



Duchenne  
Parent  
Project  
ON IUS

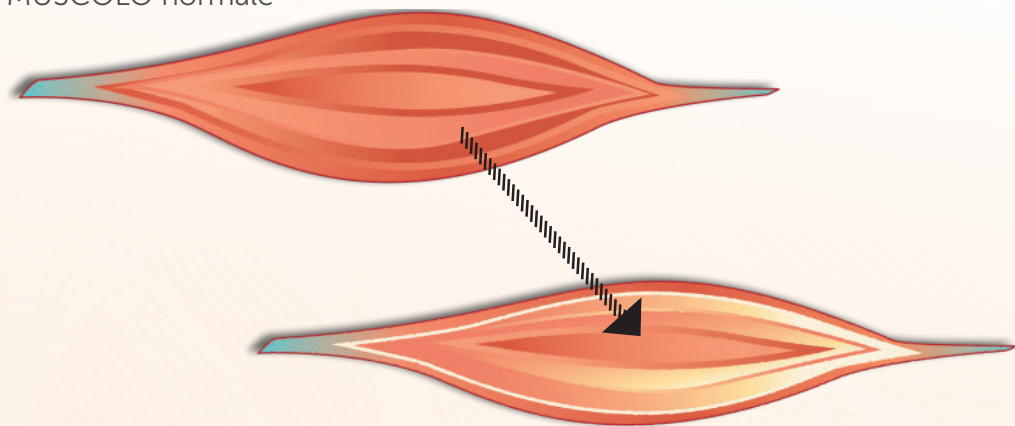
# Strategie TERAPEUTICHE

per la distrofia muscolare  
di *Duchenne e Becker*

# STRATEGIE TERAPEUTICHE

La distrofia muscolare di Duchenne e Becker (DMD e BMD) è una malattia rara causata da mutazioni genetiche. Questo difetto genetico è alla base di una serie di complessi eventi molecolari e cellulari che si susseguono "a cascata" e che portano al danno e alla degenerazione del tessuto muscolare tipici della DMD e BMD.

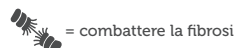
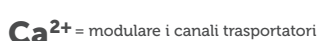
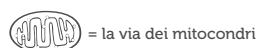
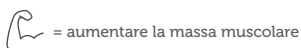
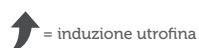
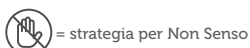
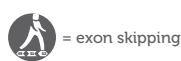
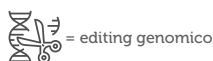
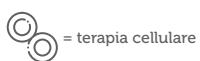
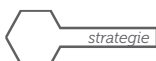
MUSCOLO normale



MUSCOLO con DMD

Le strategie terapeutiche in via di sviluppo preclinico e clinico sono state ideate proprio per agire sui diversi bersagli specifici di questi processi.

LEGENDA:  = in trial  = preclinica  = mutazione specifica  = farmaco approvato





## ASSENZA DI DISTROFINA

La distrofia muscolare di Duchenne e Becker è causata da mutazioni nel gene della distrofina che portano alla **totale assenza, o a livelli ridotti, della proteina distrofina**. L'assenza, o il malfunzionamento, di questa proteina innesca un complesso processo "a cascata", che determina nel tempo il danno e la degenerazione del tessuto muscolare che caratterizza la DMD e BMD.

1

La strategia più "ambiziosa" per combattere la Duchenne si basa su approcci molto innovativi che mirano a fornire il gene "sano" della distrofina, in forma completa o ridotta, al tessuto muscolare.

### TERAPIA GENICA



L'idea di base è di veicolare all'interno del tessuto muscolare una copia sana del gene della distrofina sfruttando la capacità naturale di alcuni virus di penetrare nei muscoli. I virus utilizzati sono opportunamente modificati per essere innocui e per trasportare il "gene terapeutico". Le enormi dimensioni del gene della distrofina ostacolano il suo inserimento nei vettori virali, per questo motivo diversi gruppi di ricerca hanno messo a punto una strategia di terapia genica basata sull'utilizzo di forme di dimensioni ridotte, ma funzionali, del gene – le cosiddette **mini** e **microdistrofine**.

### TERAPIA CELLULARE



Un'altra via per fornire al muscolo una copia sana del gene della distrofina, è quella di somministrare **cellule staminali** provenienti da un donatore sano nell'ipotesi che possano colonizzare il tessuto muscolare rifornendolo così di cellule in grado di produrre la distrofina mancante.



2

**Altre strategie molto innovative puntano a una correzione mirata della mutazione genetica per ottenere il ripristino della produzione della distrofina.**

## EDITING GENOMICO



Si tratta di un'innovativa tecnica di ingegneria genetica che permette di effettuare correzioni direttamente sul DNA in maniera specifica e definitiva. La strategia si basa sul sistema di editing denominato **"CRISPR"** che è formato da due semplici elementi: un enzima deputato al taglio del DNA (ad esempio Cas9) e una molecola guida (composta da RNA) che indica il punto preciso in cui tagliare. Questo sistema è in grado di agire sulla regione d'interesse con un elevatissimo grado di precisione, ripristinando la produzione di una distrofina più corta ma funzionale.

## EXON SKIPPING



È una strategia che mira a correggere una serie di mutazioni ristabilendo lo schema di lettura del gene della distrofina. A differenza dell'editing genomico, l'exon skipping non agisce direttamente sul DNA ma sull'RNA messaggero eliminando un esone grazie all'azione di corti frammenti di RNA chiamati **oligonucleotidi antisenso (AON)**. Non si tratta quindi di una correzione genetica definitiva e irreversibile. La distrofina prodotta sarà più corta del normale ma funzionale.



## STRATEGIA PER LE MUTAZIONI NON SENSO



Si tratta di un approccio terapeutico che non agisce sul DNA ma sui meccanismi coinvolti nella lettura dei geni e nella loro traduzione in proteine. In particolare, questa strategia permette di impedire l'interruzione anticipata della lettura del gene della distrofina quando è presente una mutazione "non senso", chiamata anche **mutazione di stop**.





## FRAGILITÀ E DEBOLEZZA MUSCOLARE



La distrofina è una proteina ancorata sulla faccia interna della membrana delle fibre muscolari che svolge un ruolo determinante per la stabilità meccanica della membrana durante la contrazione muscolare. La sua assenza, o malfunzionamento, determina **fragilità e debolezza dei muscoli**.

1

**Alcune strategie sperimentali per combattere la distrofia muscolare di Duchenne, invece di agire sul danno genetico, mirano a compensare la mancanza di distrofina agendo su meccanismi molecolari a valle che influenzano la resistenza e la funzionalità muscolare.**

### INDUZIONE DELL'UTROFINA



**L'utrofina** è una proteina molto simile alla distrofina che è normalmente prodotta durante lo sviluppo fetale. In questa fase l'utrofina è parte integrante del complesso proteico deputato alla stabilità e funzionalità delle fibre muscolari ma va gradualmente diminuendo fino a scomparire quasi del tutto dopo la nascita per essere sostituita dalla distrofina. L'utilizzo di specifiche molecole, o di strategie innovative, che riattivino la produzione dell'utrofina potrebbe quindi compensare la mancanza di distrofina.

### AUMENTARE LA MASSA MUSCOLARE




Tra i diversi approcci per combattere la debolezza muscolare vi è quello che ha come obiettivo aumentare la massa dei muscoli per poter così compensare la fragilità e migliorare la funzionalità muscolare. I bersagli di questa strategia sono principalmente due: la **miostatina**, una proteina prodotta dalle cellule muscolari che agisce come regolatore negativo della crescita dei muscoli, e la **follistatina** che, al contrario, promuove l'aumento della massa muscolare. Le molecole in via di sviluppo per questa strategia sono quindi di due tipi: molecole che regolano positivamente l'azione della follistatina e molecole che inibiscono quella della miostatina.

### LA VIA DEI MITOCONDRI



Una via alternativa per contrastare la debolezza muscolare è quella di intervenire sul deficit funzionale dei mitocondri caratteristico delle cellule muscolari distrofiche. I mitocondri sono degli organelli che rappresentano le **centrali energetiche della cellula** e un deficit della loro attività contribuisce al malfunzionamento dei muscoli. Alcune strategie terapeutiche si basano quindi sullo sviluppo di terapie che mirano ad aumentare il numero dei mitocondri e/o a migliorare la loro funzionalità.

## CALCIO E INFIAMMAZIONE



La mancanza di distrofina determina un'instabilità della membrana che porta alla formazione di microfessure. Si crea così, a livello cellulare, un flusso anomalo di sostanze fondamentali per la funzionalità del muscolo che escono e sostanze dannose, come ad esempio **il calcio**, che entrano. Questa situazione porta velocemente alla morte delle cellule muscolari innescando un **processo infiammatorio che, nel tempo, si oppone ai normali meccanismi di autoriparo.**

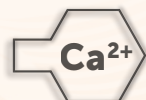
### 1 Alcune strategie sperimentali hanno l'obiettivo di limitare l'ingresso del calcio nelle cellule muscolari.

#### Stabilizzare la membrana



Alcune molecole agiscono direttamente sulle **"microfessure"** che si creano nella membrana cellulare a causa dall'assenza di distrofina funzionale. Queste molecole agiscono come una "colla" che ristabilisce l'impermeabilità della membrana agli ioni calcio.

#### Modulare i canali trasportatori



Come molte sostanze, anche il calcio attraversa la membrana cellulare mediante canali trasportatori formati da proteine. Sono in via di sviluppo diverse molecole che hanno la capacità di modulare l'attività delle proteine dei canali, **regolando il flusso del calcio nelle cellule muscolari.**

### 2 Una delle strategie più studiate nel campo della Duchenne e Becker è quella mirata a combattere l'infiammazione muscolare utilizzando molecole innovative



L'obiettivo finale è di trovare nuove terapie che possano sostituire, o ridurre il prima possibile, i cortisonici, che rappresentano attualmente gli unici farmaci antinfiammatori indicati a livello internazionale per la DMD che comportano, tuttavia, una serie di effetti collaterali.



Le tante molecole in studio in questo ambito intervengono su uno o più livelli del complesso meccanismo molecolare responsabile del processo infiammatorio. In tutti i casi, l'obiettivo è ottenere un **trattamento più efficace e con minori effetti collaterali rispetto ai cortisonici.**

## FIBROSI

Il danneggiamento del tessuto muscolare è associato a una **risposta del sistema immunitario** che, riconoscendo i “detriti” delle cellule muscolari come corpo estraneo, scatena un “attacco” e innesca un processo infiammatorio che contribuisce ulteriormente al danno. Inizia così il **processo fibrotico durante il quale il tessuto muscolare è sostituito da tessuto connettivo e adiposo**, formando una sorta di cicatrice che ne impedisce definitivamente la funzionalità. Questo processo si autoalimenta e si cronicizza finché non si arriva alla morte della totalità delle cellule muscolari.



### 1 Agire direttamente sulla fibrosi

FIBROSI



Molte delle molecole sperimentali ideate per combattere l'infiammazione hanno anche un importante effetto sul processo fibrotico. Vi sono però una serie di approcci mirati ad inibire specificamente la fibrosi. In particolare, sono ideati per **inibire la deposizione di tessuto fibrotico e aumentare la capacità che ha il tessuto muscolare danneggiato di ripararsi.**



## RESPIRAZIONE E CUORE

La distrofia muscolare di Duchenne e Becker colpisce tutti i muscoli, compresi quelli respiratori (diaframma e muscoli intercostali) e il cuore. Con il tempo, questi muscoli si indeboliscono sempre di più fino a provocare **una grave insufficienza respiratoria e una cardiomiopatia**, le principali cause di una ridotta aspettativa di vita per i pazienti DMD.

RESPIRAZIONE E CUORE



La maggior parte delle strategie terapeutiche in via di sviluppo hanno come primo obiettivo il miglioramento della funzionalità del tessuto muscolare scheletrico deputato alla deambulazione e alla mobilità. Si tratta comunque di terapie potenzialmente utili anche per la funzionalità respiratoria e cardiaca.

D'altra parte, esistono anche **approcci che mirano ad agire direttamente su cuore e respirazione.**



# Strategie TERAPEUTICHE

## ASSENZA DI DISTROFINA

La distrofia muscolare di Duchenne e Becker è causata da mutazioni nel gene della distrofina che portano alla **totale assenza, o a livelli ridotti, della proteina distrofina**. L'assenza, o il malfunzionamento, di questa proteina innesca un complesso processo "a cascata", che determina nel tempo il danno e la degenerazione del tessuto muscolare che caratterizza la DMD e BMD.

## FRAGILITÀ E DEBOLEZZA MUSCOLARE

La distrofina è una proteina ancorata sulla faccia interna della membrana delle fibre muscolari che svolge un ruolo determinante per la stabilità meccanica della membrana durante la contrazione muscolare. La sua assenza, o malfunzionamento, determina **fragilità e debolezza dei muscoli**.

## CALCIO E INFIAMMAZIONE

La mancanza di distrofina determina un'instabilità della membrana che porta alla formazione di microfessure. Si crea così, a livello cellulare, un flusso anomalo di sostanze fondamentali per la funzionalità del muscolo che escono e sostanze dannose, come ad esempio il **calcio**, che entrano. Questa situazione porta velocemente alla morte delle cellule muscolari innescando un **processo infiammatorio che, nel tempo, si oppone ai normali meccanismi di autoriparo**.

## FIBROSI

Il danneggiamento del tessuto muscolare è associato a una **risposta del sistema immunitario** che, riconoscendo i "detriti" delle cellule muscolari come corpo estraneo, scatena un "attacco" e innesca un processo infiammatorio che contribuisce ulteriormente al danno. Inizia così il **processo fibrotico durante il quale il tessuto muscolare è sostituito da tessuto connettivo e adiposo**, formando una sorta di cicatrice che ne impedisce definitivamente la funzionalità. Questo processo si autoalimenta e si cronicizza finché non si arriva alla morte della totalità delle cellule muscolari.



## RESPIRAZIONE E CUORE

La distrofia muscolare di Duchenne e Becker colpisce tutti i muscoli, compresi quelli respiratori (diaframma e muscoli intercostali) e il cuore. Con il tempo, questi muscoli si indeboliscono sempre di più fino a provocare una **grave insufficienza respiratoria e una cardiomiopatia**, le principali cause di una ridotta aspettativa di vita per i pazienti DMD.

### LEGENDA:

- strategia
- In trial
- preclinica
- mutazione specifica
- farmaco approvato

Negli ultimi dieci anni vi è stata una crescita esponenziale delle strategie terapeutiche ideate per combattere la distrofia muscolare di Duchenne e Becker. Alcune mirano a mutazioni specifiche, e quindi dirette a una popolazione ristretta di pazienti DMD/BMD, altre sono invece potenzialmente "universali", ovvero indicate per tutti i pazienti a prescindere dalla loro mutazione. Ad oggi sono in corso, a livello mondiale, più di 30 trial clinici per valutare la sicurezza e l'efficacia di queste strategie sui pazienti. Il panorama attuale suggerisce sempre più che una possibile reale soluzione potrà arrivare dall'azione sinergica di più molecole e strategie innovative, che si potranno affiancare alla corretta presa in carico dal punto di vista preventivo e riabilitativo multidisciplinare.





**Duchenne**  
**Parent**  
**Project**  
onlus

**TESTI:** *Ufficio Scientifico Parent Project onlus*

**Artwork:** *Ufficio Comunicazione Parent Project onlus*

**Parent Project onlus**

Via P. De Francisci, 36 - 00165 - Roma

tel. 06 66182811 - fax 06 66188428

Centro Ascolto Duchenne 800 943 333

**[www.parentproject.it](http://www.parentproject.it)**

seguici su



Realizzato con il contributo incondizionato di

