto gastrointestinale (riduzione livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie/aumento delle citochine anti-infiammatorie; riduzione livelli di calprotectina fecale) e della biodiversità (tassonomia/metagenomica) del microbiota intestinale; (2) Endpoint secondario: riduzione frequenza e/o entità delle crisi epilettiche e (3) Endpoint terziario: miglioramento degli indici di benessere (sonno e qualità della vita (questionari: RSBQ, GHQ, Bristol, QI-Disability, SDSC) e gravità clinica (MBAS). In pro-

spettiva, il presente disegno sperimentale potrà sperabilmente aggiungere ulteriori conoscenze sulla relazione microbiota intestinale-gravità clinica e delucidare il ruolo della connessione gut-brain-axis nel contesto clinico delle pazienti RTT con particolare riguardo a epilettogenesi, qualità del sonno e comportamento. Inoltre, la possibilità di migliorare l'infiammazione gastrointestinale, la gravità clinica e la qualità di vita attraverso la modulazione del microbiota intestinale mediante l'uso di molecole pre- e post-biotiche apre la strada ad un possibile nuovo approccio terapeutico nella RTT. ■

ID#	Età (anni)	Sex (M/F)	Altezza (cm)	Peso (kg)	RCSS Total score	MBAS Total score	Strutture gastroenteriche	Stipsi	Stipsi intestinale	Stipsi intestinale	Stipsi intestinale
1	26.6	F	165.50	60.00	22	54	+	+	+	+	+
2	19.2	F	172.44	50.00	29	50	+	+	+	+	+
3	16.4	F	145.50	45.00	23	42	+	+	+	+	+
4	22.2	F	165.54	60.00	25	56	+	+	+	+	+
5	16.0	F	165.00	45.00	22	42	+	+	+	+	+
6	16.2	F	155.00	45.00	20	50	+	+	+	+	+
7	16.2	F	172.44	50.00	29	50	+	+	+	+	+
8	22.2	F	165.54	60.00	25	56	+	+	+	+	+
9	24.2	F	165.70	60.00	25	50	+	+	+	+	+
10	22.2	F	165.25	60.00	25	54	+	+	+	+	+
11	16.5	F	155.11	45.00	20	40	+	+	+	+	+
12	14.0	F	165.70	45.00	25	50	+	+	+	+	+
13	16.2	F	145.01	45.00	20	50	+	+	+	+	+
14	15.4	F	155.24	45.00	21	40	+	+	+	+	+
15	13.2	F	145.43	45.00	22	50	+	+	+	+	+
16	15.2	F	172.22	45.00	20	55	+	+	+	+	+
17	7.3	F	105.18	25.00	30	52	+	+	+	+	+
18	16.0	F	165.17	45.00	20	50	+	+	+	+	+
19	22.2	F	165.10	60.00	25	54	+	+	+	+	+
20	15.2	F	165.00	45.00	22	50	+	+	+	+	+
21	20.2	F	165.24	45.00	27	45	+	+	+	+	+
22	15.0	F	165.00	45.00	20	40	+	+	+	+	+
23	12.4	F	155.30	45.00	22	50	+	+	+	+	+
24	16.2	F	165.11	45.00	27	55	+	+	+	+	+

Tabella 1. Caratteristiche cliniche alla visita basale delle pazienti Rett incluse nello studio (dati riferiti a Giugno 2022; n=24)

Protocollo del trattamento osteopatico per la costipazione nelle ragazze con Sindrome di Rett: risultati del progetto pilota

Vittorio Avogadri
Centro AIRett Ricerca e Innovazione, Verona



Finalmente dopo tante vicissitudini, il congresso internazionale Airett 2022 si è potuto concretizzare e con esso è stata data la possibilità a tanti ricercatori di presentare le ultime innovazioni negli studi redatti sulla Sindrome di Rett.

Studi come quello eseguito al centro CARI di Verona dal titolo "Protocollo Osteopatico per il trattamento della costipazione cronica in pazienti con Sindrome di Rett", eseguito da me come Osteopata e altri membri del team Airett, quali la dott.ssa Perina, la Dott.ssa Fabio, la Dott.ssa Tindara e il Dott. Romano.

Lo studio si è basato su una premessa fondamentale, ossia che la Sindrome di Rett è una patologia rara e complessa con un ampio corollario di potenziali sintomatologie parallele tra le quali spiccano i disturbi gastroenterici quali reflusso, gastrite ma soprattutto una stitichezza spesso cronica che a loro volta portano con se altre importanti modificazioni dello stile di vita.

L'intestino viene da sempre considerato, a giusta ragione, come un secondo cervello poiché viene regolato dal sistema nervoso enterico o NSE che si interfaccia al sistema nervoso centrale o SNC. Da qui è facile intuire che problematiche a livello intestinale possano non solo creare disagi al

comparto gastrointestinale ma che si riflettano su tutto l'organismo intaccandone, la qualità di vita come il sonno, l'umore, la concentrazione, la salute muscolo-scheletrica e l'energia fisica, grazie anche al fatto che la serotonina, detta ormone del buon umore, viene prodotta per il 95% dalle cellule enterocromaffini della parete gastrointestinale.

Nella Sindrome di Rett la costipazione è presente in un'altissima percentuale di casi, a volte con insorgenza spontanea ma nella maggior parte dei casi con incidenza cronica, intaccando sia la salute della paziente che la serenità e la quotidianità dei loro caregiver.

Lo studio in esame è stato condotto da settembre a novembre 2021 su undici bambine Rett cronicamente stitiche e si basa sulla premessa medico scientifica che, tramite manipolazioni Osteopatiche, dette OMT (Osteopathic Manipulative Treatment), si migliori la circolazione

	Experimental Group			Control Group		
	Pre-intervention Mean ± SD	Post-intervention Mean ± SD	P	Pre-intervention Mean ± SD	Post-intervention Mean ± SD	P
Spontaneous evacuations	3.6 (±2.5)	5 (±1.8)	.04	3.8 (±2.1)	3.8 (±2.1)	1.0
Average time between evacuations	40.4 (±18.9)	34.6 (±18.1)	.05	45.6 (±22.6)	44.8 (±23.6)	.31
Enemas administered	3.1 (±3.3)	0.1 (±0.4)	.05	1.5 (±1.0)	1.5 (±1.0)	1.0
Medications	7.17 (±0.4)	5.3 (±3.1)	.18	5.25 (±2.8)	5.25 (±2.8)	1.0

EXPERIMENTAL GROUP E.G.

- Spontaneous evacuations **increased** from 3.6 to 5
- Avg time between evacuations **dropped** from 40.4 to 34.6 h
- Enemas administered **decreased** from 3.1 to 0.1
- Medications **decreased** from 7.17 to 5.3
- CAS from 19 to 14.8
- CSS from 9.5 to 7
- NBDS from 8.3 to 5.3
- CRQOL from 37.1 to 31.6
- SF-12 from 30.1 to 29.8
- RARS from 73.1 to 72.4

intestinale o enterica, diminuendo la tensione fasciale addominale e stimolando a livello parasimpatico la peristalsi intestinale per alleviare la condizione stitica che queste pazienti riportano.

Le tecniche OMT utilizzate non si sono concentrate solamente sulla manipolazione e la mobilizzazione delle strutture intestinali, ma anche sul riequilibrio del sistema neurologico parasimpatico/ortosimpatico per favorire un miglior rilassamento della muscolatura liscia intestinale e una maggiore stimolazione spontanea alla peristalsi.

Le 11 pazienti sono state divise in 2 gruppi, uno di valutazione (E.G.) e uno di controllo (C.G.). Il gruppo di valutazione è stato incluso in un percorso di trattamento osteopatico composto

da un trattamento OMT alla settimana per 8 settimane. Il gruppo di controllo invece non è stato manipolato tramite OMT e quindi ha mantenuto il suo normale iter quotidiano durante le 8 settimane.

In entrambi i gruppi la terapia farmacologica è rimasta invariata.

Dopo il periodo di 8 settimane sono stati raccolti i dati di entrambi i gruppi ed elaborati tramite sistemi di analisi per compararne i risultati e vederne l'efficacia terapeutica riguardo la diminuzione della sintomatologia stitica sulle pazienti prese in esame. Sulle pazienti prese in esame.

I dati sono stati raccolti tramite questionari specifici per la Sindrome di Rett e la patologia stitica quali, SF12, CAS, RESMES, M-Bar, NBDS, CSS, CRQOL, RARS, insieme ad altri di na-

tura Osteopatica come la tensione tissutale, la palpabilità addominale e il gonfiore addominale. Tutte queste scale sono servite a misurare ogni parametro della loro salute intestinale e della loro qualità di vita.

I risultati ufficiali emersi riguardo al gruppo di valutazione sono stati molto promettenti ed estremamente positivi nel diminuire l'uso di enema o clisteri, diminuire il tempo medio tra le evacuazioni, aumentare significativamente il numero di evacuazioni spontanee e ridurre il dolore nella fase di spinta. Per quanto riguarda invece il gruppo di controllo che non è stato sottoposto ad OMT, non c'è stato alcun cambiamento significativo.

Il protocollo Osteopatico utilizzato, l'elenco dettagliato delle tecniche OMT utilizzate e i risultati specifici campo per campo saranno consultabili per intero sullo studio di prossima pubblicazione.

In conclusione, è stato uno studio illuminante ed estremamente positivo specie in merito a futuri piani terapeutici interdisciplinari perché, come si evince dai dati analizzati, il trattamento osteopatico (OMT) si è dimostrato efficace come terapia complementare non alternativa alla terapia farmacologica nel trattamento della stipsi cronica nella Sindrome di Rett, migliorando il quadro sintomatologico almeno per il periodo investigato, aiutando significativamente pazienti e caregivers durante la loro quotidianità.

La soddisfazione di essere riusciti a portarlo a termine con successo e di poterlo presentare a voi tramite il congresso Airett 2022 è stato uno dei miei grandi obiettivi, nella speranza di poter presto cimentarmi in altri progetti per aiutare e dare una possibilità in più a questi pazienti per affrontare la loro battaglia. ■



Passo dopo passo, camminare è più semplice: osservazioni preliminari su un nuovo deambulatore robotico

PRIMA PARTE

Marina Luisa Rodocanachi Roidi, Francesca Cozzi
IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano



Perché e per chi un deambulatore robotico?

L'acquisizione ed il mantenimento del cammino non sempre sono possibili nella Sindrome di Rett.

Si assiste spesso con la crescita, ad un deterioramento della funzione deambulatoria che può portare alla perdita del cammino acquisito.

Mantenere la possibilità di spostarsi in stazione eretta è importante per la qualità della vita e sono quasi sempre i genitori ed i caregiver che si fanno carico di questa competenza, fungendo da sostegno fisico per le ragazze, con grande fatica. I deambulatori in uso non sempre consentono una deambulazione senza assistenza e non sono progettati per le particolari caratteristiche del cammino nella sindrome.

Il progetto di sviluppare un deambulatore robotico modulare, motorizzato e adattabile alla funzionalità deambulatoria residua, che mantenga e possibilmente riattivi la deambulazione e la voglia di muoversi, è un obiettivo importante sia per le famiglie che per gli operatori della riabilitazione. Per la sua realizzazione è importante considerare alcuni dati della letteratura che consentano di stimare la percentuale di persone con Sindrome di Rett che potrebbero usufruire di questo ausilio.

Secondo Larsson (2005), su una casistica di 178 persone, il 73% acquisisce il cammino; Downs (2008) su 98 persone suddivise in quattro gruppi di età, di cui un gruppo post-puberale, riscontra nel 30% assenza di cammino, nel 28% cammino con sostegno e nel 43% deambulazione autonoma; Anderson (2014) riporta i dati di 369 persone adulte dai 18 ai 54 anni: nella sua casistica il 18% mantiene un cammino autonomo, il 43% cammina con assistenza ed il 39% non cammina.

Meno indagato è il dato della perdita del cammino, stimato da Neul (2014) in una casistica di 542 persone dai 4 ai 18 anni nel 14% di perdita del cam-

mino autonomo e nel 13% di perdita del cammino con sostegno.

Nello studio e progettazione di un deambulatore robotico è importante poter stimare la percentuale di persone con Sindrome di Rett che potrebbero utilizzarlo.

Abbiamo verificato il dato di funzionalità del cammino nella casistica valutata presso l'ambulatorio Rett del Centro Vismara di Fondazione Don Gnocchi, utilizzando la scala RESMES (Rodocanachi, 2019) suddividendo la casistica in due fasce di età: 0 < 14 anni e > 14 anni e verificando la percentuale di persone che mantengono il cammino (quindi non necessitano di un deambulatore), di quelle che camminano con sostegno (il gruppo sui quali in primis si concentrano gli obiettivi della progettazione del deambulatore) e di chi non cammina neppure con sostegno e non riesce a reggere il carico in stazione eretta:

< 14 anni (23 casi):	43%	cammino autonomo
	43%	cammino con sostegno
	13%	non cammina e non mantiene la stazione eretta
> 14 anni (59 casi):	52,5%	cammino autonomo
	22%	cammina con sostegno
	25,6%	non cammina e non mantiene la stazione eretta
Totale (82 casi):	50%	cammino autonomo
	28%	cammino con sostegno
	22%	non cammina e non mantiene la stazione eretta

Caratteristiche del cammino nella Sindrome di Rett

Il deficit del cammino nella Sindrome di Rett rientra in un più ampio meccanismo di disturbo dell'organizzazione motoria globale di origine centrale. Ne fanno parte: un disturbo del tono muscolare (ipotonia iniziale che può persistere in alcune mutazioni,

spasticità, che evolve con gli anni verso un ipertono plastico, distonie); un deficit della programmazione motoria (atassia, aprassia, mancanza di meccanismi di anticipazione e di programmazione dell'atto motorio, difficoltà nel controllo antigravitario); un disturbo dell'integrazione sensori-motoria (ipo o iper sensitività alle stimolazioni percettive con fenomeni dispercettivi, difficoltà di integrazione visuo-motoria); una scarsa consapevolezza dello schema corporeo, della posizione del corpo nello spazio e della linea mediana.

Alcuni fattori sono considerati importanti per il mantenimento del cammino, mentre altri possono concorrere ad un deterioramento fino alla sua perdita.

Facilitatori generali per il mantenimento del cammino

- Attività motoria quotidiana;
- Mantenimento dei passaggi posturali/ salire e scendere le scale;
- Corretta valutazione e prescrizione ortesica;
- Valutazione e trattamento delle anomalie muscolo-scheletriche degli arti inferiori;
- Buono stato generale di salute;
- Assenza di osteoporosi;
- Motivazione della bambina, dell'ambiente e della famiglia;
- Una minore gravità della scoliosi;
- Il tipo di mutazione.

Meccanismi alla base della regressione del cammino

- Crescita staturale-ponderale;
- Anomalie muscoloscheletriche;
- Aumento ipertono e rigidità;
- Fatica e mancanza di motivazione;
- Fatica dei caregivers;
- Difficile utilizzo di deambulatori;
- Dolore, osteoporosi;
- Scoliosi (correlazione tra gravità scoliosi e item motori cammino, transizioni e scale).

Il cammino, anche se acquisito ed indipendente, non presenta uno schema fisiologico e si caratterizza per una difficoltà nell'avvio del passo, che avviene spesso con un meccanismo di rotazione del tronco e del bacino, con sbilanciamento latero-laterale sul piano frontale; sono difficili i cambiamenti di direzione, l'arresto e

la ripresa del passo. Spesso l'avanzamento avviene con iperestensione delle ginocchia e carico in punta a causa della spasticità distale (toe walking). Manca un coordinamento tra i movimenti degli arti superiori, impegnati nelle stereotipie manuali e il movimento degli arti inferiori.

L'analisi del cammino effettuata in 11 bambine con deambulazione autonoma (Isaias, 2014) ha evidenziato la presenza di una disfunzione della fase di sbilanciamento posteriore (Unloading phase) che precede l'avvio del passo e di un'attività dissinergica del timing di attivazione dei muscoli antagonisti del polpaccio (soleo e tibiale anteriore) con un deficit selettivo nell'organizzazione temporale degli aggiustamenti posturali anticipatori dell'avvio del passo. Questi dati sono importanti per la progettazione del deambulatore robotico.

Almeno in una prima fase di progettazione il deambulatore è stato pensato e valutato con ragazze con Sindrome di Rett che si spostano in stazione eretta solo con sostegno o che hanno un'autonomia motoria di pochi passi, potenzialmente potrebbe servire anche alle persone che non hanno mai acquisito un cammino, ma sono in grado di sostenere almeno par-

zialmente il carico in stazione eretta. Vi sono dubbi sulla possibilità di adattare l'ausilio in persone che non camminano neppure con sostegno, non avendo mai acquisito lo schema del passo e che non hanno sostegno antigravitario in stazione eretta. Un deambulatore non ha significato

invece per chi mantiene una buona funzionalità del cammino. L'utilizzo della scala di funzionalità motoria RE-SMSES (autosomministrabile da parte delle famiglie), negli ITEM cammino e stazione eretta potrebbe essere uno strumento per un'indagine più accurata sulla popolazione italiana. ■

Bibliografia

- Anderson A, Wong K, Jacoby P, Downs J, Leonard H. Twenty years of surveillance in Rett syndrome: what does this tell us? *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Jun 19;9:87. doi: 10.1186/1750-1172-9-87. PMID: 24942262; PMCID: PMC4078387.
- Downs JA, Bebbington A, Jacoby P, Msall ME, McIlroy O, Fyfe S, Bahi-Buisson N, Kaufmann WE, Leonard H. Gross motor profile in rett syndrome as determined by video analysis. *Neuropediatrics*. 2008 Aug;39(4):205-10. doi: 10.1055/s-0028-1104575. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19165708; PMCID: PMC4122214
- Isaias IU, Dipaola M, Michi M, Marzegan A, Volkmann J, Rodocanachi Roidi ML, Frigo CA, Cavallari P. Gait initiation in children with Rett syndrome. *PLoS One*. 2014 Apr 17;9(4):e92736. doi: 10.1371/journal.pone.0092736. PMID: 24743294; PMCID: PMC3990480.
- Larsson G, Lindström B, Engerström IW. Rett syndrome from a family perspective: The Swedish Rett Center survey. *Brain Dev*. 2005 Nov;27 Suppl 1:S14-S19. doi: 10.1016/j.braindev.2005.03.015. Epub 2005 Sep 22. PMID: 16182488.
- Neul JL, Lane JB, Lee HS, Geerts S, Barrish JO, Annese F, Baggett LM, Barnes K, Skinner SA, Motil KJ, Glaze DG, Kaufmann WE, Percy AK. Developmental delay in Rett syndrome: data from the natural history study. *J Neurodev Disord*. 2014;6(1):20. doi: 10.1186/1866-1955-6-20. Epub 2014 Jul 22.
- Rodocanachi Roidi ML, Isaias IU, Cozzi F, Grange F, Scotti FM, Gestra VF, Gandini A, Ripamonti E. Motor function in Rett syndrome: comparing clinical and parental assessments. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Aug;61(8):957-963. doi: 10.1111/dmcn.14109. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30474854.
- Rodocanachi Roidi ML, Isaias IU, Cozzi F, Grange F, Scotti FM, Gestra VF, Gandini A, Ripamonti E. A New Scale to Evaluate Motor Function in Rett Syndrome: Validation and Psychometric Properties. *Pediatr Neurol*. 2019 Nov; 100:80-86. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.005. Epub 2019 Mar 16. PMID: 31047758.

SECONDA PARTE

Mariolino De Cecco, Alessandro Luchetti
Dipartimento di Ingegneria Industriale, Trento



L'elemento fondamentale che ha guidato lo sviluppo del primo prototipo di deambulatore robotizzato è stato quello di permettere ai bambini affetti dalla Sindrome di Rett di riacquisire la capacità di camminare attraverso l'aiuto di un'ortesi non coercitiva. Il deambulatore, così pensato, non si sostituisce ai movimenti dei bambini, ma risponde ai loro stimoli cercando di comprenderne le intenzioni ed assecondando quindi l'esecuzione delle fasi del passo durante la camminata.



Il deambulatore, pertanto, deve essere in grado di prendere decisioni in tempo reale sulla base di ciò che percepisce. Per questo motivo esiste un flusso continuo di informazioni e

azioni tra il deambulatore e il bambino, che vengono acquisite da un sistema distribuito di sensori, per poi essere interpretate da schede di acquisizione custom progettate e realizzate allo scopo. Una volta elaborate, tali informazioni vengono quindi utilizzate da algoritmi di controllo in grado di pianificare le attività ed eseguirle azionando i motori elettrici collegati alle ruote.

In questa prima fase di studio, affinché si potesse mettere a punto il controllo nella direzione longitudinale, la configurazione dei sensori è stata ridondata. Tra i sensori impiegati rientrano quelli di prossimità, ad infrarossi, ultrasonici e di forza. I sensori di prossimità rilevano la misura della distanza del busto dal deambulatore, mentre quelli di forza, collegati per mezzo di cinghie elastiche

al bacino, permettono di misurare la forza scambiata tra deambulatore e bambina. Tutti i sensori sono stati tarati prima del loro utilizzo, simulando l'interazione mediante un braccio robotico.

Per quanto riguarda invece il controllo abbiamo previsto due possibilità: un'interazione passiva in cui il deambulatore definisce la sua velocità solo sulla base di quanto misurato attraverso i sensori e una di tipo attivo dove il deambulatore stimola attivamente le bambine ad iniziare il passo. In una seconda fase di studio, andremo ad implementare la possibilità per le bambine di muoversi liberamente nel piano e quindi il cambio di direzione con un controllo ad impedenza, in grado di reagire al movimento rotazionale simulandone un comportamento viscoso come se il bambino si stesse muovendo all'interno di un fluido. Questo, prevediamo, ridurrà le stereotipie e faciliterà la deambulazione. ■

Sindrome di Rett e disturbi del movimento: analisi prospettica della casistica per una migliore definizione del disturbo ed eventuale trattamento specifico

Giulia Prato
U.O. Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini, Genova



La Sindrome di Rett (RTT) è una patologia rara, su base neurogenetica progressiva che riguarda prevalentemente soggetti di sesso femminile, con una incidenza approssimativamente di 1:10.000-22.000.[5]

La diagnosi di RTT si basa su criteri clinici specifici che prevedono un periodo di sviluppo apparentemente normale fino a 6-18 mesi seguito da una fase di rapida regressione con perdita dell'uso finalistico delle mani, del linguaggio verbale, riduzione della curva di crescita della circonferenza cranica con conseguente microcefalia "acquisita", esordio di stereotipie manuali tipiche ("washing-hands", definite anche come disordine del movimento di tipo ipercinetico - HMD), compromissione delle capacità motorie fino alla perdita della deambulazione e ritardo cognitivo di grado severo.[8,11]

Nel 2010 sono stati ridefiniti i criteri diagnostici per la sindrome e le caratteristiche della forma classica, della variante a linguaggio conservato (forma di "Zappella"), della forma congenita (di "Rolando") e della forma caratterizzata da esordio precoce di epilessia (di "Hanefeld").

Tra i disturbi più frequentemente associati alla Sindrome di Rett vi è l'epilessia (60-80%), che frequentemente è farmacoresistente e si manifesta con crisi sia parziali che generalizzate, episodi di assenze atipiche o miocloniche. In generale le crisi sono particolarmente polimorfe e frequenti, soprattutto nella variante con esordio precoce di epilessia (Hanefeld), arrivando a configurare uno status epilepticus e/o quadri EEG di stato di male in sonno.

Le stereotipie manuali sono state descritte per la prima volta da Hagberg come un movimento stereotipato "washing-like" (lavaggio) o "hand-wringing" (strizzamento) delle mani all'altezza della bocca o del collo. Tali elementi si possono osser-

vare isolatamente o in associazione con altri movimenti, tra cui clapping, flapping, o movimenti di scuotimento od oscillazione, con la caratteristica di mantenere le mani sulla linea mediana.[2,8]

Oltre alla stereotipia tipica della sindrome, vengono descritti in letteratura altri tipi di HMD, che includono tremore, distonia, corea e mioclono. In alcuni casi è stata anche descritta l'evoluzione da un disturbo di tipo ipercinetico ad uno di tipo ipocinetico.[2]

Inoltre, viene riportato frequentemente il bruxismo, già descritto da alcuni autori come una forma di distonia oro-mandibolare.[6]

Sono già noti i tre geni responsabili della RTT: MECP2 e CDKL5 sul cromosoma X e FOXP1 sul cromosoma 14.

Mutazioni del gene MECP2 sono identificate nell'80% circa delle pazienti con RTT, con percentuale che sale al 95-97% nelle forme classiche e varianti a linguaggio conservato, ma solamente nel 50-70% dei casi con forme atipiche.[8]

Alcune mutazioni su MECP2 (p.Arg133Cys, p.Arg294X, p.Arg306Cys) hanno mostrato associazione a quadri clinici meno severi rispetto ad altre mutazioni (p.Arg106Trp, p.Arg168X, p.Arg255X, p.Arg270X) associate invece a quadri clinici maggiormente complessi e di gravità maggiormente elevata.[4]

Mutazioni del gene CDKL5 si riscontrano nelle forme con esordio precoce di epilessia, mentre alterazioni nel gene FOXP1 possono essere correlate alle varianti congenite.

In uno studio di 60 pazienti con RTT e mutazione nel gene MECP2, i disturbi del movimento sono stati messi in relazione con genotipo e fenotipo. In particolare, i pazienti sono stati suddivisi in relazione al tipo di mutazione MECP2 (missenso, nonsenso o grandi delezioni) e alla localizzazione della mutazione.

Sono state riscontrate le seguenti differenze: i pazienti con mutazioni nonsenso presentano un grado di

severità maggiore di distonia e di disturbo di tipo rigido/acinetico, in relazione ad un gruppo di pazienti con età simile. Inoltre, sono state osservate differenze nella presenza, distribuzione, gravità e tipo del disturbo del movimento in relazione alla durata della patologia (più o meno di 60 mesi).

Gli autori suggeriscono che il disturbo del movimento possa essere correlato alla gravità del quadro clinico della sindrome ed alla sua progressione.[15]

Disturbi del movimento nella sindrome di Rett

Nei pazienti con RTT sono presenti diversi tipi di disturbi del movimento oltre alla nota stereotipia manuale, come per esempio tremori, corea, mioclono, atassia e movimenti distonici, che possono variare anche in relazione ai vari momenti della vita di uno stesso paziente.[15]

Tra i principali disturbi del movimento si annoverano:

- **disturbo della deambulazione:** tale condizione è stata riportata in letteratura con nomenclature diverse tra cui "deambulazione atassica", caratterizzata da passi lenti, corti con ampi movimenti ondulatori; in altri lavori viene descritta una deambulazione instabile, rigida con passo strisciato.[8,13] In altri lavori viene descritta come un disturbo dell'equilibrio con base allargata; in altri ancora viene considerata una andatura di tipo acinetico e non aprassico, a causa della difficoltà nell'inizio della deambulazione, come se fosse maggiormente simile ad una andatura parkinsoniana. Spesso si associa una deambulazione sull'avampiede.[9,12] A questo aspetto si associa, nei pazienti giovani e adulti, la **rigidità parkinsoniana**.

- **spasticità:** prevalentemente presente agli AAI; alternativamente descritta come segno di disfunzione del tratto cortico-spinale.

- **distonia:** tale disturbo ha una prevalenza del 60% nelle pazienti con RTT. Sono state descritte posture distoniche di mani e dita spesso associate con le stereotipie classiche, con comparsa entro i tre anni di età. Tale sintomatologia sembrerebbe progredire con l'avanzare dell'età. Il distretto maggiormente coinvolto sembra essere quello crurale seguito dagli arti inferiori e prevalentemente i piedi.[6]

- **tremore**: sono descritti lievi tremori al collo in posizione prona nei primi mesi di vita. Tremori fini associati con le stereotipie o tremori diffusi a tutto il corpo sono descritti nelle età successive.[6]

- **mioclono**: il mioclono presenta un pattern di mioclono riflesso corticale e può coinvolgere la testa o il tronco o la parte distale degli arti nel 90% nei pazienti tra i 3-20 aa.[7]

- **coreoatetosi**: vengono descritti movimenti prevalentemente distali con caratteristiche coreiformi agli arti e al tronco.

Come già detto, i disturbi del movimento possono presentare un cambiamento nella velocità e nella complessità del movimento stesso con il passare degli anni, diventando più lento e monotono.

Stadi evolutivi della Sindrome di Rett

L'andamento cronologico della RTT prevede 4 stadi. [8,10]

Stadio I: decelerazione della crescita della circonferenza cranica dai 2 ai 4 mesi di età, associato ad uno sviluppo psicomotorio apparentemente normale.

Stadio II (regressione): regressione psicomotoria tra i 6 e i 18 mesi, accompagnata da regressione comportamentale, perdita delle capacità di utilizzo delle mani, perdita delle capacità relative al linguaggio. L'esordio degli episodi critici può avvenire in ogni stadio, ma più frequentemente nei primi due stadi.

Stadio III (stazionarietà): in questa fase possono svilupparsi problematiche respiratorie, come per esempio l'iperventilazione e le apnee e i disturbi del sonno.

Stadio IV (deterioramento tardivo): può sopraggiungere deterioramento motorio a causa della rigidità, scoliosi e deformità dei piedi.[10]

Alcune pazienti mantengono la deambulazione fino all'adolescenza, anche se con le tipiche caratteristiche atassiche.

Per quanto riguarda l'evoluzione dei comportamenti stereotipati è stato descritto come l'iperventilazione ed il bruxismo possano essere persistenti, sebbene in maniera meno importante anche in età adulta, mentre i disturbi del movimento possano presentare un cambiamento nella

velocità e nella complessità del movimento stesso.

Infatti, il pattern del disturbo del movimento sembrerebbe essere più ritmicamente veloce e complesso nell'infanzia e più lento e monotono con il passare degli anni.

Le stereotipie manuali possono essere presenti in tutti gli stadi, con tendenza con il procedere degli anni a mantenere le mani in maniera maggiormente separata.

Diagnostica dei disturbi del movimento

Solitamente i disturbi del movimento vengono classificati solamente sul piano clinico. Per quanto riguarda la corretta diagnosi e definizione dei disturbi del movimento, vengono utilizzati alcuni strumenti di tipo elettrofisiologico, soprattutto per quanto riguarda le distonie, il tremore e il mioclono.

L'elettromiografia di superficie (EMG) combinata con un accelerometro è utilizzata per l'analisi di molti dei disturbi di movimento di tipo ipercinetico (mioclono, tremore, distonia e talvolta corea).

L'accelerometro è un sensore piezoelettrico che si attacca alla superficie corporea che si desidera studiare. Il segnale viene poi registrato da un EMG di superficie ed i parametri analizzati sono il ritmo, la lunghezza del burst, l'organizzazione temporo-spaziale dei muscoli coinvolti, la risposta alle prove di attivazione e stimolazione.

Inoltre, sul mioclono potrebbero essere necessari lo studio dell'EEG e del back-averaging e dei potenziali evocati somatosensitivi (SEP).[1]

I SEP si registrano solitamente tramite la stimolazione del nervo mediano per gli arti superiori e del tibiale posteriore per gli arti inferiori. Il risultato che si ottiene a livello corticale controlateralmente rispetto alla stimolazione comprende una onda negativa a 20 ms (N20), una positiva a 25 ms (P25) ed un'altra onda negativa a 33 ms (N33). Un aumento significativo del tratto P25 -N33 (maggiore di 10 mV), si definisce "potenziale gigante" e corrisponde ad una aumentata eccitabilità della corteccia somatosensitiva, supportando l'origine corticale del mioclono.

L'EEG standard ed il back-averaging sono utili per lo studio del mioclono

e la valutazione delle possibili scari- che epilettiformi associate oltre che risposte anomale alla stimolazione fotonica come la fotosensibilità ed alterati potenziali visivi.

Il mioclono deve essere valutato nei diversi stadi (veglia, sonno) con EEG associato ad EMG. Dal momento che gli eventi che possono essere trigger di mioclono possono essere poco valutabili a causa della loro bassa ampiezza in relazione all'attività di fondo, è necessario accoppiare una analisi EEG back-averaging. Il segno elettrofisiologico del mioclono corticale è la presenza di un potenziale positivo di bassa latenza che precede l'esordio del mioclono; tale latenza è spiegabile con il tempo di conduzione della via cortico-spinale.

Per quanto riguarda le distonie, nei casi lievi o atipici, la poligrafia può essere utile nella valutazione dei muscoli agonisti/antagonisti e nelle attivazioni toniche/spasmi. La localizzazione dei muscoli maggiormente attivi può essere utile per indirizzare trattamenti locali (tossina botulinica).

Il tremore, infine, è definito rispetto alla situazione che lo attiva (riposo, azione, intenzione o un task specifico), alla frequenza e alla durata del burst.

Trattamento dei disturbi del movimento

Il trattamento dei disturbi del movimento prescinde da una corretta definizione e diagnosi degli stesso. Spesso il trattamento può essere farmacologico oppure locale.

Per quanto riguarda il mioclono, ad esempio, vengono proposti sia trattamenti di tipo farmacologico (acido valproico, levetiracetam e clonazepam); spesso il trattamento è poco efficace e disturbato da effetti collaterali.[3]

Nel trattamento della distonia possono essere utilizzati farmaci anticolinergici, modulatori della dopamina, baclofene, miorilassanti così come la tossina botulinica a livello locale o la stimolazione profonda cerebrale. La terapia per la distonia può essere suddivisa in terapia supportiva, terapia farmacologica, chemodenervazione con tossina botulinica e chirurgia centrale (stimolazione cerebrale).

In letteratura si possono trovare ulteriori trattamenti meno utilizzati; ad

esempio, in uno studio è stato identificato un basso livello di grelina in maniera significativa, soprattutto oltre i 10 anni di età. Le distonie riscontrate nei pazienti erano migliorate dopo una dose di attacco di grelina seguiti da una dose di mantenimento.[16]

In letteratura sono diversi i riferimenti al capitolo su RTT e disturbi del movimento. Emerge una disomogeneità negli strumenti utilizzati per le valutazioni e si osserva la mancanza di uno studio che valuti insieme la severità del fenotipo RTT correlata alle scale che valutano la gravità e la localizzazione del disturbo del movimento.[14] Per questo è necessario uno studio prospettico che riguardi proprio il disturbo del movimento nelle pazienti con RTT.

Il progetto prospettico ha un duplice obiettivo, in primo luogo di ricerca e successivamente assistenziale.

Inizialmente l'obiettivo è quello di definire meglio i disturbi del movimento rett-linked e quindi di mettere in relazione la severità della patologia con il grado di implicazione funzionale del disturbo di movimento utilizzando le scale apposite. Come già detto, in letteratura ci sono diverse segnalazioni riguardanti l'argomento, ma non vi sono articoli con una simile struttura.

Inoltre, verrà valutata la prevalenza dei diversi disturbi del movimento

nelle diverse fasi della malattia, arruolando pazienti di diverse età.

Il fenotipo clinico verrà poi correlato al genotipo, tenendo conto delle mutazioni che sono già note come essere correlate ad un grado maggiore di severità della patologia.

La gravità del quadro clinico verrà correlata con il quadro epilettologico ed EEG, tramite studi approfonditi e rielaborazioni più specifiche.

In ultimo, il disturbo del movimento verrà messo in correlazione all'interessamento motorio, per valutarne l'interazione.

Tra gli obiettivi secondari, con ricaduta maggiormente assistenziale, si valuta l'obiettivo terapeutico in termini farmacologici.

I pazienti con RTT, infatti, sono pazienti ad alta complessità che spesso assumono diversi tipi di terapie farmacologiche relative al trattamento dell'epilessia, dei disturbi gastrointestinali, del disturbo del sonno o della rigidità. Tali terapie devono essere combinate con un eventuale trattamento dei disturbi del movimento dove richiesto.

Lo studio consentirà una corretta ed il più possibile precisa descrizione dei disturbi del movimento associati nella RTT consentendo di stratificare i pazienti ed indirizzarli ad un trattamento corretto, mirato e "tailored" il più precocemente possibile. ■

Bibliografia

- [1] Apartis E. Clinical neurophysiology in movement disorders. *HandbClin-Neurol* 2013;111:87-92.
- [2] Brunetti S, Lumsden D. Rett Syndrome as a movement and motor disorder - A narrative review. *Eur J PaediatrNeurol*. 2020 Sep;28:29-37.
- [3] Caviness JN. Treatment of Myoclonus. *Neurotherapeutics*. 2014 Jan; 11(1):188-200.
- [4] Cuddapah VA, Rajesh B Pillai, et al. Methyl-CpG-bindingprotein 2 (MECP2) mutation type is associated with disease severity in Rett syndrome. *J Med Genet*. 2014 Mar;51(3):152-8.
- [5] Dolce A, Ben-Zeev B, Naidu S, et al. Rett syndrome and epilepsy: an update for child neurologists. *Pediatr-Neurol*. 2013 May;48(5):337-45.
- [6] FitzGerald PM, Jankovic J, Percy AK. Rett syndrome and associated movement disorders. *Mov. Disord*. 5 (1990) 195e202.
- [7] Guerrini R, Bonanni P, Parmeggiani L, et al. Cortical reflex myoclonus in rett syndrome. *Ann. Neurol*. 43 (1998) 472e479.
- [8] Hagberg B, Aicardi J, Dias K, et al. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: Report of 35 cases. *Ann Neurol*. 1983;14: 471e9.
- [9] Kerr AM, Stephenson JBP. Rett syndrome in the west Scotland. *Br. Med. J*. 291 (1985) 579e582.
- [10] McArthur AJ, Budden SS. Sleep dysfunction in Rett syndrome: a trial of exogenous melatonin treatment. *Dev Med Child Neurol*. 1998 Mar;40(3):186-92.
- [11] Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010;68: 944e50.
- [12] Nomura Y, Segawa M, Hasegawa M. Rett's syndrome clinical studies and pathophysiological considerations. *Brain Dev*. 6 (1984) 475-486.
- [13] Rett A. On a remarkable syndrome of cerebralatrophy associated with hyperammonaemia in childhood. *Wien Med. Wochenschr*. 166 (2016) 322e324.
- [14] Singh J, Lanzarini E, Nardocci N, et al. Movement disorders in patients with Rett syndrome: A systematic review of evidence and associated clinical considerations. *PsychiatryClin-Neurosci*. Sep 2 2021.
- [15] Temudo T, Ramos E, Dias K, et al. Movement disorders in Rett syndrome: an analysis of 60 patients with detected MECP2 mutation and correlation with mutation type. *MovDisord*. 2008 Jul 30;23(10):1384-90.
- [16] Yuge K, Hara M, Okabe M, et al. Ghrelin improves dystonia and tremor in patients with Rett syndrome: A pilot study. *J Neurol Sci*. 2017 Jun15;377:219-223.



Identificazione, validità e utilizzo di biomarkers per accelerare la valutazione degli interventi terapeutici nella Sindrome di Rett e malattie relative

Michela Fagiolini, Boston Children's Hospital



I recenti progressi nello sviluppo di terapie specifiche per la Sindrome di Rett e i relativi trial clinici in programmazione hanno evidenziato l'urgenza di biomarkers quantitativi, non invasivi e sensibili a determinare l'efficacia di tali interventi terapeutici. Il nostro laboratorio al Boston Children's Hospital (USA) conduce sia ricerca di base in modelli animali che ricerca clinica in individui affetti dalla Sindrome di Rett. Grazie allo studio del sistema visivo siamo stati in grado di dimostrare che sia i modelli animali che i soggetti affetti dalla Sindrome di Rett esibiscono una diminuzione delle capacità visive (in particolare per immagini piccole) durante la progressione della malattia. Queste valutazioni sono state effettuate utilizzando la registrazione dei potenziali evocati visivi in risposta a semplici scacchiere bianche e nere nei soggetti svegli posti di fronte ad uno schermo. Recentemente risultati simili sono stati ottenuti in uno studio condotto in vari centri di ricerca ne-

gli Stati Uniti. Questo rappresenta un importante passo avanti per validare i potenziali evocati sensoriali (uditivi e visivi) come biomarker funzionali per la Sindrome di Rett. Inoltre, questi risultati suggeriscono che l'utilizzo di oggetti, libri e immagini con caratteri grandi e colorati possa facilitare la percezione nei soggetti con la Sindrome di Rett.

Un altro aspetto della Sindrome di Rett è costituito da alterazioni degli stati di eccitazione risultanti dall'attività integrata dei sistemi autonomi (parasimpatici e simpatici). Il livello di eccitazione autonoma cambia costantemente e ha una forte influenza sulle attività quotidiane. L'eccitazione autonoma può essere valutata e quantificata dalle fluttuazioni del diametro pupillare, del battito cardiaco e della risposta galvanica della pelle. Si tratta di validi metodi a basso costo e non invasivi per la valutazione dell'attività del sistema nervoso autonomo che possono essere misurati in modo affidabile in individui e animali senza il coinvolgimento attivo del soggetto.

Grazie al supporto dell'Associazione Italiana Rett (AIRETT), abbiamo recentemente scoperto che i modelli murini genetici della Sindrome di Rett mostrano una distribuzione di fluttuazioni spontanee della pupilla spostate verso il diametro massimo della pupilla, indicando stati di eccitazione più elevati. La ricerca è in corso per capire quando tali stati di eccitazione alterati sorgono per la prima volta. Nei topolini carenti di MeCP2, le anomalie dell'eccitazione sono già presenti ben prima dell'insorgenza dei sintomi classici della Sindrome di Rett, costituendo quindi un indicatore precoce e sensibile della malattia. Sebbene sia il sistema colinergico che quello noradrenergico contribuiscano a queste fluttuazioni spontanee della pupilla, il nostro laboratorio ha scoperto che le anomalie sono eliminate solo dall'espressione selettiva di MeCP2 nelle cellule colinergiche ma non nei circuiti noradrenergici. I dati collezionati nei modelli animali sono poi stati utilizzati per addestrare una rete neurale, chiamata ConvNetACh, per riconoscere, con un'accuratezza del 97%, gli animali malati rispetto ai controlli o quelli curati. Utilizzando i dati di variazione della frequenza cardiaca (un proxy simile di eccitazione) collezionati dai pazienti con Sindrome di Rett, abbiamo poi trasformato ConvNetACh in ConvNetPatients, una nuova rete neurale in grado di distinguere i soggetti con Sindrome di Rett dagli individui di controllo.

Nei prossimi mesi inizieremo a verificare se la pupillometria è una misura sensibile all'intervento in topi mutanti *Mecp2*. In particolare, analizzeremo l'effetto dell'arricchimento ambientale noto per avere un riscontro benefico sulla Sindrome di Rett da solo o in combinazione con l'intervento genetico. Verificheremo se la pupillometria migliora, in che misura e quanto rapidamente. Insieme, questi esperimenti stabiliranno se le fluttuazioni spontanee dell'eccitazione misurate con la pupillometria e combinate con l'utilizzo dei sistemi computazionali rappresentano un robusto biomarcatore traslazionale non invasivo, quantitativo e sensibile per la diagnosi rapida e precoce dei disturbi dello sviluppo neurologico prima dell'insorgenza dei sintomi più severi. Inoltre, questi risultati potranno essere utilizzati per interventi farmacologici mirati verso il sistema colinergico. ■



Dispositivi e biosensori per la Sindrome di Rett: opportunità e aggiornamenti

David N Lieberman¹, Michelle Coughlin¹, Grace Correa¹, Lindsay Swanson¹, Jana Von Hehn², Monica Coenraads²

¹Dipartimento di Neurologia, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA

²Trust per la ricerca sulla sindrome di Rett, Trumbull, CT, USA

Traduzione a cura di Mirko Brogioni



Gli studi clinici sulla Sindrome di Rett trarrebbero vantaggio dall'uso di misure standardizzate che mostrino fedelmente se l'intervento porta ad un miglioramento delle funzioni, a nessun cambiamento significativo o peggioramento delle stesse. Questo risultato è fornito dai genitori o dal medico o attraverso l'uso di biomarcatori clinicamente rilevanti che indicano se c'è stato un cambiamento nelle funzioni fisiologiche iniziali. L'utilizzo di biosensori in grado di effettuare misurazioni fisiologiche funziona da remoto, mentre il partecipante alla ricerca è a casa e senza vincoli di fili e cinghie; consente una misurazione più naturale

e meno stressante che può essere raccolta nell'arco di molti giorni alla volta, piuttosto che una misurazione una tantum in clinica.

Vorrei qui aggiornare sull'uso del Biostamp nPoint e del dispositivo Emerald in studi preliminari su ragazze e donne con Sindrome di Rett. Il cerotto in silicone MC-10 è un dispositivo flessibile, leggero, ricaricabile, indossabile applicandolo sulla pelle fino a 24 ore e consente la raccolta continua di dati a distanza senza fili di dati fisiologici compresa la frequenza cardiaca, la variabilità della frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria, il conteggio dei passi, la postura, EMG di superficie per rilevare le attività muscolari e il monitoraggio

dei movimenti degli arti/corpo. Il dispositivo Emerald è un biosensore touchless che emette segnali a radiofrequenza (RF) a bassa potenza e contiene radio altamente sensibili e sensori che rilevano le onde radio che si riflettono sul corpo. Utilizzando l'intelligenza artificiale e vari algoritmi, il dispositivo analizza queste onde riflesse in tempo reale per determinare la respirazione, la frequenza cardiaca, la velocità dell'andatura e le fasi del sonno in individui con Sindrome di Rett senza toccare o richiedere qualsiasi interazione con il soggetto.

Abbiamo recentemente completato una raccolta di dati di 4 settimane in 20 partecipanti con Rett utilizzando sia il cerotto MC-10 che il dispositivo Emerald per valutare le anomalie respiratorie, l'iperventilazione, i tremori, le convulsioni, la deambulazione e le fasi del sonno. Al momento stiamo compilando e analizzando questi dati nella speranza di fornire le nostre valutazioni nel prossimo futuro. ■

Presa in carico multidisciplinare per la Sindrome di Rett

Tim Benke, Children's Hospital Colorado

Selezione e sintesi dell'intervento di Tim Benke a cura del centro Airet



La Rett è causata da una mutazione del gene *Mecp2*, con forme tipiche, atipiche, encefalopatia negli individui di sesso maschile, disabilità intellettive e molto altro. Altre sindromi sono la *CDKL5* e la *FOXG1*.

Nella Rett classica ci sono diverse comorbidità: respirazione irregolare presente nel 95% dei pazienti; l'epilessia nel 60-70%; disfagia, disturbi del sonno e disturbi comportamentali presenti nel 90% dei casi; costipazione, disordini del movimento e scoliosi, osteopenia, displasia, reflusso gastroesofageo, fratture e altro. Quindi, quanti medici sono necessari per una corretta presa in carico? Come possiamo aiutare le famiglie in tutte queste aree?

L'aspettativa di vita dei pazienti affetti da Rett si aggira intorno ai 50 anni. I desideri delle famiglie sono

poter avere una cura definitiva, poter comunicare meglio per capire dove le figlie hanno male e come risolvere le cose; vorrebbero controllare le crisi epilettiche, far diminuire le stereotipie, spesso invalidanti; vorrebbero far dormire meglio le figlie. Per poter aiutare queste famiglie in questo percorso, è necessario mettere diverse figure professionali in campo, che possano a 360° seguire la paziente RTT, trovando quindi un approccio multidisciplinare, in collaborazione con il pediatra o il medico di base, il quale dovrebbe coordinarsi con l'equipe medica. Occorre seguire un aspetto olistico che possa includere non solo gli aspetti medici, ma anche quelli sociali ed economici. Sarebbe importante avere accesso ai trial clinici e alle nuove terapie avanzate.

È importante fare screening e check up periodici con il medico di base

sullo stato di salute generale. I caregiver, da parte loro, devono tenere monitorata la cartella clinica, tenere tutti i referti insieme, a disposizione. Gli screening annuali devono includere quelli su peso, altezza, misura della testa, BMI, ECG; sarebbe importante fare un esame spinale in posizione prona, misurare la vitamina D e i valori nutrizionali; fare un esame della vista e dell'udito e un controllo odontoiatrico. È necessario essere vicini alla famiglia, rispondere a tutti i dubbi sulla malattia, sugli esami da fare, sui nuovi sviluppi.

L'indagine neurologica dev'essere annuale per vedere eventuali miglioramenti cognitivi e motori, monitorare gli attacchi epilettici, monitorare i pattern del sonno e quelli comportamentali, capire come intervenire farmacologicamente. Anche la nutrizione è fondamentale, gli schemi di masticazione e deglutizione, se vengono introdotti i nutrimenti necessari, fare uno screen per reflusso e costipazione e valutare quindi se fare interventi specifici.

Per quanto riguarda la riabilitazione fisica, è importante capire cosa biso-

gna fare per migliorare la postura, se c'è rischio di lussazione e fratture e le terapie vanno calibrate in base allo status fisico.

Tutte le terapie devono avere lo scopo di mantenere e migliorare le capacità del paziente, dal punto di vista logopedico, motorio, occupazionale, nutrizionale, cognitivo attraverso la CAA (Comunicazione Aumentativa Alternativa), l'ippoterapia e l'idroterapia.

La Clinica Rett presso il Children's Hospital del Colorado è un centro Rett d'eccellenza. È stato aperto a fine 2011, grazie ai finanziamenti della Rocky Mountain Rett Association (RMRA) e dell'International Foundation for CDKL5 Research (IFCR). È un istituto comprensivo che dà la possibilità di essere seguiti a tutti coloro che lo raggiungono per tutti i tipi di encefalopatie dello sviluppo, quindi Rett Classica Mecp2, CDKL5 e FOXP1. Al suo interno i professionisti lavorano come team e si impe-

gnano nel training dei futuri specialisti. Vengono seguite le linee guide multidisciplinari e sono presenti 18 professionisti che rappresentano altrettante discipline. La famiglia viene vista da tutti i professionisti in un'u-

nica giornata di valutazione, in una grande sala che permette l'accesso, non solo ai genitori, ma anche ad altre figure che seguono la paziente. Gestire la Rett è uno sport di squadra, bisogna essere alleati e amici. ■



Risultati di un questionario rivolto alle famiglie sulle problematiche respiratorie delle bambine con Sindrome di Rett

Claudio Cherchi¹ e Elena Chiappini²

¹UOC Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma.

²Università degli Studi di Firenze e UO Malattie Infettive Pediatriche, Ospedale Universitario Meyer



È stato posto alle famiglie un questionario riguardante, in particolare, le problematiche respiratorie nei pazienti affetti da Sindrome di Rett. I dati raccolti sono relativi a 52 pazienti, tutte di sesso femminile. L'età media, al momento del questionario, era di 15 anni (range interquartile [interquartile range o IQR] 7-22 anni; età minima 2 anni, età massima 44 anni). Trenta pazienti (57,7%) erano di età inferiore ai 18 anni.

Per quanto riguarda l'età alla diagnosi, l'età media era di 2 anni (IQR:1,5-3,85 anni), con un range fra i 16 mesi e i 13 anni. La mutazione era nota in 51 delle 52 pazienti dello studio. La più frequente è risultata essere la MECP2.

Per quanto riguarda la **distribuzione dei casi seguiti per centro**, sebbene

alcuni familiari abbiano dichiarato di essere seguiti da più di un centro e un familiare abbia dichiarato di non essere seguito da alcuno, si osserva come solamente 4 centri seguano 5 o più pazienti: il Gaslini di Genova, il San Paolo di Milano, Le Scotte di Siena e l'Associazione di Troina ad Enna.

Per quanto riguarda **le figure professionali che seguono le pazienti**, la stragrande maggioranza è seguita dal **neurologo/NPI** (48; 92,3%), nella maggior parte dei casi in modo regolare (28;58,3%). La quasi totalità è seguita dal **medico di medicina generale o dal pediatra di famiglia**, tuttavia nella maggioranza dei casi (34/52;65,4%) l'assistenza avviene solo al bisogno. Il 71,1% (37/52) è seguito dal **fisiatra** e di questi 16 (43%) sono seguiti regolarmente. Solo una piccola parte è seguita dal **fisioterapista respiratorio** (11,5%; 6/52), so-

lamente 4 delle quali regolarmente, mentre solo 8 pazienti (15,4%) sono seguite dallo **pneumologo** (4 regolarmente). Tredici (25%) delle pazienti sono seguite dall'**ortopedico** (solamente 3 regolarmente); 15 (28,8%) dal **nutrizionista** (4 regolarmente); 17 (32,7%) da **gastroenterologo** (5 regolarmente); 10 (19,2%) dal **disfagista** (1 regolarmente) e due (3,8%) dal **logopedista**.

Per quanto riguarda il quadro clinico presentato dalle pazienti, la maggioranza (43/52; 82,7%) presenta la forma classica, 6 (11,5%) la variante congenita e 3 (5,8%) la variante a linguaggio preservato. Ventotto pazienti hanno deambulazione autonoma con ausili (54%), mentre 13 (25%) non sono in grado di deambulare. Le rimanenti 11 deambolano autonomamente.

In particolare il 24% delle pazienti con forma classica e il 50% di quelle con variante congenita non è in grado di deambulare.

Per quanto riguarda la presenza di **epilessia**, questa è risultata molto comune (30 pazienti;57,7%), delle quali 22 (42,3%) hanno oltre 10 crisi l'anno. Sebbene i numeri siano molto piccoli, si può osservare come il 67,4% delle pazienti con forma

classica presenti epilessia (14/43), così come il 33,3% della variante a linguaggio conservato (1/3) e il 50% (3/6) delle pazienti con variante congenita.

Per quanto riguarda le **polipnee** queste erano presenti in 12 pazienti (23,1%) mentre le apnee erano presenti in 42 pazienti (80%). Le **apnee/crisi** erano più frequenti in veglia (22 pazienti, 42%).

I **disturbi gastrointestinali** erano presenti in 33 pazienti (63,5%), con frequenza simile intorno al 63-66% nelle varie forme. I disturbi riportati maggiormente sono stati reflusso gastro-esofageo (22 casi), stitichezza, meteorismo e sensazione di gonfiore addominale.

La **scoliosi** in 41 pazienti (78,8%), con un grado di curvature di 0-20 gradi nella maggioranza di loro (18 casi) mentre 8 casi presentavano una curvatura di 20-40 gradi e 9 casi di oltre 40 gradi. Non si osservano grandi differenze per forma di malattia. In 21 casi (40,4%) è stato prescritto un corsetto e in 6 (11,5%) casi intrapreso un intervento correttivo chirurgico, in un'età variabile compresa fra i 12 e i 18 anni.

Solo una paziente con variante congenita è risultata essere portatrice di **tracheostomia e in ventilazione assistita notturna. Una paziente era portatrice di gastrostomia.**

Sono stati riportati **8 casi di ricovero in terapia intensiva** (7 forma classica

e 1 variante congenita) per vari motivi, più frequentemente post-intervento chirurgico.

Per quanto riguarda le **vaccinazioni**, è interessante notare come 12 pazienti (23%; 9 casi di forma classica e 3 variante congenita) non fossero in regola con il calendario vaccinale al momento del questionario. Inoltre, solamente 13/52 pazienti (25%) effettuano la vaccinazione antiinfluenzale. Le ragioni riportate sono varie.

È interessante notare come, in diversi casi, viene riportato che alcune bambine/ragazze non siano state sottoposte ad alcuna vaccinazione, in altri casi sono stati sconsigliati vaccini con virus vivi attenuati, in alcuni casi è riportata una completa sospensione delle vaccinazioni per una presunta importante reazione al vaccino.

Si evince quindi un comportamento difforme dalle raccomandazioni delle linee guida, anzi contrario ad esse, considerando che questi soggetti sono fragili e a maggior rischio di sviluppare complicanze in caso di infezioni. È necessaria quindi un'opera di educazione delle famiglie e degli operatori sanitari a questo proposito, considerando che quasi 1 paziente su 4 non è in regola con le vaccinazioni.

Per quanto riguarda i ricoveri, negli ultimi 12 mesi prima del questionario, 5 pazienti erano state ricoverate (4 con forma classica). Una paziente

con variante congenita era stata ricoverata oltre 5 volte nell'ultimo anno.

Episodi di febbre con tosse negli ultimi 12 mesi si sono verificati in 16 pazienti (30,7%).

Mentre **tosse senza febbre** è riportata da 26 pazienti (50%).

Per quanto riguarda i **cicli di antibiotici** nell'ultimo anno 25 pazienti hanno effettuato da 1 a 5 cicli, 1 paziente oltre 5 cicli, mentre 26 pazienti non hanno assunto antibiotici.

Per quanto riguarda la domanda se pratica **fisioterapia respiratoria**, solo 6 pazienti risultano effettuarla (11,5%). Di questi 4 la effettuano al bisogno, 1 a cicli e 1 in modo continuativo. In tre casi con il fisioterapista, in due casi con il genitore (il sesto caso non è specificato). Cinque pazienti usano PEP-Mask, una fa uso di manovre manuali.

Infine in 14 casi i genitori/tutori specificano nel campo "note" la gravità della patologia della figlia specie in caso di epilessia farmaco-resistente, incapacità a deambulare, scoliosi grave, polipnee, etc..

Dai risultati estrapolati dal questionario, si evince il carico di incombenze, lo stress da accudimento sopportati dalle famiglie e dai caregivers che tendono a sfociare nella ricerca della migliore assistenza andando in più centri, mostrando infine quanto i vari centri dimostrino una disomogenea assistenza. ■



Microbiota intestinale e Sindrome di Rett

Aglia Vignoli
Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, ASST GOM Niguarda, Milano
Selezione e sintesi dell'intervento a cura del centro Airett



Noi, in quanto essere umani, non siamo soli, ma siamo superorganismi e condividiamo lo spazio, in vari parti del nostro corpo, con altri esseri viventi. Nel Superorganismo, infatti, la maggior parte delle cellule presenti non sono dell'organismo umano ma sono altre cellule, batteri, funghi e virus che vivono e si sono evoluti con noi, ognuno con il proprio patrimonio genetico. Quindi, oltre al nostro specifico patrimonio genetico, dobbiamo considerare anche quello dei microorganismi che vivono con noi e che interagiscono con noi nei vari processi nutrizionali, di degradazione di sostanze tossiche, nelle funzioni immunitarie e nella regolazione dell'omeostasi epiteliale.

Noi e il nostro microbiota costituiamo un ecosistema che dev'essere bilanciato, deve contenere diverse specie, come quantità che come qualità. Questo ci permette di essere resistenti ai patogeni che arrivano dall'esterno; se l'ecosistema è più rarefatto e squilibrato, risultiamo più suscettibili alle malattie.

Esiste un metodo scientifico per studiare le specie microbiche che vivono nel nostro ecosistema e bisogna valutarne la quantità e la diversificazione. Valutiamo, quindi, l'*alfa diversità*, quindi quante specie diverse ci sono in un campione e la *beta diversità*, ovvero la differenza tra le diverse specie nei diversi campioni.

Quest'analisi è facilmente fruibile, negli ultimi 15 anni, attraverso le tecniche di biologia molecolare, ovvero a partire da un campione fecale possiamo estrarre il genoma dei vari microorganismi, analizzarli, estrarre le specie presenti e analizzarle nel particolare.

La comunità microbica tende a rimanere stabile dallo svezzamento alla terza età, è una sorta d'impronta digitale del nostro microbiota intestinale, dovuta a fattori genetici e ambientali che vanno dal momento della nascita, dal tipo di parto, dalla dieta della madre durante la gravidanza, dall'ambiente ospedaliero all'alimentazione del primo anno di

vita, all'uso di antibiotici, alla presenza di altri fratelli nella casa. Esiste, tuttavia, una finestra temporale entro cui il microbiota intestinale può essere modificato, ecco perché le modifiche successive non sono sempre efficaci se il bambino è già grande, a meno che non si ricorra ad interventi estremi come il trapianto fecale.

La vita nei paesi occidentali può avere un ruolo nella modificazione del microbiota, lo stress, l'uso di farmaci, la dieta e varie malattie che sono determinate proprio dal disequilibrio dell'ecosistema.

È stato analizzato il microbiota di 8 pazienti con Rett classica Mecp2 rispetto ad un altro campione di pazienti con sviluppo normotipico, confrontando soprattutto le loro diete. Nelle pazienti con Rett solitamente l'intake di proteine è aumentato, mentre è diminuita l'assunzione di fibre e questo già di per sé altera il microbiota. Le pazienti con Rett dimostrano una ridotta *alfa diversità*, quindi una bassa diversificazione del microbiota, proporzionale alla severità del quadro clinico. Per quanto riguarda la *beta diversità*, le pazienti Rett si differenziano per la tipologia di specie nel microbiota e anche qui, le forme più severe, si allontanano molto dal campione tipico.

Entrando nello specifico e analizzando il contenuto del microbiota, si può vedere che nelle pazienti Rett aumentano i bacteroidetes e i firmicutes, caratteristica che accomuna la Rett

ad altre patologie del neurosviluppo. Anche i colleghi americani, già l'anno scorso, hanno studiato un campione di 44 pazienti Rett comparandolo ad un gruppo di controllo composto da 21 persone e sono arrivati a conclusioni simili a quelle dello studio pilota milanese. Le differenze del microbiota individuate sono confermate anche dal campione americano, nonostante il diverso ambiente che può influenzare l'ecosistema. Aver quindi visto che l'analisi riporta dati simili qui, come in America, porta alla conclusione che queste siano proprio caratteristiche specifiche della Rett e non variazioni ambientali.

Le ricerche sul microbiota si stanno espandendo anche negli studi di altre malattie del neurosviluppo e si è già appurato che diverse patologie, come Sindrome di Down e Disordini dello Spettro Autistico, che hanno caratteristiche in comune con la Rett, come disabilità intellettuale, stereotipie e disordini gastrointestinali, mostrano avere un quadro clinico e microbiologico molto simile.

Ad esempio, la presenza di alcuni batteri favorisce la permeabilità intestinale, permettendo quindi il passaggio di elementi tossici; l'aumento di clostridium, che crea tossine, potrebbe interferire con il metabolismo del GABA e quindi avere un ruolo nell'epilessia e forse nelle stereotipie. Altri microorganismi potrebbero agire invece sugli aspetti comportamentali e sociali attraverso i metaboliti microbici.

L'analisi del microbiota, per concludere, non può spiegare la fisiopatologia della Rett ma può aiutare a modulare le caratteristiche cliniche, attraverso la dieta o altri fattori, non solo farmacologicamente. ■



Comprendere la connessione Cervello-Intestino: trattamento dei sintomi

Kathleen J. Motil,
Baylor College of Medicine, Houston
Traduzione a cura di Mirko Brogioni



La dott.ssa Motil Kathleen, consulente di Acadia, la società che finanzia gli studi sulla trofinetide, ha illustrato la connessione che intercorre tra l'intestino e il cervello, dando informazioni su cosa siano il microbiota e il metabioma negli esseri umani, descrivendone le caratteristiche nei pazienti affetti da Sindrome di Rett, e anche dando delucidazioni in merito ai problemi di aria che si creano all'interno dell'intestino e in che modo essi impattano il microbioma.

È importante spiegare cosa siano il macrobioma e il microbiota. Il primo si riferisce a un ecosistema di microbi, definiti appunto microbiota, composto da batteri collocati maggiormente nel colon.

L'interazione che si crea tra il microbioma e il tratto intestinale, che nei pazienti Rett risulta alterato, comporta una diversità e instabilità del microbiota, provocando cattiva mobilità, secrezione e permeabilità dell'intestino.

Le assi cervello/intestino entrano in gioco in questo meccanismo, in quanto un buon funzionamento dell'intestino va a interagire con la buona funzione emotiva e cognitiva del cervello. Prova di questo, può essere la sindrome dell'intestino irritato, in cui fermentano le fibre non digerite e si creano alterate produzioni di serotonina, un neurotrasmettitore nel cervello che gestisce le emozioni, la produzione, in questo caso ridotta, di corticosterone.

Ci sono tre terapia farmacologiche al momento:

- Un mix di lactobacilli e bifidi
- Una dieta FODMAP
- Come antibiotici, il rifaximin che riduce la crescita di batteri intestinali

Queste terapie possono aiutare nella gestione dei problemi gastrointestinali, tra cui la costipazione, che provoca irritabilità, urla, intolleranza, distensione addominale, vomito, diarrea, costipazione e rifiuto del cibo. Altro trattamento da considerare è

la gestione dell'aria che si accumula con diete apposite. Una dieta che riduce la quantità di alimenti come le pesche, le mele e le prugne, una dieta senza lattosio, senza glutine, o appunto, una dieta FODMAP sotto controllo medico.

Ci sono metodi non-tradizionali per la gestione di tali problematiche, come infusi di aloe vera, olio di menta piperita, foglie di carciofo, camomilla, che possono diminuire il dolore. Tuttavia, i risultati sui trattamenti a base di erbe sono ancora controversi, e si consiglia comunque una terapia farmacologica, considerando che nei pazienti Rett la terapia naturale non sempre porta a dei risultati. I medicinali utilizzabili sono: la glicerina o il bisacodyl (definiti medicinali "pullers"), latte di magnesio e sennoside come "pushers", lattulosio e oli minerali come "softneres".

Operare chirurgicamente agendo sul colon può essere considerata come ultima opzione in severi casi di costipazione.

In generale e in conclusione, le terapie dirette al microbiota, come prebiotici, antibiotici e probiotici, al momento, sembrano essere la terapia più indicata nella gestione delle problematiche gastrointestinali. ■



I curricula dei relatori intervenuti al Convegno Nazionale Airett

Pag. 5

Marcella Vacca, PhD. Ricercatore CNR (Napoli).

Si è laureata in Biologia nel 1998 presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II", dopo aver svolto la tesi sperimentale nel laboratorio di genetica umana diretto dal prof. Michele D'Urso, con la supervisione del dott. D'Esposito. Nel 2003 ha conseguito il dottorato di ricerca in Neuroscienze e ha poi svolto attività di ricerca post-dottorato presso l'Università di Padova e presso l'INSERM-CNR di Parigi. Ha collaborato alla mappatura fisica e alla caratterizzazione del profilo evolutivo di due regioni dei cromosomi sessuali umani. I suoi studi si sono poi focalizzati sulla regolazione dell'espressione allelica di geni legati all'X e di geni coinvolti in patologie cromatiniche, come la Sindrome di Rett.

Dal 2012 è ricercatore presso l'IGB-CNR di Napoli, dove attivamente partecipa anche alla formazione di laureandi e dottorandi, nonché ad iniziative di divulgazione scientifica.

Ha coordinato progetti finanziati da AIR (2017-2019 e 2020-2022) finalizzati a elaborare strategie terapeutiche di tipo epigenomico per la Rett, in collaborazione con la dott.ssa S. Russo e la dott.ssa dott.ssa L. Casalino.

Pag. 7

Elisabetta Ciani si è laureata in Scienze Biologiche all'Università di Bologna, dove ha conseguito anche il dottorato di ricerca in Biologia e Fisiologia cellulare.

Dopo diverse esperienze all'estero, prima in Norvegia presso la Division for Environmental Toxicology of Norwegian Defense Research di Kjeller, poi presso il Max-Planck Institute of Psychiatry di Monaco, in Germania, Elisabetta Ciani è rientrata in Italia grazie a un concorso dell'Università di Bologna.

Attualmente Elisabetta Ciani lavora come professore associato di fisiologia presso il dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie dell'Università di Bologna, dove coordina un gruppo di ricerca dedicato allo studio di malattie neurologiche infantili dovute ad alterazioni dello sviluppo cerebrale, come la sindrome di Down e il disordine da deficit di CDKL5.

In particolare negli ultimi 10 anni si è dedicata, con il suo gruppo, allo sviluppo e alla caratterizzazione del primo modello murino del disordine da deficit di CDKL5. È l'inventore di una terapia proteica per CDKL5 (US20150247134) e di un innovativo approccio di terapia genica (BI5340R/RVP/rmc), argomento di questa presentazione.

Pag. 9

Marco Peviani dopo la laurea in Biotecnologie Farmaceutiche nel 2004,

ha svolto un dottorato in UK in Life and Biomolecular Sciences.

Da gennaio 2022 ricopre il ruolo di Professore Associato del Laboratorio di Neurofarmacologia Cellulare e Molecolare dell'Università di Pavia.

La sua carriera conta su 27 pubblicazioni su riviste ufficiali.

È anche vincitore del premio Meritorious Abstract Award - 21st Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy di Chicago (USA).

Angelisa Frasca si è laureata in Biotecnologie farmaceutiche nel 2004 e ha completato il Dottorato di Ricerca in Neuroscienze nel 2007.

Ha lavorato per 8 anni presso l'Istituto di Ricerca "Mario Negri", dove ha rafforzato le sue competenze e conoscenze nell'ambito della neurobiologia applicata alla ricerca traslazionale.

Dal 2015 lavora presso il Laboratorio di Biologia Molecolare e Cellulare Applicate alle Malattie del Neurosviluppo, diretto dalla professoressa Nicoletta Landsberger, presso l'Università degli Studi di Milano.

Pag. 10

Paola Tognini

Nata a Castelnuovo Garfagnana (Lucca) nel 1984, Paola Tognini si è laureata in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche presso l'Università di Pisa nel 2008.

Nel 2012 ha ottenuto il dottorato in Neurobiologia presso la Scuola Normale Superiore di Pisa.

Nell'ottobre 2019 è diventata ricercatrice nella facoltà di Medicina dell'Università di Pisa.

A oggi, i suoi studi consistono nel comprendere come cambiamenti di tipo metabolico indotti da alterazioni nella dieta e modificazioni della composizione del microbiota intestinale influenzino le funzioni del nostro cervello in condizioni fisiologiche e patologiche, in particolare focalizzandosi su malattie del neurosviluppo.

Pag. 11

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 glicosfingolipidi 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.

Pag. 12

Silvia Russo, Genetista molecolare, Istituto Auxologico Italiano (Milano).

Coordina la sezione di genetica delle malattie rare presso i Laboratori di Citogenetica e Genetica Molecolare, dedicati sia alla diagnostica sia allo studio di sindromi del neuro sviluppo e dei disturbi dell'accrescimento.

Collabora con AIRett dal 2009 alla ricerca di nuovi geni candidati responsabili della Rett, allo sviluppo di modelli cellulari in vitro di malattia. Dal 2016, grazie ad un finanziamento AIRett, applica metodi di riprogrammazione in vitro (appresi presso lo UCONN Health di Farmington, USA), con vettori non integrativi, per generare cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) a partire da campioni di sangue da pazienti con mutazioni ricorrenti di MECP2. Dalle iPSCs vengono derivati neuroni corticali attraverso specifici protocolli di differenziamento, che forniscono un'importante risorsa per identificare bio-marcatore e valutare l'efficacia di potenziali molecole terapeutiche.

Pag. 14

Ferdinando Fiumara è attualmente Professore associato presso il Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini" dell'Università degli Studi di Torino. L'attività di ricerca del suo laboratorio si focalizza sullo studio dei ruoli fisiopatologici delle ripetizioni aminoacidiche nelle proteine, in particolare nel contesto di patologie neurodegenerative e del neurosviluppo.

Pag. 15

Tindara Capri, psicologa e psicoterapeuta, professore a contratto di Psicologia Generale e di Psicometria presso l'Università degli Studi di Messina, collabora con AIRETT nella conduzione di ricerche sulla Sindrome di Rett. Le aree di ricerca di suo interesse riguardano: l'attenzione, l'elaborazione automatica e controllata, processi cognitivi, ADHD. Attualmente sta conducendo ricerche sperimentali su diversi aspetti della cognizione nei bambini con ADHD, Sindrome di Rett e soggetti con sviluppo tipico. È autrice di numerose pubblicazioni internazionali e nazionali.

Pag. 15 - Pag. 18 - Pag. 27

Samantha Giannatiempo è pedagoga e laureata in scienze e tecniche psicolo-

giche, 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.

Pag. 16

Lia Zocca si è laureata con il massimo dei voti alla facoltà di Logopedia dell'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 come libera professionista presso lo studio privato Casa Tinklè di Verona.

Pag. 17 - Pag. 19 - Pag. 27

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.

Pag. 18 - Pag. 27

Rosa Angela Fabio è professore ordinario di psicologia generale presso il dipartimento di Medicina clinica e sperimentale dell'università degli studi di Messina. Laureata in Filosofia, specializzata in Psicologia, ha conseguito il dottorato di Ricerca in Psicologia sperimentale. Ha acquisito il diploma in Structural Cognitive Modifiability, presso la Bar Ilan University ed è stat visiting Ph.D. student presso il Polytechnic South West University di Plymouth, Regno Unito. È associate fellowship del Rational Emotive Therapy dell'Institute for Rational Emotive Therapy di New York (prof. A. Ellis). È autrice di centinaia di pubblicazioni sulla Sindrome di Rett e sul potenziamento co-

gnitivo. È direttore scientifico del Centro Airett Ricerca e Innovazione di Verona e conduce ricerche sperimentali nel campo del potenziamento cognitivo e della neuroplasticità.

Pag. 19

Andrea Nucita è attualmente Ricercatore in Informatica e docente di Programmazione Web e Mobile presso l'Università di Messina, dove è anche fondatore e vice-direttore del Laboratorio HuM-HI (Human Machine - Hybrid Intelligence). Ha ricevuto il Dottorato in Informatica presso l'Università di Milano nel 2004. I suoi interessi di ricerca sono nell'ambito dei Sistemi Informativi Geografici, dei database spaziali e dell'informatica medica. È autore di numerose pubblicazioni in conferenze e journal internazionali.

Pag. 20 - Pag. 22

Michela Perina si è laureata con lode in Fisioterapia 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 "Campostirini" di Sommacampagna.

Pag. 23

Daniilo Pani è professore associato di bioingegneria elettronica ed informatica presso l'Università di Cagliari, dove dirige il Medical Devices and Signal Processing Lab (medsp.it). La sua attività di ricerca è attualmente incentrata su sistemi indossabili per il monitoraggio di biosegnali, telemedicina e teleriabilitazione ed elettrofisiologia cardiaca. È autore di più di 100 pubblicazioni scientifiche internazionali e 5 brevetti in ambito bioingegneristico.

Pag. 24

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.centrosmart.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.

Pag. 27

Piero Alabrese, perito industriale con laurea in ingegneria delle telecomunicazioni presso l'Università di Pisa, dopo anni di consulenze informatiche e collaborazioni nel settore delle telecomunicazioni, è da qualche anno insegnante Tecnico Pratico CdC B015 presso l'I.I.S.S. Del Prete - Falcone di Sava (Taranto).

Pag. 30

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 AIRETT.

Pag. 33

Aglaia Vignoli, Ricercatore in Neuropsichiatria Infantile dell'Università degli Studi di Milano, lavora all'ASST Santi Paolo Carlo di Milano. Dal 2006 è referente del Servizio che si occupa delle pazienti con sindrome di Rett, ne segue gli aspetti neurologici e svolge attività di coordinamento del team multi-specialistico. Il Centro Rett dell'Ospedale San Paolo fa parte della rete dei Centri Clinici individuati da AIRETT come riferimento per le pazienti sia in età pediatrica che in età adulta.

Pag. 34

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.

Pag. 36

Susanna Croci, PhD, lavora come collaboratrice di ricerca all'Unità di Genetica Medica di Siena, nel team della prof.ssa Alessandra Renieri (Università di Siena, Dipartimento di Biotecnologie mediche). Nello stesso laboratorio ha condotto il suo dottorato di ricerca lavorando sulla terapia genica applicata alla Sindrome di Rett e ad altre patologie del neurosviluppo. Nel corso del suo dottorato ha acquisito esperienza con le culture cellulari, incluse le cellule staminali pluripotenti (iPSC) e neuroni derivati da iPSC. È, insieme agli altri membri del gruppo di Genetica medica, detentrica del brevetto "CRISPR / Cas9 come strumento per l'intervento terapeutico nella Sindrome di Alport, nella

malattia di Pompe, nella Sindrome di Rett e nel morbo di Parkinson", valido in Italia tramite attivazione n. 102018000020230. Dal 2021 insegna al Master di Bioinformatica e Data Science diretto dal prof. Moreno Falaschi. Collabora inoltre nel consorzio GEN – COVID diretto dalla prof.ssa Alessandra Renieri che mira a indagare il ruolo del background genetico nella variabilità clinica dei pazienti con COVID-19.

Pag. 37

Rosangela Arancio, pediatra presso l'Ospedale San Paolo - ASST SANTI PAOLO CARLO (MI) - Responsabile del Day Hospital Pediatrico e dell'ambulatorio Malattie Rare.

Presidente della Fondazione Audiologica Varese - ONLUS

Consiglio Direttivo del Gruppo di Lavoro Nazionale per il Bambino Migrante (GLNBI-SIP)

Vittoria Ercoli, consulente per la Nutrizione e Ricerca Clinica presso l'Ospedale San Paolo - ASST SANTI PAOLO CARLO (MI) nell'ambito delle Malattie Metaboliche Congenite e Malattie Rare. Consulente Dietista per Airett

Pag. 39

Elena Pozzani, laureata in Odontoiatria e Protesi Dentaria presso l'Università degli Studi di Verona. Lavora come Specialista Ambulatoriale presso il "Servizio di Odontostomatologia per Disabili" dell'Ulss 9 Scaligera, Ospedale di Marzana e Ospedale di San Bonifacio, dove svolge anche attività di sala operatoria; è il Coordinatore Clinico del Servizio di Odontostomatologia per Disabili dell'Ulss 9 Scaligera e "responsabile di branca" per l'odontoiatria. Autore di numerose pubblicazioni in materia di Odontoiatria Speciale e relatore a livello nazionale ed internazionale in materia di odontoiatria speciale, nonché in numerosi corsi di perfezionamento e master universitari.

Claudio De Felice, Pediatra Neonatologo, Dirigente Medico, Vice-Direttore U.O.C. Terapia Intensiva Neonatale Policlinico "S. Maria alle Scotte" Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (Siena). Autore di oltre 200 pubblicazioni scientifiche peer-reviewed. Dal 2009 si è occupato di ricerca clinica nella sindrome di Rett con particolare interesse per temi correlati a stress ossidativo, immuno-infiammazione, patologia respiratoria e disbiosi intestinale.

Pag. 41

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 terapeuta e ricercatore.

Pag. 43

Marina Rodocanachi, neurologo e fisiatra, si è laureata in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Milano nel 1976, si è specializzata in Neurologia (1980) ed in Medicina fisica e Riabilitazione (1984).

Si è specializzata nel 2000 presso l'Università Paris XI sull'intervento riabilitativo nelle Paralisi Cerebrali Infantili e nel polihandicap (Infermità Motrice Cerebrale et Polyhandicap - Prof. Marc Tardieu et Michel LeMetayer).

Fin dall'inizio della sua attività lavorativa ha svolto attività clinica nell'ambito delle malattie neurologiche dell'età evolutiva e dell'approccio riabilitativo al bambino con handicap ed alla famiglia.

Nel 2017 e 2018 è stata responsabile dell'Unità di Neuropsichiatria Infantile e Riabilitazione dell'IRCCS Santa Maria Nascente - Fondazione Don Gnocchi - Milano servizio che si articola in tre Centri di Riabilitazione dell'età evolutiva ambulatoriale e di cure diurne, associato a scuola speciale.

Per Fondazione Don Gnocchi è stata responsabile del progetto europeo Enablin+ sull'inclusione del bambino con polyhandicap (gennaio 2014-giugno 2017).

Dal 2007, presso il Centro Vismara di Fondazione Don Gnocchi, collabora con AIRETT e l'Ospedale San Paolo di Milano per progetti di valutazione clinica riabilitativa e di ricerca nella Sindrome di Rett

Pag. 44

Mariolino De Cecco è professore associato presso il Dipartimento di Ingegneria Industriale dell'Università di Trento. Responsabile del laboratorio MIRO, copropositore e membro del comitato direttivo del progetto AUSILIA della Provincia autonoma di Trento. I suoi campi di ricerca riguardano le misure, la robotica e lo spazio. Referee di diversi lavori e congressi internazionali e di diversi progetti di ricerca nazionali e internazionali. Autore di oltre 190 pubblicazioni su riviste

internazionali, capitoli di libri, relazioni a congressi nazionali o internazionali,

Alessandro Luchetti ha conseguito la laurea triennale in Ingegneria Meccanica presso l'Università Politecnica delle Marche e si è specializzato in Ingegneria Meccatronica presso l'Università di Trento in entrambi i casi con il massimo dei voti. La sua attività di ricerca basata sulle tecnologie di Mixed Reality è stata in parte intrapresa presso l'Istituto NAIST, in Giappone. Dopo un periodo di tre anni come assegnista di ricerca, è ora iscritto alla scuola di dottorato presso il Dipartimento di Ingegneria Industriale dell'Università di Trento. Il suo dottorato si concentra sullo studio di come le tecnologie innovative possano aumentare le capacità umane, il benessere e la sicurezza in diversi campi.

Pag. 45

Giulia Prato si laurea in Medicina e Chirurgia nel 2007 all'Università di Genova. Consegue nel 2014 il Master in "Chirurgia dell'Epilessia" presso il Dipartimento di Neuroscienze del AO Niguarda di Milano. Nel 2017 consegue anche il Dottorato in Neuroscienze con una tesi dal titolo: "Precoce identificazione e selezione dei candidati in età pediatrica con epilessia focale farmaco-resistente per la neurochirurgia dell'epilessia con l'obiettivo primario di migliorare l'outcome sia sul profilo epilettologico sia sul profilo dello sviluppo neurocognitivo".

È autrice della monografia "Sindromi epilettiche ed epilessie sintomatiche" con Maria Giuseppina Baglietto, Maria Margherita Mancardi, Edvige Veneselli. Dal 2018 è Dirigente medico c/o U.O. Neuropsichiatria Infantile dell'Istituto G. Gaslini.

Pag. 50

Claudio Cherchi, pediatra pneumologo con esperienza nella presa in carico delle persone affette da patologie neuro-muscolari e dei bambini medialmente complessi, fa parte dell'UOC di Broncopneumologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma (Resp. Dott. R. Cutrera) dove lavora in stretta collaborazione con i colleghi della UOC di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative e con il team di fisioterapisti respiratori e motori, garantendo ai pazienti la rivalutazione strumentale/clinica di malattia e l'avvio di specifici training alle manovre di fisioterapia respiratoria. Da marzo 2022 fa parte del team multidisciplinare che opera nel Centro di Cure Palliative Pediatriche dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù con sede a Passoscuuro.



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 Cremosano (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

Immacolata Incardona

Via Atene, 92020 Palma di Montechiaro (AG).
Tel. 375.5985818
Email Sicilia@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. 375.5985818
Email sicilia@airett.it

TOSCANA E UMBRIA

Mirko Brogioni

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

TRENTINO ALTO ADIGE

Erido 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**



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'assistenza 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. 334.3049435 (ore 14.30 - 16.00)

OSPEDALE BAMBINO GESÙ, ROMA

UO di Neuropsichiatria Infantile, Direttore Dott. Federico Vigevano

Referente del Centro Dott.ssa Maria Beatrice Chiarini - Email mbeatrice.chiarini@opbg.net

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. 327.1810331 (ore 9.00 - 13.00)

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

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" 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) 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)" 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.