

Musculoskeletal characterization of a population affected by neurological disorders  
(Caratterizzazione muscoloscheletrica di una popolazione affetta da patologie neurologiche)

Responsabile Scientifico/Coordinatore

Prof. Giovanni Iolascon (Professore Ordinario)

Componenti:

Prof. Giovanni Iolascon (Professore Ordinario)

Prof. Alessandro Tessitore (Professore Ordinario)

Prof. Giuseppe Di Gironimo (Professore Associato)

Prof. Francesca Gimigliano (Professore Ordinario)

Prof. Antonio Lanzotti (Professore Ordinario)

Prof. Carlo Capristo (Professore Associato)

Prof.ssa Daniela Melis (Professore Associato)

Prof. Antimo Moretti (Professore Associato)

Dott. Teodorico Caporaso (RTD-A)

Dott. Stanislao Grazioso (RTD-A)

Dott.ssa Sara Liguori (RTD-A)

Dott. Marco Paoletta (RTD-A)

Descrizione sintetica - Principali linee di ricerca

- Caratterizzazione muscolo-scheletrica del paziente affetto da malattia neuromuscolare.

Le malattie neuromuscolari (NMD) sono condizioni ereditarie o acquisite che interessano il tessuto muscolare scheletrico, i nervi motori o la giunzione neuromuscolari. La maggior parte di queste patologie sono caratterizzate da un danno progressivo delle fibre muscolari con ridotta forza muscolare, disabilità, e scarsa qualità della vita correlata alla salute dei pazienti affetti. In questo scenario, anche la resistenza scheletrica è solitamente compromessa come conseguenza dell'alterato crosstalk tra tessuto muscolare e osseo, sia per problematiche biomeccaniche che bioumorali, con conseguente aumento del rischio di cadute e fratture da fragilità scheletrica e di ridotta indipendenza funzionale. La linea di ricerca ha lo scopo di caratterizzare il ruolo dei fattori che contribuiscono alla salute muscolo-scheletrica dei pazienti con malattie neuromuscolari, al fine di migliorare la

gestione di questi pazienti attraverso l'implementazione degli interventi attualmente disponibili o l'identificazione di potenziali target per nuovi interventi farmacologici e non farmacologici.

- Valutazione dell'efficacia e sicurezza dell'assunzione di farmaci antiassorbitivi in prevenzione primaria e secondaria nella Distrofia di Duchenne.

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una malattia neuromuscolare rara legata all'X, caratterizzata da progressiva debolezza muscolare, fino a perdita precoce della deambulazione indipendente. Questa condizione ha diverse conseguenze a livello muscolo-scheletrico, compresa la ridotta resistenza scheletrica con aumento del rischio di fratture da fragilità. Il coinvolgimento osseo nelle persone con DMD dipende da meccanismi biomeccanici e bioumorali, con la debolezza muscolare e la progressiva perdita di mobilità a determinare la scarsa stimolazione meccanica del tessuto osseo, mentre la flogosi cronica e l'uso di corticosteroidi influiscono negativamente sul cross talk muscolo-osso. Ad oggi la prevenzione primaria della frattura da fragilità in questa popolazione include l'integrazione di vitamina D con o senza calcio e l'attività fisica, mentre i bisfosfonati (BP), sono ampiamente utilizzati sia nella prevenzione primaria che in quella secondaria. Tuttavia, evidenze limitate supportano l'uso di questi farmaci nei pazienti con DMD, considerando che questi possono influenzare la struttura interna della metafisi durante l'accrescimento. La linea di ricerca ha pertanto lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza dei BP in termini di variazioni della densità minerale ossea, del rischio fratturativo e di eventi avversi in pazienti affetti da DMD.

- Alterazioni posturali e della marcia del paziente affetto da malattia di Parkinson in fase precoce.

La malattia di Parkinson (PD) è una malattia neurodegenerativa progressiva con prevedibile incremento della prevalenza nel prossimo decennio. Nei pazienti con PD si verificano pattern dell'andatura anormali, caratterizzati dalla riduzione della velocità, dell'oscillazione degli arti superiori, della lunghezza passo e difficoltà a dissociare arti e tronco durante i movimenti. Lo scopo di questa linea di ricerca è caratterizzare le alterazioni del controllo posturale statico e dinamico e il loro impatto anche su impairment non motori nei pazienti con PD.

- Valutazione e monitoraggio dello stato di salute ossea nel paziente affetto da malattie neurologiche croniche.

Numerose malattie neurologiche croniche impattano negativamente sulla resistenza scheletrica per diversi fattori, legati sia alla ridotta mobilità sia a pathway biologiche legate, ad esempio, all'infiammazione cronica. Lo scopo di questa linea di ricerca è valutare diversi parametri di resistenza scheletrica, sia quantitativi sia qualitativi, nei pazienti affetti da malattie neurologiche croniche, incluse malattie neuromuscolari, disordini del movimenti, malattie da accumulo lisosomiale, al fine di caratterizzare il pattern di coinvolgimento

scheletrico di diverse condizioni neurologiche e di identificare interventi farmacologici e non farmacologici per la gestione della fragilità scheletrica di questi pazienti.

- Definizione delle barriere e dei facilitatori per promuovere l'accesso a servizi e risorse adeguati per i pazienti con NF1

Secondo le categorie della Classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute (ICF), l'Unità 1 arruolerà e descriverà le persone con NF1 in termini di funzionamento e disabilità, identificando i numerosi e diversi problemi che il paziente/caregiver può incontrare lungo la cura longitudinale attraverso il ClinFIT. Questo strumento clinico basato su ICF è utile per valutare il funzionamento dei pazienti nel tempo in diverse condizioni di salute e, grazie a descrizioni semplici e intuitive, per condividere le informazioni raccolte sui problemi dei pazienti da diversi specialisti. Queste caratteristiche fanno di ClinFIT uno strumento semplice per affrontare le problematiche del passaggio da adolescente ad adulto indipendente

-Sviluppo di un modello assistenziale interdisciplinare NF1

In sinergia con le altre unità, Unità 1, Unità 2 e Unità 4, fornirà una gestione multimodale e interdisciplinare per le persone con NF1, migliorando il collegamento tra scienziati di diverse discipline, con esperienza nelle malattie muscoloscheletriche rare, al fine di affrontare le molteplici sfaccettature cliniche fenotipiche e genotipiche di questa malattia.

Il nostro progetto propone un modello assistenziale che si svilupperà in vari step partendo da 1) screening neonatale dei casi sospetti con conferma da test genetici, con successiva 2) diagnosi di pazienti con NF1 escludendo eventuali altre malattie che mimano NF1, e procedendo verso 3) la identificazione dei vari fenotipi (dal classico al più grave) al fine di costruire un approccio terapeutico su misura. All'interno della proposta progettuale, particolare importanza è data al 4) follow-up sinergico delle unità pediatriche e neurologiche per il passaggio dalla vita adolescenziale a quella adulta, lungo il continuum assistenziale. Altro aspetto caratterizzante è 5) l'innovazione negli approcci terapeutici, basati sullo studio in vitro della nuova terapia disponibile considerando il miglior targeting e la migliore biodisponibilità. Infine, il progetto riabilitativo dovrà essere costruito e attuato 6) in modo adeguato alla gravità e al funzionamento di ciascun fenotipo individuato. Per i soggetti affetti in età fertile 7) è inclusa la consulenza genetica per individuare il miglior processo riproduttivo.

Come elemento chiave di questo percorso globale, l'Unità 1 e l'Unità 2 includeranno l'implementazione di servizi di telemedicina e teleriabilitazione 1) per migliorare i servizi sanitari, 2) per ottimizzare i costi e i tempi delle risorse mediche e 3) per aumentare l'aderenza dei pazienti al trattamento.

-Empowerment dei pazienti con NF1 nel corso della vita

In linea con il modello biopsicosociale, l'Unità 1, con la collaborazione dell'Unità 2, promuoverà un approccio "centrato sul paziente" e centrato sulla famiglia che incoraggi la

collaborazione attiva e il processo decisionale condiviso tra pazienti, famiglie e fornitori per progettare e gestire un piano di cura personalizzato e completo. In questo modello di cura i pazienti sono partner dei loro operatori sanitari e si interfacciano ai pazienti non solo da una prospettiva clinica ma anche da una prospettiva emotiva, mentale, spirituale e sociale, riducendo il disturbo psicosociale e dell'immagine corporea e migliorando la consapevolezza della malattia anche per migliorare i cambiamenti dello stile di vita e le abitudini di attività fisica. L'Unità 1 eseguirà una caratterizzazione funzionale muscoloscheletrica al fine di costruire un programma di attività fisica dedicato, che sarà integrato in un'App mobile che consiglia e monitora il corretto stile di vita e le abitudini di attività fisica in questa popolazione. In questo progetto, l'Unità 1 diffonderà l'uso di una versione di prova di questa App agli individui NF1, per verificarne l'idoneità all'uso previsto. Per campioni selezionati di NF1 che hanno bisogno di praticare la fisioterapia, l'Unità 1 svilupperà piani riabilitativi su misura per migliorare le prestazioni e condividerà tale programma attraverso una piattaforma di teleriabilitazione.

- Indagare gli miRNA sierici come biomarcatori diagnostici e prognostici non invasivi nei pazienti con NF1

L'espressività clinica tra gli individui NF1 è variabile, imprevedibile e correlata all'età. L'esplorazione dei meccanismi alla base di queste variabilità è importante per un'ulteriore assistenza sanitaria personalizzata e semplifica la consulenza prognostica. In questo contesto, l'Unità 1 si propone di indagare i miRNA sierici come nuovi biomarcatori diagnostici e prognostici non invasivi negli adulti con NF1 che presentano il classico fenotipo NF1 e in coloro che mostrano un quadro clinico più grave complicato da coinvolgimento multisistemico e/ o altre neoplasie di vario grado in vari organi e sistemi. Per raggiungere questo obiettivo, i dati clinici e genetici disponibili nella nostra coorte di studio NF1 saranno analizzati a fondo; quindi, il profilo del miRNA sierico sarà analizzato utilizzando la tecnologia di sequenziamento di piccoli RNA in campioni selezionati di NF1. Considerando che i biofluidi contengono basse concentrazioni di RNA, il sequenziamento di piccoli RNA verrà eseguito su pool di siero. La coorte che verrà reclutata nello studio proviene dai centri clinici individuati nell'ambito del progetto (UO1 e UO2), sotto il coordinamento della Divisione di Neurologia, Neurofibromatosi e Centro Malattie Rare, Università della Campania Luigi Vanvitelli. Per tutti i pazienti è disponibile un follow-up di almeno cinque anni. I campioni di sangue periferico saranno processati per l'isolamento del siero e l'RNA totale contenente miRNA sarà estratto per il sequenziamento del RNA. I miRNA deregolati saranno studiati per identificare i loro specifici geni target e pathways deregolati. La piattaforma Ingenuity Pathway Analysis (IPA) ([www.ingenuity.com](http://www.ingenuity.com)) sarà utilizzata per identificare i percorsi molecolari alterati e le reti più rilevanti di miRNA deregolamentati. La predizione computazionale dei geni bersaglio sarà eseguita utilizzando gli strumenti bioinformatici miRDB (miRNA Target Mining, <http://mirdb.org/>) e miRPathDB (<https://mpd.bioinf.uni-sb.de/mirnas.html?organism=hsa>). I miRNA differenzialmente espressi saranno selezionati per validare la loro espressione mediante qPCR nell'intera coorte dello studio NF1.

- Valutazione degli effetti cellulari di sostanze fitochimiche utili nei pazienti con NF1 utilizzando una nanoformulazione innovativa per migliorare targeting e biodisponibilità

Categoria ISI WEB di riferimento:

Rehabilitation, Endocrinology & Metabolism, Neurosciences & Neurology

Settore SSD:

MEDS-19/B Medicina Fisica e Riabilitativa (ex MED/34), MEDS-12/A Neurologia (ex MED/26), IIND-03/B Disegno e metodi dell'ingegneria industriale (ex ING-IND/15), MEDS-20/A Pediatria Generale e Specialistica (ex MED/38), BIOS-10/A Biologica cellulare e applicata (ex BIO/13), MEDS-01/A Genetica Medica (ex MED/03)