



BANDO FONDAZIONE TELETHON-UILDM: ECCO I PROGETTI FINANZIATI

“Sviluppo di modelli di intelligenza artificiale predittivi di progressione clinica nella distrofia muscolare facio-scapolo-omerale: lo studio DEAL-FSHD”.

Coordinatore: **Mauro Monforte** (Policlinico Gemelli di Roma)

Partner: **Luca Boldrini** (Policlinico Gemelli di Roma)

La possibilità di prevedere la progressione della malattia nella distrofia muscolare facio-scapolo-omerale (FSHD) è al momento molto limitata. La presenza di lesioni iper-intense nelle immagini di risonanza magnetica muscolare acquisite con sequenze short-tau inversion recovery (STIR) è stata collegata a un rischio più elevato di aumento del contenuto di grasso a livello del singolo muscolo dopo 1 anno, sebbene con variabilità ampia e inspiegabile. Nel presente progetto verrà utilizzata la radiomica, una metodica tecnologicamente innovativa applicata alle immagini mediche mirata alla scoperta di caratteristiche non altrimenti identificabili con la sola analisi visiva. Attraverso questa tecnica, lo studio punta a caratterizzare in modo completo tutti i muscoli e le lesioni STIR-positive in una coorte longitudinale di pazienti con FSHD che si sono sottoposti alla risonanza magnetica muscolare. Questo approccio potrebbe consentire l'identificazione di nuovi biomarcatori utilizzabili per una migliore prognosi e potenzialmente sfruttabili come endpoint surrogati negli studi clinici. Verranno integrate queste nuove informazioni con dati clinici e genetici, applicando algoritmi di intelligenza artificiale per prevedere in quali muscoli ci sarà una maggiore probabilità di progressione della malattia, aprendo così nuove opportunità per personalizzare gli interventi medici e riabilitativi.

“Caratterizzazione della storia naturale dei pazienti italiani affetti da LAMA2-RD e identificazione di nuovi biomarcatori di malattia”.

Coordinatore: **Alberto Zambon** (Università Vita-Salute San Raffaele)

Partner: **Isabella Moroni** (Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta - IRCCS, Milano), **Federica Ricci** (Università di Torino), **Chiara Panicucci** (Istituto Giannina Gaslini - IRCCS, Genova), **Alice Decio** (Istituto Eugenio Medea di Bosisio Parini), **Adele D'Amico** (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS, Roma), **Daniela Leone** (Policlinico Gemelli, Roma), **Antonella Pini** (Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - IRCCS), **Sonia Messina** (Università di Messina), **Elena Pegoraro** (Università di Padova)

La distrofia muscolare da deficit di laminina (LAMA2-RD) è una malattia genetica causata da mutazioni nel gene LAMA2, che codifica per la componente alfa2 della proteina laminina-211. Le manifestazioni cliniche della LAMA2-RD variano da una grave distrofia muscolare congenita a una forma più lieve di distrofia muscolare tipo cingoli. Nonostante la sua diffusione, mancano studi approfonditi sulla storia naturale della malattia, in particolare in riferimento a pazienti adulti e al coinvolgimento specifico di organi come il cuore o il sistema nervoso periferico. Inoltre, la mancanza di biomarcatori per rilevare la progressione del danno muscolare o la risposta al trattamento rappresenta ancora un ostacolo significativo in previsione di futuri trials clinici. Questo studio mira a colmare queste lacune descrivendo la storia naturale della LAMA2-RD in un'ampia coorte di pazienti. Gli obiettivi dello studio sono molteplici: comprendere la prevalenza e la gravità del coinvolgimento cardiaco e correlare l'eventuale presenza di cardiomiopatia con età e fenotipo muscolare; esplorare l'importanza dei disturbi respiratori e nutrizionali, della neuropatia periferica e della compromissione cognitiva; perfezionare la classificazione della gravità della malattia per migliorare i criteri di



inclusione nei trial clinici; comprendere come la malattia impatti sulla qualità della vita; raccogliere campioni biologici per ricerche future. Saranno coinvolti 10 centri specializzati combinando la raccolta di dati retrospettivi e prospettici. I pazienti saranno sottoposti a regolari valutazioni. Una risonanza magnetica cardiaca sarà effettuata su una sottopopolazione di pazienti. Attraverso questo studio, si vuole fornire una panoramica dettagliata della popolazione italiana affetta. Concentrandosi sui pazienti adulti e sul coinvolgimento specifico di organi come il cuore, sperando di migliorare l'assistenza ai pazienti e la preparazione per i futuri trial clinici.

GUP24005

“La progressione respiratoria in pazienti adulti con distrofia muscolare di Duchenne – storia naturale, identificazione di biomarcatori e creazione di un algoritmo predittivo”

Coordinatore: **Federica Trucco** (Università di Genova)

Partner: **Emilio Albamonte** (Centro Clinico NeMO, Milano), **Giulia Ricci** (Università di Pisa), **Luca Bello** (Università di Padova), **Tiziana Mongini** (Università di Torino), **Daniela Leone** (Policlinico Gemelli di Roma), **Angela Berardinelli** (Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino - IRCCS Pavia), **Maria Lucia Valentino** (Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - IRCCS), **Guja Astrea** (Fondazione Stella Maris – IRCCS, Pisa), **Maria Sframeli** (Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario "G. Martino", Messina), **Alberto Zambon** (Università Vita Salute San Raffaele, Milano), **Silvia Bonanno** (Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta - IRCCS Milano), **Riccardo Riboni** (Istituto Eugenio Medea di Bosisio Parini)

Il prolungamento dell'aspettativa di vita nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne conseguente all'implementazione degli standard di cura ha fatto emergere nuove esigenze sanitarie complesse, quale per esempio l'evoluzione verso l'insufficienza respiratoria cronica (IR): il 70% dei pazienti DMD necessita infatti di ventilazione non invasiva (NIV) entro i 22 anni. L'insufficienza respiratoria è una delle principali cause di mortalità, ma la sua caratterizzazione e progressione restano ancora un campo inesplorato. La mancanza di dati solidi di storia naturale limita la disponibilità di trial clinici. Ad oggi non è ancora noto quanto e come le funzioni motoria e respiratoria, così come mutazioni in specifici loci del gene DMD, contribuiscano allo sviluppo di insufficienza respiratoria. Questo progetto mira a definire la progressione respiratoria nei DMD adulti e a identificarne i meccanismi causali e i biomarcatori, per sviluppare un nuovo algoritmo predittivo. Gli obiettivi specifici sono: descrivere la progressione respiratoria nella DMD dall'infanzia all'età adulta; comprendere il contributo di specifici fattori allo sviluppo di insufficienza respiratoria e validare nuove valutazioni; stratificare la gravità dell'insufficienza respiratoria in base a variabili cliniche e genetiche; identificare biomarcatori genetici e biochimici; progettare un algoritmo predittivo di progressione respiratoria più rapida o più lenta. Questo progetto durerà tre anni e coinvolgerà 13 centri italiani specializzati, includendo pazienti DMD di età superiore a 18 anni, non coinvolti in studi interventistici. Il rischio di sviluppare insufficienza respiratoria con necessità di NIV sarà correlato con i dati clinici e genetici raccolti retrospettivamente e con valutazioni motorie, respiratorie e studi del sonno condotti in modo prospettico. Si studieranno geni modificatori e marcatori di infiammazione nel sangue e si valideranno nuovi strumenti diagnostici. I risultati attesi forniranno nuovi approcci clinici e traslazionali per gli adulti con DMD, applicabili ad altre distrofinopatie.



GUP24007

“La paura di cadere nelle persone con distrofia muscolare: indagine del fenomeno e approccio riabilitativo multidisciplinare per il trattamento”

Coordinatore: **Valentina Varalta** (Università di Verona)

Partner: **Nicola Smania** (Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona) e **Domenico De Grandis** (Fondazione Speranza Onlus, Verona)

Questo studio clinico è focalizzato su un aspetto ancora poco studiato ma di grande impatto sui pazienti con distrofia muscolare: le cadute e la relativa paura di cadere. La paura di cadere è un fenomeno noto nella popolazione che presenta un maggior rischio di caduta rispetto alla popolazione generale: adottando comportamenti per evitare di cadere, questi pazienti rischiano di andare incontro a una progressiva riduzione delle abilità funzionali e delle attività con inevitabili ripercussioni sulla qualità della vita. Questo mira a quantificare la prevalenza della paura di cadere in questa popolazione di pazienti e a identificare eventuali determinanti motori, psicologici e cognitivi che predispongono a questo comportamento. Inoltre, è stato sviluppato un protocollo di trattamento per intervenire sulla paura di cadere, sia con metodi indiretti come il miglioramento delle abilità funzionali mediante la sola riabilitazione motoria, sia con tecniche psico-terapeutiche dirette al trattamento della paura di cadere, tra cui la terapia cognitivo-comportamentale. Infine, per ottimizzare l'accessibilità del paziente allo studio, le valutazioni e i trattamenti sono stati ideati per poter essere eseguiti anche in ambiente domiciliare, concordemente con le possibilità motorie e logistiche del paziente. Mediante questo approccio innovativo, combinato e multidisciplinare che coinvolge personale medico, psicologi e fisioterapisti si vuole identificare e trattare la paura di cadere riducendo al minimo il suo impatto sulla funzione e la qualità della vita dei pazienti affetti da distrofia muscolare.

GUP24010

“Storia naturale e biomarcatori nella distrofia muscolare facio-scapolo-omerale”

Coordinatore: **Massimiliano Filosto** (Centro Clinico NeMO-Brescia e Università degli Studi di Brescia)

Partner: **Antonio Di Muzio** (Asl 02 Lanciano Vasto Chieti), **Lucia Ruggiero** (Università di Napoli Federico II), **Matteo Garibaldi** (Università di Roma la Sapienza), **Roberto Massa** (Università di Roma Tor Vergata), **Liliana Vercelli** (Università di Torino), **Yuri Matteo Falzone** (Università Vita Salute San Raffaele, Milano), **Loris Poli** (Ospedali Civili di Brescia - ASST), **Giulia Ricci** (Università di Pisa), **Mauro Monforte** (Policlinico Gemelli, Roma), **Carmelo Rodolico** (Università di Messina), **Elena Pegoraro** (Università di Padova), **Eleonora Diella** (Istituto Eugenio Medea di Bosisio Parini), **Lorenzo Maggi** (Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta - IRCCS, Milano), **Sabrina Ravaglia** (Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino – IRCCS, Pavia), **Emiliano Giardina** (Fondazione Santa Lucia – IRCCS, Roma), **Maria Lucia Valentino** (Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna – IRCCS), **Michela Coccia** (Centro Clinico NeMO Ancona), **Elena Carraro** (Centro Clinico NeMO Milano), **Marina Grandis** (Università di Genova)

Il progetto mira a raccogliere informazioni sugli aspetti clinici di un ampio gruppo di pazienti con distrofia muscolare facio-scapolo-omerale (FSHD) grazie a uno strumento digitale già esistente, il Registro Italiano per l'FSHD. In particolare, tutti i centri italiani coinvolti nella cura di questi pazienti raccoglieranno informazioni sulle caratteristiche cliniche dei loro assistiti utilizzando uno strumento per la classificazione precedentemente sviluppato dal gruppo italiano per l'FSHD, la scheda Comprehensive Clinical Evaluation Form (CCEF). Inoltre, i pazienti saranno completamente



caratterizzati dal punto di vista genetico con un protocollo condiviso, costruito con lo scopo di valutare possibili fattori modificatori. Infine, verranno studiati marker infiammatori nel sangue periferico potenzialmente correlabili alla gravità della malattia, alle caratteristiche del decorso clinico e agli aspetti molecolari genetici ed epigenetici.

GUP24011

“Transizione all'età adulta nelle persone con distrofia muscolare: meccanismi di cognizione sociale, adattamento psico-sociale, salute mentale e strategie di adattamento”

Coordinatore: **Maria Grazia D'Angelo** (Istituto Eugenio Medea di Bosisio Parini)

Partner: **Andrea Martinuzzi** (Istituto Eugenio Medea di Bosisio Parini), **Francesca Magri** (Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico Milano), **Lorenzo Maggi** (Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta - IRCCS, Milano), **Noemi Brolatti** (Istituto Giannina Gaslini – IRCCS, Genova), **Maria Lucia Valentino** (Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - IRCCS), **Stefano Previtali** (Università Vita Salute San Raffaele, Milano), **Tiziana Mongini** (Università di Torino), **Paola Cristofani** (Fondazione Stella Maris - IRCCS, Pisa), **Angela Berardinelli** (Fondazione Istituto Neurologico Nazionale Casimiro Mondino - IRCCS, Pavia), **Maria Sframeli** (Azienda Ospedaliera Policlinico Universitario "G. Martino", Messina), **Eugenio Maria Mercuri** (Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma), **Michela Coccia** (Centro Clinico NeMO Ancona), **Antonio Trabacca** (Associazione La Nostra Famiglia Eugenio Medea - IRCCS Brindisi), **Antonella Delle Fave** (Università degli Studi di Milano Statale), **Jacopo Casiraghi** (Centro Clinico NeMO Milano), **Barbara Risi** (Centro Clinico NeMO, Gussago), **Cosimo Urgesi** (Associazione La Nostra Famiglia Eugenio Medea - IRCCS, Piasan di Prato), **Giulia Ricci** (Università di Pisa), **Roberta Biundo** (Università di Padova)

Questo studio è rivolto a ragazzi con distrofia muscolare di Duchenne, dall'adolescenza all'età adulta, che vivono in Italia, e ai loro caregiver. L'obiettivo è quello di valutare la salute mentale, la cognizione sociale e la percezione dell'immagine corporea, nonché la capacità dei pazienti e dei caregiver di adattarsi ai cambiamenti legati alla malattia e ai vari bisogni personali e sociali. Per farlo verranno usati dei questionari brevi e semplici, test neuropsicologici e valutazione neuro-cognitiva in scenari ecologici grazie alla Realtà Virtuale. Il desiderio di autonomia, che nasce nell'adolescenza e si struttura nell'età adulta, e la consapevolezza delle difficoltà di natura personale e sociale mettono a dura prova i pazienti e le loro famiglie. Alcuni studi sottolineano che il passaggio all'età adulta delle persone con distrofia muscolare è caratterizzato da una buona capacità di adattamento agli stadi più avanzati della malattia, con lo sviluppo però di ansia e depressione (Jacques, 2019; Pangalila, 2015; 2016; Graham, 2016; Ryder, 2017). In questa fase storica, gli studi clinici di terapia genica e di terapie geni-modulanti stanno coinvolgendo un numero crescente di pazienti, prevalentemente bambini nella fase precoce della malattia. Pertanto, adolescenti e giovani adulti potrebbero sviluppare sentimenti di esclusione dalla ricerca, perdendo fiducia e speranza in qualsiasi futuro miglioramento della loro condizione, partecipazione sociale e qualità della vita. Questo studio potrebbe portare a identificare punti di forza e di debolezza nella cognizione sociale e nell'adattamento psico-sociale. Attraverso la definizione di caratteristiche di pazienti e caregiver o di fattori esogeni che influenzano livelli più elevati di adattamento psico-sociale, potranno essere definite strategie per migliorare l'assistenza psicologica, cognizione sociale e supporto sociale in tutte le fasi della malattia, in particolare in quelle tardive.