

Campus estivo Airett 2013



■ CONVEGNO NAZIONALE AIRETT
Atti del convegno
Roma, 17-18 maggio 2013

■ RICERCA GENETICA
Novità sulla somministrazione
di MECP2 per via sistemica

3 INFORETT

4 LETTERA DEL PRESIDENTE
Cari associati

5 Roma 17-18 maggio 2013

SINTESI DEL CONVEGNO NAZIONALE AIRETT

8 Quali armi possediamo per combattere i difetti della comunicazione tra i neuroni?

9 Fenotipo motorio e cognitivo in topi portatori della mutazione MeCP2

10 Nuovi approcci diagnostici alla RTT

12 Sindrome di Rett: potenziali fonti di variabilità fenotipica desunti dal sequenziamento dell'esoma

13 Metallotioneine: potenziali marker di stress ossidativo nella RTT

16 Analisi HLA e vaccinazioni

18 Manifestazioni parossistiche epilettiche e non nella RTT

20 Stress ossidativo e trial clinico randomizzato placebo controllato (Fase 2A) con EPI-743 nella RTT

24 Update sull'approccio farmacologico

26 Bande di frequenza e indici di simmetria nel potenziamento cognitivo nella RTT

31 Dialog: i comunicatori di nuova generazione

32 Sindrome di Rett: l'importanza dell'alimentazione e dell'integrazione per migliorare la qualità della vita

36 Motricità globale e manuale: elementi per un razionale dell'intervento riabilitativo

40 Empowerment delle famiglie

42 RICERCA GENETICA

La somministrazione di MeCP2 per via sistemica ripristina i deficit cellulari e comportamentali in modelli murini femminili per la RTT

44 RICERCA

Grazie ad Airett un nuovo macchinario per la ricerca presso il reparto di neuropsichiatria di Siena

45 LEGISLAZIONE

Anche ad una bimba affetta da RTT riconosciuta l'indennità di comunicazione

46 L'UNIONE FA LA FORZA

Campagna SMS solidale
In arrivo il calendario Airett 2014

47 Iniziative a favore dell'AIRETT

49 RICEVIAMO E PUBBLICHIAMO

Racconto: "Io non so parlare"

50 LE FAMIGLIE RACCONTANO

Delegazione Airett in udienza dal papa

51 Potenziamento cognitivo: l'esperienza di Alessia

52 ASSOCIAZIONE

Responsabili regionali

53 IL CONTATTO GIUSTO... LA RISPOSTA GIUSTA

54 SINDROME DI RETT DA LEGGERE E DA VEDERE

55 CENTRI CON PROGETTI DI RICERCA IN ATTO FINANZIATI DA AIRETT

56 PER ASSOCIARSI ALL'AIRETT

Direttore responsabile:

Marinella Piola - Lucia Dovigo

Redazione:

Via G. Sirtori 10 - 37128 Verona

e-mail: redazione@airett.it

Tel. 339.8336978 - www.airett.it

Editore:

AIRETT (Associazione Italiana Rett) Onlus
V.le Bracci, 1 - Policlinico Le Scotte - Siena

Registrazione presso il Tribunale di Milano
n. 392 del 5 luglio 1997

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

VIVIRETT - Periodicità quadrimestrale

Calendario per la ricezione del materiale per la pubblicazione sulla rivista (articoli, relazioni, fotografie, lettere alla redazione):

1° numero: materiali entro il 15/03
(uscita aprile-maggio)

2° numero: materiali entro il 15/06
(uscita luglio-agosto)

3° numero: materiali entro il 15/10
(uscita novembre-dicembre)

• Ricezione materiale in formato digitale:
redazione@airett.it

• Ricezione materiale cartaceo:
Lucia Dovigo - Via G. Sirtori, 10
37128 Verona

• Cell. 339.8336978

CONSIGLIO DIRETTIVO AIRETT

Presidente:
Lucia Dovigo Dell'oro

Vicepresidente:
Nicola Sini

Consiglieri:
Ines Bianchi
Aldo Garzia
Isabella Motisi
Giuseppe Scannella
Cristina Tait

Collegio Revisori:
Presidente:
Giovanni Ampollini
Revisori:
Andrea Vannuccini
Giovanni Riva

COMMISSIONE SCIENTIFICA

Prof. Budden-USA (Pediatria)
Prof. Becchetti (Chirurgo Ortopedico)
Prof. Bruschetti (Pediatria)
Prof. Canevini (Neuropsichiatria)
Prof. Cioni (Neuropsichiatria)
Prof. Fabio (Psicologa)
Dott. Fiumara (Pediatria)
Prof. Godall-USA (Fisiatra)
Prof. Guerrini (Neuropsichiatria)
Dott. Hayek (Neuropsichiatria)
Dott. Pini (Neuropsichiatria)
Prof. Portinaro (Chirurgo ortopedico)
Dott. Pizzorusso (Genetista)
Prof. Renieri (Genetista)
Dott. Rodocanachi (Neurologa/fisiatra)
Dott. Russo (Genetista)
Dott. Senez-Francia (Nutrizionista)
Prof. Veneselli (Neuropsichiatria)
Prof. Zappella (Neuropsichiatria).

INFORMAZIONI UTILI

QUOTE ASSOCIATIVE GENITORI:

Validità quota associativa:
dal 01/01 al 31/12 di ogni anno

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

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

Per iscriversi all'AIRETT (Associazione Italiana Rett) Onlus compilare il modulo pubblicato in fondo alla rivista

È possibile sia utilizzare il **Bollettino di Conto Corrente Postale** allegato a questo numero di ViviRett, che il **Bonifico Bancario** per effettuare tutti i versamenti di contributi volontari e quote associative.

• **BONIFICO BANCARIO:**

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

• **BOLLETTINO DI C/C POSTALE:**

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

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 è una malattia dello sviluppo neurologico che si manifesta prevalentemente nei primi due anni di vita.

La malattia nella sua forma più classica riguarda solo le bambine e si colloca in un rapporto di 1/10.000 e 1/15.000. La quasi totalità dei casi è sporadica, tuttavia è stato riferito qualche raro caso familiare. L'identificazione della Sindrome di Rett come un distinto fenotipo, si deve all'esperienza clinica del professore austriaco Andreas Rett più di vent'anni fa. Una recensione sulla malattia eseguita dallo svedese Bengt Hagberg fu pubblicata nel 1983 su un giornale di neurologia inglese. L'articolo forniva una rassegna di 35 casi. La documentazione clinica, nuovi dati biochimici, fisiologici e genetici furono presentati a Vienna durante una conferenza nel 1984.

Da allora, l'interesse per la malattia si è accresciuto, favorendo familiarità utile per la diagnosi e la divulgazione scientifica, fondamentale per successive ricerche. Fino al settembre 1999, la diagnosi della RTT si basava esclusivamente sull'esame clinico. Da allora viene confermata, in circa l'ottanta per cento dei casi, dalla genetica molecolare (MeCP2).

In seguito sono stati identificati altri due geni responsabili della malattia, CDKL5 e FOXG1.

DIAGNOSI DELLA SINDROME DI RETT

Diagnosticare la Sindrome di Rett significa riscontrare queste caratteristiche:

1. periodo prenatale e postnatale apparentemente normale
2. sviluppo psicomotorio apparentemente normale nel corso dei primi sei mesi - quattro anni
3. misura normale della circonferenza cranica alla nascita con rallentamento della crescita del cranio tra i sei mesi e i quattro anni di vita
4. perdita dell'uso funzionale delle mani tra i sei e i trenta mesi, associato a difficoltà comunicative e ad una chiusura alla socializzazione
5. linguaggio ricettivo ed espressivo gravemente danneggiati, ed evidente grave ritardo psicomotorio
6. comparsa dei movimenti stereotipati delle mani; serrate, strofinate, portate alla bocca
7. aprassia della deambulazione e aprassia - atassia della postura tra i dodici mesi e i quattro anni
8. la diagnosi rimane dubbia tra i due e i cinque anni.

GLI STADI CLINICI DELLA SINDROME DI RETT

Fase 1

Tra i 6 e i 18 mesi. Durata: mesi

Rallentamento e stagnazione dello sviluppo psicomotorio fino a quel momento normale. Compare disattenzione verso l'ambiente circostante e verso il gioco. Sebbene le mani siano ancora usate in maniera funzionale, irrompono i primi sporadici stereotipi. Rallenta la crescita della circonferenza cranica.

Fase 2

Da 1 ai 3 anni. Durata: settimane, mesi

Rapida regressione dello sviluppo, perdita delle capacità acquisite, irritabilità, insonnia, disturbo dell'andatura. Compaiono manifestazioni di tipo autistico, perdita del linguaggio espressivo e dell'uso funzionale delle mani accompagnata dai movimenti stereotipati, comportamenti autolesivi. La regressione può essere improvvisa o lenta e graduale.

Fase 3

Stadio pseudo stazionario. Durata: mesi, anni

Dopo la fase di regressione, lo sviluppo si stabilizza. Diminuiscono gli aspetti di tipo autistico e viene recuperato il contatto emotivo con l'ambiente circostante. Scarsa coordinazione muscolare accompagnata da frequenti attacchi epilettici.

Fase 4

All'incirca dopo i 10 anni. Durata: anni

Migliora il contatto emotivo. Gli attacchi epilettici sono più controllabili. La debolezza, l'atrofia, la spasticità e la scoliosi impediscono a molte ragazze di camminare, anche se non mancano le eccezioni. Spesso i piedi sono freddi, bluastri e gonfi a causa di problemi di trofismo.

L'AIRETT (Associazione Italiana Rett)

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

È membro della RSE (Rett Syndrome Europe), promuove convegni a livello internazionale.

È un importante punto di riferimento e di contatto per famiglie con ragazze affette da Sindrome di Rett, aggiorna sulle novità riguardanti la malattia attraverso la rivista "ViviRett", ad uscita quadrimestrale, e tramite il proprio sito internet.

Mette a disposizione degli associati, esperti per aiutarli nel trovare soluzioni a problematiche sanitarie/assistenziali/scolastiche.

Cari associati,



in questo numero di Vivirett riportiamo un ampio resoconto delle relazioni scientifiche presentate al nostro annuale Convegno, tenutosi a Roma nel maggio scorso. Il Convegno ha avuto un grande successo di presenze, grazie anche agli interessanti argomenti trattati; purtroppo per motivi di spazio non è stato possibile pubblicare tutte le relazioni ed alcune saranno quindi riportate nel prossimo numero.

Desidero per questo ringraziare tutti i Relatori, il Comitato Scientifico Airett che ha curato il programma del convegno, gli organizzatori e tutti i partecipanti che con la loro numerosa presenza testimoniano ogni anno sempre più l'utilità e l'importanza di questo evento.

Oltre agli atti del convegno riportiamo in questo numero un'interessante ricerca riguardante la somministrazione di MECP2 per via sistemica. Tanti sono gli studi pubblicati di recente che riportano importanti risultati ed alimentano speranze per un futuro migliore.

Come sapete dal 20 maggio al 23 giugno è stata riproposta la campagna SMS nazionale, con la quale si mira non solo a raccogliere fondi a sostegno dei nostri progetti ma, anche attraverso i canali televisivi, radiofonici e della carta stampata, a diffondere la conoscenza della patologia e dell'Associazione presso il pubblico.

Anche quest'anno i risultati dell'iniziativa sono stati molto buoni; come sempre un grosso aiuto ci è stato assicurato dal nostro mitico testimonial Nicola Savino, che ha voluto contribuire alla nostra causa anche scrivendo un libro di favole di cui parte del ricavato è stato devoluto ad AIRETT.

Si è appena concluso il secondo Campus estivo AIRETT, iniziativa sempre molto apprezzata dagli associati partecipanti; quest'anno le famiglie e le bimbe hanno potuto usufruire anche della preziosa presenza di Lotan Meir che ha provveduto a stendere dei progetti riabilitativi personalizzati per ogni bimba, offrendo un prezioso supporto per famiglie e terapisti.

Nel prossimo numero di Vivirett pubblicheremo un ampio resoconto dell'iniziativa.

Come potrete vedere all'interno della rivista, abbiamo ottenuto che una delegazione dell'Associazione sia ricevuta in udienza dal Santo Padre, Papa Francesco, nel prossimo mese di novembre. Siamo particolarmente felici dell'opportunità che ci viene data per presentare e far conoscere le nostre bimbe ad una persona particolarmente sensibile ed attenta.

Sono disponibili 90 posti, chi desidera partecipare può farlo inviando un fax all'Associazione, a pagina 50 della rivista sono riportate le modalità.

Ci si avvicina al Natale e l'invito, come ogni anno, è quello di sostenere l'Associazione adoperandoci nella vendita dei nostri gadgets.

Ricordo che è già disponibile il calendario, quest'anno rinnovato nella grafica ed anche nei contenuti. Inoltre quale migliore occasione per proporre il libro di favole "Lacrime di Fragola" di Nicola Savino a noi dedicato? Lo potete ordinare all'Associazione (vedi pagine dedicata ai libri) oppure potete acquistarlo direttamente in libreria.

Come sempre per ragioni di spazio sono state inserite solo alcune delle iniziative che nelle varie regioni vengono organizzate per la raccolta fondi, ma tante sono le persone che ci sostengono. A tutti va un grandissimo grazie, perché se la ricerca avanza, se l'Associazione cresce e riesce a dare sempre più risposte alle numerose necessità delle nostre bimbe e famiglie, è grazie al grande sostegno che riceviamo.

Pertanto un grazie ed un caloroso saluto a tutti.

Lucia Dovigo

Sintesi del Convegno Nazionale Airett

ROMA, 17-18 MAGGIO 2013

Edvige Veneselli - Ospedale Gaslini Genova

Nei giorni 17 e 18 maggio si è tenuto il nostro Convegno Nazionale a Roma, presso l'Università degli Studi Niccolò Cusano: esso è stato veramente molto ricco di contenuti scientifici di elevato livello ed ha visto una grande partecipazione di famiglie e di operatori coinvolti nelle attività con le nostre bambine. Ancora una volta si è confermata l'utilità di questo tipo di incontri che promuovono l'interscambio tra i ricercatori ed i clinici e l'incontro con le famiglie.

Da una parte infatti è stato particolarmente proficuo che tutti coloro che a diverso titolo operano nell'ambito della ricerca abbiano avuto la possibilità di vedersi, riferire agli altri lo stato di avanzamento dei loro lavori e conoscere direttamente i colleghi impegnati in studi differenti, per possibili azioni congiunte, comparazioni, nuove progettualità. Dall'altra i clinici, ognuno per il settore di loro maggior competenza, hanno riferito nelle relazioni quanto di più attuale stanno svolgendo alla luce delle esperienze internazionali e hanno promosso così la crescita globale del gruppo intero dei nostri esperti nazionali. La copresenza di ricercatori e clinici ha facilitato inoltre per i primi lo sviluppo della cosiddetta "ricerca traslazionale", cioè di quella ricerca di base che è indirizzata a produrre avanzamenti nell'assistenza dei soggetti affetti, e per i secondi la miglior comprensione dei meccanismi patogenetici e talvolta suggerimenti per possibili nuovi trattamenti. Per inciso, la Sindrome di Rett attrae ricercatori e clinici più di altre affezioni, per le sue caratteristiche che stimolano particolarmente la "sfida" verso di esse, come ad esempio comprendere e combattere la regressione da uno stato di precedente sostanziale be-

nessere, la singolarità e la pervasività delle stereotipie alle mani che ne impediscono sovente l'utilizzo, la possibilità delle bambine di capire più di quanto appaia, a fronte di un'apparente apatia.

Per le famiglie, è stata un'ottima occasione per sapere quanto sta accadendo in Italia e nel mondo in entrambi i settori, percepire il cospicuo lavoro in corso a favore delle bambine e delle giovani donne con Sindrome di Rett (SR), conoscere alcune delle persone italiane più coinvolte e parlare direttamente con loro. Con la frequenza al Convegno esse hanno acquisito maggiori competenze atte a facilitare la gestione dei disturbi e la realizzazione del progetto abilitativo delle loro bambine, sia a casa che nelle strutture sanitarie con i medici ed i terapeuti ed a scuola con gli insegnanti; parallelamente le famiglie hanno avuto anche informazioni e spunti utili per perseguire gli obiettivi in modo più mirato, avere una visione più articolata, difendere quindi i diritti delle figlie, realizzare meglio iniziative locali. Tutto ciò ha un valore aggiunto per i Segretari regionali attuali o futuri, o a livello nazionale, i membri del Consiglio Direttivo. Con



la partecipazione al Convegno attuale, come a quelli precedenti, si realizza infatti un processo graduale di crescita personale del genitore e, per coloro che possono e lo desiderano, si incentiva una sua partecipazione attiva e consapevole alla vita dell'Associazione, alle sue scelte ed alle sue attuazioni.

Nello stesso tempo, per le famiglie è stato un bel momento di incontro, di scambio di esperienze, di confidenze, di reciproco conforto, nella consapevolezza di non essere soli dinanzi al proprio problema, ma di essere un gruppo attivo, amico, accomunato da difficoltà molto simili, spesso non riscontrabili nell'ambiente familiare e sociale in cui si vive quotidianamente. La solidarietà che deriva da tale esperienza costi-



Nella foto, da sinistra: M. Rodocanachi, A. Vignoli, E. Veneselli

tuisce una valenza di tutto rilievo, che può dare una nuova forza per affrontare le problematiche giornaliere.

Merita un particolare ringraziamento il Rettore dell'Università Niccolò Cusano, presente all'apertura dei lavori, che ci ha ospitato e ci ha messo a disposizione una sede particolarmente idonea alle nostre esigenze: una grande aula ben attrezzata, i locali per le attività di gioco e di terapia per le bambine, i servizi di bar e mensa con personale molto cortese, l'accessibilità con percorsi previsti per carrozzine, gli spazi esterni per passeggiate nel verde e nella tranquillità. Un grazie va anche all'organizzatore locale Prof. Paolo Curatolo, Ordinario di Neuropsichiatria Infantile, Università di Tor Vergata, ed alle sue collaboratrici Prof. Cinzia Galasso e Dr.ssa Paola Puggioni, che ci hanno offerto l'occasione di tornare nella nostra capitale. Un grazie infine alla Segretaria AIR Lazio, signora Sara Iolanda, che ha seguito l'accoglienza locale con grande cordialità ed ha procurato gli animatori per le nostre bambine.

In due belle giornate di sole, oltre 240 partecipanti e 70 famiglie hanno frequentato intensivamente i nostri lavori, in un'atmosfera di interesse e di amicizia. Nel pomeriggio di venerdì abbiamo ascoltato gli apporti della ricerca clinica su: il riconoscimento precoce e sui segni precedenti il franco esordio della sintomatologia, identificati in un'alterata qualità della comunicazione ed in una particolare ispirazione per consonanti e vocali nella forma classica e un frequente balbettio e l'uso di protoparole nella variante parlante, dati di grande interesse per il riconoscimento precoce (M. Zappella); le manifestazioni epilettiche nelle varie forme, correlate ai diversi geni implicati, documentate con belle videoEEG (N. Specchio) e quei disturbi parossistici non epilettici che sovente interferiscono nella vita delle bambine RTT, sovente soggette a genesi gastrointestinale (A. Vignoli); l'esperienza preliminare effettuata nel nostro paese sul trat-

tamento con IGF1, farmaco usato nel deficit di crescita staturale conseguente alla sua carenza specifica, dimostratosi sicuro a breve termine nelle nostre bambine (G. Pini), per la cui validazione di efficacia è in corso uno studio statunitense codificato secondo le norme richieste dalle autorità competenti.

Una sessione è stata poi dedicata al resoconto delle ricerche finanziate dall'Associazione: la valutazione di efficacia sperimentale della proteina CNF1 prodotta dall'*Escherichia coli* nel topo mutato, necessaria base preliminare alla possibile ipotesi di uso nelle bambine (B. De Filippis); la risposta al quesito "quali armi possediamo per combattere i difetti di comunicazione tra i neuroni?", difetti presenti nella SR, con la scoperta che gli inibitori di PTEN rallentano la perdita di spine dendritiche, substrato anatomico di tale deficit (M. Giustetto); la valutazione dello stress ossidativo attraverso il dosaggio delle metalotioneine, con il riscontro di valori alterati nella SR, non in rapporto con il genotipo, ma in relazione ad alcuni parametri clinici (L. Vergani); l'ipotetico ruolo del sistema immunitario, ed in particolare del sistema di istocompatibilità HLA, nella patogenesi della SR, per evidenziare eventuali fattori esterni scatenanti, come la risposta alle vaccinazioni (E. Dametto) (per inciso esse sono effettuate nell'età in cui compaiono i primi segni di regressione, ma non hanno un rapporto causale accertato con la Sindrome); la caratterizzazione del fenotipo motorio e cognitivo in topi portatori della mutazione *Mecp2*^{308-/-} (Invernizzi).

Nella giornata di sabato è stato fatto il punto sugli apporti della ricerca neuropsicologica, abilitativa e genetica. R.A. Fabio ha riferito le variazioni delle bande delle frequenze EEG wireless correlate al potenziamento cognitivo, con una approfondita esplicazione della metodologia seguita; I. Isaias ha studiato i disturbi del controllo posturale e dell'inizio del movimento tipici delle bambine RTT, con l'analisi del cammino; S. Russo ci ha esposto i nuovi meto-

di di diagnosi e di ricerca genetica, specialmente il sequenziamento dell'esoma, ci ha rendicontato la sua ricerca sulle bambine che ad oggi non presentano anomalia dei geni noti per essere correlati alla SR, ricerca finalizzata a pervenire all'identificazione di nuovi geni, ed ha lanciato a tutti noi il messaggio dell'importanza di inviarle pertanto il prelievo non solo di queste bambine ma anche dei loro genitori; A. Renieri ha proseguito nel tema, illustrandoci con un ragionamento chiaro ed un'esposizione brillante, quanto sta conducendo in generale ed in specifico il suo lavoro in due coppie di sorelle con stessa anomalia genetica ma con diversa forma clinica (una presenta la forma classica e l'altra la variante a linguaggio conservato), alla ricerca di un ulteriore dato genetico che sia alla base di tale eterogeneità e ne motivi le differenze cliniche; Squillaro ha riferito i fenomeni di senescenza delle cellule staminali mesenchimali ed ha discusso eventuali connessioni con la sindrome di Rett, che implica invece fenomeni di apoptosi.

Nella sessione dedicata all'aggiornamento sulla terapia farmacologica e nutrizionale nella Sindrome di Rett, J. Hayek ha presentato il trial terapeutico con Epi743, sostanza ad azione antiossidativa che è ben assorbita a livello intestinale, è in grado di raggiungere le strutture cerebrali ed è capace di arrestare la progressività di decorso di alcune malattie neuro metaboliche, per verificare se è in grado di farlo anche nella SR. Maria Plntaudi ha effettuato un'ampia revisione sui trial terapeutici clinici in corso nel mondo, alcuni dei quali hanno dati preliminari che appaiono interessanti (i risultati definitivi saranno resi noti alla fine dello studio controllato) e sui lavori farmacologici pubblicati negli ultimi tempi, riguardo le singole problematiche che colpiscono le pazienti, dal buspirone per gli aspetti respiratori agli anticolinergici per la scialorrea. Particolare attenzione è stata posta alle nuove molecole in corso di studio e ai nuovi approcci terapeutici. Domenico Tiso ci ha

spiegato come una buona qualità di alimentazione sia fondamentale per lo "star bene" di tutti noi ed ancor più per le nostre bambine, ci ha ricordato l'alto valore nutrizionale di alcuni cibi "tradizionali" come il miele, la pappa reale, le marmellate, le composte, la frutta secca o disidratata, i legumi cotti, tutti molto migliori rispetto a cibi raffinati ed a cibi processati; sempre per le bambine RTT, ci ha fatto riflettere infine sull'importanza di bere una congrua quantità di liquidi e di effettuare ogni giorno attività fisica.

Domenica Taruscio, Direttore del Centro malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, ci ha onorato della sua presenza, a testimonianza, ancora una volta, del suo legame alla Sindrome di Rett. Ci ha annunciato che il Piano Nazionale per le Malattie Rare è in fase avanzata di stesura e che ne è prevista la pubblicazione entro la fine dell'anno, nell'ambito di un'iniziativa congiunta che doterà di Piani analoghi tutte le nazioni europee. Esso definirà ulteriormente le azioni di prevenzione primaria, come l'assunzione di acido folico e di vitamina B12 prima e durante la gravidanza nelle situazioni a rischio ad esempio di Spina bifida, e le azioni di prevenzione secondaria, quali gli screening neonatali. Esso promuoverà in particolare nel nostro paese la razionalizzazione dei servizi allo scopo di una loro organizzazione integrata. Ci ha aggiornato pure sui programmi europei EURO-CERD e EPIRARE, da lei coordinati, sul Consorzio internazionale IRDIC per la ricerca scientifica sulle Malattie Rare e su altre iniziative che la coinvolgono, come la costituzione di una nuova rivista internazionale sul tema, che la vede Co-editor.

Nella sessione dedicata alle esperienze di alcuni Centri per la S. di Rett, C. Galasso e A. De Luca hanno presentato rispettivamente il Percorso assistenziale e riabilitativo e le esperienze di valutazione e di trattamento degli aspetti motori in atto nei Centri di Roma Tor Vergata e Niccolò Cusano, mentre M. Rodocanachi per il Centro Don Calabria ha esposto alcune considera-

zioni cliniche sulla motricità globale e manuale a partire dalle osservazioni effettuate in un gruppo di 35 bambine ed ha fornito significativi elementi per un razionale dell'intervento riabilitativo.

Per la prima volta il Convegno nazionale ha dedicato uno spazio specifico alle problematiche sociali e psicologiche delle famiglie delle bambine con SR. La sottoscritta Edvige Veneselli ha trattato delle azioni di empowerment delle famiglie stesse, finalizzate ad aumentare le loro conoscenze sulla Sindrome, sui diritti delle bambine e dei loro familiari, per una crescita di competenze ed una facilitazione dell'ottenimento di quanto di diritto; ha presentato inoltre il modello di Family Centered Care (l'assistenza e la cura degli assistiti centrata su quanto la famiglia chiede e ritiene opportuno per il proprio figlio), nato negli USA ed in via di diffusione in tutto il mondo in ragione della modernità e della razionalità dei suoi principi (ne è esempio, all'inizio del trattamento abilitativo dell'assistito, formulare il Progetto abilitativo anche con l'ascolto e la condivisione con i genitori e dare sempre loro la copia scritta di quanto stabilito, con metodi, obiettivi, verifiche ed indicatori di efficacia del trattamento configurato). E. Parri ha sviluppato il tema della genitorialità nella Sindrome di Rett, degli aspetti psicologici ed emotivi che si sviluppano ed in particolare lo stress a cui sono sottoposti i genitori di una bambina Rett, come ciò può essere valutato con un apposito indice e come può essere supportato con colloqui individuali o di coppia. D. Biondi ha invece focalizzato come "Fratelli non si nasce, si diventa", indicando come occorra una specifica attenzione ai fratelli delle nostre bambine, per una loro crescita nel rispetto delle loro esigenze, il loro ascolto, l'attenzione ai loro vissuti sulla condizione psicoaffettiva in famiglia.

Si è infine dato spazio alle domande dei genitori, con la sessione "Gli esperti rispondono alle famiglie", in cui alcuni relatori sono stati a dispo-

sizione, come già fatto al Convegno di Siena con grande gradimento dei partecipanti. Quindi J. Hayek, M. Rodocanachi, S. Russo, D. Tiso, E. Veneselli, A. Vignoli hanno aperto un'ampia discussione interattiva, stimolata dalla Presidente Dovigo. In essa si è parlato di vari problemi, dal dibattito in corso sull'uso delle cellule staminali (ad oggi non sotteso da dimostrazione di efficacia) al vissuto dei genitori presenti sulle aspettative verso il Convegno Nazionale, con la possibilità per tutti di esprimere i dubbi, le sofferenze, ma anche le conquiste e le positività dell'esperienza di genitore.

Durante il Convegno inoltre sono stati esposti alcuni poster elaborati da diversi ricercatori, che hanno così attestato ai partecipanti i risultati dei loro lavori sulla SR, con una evidenza del loro impegno che li rinforza nella collaborazione all'avanzamento delle conoscenze in questo ambito. Li ringraziamo per il loro contributo prezioso, su cui contiamo anche per il futuro.

In parallelo alle sessioni pomeridiane, le nostre bambine, oltre agli intrattenimenti dei bravissimi animatori, hanno potuto provare con S. Giannatiempo e P. Puggioni i DIALOG, comunicatori di nuova generazione, con un'esemplificazione operativa sull'uso dell'eye tracker e con successive verifiche pratiche, e con terapeuti specifici una seduta di Shiatsu, assai gradita, a loro disposizione per una nuova e moderna esperienza positiva. L'attenzione per loro è sempre alta nei nostri Convegni, nella convinzione di dover offrire a loro due giorni piacevoli, in ambienti interni ed esterni idonei, di far conoscere nuovi simpatici amici e di sperimentare nuove proposte interessanti e gradevoli da parte di personale particolarmente qualificato.

È stata quindi una gran bella esperienza per grandi e bambine, che ci ha unito per due giorni in un clima relazionale piacevole e con proposte stimolanti, nell'impegno verso un futuro migliore. Vi aspettiamo perciò tutti per incontrarci ancora, alla prossima riunione a Trento! ■

Quali armi possediamo per combattere i difetti della comunicazione tra i neuroni?

Maurizio Giustetto - Università di Torino e Istituto Nazionale di Neuroscienze-Italy

L'intervento ha mostrato i più recenti risultati dello studio finanziato dall'AIRETT "Studio dell'azione moderatrice del complesso ENA/VASP sul difetto sinaptico indotto da mutazioni di MeCP2 in neuroni di topo e ottenuti da cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) derivate da pazienti". In questo progetto, insieme alla Prof.ssa A. Renieri (Univ. di Siena) e al Prof. T. Pizzorusso (Univ. di Firenze e CNR, Pisa), il gruppo del Dott. Giustetto sta eseguendo uno studio pre-clinico in cui vengono testate terapie farmacologiche sperimentali in grado di stimolare la via AKT/mTOR, un processo metabolico neuronale che gli autori del progetto hanno dimostrato essere ipofunzionante nei topi mutanti per MeCP2 (Ricciardi et al., 2011). L'obiettivo principale di questo progetto è di migliorare i difetti comportamentali mostrati dai modelli murini della Sindrome di Rett (RTT) attraverso la normalizzazione dei processi di comunicazione e plasticità sinaptica.

L'ipotesi centrale alla base dello studio deriva dalle seguenti due osservazioni: 1) recentemente, è stata rilevata un'alterazione a carico di un gene coinvolto nel rimodellamento del citoscheletro dell'actina in una paziente Rett. Questa paziente è affetta dalla variante RTT di Zappella mentre la sorella, con la stessa mutazione di MECP2, presenta un fenotipo RTT classico. 2) L'organizzazione strutturale delle sinapsi e la loro capacità di modificarsi in risposta all'esperienza dipendono dal rimodellamento del citoscheletro dell'actina. Poiché questi processi sono fondamentali sia per l'attività

cerebrale sia per il normale svolgimento delle funzioni cognitive, si ritiene che le gravi alterazioni a carico dei circuiti sinaptici associate alla RTT siano una causa primaria della patologia. La recente dimostrazione che i difetti sinaptici e comportamentali degli animali mutanti possono migliorare in seguito a trattamento con il fattore trofico insulino-simile (IGF1), insieme al ruolo giocato nella patologia da un fattore neurotrofico, il BDNF, ha indirizzato la scelta del farmaco utilizzato in questo studio che è in grado di modulare l'attività della via AKT/mTOR, uno dei nodi metabolici stimolati dai fattori trofici. Sebbene ancora in forma preliminare, i dati presentati dal Dott. Giustetto hanno illustrato le seguenti promettenti prospettive: 1) è possibile riattivare in-vivo le vie metaboliche di AKT/mTOR mediante l'inibizione farmacologica della fosfatasi PTEN (phosphatase and tensin homolog) in animali mutanti per MeCP2. Questo risultato è particolarmente interessante alla luce dei primi risultati, ottenuti nel laboratorio della Prof.ssa Renieri, che indicherebbero che queste vie metaboliche sono difettose anche in cellule iPSC derivate da pazienti, sia MeCP2 che CDKL5. 2) L'inibizione farmacologica di PTEN induce modificazioni strutturali delle spine dendritiche e l'aumento dell'espressione sinaptica della proteina PSD-95, un effetto che potrebbe correggere i difetti neuronali indotti dalla mutazione di MeCP2. Per stabilire questo, sarà necessario studiare il decorso temporale dell'azione terapeutica sulle sinapsi. In tal senso, i dati mostrati indicano che il laboratorio del Prof. Piz-

zorusso è già da ora attrezzato per studiare in-vivo, fino a circa trenta giorni, la formazione e le modificazioni delle spine dendritiche negli animali mutanti mediante l'utilizzo della microscopia a due fotoni. 3) Il trattamento farmacologico è in grado di produrre un significativo e duraturo miglioramento di alcuni gravi sintomi comportamentali mostrati dai topi MeCP2-KO. A prova di ciò, il Dott. Giustetto ha mostrato che una singola applicazione del farmaco sui topi MeCP2-KO è in grado di correggerne sia il coordinamento che l'apprendimento motorio. Inoltre, il trattamento ha prodotto un significativo miglioramento dello stato di attività e del fenotipo ansiogeno negli animali mutanti. Nuovi test comportamentali, l'effetto del dosaggio del farmaco ed il suo utilizzo cronico sono alcuni degli aspetti fondamentali ancora da chiarire per comprendere le potenzialità applicative e traslazionali di questo trattamento.

In conclusione, sono quindi tre le potenti armi per studiare e combattere i difetti sinaptici alla base della RTT che sono in possesso dei ricercatori AIRETT: la scoperta e lo screening in-vivo e in-vitro di nuovi farmaci, lo studio degli effetti sui circuiti sinaptici e sul comportamento eseguito in-vivo mediante microscopia a due-fotoni e la possibilità di studiare le proprietà terapeutiche su cellule iPSC derivate da pazienti RTT. Per migliorare la loro efficacia, questi strumenti dovranno essere sottoposti a continui perfezionamenti tecnici e scientifici, un obiettivo raggiungibile con la prosecuzione di questi studi. ■

Fenotipo motorio e cognitivo in topi portatori della mutazione MeCP2

RW Invernizzi, G. Sacchetti, M. Carli - Laboratorio di Neurochimica e Comportamento, Dipartimento di Neuroscienze dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Il progetto si proponeva di caratterizzare le alterazioni comportamentali prodotte dalla mutazione (troncazione 308) del gene *Mecp2* espressa in forma omozigote in topi femmina (*Mecp2*^{308/-}), un modello sperimentale di Sindrome di Rett. Questo obiettivo, da considerarsi di tipo generale, era necessario per ampliare le nostre conoscenze sulla mutazione e propedeutico all'identificazione dei bersagli molecolari del gene *Mecp2* implicati nella genesi e, potenzialmente, nella terapia della sindrome di Rett.

La scelta del modello si è basata sulla considerazione che la mutazione *Mecp2*^{308/-} è rappresentativa delle mutazioni che producono una troncazione della proteina frequentemente riscontrate nelle pazienti Rett, ma soprattutto permetteva di studiare l'evoluzione delle alterazioni comportamentali nel tempo in quanto la sopravvivenza di questi topi è di gran lunga superiore a quella osservata in topi "knockout" per *Mecp2*, spesso usati negli studi precedenti. La scelta di usare topi femmina potrebbe sembrare ovvia dato che la stragrande maggioranza dei pazienti Rett è di genere femminile. Tuttavia, nella maggior parte degli studi sperimentali precedenti sono stati usati topi maschi per evitare la variabilità fenotipica associata al fenomeno dell'inattivazione random del cromosoma X. In considerazione di questo problema e nonostante le pazienti Rett esprimano la mutazione in forma eterozigote, si è scelto di studiare il fenotipo dei topi femmine portatrici della mutazione in forma omozigote.

I topi *Mecp2*^{308/-} e i controlli "wild type" (WT) sono stati confrontati in diversi test comportamentali nor-

malmente utilizzati per studiare la funzione motoria, l'emotività, l'apprendimento e la memoria, e l'interazione sociale. Per valutare l'evoluzione nel tempo dell'effetto della mutazione, i test sono stati condotti su topi di 2-4 mesi e ripetuti sugli stessi soggetti a 8-10 mesi di età.

RISULTATI

All'età di 6 mesi circa, la sopravvivenza dei topi *Mecp2*^{308/-} era del 100% e fino a questa età, l'aspetto esteriore (cura del manto, vivacità, socialità) non era diverso da quello dei topi WT. Fino all'età di circa sei mesi l'incremento ponderale dei topi *Mecp2*^{308/-} era simile a quello osservato nei topi WT. Dopodiché, si osservava una ridotta crescita ponderale probabilmente causata dalle aumentate difficoltà motorie che sono già presenti in topi *Mecp2*^{308/-} di 8-12 settimane i quali mostrano un ridotto indice globale delle funzioni senso-motorie (Neuroscore), tremori delle zampe anteriori e ridotta capacità di aggrappamento (Wire test). I deficit peggioravano nel tempo fino all'ultima osservazione fatta a circa 10 mesi di età quando si osservava un tremore più marcato delle zampe anteriori, il fenomeno del "clasping" cioè l'adduzione delle zampe posteriori quando gli animali erano sospesi per la coda e una spiccata cifosi. La coordinazione motoria dei topi *Mecp2*^{308/-} valutata nei test del "rota-rod" e "beam-walking" appariva normale a 2-4 mesi, ma era decisamente peggiore rispetto ai WT a 10 mesi. I topi *Mecp2*^{308/-} mostravano una maggiore attività esploratoria nel test di "open-field" e un fenotipo meno ansioso nel "elevated plus maze".

La registrazione dell'attività locomotoria e le sue variazioni cicliche

misurate nell'arco delle 24 h per un periodo di 7 giorni metteva in evidenza una posticipazione del picco dell'attività notturna di circa 2 h nei topi *Mecp2*^{308/-} di 4 mesi, senza cambiamenti significativi dell'attività massima. L'attività diurna dei topi *Mecp2*^{308/-} era simile a quella dei WT. Nei topi *Mecp2*^{308/-} più anziani si osservava una riduzione dell'attività motoria notturna.

Funzioni cognitive

I topi *Mecp2*^{308/-} non mostravano deficit in tre test largamente utilizzati per valutare le funzioni cognitive quali il Morris' water-maze (memoria e apprendimento spaziale), la passive avoidance (apprendimento) e il novel object recognition test (memoria episodica). La ripetizione dei test a 8-10 mesi, confermava l'assenza di deficit cognitivi.

Interazione sociale

L'interazione sociale dei topi *Mecp2*^{308/-} con i conspecifici non era diversa da quella osservata nei topi WT sia nei giovani che in quelli più anziani.

In sintesi, i risultati dei nostri studi sui topi *Mecp2*^{308/-} mettono in evidenza chiare alterazioni nella performance e nell'apprendimento motorio, mentre le funzioni cognitive limitatamente ai domini considerati nei test di memoria e apprendimento e l'interazione sociale non erano alterate. Tuttavia, deficit cognitivi sono stati osservati in altri studi in topi maschi emizigoti per il gene *Mecp2*³⁰⁸ di circa 20 settimane o più anziani, ma soltanto in alcuni test. È possibile che differenze di genere e ceppo dei topi usati in diversi laboratori oltre ad aspetti metodologici, contribuiscano a tali differenze. Tutto ciò indica che la mutazione

*Mecp2*³⁰⁸ causa deficit motori più robusti e più facilmente evidenziabili dei disturbi cognitivi.

Dopo aver completato la valutazione comportamentale e cognitiva, sono state avviate alcune indagini di tipo biochimico mirate a esplorare la presenza di alterazioni dei meccanismi glutamatergici cerebrali. Nei topi *Mecp2*^{308/-} è osservata una riduzione dei livelli di glutammina nel

corpo striato e nell'ippocampo, due regioni cerebrali coinvolte rispettivamente nei processi motori e cognitivi. La glutammina è fondamentale per la sintesi del glutammato nei neuroni e quindi per la neurotrasmissione, ma anche per il metabolismo della microglia e degli astrociti e nel metabolismo energetico. È stata osservata inoltre una riduzione dei livelli di taurina ippocampale e un aumento del metabolismo del-

la serotonina nel ponte cerebrale. Queste alterazioni potrebbero contribuire alle disfunzioni dello sviluppo dei neuroni e delle sinapsi (taurina) e del controllo dei ritmi respiratori (serotonina) riscontrate nelle pazienti.

Ulteriori studi sono necessari per chiarire la relazione tra le alterazioni della biochimica cerebrale e il fenotipo motorio e cognitivo causato dalle mutazioni di *Mecp2*. ■

Nuovi approcci diagnostici alla RTT

Silvia Russo - Istituto Auxologico Italiano, Milano



La presentazione si poneva due principali obiettivi: a) illustrare a genitori e clinici le **nuove tecnologie** di sequenziamento (NGS

sequenziamento di nuova generazione) in fase di attivazione presso l'Istituto Auxologico Italiano che consentiranno di fornire **diagnosi più veloci**, indagando contemporaneamente e più finemente, sia i geni noti per essere causativi della sindrome di Rett nella forma classica ed in quelle atipiche, sia i geni coinvolti nelle principali sindromi in diagnosi differenziale con la sindrome di Rett;

b) riferire i risultati preliminari di un **progetto di ricerca** in corso presso il nostro istituto con lo scopo di individuare **nuovi geni causativi** della sindrome di Rett, in quelle bambine che pur avendo un quadro clinico classico non presentano mutazioni nei geni noti.

a) Applicazione del sistema NGS all'attività di diagnostica della sindrome di Rett.

L'attività di diagnostica di una malattia genetica prevede lo studio di quei geni che si è dimostrato essere causa di una data sindrome.

Il principale gene causativo della sindrome di Rett è il **gene MECP2**, localizzato sul cromosoma X (Xq28)

le cui mutazioni si riscontrano in circa il **95%** delle bambine con la **forma classica** della sindrome di Rett e nel **50-70%** di quelle con forma atipica.

Circa l'11-31% delle bambine con fenotipo Rett-like caratterizzato da **insorgenza precoce di epilessia**, il 28% delle bambine che associano epilessia ad insorgenza precoce e spasmi infantili ed il 9% di quelle che mostrano solo precoce insorgenza dell'epilessia hanno mutazioni nel **gene CDKL5**, anch'esso localizzato sul cromosoma X (Xp22).

Seppure con un **frequenza di mutazione molto più limitata** altri 2 geni sono stati recentemente inclusi tra i geni da considerare come putativi responsabili della sindrome di Rett: i) il **gene FOXP1**, localizzato sul cromosoma 14q12 per cui sono state descritte ad oggi 26 mutazioni puntiformi, 25 CNVs (Copy Number Variations), and 2 traslocazioni bilanciate t(2;14), è associato a forme congenite Rett-like, contraddistinte da epilessia precoce e da una severa microcefalia acquisita, ii) il **gene MEF2C**, sul cromosoma 5q14.3, individuato finora in pochi casi Rett-like, sempre in forme congenite con epilessia precoce e prevalenza di microduplicazioni.

Talvolta vi sono sindromi che condividono alcuni, ma non tutti i segni clinici essenziali. Vengono definite come sindromi in **diagnosi differenziale**. Talvolta la diagnosi clinica

di una paziente appare controversa ed il medico dopo aver indagato i geni responsabili della sindrome in oggetto, che corrisponde principalmente al suo sospetto clinico, preferisce testare anche i geni responsabili delle patologie in diagnosi differenziale. Nel caso della sindrome di Rett, tra le principali diagnosi differenziali indicate in letteratura vi sono **la sindrome di Angelman e la sindrome di Pitt-Hopkins**, che condividono il riscontro frequente di alcuni segni clinici, quali il grave ritardo mentale, l'assenza o limitata presenza di linguaggio, la microcefalia acquisita e le crisi convulsive. Ciascuna delle 2 sindromi presenta ulteriori caratteristiche presenti anche nella Rett, ad esempio nella sindrome di Pitt-Hopkins sono descritte iperventilazione ed apnee, nella sindrome di Angelman scoliosi e disturbi del sonno. I difetti genetici della sindrome di Angelman includono mutazioni nel **gene UBE3A** che si indagano mediante sequenziamento, mentre i difetti genetici della sindrome di Pitt-Hopkins includono mutazioni nel **gene TCF4**. Fino ad oggi il protocollo di sequenziamento prevedeva l'applicazione del sequenziamento diretto (sequenziamento di Sanger) oppure di un metodo di screening delle variazioni di sequenza, DHPLC, che richiede tempi di preparazione tecnica e di lettura della singola sequenza piuttosto lunghi. I tempi

di analisi, senza tenere conto degli aspetti burocratici e delle liste di attesa, dall'arrivo del campione di sangue alla sequenza letta e referata era di circa due settimane lavorative per un singolo gene di media lunghezza. Inoltre ogni singolo gene veniva sequenziato successivamente all'altro e per studiare 3 dei 4 geni principali e uno dei geni in diagnosi differenziale si impiegavano a volte anche sei mesi. Le metodiche di nuova generazione permettono un sequenziamento massivo capace di processare la sequenza di una quantità di basi del DNA molte maggiore in tempi velocissimi. Inoltre poiché tutti i frammenti saranno sequenziati potremmo riscontrare anche una maggiore accuratezza rispetto ai frammenti pretestati con metodo DHLPC, rivelando mutazioni che erano state perse. Tutti i geni di cui abbiamo parlato finora possono essere processati contemporaneamente nel giro di pochi giorni. Tuttavia non sarà possibile dare un risultato in tempi così brevi perché dovremo raccogliere un adeguato numero di pazienti e confermare con il metodo di sequenziamento tradizionale le mutazioni; si stima che quando la metodica sarà definitivamente a punto, in un tempo di 2 mesi si potranno fornire risposte per tutti i sei geni. Il sequenziamento NGS mantiene tuttavia il limite di non riuscire ad identificare delezioni o duplicazioni di interi esoni, per le quali resterà necessario completare lo studio diagnostico con una metodica dedicata a tale scopo, MLPA.

di Rett, 5% con forma classica e un 40% circa con forme atipiche non hanno una diagnosi genetica, ossia non si conosce il gene responsabile della malattia. Allo scopo di identificare il difetto genetico anche in queste bambine, è stato proposto un progetto di ricerca cofinanziato dall'associazione sindrome di Rett, che prevede la collaborazione del nostro istituto e dei clinici afferenti al progetto, dott.ssa Vignoli dell'ospedale San Paolo, della dott.ssa Maria Pintaudi e prof.ssa Veneselli, dell'ospedale Gaslini, oltre che del dott. Giordano degli Spedali Civili di Brescia e della dott.ssa Ben Zeev di Tel Aviv. È stata selezionata una coorte di 23 bambine ed un maschio con fenotipo riconducibile alla forma classica della sindrome, 2 maschi e 6 bambine con encefalopatia epilettica precoce ed un caso familiare (per la presenza 2 sorelle con fenotipo Rett-like). Tutte le pazienti erano state precedentemente analizzate senza riscontro di difetti genetici per i geni MECP2, CDKL5 e FOXP1.

Il campione è stato processato in un esperimento di Whole Exome Sequencing (sequenziamento dell'intero esoma). Il termine esoma definisce quella parte del genoma, poco meno del 2%, contenente geni noti che producono proteine, e che si stima contenga l'85% dei geni responsabili di malattia. Il sequenziamento massivo dell'esoma permette almeno teoricamente di identificare tutte le variazioni di sequenza che un dato campione presenta se confrontate con le sequenze di riferimento (popolazioni

di controllo) depositate nei databases. L'analisi dell'esoma viene eseguita sempre mediante tecnologia NGS, preparando librerie di DNA arricchite per la presenza di sequenze esomiche. Si ottengono così decine di migliaia di varianti che verranno analizzate con un approccio bioinformatico. L'analisi bioinformatica e la selezione delle varianti da considerare come patogenetiche rappresentano la parte più critica dello studio. Nella figura sottostante sono riportate le tappe dell'esperimento.

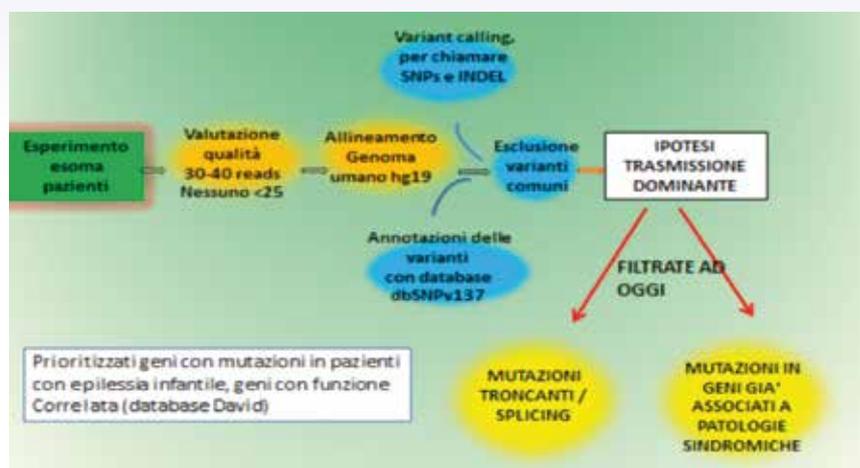
Dopo aver escluso le varianti comuni alla popolazione generale e perciò sicuramente non causa di malattia, abbiamo deciso come primo approccio in questo studio di ipotizzare una trasmissione di tipo dominante, *de novo*, ossia non trasmessa da genitori portatori. Abbiamo scelto varianti che corrispondessero a mutazioni di splicing o troncanti, ossia mutazioni che determinino la produzione di proteine non integre o mutazioni in geni già riportati associati a patologie sindromiche.

Ad oggi abbiamo selezionato 23 geni d'interesse, di cui sono state identificate 25 varianti che sono state riconfermate tutte con il metodo Sanger. Abbiamo indagato la presenza delle variazioni nelle coppie di genitori disponibili, verificando in 2 casi l'origine *de novo* ed in 12 la trasmissione parentale, escludendo così al momento il significato patogenetico di queste ultime varianti; nei rimanenti 9 casi lo studio della trasmissione parentale è in corso.

PANNELLO RETT ad oggi
 MECP2 (ca 1800 bp)
 CDKL5 (ca 4000 bp)
 FOXP1 (ca 1600 bp)
 MEF2C (1300 bp ca)
 e geni di sindromi in diagnosi differenziale:
 TCF4 (Pitt-Hopkins- ca 1800 bp),
 UBE3A (Angelman- ca 1800 bp)

b) Ricerca di nuovi geni possibilmente causativi della sindrome di Rett

Una piccola percentuale di bambine con diagnosi clinica di sindrome



Confrontando i nostri risultati con un recentissimo lavoro di Veeramah (2013), che ha analizzato l'esoma in una decina di pazienti con encefalopatia epilettica, non abbiamo riscontrato nei nostri campioni le varianti identificate nei geni da lei indicati.

Tra i geni in cui abbiamo riscontrato tale varianti, vi sono alcuni geni già coinvolti in patologie sindromiche, quali EOAE (Early Onset Absence Epilepsies), Syntaxin Binding Protein associata a EIEE, Sodium

Channel Protein Type 2 Subunit Alpha, Gamma-Aminobutyric Acid (Gaba) A Receptor, Subunit Delta, Gamma-Aminobutyric Acid (Gaba) A Receptor, Gamma 2 Associati A Dravet, Athrophen1, Dentatorubral Pallidoluysian Atrophy.

Non entrerà nei dettagli dei geni in cui sono state riscontrate varianti de novo, perché il dato è assolutamente preliminare. È in corso la validazione sul trascritto e dove possibile a livello

funzionale di possibili varianti proteiche o proteine tronche, per dimostrare il ruolo causativo della malattia. Le tappe successive dello studio prevedono la ricerca di candidati mediante ulteriori modelli di trasmissione. L'identificazione di nuovi candidati oltre a consentire la diagnosi ad un numero maggiore di pazienti permette di ampliare le conoscenze riguardo ai meccanismi inerenti la patogenesi della sindrome. ■

Sindrome di Rett: potenziali fonti di variabilità fenotipica desunti dal sequenziamento dell'esoma

Alessandra Renieri - UOC Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena



L'introduzione di tecnologie di sequenziamento dell'esoma apre la possibilità di esplorare potenziali fonti di variabilità clinica.

È stato eseguito uno studio pilota di sequenziamento dell'esoma (exome sequencing) in due coppie di sorelle con fenotipo discordante, una Rett classica e una variante Zappella, (Revealing the complexity of a monogenic disease: rett syndrome exome sequencing. Grillo E, Lo Rizzo C, Bianciardi L, Bizzarri V, Baldassarri M, Spiga O, Furini S, De Felice C, Signorini C, Leoncini S, Pecorelli A, Ciccoli L, Mencarelli MA, Hayek J, Meloni I, Ariani F, Mari F, Renieri A. *PLoS One*. 2013;8(2):e56599. doi: 10.1371/journal.pone.0056599. Epub 2013 Feb 28).

In aggiunta alla mutazione di MECP2, l'analisi dell'esoma ha mostrato la presenza di circa 50 varianti rare che potenzialmente alterano la funzione della proteina in ciascuno dei quattro individui (come atteso per ciascun individuo). Tra queste,

alcune decine potrebbero essere responsabile per la discordanza del fenotipo.

Sono stati identificati alcuni geni determinati per il fenotipo più grave. Tra questi, vi è il gene CNTNAP2 coinvolto nella formazione di reti neuronali e il cui modello murino può essere trattato efficacemente con il noto farmaco risperidone.

Sulla base di questi dati i due individui con classica Rett ma non le loro sorelle con variante Zappella potrebbero trarre beneficio dal trattamento con risperidone.

Inoltre, i due individui con Rett classica ma non le loro sorelle Zappella hanno mutazioni nei geni della via biosintetica del neurotrasmettitore dopamina.

Poiché è noto che i topi MECP2 beneficiano di trattamento con L-DOPA, i due individui con Rett classica, ma non le loro sorelle potrebbero trarre beneficio da questo trattamento.

Infine, le due Rett classica, ma non le loro sorelle hanno mutazioni nei geni del pathway catabolico dello squalene suggerendo un possibile trattamento con statine.

D'altra parte, le varianti Zappella hanno un arricchimento di varianti in geni di chemochine e loro recettori mettendo in evidenza che il coinvolgimento del sistema immunitario può essere importante per l'esito clinico e lasciando ipotizzare un possibile trattamento con immunomodulatori. Questi dati sono stati ottenuti in due coppie di sorelle che sono casi eccezionali in questa malattia.

Questo studio pilota apre per la prima volta la possibilità di far luce su potenziali cause di variabilità, introducendo l'idea che il fenotipo finale di malattie monogeniche può risultare dalla combinazione della mutazione nel gene principale insieme ad alcune decine di variante funzionali in altri geni.

Ulteriori studi di analisi dell'esoma su più ampie coorti di pazienti (ai due estremi opposti dello spettro fenotipico), associati a specifici trial clinici saranno necessarie per confermare questi geni modificatori o individuarne altri importanti per mettere a punto una terapia farmacologica tradizionale ma personalizzata in base all'assetto genetico di ciascun paziente. ■

Metallotioneine: potenziali marker di stress ossidativo nella sindrome di Rett

Laura Vergani - Sezione di Fisiologia, Dipartimento di Scienze della Terra, dell'Ambiente e della Vita, Università degli Studi di Genova

Introduzione

La Sindrome di Rett (RTT, MIM 312750) è un disturbo progressivo dello sviluppo neurologico che colpisce prevalentemente il sesso femminile. Il 95-97% delle RTT con fenotipo classico ed il 50-70% delle varianti presenta mutazioni nel gene *MECP2*, che mappa in Xq28 e codifica per la metil-CpG binding protein 2, un regolatore trascrizionale altamente espresso nel cervello [Neul et al., 2010]. Nelle bambine RTT con epilessia precoce sono frequenti mutazioni in *CDKL5*, che mappa in Xp22 e codifica per una serintreonin chinasi che regola, seppure indirettamente, MeCP2 [Russo et al. 2009]. Sono state anche riportate mutazioni a carico di un terzo gene, *FOXG1*, che mappa in 14q12 e codifica per un repressore trascrizionale encefalo-specifico. Comunque, per un 3-5% di RTT classiche e 30-50% di RTT varianti non sono state osservate mutazioni in nessuno di questi geni.

Negli ultimi anni si è tentato di correlare l'eterogeneità del quadro clinico, variabile in termini di gravità, età di comparsa e regressione dei sintomi, con il tipo di gene e di mutazione, ma tale correlazione mostra ancora punti controversi [Scala et al. 2007; Bebbington et al. 2008]. Pertanto è stato ipotizzato che differenze a livello di altri parametri, quali lo stress ossidativo, intervengano nel modulare la gravità della patologia [De Felice et al. 2012]. Lo stress ossidativo è una condizione patologica causata dalla rottura dell'equilibrio fisiologico fra produzione/eliminazione di specie chimiche ossidanti. Tra i

più comuni ossidanti ricordiamo i radicali liberi, ossia molecole/atomi estremamente reattivi che innescano reazioni a catena danneggiando le strutture cellulari, e le specie reattive dell'ossigeno (ROS). Gli organismi presentano due classi di sistemi di difesa dagli agenti ossidanti: (i) gli antiossidanti enzimatici (Superossido Dismutasi-SOD, catalasi-CAT, Glutazione Perossidasi-GPx); (ii) gli antiossidanti non-enzimatici quali glutazione (GSH) e metallotioneine (MT). È noto che il sistema nervoso è estremamente sensibile agli agenti ossidanti a causa dell'elevato consumo di ossigeno, dei bassi livelli di antiossidanti enzimatici e dell'alta concentrazione di acidi grassi polinsaturi (PUFA) nelle membrane dei neuroni.

Negli ultimi anni, vari lavori hanno evidenziato come una condizione di stress ossidativo caratterizzi la sindrome di Rett [Sierra et al., 2001, Battisti et al., 2004, De Felice et al., 2009]. In particolare, a livello ematico si sono valutati l'attività di alcuni enzimi antiossidanti (SOD, catalasi) [Sierra et al., 2001], il livello di perossidazione lipidica e di marker di stress ossidativo [De Felice 2011] nei pazienti RTT rispetto al gruppo di controllo (soggetti normali sani).

A tale riguardo, la nostra ipotesi è che le metallotioneine, che rappresentano il principale meccanismo antiossidante non enzimatico a livello cellulare insieme al GSH, possano essere un marker accurato e sensibile della condizione di stress ossidativo ematico associato alla sindrome di Rett. Le MT sono proteine a basso peso molecolare

(6-7 kDa), caratterizzate da un'alta affinità per i metalli [Coyle et al., 2002]. Sono pressoché ubiquitarie negli organismi e ben conservate attraverso la scala evolutiva, a riprova della loro importanza nei processi biologici [Vergani in "Metallothioneins and Related Chelators", 2009]. La funzione primaria svolta dalle MT è quella di deposito/distributore di zinco all'interno della cellula, e dell'organismo in generale, di protezione da metalli pesanti [Vergani et al. 2007], ma agiscono anche nella difesa dei tessuti dal danno ossidativo [Lanza et al. 2009; Vergani et al. 2005]. Nell'uomo sono state identificate al momento 17 isoforme, e quelle maggiormente espresse nella maggioranza dei tipi cellulari sono MT-1A, MT-1E e MT-2A. Studi recenti hanno mostrato come le MT siano coinvolte in diverse malattie del sistema nervoso centrale, ad esempio in patologie neurodegenerative quali morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, Sclerosi Multipla e Sclerosi Laterale Amiotrofica [Lanza et al., 2009; Penkowa et al., 2009; Vergani et al., 2011; Uccelli et al. 2012; Giunti et al. 2012].

Alla luce dello sbilanciamento ossidativo osservato nelle pazienti RTT, rilevabile anche a livello del sangue periferico, il nostro studio ha analizzato l'espressione di tre principali isoforme di MT e l'eventuale correlazione con la condizione di stress ossidativo ematico in una coorte di 27 bambine RTT rispetto a bambine sane omogenee per età e numero.

Materiali e Metodi

Lo studio ha coinvolto due gruppi

sperimentali: (i) 27 bambine RTT di età <12 anni (età media 6.8 ± 2.9 anni); (ii) 27 bambine di controllo di età omogenea (età media 6.7 ± 3.2 anni). Tutte le pazienti reclutate nello studio presentano mutazioni nel gene *MECP2* e sono state arruolate dall'Unità di Neuropsichiatria Infantile dell'Istituto G. Gaslini di Genova, dal Centro Malattie Metaboliche Rare del Policlinico di Catania, dall'Unità di Pediatria e Neuropsichiatria dell'Ospedale San Paolo di Milano, dall'ambulatorio di Genetica Medica dell'Istituto Auxologico Italiano di Milano, dove è stata anche effettuata la diagnosi molecolare delle pazienti.

Campioni di sangue (2-5 ml) sono stati prelevati, in accordo con la Dichiarazione di Helsinki rivista nel 1996, da bambine affette da sindrome di Rett diagnosticata sulla base dei criteri stabiliti dalla European Society of Paediatric Neurology nel 2001 e da un gruppo di soggetti sani di riferimento della stessa età considerati come controlli. Si è verificato che nessun soggetto inserito nei gruppi di studio sia affetto da malattie genetiche o metaboliche, da malattie sistemiche croniche o infiammatorie.

I campioni di sangue raccolti in tubi contenenti appropriati anticoagulanti sono stati processati tramite centrifugazione su gradiente Ficoll-Hypaque (Histopaque®-1077) per separare le diverse frazioni: plasma, eritrociti (RBC) e globuli bianchi (WBC). I RBC sono stati risospesi in soluzione salina fisiologica, lavati ed infine lisati per shock osmotico. I WBC sono stati risospesi in Trizol ed utilizzati per l'estrazione dell'RNA secondo procedura standard [Chomczynski & Sacchi, 1987]. Le frazioni sono state conservate a -80°C fino al momento dell'uso.

Analisi a livello dei WBC: l'RNA estratto dai WBC quantificato spettrofotometricamente e controllato su gel di agarosio è stato retrotrascritto in presenza di Trascrittasi inversa

(MULV, Fermentas), ed il cDNA utilizzato in una reazione di real-time RT-PCR in presenza di iTaq SYBR Green Supermix with Rox (Biorad, Milano Italia). Per amplificare i trascritti delle varie isoforme di MT si sono utilizzate sonde disegnate *ad hoc* e sintetizzate dalla TibMolBiol (Genova, Italia). Come controllo positivo è stata amplificata la gliceraldeide 3-fosfato deidrogenasi (GAPDH), tipico gene housekeeping. L'analisi è stata effettuata tramite l'apparecchio Chromo 4™ System real-time PCR della Biorad. Il pattern di trascrizione delle 3 principali isoforme MT-1A, MT-1E e MT-2A ottenuto da campioni di sangue di pazienti Rett è stato confrontato con quelli ottenuti da campioni di soggetti sani.

Analisi a livello dei RBC: in parallelo all'analisi trascrizionale è stato valutato sul lisato di eritrociti lo stato ossidativo totale (TAR) in termini di produzione di malondialdeide (MDA), un prodotto secondario della reazione di perossidazione lipidica, tramite determinazione spettrofotometrica dei livelli di TBARS (TBA reactive substances) [Iguchi et al., 1993], e l'attività di alcuni importanti enzimi antiossidanti (SOD, Catalasi, GPX) tramite saggi spettrofotometrici. Per le analisi spettrofotometriche si è usato uno spettrofotometro Varian Cary 50 (Varian, Torino Italia) dotato di sistema di termostatazione.

Elaborazione dati e analisi statistica: L'analisi statistica dei dati è stata effettuata utilizzando il test non parametrico di Wilcoxon-Mann-Whitney.

Risultati

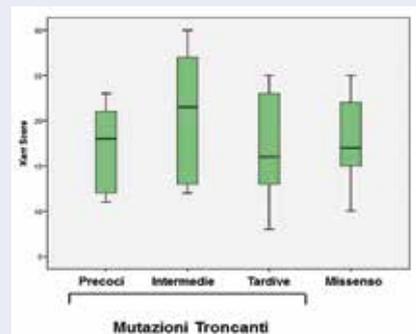
Innanzitutto si è provveduto a classificare le mutazioni di *MECP2* esibite dalle bambine RTT in: troncanti precoci (perdita del dominio TRD e/o MBD); troncanti intermedie; troncanti tardive (perdita della regione C-terminale); missenso.

In Tabella 1 e Figura 1 viene riportato lo score clinico medio (\pm SD) valutato tramite la scala di Kerr per i gruppi di mutazioni analizzate.

Tabella 1

Mutazioni in <i>MECP2</i>	Score Clinico
Troncanti Tardive	17 ± 6.4
Troncanti Precoci + Intermedie	19 ± 6.2
Missenso	18 ± 5.2

Figura 1

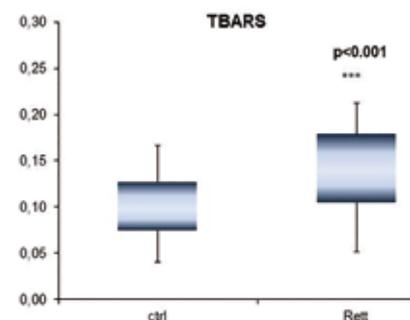


Si osserva che, come noto, le mutazioni precoci e intermedie sono associate ad un decorso clinico più severo, rispetto alle tardive ed alle missenso.

La misura dello stress ossidativo ematico è stata eseguita misurando la perossidazione lipidica e l'attività degli enzimi antiossidanti. In figura 2 è riportato il grafico box-plot che mostra come il livello di TBARS nel gruppo Rett sia significativamente superiore ($p < 0.001$) rispetto a quanto misurato nel gruppo di controllo.

In figura 3 viene riportata l'espressione relativa di due isoforme di MT che risultano significativamente più espresse nel gruppo Rett rispetto al gruppo di controllo.

Figura 2



Conclusioni

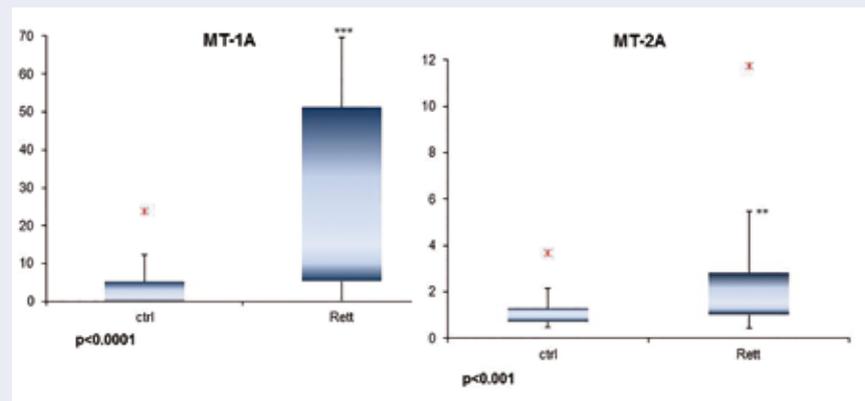
Analizzando una coorte di 27 bambine RTT di età < 12 anni rispetto ad altrettante bambine sane si è osservato che a livello del sangue periferico le bambine RTT presentano una condizione di stress ossidativo (quantificato in termini di incremento della perossidazione lipidica negli eritrociti) superiore rispetto alle bambine di controllo. Inoltre le bambine RTT hanno livelli di espressione di MT1A e MT-2A significativamente superiori ai controlli.

Alla luce di questi risultati, le metalotioneine, MT-1A in particolare, potrebbero rappresentare un marker accurato e sensibile di stress ossidativo nella sindrome di Rett rilevabile a livello ematico. Questo parametro molecolare potrebbe essere impie-

gato per valutare l'efficacia di nuovi approcci terapeutici basati sulla modulazione dello stress ossidativo mirati a rallentare la progressione naturale della malattia, con un manteni-

mento più duraturo delle autonomie motorie e comunicative, un rallentamento della perdita delle funzioni ed eventualmente un miglioramento delle condizioni cliniche generali. ■

Figura 3



Bibliografia

Battisti C, Formichi P, Tripodi SA, Meloni I, Mangiacavalli P, Zappella M, Federico A. Lymphoblastoid cell lines of Rett syndrome patients exposed to oxidative-stress-induced apoptosis. *Brain Dev.* 2004 Sep;26(6):384-8.

Bebbington A, Anderson A, Ravine D, Fyfe S, Pineda M, de Klerk N, Ben-Zeev B, Yatawara N, Percy A, Kaufmann WE, Leonard H. Investigating genotype-phenotype relationships in Rett syndrome using an international data set. *Neurology.* 2008 Mar 11;70(11):868-75.

Chomczynski, P. and Sacchi, N. (1987). Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Analytical Biochemistry*, 162,156-159.

Coyle, P., Philcox, J.C., Carey, L.C., Rofe, A.M. (2002). Metallothionein: the multipurpose protein. *Cellular Molecular Life Science*, 59,627-637.

De Felice C, Ciccoli L, Leoncini S, Signorini C, Rossi M, Vannuccini L, Guazzi G, Latini G, Comporti M, Valacchi G, Hayek J. Systemic oxidative stress in classic Rett syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2009 Aug 15;47(4):440-8.

De Felice C, Signorini C, Durand T, Oger C, Guy A, Bultel-Poncé V, Galano JM, Ciccoli L, Leoncini S, D'Esposito M, Filosa S, Pecorelli A, Valacchi G, Hayek J. F2-dihomo-isoprostanol as potential early biomarkers of lipid oxidative damage in Rett syndrome. *J Lipid Res.* 2011 Dec;52(12):2287-97.

De Felice C, Signorini C, Leoncini S, Pecorelli A, Durand T, Valacchi G, Ciccoli L, Hayek J. The role of oxidative stress in Rett syndrome: an overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1259:121-35.

Giunti D., B. Parodi, C. Usai, L. Vergani, S. Casazza, S. Bruzzone, G. Mancardi, A.Uccelli

"Mesenchymal Stem Cells Shape Microglia Effector Functions Through the Release of CX3CL1" *Stem Cells Sep*;30(9), pp. 2044-53, 2012

Iguchi H, Kojo S, Ikeda M. Lipid peroxidation and disintegration of the cell membrane. *J Appl Toxicol* 1993 13, 269,

James, S.J., Cutler, P., Melnyk, S., et al. (2004). Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80,1611-1617.

Lanza, C., Morando, S., Voci, A., et al. (2009). Neuroprotective mesenchymal stem cells are endowed with a potent antioxidant effect in vivo. *Journal Neurochemistry*, 110,1674-1684.

Neul JL, Fang P, Barish J, Lane J, Caeg EB, Smith EO, Zoghbi H, Percy A, Glaze DG. Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology.* 2008 Apr 15;70(16):1313-21.

Penkowa, M., Sorensen, B.L., Nielsen, S.L., Hansen, P.B. (2009). Metallothionein as a useful marker in Hodgkin lymphoma subclassification. *Leukemia and Lymphoma*, 50,200-210.

Russo S, Marchi M, Cogliati F, Bonati MT, Pintaudi M, Veneselli E, Saletti V, Balestrini M, Ben-Zeev B, Larizza L. Novel mutations in the CDKL5 gene, predicted effects and associated phenotypes. *Neurogenetics.* 2009 Jul;10(3):241-50.

Scala E, Longo I, Ottimo F, Speciale C, Sampieri K, Katzaki E, Artuso R, Mencarelli MA, D'Ambrogio T, Vonella G, Zappella M, Hayek G, Battaglia A, Mari F, Renieri A, Ariani F. MECP2 deletions and genotype-phenotype correlation in Rett syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007 Dec 1;143A(23):2775-84

Sierra C, Vilaseca MA, Brandi N, Artuch R, Mira A, Nieto M, Pineda M. Oxidative stress in Rett syndrome. *Brain Dev.* 2001 Dec;23 Suppl 1:S236-9.

A. Uccelli, M. Milanese, MC. Principato, S. Morando, Bonifacino T., L. Vergani, D. Giunti, A. Voci, E. Carminati, F. Giribaldi, C. Caponnetto and GB Bonanno "Intravenous Mesenchymal Stem Cells Improve Survival and Motor Function in Experimental Amyotrophic Lateral Sclerosis" *Molecular Medicine*, Jul 18;18, pp.794-80 2012

Uchida, Y., Takio, K., Titani, K., Ihara, Y., Tomonaga, M. (1991). The growth inhibitory factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68 amino acid metallothionein-like protein. *Neuron*, 7,337-347.

Vergani L, Grattarola M, Borghi C, Dondero F, Viarengo A. Fish and molluscan metallothioneins. *FEBS J.* 2005 Dec;272(23):6014-2

Vergani L., Lanza C., Borghi C., Scarabelli L., Panfoli I., Burlando B., Viarengo A., Gallo G. "Effects of growth hormone and cadmium on the transcription regulation of two metallothionein isoforms" *Molecular and Cellular Endocrinology* 2007 Jan;15;263(1-2), 29-37

Vergani L. "Metallothioneins in aquatic organisms: fish, crustaceans, molluscs and echinoderms" in *Metal ions in life sciences Vol 5* (eds A. Sigel, H. Sigel, and R.K.O. Sigel), Royal Society of Chemistry Publishing, Cambridge, UK, ISSN 1559-0836, 199-233 2009

Vergani L., Lanza C, Rivaro P, Abelmoschi M, Genti S, Veneselli E, Minniti G, Grasselli E, Canesi L, Voci A "Metals, metallothioneins and oxidative stress in blood of autistic children" *Research in Autism Spectrum Disorders* 2011

Analisi HLA e vaccinazioni

Ennia Dametto - Servizio di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti, A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino.

Il sistema HLA (Human Leucocyte Antigens) è un insieme di molecole proteiche presenti sulla superficie delle cellule nucleate; la loro funzione è quella di presentare peptidi antigenici non-self, di derivazione batterica o virale, ai linfociti T (CD4+ o CD8+) e di attivare, quindi, una risposta immunitaria.

I geni codificanti per queste molecole sono localizzati sul braccio corto del cromosoma 6, in una regione denominata MHC (Major Histocompatibility Complex). Si riconoscono principalmente due classi di molecole HLA, classe I (HLA-A, -B, -C) e classe II (HLA-DR, -DQ e -DP), che si differenziano per struttura, via di processazione dell'antigene (rispettivamente citosolica o endosomiale), lunghezza del peptide alloggiato (8-10 aminoacidi per classe I vs 13-15 per classe II) e di risposta immunitaria (cellulare piuttosto che umorale).

Il sistema è caratterizzato da un elevato polimorfismo, atto a garantire la sopravvivenza nei confronti degli agenti infettivi. In tal modo, la tasca che lega il peptide presenta sia siti di legame comuni che siti di specificità: ciò rende possibile il legame con più peptidi, permettendo comunque di far legare a ciascuna forma allelica peptidi di origine diversa.

La definizione dei differenti alleli HLA che caratterizzano un individuo (6 di classe I e 6 di classe II) prende il nome di tipizzazione HLA.

La sindrome di Rett (RTT), grave disordine dello sviluppo neurologico che colpisce prevalentemente le bambine, causata nella quasi totalità dei casi da mutazioni *de novo* del gene *MECP2*, presenta diverse varianti cliniche, a seconda del decorso e della gravità della malattia, tra cui quella di Zappella (Z-RTT), con un decorso più favorevole. Nella stessa forma classica si può evi-



La sala dell'Università Niccolò Cusano che ha ospitato il Convegno Nazionale Airett 2013

denziare, comunque, una estrema variabilità clinica.

Oltre a questa eterogeneità fenotipica, sembrerebbe che la percentuale di neonati con mutazioni in *MECP2* sia più alta dell'incidenza di RTT. Inoltre, il periodo di regressione corrisponde al periodo della vaccinazione: alcuni lavori hanno evidenziato che pazienti hanno sviluppato un fenotipo RTT dopo una encefalopatia acuta da danno da vaccino. Tutto ciò suggerisce l'intervento di altri fattori nella patogenesi della malattia, oltre a *MECP2*, quali quelli immunologici. La associazione tra RTT e sistema immunitario è stata a lungo oggetto di ricerca, e recentemente è stato dimostrato che *MECP2* gioca un ruolo importante nella crescita e regolazione del sistema immunitario.

La nostra ipotesi di partenza è stata, dunque, che RTT si sviluppi in pazienti che presentano mutazioni in *MECP2* in combinazione con particolari alleli del sistema HLA (in particolare i geni della classe I, che sono espressi anche sui neuroni). Questa associazione porterebbe ad una disfunzione del sistema immunitario che potrebbe causare una

risposta anomala al vaccino, o comunque influenzare la severità della malattia, originando differenti fenotipi clinici.

Ci siamo proposti, quindi, di tipizzare in bassa risoluzione i loci HLA-A*, HLA-B* and HLA-DRB1* di un gruppo di pazienti RTT con mutazioni in *MECP2* per verificare:

- 1) se le loro frequenze geniche differissero significativamente rispetto ad una popolazione di controllo (circa 300.000 donatori di midollo iscritti al Registro Italiano-IBMDR);
- 2) se le loro frequenze geniche differissero significativamente in relazione al fenotipo della malattia, confrontando quindi RTT classica vs variante di Zappella (Z-RTT);
- 3) se potessero essere coinvolti nella modulazione del fenotipo, valutato sulla base di 22 segni clinici, con un punteggio totale ottenuto sommando il punteggio parziale assegnato a ciascuno di essi.

Nello studio sono state incluse 166 pazienti con mutazioni in *MECP2*, afferenti alla biobanca italiana RTT (<http://www.biobank.unisi.it>), così classificate: 106 RTT classica, 16 Z-RTT, 44 forma frusta o ND.

Il DNA genomico è stato estratto da sangue periferico utilizzando un kit commerciale (QIAamp DNA blood, Qiagen); le tipizzazioni in bassa risoluzione dei loci HLA-A*, -B* e DRB1* sono state effettuate utilizzando i kit LABType® SSO (One Lambda, Inc., CA, USA) che si avvalgono di tecnologia Luminex®.

I donatori di midollo osseo iscritti al Registro ed utilizzati come popolazione di controllo risultavano già tipizzati con metodiche sierologiche o molecolari (<http://www.sdssnabi.it/downloads/analysis%201-2010.pdf>).

La nostra analisi ha evidenziato che, all'interno dei loci esaminati, l'allele HLA-B*39 è significativamente meno frequente nelle pazienti RTT, quando confrontate con la popolazione di controllo ($p_c < 0.001$).

Si potrebbero formulare due ipotesi, paradossalmente contrastanti tra di loro: 1) HLA-B39 sarebbe un fattore fortemente predisponente, e le bambine con mutazioni in *MECP2* e concomitante presenza di HLA-B*39 avrebbero una malattia così grave da morire precocemente, forse a causa di una risposta immune

abnorme scatenata dal vaccino; 2) le stesse bambine potrebbero avere, al contrario, una malattia così lieve da non essere diagnosticata, suggerendo un ruolo protettivo per HLA-B39 perché capace di presentare antigeni, quali i peptidi vaccinali, in grado di stimolare una ottimale risposta immunitaria.

In letteratura, molti studi descrivono l'insorgenza di alcune patologie dopo un evento vaccinale (ad es. Sclerosi Multipla e vaccino HBV, narcolessia e vaccino H1N1, etc.), ma la correlazione è sempre di tipo temporale e non viene mai dimostrato un possibile meccanismo causale.

Nel nostro caso, studi funzionali sarebbero necessari per chiarire il ruolo effettivo di HLA-B39 nella presentazione di peptidi vaccinali, e quale tipo di risposta immune evochi. La sequenza aminoacidica e la struttura della tasca di HLA-B39 sono note, e si sa che questa molecola può presentare efficacemente nona-peptidi caratterizzati dalla presenza di Arg/His in posizione 2 e Phe/Leu in posizione 9.

Infine, dal nostro studio è emerso

che alcuni alleli HLA-DRB1* (HLA-DRB1*03, 07, 11, 13) sembrano correlare significativamente con alcuni segni clinici della malattia (microcefalia, altezza, movimenti stereotipati ed epilessia), sia in senso protettivo che di suscettibilità. Questo dato concorderebbe con alcuni studi che descrivono HLA-DRB1* come modulatore del fenotipo di malattie, quali la Sclerosi Multipla.

Nessuna differenza è emersa, invece, dal confronto tra RTT classica e variante di Zappella, e tra i due sottogruppi di gravità clinica della malattia (più lieve, con score clinico totale ≤ 20 , o più severa, con score clinico totale ≥ 20).

In conclusione, questo studio, benché solo nelle fasi preliminari e che necessita di conferma su una casistica più ampia, evidenzia un coinvolgimento dell'HLA nella patogenesi della RTT. Ulteriori analisi, saranno necessarie per chiarire il ruolo effettivo sia di HLA-B*39, sia degli alleli HLA-DRB1* nella modulazione in senso positivo o negativo di alcuni dei segni clinici tipici della sindrome di Rett. ■



Un momento del il Convegno

Manifestazioni parossistiche epilettiche e non nella Sindrome di Rett

Aglaia Vignoli, Centro Epilessia - Dipartimento di Scienze della Salute - Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano



Una delle problematiche che impegna maggiormente le pazienti con sindrome di Rett e le loro famiglie è l'occorrenza

di crisi epilettiche. Questo dato, già emerso da studi precedenti (Bahi-Buisson et al., 2008; Pintaudi et al., 2010), è stato recentemente confermato da Byiers et al. (2013), secondo i quali l'epilessia è, insieme al dolore gastrointestinale, il maggior fattore di stress parentale nelle famiglie con sindrome di Rett.

Sicuramente le crisi epilettiche vengono talora vissute in maniera drammatica soprattutto dai famigliari, ma occorre sottolineare che spesso, e soprattutto quando i pazienti non sono in grado di descrivere quello che sentono durante una manifestazione parossistica, ogni manifestazione viene interpretata come "epilettica" anche quando in realtà non lo è. Questo dato è ben noto ai clinici che si occupano di sindrome di Rett, ed è stato descritto da Glaze et al. nel 1998. Questi Autori, studiando con approccio video-EEG poligrafico pazienti con sindrome di Rett che presentavano manifestazioni parossistiche, si accorsero che episodi descritti come critici non avevano corrispettivo elettrico nel 42% dei casi, mentre in un 15% delle pazienti le crisi epilettiche venivano misconosciute dai famigliari. Emergeva quindi la necessità di indagare con questa metodica in maniera non invasiva ma molto precisa gli episodi riportati dalle famiglie per identificare e classificare correttamente il fenomeno presentato dalla paziente e trovare

in questo modo la corretta via di trattamento.

Tra le manifestazioni che vengono poste in diagnosi differenziale con episodi critici, molte sono manifestazioni motorie, altre disturbi del respiro, altre modificazioni/restringimenti del contatto, altre modificazioni comportamentali.

Gli studi pubblicati in questa direzione non sono molti, anche perché lo studio neurofisiologico prevede consistenti risorse non tanto in termini di apparecchiature quanto soprattutto di personale tecnico per le registrazioni e un tempo necessario e sufficiente per completare l'esame cercando di ottenere il dato neurofisiologico richiesto.

Tra le manifestazioni motorie, è fondamentale inquadrare le manifestazioni anche parcellari a tipo "tremore" che possono invece essere sottese da una condizione clinica di mioclono corticale, che va talvolta ad interferire con l'attività motoria delle pazienti determinandone un peggioramento (Guerrini et al., 1998).

Dopo il lavoro di Guerrini sullo stato mioclonico, recentemente D'Orsi et al. hanno descritto il caso di una bambina con sindrome di Rett che presentava mioclonie ritmiche e aritmiche, coinvolgenti prevalentemente un arto, a cui corrispondevano burst di punte e polipunte diffuse all'EEG. Il Levetiracetam è risultato efficace in questo caso a risolvere lo stato. Quindi tale situazione va riconosciuta e adeguatamente trattata per migliorare le condizioni cliniche delle pazienti (D'Orsi et al., 2009).

Il mioclono corticale descritto nella sindrome di Rett è espressione di una ipereccitabilità della corteccia, soprattutto motoria, che si può

esplicare anche nella individuazione di punte evocate all'EEG sulle regioni rolandiche durante le stereotipie manuali delle pazienti. Tale fenomeno, che viene evocato dall'attività motoria e che si risolve non appena la stessa cessa, non deve invece essere oggetto di trattamento, in quanto va considerato come un epifenomeno corticale, spesso età dipendente (Nissenkorn & Ben-Zeev, 2012).

Alcuni recenti lavori hanno sottolineato l'importanza di effettuare registrazioni polisunnografiche prolungate in veglia e sonno in pazienti con sindrome di Rett per verificare l'occorrenza di episodi di apnea (D'Orsi et al., 2012; Carotenuto et al., 2013). Questi dati, seppur preliminari, hanno tuttavia dimostrato la possibilità che si verifichino alterazioni della macrostruttura del sonno e delle caratteristiche respiratorie in sonno nelle pazienti studiate.

In veglia, d'altra parte, le manifestazioni respiratorie possono determinare un diffuso rallentamento dell'attività elettrica (quale ad esempio viene registrato durante l'esecuzione della prova dell'iperpnea nella normale pratica elettroencefalografica), anche in questo caso non interpretabile come attività critica ma semplicemente metabolica.

Con l'aumento dell'età, le ragazze con sindrome di Rett spesso manifestano fenomeni parossistici di natura comportamentale, talora sostenuti da sensazioni dolorose non sempre facilmente individuabili (Vignoli et al., 2012). L'approccio diagnostico deve essere rigoroso anche in questi casi. È tuttavia possibile che una terapia antidolorifica, anche aspecifica, possa risolvere situazioni drammatiche.

Le manifestazioni parossistiche nella sindrome di Rett sono di frequente incontro nella pratica clinica e spesso sono situazioni di difficile gestione per il medico. Sicuramente le indagini neurofisiologiche e, in particolare la registrazione video-EEG poligrafica, ci permette in molti casi di comprendere il singolo fenomeno. Recentemente altre indagini quali la polisonnografia notturna hanno aggiunto dati importanti per la gestione della sindrome e delle manifestazioni che possono alterare il normale ciclo di sonno.

In questo campo la caratterizzazione dei fenomeni parossistici è ancora limitata (D'Orsi et al., 2012), sarebbe pertanto utile effettuare una raccolta multicentrica dei casi registrati per verificare se sia possibile individuare eventuali pattern elettroclinici comuni che possono indirizzare alla diagnosi corretta. ■

Bibliografia

Bahi-Buisson N, Guellec I, Nabbout R, Guet A, Nguyen G, Dulac O, Chiron C. Parental view of epilepsy in Rett Syndrome. *Brain Dev.* 2008 Feb;30(2):126-30

Byiers BJ, Tervo RC, Feyma TJ, Symons FJ. Seizures and Pain Uncertainty Associated With Parenting Stress and Rett Syndrome. *J Child Neurol.* 2013 Jan 9. [Epub ahead of print]

Carotenuto M, Esposito M, D'Aniello A, Ripa CD, Precenzano F, Pascotto A, Bravaccio C, Elia M. Polysomnographic findings in Rett syndrome: a case-control study. *Sleep Breath.* 2013 Mar;17(1):93-8.

D'Orsi G., Demaio V., Minervini M.G. Myoclonic status misdiagnosed as movement disorders in Rett syndrome: a video-polygraphic study. *Epilepsy & Behavior,* 2009, Vol.15, pp. 260-62

D'Orsi G, Trivisano M, Luisi C, Demaio V, Di Claudio MT, Pascarella MG, Scirucchio V, Galeone D, La Neve A, Scarpelli F, Calvario T, Minervini M, La Selva L, Specchio LM. Epileptic seizures, movement disorders, and breathing disturbances in Rett syndrome: diagnostic relevance of video-polygraphy.

Epilepsy Behav. 2012 Nov;25(3):401-7.

Glaze DG, Schultz RJ, Frost JD. Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Jan;106(1):79-83.

Guerrini R., MD, Bonanni P., MD, Parmegiani L., MD, Santucci M., MD, Parmegiani A., MD, Sartucci F., MD. Cortical reflex myoclonus in Rett syndrome. *Annals of Neurology,* April 1998, Vol. 43, No. 4, pp. 472-479.

Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Unilateral Rhythmic Hand Tapping in Rett Syndrome: Is This Stereotypy? *J Child Neurol.* 2012 Aug 21. [Epub ahead of print]

Pintaudi M, Calevo MG, Vignoli A, Parodi E, Aiello F, Baglietto MG, Hayek Y, Buoni S, Renieri A, Russo S, Cogliati F, Giordano L, Canevini M, Veneselli E. Epilepsy in Rett syndrome: clinical and genetic features. *Epilepsy Behav.* 2010 Nov;19(3):296-300.

Vignoli A, La Briola F, Peron A, Turner K, Savini M, Cogliati F, Russo S, Canevini MP. Medical care of adolescents and women with Rett syndrome: an Italian study. *Am J Med Genet A.* 2012 Jan;158A(1):13-8.



Nella foto, da sinistra: A. Vignoli, E. Veneselli, J. Hayek, S. Russo, M. Rodocanachi

Stress ossidativo e trial clinico randomizzato placebo controllato (Fase 2A) con EPI-743 nella sindrome di Rett

Joussef Hayek - U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

Introduzione

Da oltre 5 anni l'interesse principale del nostro gruppo di ricerca è focalizzato sulla valutazione dello stress ossidativo (SO) nella sindrome di Rett (RTT), quale modello di malattia neuro-regressiva all'interno dell'ambito più ampio dei disturbi dello spettro autistico. In particolare, sarebbe di importanza critica la dimostrazione di un rapporto causa-effetto tra deficit funzionale della proteina MeCP2 e sbilanciamento redox. Per questo motivo il nostro team è attualmente impegnato, al fianco di altri team internazionali, nel verificare l'ipotesi dell'esistenza di un danno ossidativo cerebrale in modelli murini della malattia. I risultati dei nostri studi clinici convergono nel suggerire che un'alterazione dell'equilibrio tra fattori pro-ossidanti e sistemi anti-ossidanti è intimamente legato alla patogenesi e alla storia naturale della RTT (Leoncini et al. 2011, Signorini et al. 2011, Pecorelli et al. 2011, De Felice et al. 2011, Grillo et al. 2013, Sticozzi et al. 2013), anche se finora restano da chiarire i meccanismi che legano il deficit della proteina MeCP2 allo SO. Da una prospettiva più generale possiamo concludere che l'eccessivo SO, evidenziabile in liquidi biologici (per es. sangue) e in sistemi cellulari (per es. fibroblasti cutanei in coltura) provenienti da pazienti RTT, deriva principalmente da un'aumentata attività ossidante (legata alla formazione di specie reattive dell'ossigeno, ROS) piuttosto che da un deficit del sistema



Nella foto C. De Felice e J. Hayek

antiossidante, come invece avviene nell'autismo classico (De Felice et al. 2012a).

Che l'anomalia dell'omeostasi ossidativa in RTT sia presumibilmente un fenomeno complesso è suggerito dal fatto che, almeno nella nostra esperienza, la supplementazione della dieta con anti-ossidanti tradizionali quali la luteina o la melatonina non sembra avere un impac-

to maggiore sull'evoluzione della malattia. Al contrario, esiste una specie di "paradosso degli acidi grassi" nel senso che la perossidazione di acidi grassi polinsaturi sia ω -6 (per es. acido arachidonico e acido adrenico) che ω -3 (acido eicosapentaenoico e acido docosanoico) determina probabilmente il danno ossidativo nella RTT, mentre la somministrazione di acidi grassi

Tabella 1. Anomalie morfologiche e biochimiche dei mitocondri presenti nella sindrome di Rett (modificata da De Felice et al. 2012a)

Alterazione / disfunzione mitocondriale

- ↑ lattato nel liquido cefalorachidiano
- ↑ lattato nel sangue
- ↑ piruvato nel liquido cefalorachidiano
- Alterazioni morfologiche (tessuti)
- Alterazioni morfologiche (biopsie muscolari)

Attività enzimatiche

- ↓ citocromo c ossidasi e succinato citocromo c ossidoreduttasi (biopsie muscolari)
- ↓ NADH citocromo c reductasi e succinato citocromo c ossidoreduttasi (biopsie muscolari)
- ↔ piruvato deidrogenasi e succinato deidrogenasi (biopsie cutanee)
- ↓ citocromo c ossidasi (biopsie muscolari)

Espressione genica

- ↓ malato deidrogenasi e succinato deidrogenasi
- ↓ subunità 1 della citocromo c ossidasi (in tessuto cerebrale di topo MeCP2 nullo)
- ↓ subunità 1 della citocromo c ossidasi (in biopsia post-mortem di tessuto cerebrale)

polinsaturi ω -3 (gli stessi acidi eicosapentaenoico e docosaesanoico) ha un effetto positivo sulla sintomatologia clinica e forse sull'evoluzione della malattia se somministrati in fase molto precoce (De Felice et al. 2012b).

E' noto che la principale fonte intracellulare di ROS è rappresentata dai mitocondri, le "batterie" che in presenza di ossigeno producono l'energia necessaria per l'attività cellulare (respirazione cellulare). Esistono varie evidenze che indicano che nella RTT esiste una mitondriopatia aspecifica (forse secondaria) (De Felice et al. 2012a). Infatti nel tempo sono state evidenziate sia anomalie morfologiche che biochimiche nei mitocondri ottenuti da biopsie tessutali di pazienti RTT, anche se finora non ne è chiaro il significato fisio-patologico (Tabella 1).

La combinazione di queste informazioni (aumentato SO e anomalie mitocondriali) ci ha quindi portato a testare, in collaborazione con l'Edison Pharmaceuticals, l'efficacia di un nuovo composto di sintesi (EPI-743), finora esclusivamente utilizzato in malattie mitocondriali primitive, quali la sindrome di Leigh, l'atassia di Friedreich, o la neuropatia ottica ereditaria di Leber (Enns et al. 2012, Sadun et al. 2012, Martinelli et al. 2012, Blankenberg et al. 2012, Pastore et al. 2013).

EPI-743

L'EPI-743 è un analogo del parabenzoquinone sviluppato all'interno di una nuova classe di farmaci denominati D-BITS (digital biochemical information transfer and sensing

Tabella 2.

Lista degli attuali trial con EPI-743 (fonte: www.clinicaltrials.gov)

Indication	Phase	Study Location	Status
Mitochondrial Disease	n/a	Multiple US sites	Completed
Leber's hereditary optic neuropathy	n/a	Doheny Eye Institute, Los Angeles, CA	Completed
Leigh syndrome	2A	Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy	Completed
Leigh syndrome, extension of phase 2A trial	2A	Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy	Ongoing (enrollment completed)
Leigh syndrome	2B	Akron Children's Hospital Baylor University Stanford University Seattle Children's Hospital	Enrolling
Friedreich's ataxia	2B	Children's Hospital of Philadelphia UCLA University of South Florida	Enrolling
Undiagnosed redox disorders	2A	National Institutes of Health	Enrolling
Cobalamin C defect	2A	Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy	Enrolling
Rett syndrome	2A/B	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italy	Ongoing (enrollment completed)

compounds). La sostanza è rappresentata da una piccola molecola stabile con ottima biodisponibilità per os, in grado di raggiungere facilmente il sistema nervoso centrale attraverso la barriera emato-encefalica. La molecola si è dimostrata da 1000 a 10000 volte più potente rispetto al Coenzima Q10 (Co Q10) o all'Idebenone (Co Q10 di sintesi) nella protezione delle cellule nei confronti dello SO (Figura 1). Il meccanismo di azione dell'EPI 743 non è ancora noto con precisione anche se si suppone che regoli il controllo metabolico e arricchisca il pool di glutatione ridotto, principale antiossidante intracellulare (Shrader et al. 2011, Sadun et al. 2012).

Nei numerosi trial clinici in cui è stato valutato l'EPI-743 ha dimostrato una significativa efficacia terapeutica

in varie malattie mitocondriali, (Tabella 2) a fronte di effetti collaterali trascurabili o assenti. La RTT si può considerare la "new entry" fra le patologie in cui l'EPI-743 è attualmente in corso di sperimentazione.

Trial clinico con EPI-743 nella sindrome di Rett

Dopo i primi contatti, l'Edison Pharmaceuticals di Mountain View (CA, USA) ha deciso di assegnare all'U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile di Siena il compito di condurre il primo trial randomizzato a livello mondiale per l'EPI-743 nella RTT, sotto la supervisione dell'OPBG Clinical & Research Services di Roma. Lo studio consiste in una valutazione randomizzata, placebo-controllata e in doppio cieco dell'efficacia dell'EPI-743 nella RTT. I principali end-point, insieme ai criteri di inclusione e di esclusione dello studio, della durata complessiva di 6 mesi, sono già stati descritti nel dettaglio su un recente numero della rivista *ViviRett*. Dopo l'acquisizione delle necessarie autorizzazioni da parte dei Comitati Etici, abbiamo quindi iniziato il trial in soggetti con RTT classica in stadio 2 con dimostrazione di coesistente mutazione del

Figura 1

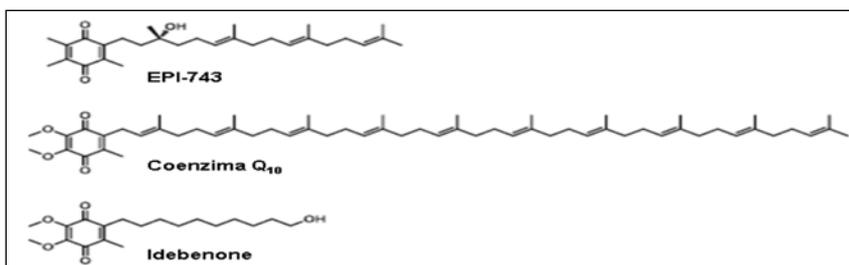
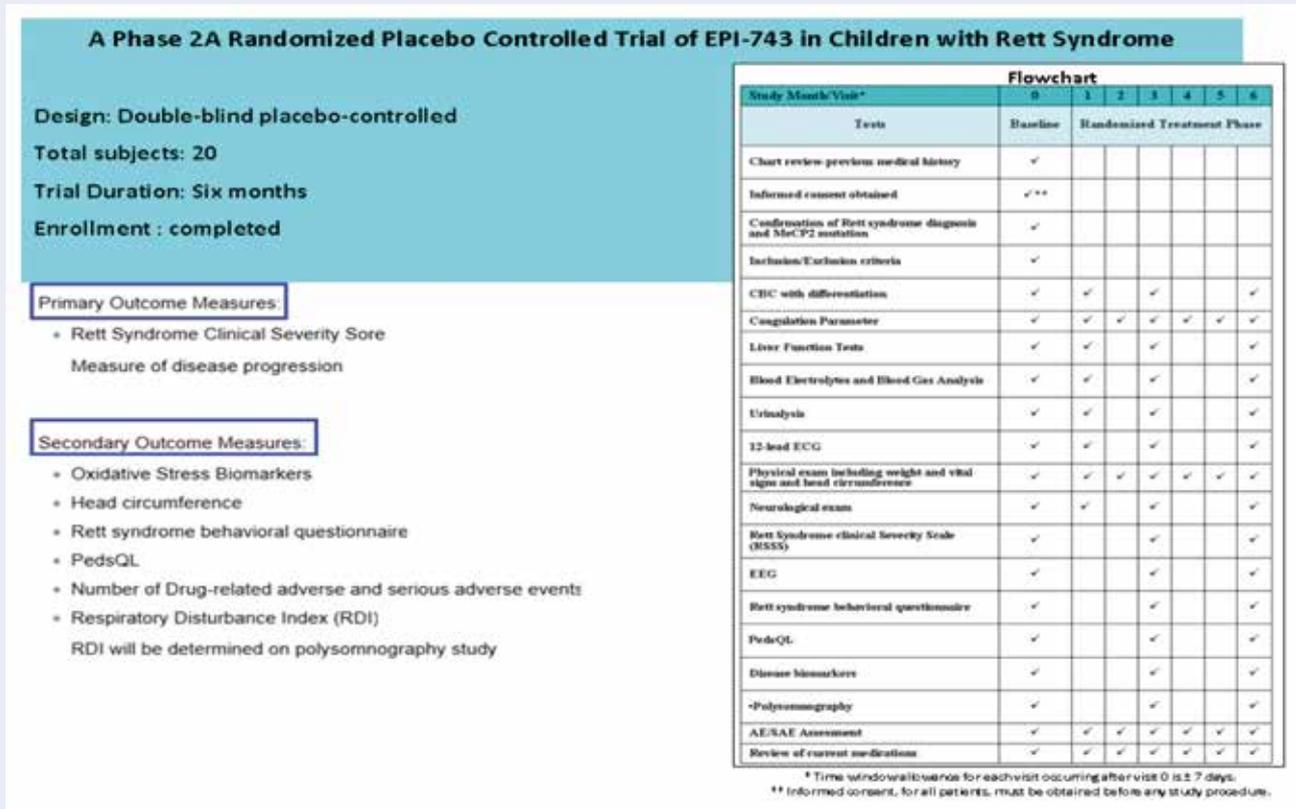


Tabella 3.

Schema di sperimentazione con EPI 743 nella sindrome di Rett (tratto dal protocollo sperimentale)



gene *MeCP2* (vedi caratteristiche in Tabella 3). Il numero target di soggetti da arruolare era stato inizialmente fissato a 20, anche se in realtà abbiamo arruolato complessivamente 24 soggetti e pur rifiutando numerose richieste dal territorio nazionale e internazionale.

Attualmente lo studio è ancora in corso. L'arruolamento delle pazienti è ormai completato e l'assegnazione randomizzata farmaco/placebo è già stata effettuata "in cieco" dall'U.O.C. di Farmacia dell'AOUS di Siena. Finora non sono emersi effetti collaterali nelle pazienti arruolate. Sono anche emerse le inevitabili difficoltà logistiche nel concentrare in relativamente poco tempo un numero consistente di analisi biochimiche non automatizzabili (quali per esempio i dosaggi dei marker di SO) e di numerose valutazioni cliniche ripetute circa a scadenza mensile in

pazienti RTT provenienti da tutta la penisola (dalla Val di Non alla Sicilia) e persino dall'estero.

Naturalmente non sarà possibile conoscere il risultato dello studio fino all'apertura del doppio cieco al completamento della sperimentazione, prevista per fine anno 2013. Sarà poi necessaria la fase di valutazione statistica dei dati che richiederà non meno di 2 mesi.

Solamente allora potremo sapere in maniera scientifica se l'EPI-743 potrà essere considerata o meno una nuova arma terapeutica in grado di migliorare la qualità di vita delle pazienti affette dalla RTT e delle loro famiglie e se esisteranno i presupposti per estendere la sperimentazione anche a pazienti ad uno stadio più tardivo della malattia.

Sarà anche interessante sapere se un'eventuale combinazione di EPI-743 e di acidi grassi polinsaturi

omega-3 possa risultare più efficace rispetto alle singole molecole.

Ringraziamenti

I miei sinceri ringraziamenti vanno alle bambine Rett e alle loro famiglie che hanno accettato di partecipare al trial clinico; a tutti i miei collaboratori e collaboratrici che stanno eseguendo con la massima attenzione e scrupolosità i compiti relativi ai loro rispettivi ruoli lungo il complesso percorso scientifico della sperimentazione; al personale dell'OPBG Clinical & Research Services che sta monitorando la sperimentazione; a Lucia Dovigo, Presidente dell'Associazione Italiana Rett (AIR); al Direttore Generale dell'AOUS, dott. Pierluigi Tosi, al Direttore Sanitario dell'AOUS, alla dott.ssa Silvia Briani e alla dott.ssa Roberta Croci dell'Ufficio amministrativo dell'AOUS di Siena per il continuo supporto. ■

Composizione del team di studio EPI-743

Valutazione clinica (U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, AOUS, Siena)

Dr. Joussef Hayek (Principal Investigator, P.I.)

Dr. Claudio De Felice

Dr. Roberto Canitano

Dr. Barbara Montomoli

Preparazioni galeniche (U.O.C. Farmacia, AOUS Siena)

Dr. Silvano Giorgi (Responsabile della randomizzazione)

Laboratorio di Stress Ossidativo (Dip. Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università degli Studi di Siena)

Prof. Lucia Ciccoli

Prof. Cinzia Signorini

Dr. Silvia Leoncini

Dr. Alessandra Pecorelli

Dr. Gloria Zollo

Laboratorio di Fisiopatologia Respiratoria (AOUS Siena)

Dr. Marcello Rossi

I.P. Ingrid Iacona

Laboratorio di Patologia Clinica (AOUS Siena)

Dr. Carlo Scapellato

EEG LAB (AOUS Siena)

Supervisione del trial clinico (OPBG Clinical & Research Services, Rome, Italy)

Edison Pharmaceuticals (Mountain View, CA, USA)

Personale infermieristico (U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, AOUS Siena)

Bibliografia

Blankenberg FG, Kinsman SL, Cohen BH, Goris ML, Spicer KM, Perlman SL, Krane EJ, Kheifets V, Thoolen M, Miller G, Enns GM. Brain uptake of Tc99m-HMPAO correlates with clinical response to the novel redox modulating agent EPI-743 in patients with mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 107(4):690-9; 2012.

De Felice C, Signorini C, Durand T, Oger C, Guy A, Bultel-Poncé V, Galano JM, Ciccoli L, Leoncini S, D'Esposito M, Filosa S, Pecorelli A, Valacchi G, Hayek J. F2-dihomoisoprostanés as potential early biomarkers of lipid oxidative damage in Rett syndrome. *J Lipid Res* 52(12):2287-97; 2011.

De Felice C, Signorini C, Leoncini S, Pecorelli A, Durand T, Valacchi G, Ciccoli L, Hayek J. The role of oxidative stress in Rett syndrome: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 1259:121-35; 2012a.

De Felice C, Signorini C, Durand T, Ciccoli L, Leoncini S, D'Esposito M, Filosa S, Oger C, Guy A, Bultel-Poncé V, Galano JM, Pecorelli A, De Felice L, Valacchi G, Hayek J. Partial rescue of Rett syndrome by ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) oil. *Genes Nutr* 7(3):447-58; 2012b.

Enns GM, Kinsman SL, Perlman SL, Spicer KM, Abdenur JE, Cohen BH, Amagata A, Barnes A, Kheifets V, Shrader WD, Thoolen M, Blankenberg F, Miller G. Initial experience in the treatment of inherited mitochon-

drial disease with EPI-743. *Mol Genet Metab*. 2012 Jan;105(1):91-102.

Grillo E, Lo Rizzo C, Bianciardi L, Bizzarri V, Baldassarri M, Spiga O, Furini S, De Felice C, Signorini C, Leoncini S, Pecorelli A, Ciccoli L, Mencarelli MA, Hayek J, Meloni I, Ariani F, Mari F, Renieri A. Revealing the complexity of a monogenic disease: rett syndrome exome sequencing. *PLoS One* 8(2):e56599; 2013.

Leoncini S, De Felice C, Signorini C, Pecorelli A, Durand T, Valacchi G, Ciccoli L, Hayek J. Oxidative stress in Rett syndrome: natural history, genotype, and variants. *Redox Rep* 16(4):145-53; 2011.

Martinelli D, Catteruccia M, Piemonte F, Pastore A, Tozzi G, Dionisi-Vici C, Pontrelli G, Corsetti T, Livadiotti S, Kheifets V, Hinman A, Shrader WD, Thoolen M, Klein MB, Bertini E, Miller G. EPI-743 reverses the progression of the pediatric mitochondrial disease-genetically defined Leigh Syndrome. *Mol Genet Metab* 107(3):383-8; 2012.

Pastore A, Petrillo S, Tozzi G, Carozzo R, Martinelli D, Dionisi-Vici C, Di Giovambardino G, Ceravolo F, Klein MB, Miller G, Enns GM, Bertini E, Piemonte F. Glutathione: A redox signature in monitoring EPI-743 therapy in children with mitochondrial encephalomyopathies. *Mol Genet Metab* 109(2):208-14; 2013.

Pecorelli A, Ciccoli L, Signorini C, Leoncini

S, Giardini A, D'Esposito M, Filosa S, Hayek J, De Felice C, Valacchi G. Increased levels of 4HNE-protein plasma adducts in Rett syndrome. *Clin Biochem* 44(5-6):368-71; 2011.

Sadun AA, Chicani CF, Ross-Cisneros FN, Barboni P, Thoolen M, Shrader WD, Kubis K, Carelli V, Miller G. Effect of EPI-743 on the clinical course of the mitochondrial disease Leber hereditary optic neuropathy. *Arch Neurol* 69(3):331-8; 2012.

Shrader WD, Amagata A, Barnes A, Enns GM, Hinman A, Jankowski O, Kheifets V, Komatsuzaki R, Lee E, Mollard P, Murase K, Sadun AA, Thoolen M, Wesson K, Miller G. α -Tocotrienol quinone modulates oxidative stress response and the biochemistry of aging. *Bioorg Med Chem Lett* 21(12):3693-8; 2011.

Signorini C, De Felice C, Leoncini S, Giardini A, D'Esposito M, Filosa S, Della Ragione F, Rossi M, Pecorelli A, Valacchi G, Ciccoli L, Hayek J. F-neuroprostanes mediate neurological severity in Rett syndrome. *Clin Chim Acta* 412(15-16):1399-406; 2011.

Sticozzi C, Belmonte G, Pecorelli A, Cervellati F, Leoncini S, Signorini C, Ciccoli L, De Felice C, Hayek J, Valacchi G. Scavenger receptor B1 post-translational modifications in Rett syndrome. *FEBS Lett*. 2013 doi:pii: S0014-5793(13)00396-7 (in fase di pubblicazione).

Update sull'approccio farmacologico

Maria Pintaudi - U.O Neuropsichiatria infantile-Istituto G. Gaslini Dipartimento di Neuroscienze, Università di Genova

Attualmente sono in corso diversi trial clinici sulla Sindrome di Rett (RTT). Il trial clinico è un tipo di studio che ha come scopo quello di valutare la sicurezza e l'efficacia di nuovi farmaci in base a protocolli predefiniti. Il trial può essere avviato solo dopo che siano state raccolte sufficienti informazioni sulle caratteristiche del prodotto e sulla sua sicurezza preclinica, e che sia stato approvato da un comitato etico.

I principi attivi per i quali sono in corso una serie di trial clinici nelle pazienti con RTT sono descritti di seguito.

1) DESIPRAMINA: Prof. Mancini – Marsiglia. È un antidepressivo triciclico che inibisce il reuptake di noradrenalina e, in misura minore, di serotonina. Somministrata ai topi rett MeCP2 nulli ha portato a un prolungamento della sopravvivenza e un miglioramento del ritmo respiratorio, tuttavia sono noti potenziali effetti collaterali avversi, tra cui rischio di morte improvvisa. Lo studio ha lo scopo di testare l'efficacia della desipramina su ragazze RTT. Si tratta di un trial controllato, del tipo double-blind, con placebo.

2) FLUOXETINA: Prof. Bahi-Buisson – Parigi. È stata sospesa la sperimentazione perché nonostante la fluoxetina, un inibitore del re-uptake della serotonina, potrebbe potenzialmente giocare un ruolo positivo dal punto di vista terapeutico per la malattia, il suo impiego su pazienti in un trial aperto ha causato o nessun miglioramento oppure una serie di effetti indesiderati che hanno suggerito l'interruzione di questo studio.

3) EPI-743: Doct. Hayek – Siena. È in corso un Trial clinico control-

lato randomizzato, in fase 2A La molecola agisce sullo stress ossidativo. Si rimanda all'intervento appositamente dedicato.

4) NNZ-2566: Doctor Glaze – USA. Questa molecola il cui nome completo è Glycyl-L-2-Methylpropyl-L-Glutamic Acid viene sperimentata in quanto in grado di ridurre l'infiammazione e l'apoptosi. Lo studio indaga sia la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione orale di 35 mg/kg o 70 mg/kg di NNZ-2566 in pazienti RTT adolescenti o adulte sia l'efficacia tramite l'utilizzo di scale di valutazione.

5) IGF-1: Doctor Kaufmann Boston Children's Hospital – USA. È stata approvata la fase 2 su ragazze con RTT. L'IGF1 (Insulin-like Growth Factor 1) è un fattore di crescita con molteplici effetti, tra cui la promozione dell'integrità neuronale e della maturazione e plasticità sinaptica; stimola la stessa via di BDNF nel promuovere il potenziamento sinaptico e regola le interazioni tra MeCP2 e altre proteine leganti IGF1. È in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica e ha inoltre un ruolo nei disordini della crescita e della regolazione della glicemia.

Nel topo MeCP2 mutato IGF1-1 ha degli effetti positivi, tra cui il prolungamento della sopravvivenza, il miglioramento della funzione locomotoria e della regolarità del ritmo cardiaco e respiratorio.

6) DESTROMOETFANO Dott. Hugo W, Baltimore – USA. Si tratta di uno studio controllato. La molecola blocca i recettori NMDA per il Glutammato che risulterebbero aumentati nelle pazienti RTT. Lo studio valuta la riduzione di attività epilettica, il miglioramento del comportamento, delle capacità

motorie e cognitive, delle anomalie respiratorie, della densità dell'osso e delle problematiche gastro-intestinali.

Oltre a questi trial clinici ci sono altre molecole in corso di studio:

- F15599: Prof. John Bissonette – USA. È un composto che mima l'azione della serotonina e che nel modello animale migliora i sintomi a carico della respirazione.

- TUBASTATIN A: Dott. Alan Kozikowski ha recentemente mostrato che il composto Tubastatin A corregge i deficit sensori-motori nel modello animale di una neuropatia ereditaria. Questo composto inibisce una proteina chiamata HDAC6 che può influenzare l'espressione di vari geni tra cui MeCP2. Gli studi del Dott. John Christodoulou dell'Università di Sydney, del Dott. James Eubanks del Toronto Western Research Institute e della Dott.ssa Yi Eve Sun hanno mostrato che i topi mutanti per MeCP2 trattati con Tubastatin A presentavano una riduzione delle crisi epilettiche.

La IRSF, attraverso i suoi finanziamenti, continua a supportare la ricerca sul F15599, la Tubastatin A ed altri composti, per cui si auspica di avere a breve informazioni maggiori sugli effetti osservati nei modelli animali e sulla trasferibilità all'uomo di questi approcci.

- GENTAMICINA e NUOVI AMINO GLICOSIDI NB30, NB54: Goettingen, GERMANIA; Tel aviv, ISRAELE. Il 30% all'incirca delle mutazioni di MeCP2 sono nonsense e determinano una versione più corta della proteina MeCP2 in grado o meno di produrre una proteina stabile. Alcune cellule farmaco-

logicamente “truccate” possono servire a produrre una versione più o meno normale della proteina. È stato dimostrato che una translettura di mutazioni nonsense del gene MeCP2 può essere ottenuta mediante trattamento con gentamicina e con nuovi amino glicosidi NB30, NB54 e NB84.

- ICF1-tossina di Escherichia

Coli: De Filippis – Roma. Questa molecola individua le Rho GtPasi come possibile bersaglio terapeutico per la sindrome di Rett. Si rimanda all'intervento dedicato.

Altre molecole testate nel topo carente di MeCP2 sono il dihydroxyflavone (Madison, USA; Marsiglia, FR), e le ampakines (Cleveland, USA).

Diversi approcci in corso in vari paesi sono: la terapia genetica, la terapia proteica, la riattivazione del cromosoma, i modificatori genetici e il trapianto di midollo.

Quest'ultimo è stato studiato sul modello murino (Derecki et al. 2012-2013) in cui si è evidenziato un miglioramento dei sintomi respiratori e motori e un aumento della durata della vita.

Tutti questi test preclinici non hanno ancora prodotto risultati tali da consentire il loro trasferimento sulle pazienti.

In letteratura sono anche presenti segnalazioni relative all'utilizzo di farmaci su singoli soggetti (casi report) per problematiche specifiche. Trattandosi di studi su caso singolo i risultati possono essere suggestivi ma non generalizzati.

Per gli aspetti respiratori si segnalano due casi reports in cui si suggerisce l'utilizzo di Buspirone e Fluoxetina oppure di Pipamperone che porterebbe a un miglioramento del sonno, del ritmo circadiano, dell'agitazione e delle apnee, anche se con un meccanismo d'azione non noto.

Per i problemi cardiaci si cita il noto studio clinico sull'Acetil L-carnitina che porterebbe ad aumenti signifi-

ficativi della funzionalità cardiaca probabilmente per un'azione neurotrofica sul sistema nervoso autonomo cardiaco con riduzione del rischio di morte improvvisa.

È noto che il prolungamento QTc, presente nel 20% circa delle bambine, aumenta il rischio di ritmo cardiaco instabile, sino a portare, in una minoranza di casi, a morte improvvisa. Il blocco dei canali del sodio con i farmaci antiaritmici di vecchia generazione (come la dintoina) previene le aritmie.

Pertanto si ribadisce l'opportunità di eseguire un ECG ogni anno o a differente intervallo a seconda dell'età e di evitare i farmaci che sono noti prolungare il QTc.

Per quanto riguarda la scialorrea alcune bambine presentano a fasi una scialorrea di intensità fluttuante. Può essere controllata con anticolinergici quale l'atropina, dando 1 goccia della preparazione oftalmica sulla lingua (è segnalata una possibile efficacia anche del robino glicopirrolato ma la frequente comparsa di stipsi e ritenzione urinaria ne limita l'uso clinico).

Un cenno a parte merita la supplementazione orale di olio di pesce contenente **ω-3** (Pufa) su cui è stato pubblicato uno studio (De Felice et al. 2012) che evidenzia un miglioramento delle abilità motorie, manuali, comunicative, delle disfunzioni respiratorie e una riduzione dei livelli dei marcatori biochimici dello stress ossidativo.

Si segnalano inoltre una serie di ipotesi, pubblicate da vari autori, relative al possibile utilizzo di vari principi attivi per i quali viene suggerito lo studio su modelli animali: litio, antidepressivi e l'heptapeptide Semax come fattori in grado di aumentare i livelli di BDNF, il viga-batrin come fattore che incrementa i livelli di GABA.



In conclusione, in tutto il mondo sono in corso molti trial clinici e preclinici su molecole già note e su molecole nuove e le opzioni terapeutiche per le bambine appaiono pertanto maggiori rispetto agli anni passati.

Si ricorda che per la valutazione dell'efficacia farmacologica è importante considerare gli effetti a lungo termine, gli effetti dopo la comparsa della malattia e una condivisione a priori dei criteri di valutazione dell'efficacia.

In questi anni sono stati creati sette modelli murini e sono state ottenute particolari cellule pluri-potenti su cui è stata indotta la sindrome di Rett, per studiare le cellule umane, Nel modello murino è stata ottenuta una prova dell'ipotesi di reversibilità.

Inoltre nuove prospettive terapeutiche farmacologiche possono emergere da una maggior conoscenza del background genetico: quali geni oltre a MeCP2 determinano la gravità fenotipica?

Qual è la suscettibilità al trattamento in un soggetto con determinato genotipo?

Un obiettivo futuro è quindi anche quello di identificare target specifici di trattamento farmacologico in soggetti con mutazioni Non MeCP2 specifiche. ■

Bande di frequenza e indici di simmetria nel potenziamento cognitivo nella sindrome di Rett

Rosa Angela Fabio¹, Giovanni Poggio², Lucia Billeci², Giulia Crifaci², Cettina Magaudda¹, Emilia Troise¹, Gabriella Di Rosa³, Gaetano Tortorella³, Cardilli Simona³

¹ Dipartimento di Scienze Cognitive e della Formazione dell'Università di Messina, ² Istituto di neurofisiologia del CNR di Pisa e Messina, ³ Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile e Ospedale Policlinico Universitario di Messina



Quando si parla di modificabilità o riabilitazione non ci si riferisce solo a fattori cognitivi ma a tutte le componenti che riguardano lo sviluppo della persona. I processi psicologici degli esseri umani funzionano in modo interattivo e si influenzano a vicenda.

Cognizione, emozioni e comportamenti non vengono quasi mai vissuti come fenomeni isolati; anzi spesso si sovrappongono in modo considerevole. Passando in rassegna i lavori presenti in letteratura sull'intervento nella sindrome di Rett è possibile notare innanzitutto un lento spostamento del focus: dai training volti a migliorare alcuni pattern comportamentali e comunicativi svolti sul soggetto inteso come entità a sé rispetto al mondo circostante, si è passati a training che vedono nell'ambiente circostante al soggetto, o meglio nel tipo di risposte che l'ambiente offre al soggetto, un potente strumento per l'intervento, fino ai recenti lavori che si occupano degli aspetti sociali e relazionali dell'interazione tra questi soggetti e il partner. Un training comportamentale, basato sui principi del condizionamento operante in cui il soggetto viene motivato con frequenti ricompense e riceve passo dopo passo istruzioni che gli facciano esperire il successo prima di giungere a compiti più difficili (Lovaas & Leaf, 1981), fu proposto da Smith, Klevstrand e Lovaas (1995) a tre bambine con sindrome di Rett di età tra 31 e 37 mesi. Gli esiti non furono incoraggianti: se inizialmente la prima bambina passò dalla ripetizione ecolalica di parole senza intento comunicativo all'utilizzo di singole parole con significato, questi risultati non durarono nel tempo e soprattutto ebbero come contro parte un peggioramento in altre aree (ad esempio venne meno la capacità di mangiare autonomamente) e una reazione di non recettività verso altre persone. Negli altri due casi di verificò un aumento di accessi di collera e tensione e il trattamento fu costellato da una serie di alti e bassi con una elevata fluttuazione dell'attenzione.

Alla luce di questi risultati gli autori conclusero che l'esito più probabile di questi comportamenti dei soggetti si mantenessero quantomeno inalterati durante il training. Uno studio recente condotto da Fabio e coll. (2010) ha

dimostrato che le ragazze con la RS possono aumentare la capacità di attenzione attraverso procedure ben strutturate. Dodici ragazze con RS sono state sottoposte al training con l'obiettivo di ottenere un miglioramento nei processi attentivi con la successiva riduzione degli aiuti necessari. La procedura è stata effettuata in cinque fasi con un pre-test/post-test di progettazione per la ricerca clinica. I risultati hanno sottolineato che le ragazze con RS mostrano un miglioramento dell'attenzione selettiva e una diminuzione della quantità di aiuti necessari durante il training. Questo intervento ha dimostrato che gli individui con RS possono apprendere qualora siano stati opportunamente stimolati mediante un adeguato processo riabilitativo. In un altro studio (Fabio et al., 2010) i ricercatori hanno indagato le possibili correlazioni tra la overselectivity e la presentazione di stimoli complessi formati da tre diverse immagini e poi è stato chiesto di riconoscere le stesse immagini presentate separatamente.

Un altro obiettivo dello studio era di verificare la presenza di correlazioni tra l'apprendimento delle ragazze RS e le stereotipie. Dai risultati si è dedotta una sovra-selettività nella RS poiché i pazienti non sono riusciti a discriminare circa un terzo degli stimoli individuali. Per contro non ci sono state differenze statisticamente significative rispetto al numero di risposte corrette nelle due condizioni; le ragazze RS imparano velocemente quando le loro stereotipie vengono contenute rispetto a quando il contenimento è carente. Lo scopo di un altro studio recente sulle correlazioni tra funzione neurofisiologica, comportamentale e cognitiva nella sindrome di Rett di Fabio, Cardile, Troise, Polimeni, Gagliano, Germanò, Siracusano, Boncoddò, Nicotera, Di Rosa, Tortorella, è stato verificare se, attraverso il potenziamento cognitivo effettuato con l'eye tracker, si riscontrano dei miglioramenti negli indici cognitivi, comportamentali e neurofisiologici in soggetti con SR. I risultati hanno mostrato che nel breve termine ci sono stati effetti di assuefazione a seguito del training, nel lungo termine si è invece evidenziata una generale attivazione e un miglioramento delle performance a seguito dell'attività di potenziamento cognitivo.

La presente ricerca presenta i seguenti obiettivi:

- Ci si aspetta, come nella prima ricerca, che nel lungo termine aumentino i parametri relativi alla lunghezza delle fissazioni e al numero delle fissazioni mentre diminuiscono i parametri relativi al tempo dalla prima fissazione.
- Che nel breve termine diminuiscono o si stabilizzino i parametri relativi alla lunghezza e al numero delle fissazioni, invece aumenti il tempo impiegato nell'osservare lo stimolo target

Con riferimento all'EEG:

- Ci si aspetta che le registrazioni elettroencefalografiche mostrino un aumento delle frequenze medie dominanti dopo il potenziamento cognitivo a lungo termine. Nel breve termine le frequenze medie dominanti (onde theta) mostreranno una diminuzione ed in particolare ci si aspettano delle variazioni nella modificabilità nelle bande frequenziali alfa (8 – 13 Hz), beta (16 – 35 Hz), gamma (30 – 80 Hz), teta (4 – 7 Hz) e delta (1 – 4 Hz) e l'indice di asimmetria tra i due emisferi attraverso l'estrazione della densità spettrale di potenza (PSD)
- Ci si aspettano variazioni nella modificabilità dei parametri del SNA: ECG, EMG a seguito del potenziamento cognitivo.

Campione

Il campione è attualmente composto da 22 bambine con SR con un'età media di 14,6 anni che sono

state divise in due gruppi: sperimentale e controllo. Il gruppo sperimentale è formato da 14 bambine che sono state sottoposte ad un training di potenziamento cognitivo per 5 giorni consecutivi eseguito con l'ausilio dell' Eye tracker, un puntatore oculare che, grazie alla sua tecnologia ad infrarossi, permette di capire ed analizzare se, come e per quanto tempo un'immagine viene osservata. Il gruppo di controllo è composto da 8 bambine che non sono state sottoposte ad alcun training di potenziamento cognitivo.

Le famiglie di 14 ragazzine sono state contattate in occasione del campus estivo che l'associazione italiana sindrome di Rett ha organizzato nell'agosto del 2012 in Toscana; i genitori di una ragazzina sono stati contattati e accolti presso l'Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario di Messina; infine, 7 ragazzine sono state riunite e accolte in Campania nel Febbraio del 2013.

Quasi tutte le bambine provengono dal nord e dal centro Italia e solo una di esse proviene dalla Sicilia e 7 dalla Campania.

Prima di iniziare il lavoro di potenziamento cognitivo è stata effettuata un'analisi generale di tutte le bambine attraverso la somministrazione della scala Vineland e del test standardizzato RARS.

Tutte le bambine presentano stereotipie a carico delle mani e quasi tutte, anche se a livelli differenti e se adeguatamente sostenute, riescono a deambulare.

	Nome	Gruppo	Età cronologica	Mutazione	RARS	Livello di gravità
1	S.G.	1	21	R306C	63,5	Medio
2	T.A.	1	9		59	Medio
3	L.G.	1	16	T158N	76,5	Medio
4	L.R.A.	1	6	c1063-1326del264+insTGCG	69	Medio
5	S.V.	1	11	mecp2	72	Medio
6	E.I.	1	5	c473C>T158;p.T158M	48,5	Medio
7	R.E.	1	22	1079-1081de(ACG)1170-1203de(34)	59,5	Medio
8	B.F.	1	9	mecp2	71	Medio
9	F.M.	1	36	R270X	66,5	Medio
10	E.N	1	5	Mecp2	66,5	Medio
11	C.G.	1	7	T158	66	Medio
12	A.M.F.D.R	1	7	c.1164-1189 Del 26	56	Medio
13	B.M.	1	11	P152R	80,5	Medio
14	A.S	1	12	Mecp2	52,5	Medio
15	T.G.	0	7	Delezione esoni 3-4A4B	62	Medio
16	P.A.	0	5	mecp2	60	Medio
17	L.A.	0	16	T158N	82,5	Medio
18	B.E.	0	14	mecp2	36	Lieve
19	G.S.	0	23	mecp2	59	Medio
20	M.M.C.	0	31	T158M	55,5	Medio
21	G.A.	0	14	mecp2	54	Medio
22	L.G.	0	8	mecp2	55,5	Medio

Il Piano della ricerca è il seguente:

Potenziamento a lungo termine 1°giorno	Training	Potenziamento a lungo termine 5° giorno
Test (A) 5 minuti	Primo giorno: distrattore neutro	Test (A) 5 minuti
Training (B) 30 minuti circa	Secondo giorno: distrattore paesaggio	Training (B) 30 minuti circa
Test (A) 5 minuti	Terzo giorno: distrattore stessa categoria semantica	Test (A) 5 minuti

I test somministrati sono:

Vineland → Valutazione e misurazione del comportamento adattivo

R.A.R.S → Intensità della gravità delle bambine con SR

Matrici di Raven → Test non-verbale sul QI
(Modificate)

Gli strumenti usati sono:

monitoraggio real time multiparametrico con l'ausilio di tre strumenti, l'Eye Traker, fascia per ECG e sistema Enobio per EEG.

Figura n. 1



Fascia per ECG per la misurazione parametri fisiologici

Figura n. 2



Sistema Enobio per EEG per la misurazione dei parametri

Figura n. 3



Eye tracker Tobii, un puntatore oculare utilizzato per somministrare il test ed effettuare il training

Analizziamo più nel dettaglio questi strumenti.

Lo strumento Eye Tracker registra i movimenti oculari, il tempo, la durata, il numero di fissazioni, è composto da uno schermo in cui sono integrati una telecamera ad alta definizione e quattro LED a luce infrarossa, necessari per il rilevamento della posizione dello sguardo. La fascia ECG consente il monitoraggio e la registrazione della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e della respirazione. Più in dettaglio si tratta di un sistema indossabile che permette l'analisi dei segnali relativi all'attivazione del sistema autonomico. I parametri estratti vengono correlati con le misure ottenute dall'analisi quantitativa del segnale EEG.

Risultati parziali

In riferimento ai dati neuropsicologici riferiti ai tre parametri TFF (tempo della prima fissazione), FL (lunghezza delle fissazioni) e FC (numero delle fissazioni) i dati sono stati elaborati secondo un disegno di analisi multivariata della varianza a misure ripetute: 2 (gruppo sperimentale vs gruppo di controllo) X 2 (incremento a breve termine vs potenziamento a lungo termine) X 5 (items). La prima variabile è *between subjects* mentre la seconda e la terza sono *within subjects*.

<p><i>Alfa a breve termine</i> P7, p<.05 P3, p<.01</p>	<p><i>Beta a breve termine</i> F7, p<.05 (diminuzione) F3, p<.01 F5, p<.01 F8, p<.01</p>
<p><i>Alfa a lungo termine</i> P4, p<.01 Pz, p<.01 P3, p<.01 O2, p<.01</p>	<p><i>Beta a lungo termine</i> Fp1, p<.01 (aumento) F7, p<.01 Fz, p<.01 F8, p<.01</p>

L'analisi di 4 Pazienti con indici di potenziamento ottimali ha mostrato:

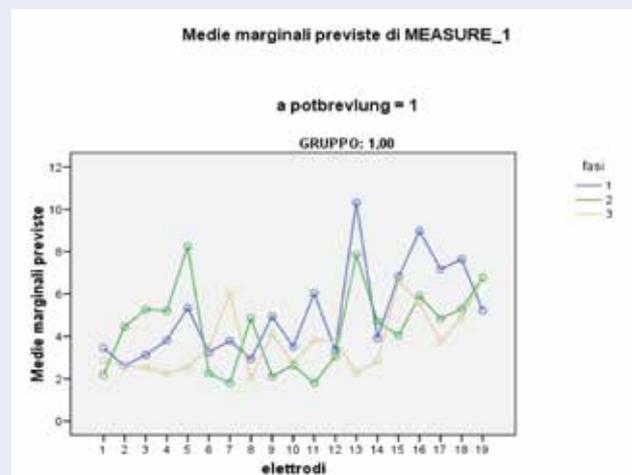
Breve termine

- Aumento alfa
- Decremento beta
- Decremento attivazione SNA

Lungo termine

- Diminuzione alfa
- Aumento beta
- Diminuzione non significativa asimmetria di alfa
- Aumento attivazione SNA

Figura 15



Conclusioni

Da questa analisi emerge la necessità dell'allargamento del campione per individuare attraverso l'analisi fattoriale, i cluster neurofisiologici specifici osservabili nella SR, i dati sono da considerare in itinere. Tali dati sono importanti per il neurofeedback, un procedimento teoricamente finalizzato ad applicare i principi del *Biofeedback* (BFB) all'automodulazione di alcune funzioni del SNC. ■

Bibliografia

Fabio, R.A., Giannatiempo, S., Antonietti, A., Budden, S., (2009). The role of stereotypes in overselectivity processes in Rett Syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 30, 136–145.

Fabio, R.A. (2009). Costruzione di un quaderno multimediale per la comunicazione nella sindrome di Rett. *Vivi Rett*, 51, 30-31.

Fabio, R.A., Antonietti, A., Marchetti, A.,Castelli, I.. (2009). Attention and communication in Rett syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3, 329–335.

Vignoli, A., **Fabio, R.A.,** La Briola, F., Giannatiempo, S., Antonietti, A, Maggolini, S., Canevini, M.P. (2010). Correlations between neurophysiological, behavioral, and cognitive function in Rett syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 17, 489–496.

Fabio R.A., Giannatiempo S. (2010). Discriminazione di differenti categorie semantiche: uso della tecnologia Eye Tracker nella Sindrome di Rett. *Vivirett*, 12- 19, 54.

Fabio, R.A., Oliva, P., Murdaca, A.M. (2011). Systematic and emotional contents in overselectivity processes in autism. *Research in Autism Spectrum Disorder*, 5, 575 – 583.

Fabio, R.A., Giannatiempo, S., Oliva, P, Murdaca, A.M. (2011). The increase of attention in Rett Syndrome. A pretest-post test research design. *Journal of Developmental and Physical Disability*, 23, 99-111.

Fabio, R.A. (2011). Sindrome di Rett: integrazione nella scuola o nelle strutture “specializzate”? *Vivirett*, 59, 8-10.

Fabio, R.A., Gagliano, A., Siracusano, R., Di Rosa, G., Germanò E., Nicotera, A., Cardile, S., Troise, E., Polimeni, S., Tortorella, G. (2011). Parametri neurofisiologici e neuropsicologici nel potenziamento cognitivo. *Vivirett*, 59, 18-24.

Dialog: i comunicatori di nuova generazione

Rosa Angela Fabio, Samantha Giannatiempo, Paola Puggioni

L'eye-tracker è uno strumento di puntamento oculare che viene impiegato in molti ambiti di studio, dalle scienze cognitive alle ricerche mediche o di marketing e che da pochissimo tempo viene utilizzato anche in casi di disabilità motoria e cognitiva.

Questo strumento è in grado di registrare i movimenti oculari, il tempo, la durata e il numero di fissazioni (quante volte e per quanto tempo l'occhio si sofferma su un oggetto di interesse) ed i movimenti saccadici ovvero rapidi movimenti degli occhi che intercorrono tra ogni fissazione; l'eye-tracker può funzionare sia in maniera attiva, consentendo quindi ai nostri occhi di operare come il mouse del pc, selezionare immagini, dare comandi e scrivere oppure in maniera passiva (il computer coglie e registra la direzione dello sguardo senza fornire alcun feedback).

Tale strumento può rivelarsi quindi un utilissimo ausilio comunicativo oppure essere impiegato anche per poter creare dei percorsi di apprendimento individualizzati. Nel primo caso, grazie ad alcuni software specifici come The Grid, si ha la possibilità di creare tabelle di vario genere e formato che prevedono l'utilizzo di simboli PCS, di immagini o di parole e numeri a seconda delle necessità. Nel secondo caso invece come Équipe Psico-pedagogica di AIRETT abbiamo avuto la possibilità di sperimentare su questi ausili di puntamento oculare il software "Attività di Potenziamento Cognitivo" creato appositamente per le bambine con Sindrome di Rett, grazie ad un progetto finanziato dal MIUR, che consente appunto di impostare dei programmi specifici di apprendimento e di poterne verificare in maniera diretta l'andamento.

Oltre a queste importanti funzioni, grazie alla registrazione dei para-



Nella foto: R.A. Fabio e L. Billeci

metri sopra descritti (durata, tempo e numero di fissazioni) è possibile anche un utilizzo per attività di ricerca volte a dimostrare le capacità cognitive e di comprensione delle bambine con Sindrome di RETT.

L'utilizzo di tale strumento, nell'esperienza fatta attraverso le varie sperimentazioni e i progetti di AIRETT presenta alcuni vantaggi ed alcuni limiti. Tra i vantaggi c'è sicuramente la possibilità di utilizzo per bambine/ragazze che non possono avere accesso a comunicatori che richiedono risposte di tipo motorio; la possibilità di vedere in maniera oggettiva cosa effettivamente le bambine/ragazze stanno guardando dando così sia a loro che a chi le affianca un feedback di tipo diretto ed immediato. Tra i limiti, c'è la necessità di un allenamento costante e mirato per poterne comprendere il funzionamento; l'impossibilità di un utilizzo del tutto autonomo e quindi l'esigenza di una persona formata che affianchi le bambine nell'utilizzo e che possa quindi adoperare al posto loro le funzioni di comando più complesse; la poca trasportabilità e quindi la poca generalizzazione in tutti i contesti di vita (non può andare a sostituire tutti gli ausili comunicativi di tipo cartaceo); la necessità di una calibrazione specifica che, se non effettuata, va ad inficiare l'ac-

curatezza e la precisione dello strumento stesso.

Nei pazienti averbali, però, come la maggior parte delle bambine con Sindrome di Rett, che non utilizzano i più comuni canali comunicativi (linguaggio orale e scrittura) è fondamentale dare l'opportunità di utilizzare diverse forme di comunicazione alternativa e quindi supportare ogni comportamento o strategia che vengano utilizzati intenzionalmente dal soggetto per favorire gli scambi con i diversi partner comunicativi.

L'utilizzo di buone strategie comunicative, che incrementano ma non sostituiscono le possibilità comunicative naturali della persona, non



agevolano solo l'interazione con l'ambiente ma aumentano l'attenzione congiunta e regolano in maniera significativa il comportamento emesso dal soggetto.

Negli ultimi anni per diverse patologie si è reso necessario lo studio di nuovi dispositivi medici che andassero incontro alle esigenze dei pazienti con disabilità verbale per cercare di migliorare la loro intenzionalità comunicativa e favorire la loro interazione con il contesto. È fondamentale, in ogni caso, tenere sempre a mente che ogni ausilio, cartaceo o informatico, non esclude l'altro, anzi ognuno insieme all'altro è di supporto per favorire la comunicazione e gli apprendimenti dell'individuo.

Questo nuovo dispositivo medico che vi presentiamo, il DIALOG 1.0, fa parte delle tecnologie assistive. Si tratta di un comunicatore dinamico pensato per rispondere alle esigenze di comunicazione delle persone con disabilità del linguaggio espressivo

dovuta a deficit cognitivi e/o motori.

Ha la caratteristica, rispetto ai precedenti sistemi, di essere più piccolo, leggero, maneggevole e resistente agli urti. Può essere utilizzato sia su un tavolo, dove può essere poggiato su uno stativo o secondo necessità su un braccio mobile e regolabile, che su carrozzina e letto. È dotato di un pratico sistema di aggancio e sgancio dal suo supporto. È audio potenziato ed al suo interno è presente un programma di sintesi vocale.

È interattivo, nel senso che si può collegare ed aggiornare direttamente dal portale web.

Ma la sua caratteristica principale, che lo distingue da altri sistemi analoghi, è che può essere utilizzato dal soggetto sia in modalità touch screen che tramite sistema eye-tracker o sistema di puntamento oculare.

Il sistema eye-tracker non è altro che un sistema di emulazione del mouse, composto da un sistema

binoculare a raggi infrarossi che cattura lo sguardo del soggetto e la sua direzionalità sullo schermo.

Questo sistema ha, in questo dispositivo, la possibilità di recupero dello sguardo nel caso di movimenti involontari del soggetto ed è calibrabile a livello di sensibilità su ogni bambina.

Altra caratteristica fondamentale è che il DIALOG 1.0 può essere programmato e personalizzato ed in accordo con la casa madre produttrice sarà programmato sulle esigenze individuali di ogni bambina con schede di comunicazione e programmi per l'apprendimento.

L'insieme di tutte queste caratteristiche permettono l'utilizzo di questo comunicatore nei diversi ambienti: casa, terapia, scuola. Nel tempo saranno organizzati, a questo scopo, dei piccoli corsi di istruzione all'uso di DIALOG 1.0 per tutte le figure di riferimento della bambina che ne farà uso (familiari, terapisti, maestre di sostegno, AEC). ■

Sindrome di Rett: l'importanza dell'alimentazione e dell'integrazione per migliorare la qualità della vita

Domenico Tiso, Medico Responsabile Ambulatorio Nutrizione e Benessere - Casa di Cura "Villa Maria", Rimini

Il Pianeta Rett appare come un percorso ad ostacoli. Non provate a superarne più di uno alla volta o vi troverete per terra.

Questa è la frase che mi ha colpito di più leggendo di sindrome di Rett.

Una sindrome che non conoscevo fino a pochi mesi fa. E ciò mi ha convinto ancor di più a pensare seriamente all'alimentazione, alle scelte alimentari, come base imprescindibile da cui partire per affrontare, nel modo più appropriato, molti disturbi tipici della "Sindrome di Rett".

La quotidianità ha un peso importante, soprattutto quando si parla di

scelte alimentari. Basta pensare a quante volte mangiamo in un giorno, in un mese, in un anno. Sono 1.825 -almeno- i momenti dei pasti in un anno, quasi 20.000 per una bambina di 10 anni. Ventimila occasioni per scegliere consapevolmente ciò che mangiamo e beviamo in modo da migliorare la qualità della vita. In 10 anni, potremmo aver mangiato e bevuto circa 7.000 kg di cibi e bevande. Circa 7 tonnellate di alimenti e di liquidi che hanno attraversato l'intestino per essere assorbiti, passare nel sangue e dare nutrimento a tutte le cellule del nostro corpo. Quindi, una domanda è doverosa:

quanto incide la qualità di ciò che introduciamo nel nostro organismo, sul nostro benessere? Certamente la qualità del cibo e delle bevande è indispensabile per la qualità della nostra vita. Se introduciamo qualità, ci ritorna qualità, se prestiamo attenzione solo alla quantità potremmo peccare in qualità e rischiare in mediocrità.

Occorre, quindi, prestare attenzione alla qualità iniziando ad evitare -o ridurre al minimo- i cosiddetti "cibi vuoti": cibi ricchi di calorie fatte di zuccheri, grassi e sale in quantità eccessiva. Altro punto critico, insidioso per la salute, è rappresentato

dalla monotonia della dieta. Mangiare sempre gli stessi alimenti può condurci ad una malnutrizione subclinica che non viene percepita dall'organismo, ma che nel medio-lungo termine comporterà dei rischi per la salute.

E allora, cosa fare per apportare energia, calorie, in caso di perdita di peso? Innanzitutto, sono da escludere i cibi e le bevande vuote, ricchi di calorie ma non di elementi nutritivi. L'energia fine a se stessa, le cosiddette calorie vuote, non fa la differenza, non apporta benefici né al corpo né alla mente. L'energia va ricercata in cibi pieni di nutrienti. Per chiarire il concetto, basti pensare che 100 calorie si possono assumere con cinque cucchiaini di zucchero oppure con una grande mela. Sono sempre 100 calorie ma, capiamo benissimo, che sono calorie di qualità diversa. Quelle della mela, le 100 calorie, sono accompagnate da fibra, da vitamine, da sali minerali, da acqua e tante altre sostanze utili per investire in salute.

Come contrastare, dunque, la perdita di peso nelle bambine con Sindrome di Rett? Non di certo caricando la loro alimentazione di grassi e zuccheri a prescindere, ma scegliendo quei cibi dove le calorie sono accompagnate ai nutrienti, alle sostanze nutritive. Quindi vanno bene le proteine, sia di origine animale che di origine vegetale, vanno bene il miele, il malto di riso, il succo d'agave per dolcificare alimenti e bevande. Tra i vari mieli, un miele particolare è il "miele di melata" che si caratterizza per la presenza di sali minerali in quantità maggiore. Oltre all'impiego per dolcificare gli alimenti a colazione, per esempio, si può aggiungere all'acqua per ottenere una bevanda ricca di sali minerali e che porta contemporaneamente le giuste energie all'organismo: ad esempio 1 o 2 cucchiaini di "miele di melata" diluiti in mezzo litro d'acqua da bere durante la giornata. Il "miele di melata" regola il tono nervoso, migliora la capacità di lavoro intellettuale, può stimolare l'appetito, può regolare il ciclo mestruale e mantenere in salute la flora batterica intestinale indispensabile

per contrastare la stipsi e migliorare le difese immunitarie. Sempre parlando di energia, associata ad elementi nutritivi, è da citare la pappa reale. Si consiglia l'assunzione di circa 250-500 mg al giorno di pappa reale, per almeno un mese, preferibilmente al mattino e a digiuno. I 30 giorni consecutivi, dedicati alla somministrazione di pappa reale, possono essere ripetuti per due o tre volte all'anno, magari nei cambi di stagione.

La pappa reale va conservata in frigo, meglio nello scomparto dedicato alla frutta e alla verdura. Inoltre, è bene conservarla in recipienti di vetro scuro ben chiusi per evitare che la luce ne alteri le caratteristiche peculiari.

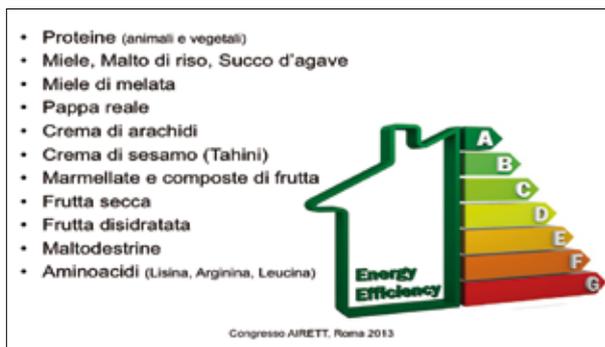
A proposito di cibi energetici e nutrienti, un pensiero va a due esempi interessanti che non sono sempre presenti nelle nostre dispense. Pensiamo alla crema di arachidi -non il burro di arachidi- e alla crema di sesamo detta anche tahin, preferendo quelli di origine biologica. Il tahin, ad esempio, contiene una buona quantità di acidi grassi polinsaturi, tra cui omega 3 e omega 6, di sali minerali come il magnesio, lo zinco e un'elevata quantità di calcio utile alla salute delle ossa e dei denti. Entrambe queste creme, possono essere utilizzate spalmandole sul pane assieme alla marmellata, in occasione della colazione o durante gli spuntini. A proposito di marmellata, è meglio scegliere quelle marmellate che non contengono troppo zucchero e poca frutta. Viceversa, sono da selezionare le marmellate contenenti molta frutta e pochi zuccheri e soprattutto le marmellate che non contengono conservanti, coloranti, aromatizzanti e pectine aggiunte. Da ricordare anche le composte di frutta che si distinguono dalle marmellate per il maggior contenuto di frutta e il minor quantitativo di zucchero aggiunto. Un altro alimento importante,

spesso dimenticato nella quotidianità, è la frutta secca: mandorle, noci, nocciole, pistacchi, anacardi. Si tratta di cibi ricchi di minerali, fibra, energia, oli vegetali di buona qualità. Ricordiamo anche la frutta disidratata: ad esempio, le mele essiccate, i fichi essiccati, le albicocche e le pesche disidratate, le banane, l'ananas e il mango disidratati. Sia la frutta secca che quella disidratata, rappresentano un'ottima scelta in occasione degli spuntini e della colazione, da aggiungere anche ai frullati, per apportare energia e nutrienti di qualità.

Inoltre, si prestano in maniera eccellente a coprire i cosiddetti fuori pasto o a sostituire i pasti veloci quando non c'è tempo per fermarsi e mettersi a tavola. Ad esempio, in occasioni di viaggi, trasferte o in situazioni che possono condizionare il salto del pasto.

La stipsi.

Per contrastare la stipsi dobbiamo tener conto di alcune situazioni insidiose. Tra queste citiamo: la sedentarietà, la dieta monotona o poco variegata, l'assunzione di cibi troppo raffinati che comporta una ridotta o nulla assunzione di fibra, l'impiego di farmaci antiepilettici, la ridotta introduzione di liquidi. Per contrastare la stipsi, quindi, è importante idratare l'organismo, bere frequentemente durante la giornata prestando attenzione al ridotto senso della sete che troppo spesso si presenta nelle bambine Rett. L'acqua e i liquidi non devono essere per forza bevuti possono essere anche mangiati. Talvolta, può capitare che la bambina abbia maggiore difficoltà a bere che a mangiare. In



questi casi ci vengono incontro la frutta e la verdura fresca e di stagione, anche sotto forma di frullati e centrifugati. Si tratta in entrambi i casi di alimenti ricchissimi di acqua. Non solo, sia la frutta che la verdura fresca di stagione sono ricchissime di sali minerali, di vitamine e di fibra che aiuta ulteriormente l'intestino. Quindi, l'idratazione è un punto fondamentale per contrastare la stitichezza. Ma non basta. Altro punto importante è rappresentato dall'attività fisica. Chi è sedentario ha maggiori difficoltà di evacuare. L'intestino diventa pigro contemporaneamente alla pigrizia dell'intero organismo. Ecco dunque l'importanza del movimento per quanto sia possibile, e da considerare caso per caso. La stipsi è figlia anche di un'alimentazione monotona fatta di cibi troppo raffinati, di cibi a lunga conservazione, di cibi industriali. È opportuno, dunque, eliminare o ridurre ai minimi termini il consumo di questi cibi per dare maggiore spazio agli alimenti integrali. Pane integrale, paste e risi integrali, legumi, prugne intere o in succo, frutta secca, frutta disidratata. Tutti questi alimenti sono ricchi di fibra e la fibra è utile per aumentare la quantità e la grandezza del bolo alimentare e quindi lo stimolo della peristalsi intestinale. Tutti i cibi che apportano fibra, aumentano la velocità di transito delle feci e ne stimolano l'evacuazione con regolarità. Se ci sono problemi di meteorismo intestinale, pancia gonfia, meglio mangiare legumi ben cotti. Sugeriamo di cuocere i legumi insieme con foglie di alloro o semi di finocchio oppure alga kombu che riducono la formazione di gas intestinali.

Un ulteriore aiuto, per contrastare la stipsi, può essere apportato dai massaggi addominali. Si tratta di massaggi che devono essere praticati in senso orario partendo dall'intestino cieco -in altre parole dalla fossa iliaca destra- e poi seguendo il movimento delle lancette dell'orologio -in senso orario- si arriva alla fossa iliaca sinistra. Questo tipo di massaggi può essere ripetuto dolcemente più volte durante la giornata. Un altro aiuto in caso di stipsi, può

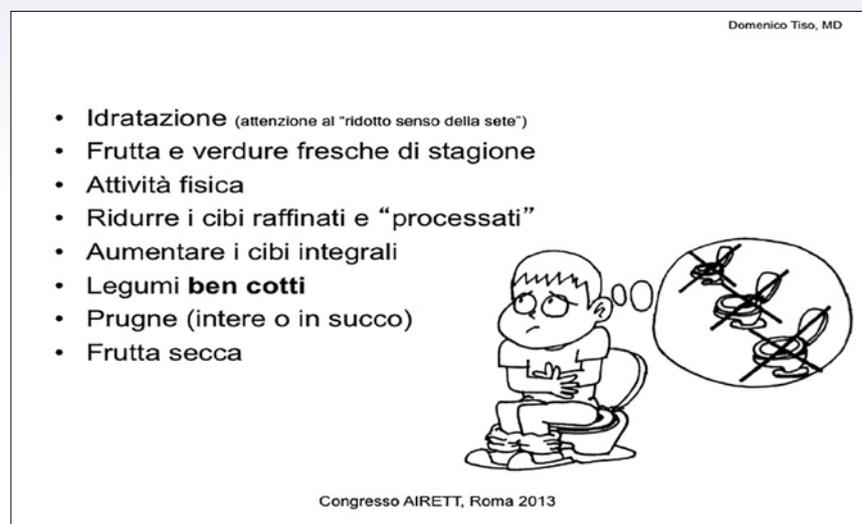
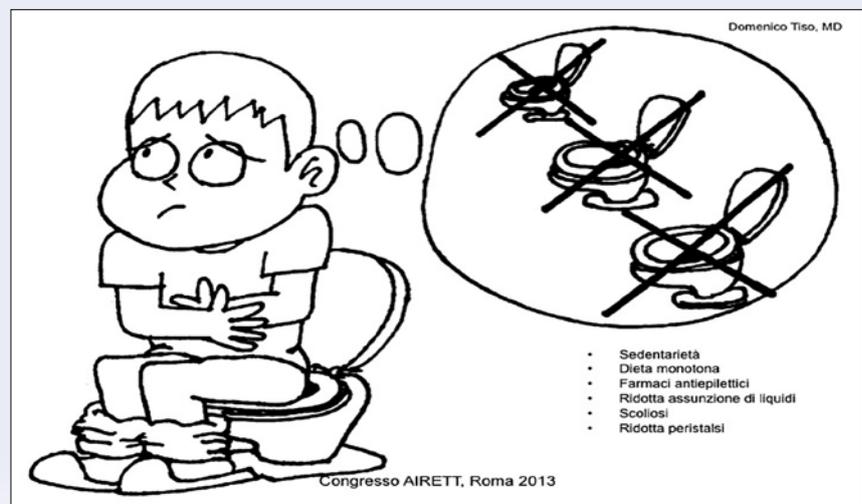
essere dato dall'assunzione di probiotici. I probiotici sono utili alla salute della flora intestinale. Avere una flora intestinale in salute, significa avere un intestino in salute. Quindi un intestino meno pigro, più reattivo, con maggiori difese immunitarie. I probiotici possono essere assunti sia lontano dai pasti che in coincidenza di essi, ad esempio prima di colazione. Possono essere commercializzati in capsule o in bustine da diluire in acqua, succo di frutta, latte, alimenti liquidi non troppo caldi (minestre, creme di verdure, semolino...).

Infine, veniamo ai lassativi: quali, quando, per quanto tempo? I lassativi si possono suddividere in due grandi classi: i lassativi emollienti e i lassativi osmotici. Per quanto riguarda i lassativi emollienti, essi sono rappresentati in particolare

dalla glicerina e dalla vaselina. Non bisogna esagerare nell'uso dei lassativi emollienti perché possono ridurre l'assorbimento della vitamina D e degli acidi grassi omega 3. I lassativi osmotici sono rappresentati, in particolare, dal lattulosio e dal macrogol. Anche in questo caso, non bisogna esagerare perché i lassativi osmotici possono aumentare le perdite di sali minerali con le feci. L'uso dei lassativi, quindi, deve essere riservato ai casi estremi, per un tempo limitato e prestando attenzione agli effetti collaterali. Meglio, sotto controllo medico.

Reflusso gastroesofageo.

Vediamo quali sono le situazioni che possono aumentare il reflusso: l'assunzione di bibite gassate e/o zuccherate, l'assunzione di bibite contenenti caffeina e teina, l'ecces-



sivo consumo di zucchero bianco, di succhi di frutta industriali, di alimenti eccessivamente raffinati e un eccessivo consumo di alimenti conservati. Cosa può ridurre il reflusso: l'assunzione di acqua, di tisane, di infusi di erbe, di tè bancha, di frullati e centrifugati di frutta e verdura, il consumo di frutta fresca di stagione, di verdure fresche di stagione. Anche il consumo di alimenti integrali può aiutare a combattere il reflusso gastroesofageo. In caso di reflusso, se vogliamo utilizzare dei dolcificanti, diamo preferenza al miele, al succo d'agave e al malto di riso. Evitiamo, invece, il consumo dello zucchero bianco.

Come combattere l'infiammazione?

Attraverso l'uso di sostanze naturali con proprietà antinfiammatorie ben documentate. Tra queste emergono, per documentazione e letteratura pubblicata, la curcumina e gli acidi grassi omega 3. La curcumina, oltre all'azione antiinfiammatoria, presenta anche un'attività neuroprotettiva rivolta sia al sistema nervoso centrale che al sistema nervoso periferico. Gli acidi grassi omega 3, invece, oltre all'attività antiinfiammatoria posseggono una spiccata attività antiossidante utile per combattere un'eccessiva produzione di radicali liberi deleteri per la salute delle cellule. Gli omega 3 combattono efficacemente il cosiddetto stress ossidativo che si ripercuote, se non contrastato efficacemente, sia sulle membrane cellulari che sul DNA, con danni spesso irreversibili.

In conclusione, possiamo ribadire che un corretto approccio quotidiano all'alimentazione può essere di grande aiuto al benessere e alla qualità di vita dei soggetti affetti da sindrome di Rett. La maggior consapevolezza delle scelte quotidiane, da parte di chi si prende cura delle "Persone Rett", viene prima di tutto. ■

Domenico Tiso, MD

• **Massaggi addominali** **STIPSI**



Congresso AIRETT, Roma 2013

Domenico Tiso, MD

Lassativi: quali, quando, per quanto tempo?

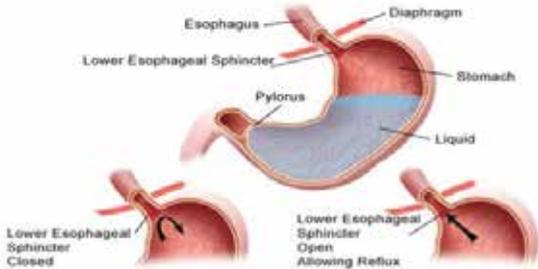
- **Lassativi emollienti** (non esagerare perché possono ridurre l'assorbimento della vit.D degli acidi grassi omega 3)
 - glicerina
 - vaselina
- **Lassativi osmotici** (non esagerare perché possono aumentare le perdite di sali minerali)
 - lattulosio
 - macrogol



Congresso AIRETT, Roma 2013

Domenico Tiso, MD

Gastroesophageal Reflux



<p>Bibite zuccherate e/o gassate</p> <p>Bibite con caffeina e teina</p> <p>Zucchero bianco</p> <p>Succhi di frutta industriali</p> <p>Alimenti raffinati</p> <p>Alimenti conservati</p>	<p>Acqua, tisane, infusi</p> <p>Tè bancha, succo d' aloe</p> <p>Miele, succo d' agave, malto</p> <p>Spremute e centrifugati</p> <p>Alimenti integrali</p> <p>Frutta e verdura fresca</p>
---	--

Congresso AIRETT, Roma 2013

Motricità globale e manuale: elementi per un razionale dell'intervento riabilitativo

Marina Rodocanachi - Istituto Don Carlo Gnocchi, Milano



PREMESSE:

Nel guardare alcune foto di bambine affette da Sindrome di Rett intente a svolgere, guidate dai terapisti o

dalle famiglie, attività coinvolgenti e piacevoli, viene da chiedersi in che cosa il movimento si differenzi così grandemente dalla motricità delle loro coetanee. (fig. 1 e 2)

Fig. 1



Fig. 2



Sappiamo invece quanto motricità manuale e globale siano profondamente alterate e impediscano, di fatto, l'organizzazione di una motricità funzionale al conseguimento di autonomia con un impatto gravemente invalidante sulla qualità della vita.

Il movimento nella Sindrome di Rett è caratterizzato da un grave disturbo dell'organizzazione posturo-

motoria con difficoltà nell'avvio delle azioni motorie, dalla presenza di «**Stereotipie**» o **movimenti involontari in patterns ripetitivi che impediscono** l'azione manuale, da aprassia. (Tabella 1)

Vengono pertanto spontanei alcuni quesiti: quali sono le relazioni tra gli aspetti motori deficitari? ci sono altri aspetti del danno motorio che ci sfuggono e che vanno approfonditi? Qual è il razionale per un intervento riabilitativo?

IL PROGETTO BIENNALE PRESSO L'ISTITUTO DON CALABRIA: OBIETTIVI E METODOLOGIA

Vengono riportati alcuni dei risultati emersi dal progetto «**Approccio riabilitativo integrato e miglioramento della qualità di vita nella sindrome di Rett**» avviato nel 2010 presso l'Istituto Don Calabria di Milano tramite la Fondazione Pierfran-

co e Luisa Mariani per la Neurologia Infantile (*Bando regionale di assistenza per migliorare la qualità di vita dei bambini con disturbi neurologici e delle loro famiglie attraverso interventi sociosanitari*) e conclusosi nel gennaio 2013.

Il modello di riferimento, nella stesura e nella realizzazione del progetto, è stato quello del National Evaluation team di Israele ed in particolare di Lotan Meir, che ha portato avanti e diffuso non soltanto un approccio metodologico molto profondo e corretto al disturbo del movimento, ma che è partito, nel suo lavoro, da un attento ed umile ascolto delle bambine e delle loro famiglie, come possiamo vedere nelle due foto che lo ritraggono in tutta la sua altezza assieme alla moglie ed alle due terapisti italiane che si sono formate da lui ed inginocchiato ai piedi di una bimba intento a cogliere l'interazio-

Tabella 1

Principali caratteristiche del disturbo del movimento nella Sindrome di Rett	
✓ non acquisizione/regressione di tappe motorie	✓ difficoltà nel controllo antigravitario
✓ difficoltà nei passaggi posturali	✓ difficoltà nella programmazione/esecuzione di gesti semplici e complessi (aprassia)
✓ non acquisizione/ perdita del cammino	✓ stereotipie e perdita dell'uso delle mani
✓ cammino poco funzionale, allargamento base di appoggio	✓ disturbi muscoloscheletrici
✓ disturbo del tono muscolare (ipotonia iniziale, spasticità distale, distonie, evoluzione plastica)	✓ disturbo sistema nervoso autonomo
	✓ disturbo dispercettivo

ne e ad entrare in relazione con lei. (Fig. 3 e 4).

Fig. 3



Fig. 4



L'obiettivo di base del progetto svolto è stato quello di migliorare la comprensione della sindrome e dei bisogni delle famiglie nelle diverse fasce di età e nei differenti contesti riabilitativi per poter dare risposte riabilitative più mirate (tramite raccolta di dati ed osservazioni, riflessioni ed analisi delle criticità).

Nel corso delle valutazioni effettuate abbiamo tenuto conto dei seguenti parametri:

- valutazione clinica degli aspetti legati al movimento (neurologica, posturale, chinesologica),
- valutazione Ausili,
- osservazione riabilitativa in acqua,
- valutazione di Comunicazione e Apprendimento,
- osservazione di musicoterapia,
- colloquio psicologico,
- trattamento riabilitativo in corso
- sintesi di restituzione per famiglia ed operatori presenti.

Abbiamo inoltre incluso nel progetto un percorso di formazione degli operatori ed abbiamo raccolto molti dati sui quali riflettere con l'obiettivo di poter impostare delle linee di ricerca clinica futura.

Importanti sono state le collaborazioni costanti nel corso del progetto con il dott. Isaias (Progetto di

studio dell'analisi cammino: Laboratorio LAMB dell'Istituto di Fisiologia Umana - Fondazione Mariani) e con i colleghi dell'Ospedale S. Paolo di Milano (M.P. Canevini - A. Vignoli - F. Labriola - R. Giacchero) che sono stati di costante supporto.

Per gli aspetti legati alla valutazione del movimento siamo partiti da alcuni strumenti di valutazione già noti ed abbiamo introdotto una valutazione clinica degli aspetti del movimento globale definendo una bozza di scala motoria ed una griglia di valutazione degli aspetti muscolo-scheletrici con la finalità di approfondire lo studio del movimento per individuare gli aspetti più rilevanti ai fini dell'intervento riabilitativo.

STRUMENTI DI VALUTAZIONE DEL MOVIMENTO UTILIZZATI:

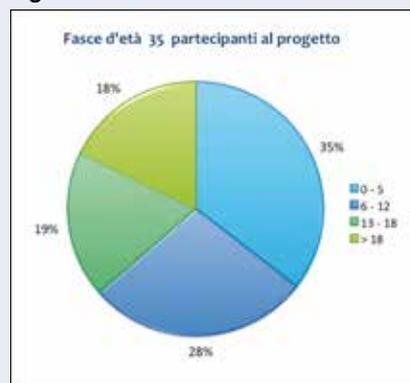
- **Aspetti generali:** Scala R.A.R.S. (Rett Assessment Rating Scale - Fabio).
- **Aspetti motori:** definizione e sperimentazione di una nuova Scala motoria (Rodocanachi - Isaias) e di una griglia di rilevazione anomalie posturali e deformità (a partire dai lavori di Cass et al. "Findings from a multidisciplinary clinical case series of females with Rett Syndrome" - Dev. Med. And Child Neurol. 2003 e di Downs JA et al. "Gross Motor Profile in Rett Syndrome" Neuropediatrics 2008).
- **Aspetti muscolo-scheletrici:** con registrazione su un'apposita griglia delle asimmetrie posturali (protrazione/elevazione spalle- asimmetria pelvica laterale e anteroposteriore - carico eretto e seduto) e delle deformità (gravità scoliosi - cifosi -deformità articolari).
- **Stereotipie e manualità:** con utilizzo di una scala di gravità già descritta in letteratura (Downs e coll." Use of purposeful and function as a marker of clinical severity in Rett syndrome)" Dev. Med. Child Neurol. 2010).
- **Scheda di valutazione degli ausili in uso**
- **Scheda di osservazione movimento e posture in acqua**

- **Scheda di osservazione di Musicoterapia.**
- **Valutazione Comunicazione e apprendimento.**
- **Questionario PSI (Parental Stress Index).**
- **Questionario sulla percezione delle cure riabilitative (MPOC 20).**

IL PROGETTO BIENNALE PRESSO L'ISTITUTO DON CALABRIA: RISULTATI

Hanno partecipato al progetto, che prevedeva tre valutazioni globali a distanza di 6/8 mesi nel corso dei due anni, 35 bambine/giovani adulte suddivise per fasce di età. (Fig. 5)

Fig. 5



L'analisi delle anomalie posturali e delle deformità, la cui scheda di rilevazione è stata approntata nel corso del progetto e proposta alla terza valutazione sulle 30 bambine che hanno completato le valutazioni previste, evidenzia un aumento delle deformità con l'aumentare dell'età, mentre la componente legata alle asimmetrie posturali pare essere già presente fin dalla prima fascia di età, entro i 5 anni, ma non sembra aumentare sensibilmente nel corso della crescita. (tabella 2)

La nuova scala motoria, che è stata approntata nel corso del progetto, è stata somministrata all'ultima valutazione sulle stesse 30 bambine. Per questa scala sono previste due modalità di somministrazione: un **PUNTEGGIO ANAMNESTICO** con gli items spiegati con istruzioni scritte e con la scala compilata a casa dalle famiglie ed un **PUN-**

TEGGIO IN VISITA. Nella scala sono stati inclusi items che riguardano **condizioni motorie statiche:** seduta- stazione eretta e **condizioni motorie dinamiche:** passaggi posturali - cammino – corsa.

L'andamento del punteggio, suddiviso per fasce di età, rileva che le due fasce con punteggio più alto risultano la prima fascia, fino a 5 anni e l'età adulta > 18 anni. (Tabella 3)

La Scala di rilevazione delle abilità manuali infine, testata sulla popolazione australiana da Downs e coll. (Fig. 6) tramite protocollo di videoregistrazione e questionario, nel nostro progetto è stata utilizzata proponendo alle famiglie un questionario di rilevazione delle abilità manuali e richiedendo una videoregistrazione a casa (con indicazioni scritte per la registrazione). Il video è stato riportato al follow up, il punteggio è stato attribuito tenendo conto del questionario, del video e dell'osservazione clinica con videoregistrazione in sede di controllo clinico.

Nella somministrazione della scala delle abilità manuali abbiamo riscontrato alcune difficoltà come:

- differenze talvolta anche di due punti tra le due mani;
- miglioramento della mano più abile per blocco della mano meno abile;
- non vengono registrate le abilità prassiche;
- non viene specificata l'esistenza di abilità bimanuali e non viene rilevata la differenza di competenze tra le due mani, che molto spesso abbiamo invece evidenziato nella nostra casistica.

Nelle valutazioni fatte nel corso del progetto emergono dati non correlabili all'età e piuttosto discrepanti (Tabella 4), indicativi di una caratteristica individuale e persistente nel tempo delle abilità manuali. Le osservazioni dei video e cliniche ci hanno tuttavia consentito di cogliere alcuni aspetti interessanti e meritevoli di un approfondimento anche in relazione alle possibili implicazioni riabilitative.

Tabella 2

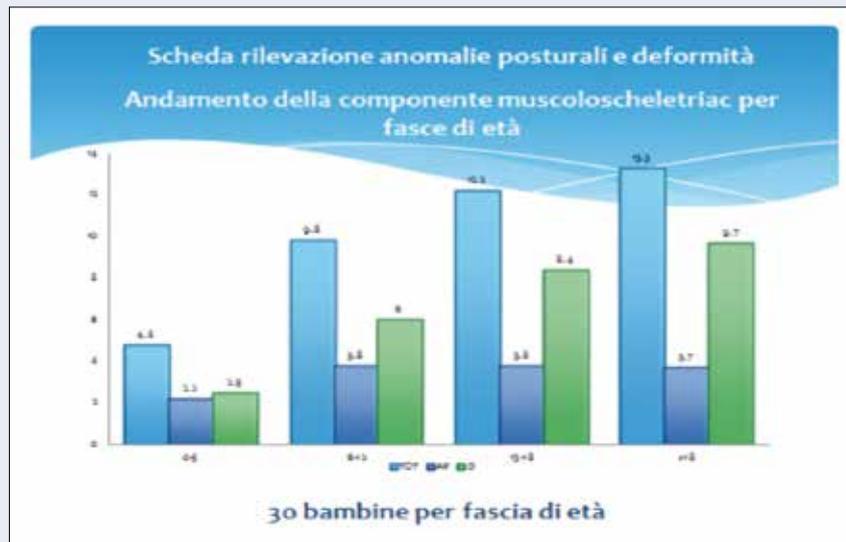


Tabella 3

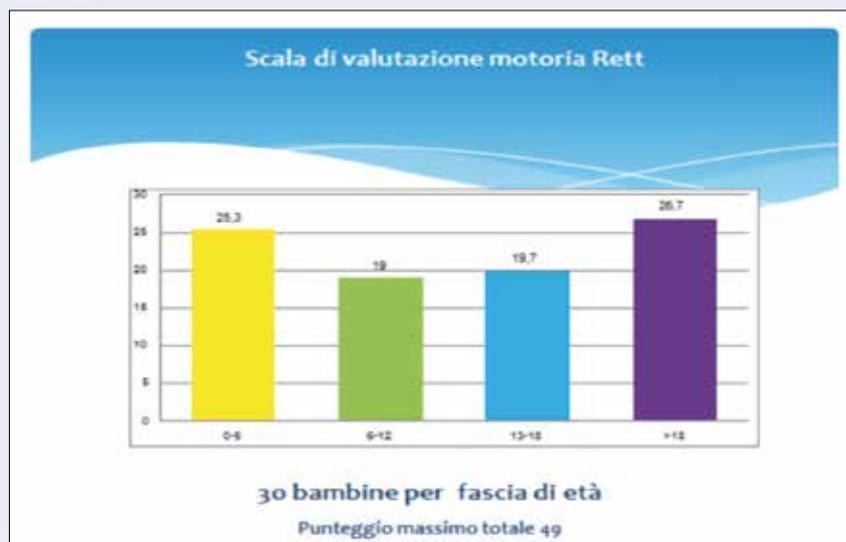
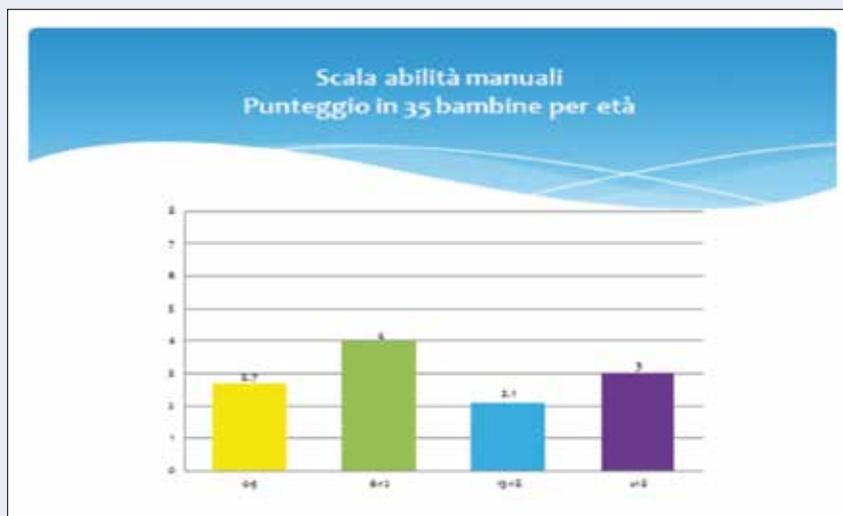


Fig. 6
Scala abilità manuale nella Sindrome di Rett (Downs e coll., 2010)

Nessuna funzionalità manuale	1
Trattiene almeno un oggetto grande (tazza, cucchiaio, piccola palla o giocattolo) >2 sec	2
Afferra con assistenza ma è capace di sollevare e trattenerne almeno 1 oggetto grande > 2 sec.	3
E' capace di afferrare, sollevare e trattenerne almeno 1 oggetto grande >2 sec.	4
Afferra, solleva e trattiene almeno 1 oggetto grande >2 sec e usa una presa a rastrello per afferrare, sollevare e trattenerne un oggetto piccolo (caramella, piccolo pezzo di pane)	5
Afferra, solleva e trattiene almeno 1 oggetto grande >2 sec e usa il lato radiale della mano per prendere, sollevare e trattenerne un oggetto grande. Può utilizzare presa a forbice, pinza inferiore o superiore	6
Abilità del livello 6 e capace di trasferire un oggetto da una mano all'altra. Non si osserva un preadattamento della mano	7
Abilità del livello 7 e, quando la mano si avvicina all'oggetto, orientamento della mano e riconoscimento della forma che si adatta approssimativamente alla posizione e forma dell'oggetto	8

In una bambina con un livello di funzionalità di 8 (punteggio massimo previsto dalla scala) era infatti evidente un'assenza di coordinazione oculo-manuale e la funzionalità manuale non veniva utilizzata in nessun compito funzionale. In un'altra bambina, con funzionalità a livello 1 o 2 e presenza di stereotipie continue, il livello funzionale passava a 8 se veniva bloccata una delle due mani interrompendo le stereotipie e la bambina acquisiva un livello 7 di funzionamento riuscendo a prendere con prensione digito-palmare un cioccolatino ed a portarlo alla bocca.

Tabella 4



CONCLUSIONI:

Lo studio del movimento manuale e globale nella Sindrome di Rett non consente a tutt'oggi di comprendere con chiarezza i meccanismi fisiopatologici sottostanti al grave disturbo motorio e manuale. Non sono inoltre chiare le relazioni tra movimento, vincoli muscolo-scheletrici, postura e alterazione del tono muscolare. L'evoluzione naturale del movimento è stata descritta nelle varie fasi della sindrome, ma ad oggi non esistono lavori in letteratura che mettano in relazione l'intervento riabilitativo con l'evoluzione naturale. La genetica correla alcune anomalie (per esempio la gravità della scoliosi) con alcune mutazioni, ma non sono chiare né scontate le relazioni tra scoliosi e perdita delle abilità motorie. Le indicazioni riabilitative sono pertanto quasi sempre aspecifiche e legate alla valutazione funzionale e clinica della singola bambina ed all'evoluzione individuale ed i risultati non sono chiaramente misurabili. Per poter dare maggior significato ed evidenza scientifica all'intervento riabilitativo occorrono strumenti di valutazione più specifici e lo studio di una scala motoria ad hoc ci è sembrata una strategia utile per poter proporre indicazioni individuali più mirate e per misurarne l'efficacia sia nella singola bambina, che nella popolazione generale e per approfondire

le relazioni tra movimento e vincoli muscol-scheletrici.

Le osservazioni effettuate nel corso del progetto ci permettono tuttavia di proporre alcuni spunti per rendere più razionale l'intervento riabilitativo.

- Un apprendimento motorio sembra possibile, ma deve essere supportato da un'integrazione visiva, tattile e percettiva; spesso le bambine hanno serie difficoltà nel dirigere lo sguardo verso un target motorio, a volte apprendono a scavalcare un ostacolo soltanto dopo averlo sentito percettivamente con i piedi ed averne memorizzato la posizione. L'integrazione pluri-sensoriale è pertanto un concetto da tener presente in ogni intervento riabilitativo.
- E' presente un'aprassia sia nel gesto manuale che nel movimento globale, ma sembrano anche molto rilevanti la difficoltà ad avviare un atto motorio e questo è evidente soprattutto nell'avvio del passo.
- Le stereotipie sono assimilabili a dei patterns motori involontari e ripetitivi che le bambine non riescono a bloccare e dai quali appaiono dominate. Generalmente una delle due mani è più attiva nella prensione e l'altra nella stereotipia. Una mano spesso si attiva se viene inibita la mano

controlaterale. L'uso della bimanualità è praticamente assente.

Ci sembra pertanto importante l'utilizzo di strumenti valutativi che stabiliscano le variazioni della motricità in modo standardizzato, ponendole in relazione con le anomalie posturali e muscolo-scheletriche e di strumenti di misurazione dell'attività manuale in grado di cogliere in modo più dettagliato anche i meccanismi che potrebbero facilitare o ostacolare l'acquisizione di competenze funzionali.

A tal fine la scala motoria, studiata ed applicata nel corso del progetto su un piccolo numero di bambine, è attualmente in fase di revisione con applicazione clinica su un nuovo campione di bambine, per definire l'appropriatezza degli items inclusi e la chiarezza delle istruzioni redatte per la forma anamnestica. Stiamo inoltre pensando di approfondire e proporre alcuni items integrativi della scala di funzionalità manuale. Abbiamo chiesto ad Airett, appena sarà redatta la versione definitiva della scala motoria, di inviarla a tutte le famiglie per poterla validare statisticamente su un campione più ampio. Questo consentirà di utilizzare uno strumento condiviso e razionale per monitorare lo sviluppo motorio nel corso della crescita e per valutare l'efficacia dell'intervento riabilitativo. ■

Empowerment delle famiglie

Edvige Veneselli - UO e Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini, Genova



Il movimento culturale che ha per obiettivo l'empowerment delle famiglie si propone di valorizzare e facilitare

l'utilizzo da parte dei genitori stessi delle risorse necessarie per riconoscere i bisogni e per mettere in atto i cambiamenti.

Si basa su di un legame di partnership tra famiglia ed operatori, in cui si stabilisce un rapporto di collaborazione paritetica.

Varie condizioni ne hanno costituito le premesse: la nascita dei movimenti per diritti umani e in particolare delle persone disabili; la maggiore attenzione posta sui bambini e sulla difesa dei loro bisogni; lo sviluppo di modelli teorici che concernono il sistema familiare dei soggetti disabili, ne studiano lo stress, l'adattamento alla presenza del disabile ed il suo funzionamento conseguente e permettono una quantificazione di quanto osservabile. Inoltre un cambiamento fondamentale è avvenuto con il passaggio da una visione centrata sulla patogenesi delle malattie, sui deficit e sulle menomazioni ad un approccio mirato al "funzionamento" dell'individuo inserito nel proprio ambiente (come è attestato dal superamento dell'ICIDH e l'adozione dell'ICF). Infine la diffusione del convincimento che la qualità della vita del bambino e della sua famiglia sia da considerarsi prioritaria nell'ambito degli obiettivi della cura.

In questo contesto, si intende focalizzare l'attenzione su Family Centered Care (FCC), per il suo particolare rilievo.

Negli anni '60, negli USA, Peter

Rosenbaum fonda l'Association for the Care of Children's Health (ACCH), con l'obiettivo di promuovere la filosofia dell'approccio di cura centrato sulla famiglia, definito per l'appunto Family-Centered Care (FCC).

Da allora l'AACH si è progressivamente sviluppata e oggi è presente in oltre 250 ospedali e strutture sanitarie, è attuata da oltre 3000 professionisti della riabilitazione ed è sostenuta da numerosi familiari ed estimatori.

I presupposti di base dell'intervento FCC riconoscono che: i genitori conoscono i loro bambini meglio di chiunque altro e vogliono il meglio per i loro figli, ogni famiglia è diversa e unica, lo sviluppo ottimale del bambino avviene all'interno di un contesto di supporto da parte della famiglia e della comunità.

Sono principi guida:

- ogni famiglia dovrebbe poter contribuire al processo decisionale riguardante le caratteristiche del progetto di cura fornito dai servizi;
- i genitori dovrebbero avere la responsabilità definitiva sul progetto di cura dei propri figli;
- ogni famiglia e ogni membro della famiglia dovrebbe essere considerato con particolare attenzione;
- i bisogni di tutti i membri della famiglia dovrebbero essere tenuti in considerazione;
- il coinvolgimento di tutti i membri della famiglia dovrebbe essere supportato e incoraggiato.

L'approccio del modello FCC si differenzia da quello tradizionale, in quanto in esso i medici ed i terapisti pongono in primo piano la centralità della famiglia e la ricerca della collaborazione paritaria e del-

la continua condivisione con essa, superando così la centralità dell'operatore sanitario, il suo decidere e comunicare in modo direttivo, da "esperto". Si focalizza sulle risorse e sulle competenze, anziché sui problemi e sulle criticità conseguenti. Tende alla promozione dell'autonomia delle famiglie, evitando posizioni di dipendenza dall'operatore.

Le modalità di lavoro si realizzano attraverso i seguenti "comportamenti chiave":

- informare, consigliare, incoraggiare scelte informate, responsabilizzare;
- ascoltare e supportare le famiglie;
- credere e dare fiducia ai genitori;
- facilitare l'identificazione dei bisogni in tema di cura, sviluppo, miglioramento, formazione;
- facilitare l'identificazione delle forze e risorse;
- considerare bisogni psicologici di tutti i membri della famiglia, con particolare attenzione ai fratelli;
- incoraggiare la partecipazione di tutti i membri della famiglia;
- rispettare valori, desideri e priorità delle famiglie, le diversità razziali, etniche, culturali e socio-economiche;
- costruire sulle forze esistenti della famiglia e del bambino;
- incoraggiare l'uso del supporto della comunità: famiglia-con-famiglia, supporti e risorse comunitarie;
- fornire servizi accessibili, con minor burocrazia, individualizzati, flessibili ai bisogni.

Nelle famiglie seguite con FCC, si rileva una riduzione dello stress del bambino e dei genitori, che si correla con la loro percezione dei Servizi e con il gradimento delle strutture adottanti tale modalità di erogazione delle cure.

Nei gruppi di lavoro, nei professionisti si stabilisce una diversa percezione del peso della disabilità, si formano sentimenti più positivi relativamente al proprio lavoro e sorgono un minor numero di cause legali per calo di malpractice.

Le prassi operative del modello FCC consistono in impiego di:

- una *griglia* per trasformare una "coerenza concettuale" in una "coerenza agita" che possa orientare ogni singolo operatore;
- organizzata in 4 macroaree, con le parole che definiscono le prassi, le buone pratiche che le caratterizzano, gli strumenti possibili ed i comportamenti attuabili, le criticità riscontrabili, nell'ottica di sviluppare un miglioramento;
- inserita in una proposta operativa con due indicatori significativi per ogni macroarea, mirati all'avanzamento qualitativo dell'"agire" nella presa in carico del bambino e della famiglia.

La prima macroarea considera l'invio, l'accoglienza e l'osservazione. Sottolinea la rilevanza di riservare un adeguato spazio fisico per "l'accoglienza", "la visita", "il colloquio", "il trattamento" e uno specifico spazio mentale per il bambino e la sua famiglia, riservato all'ascolto dei loro bisogni ed al rispetto dei loro propri stili di vita.

La seconda macroarea stigmatizza che il processo riabilitativo si basa sulla conoscenza diretta degli ambienti di vita del bambino, per la corretta individuazione degli ausili atti allo sviluppo e al sostegno delle sue autonomie, e su proposte riabilitative aderenti alla realtà e quindi attuabili. Definisce gli strumenti valutativi delle funzioni adattive e della percezione delle cure, per misurare il cambiamento, gli obiettivi e le modalità di presa in carico.

La terza macroarea si focalizza sulla costruzione degli interventi di

rete, ricorrendo ad idonei strumenti di condivisione con le comunità infantili, la scuola, i servizi socio-sanitari pubblici e privati coinvolti nel progetto riabilitativo, nel rispetto reciproco delle competenze e degli obiettivi.

La quarta macroarea infine è dedicata agli interventi di formazione, informazione, comunicazione e ricerca.

Rispetto ai requisiti dell'operatore e della struttura, nell'intervento FCC il Progetto Formativo di Struttura prevede un significativo coinvolgimento delle famiglie e, per l'operatore la consapevolezza dell'identità professionale, del suo ruolo e della sua funzione, accanto a buone competenze comunicative. L'operatore in particolare deve possedere anche requisiti mentali: la disponibilità all'interazione, il riconoscimento delle competenze di altri, l'attenzione ai bisogni di tutti i familiari; l'empowerment dei genitori; l'incremento di qualità dell'integrazione nel team (dato correlato con l'outcome).

Costruire e dotarsi di strumenti informativi sulle attività svolte e per la percezione da parte delle famiglie favorisce infatti il lavoro con il bambino, il raggiungimento del suo benessere, la riduzione dello stress dei genitori e una maggiore soddisfazione da parte dei professionisti.

Tabella - Modello FCC e prassi operative

- nell'accoglienza e nel primo periodo di osservazione, la compilazione di una *scheda di segnalazione* e l'accordo con la famiglia con un *contratto terapeutico esplicitato*
- nel processo riabilitativo, l'uso di *questionari sulla percezione delle cure e della partecipazione* e la *condivisione della scelta degli ausili*
- negli interventi di rete, l'*utilizzo del modello ICF* come linguaggio comune e la *definizione del case manager*
- per formazione, informazione, comunicazione, ricerca, *discussione di casi clinici ed informazione delle famiglie sul piano formativo della struttura.*

In sintesi, nel modello FCC:

- i genitori sono risorse fondamentali nella vita del bambino;
- il processo riabilitativo deve essere basato sulla cooperazione tra famiglie e professionisti, piuttosto che sull'autorità di questi ultimi;
- i professionisti hanno un ruolo di sostegno alle responsabilità dei familiari;
- per essere efficaci, i servizi e le strutture sociali devono basarsi sui valori, le preferenze, le priorità e le esigenze della famiglia. ■



Un momento del Convegno

La somministrazione di MeCP2 per via sistemica ripristina i deficit cellulari e comportamentali in modelli murini femminili per la RTT

Saurabh K. Garg^{1,2*}, Daniel T. Lioy^{1,2†}, He'le'ne Cheval^{3†}, James C. McGann^{1,2}, John M. Bissonnette^{4,5}, Matthew J. Murtha⁷, Kevin D. Foust⁶, Brian K. Kaspar⁷, Adrian Bird³ and Gail Mandel^{1,2}

¹Vollum Institute and ²Howard Hughes Medical Institute, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon 97239, ³Wellcome Trust Centre for Cell Biology, University of Edinburgh, Mayfield Road, Edinburgh EH9 3JR, United Kingdom, ⁴Department of Cell and Developmental Biology and ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon 97239, ⁶Department of Neuroscience, Ohio State University Columbus, Ohio 43205, and ⁷Center for Gene Therapy, Research Institute at Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio 43205

Sintesi di Silvia Russo - Istituto Auxologico italiano, Milano

Le mutazioni *de novo* nel gene che codifica per il fattore di trascrizione MecP2 (Metil-CpG binding protein 2) sono la più frequente causa di insorgenza della Sindrome di Rett. Data la molteplicità di funzioni della proteina MeCP2 ed i numerosi e svariati difetti causati dalla sua ridotta espressione, non esistono ancora efficaci terapie, in grado di ripristinare appieno l'attività del gene e di garantire un effettivo miglioramento dei sintomi. Una possibile strategia potrebbe essere l'introduzione del gene MeCP2 non alterato nelle cellule difettive. Già nel 2007 nel laboratorio di Bird è stato dimostrato che la riattivazione postnatale del gene *Mecp2* opportunamente reso non funzionante da un segnale di stop permetteva un recupero dei sintomi nel modello animale, una buona premessa all'idea che l'introduzione di una copia funzionante di *Mecp2* possa essere un approccio terapeutico praticabile. In questo articolo si riportano i risultati di un trattamento terapeutico, che consiste nel rilasciare ed indurre il funzionamento di copie non alterate di proteina MeCP2, in un modello murino di sesso femminile.

Premessa. Un metodo per veicolare geni nelle cellule consiste nell'utilizzo di virus, vettori virali,

resi "innocui" poichè privati della componente virulenta, ma ancora in grado di infettare le cellule bersaglio. I geni generalmente contenuti nei virus e in grado di causare patologie, vengono sostituiti da geni "sani", che vengono così introdotti nelle cellule. Recentemente, si è puntata l'attenzione sul virus AAV9, dimostratosi già da precedenti studi (Foust, 2009, Gray 2011) un ottimo virus adatto al rilascio di geni nel sistema nervoso centrale in quanto a) capace di attraversare la barriera ematoencefalica e b) di infettare sia i neuroni sia le cellule non neuronali. Quest'ultimo punto è importante nella sindrome di Rett, in quanto si è visto che il funzionamento di MeCP2 nelle cellule non neuronali della glia permette un miglioramento dei sintomi nel modello animale. Inoltre, il virus sc AAV9 dopo l'infezione, non viene eliminato ma rimane all'interno delle cellule, in tutti i tessuti; ciò è importante se si considera il coinvolgimento dei tessuti periferici nella sindrome (Derecki, 2012).

Scopo del lavoro di Gark e colleghi era quello di utilizzare AAV9, ingegnerizzato in modo da contenere *Mecp2*, per ripristinare la produzione di una quantità fisiologica della proteina nelle cellule difettive di topi Rett femmine. No-

nostante più vicino alla condizione della malattia umana, che si manifesta prevalentemente nelle bambine, nella maggior parte dei lavori pubblicati è stato usato in letteratura il topo maschio come modello di studio, per la precocità d'insorgenza e la maggiore severità dei sintomi.

In un precedente articolo Gadalla et al. (2013) avevano utilizzato lo stesso vettore virale per introdurre *Mecp2* in modelli di topo maschio con *Mecp2* assente (*Mecp2* null). L'esperienza era stata eseguita in animali neonati con iniezione direttamente nel cervello del vettore sia contenente la proteina *Mecp2*, sia con un controllo non terapeutico (AAV9/GFP). I topini che avevano ricevuto il vettore terapeutico mostravano un'espressione della proteina MeCP2 quasi pari ai controlli estesamente a tutto il cervello. Si evidenziava una maggiore longevità, un miglioramento della motricità, mentre non si osservava nessun recupero delle funzioni respiratorie. L'analisi delle caratteristiche cellulari dei neuroni aveva evidenziato un aumento nel volume del nucleo. Non si osservano nello studio di Gadalla grandi problematiche di tossicità associata all'overespressione di MeCP2; nei topini di controlli l'introduzione del vettore non evidenziava la com-

parso di un quadro patologico dovuto alla duplicazione.

A differenza di Gadalla, Gark riscontra una maggiore efficienza e recupero dei sintomi iniettando il virus AAV9 contenente il DNA del gene MecP2 sia per via intracranica sia per via sistemica, ossia mediante un'iniezione endovenosa sotto la coda; la diretta iniezione intracranica sembra determinare un eccessivo accumulo del gene in ristrette aree cerebrali, risultando in fenomeni di tossicità e sviluppo di sintomi simili a quelli del Parkinson. Il vettore viene somministrato nel modello con il segnale di stop costruito da Bird, sia di sesso maschile *Mecp2^{stop/y}*, sia femminile *Mecp2^{stop/+}* per provare l'efficacia del vettore, quindi nelle in un modello femminile senza cassetta di stop. Dimostrano che nel modello murino di Bird, le cellule neuronali e non neuronali che hanno ricevuto il vettore virale ingegnerizzato AAV9+MecP2, iniettato nei topi per via sistemica, mostrano una buona produzione di proteina funzionante ed un recupero di molti sintomi. La proteina espressa mantiene le funzioni di quella endogena, infatti, è in grado di legare la cromatina. Inoltre, l'introduzione di MecP2 determina un'augmentata sopravvivenza e migliori performance dei topi nei test di apprendimento e abilità motoria. Generalmente, le pazienti affette da sindrome di Rett, così come i modelli murini per la malattia, presentano microcefalia associata ad una ridotta dimensione dei neuroni. L'incremento dei livelli di MecP2 favorisce un aumento delle dimensioni delle cellule neuronali, che mostrano così una morfologia più simile a quella normale. Dopo aver verificato questi incoraggianti risultati l'esperimento è stato replicato in topine femmine già sintomatiche. La somministrazione del vettore è stata fatta intorno agli 11 mesi e lo studio osservazionale dai 15 ai 17 mesi, quindi in animali adulti.

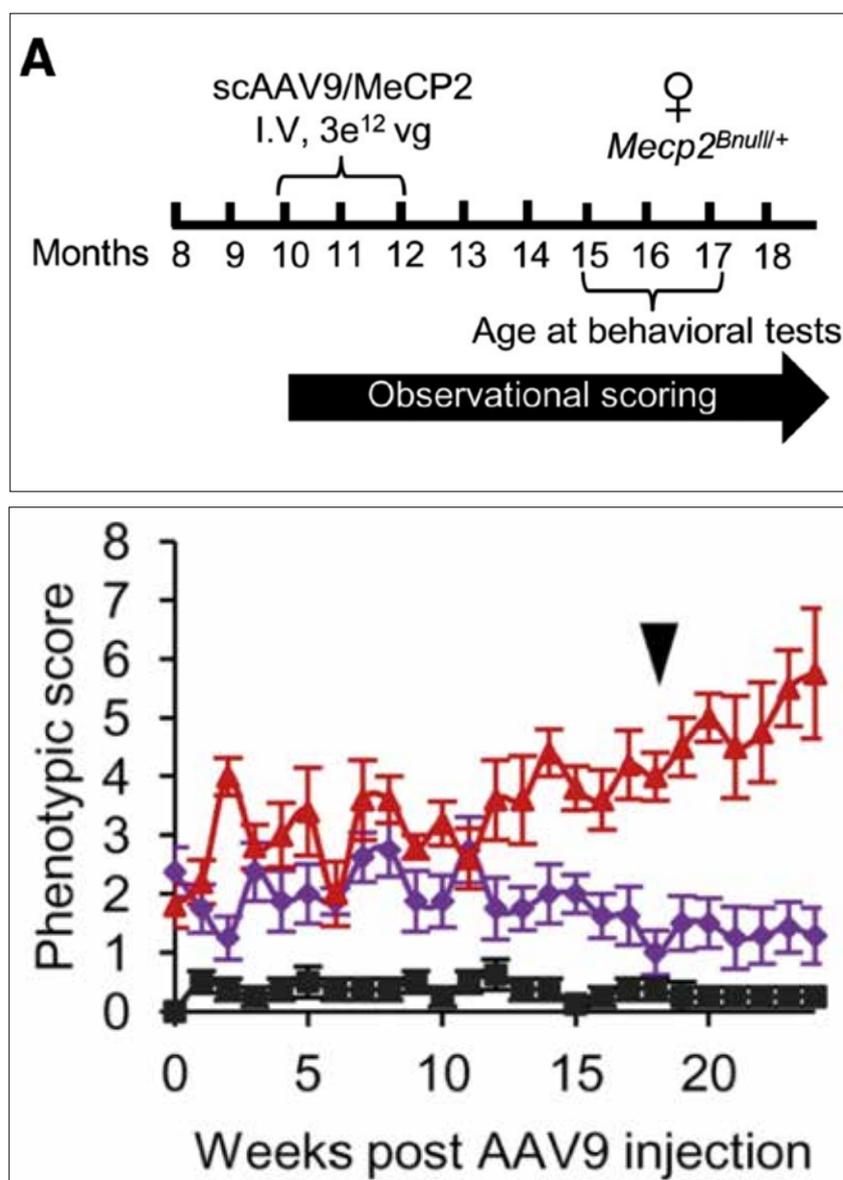
La valutazione del miglioramento fenotipico è indicata dal grafico con un recupero globale del punteggio.

Valutazione complessiva del quadro clinico: un valore più alto è indicato per situazioni più gravi, in rosso gli animali non trattati che continuano a peggiorare, in nero gli animali sani e in viola gli animali trattati.

Tra i parametri di recupero valutati vi è anche la respirazione. Tuttavia, anche in questo caso non sempre si è registrato un miglioramento delle condizioni respiratorie dopo iniezione del gene

MecP2. La mancanza di un effetto consistente potrebbe riflettere il bisogno di un numero più elevato di cellule positive all'iniezione del virus AAV9+MecP2. Futuri studi saranno volti ad ottimizzare l'efficienza della tecnica di iniezione del costrutto virale.

I risultati descritti hanno grande rilevanza poiché, per la prima volta, suggeriscono la possibilità di migliorare la sintomatologia anche di malattie neurologiche, come la sindrome di Rett, introducendo il gene difettivo dall'esterno, grazie a vettori virali, indirizzandolo a cellule del sistema nervoso centrale. ■



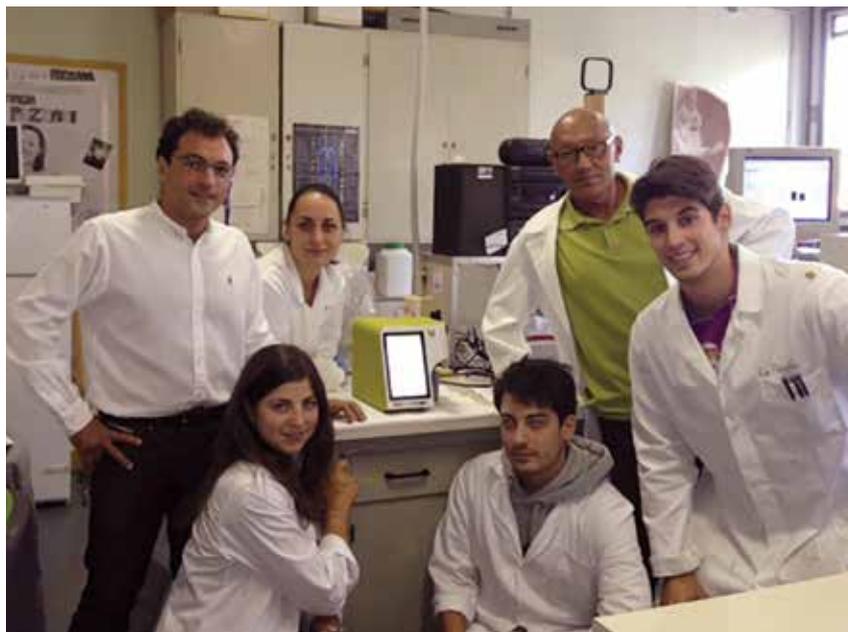
Grazie ad Airett un nuovo macchinario per la ricerca presso il reparto di neuropsichiatria di Siena

Airett, con l'obiettivo di essere sempre parte attiva nella ricerca e presa in carico della sindrome di Rett, certa che per raggiungere lo scopo deve sostenere i maggiori centri specializzati nella Rett a livello nazionale, ha acquistato per il reparto di neuropsichiatria di Siena, diretto dal dott. Hayek, un importante macchinario che permette di approfondire studi e ricerche sulla patologia.

Lo strumento CELL ANALYSIS "MUSE", prodotto dalla società MILLIPORE, è in grado non solo di permettere una facile ed immediata valutazione di fattori trascrizionali coinvolti nel fenomeno di alterazione mitocondriale, ma è in grado di valutare apoptosi, conta cellulare, potenziale mitocondriale, espressione recettoriale.

Infatti, questo strumento altro non è che un citofluorimetro, che permette di valutare l'espressione dei singoli marker apoptotici e delle proteine coinvolte nel segnale di trasduzione cellulare in cellule di pazienti Rett; in aggiunta, esso riesce a determinare anche i livelli ed il tipo di radicali liberi presenti a livello cellulare e la presenza di alterazioni a livello mitocondriale.

Tutti questi fenomeni sono stati riscontrati a livello generale nei pazienti Rett, ma il meccanismo molecolare che porta a tali effetti non è ancora stato evidenziato in modo esplicito. ■



*Nella foto in alto: il "Muse" ed il gruppo di ricerca che al momento sta effettuando gli studi molecolari con tale strumento
Sotto: Prof. Valacchi, Prof. Hayek, Prof.ssa Ciccoli e Dr. De Felice*

Anche ad una bimba affetta da RTT riconosciuta l'indennità di comunicazione

La legge 508/88 riconosce l'indennità di comunicazione per alcune patologie, fra le quali purtroppo non è inserita la RTT. Riportiamo in questo articolo la sintesi di una recente sentenza che ha riconosciuto anche ad una bimba affetta da Sindrome di Rett il diritto a tale indennità.

L'impegno della nostra Associazione sarà quello di far riconoscere anche la Sindrome di Rett come patologia avente tale diritto, in modo che tutti i soggetti colpiti possano accedere a questa indennità e che tale diritto non sia lasciato alla discrezionalità dei giudici.

Avvocato Nicoletta Palmieri

La “vittoria” giudiziaria afferente il riconoscimento dell'indennità di comunicazione che il Tribunale di Trani, sez. Lavoro ha riconosciuto alla piccola Giorgia Di Muro di Canosa di Puglia, affetta dalla “Sindrome di Rett”, consegue all'iter intrapreso dai genitori della piccola che hanno inoltrato, alla Commissione Provinciale di Accertamento Sordi Civili, domanda volta al riconoscimento della indennità di comunicazione ex art. 4 della Legge 508/88 e ex legge 95/06 secondo cui la persona sorda avente diritto all'indennità di comunicazione medesima è definita come “minorato sensoriale dell'udito” affetto da sordità congenita o acquisita durante l'età evolutiva che gli abbia compromesso il normale apprendimento del linguaggio parlato.

Secondo questa legge, quindi, l'indennità di comunicazione non spetta ai bambini affetti da numerose sindrome genetiche che, come Giorgia, non possono essere considerati “non invalido quale sordo civile”.

Il provvedimento di diniego della Commissione Provinciale di Accertamento Sordi Civili di Barletta, recante diagnosi: ipoacusia di tipo centrale in paziente affetta da “Sindrome di Rett” è stato impugnato dinanzi alla Sezione Previdenziale del Tribunale di Trani che ha accolto il ricorso che, supportato da consulenza medica, sosteneva la tesi che “nel soggetto affetto da “Sindrome di Rett” risulta compromesso il normale apprendimento del linguaggio parlato e che a causa del grave ritardo

psichico lo stesso non ha possibilità di usare una modalità comunicativa alternativa”: in quest'ottica l'indennità di comunicazione è stata riconosciuta dal Giudice, Dott. Massimo Brudaglio.

Il provvedimento realizza l'obiettivo della bimba Di Muro Giorgia e la scrivente avv. Nicoletta Palmieri, di Canosa di Puglia, da sempre appassionata di medicina, nell'esprimere grande soddisfazione per l'esito conseguito in favore della sua rappresentata, auspica che l'obiettivo raggiunto - che costituisce un precedente storico di creazione del diritto alla suddetta indennità - sia preso in considerazione dalle Commissioni Mediche ed in ogni caso segni la via per una integrazione sul piano della legislazione. ■



Campus estivo Airett 2013

Iniziative a favore dell'AIRETT

Ancora tantissime le iniziative realizzate nei mesi passati a sostegno della nostra Associazione: grazie di cuore a tutti coloro che hanno partecipato!

LIGURIA Responsabile regionale: Giancarlo Dughera

Santa Margherita Ligure (Ge) - 26 luglio 2013

Venerdì 26 luglio presso Villa Durazzo il mondo dell'economia e del giornalismo si sono riuniti per la sesta edizione del Premio Internazionale Santa Margherita Ligure per l'Economia "Gozzo d'argento".

Organizzato dal Comune di Santa Margherita Ligure, il premio intende diffondere l'informazione economica quale strumento per far capire i fenomeni che condizionano la vita quotidiana.

Il premio sostiene Airett, che era presente con il suo gazebo informativo. Ringraziamo gli organizzatori per l'opportunità offerta alla nostra associazione.

Santa Margherita Ligure (Ge) - 25 agosto 2013

Airett Liguria in collaborazione con lo Stato Maggiore della Marina Militare Italiana ed il supporto del Comune di Santa Margherita, hanno organizzato una serie di manifestazioni a scopo benefico, collegate alla presenza della Nave Cassiopea, per una raccolta di fondi a beneficio di Airett.

Le iniziative prevedevano la visita della nave e la cena di gala, oltre a manifestazioni collaterali sulla banchina del porto. Grazie a tutti gli organizzatori da parte di Airett e delle bimbe dagli occhi belli.



LOMBARDIA

Responsabile regionale: Nicola Sini

Busto Arsizio (Va) - 20-21 aprile 2013

Ringraziamo il gruppo "Semplicemente... donne" che, con la regia della signora Borgonovi Maria Lina Perri, ha messo in scena lo spettacolo teatrale "Fiori per la signora Harris" presso il Teatro San Giovanni Bosco di Busto Arsizio.

I proventi delle serate sono stati devoluti ad AIRETT.



Pozzuolo Martesana (Mi) - 8 giugno 2013

Ringraziamo il gruppo "El Quartet Lumbard" che si è esibito in un bellissimo cabaret concerto presso il Teatro Oratorio. I proventi della serata sono stati devoluti ad AIRETT.



Gussola (Cr) - 29 giugno 2013

Nel giardino di Villa Ferrari a Gussola le voci femminili di "Amiche per la musica" sono tornate in scena assieme ai loro splendidi musicisti.

Con il loro concerto di Gussola le nostre affezionate e bravissime amiche hanno raccolto ben tremila euro destinate ad Airett e alla ricerca sulla Sindrome di Rett. Grazie mille!



Como - 2 giugno 2013

Airett in collaborazione con la Stecca di Como Classe 62 e con il patrocinio del Comune di Como e della CISL dei Laghi Como-Varese ha organizzato per domenica 2 giugno "Quatar pass par Comm", una camminata non competitiva per le vie della città. Grazie a tutti gli organizzatori e ai partecipanti, come sempre numerosi.



Soresina (Cr) - 13 settembre 2013

Presso il Teatro sociale l'associazione Soresina Music Movement ha organizzato un'importante manifestazione musicale di solidarietà in favore di AIRETT proponendo una serata del famoso chitarrista acustico statunitense "poeta della chitarra" Ed Gerhard. Grazie a tutti per il sostegno.



VENETO

Responsabile regionale:
Antonella Faleschini

Partendo dalla primavera scorsa con l'impegno nella vendita delle uova di Pasqua, numerose sono state le iniziative successive che ci hanno visto partecipare nella raccolta fondi a favore della nostra associazione.

Ogni volta è sempre più difficile riuscire a ringraziare tutte le persone che tanto o poco sono sempre vicine alle nostre bambine e ai nostri progetti. Scusateci ma per questione di spazi si cerca di evidenziare le iniziative più grosse anche se, le più piccole sono sempre per noi importantissime e di grande valore umano. In particolar modo vorrei ringraziare i nostri amici giornalisti radio e tv che come ogni anno ci concedono spazi per poter pubblicizzare la nostra campagna solidale sms, ottenendo sempre più ottimi risultati.

Grazie al gruppo Ccmotorday dell'arma dei carabinieri di Mestre VE per il motoincontro benefico a nostro favore. Grazie a Luciano Gaggia e Stefano Arrigoni per aver devoluto il ricavato della festa del loro compleanno svoltosi al "Marina Beach di Jesolo" alla nostra associazione. Grazie a Michela e Stefano che in occasione delle loro



nozze d'argento, hanno rinunciato ai loro regali per donare alla ricerca...

Grazie a tutte le altre persone che in occasione di matrimoni, funerali, compleanni, cresime, comunioni e qualsiasi tipo di ricorrenza, si ricordano di noi donando. Tanti sono gli amici, conoscenti, compaesani che ci hanno attorniato in un'enorme morsa di solidarietà. Tutto questo a volte ci commuove. Grazie di cuore.

Antonella

TRENTINO ALTO ADIGE

Responsabili regionali: Erido Moratti - Marisa Grandi

RINGRAZIAMENTI:

A nome di tutte le bambine e delle loro famiglie si ringraziano per la collaborazione e la disponibilità i seguenti Enti ed Associazioni del Comune di Tuenno, Val di Non, che nell'anno 2013 si sono profusi per la raccolta fondi a favore dell'AIRETT e precisamente: il Gruppo Teatro Ragazzi per la messa in scena di una rappresentazione teatrale, il Comune di Tuenno, in particolare l'Assessore Comunale alla Cultura che in collaborazione con Associazione Mountain Bike hanno realizzato il week end della solidarietà.

Tre giorni di iniziative culturali, sportive e ricreative per il coinvolgimento della cittadinanza avente lo scopo di sensibilizzare e raccogliere fondi per la nostra Associazione, per la ricerca contro la lotta ai tumori e in favore dell'ADMO - Associazione Donatori Midollo Osseo.

Un ringraziamento alla famiglia italo-tedesca Grandi - Witte che ha saputo trasformare un festa di compleanno in un momento di solidarietà verso l'AIRETT rinunciando al consueto regalo per devolvere l'equivalente importo all'Associazione.

Grazie a tutti.

Fondo (Tn) - 20 luglio 2013

In occasione della festa di San Giacomo a Fondo, in alta Val di Non, la famiglia Brancazio-Erspamer ha allestito un banchetto per raccogliere fondi a favore dell'AIRETT.

Si ringraziano le persone che hanno contribuito a realizzare i manufatti e la comunità di Fondo che ha sostenuto l'evento partecipando all'iniziativa.



TOSCANA

Responsabile regionale: Claudia Sbroli

Si ringrazia il gruppo carnevalesco "Gli Spensierati" di Santa Croce Sull'Arno che ha organizzato una cena di raccolta fondi a sostegno di Airett

Pubblichiamo un **racconto**, scritto dalla mamma di una bimba Rett, che ha vinto il **primo premio in un concorso indetto dall'associazione Auser**. Il racconto è stato premiato con la seguente motivazione: *"Uno scritto forte, che affronta un argomento greve: la menomazione è al centro di questo componimento. Il lettore viene scaraventato in un mondo ovattato, indefinito, dolce e terribile allo stesso tempo, il cui fulcro è "la mia mami", che con forza straordinaria ed amore benevolo rende quel mondo un luogo felice. Lo stile della scrittura, è indefinito e molto evocativo"*.

Alla mamma, che ha chiesto di restare anonima, vanno i nostri complimenti, e un incoraggiamento a provarci ancora.

"Io non so parlare"

Caro Diario ho deciso di scrivere come trascorre la mia vita, posso farlo solo attraverso una persona, che mi sta sempre vicino, che mi fa le coccole che mi accudisce, insomma che fa tutto ciò che non posso fare IO.

Colei che sa tutto di me o quasi, in quanto IO non so scrivere, IO non so parlare.

Questa figura la chiamerò per comodità "la mia mami".

Attraverso ciò che ti scriverà capirai.

Al risveglio girovago un po' poi quando "la mia mami" si decide ad alzarsi mi accompagna giù in un luogo dove si mangia.

Dove vi sono anche i miei giochi.

Appena arrivo maldestramente tocco i tasti dei giochi e così si mettono a suonare, poi mi avvicino alla mia sedia "la mia mami" mi fa dei pezzetti di cioccolato con il riso soffiato e uno alla volta me li mette in bocca. Finito andiamo dove "la mia mami" mi lava.

Poi ritorniamo nel luogo dove ci sono i giocattoli, mi infila qualche cosa poi mi infila subito qualche cosa d'altro. Uffa!!!

Oggi arriva qualcosa che mi accompagna dove con altri devo andare in un altro luogo con persone che ormai conosco da molto tempo.

Faranno ciò che fa "la mia mami". La differenza è che lì sono tanti coloro che si occupano di me invece dove

sto con "la mia mami" siamo da sole. Gioco, mangio, poi arriva di nuovo qualcosa e faccio ritorno nel luogo dove c'è "la mia mami".

Lei mi accoglie con un sorriso, mi fa entrare, vado diretta nel luogo dove vi sono i miei giochi, dove si mangia, "la mia mami" mi dà del cibo poi vado dove c'è qualcosa di morbido e un oggetto che emette dei suoni, guardo distrattamente.

Dopo un po' "la mia mami" va dove si mangia e fa delle strane cose.

Finito, si mangia, guardo distrattamente l'oggetto che emette dei suoni.

Poi "la mia mami" mi toglie qualcosa e mi infila qualcos'altro.

Vado di nuovo dove c'è qualcosa di morbido per sedermi, guardo ancora distrattamente, "la mia mami" mi tocca i piedi per un po' poi mi alzo vado vicino a dove si va a dormire.

"La mia mami" mi accompagna, mi infila in un coso morbido dove ci sono delle cose che mi piacciono e mi addormento.

Tutto questo per un po' di tempo poi una mattina, faccio tutto ciò che faccio tutti i giorni ma "la mia mami" non mi infila subito qualcosa dopo aver mangiato ma con calma anche lei si mette qualche cosa.

Dopo un po' di tempo mi fa salire su qualche cosa e andiamo da qualche parte.

Di solito ci dirigiamo in un posto

dove ci sono degli oggetti che io spingo con entusiasmo e dove "la mia mami" infila delle cose in questo oggetto.

Poi ritorniamo nel luogo dove si mangia, si dorme, si gioca.

È l'ora di mettere qualche cosa sotto i denti, "la mia mami" fa delle cose.

Si mangia.

Poi vado ancora dove c'è qualcosa di morbido e un oggetto che emette dei suoni e guardo distrattamente.

Alcune volte invece "la mia mami" mi accompagna giù.

Dove c'è qualche cosa che suona la mia musica e qualcos'altro che se mi avvicino troppo mi brucia.

Per un pochino rimango poi mi allontano e vado dove anche lì c'è qualche cosa di morbido, mi siedo.

Ascolto la mia musica.

Felice. Soddisfatta emetto dei suoni e sorrido.

Questa è la mia vita.

Niente male vero? Anche se non so parlare come tutti.

Anche se non so scrivere come tutti, o quasi.

La cosa più importante è che sono sempre felice, sempre serena.

Ti pare poco? Non direi.

Quanti di quelli che parlano sono felici? Quanti di quelli che scrivono sono felici? A te le risposte.

Grazie alla famiglia Piazzon

Desideriamo essere particolarmente vicini in questo momento di dolore a Lara e Katia Piazzon per la perdita del papa Carlo.

Il nostro pensiero va anche e soprattutto alla moglie Franca: lei ed il marito Carlo hanno contribuito alla nascita dell'Associazione e sono stati parte attiva nella sua crescita, ed anche in questo momento di dolore il pensiero di Franca è stato per noi, destinando le offerte di questa triste ricorrenza alle attività di AIRETT.

Grazie di Cuore.

Il prossimo mese di novembre Papa Francesco riceverà in udienza una delegazione di Airett

Desideriamo comunicare che una delegazione della nostra associazione il prossimo 27 novembre 2013 sarà in udienza dal Santo Padre Papa Francesco.

Ci sono stati assegnati 90 posti: chi desidera partecipare a partire dal prossimo 23 ottobre e fino al 10 novembre potrà inviare un fax all'Associazione al numero 0459239904, indicando numero e nome dei partecipanti, indirizzo postale, eventuale indirizzo e-mail, numero di telefono e di cellulare.

Avranno la precedenza i primi 30 nuclei famigliari composti da 3 persone con 1 ragazza Rett (farà fede la data di invio del fax).



Vittoria

Grazie alla famiglia Verani

Ringraziamo la famiglia Verani che, in occasione del funerale di nonna Maria ha chiesto ad amici e parenti di non acquistare omaggi floreali ma di fare una donazione ad Airett.



Lavinia e la mamma in udienza da Papa Francesco

Durante l'udienza con il Centro Educativo Ignaziano di Palermo, Lavinia Marrapodi e la mamma sono state ricevute dal Santo Padre, che ha esteso la benedizione a tutte le bambine con sindrome di Rett e a tutti i disabili in genere.



Grazie alla famiglia Aruta

I nostri ringraziamenti a Roberto e Daniela Aruta che, in occasione della festa di compleanno di Roberto hanno invitato parenti e amici a non effettuare regali ma un versamento alla nostra Associazione.

Grazie a Genny e Dora

Salve a tutti, dopo aver letto l'ultimo numero della Vostra rivista, volevamo condividere il festeggiamento del nostro primo anniversario di matrimonio, inviandoVi una foto nostra e una della cara Martina nel giorno delle nostre nozze (3 agosto 2012), sperando che l'eventuale pubblicazione delle stesse possa sensibilizzare altri futuri sposi a condividere allo stesso modo la gioia di quel giorno. Ancora grazie e complimenti per quello che fate. Vi saremo sempre vicini materialmente e non.

Un saluto caloroso

Genny & Dora - Manfredonia (FG)



Potenziamento cognitivo: l'esperienza di Alessia

Gentile redazione, cari genitori,

siamo Fabrizio e Cristina genitori di Alessia 12 anni di Canaro (RO), vorremmo esprimere il nostro ringraziamento alla dott.ssa Giannatiempo e a chi ha lavorato e tuttora contribuisce per la realizzazione del software potenziamento cognitivo e il corso di formazione on line sulla Sindrome di Rett.

Abbiamo provato molta soddisfazione nel vedere come è stato ben accettato e sviluppato a scuola il progetto di potenziamento cognitivo curato e sostenuto dall'associazione, grazie anche all'insegnante di Alessia e al Dirigente scolastico.

Alessia quest'anno ha ripetuto la classe 5°, ogni anno scolastico ha cambiato insegnante di sostegno con le conseguenti problematiche iniziali che potete immaginare quindi il lavoro vero e proprio partiva verso Natale.

L'insegnante di sostegno di quest'anno, Paola Bellettato, ha seguito il corso di formazione on line con molto interesse e partecipazione ricevendo sempre consigli, chiarimenti e incoraggiamento da parte della dott.ssa Samantha Giannatiempo.

Abbiamo visto l'insegnante entrare molto in sintonia con Alessia, ricavare ogni giorno il tempo per lavorare con lei superando anche le conseguenze delle crisi epilettiche che a volte impediscono alla bambina di avere un rapporto sereno con chi la circonda.

Ha favorito l'integrazione nella nuova classe facendola conoscere ai compagni anche mostrando loro il programma di potenziamento, che abbiamo installato nel portatile, suscitando curiosità e interesse.

La bambina ha lavorato, in diverse occasioni, direttamente in classe con il suo pc dimostrando moltissima soddisfazione nel poter essere partecipe e protagonista all'interno del gruppo.

Alessia frequenta da anni ippoterapia anche la sua istruttrice, Serena Dasini, ha seguito il corso di formazione on line e dato che la dott.ssa Giannatiempo le aveva suggerito di osservare Alessia nel contesto scolastico, l'insegnante l'ha accolta in classe dove Serena ha spiegato ai bambini cosa fa con Alessia, sono state mostrate loro anche fotografie che la ritraggono a cavallo e alcune durante pet therapy.

Anche questo è stato un bel momento di condivisione e di interesse tra la bambina e la classe, queste esperienze hanno avuto una favorevole ricaduta nel suo rapporto con i compagni e gli adulti che la seguono.

Il prossimo anno avremo l'inserimento alla scuola media, speriamo tanto che il progetto di potenziamento possa proseguire così come il corso di formazione on line, per noi genitori e per l'insegnante è stato indubbiamente un validissimo supporto sia tecnico per le informazioni che offre sia psicologico per il sostegno nei momenti critici.

Carissimi e cordiali saluti a tutti

Cristina, Fabrizio e Alessia Fontana



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

■ **ABRUZZO:**

Sabina Mastronardi
Via Ugo Foscolo 7, 66050 San Salvo (CH),
Cell. 338.2547071
abruzzo@airett.it

■ **BASILICATA:**

Vito Tricarico
Traversa Papa Callisto 10, 75022 Irsina (MT),
Tel. 0835.518768
basilicata@airett.it

■ **CAMPANIA:**

Ludi Giuseppina
Seconda Traversa Arena 6, 80021 Afragola (Na)
Tel. 328.8498211
campania@airett.it

■ **EMILIA ROMAGNA:**

Giovanni Ampollini
Via Caprera, 43100 Parma,
Tel. 0521.969212
emiliaromagna@airett.it

■ **LAZIO:**

Jolanta M. Saran
Via G. Volpe 15, 00133 Roma
Tel./fax 06.72634537, Cell. 335.6410345 e
329.6197263
lazio@airett.it

■ **LIGURIA:**

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

■ **LOMBARDIA:**

Gallo Eleonora
tel. 0373/274640, Cell. 338/8870590
lombardia@airett.it

■ **MARCHE:**

Manuela Collina
Via Salaria 438, 63031 Castel di Lama (AP)
Tel. 0736812529, Cell. 329.6038597
marche@airett.it

■ **MOLISE:**

Simona Tucci
Viale Emilio Spensieri 12, 86019 Vinchiaturò (CB)
Tel. 0874.348423, Cell. 347.8554454
molise@airett.it

■ **PIEMONTE E VALLE D'AOSTA:**

Magnani Federica
Tel. 02.92391121, Cell. 347.1636713
piemonte@airett.it

■ **PUGLIA:**

Pepe Giuseppe
Via Francesco Troccoli 4/L, 70123 Bari
Tel. 333.4711356
puglia@airett.it

Maria Grazia Brescia
Via Putignani 281 - 70122 Bari
Tel. 338 1949531

■ **SARDEGNA:**

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

■ **SICILIA:**

Maria Intagliata Tarascio
Via Luigi Spagna 84, 96100 Siracusa,
Tel. 0931.441396

Michele Marrapodi
Via Roma 188, Palermo
Tel. università 091.6560278, Cell. 340.5673778,
sicilia@airett.it

■ **TOSCANA E UMBRIA:**

Sbrolli Claudia
Via G. Barzellotti 69 - 53025 Piancastagnaio (Si)
Tel. 0577786099 cell. 339.8835976 (dopo le 20.30)
toscana@airett.it

■ **TRENTINO ALTO ADIGE:**

Erido Moratti - Marisa Grandi
Via Leonardi 84, 38019 Tuenno (TN),
Tel. 0463.450622
trentinoaltheadige@airett.it

■ **VENETO E FRIULI VENEZIA GIULIA:**

Antonella Faleschini
Via G. Marconi 11, 30030 Salzano (Ve)
Tel. 041.5745851 Cell 333.3232258
veneto@airett.it

ATTENZIONE!

Per comunicare variazioni o eventuali errori i responsabili regionali sono pregati di contattare la signora Ines Bianchi al n. 0541.385974 o di scrivere all'indirizzo e-mail inesbianchi@villamariarimini.it

Il contatto giusto... la risposta giusta

Non ricevi la rivista nonostante tu abbia regolarmente versato la quota associativa? Vuoi sapere se una tua donazione è arrivata a buon fine, oppure inviare un ringraziamento per un contributo alla nostra Associazione? Sei interessato ad organizzare un corso sulla comunicazione aumentativa alternativa nella tua regione? Vuoi inviare materiale da pubblicare sulla nostra rivista? Hai notizie di convegni o eventi che possano interessare l'Associazione da inserire nel sito Internet?

Questi sono solo alcuni dei quesiti ai quali potrai avere risposta contattando la persona giusta: eviterai di perdere tempo ed avrai le risposte che cerchi direttamente dalle persone più informate.

Consiglio Direttivo		
Responsabile	Attività	Recapiti
Lucia Dovigo Dell'Oro - Presidente A.I.R. -	Pubbliche relazioni - Gestione patrimonio AIRETT - Redattore Rivista ViviRett - Esame coordinamento nuovi progetti - Contatti con medici specialisti nazionali e internazionali - Contatti con Comitato scientifico AIRETT - Sito internet - Campagna SMS	direttivo@airett.it 339.83.36.978 - 045.92.30.493
Nicola Sini - Vicepresidente -	Contatti F.I.S.H. - Contatti UNIAMO - Spedizione rivista ViviRett - Poste Italiane - Organizzazione Campus	nicolasini@tiscali.it 328.91.29.069 - 031.52.42.59
Ines Bianchi - Consigliere -	Segreteria - Tesoriere - Piano conti - Registrazione/deposito logo	inesbianchi@villamariarimini.it 338.56.27.453 - 0541.38.59.74
Cristina Tait - Consigliere -	Ricerca news e divulgazione sul sito - Rapporti con altre associazioni	cristinatait@alice.it 0461.245378 - 339.3173318
Giuseppe Scanella - Consigliere -	Magazzino materiale associativo - Contatti con spedizioniere	giuseppescannella74@gmail.com 0373.274640
Isabella Motisi - Consigliere -	Coordinamento responsabili regionali - Gadgets - Marketing pubblicitario	isabellamotisi@tiscali.it 328.3872485
Aldo Garzia - Consigliere -	Contributo alla raccolta fondi	milano72.cucchiari@afmspanet.it 339.22.136.93 - 02.31.39.86
Collegio Revisori dei Conti		
		Recapiti
Giovanni Ampollini	Presidente	giovanniampollini@aliceposta.it 334.37.78.737 - 0521.96.92.12
Andrea Vannuccini	Revisore	v.and@tiscali.it 338.22.53.567 - 0564.41.76.96
Giovanni Riva	Revisore	gagriva@libero.it 333.38.58.120 - 039.20.21.215

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

Redazione ViviRett c/o Lucia Dovigo, Via G. Sirtori 10, 37128 Verona

Si informa che per effettuare i bonifici bancari a favore dell'AIRETT
occorrerà indicare il seguente **codice IBAN:**

IT64P0200811770000100878449

I nostri libri

novità

Nicola Savino
LACRIME DI FRAGOLA
Illustrato da Marta Monelli,
DD Editore

Offerta libera a partire da 10 €
+ spese di spedizione

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

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



CDRom "LA RIABILITAZIONE NELLA SINDROME DI RETT" - Dott.ssa R.A. Fabio

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

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

Il CD è accompagnato da un opuscolo esplicativo di tali filmati scritto dalla Dott.ssa

Fabio che rappresentano la Comunicazione Aumentativa Alternativa (C.A.A.) attraverso l'apprendimento della lettura.

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

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



Kathy Hunter - Sindrome di Rett - Una mappa per orientare genitori e operatori sulla quotidianità - Vannini
Editrice - € 25,50

Questo libro ha l'obiettivo di fornire ai genitori una risposta a tutti i dubbi e ai quesiti relativi a questa condizione di disabilità, con le informazioni pratiche, le prospettive familiari e le attuali conoscenze sulle strategie di intervento per la gestione della sindrome. Vengono descritte car-

ratteristiche comportamentali, relazionali, cognitive, emotive e sociali, trattamenti farmacologici ed educativi, così come argomenti specifici quali complicazioni ortopediche, attacchi epilettici, disturbi gastrointestinali, gestione dei "comportamenti problema", nutrizione, comunicazione, problemi motori, ecc.

Una "mappa" scritta dai veri esperti, i genitori, con la collaborazione dei principali studiosi del settore, per orientare famiglie e operatori nelle vicissitudini quotidiane e per guardare in modo propositivo alle difficoltà. Un vero e proprio "manuale di istruzioni", uno strumento indispensabile che tutte le famiglie Rett e gli operatori dovrebbero acquistare e tenere sempre a portata di mano.



A cura di Edvige Veneselli e Maria Pintaudi - SINDROME DI RETT: DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA - Offerta libera a partire da € 12,00 + spese di spedizione (Il ricavato della vendita sarà devoluto all'AIRETT)

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

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

Esso è dedicato ai Genitori, soprattutto di soggetti con nuova diagnosi, ai Pediatri di Famiglia, ai Medici di Medicina Generale e ai Medici Specialisti che hanno in cura tali assistite.

Ha l'obiettivo di offrire a chi ha in carico il singolo soggetto, indicazioni e suggerimenti da parte di Colleghi che sono di riferimento per più pazienti affette, con esperienze settoriali specifiche e che operano in collaborazione ed in coordinamento interdisciplinare.

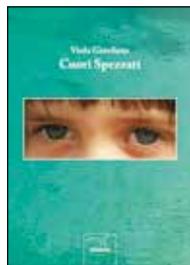
Il libro si può richiedere: all'indirizzo e-mail segreteria@airett.it al numero **339.8336978** o direttamente ai responsabili regionali.

Questo libro nasce dalla volontà di una mamma che ha deciso di raccontare la storia della propria vita e devolvere il ricavato della vendita alla nostra associazione. Ringraziamo per il gentile pensiero

Viola Giordano - Cuori Spezzati

Casa Editrice Albatros - Offerta libera a partire da € 12,00 + spese di spedizione (Il ricavato della vendita sarà devoluto ad AIRETT)

Quando la vita si riprende improvvisamente tutto quello che ci ha dato... quando sembra stroncare una volta per tutte ogni nostro sogno o aspirazione... quando ci costringe a varcare il nostro "limite estremo di disperazione e di coraggio", allora può succedere che la morte ci appaia come una possibile via d'uscita. Viola Giordano, alle prese con i cocci dolorosi di un matrimonio andato in frantumi e con una figlioletta scoperta affetta dalla terribile sindrome di Rett, lo dichiara candidamente: aveva deciso di togliersi la vita. Ma con un colpo di coda, forse un moto d'amore di mamma e di donna, si ridesta dal suo torpore nichilista e rassegnato e si rimette in gioco: per se stessa, per la sua adorata bambina e per quella vita che le aveva lanciato una sfida tremenda ed estrema, rischiando quasi di sconfiggerla.



Claudio Baglioni - L'INVENZIONE DEL NASO E ALTRE STORIE - Offerta libera a partire da € 15

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

Il libro può essere ordinato scrivendo a: regali@airett.it



Milena Del Vecchio - VITTORIA UN GRANDE DONO - Gilgamesh Editore
Costo € 15

La coraggiosa testimonianza di una madre che per amore non ha mai smesso di lottare.

Per info e acquisti scrivere a: milenadelvecchio@libero.it

Centri con progetti di ricerca in atto finanziati da Airett

Spesso ci è stato fatto notare che i "Presidi di rete e centri di riferimento" pubblicati in questo spazio non erano corretti. Ce ne scusiamo ma ciò è dovuto, oltre che al gran numero di strutture elencate, alla periodicità della nostra rivista, che rende difficile rincorrere i continui aggiornamenti da parte del Ministero.

Per questa ragione la redazione ha pensato di inserire in questa pagina soltanto i centri con i quali AIRETT ha in corso una collaborazione con progetti di ricerca e di presa in carico. Per l'aggiornamento su centri di riferimento e presidi di rete vi invitiamo a consultare il sito del Ministero.

Centri con progetti di ricerca in atto finanziati da AIRETT ai quali ci si può rivolgere per la PRESA IN CARICO CLINICA

POLICLINICO "LE SCOTTE"

Viale Bracci 1, Siena

Reparto NPI

Primario Dott. Giuseppe Hajek
tel. 0577.586543

AZIENDA OSPEDALIERA SAN PAOLO POLO UNIVERSITARIO

Via D. Rudini, Milano

Centro Epilessia

Direttore Prof.ssa Maria Paola Canevini
Ambulatorio Malattie rare

Per richiesta appuntamenti:

- telefonare al n° di cellulare 366.1718741
il Lunedì o il Mercoledì dalle ore 10.00 alle ore 12.00

oppure

- inviare una e-mail a:
silvia.guenzi@ao-sanpaolo.it

Per consulenza medica:

- telefonare al n° di cellulare della Dott.ssa Francesca La Briola 333.2375640
il martedì dalle ore 13.30 alle ore 14.30

ISTITUTO GIANNINA GASLINI UNIVERSITÀ DI GENOVA

Largo G. Gaslini Genova

U.O. Reparto Neuropsichiatria Infantile

Primario Prof.ssa Edvige Veneselli
tel. 010.5636432
e-mail neurosvi@unige.it

POLICLINICO TOR VERGATA Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile

Responsabile Prof. Paolo Curatolo
Prof.ssa Cinzia Galasso;
Dott.ssa Caterina Cerminara
Viale Oxford 81, 00133 Roma
Ambulatori NPI tel. 06.20900249/250
C/O Casa di Cura "S.Alessandro"
Via Nomentana n.1362 Roma
tel. 06.41400129 – fax 06.41400343

Centri con progetti di ricerca in atto finanziati da AIRETT al quale ci si può rivolgere per la consulenza o PRESA IN CARICO MOTORIA

ISTITUTO DON CALABRIA MILANO

Centro Peppino Vismara

Via Dei Missaglia 117, Milano

Direttore Scientifico

Dott.ssa Marina Rodocanachi

tel. 02.893891

e-mail info@doncalabriamilano.it

Riferimento per approccio cognitivo, POTENZIAMENTO COGNITIVO E COMUNICAZIONE AUMENTATIVA ALTERNATIVA

- **Prof.ssa Rosa Angela Fabio**
UNIVERSITÀ DI MESSINA
- **Dott.ssa Samantha Giannatiempo**
SPA UNIVERSITÀ CATTOLICA DI MILANO
tel. 339.1009444
e-mail formazione@airett.it

Centri con progetti di ricerca in atto finanziati da AIRETT ai quali ci si può rivolgere i per la DIAGNOSI MOLECOLARE

ISTITUTO AUXLOGICO ITALIANO

Laboratorio di Genetica Molecolare

Cusano Milanino Milano

Dott.ssa Silvia Russo

tel. 02.619113038

e-mail s.russo@auxlogico.it

POLICLINICO "LE SCOTTE" SIENA

Laboratorio di Genetica medica per la diagnosi molecolare

Prof.ssa Alessandra Renieri

tel. 0577.233303

Centri e professionisti con progetti di ricerca in atto, finanziati da AIRETT

- **Dott. Ioannis Ugo Isaia**
Dipartimento di Fisiologia Umana
Università degli Studi di Milano
- **Dott. Paolo Cavallari**
Dipartimento di Fisiologia Umana
Università degli Studi di Milano
- **Dott. Carlo Frigo**
Associato di Biongegneria Meccanica
Politecnico di Milano
- **Dott. Jianyi Lin**
Dipartimento di Matematica
Università degli Studi di Milano
- **Dott. Alberto Marzegan**
Dipartimento di Fisiologia Umana
Università degli Studi di Milano
- **Dott. Nardo Nardocci**
Divisione di Neuropsichiatria Infantile,
I.R.C.C.S. "C. BESTA" Milano
- **Dott. Maurizio D'Esposito**
Istituto di Genetica e Biofisica
"A.Buzzati Traverso", CNR, Napoli
- **Dott. Giovanni Laviola**
Istituto Superiore di Sanità, Roma
- **Prof. Antonio Amoroso**
Genetica Medica; Dipartimento di Genetica, Biologia e Biochimica,
Università degli Studi di Torino.
- **Prof.ssa Adriana Voci**
Università di Genova, Dip di Fisiologia e Biofisica
- **Dott.ssa Laura Vergani**
Università di Genova, Dip di Fisiologia e Biofisica
- **Prof. Tommaso Pizzorusso**
Istituto Neuroscienze CNR, Pisa
- **Prof. Maurizio Giustetto**
National Institute of Neuroscience-Italy e Dipartimento Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale,
Università di Torino
- **Dott.ssa Noemi Morello**
National Institute of Neuroscience-Italy e Dipartimento Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale,
Università di Torino.
- **Dott. W. Invernizzi e dott.sa T. Borsello**
Istituto Farmacologico Mario Negri
Milano
- **Dott.ssa B. De Filippis**
Istituto Superiore di Sanità Roma



Per associarsi

Per iscriversi all'AIRETT (Associazione Italiana Rett) Onlus e/o ricevere la rivista ViviRett è necessario compilare il seguente modello ed inviarlo **via fax al n. 045 9239904**, unitamente alla fotocopia della ricevuta dell'avvenuto pagamento della quota associativa annuale nella modalità prescelta (c/c postale o bancario).

Nome Cognome

Via N°

Cap..... Città. Prov.

Tel. e-mail

- Desidero iscrivermi per ricevere la rivista ViviRett versando la somma di € 16,00
- Desidero iscrivermi come Socio Genitore all'AIRETT versando la somma di € 50,00
- Desidero rinnovare l'iscrizione come Socio Genitore all'AIRETT versando la somma di € 50,00
- Desidero iscrivermi come Socio Sostenitore all'AIRETT versando la somma di €

I versamenti devono essere effettuati su:

- ✉ C/C postale n. 10976538 intestato a AIRETT - Viale Bracci, 1 - 53100 Siena che trovate allegato alla rivista
- ✉ C/C bancario intestato all'AIRETT IBAN IT64P0200811770000100878449

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

Ai sensi dell'art. 13 del decreto legislativo 30 giugno 2003 n. 196, recante il Codice in materia di protezione dei dati personali desideriamo informarLa che i dati personali da Lei volontariamente forniti saranno trattati, da parte dell' A.I.R. adottando le misure idonee a garantirne la sicurezza e la riservatezza, nel rispetto della normativa sopra richiamata.