

Progressi della ricerca 2024 nella malattia di Charcot-Marie-Tooth

Questo documento, pubblicato in concomitanza con l'Assemblea Generale AFM-Téléthon 2024, presenta le novità della ricerca sulla malattia di Charcot-Marie-Tooth dell'anno scorso (conferenze internazionali, studi e sperimentazioni cliniche in corso, pubblicazioni scientifiche e mediche, ecc.). Il documento è stato tradotto e adattato da ACMT-Rete per la malattia di Charcot-Marie-Tooth





Sommario

Redatto da

▪ Magali Bichat - Myoinfo,
Dipartimento di Informazione
sulle Malattie Neuromuscolari,
AFM-Téléthon, Évry

Verificato da

▪ Prof. Shahram Attarian
Coordinatore FILNEMUS;
Provence-Alpes-Côte
d'Azur/Réunion/Rhône-Alpes
Specialist Neuromuscular
Disease Centre Rete di
Riferimento Europea per le
Malattie Neuromuscolari Rare,
CHU de la Timone [Ospedale
Universitario di Timone],
Marsiglia
▪ Alexander Hoyau
Presidente di CMT-France

Tradotto da

▪ Dott. Filippo Genovese, CSO
di ACMT-Rete e Presidente
della ECMTF
▪ Nadia Boulahia, ricercatrice

Revisionato da

▪ Simona Geninazza

4 Highlights degli ultimi 12 mesi	3
Malattia di Charcot-Marie-Tooth	4
Studi Clinici	6
PXT3003 per la CMT1A	6
AT-007 per il deficit di SORD	7
Sperimentazioni con terapia genica	8
nella neuropatia assonale gigante	9
nella CMT2S <i>IGHMBP2</i> -correlata	9
nella CMT1A	10
La biotina nelle neuropatie demielinizzanti	10
IFB-088 nella CMT1A	10
Progressi nella gestione e nel trattamento	11
Banche dati per aiutare a prevedere il decorso della malattia	11
Studi di storia naturale attualmente in corso	13
Due studi di storia naturale su larga scala per la CMT1X	13
Una forma prossimale molto rara	14
Farmaci controindicati	14
Scarsa qualità del sonno	15
Attività fisica	15
Passi per raggiungere il peso forma	16
Tutori per aiutare a stabilizzare il cammino	17
Un possibile intervento chirurgico per la sindrome del tunnel carpale ..	17
Effetti sul benessere mentale	18
Gestione del dolore	18
Temporaneo peggioramento dei sintomi durante la gravidanza	19
Impianti cocleari per grave perdita dell'udito	19
Coenzima Q10 nella CMT <i>COQ7</i> -correlata	20
Ricerca di biomarcatori affidabili e sensibili per gli studi clinici ...21	
Progressi nella genetica per diagnosi migliori	23
Analizzare l'intero genoma per ridurre i tempi di diagnosi	23
Sei nuovi geni candidati	24
Modificatori genici nella CMT1A	25
Intensificazione degli approcci di terapia genica	26
nella CMT1A <i>PMP22</i> -correlata	26
nella CMT1X <i>GJB1</i> -correlata	27
nella CMT4C <i>SH3TC2</i> -correlata	27
nella CMT2A <i>MFN2</i> -correlata	27
nella CMT2Z <i>MORC2</i> -correlata	28
Approcci terapeutici da perseguire	29
Riparazione della mielina	30
Riduzione dell'infiammazione dei nervi	30
Rimozione delle proteine con ripiegamento errato	30
Fornire energia agli assoni	31
Riparazione degli assoni	32
Sovralettura del codone di stop	32

*

* *



4

Highlights degli ultimi 12 mesi

Associazioni proattive nell'organizzazione di diverse conferenze

- **La prima conferenza europea** dedicata alla CMT si è tenuta a Parigi a giugno 2023 organizzata dalla Federazione Europea CMT con il sostegno di AFM-Téléthon.

<https://www.acmt-rete.it/un-workshop-internazionale-per-promuovere-la-ricerca-sulla-cmt>



"Insieme contro la CMT": non solo uno slogan, ma un obiettivo! Il piano d'azione è chiaro: diagnosi e trattamenti per tutti.

© COMM Santé e ECMTF.

- **Una conferenza nazionale sulla CMT** organizzata ogni anno da ACMT-Rete con oltre 140 partecipanti all'evento in presenza nel 2024.

<https://www.youtube.com/@ACMT-Rete>

Crescente interesse da parte dell'industria farmaceutica

- Novartis è la **prima** grande azienda farmaceutica a interessarsi alla CMT con l'acquisizione della società biotecnologica DTx-Pharma e del suo principale farmaco candidato, un piccolo RNA terapeutico interferente (siRNA) che ha come bersaglio la proteina causa della CMT1A.
- **28** programmi di ricerca in fase di sviluppo.

<https://www.acmt-rete.it/ricerca/trial-cmt>

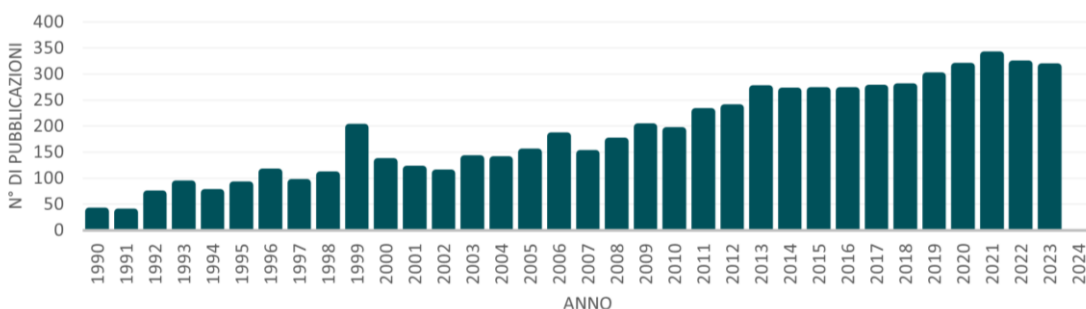
Progressi nella terapia genica



- **2** studi clinici in corso.
- **6** nuovi approcci allo studio in varie forme di CMT.

Numerose pubblicazioni scientifiche e mediche

Il numero di pubblicazioni scientifiche e mediche sulla CMT registrate ogni anno dimostra quanto sia attiva e diversificata la ricerca in questo settore.



Fonte: [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), una banca dati bibliografica nel campo della medicina e della biologia.






Malattia di Charcot-Marie-Tooth





CMT

La malattia di Charcot-Marie-Tooth è un gruppo di malattie genetiche che causano danni ai nervi periferici (nervi che collegano il midollo spinale ai muscoli e agli organi sensoriali) delle braccia e delle gambe (neuropatia). È anche nota come neuropatia motoria e sensoriale ereditaria (HMSN).

Sintomi comuni

-  Debolezza e perdita di tono muscolare delle gambe (piedi e polpacci) e successivamente delle mani e degli avambracci.
-  Problemi di equilibrio e sintomi sensoriali alle mani e ai piedi.
-  L'esordio di solito avviene durante l'infanzia o la prima età adulta con sintomi come difficoltà di deambulazione (inciampi, cadute, ecc.), una diminuzione della destrezza manuale e deformità del piede.

Presenza in carico e trattamento

-  Trattare i vari sintomi, che sono a carico principalmente dei muscoli e delle articolazioni, preferibilmente presso centri specializzati in malattie neuromuscolari.
-  Fare sedute di fisioterapia e/o terapia occupazionale al fine di mantenere o ritrovare facilità di movimento e ridurre il rischio di caduta.
-  Utilizzare dispositivi adeguati (disponibili su prescrizione medica o da acquistare) per facilitare le attività quotidiane.
-  Impegnarsi regolarmente in un'attività fisica moderata (nuoto, uso di una cyclette, ecc.) per migliorare la forza e la resistenza muscolare e ridurre la sensazione di dolore e affaticamento.

Diagnosi



In numeri



9-82 / 100,000

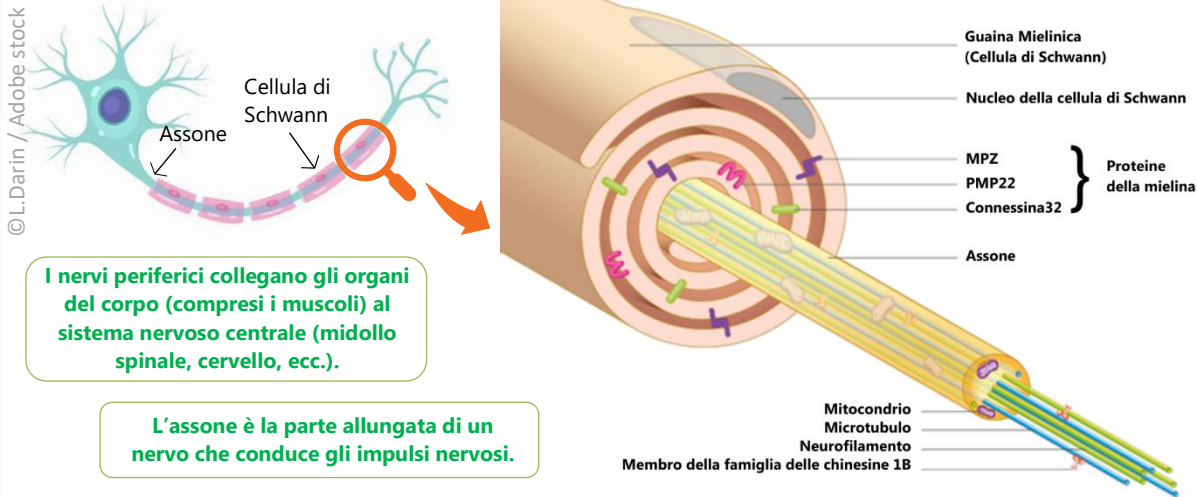


Circa 28.000 pazienti in Italia



Quali sono le cause?

✓ Danni geneticamente determinati ai **nervi periferici** che inviano informazioni necessarie per il movimento, la sensibilità (tatto, dolore, ecc.), l'equilibrio, ecc.



I **nervi periferici collegano gli organi del corpo (compresi i muscoli) al sistema nervoso centrale (midollo spinale, cervello, ecc.).**

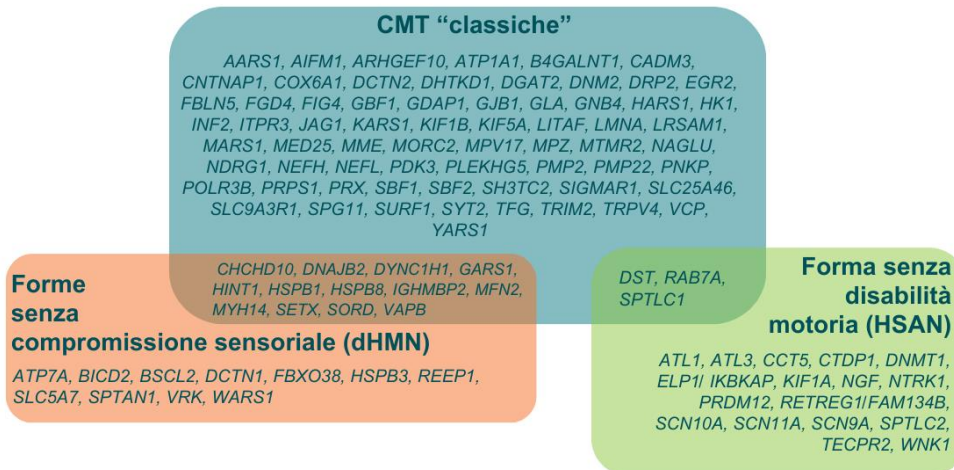
L'assone è la parte allungata di un nervo che conduce gli impulsi nervosi.

Lo strato isolante di mielina (cellule di Schwann) attorno all'assone consente di trasmettere rapidamente gli impulsi nervosi.

✓ Impulsi nervosi **lenti o deboli**



✓ **Oltre 130 geni** presentano mutazioni che causano la CMT e le neuropatie associate (neuropatie motorie ereditarie distali (dHMNs) e le neuropatie sensoriali ereditarie (HSNs)).



Per ulteriori informazioni sulla CMT, visitare:




<https://www.acmt-rete.it/patologia/la-malattia-di-charcot-marie-tooth-cmt>



Studi Clinici

Gli studi clinici consistono nella valutazione di un potenziale trattamento (farmaco candidato, dispositivo medico, ecc.), al fine di garantire che sia ben tollerato ed efficace nel trattamento di una malattia. Il trattamento viene testato durante fasi successive (I, II, III, IV) che rispondono a domande specifiche come: È ben tollerato? Qual è la dose ottimale? È efficace e secondo quali criteri (capacità di deambulazione, funzione motoria, respirazione, ecc.)? Dopo la commercializzazione, il trattamento viene quindi utilizzato nella vita quotidiana e continua a essere monitorato al fine di affinare le conoscenze e identificare eventuali effetti collaterali imprevisti o gravi che possono verificarsi.

 www.afm-telethon.fr/fr/vivre-avec-la-maladie/mon-parcours-de-soins/les-essais-cliniques-en-pratique [in francese]



PXT3003 nella CMT1A



PXT3003 è un farmaco candidato che combina tre farmaci (baclofene, naltrexone e sorbitolo), già disponibili in commercio, che hanno meccanismi d'azione complementari per limitare la produzione di PMP22. È stato sviluppato dall'azienda farmaceutica Pharnext con il supporto di AFM-Téléthon durante la fase preclinica.

- Nel dicembre 2023 Pharnext ha pubblicato due comunicati stampa che illustrano in dettaglio i risultati dello **studio PREMIER controllato con placebo** che ha valutato PXT3003 in 387 pazienti con CMT1A, monitorati per 15 mesi. Questo studio internazionale si è svolto in numerosi centri in Europa e USA.

Il trattamento è stato ben tollerato, un risultato coerente con i risultati di due studi precedenti condotti su oltre 400 pazienti con CMT1A, alcuni dei quali hanno assunto PXT3003 per sei anni.

L'endpoint primario dello studio PREMIER era il punteggio ONLS, che valuta il livello di disabilità di un paziente. Lo studio non ha dimostrato la superiorità del PXT3003 rispetto al placebo. Pertanto, lo studio PREMIER non ha confermato l'efficacia relativa dimostrata durante precedenti studi del trattamento nei pazienti con CMT1A.

*L'**ONLS** (Overall Neuropathy Limitations Scale) valuta l'impatto della compromissione muscolare di braccia e gambe sulla capacità di svolgere le attività quotidiane (difficoltà a girare una chiave in una serratura, salire le scale, ecc.). Più alto è il punteggio, più gravi sono le conseguenze della compromissione muscolare. Pertanto, un aumento di un punto del punteggio ONLS di un paziente può significare passare dall'essere in grado di camminare senza aiuto al dover usare le stampelle per spostarsi.*



L'effetto placebo negli studi clinici




Il solo fatto di prender parte a uno studio clinico può avere un effetto benefico sui sintomi di un paziente. Questo è chiamato effetto placebo. Al fine di ottenere risultati affidabili degli studi clinici, un farmaco candidato viene spesso confrontato con un farmaco che sembra identico al farmaco candidato ma è farmacologicamente inattivo: il placebo.

L'effetto placebo è molto reale ed è diventato esso stesso oggetto di studio, consentendo di migliorare le pratiche mediche sia negli studi clinici che nel monitoraggio quotidiano dei pazienti.



Pharnext prevede di perfezionare l'analisi dei risultati dello studio PREMIER e di aggregarli con quelli degli studi precedenti e di un altro studio condotto in Cina.

[Comunicato stampa Pharnext 11 dicembre 2023. Comunicato stampa Pharnext 19 dicembre 2023.](#)

Altre Sperimentazioni cliniche di PXT 3003 nella CMT 1A		
Sperimentazione francese 	Sperimentazione internazionale PLEO CMT 	Sperimentazione cinese 
<ul style="list-style-type: none"> • Sperimentazione di fase III • 80 partecipanti • Risultati: modesto miglioramento del punteggio ONLS rispetto al gruppo placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Sperimentazione di fase III • 235 partecipanti • Risultati: leggero miglioramento nel punteggio ONLS dopo 15 mesi • Buona tolleranza su 5 anni 	<ul style="list-style-type: none"> • Sperimentazione di fase III • 176 partecipanti • Analisi in corso

© AFM-Téléthon

AT-007 per il deficit di SORD



Il deficit di SORD si manifesta con debolezza muscolare con o senza compromissione sensoriale. È una delle neuropatie associate alla malattia di Charcot-Marie-Tooth. La malattia è stata scoperta solo nel 2020, ma il primo farmaco candidato, **AT-007** o **govorestat**, è stato rapidamente identificato.

AT-007 è un inibitore dell'aldoso reduttasi, una categoria di farmaci studiati per la neuropatia diabetica e altre malattie rare come la galattosemia. Protegge le cellule nervose limitando l'accumulo di sorbitolo causato dal deficit della proteina SORD.

Dal 2022 è in corso uno studio clinico su AT-007 nel deficit di SORD, condotto da Applied Therapeutics.



Lo studio con placebo INSPIRE sta valutando il farmaco candidato in circa 50 pazienti in Europa (Italia, Repubblica Ceca e Regno Unito) e negli Stati Uniti, che verranno monitorati per due anni.

Studio INSPIRE



Europa e Stati Uniti



56
(dai 18 ai 55 anni)



Reclutamento completato



5/2022 – 7/2026
2 anni di follow-up

NCT05397665

Fase III
Efficacia

▪ I risultati intermedi dopo un anno hanno mostrato un miglioramento dei punteggi del CMT Health Index (un questionario che valuta l'impatto della malattia sulla vita quotidiana e sul benessere) che si traduce in miglioramenti nella mobilità, nell'affaticamento e nel dolore.



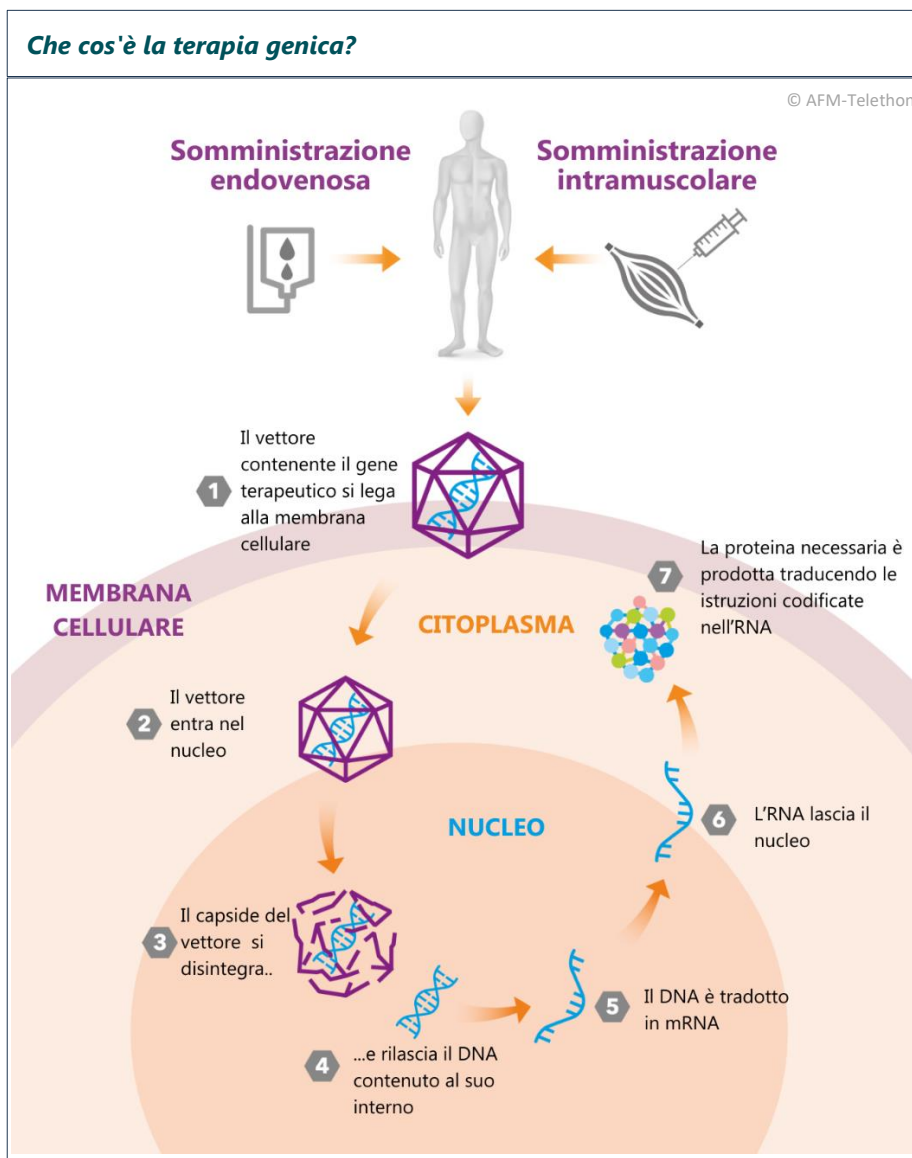
Il trattamento è ben tollerato e non ha causato gravi effetti collaterali. La sperimentazione è ancora in corso e durerà un altro anno.

[Comunicato stampa Applied Therapeutics 15 febbraio 2024](#)

- Uno studio cinese sta attualmente valutando gli effetti di un altro inibitore dell'aldoso reduttasi, **l'epalrestat**, in 30 pazienti con deficit di SORD.


Sperimentazioni di terapia genica

La terapia genica sta prosperando nel campo delle malattie neuromuscolari, con un farmaco già disponibile nell'atrofia muscolare spinale (SMA), diversi gli studi clinici in corso e molti farmaci sono in fase di sviluppo.





Nella neuropatia assonale gigante

 TSHA-120 è una terapia genica basata su AAV9 (tradizionalmente utilizzata nei disturbi neurologici) contenente il *gene GAN*. Un totale di 14 pazienti con neuropatia assonale gigante ha ricevuto una singola iniezione del farmaco candidato per via intratecale (cioè, il più vicino possibile al sistema nervoso centrale). Sono state valutate quattro dosi crescenti.

Un gene, diverse malattie


La neuropatia assonale gigante causata da mutazioni nel *gene GAN* è solitamente caratterizzata da anomalie del sistema nervoso centrale (disabilità intellettiva, convulsioni, ecc.) e periferico (perdita graduale della forza muscolare e della sensibilità delle braccia e delle gambe) a partire dalla prima infanzia. Esistono forme più lievi della malattia che iniziano in età adulta, non colpiscono il sistema nervoso centrale e sono simili a una forma assonale di Charcot-Marie-Tooth.

I risultati pubblicati su una rivista medica hanno mostrato che un anno dopo il trattamento, il criterio principale per valutare l'efficacia del prodotto era stato raggiunto per una delle dosi testate: un rallentamento del danno muscolare, misurato dall'MFM a 32 voci (MFM-32). Un miglioramento della funzione dei nervi sensoriali è stato osservato anche in alcuni pazienti partecipanti allo studio.

Nel complesso, il trattamento è stato ben tollerato durante lo studio (fino a sette anni di follow-up per i primi pazienti inclusi), causando solo lievi effetti collaterali. Sebbene due partecipanti che hanno ricevuto la dose più bassa siano morti durante lo studio, ciò non è stato causato dal farmaco candidato ma dalla malattia stessa, secondo il responsabile dello studio.

[Bharucha-Goebel DX et al. N Engl J Med. 2024](#)

Nella CMT2S correlata alla IGHMBP2

 Un trattamento basato su terapia genica che combina il *gene IGHMBP2* con un vettore AAV9 è attualmente in fase di sperimentazione negli Stati Uniti. Gli studi sui modelli murini hanno mostrato risultati incoraggianti.

Atrofia muscolare spinale o CMT

Il gene *IGHMBP2* è coinvolto nella CMT2S, ma anche in una forma di atrofia muscolare spinale con coinvolgimento respiratorio (SMARD1). SMARD1 colpisce principalmente i neonati, presentandosi come grave debolezza muscolare prevalentemente nelle parti distali degli arti con compromissione respiratoria. La CMT2S si manifesta più tardi e non causa problemi respiratori.

Studio di fase I/II per malattie correlate alla IGHMBP2



Stati Uniti



10
(2 mesi a 14 anni)



Reclutamento in corso



11/2021 – 11/2028
3 anni di follow-up

NCT05152823

I virus adeno-associati (AAV) sono piccoli virus a DNA che possono infettare gli esseri umani. Tuttavia, non causano la malattia, ma innescano invece una lieve risposta immunitaria. Una volta all'interno delle cellule, gli AAV fanno quello che fanno tutti i virus: incorporano i loro geni in tutti i geni delle cellule infette. Sono utilizzati nell'ingegneria genetica come vettori per la terapia genica.

La MFM (Misura di Funzione Motoria) consente di valutare la funzione motoria nei pazienti con malattia neuromuscolare. Durante una valutazione, ai pazienti viene chiesto di eseguire una serie di semplici movimenti e il modo in cui li eseguono determina il loro punteggio.

Fase I
Sicurezza/tollerabilità

Fase I
Sicurezza/tollerabilità

Fase II
Dose/effetto



Nella CMT1A



Uno studio di terapia genica che coinvolge il gene della neurotrofina-3 è stato pianificato negli Stati Uniti in tre pazienti con CMT1A.

Tuttavia, a causa delle difficoltà nella produzione del prodotto di terapia genica, la sperimentazione è attualmente sospesa.



- Nei modelli murini di CMT1A, la somministrazione della proteina neurotrofina-3 aumenta la rigenerazione degli assoni. Nell'uomo, si è dimostrata meno efficace a causa della sua rapida degradazione nel sangue. La somministrazione del gene della neurotrofina-3 attraverso la terapia genica consentirebbe di aggirare questa difficoltà, in quanto il corpo sarebbe in grado di produrre la proteina stessa.

La biotina nelle neuropatie demielinizzanti

Fase II
Dose/effetto



La biotina (o vitamina B8) è un integratore alimentare studiato nella sclerosi multipla, una malattia autoimmune che colpisce il sistema nervoso centrale.

La somministrazione di biotina ad alte dosi per un anno in 15 pazienti francesi con neuropatie demielinizzanti autoimmuni o genetiche, tra cui cinque pazienti con CMT1A o CMT1B, ha portato a un miglioramento dei parametri motori e sensoriali. Il trattamento è stato ben tollerato.

È ancora necessario uno studio controllato con placebo su un numero maggiore di pazienti per determinare con maggiore precisione i possibili benefici della biotina nella CMT demielinizzante.

[Créange A et al. BMC Neurol. 2023](#)

IFB-088 in CMT1A



IFB-088 (o icerguastat) è stato sviluppato da InFlectis BioScience con il supporto di AFM-Téléthon. Gli studi preclinici di IFB-088 in modelli murini di CMT1B, CMT1E e CMT1A hanno mostrato prove di ripristino della funzione motoria e miglioramento della velocità di conduzione nervosa.

- *InFlectis BioScience* ha avviato uno studio clinico sulla sclerosi laterale amiotrofica (SLA) nel dicembre 2022. L'arruolamento per la sperimentazione è stato completato nel gennaio 2024 e i risultati iniziali potrebbero essere rilasciati già alla fine dell'anno.

Uno studio sulla CMT potrà essere preso in considerazione in una fase successiva.

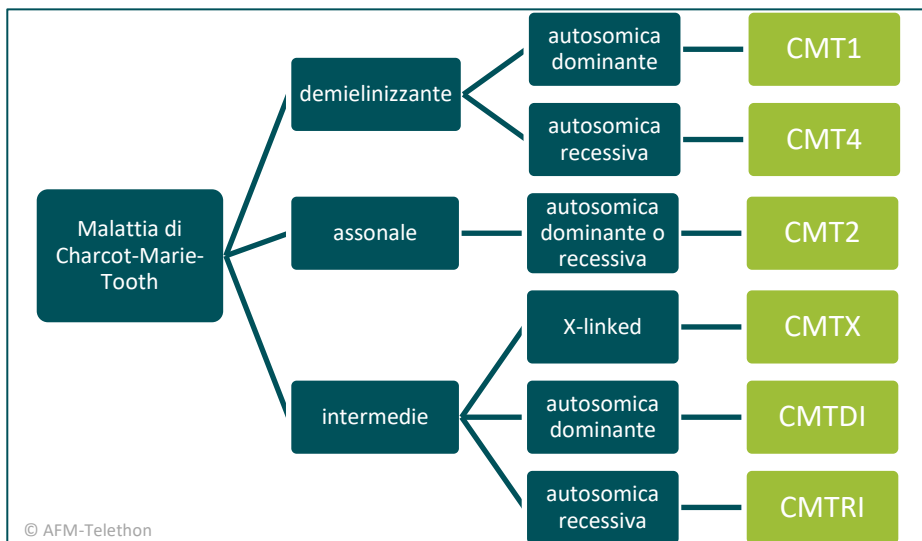
[Comunicato stampa InFlectis BioScience 31 gennaio 2024](#)



Progressi nella gestione e nel trattamento

Banche dati per aiutare a prevedere meglio il decorso della malattia

Esistono molte forme diverse di malattia di Charcot-Marie-Tooth. Queste forme possono essere differenziate in base al gene coinvolto nello sviluppo della malattia, alla modalità di trasmissione, all'età di insorgenza dei primi sintomi, al decorso della malattia e ai segni associati (perdita dell'udito, insufficienza respiratoria, ecc.).



Le varie forme di CMT sono classificate in base al tipo di danno ai nervi periferici e alla modalità di trasmissione.

Ogni forma (CMT1A, CMT1B, CMT1C, CMT2A, CMT2B, ecc.) è causata da una mutazione genetica che porta alla produzione di una proteina anomala. Ad esempio, la CMT1A è una forma demielinizzante autosomica dominante causata dalla duplicazione del gene PMP22, mentre la CMT1B è una forma demielinizzante autosomica dominante causata da mutazioni nel gene P0.

I database raccolgono dati medici e genetici da persone con la stessa malattia. L'analisi di questi dati aiuta a determinare la storia naturale della malattia, a descrivere le varie forme, ad anticipare le possibili manifestazioni, a stabilire correlazioni genotipo-fenotipo, a reclutare partecipanti agli studi clinici, ecc.

Banche dati e studi osservazionali

Questi strumenti di ricerca clinica raccolgono dati su:

- le manifestazioni della malattia e la diversità di queste manifestazioni all'interno della stessa famiglia e tra famiglie non imparentate (fenotipi),
- i risultati dei test genetici (genotipi),
- i parametri per il monitoraggio del decorso della compromissione muscolare e sensoriale, essenziali per le sperimentazioni cliniche.

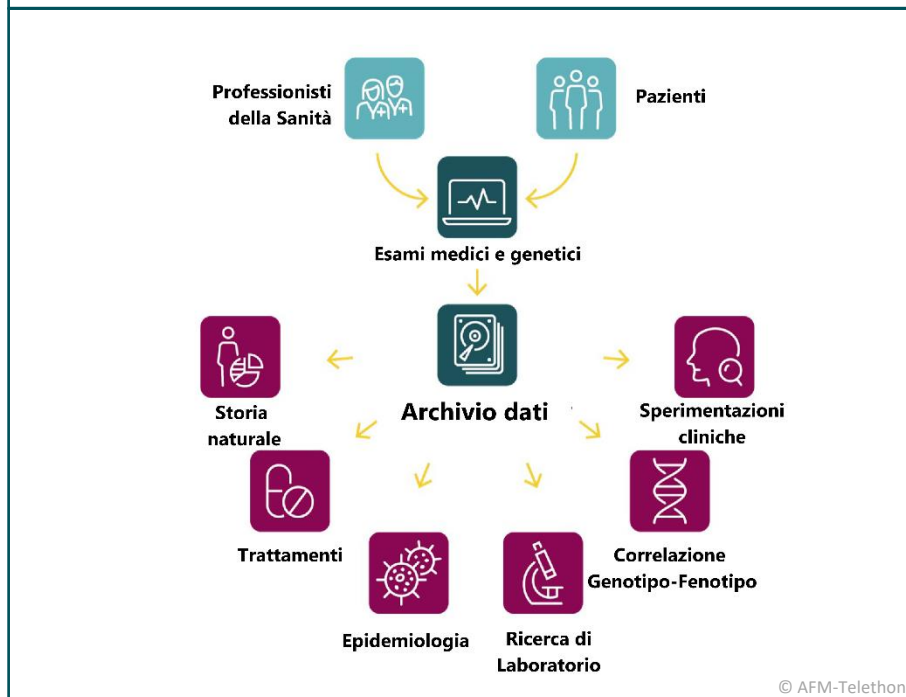
Gli studi di correlazione

genotipo-fenotipo cercano collegamenti tra caratteristiche genetiche (genotipo) e caratteristiche fisiche (fenotipo). Aiutano a identificare se esiste una relazione tra la presenza di una mutazione genetica e le manifestazioni di una malattia.



Registri

Un registro è una raccolta di dati genetici e medici di persone con la stessa malattia (con il loro consenso).



Registri nazionali

In Francia, FILNEMUS, una rete sanitaria francese per le malattie rare, sta progettando di creare un registro per le neuropatie ereditarie.

- In Italia, oltre 1.000 pazienti partecipano a un registro nazionale CMT:
 - il 66% ha forme demielinizzanti,
 - il 25% ha forme assonali,
 - e il 9% ha forme intermedie.

Oltre il 70% di questi pazienti ha ricevuto una diagnosi genetica.

L'analisi dei dati epidemiologici ha permesso agli esperti di osservare che alcune mutazioni genetiche rare (*mutazioni dei geni HSPB1, NEFL e SH3TC2*) sono in realtà più comuni di quanto si pensasse in precedenza, scoprire che alcune forme sembrano essere più gravi di altre (in particolare CMT4A, CMT4C e CMT1E) e stimare meglio il rischio di alcune complicanze (displasia dell'anca nelle forme precoci, scoliosi, ecc.). Tali registri sono utili anche a reclutare partecipanti per futuri studi clinici.

[Pisciotta C et al. Eur J Neurol. 2023](#)


Il registro internazionale INC

L'obiettivo del database dell'Inherited Neuropathies Consortium (INC) è quello di aiutare a stabilire la storia naturale della CMT (le forme più comuni e le forme più rare), sviluppare misure di esito clinico e identificare nuovi geni coinvolti nelle forme assonali della malattia.




- Dalla sua creazione nel 2010, ha raccolto dati medici (clinici e genetici) da oltre 6.000 persone affette dalla malattia di Charcot-Marie-Tooth.


Database per CMT1A, 1B, 2A, 4A, 4C e altre forme di CMT



All'estero



Reclutamento



Creato nell'aprile 2010

NCT01193075

www.rarediseasesnetwork.org/cms/inc

Registro Globale delle Neuropatie Ereditarie (GRIN)

Creato nel 2013 dalla Hereditary Neuropathy Foundation (HNF), il Registro Globale per le Neuropatie Ereditarie (GRIN) è stato rilanciato nel 2022. Disponibile in dieci lingue, il loro sito web consente alle persone con CMT o altre neuropatie periferiche ereditarie di iscriversi al registro e condividere informazioni mediche e genetiche che potrebbero aiutare a far progredire la ricerca.

Registro globale per le neuropatie ereditarie



All'estero




**Reclutamento
in corso**



Creato nel 2013

Studi di storia naturale attualmente in corso

 **Storia naturale**
La storia naturale di una malattia è la descrizione delle diverse manifestazioni di una malattia e della loro evoluzione in un determinato lasso di tempo.

- Uno studio di coorte su larga scala è stato avviato in Cina nel luglio 2019 (dovrebbe concludersi nel 2049). Il follow-up avrà luogo nell'arco di un periodo di 20 anni.

Storia naturale della CMT



Cina



**500
(tutte le età)**



**Reclutamento
in corso**



20 anni di follow-up

NCT04010188

Due studi di storia naturale su larga scala per la CMT1X

- L'Inherited Neuropathies Consortium ha pubblicato i risultati del più grande studio internazionale di storia naturale sulla CMT1X causata da varianti del gene *GJB1* fino ad oggi. Lo studio ha coinvolto 387 pazienti che sono stati monitorati per diversi anni. Un totale di 295 famiglie hanno partecipato allo studio e sono state analizzate 154 varianti del gene *GJB1*.



Questa forma di CMT è legata al cromosoma X. Gli uomini sono generalmente colpiti prima e più gravemente delle donne (il 53% dei partecipanti erano uomini). La CMT1X si manifesta con deformità del piede (78% dei partecipanti) e difficoltà di deambulazione (75%) che possono richiedere l'uso di ortesi e ausili per aiutare a stabilizzare la deambulazione, ma raramente richiedono l'uso di una sedia a rotelle (3%). Le difficoltà di deambulazione iniziano a comparire in media intorno ai 16 anni negli uomini e ai 25 nelle donne.

Lo studio non ha identificato alcun segno di anomalie del sistema nervoso centrale (difficoltà di apprendimento o "episodi" della durata di pochi minuti durante i quali la persona non è in grado di parlare o muoversi) anche se diversi articoli li menzionano in letteratura.

Per i futuri studi clinici, gli autori raccomandano che gli endpoint coinvolgano una combinazione di biomarcatori e misure di esito clinico specifiche per la CMT.

[Registra CJ et al. Brain. 2023](#)

- Un secondo studio, condotto nei centri di ricerca neuromuscolare francesi, ha descritto in modo più dettagliato le manifestazioni della malattia nelle donne.

L'équipe medica ha confrontato il decorso clinico della CMT1X in 137 donne e 126 uomini. Dopo i 48 anni, il 55% delle donne nello studio presentava sintomi gravi come quelli osservati negli uomini nonostante un esordio tardivo, e il 45% aveva sintomi molto più lievi o nessun sintomo.

[Barbat du Closel L et al. Eur J Neurol. 2023](#)

Una forma prossimale molto rara

La neuropatia motoria e sensoriale ereditaria con coinvolgimento prossimale dominante (HMSN-P) è una malattia estremamente rara causata da mutazioni nel gene *TFG*. A differenza della CMT, la compromissione muscolare in questa malattia è prossimale e colpisce le parti superiori delle braccia e delle gambe.



Nella CMT, la compromissione muscolare è distale

Ciò significa che sono i muscoli della parte più distante dal tronco delle braccia e delle gambe ad essere più spesso colpiti. Al contrario, la compromissione prossimale si manifesta nei muscoli che sono più vicini al centro del corpo, cioè i muscoli delle spalle, della parte superiore delle braccia, dei fianchi e delle cosce.

Sono stati pubblicati i risultati di uno studio di storia naturale che ha coinvolto 16 pazienti giapponesi. I dolorosi crampi muscolari addominali erano di solito il primo segno della malattia, con paralisi degli arti e compromissione respiratoria che si sviluppavano dopo 20-30 anni di progressione.

[Shoji H et al. Intractable Rare Dis Res. 2023](#)

Farmaci controindicati

Un'analisi della letteratura ha confermato che due farmaci usati per trattare alcuni tipi di cancro (**vincristina e paclitaxel**) possono essere dannosi per i pazienti con CMT. In diversi articoli medici sono stati riportati casi di rapido e grave peggioramento della CMT legati a questi farmaci. Possono, tuttavia,



essere prescritti a persone che soffrono sia di cancro che di CMT, purché il decorso della neuropatia del paziente sia attentamente monitorato.

Secondo gli autori, questi sono gli unici due farmaci che hanno dimostrato formalmente di essere dannosi per i pazienti con CMT. Altri prodotti possono indurre effetti più lievi o più rari e devono essere usati con cautela. Sono anche presenti nell'elenco dei trattamenti non raccomandati per i pazienti con CMT nel "Protocole National de Diagnostic et de Soins" [Protocollo nazionale francese di diagnosi e cura] per la CMT.

[Cavaletti G et al. J Peripher Nerv Syst. 2023](#)

[Haute Autorité de Santé \(Autorità Nazionale Francese per la Sanità\) – Protocole National de Diagnostic et de Soins per la malattia di Charcot-Marie-Tooth. Aprile 2020](#)

- Un gruppo di medici negli Stati Uniti ha evidenziato i pericoli dell'uso improprio del **protossido di azoto** come gas esilarante. Descrivono il caso di un adolescente con neuropatia ereditaria con predisposizione alla paralisi da pressione (HNPP) i cui sintomi sono peggiorati rapidamente e significativamente in seguito all'inalazione regolare di questo gas.

[Castellucci, G., et al. Neurohospitalist. Ottobre 2023](#)

Scarsa qualità del sonno

Oltre 250 persone affette dalla malattia di Charcot-Marie-Tooth hanno compilato questionari sulla qualità del sonno. Più della metà ritiene che il sonno non sia ristoratore e quasi un quarto si sente stanco durante il giorno.

Diversi fattori hanno contribuito a questi risultati, tra cui disturbi del sonno (come la sindrome delle gambe senza riposo e l'apnea notturna), crampi e dolori notturni, depressione e ansia, ecc. Il trattamento dell'eccessiva stanchezza nelle persone con disturbi del sonno dovrebbe essere multidisciplinare (medici, fisioterapisti, psicologi, ecc.).

[Bellofatto M et al. J Neurol. 2023](#)

Attività fisica

I benefici dell'attività fisica e della fisioterapia attiva nella malattia di Charcot-Marie-Tooth continuano ad essere dibattuti. Impegnarsi regolarmente in un'attività fisica moderata che è stata adattata alle capacità fisiche del paziente (nuoto, acquagym, ecc.) migliora la forza e la resistenza muscolare e riduce la sensazione di dolore e affaticamento. Gli esercizi muscolari ad alta intensità e/o prolungati, d'altra parte, sono dannosi per le fibre muscolari.



Trovare il punto debole

Quando si tratta di attività fisica, è meglio non "forzare" troppo ed evitare di arrivare al punto di provare affaticamento o dolore. Nelle malattie neuromuscolari, questa soglia è molto più bassa e viene raggiunta anche durante attività meno intense.

- In Italia, 37 pazienti con CMT (comprese le forme demielinizzanti, assonale e intermedie) hanno beneficiato di un programma intensivo di riabilitazione fisica (da due a quattro ore al giorno, cinque giorni alla settimana per tre settimane). Il programma comprendeva allenamento della forza, stretching, esercizi di propriocezione (allenamento dell'equilibrio) ed esercizi di resistenza, tutti adattati alle loro capacità.

Alla fine del programma, i partecipanti hanno visto miglioramenti nella capacità di camminare e nell'equilibrio, nonché nella stanchezza, nel dolore



e nei crampi. Tuttavia, questi effetti non sono stati di lunga durata e sono scomparsi meno di un anno dopo la fine del programma intensivo.

[*Ferraro F et al. Neurol Sci. 2023*](#)

- Nel Regno Unito, sette pazienti affetti da CMT1A hanno completato un programma di riabilitazione domiciliare che includeva visite regolari da parte di un fisioterapista. Le sessioni includevano esercizi che miravano a rafforzare i muscoli prossimali e migliorare l'equilibrio. Dopo tre mesi, sono stati in grado di camminare in modo più stabile rispetto ad altri sette pazienti che non hanno completato le sessioni di fisioterapia. L'équipe medica londinese che ha avviato lo studio ha sottolineato che questo intervento sicuro a casa potrebbe essere facilmente implementato, chiedendo ulteriori studi su questo approccio.

[*Dudzic MM et al. Muscle Nerve. 2023*](#)

Passi per raggiungere un peso sano

Nel 2021, uno studio internazionale su 477 giovani (di età compresa tra i 3 e i 20 anni) con CMT ha dimostrato che essere obesi o gravemente sottopeso ha un impatto sulla salute e sulle manifestazioni della malattia.

- Mentre la maggior parte dei bambini e degli adolescenti con CMT aveva un peso sano (62%), avevano tre volte più probabilità di essere gravemente sottopeso (6%) e due volte più probabilità di essere obesi (7%) rispetto ai giovani della stessa età senza la malattia. Ciò può essere spiegato dal fatto che la CMT provoca atrofia muscolare (che può causare perdita di peso) e una diminuzione dell'attività fisica (che può causare aumento di peso).

Impatto dello stato nutrizionale sulla CMT		
<p>Grave malnutrizione ($IMC < 17 \text{ kg/m}^2$)</p>  <p>Cadute più frequenti, formicolio, bruciore</p>	<p>Peso equilibrato, lieve malnutrizione o sovrappeso ($17 \text{ kg/m}^2 < IMC < 30 \text{ kg/m}^2$)</p>  <p>La malattia ha un impatto minore sulla forza, la deambulazione e la destrezza</p>	<p>Obesità ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$)</p>  <p>Dolore ai piedi Crampi alle gambe</p>

- Due anni dopo, un nuovo studio condotto su 242 di questi giovani ha dimostrato i benefici per la salute dell'essere attenti alla dieta e dell'attività fisica nel mantenere o raggiungere un peso sano, anche in coloro che erano inizialmente obesi o gravemente sottopeso.

Gli autori raccomandano che i pazienti dovrebbero consultare un medico che abbia familiarità con la CMT quando modificano la loro dieta e l'attività fisica per aumentare o perdere peso. Questo aiuterà a prevenire che nervi e muscoli vengano danneggiati da una dieta troppo rigida o da un esercizio eccessivo. Al momento non esistono linee guida specifiche per la CMT su questo argomento; pertanto, le raccomandazioni si basano su quelle dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per i bambini e gli adolescenti affetti da disabilità: limitare il tempo trascorso davanti allo schermo di uno smartphone/PC, praticare un'attività fisica moderata almeno un'ora al giorno e fare esercizio fisico più sostenuto (compresi gli esercizi di rafforzamento muscolare) tre volte alla settimana.

[*Donlevy GA et al. Neurology. Giu 2023*](#)



Tutori per aiutare a stabilizzare la deambulazione

Le ortesi caviglia-piede, i plantari e le scarpe ortopediche rendono la deambulazione più facile e stabile nella CMT. Tuttavia, mentre molti pazienti traggono beneficio dal loro uso, questi prodotti sono poco utilizzati, come dimostrato da due studi (uno studio francese su 795 pazienti con CMT e uno studio italiano su 266 pazienti).

- La stragrande maggioranza degli intervistati francesi ha dichiarato di possedere dispositivi ortesici (plantari, scarpe ortopediche, ortesi caviglia-piede), ma oltre la metà ha smesso di usarli. I motivi principali citati erano che non erano regolabili, il volume nella scarpa, il peso, la mancanza di appeal estetico, che causavano dolore alla pelle, ecc.

[Blouin C et al. Disabil Rehabil. 2023](#)

- Lo studio italiano ha anche dimostrato che la metà di coloro che possedevano dispositivi ortesici non li aveva mai utilizzati o aveva finito per abbandonarli dopo averli utilizzati per diversi anni. Circa il 59% dei pazienti aveva avuto problemi (disagio o addirittura dolore).

I risultati, in sintesi		
Plantari ortopedici 	Scarpe ortopediche 	Ortesi/Tutori per piede cadente 
<ul style="list-style-type: none"> Il 75% lo ha utilizzato Il 47% ha avuto complicazioni Il 24% non li indossa più 	<ul style="list-style-type: none"> L'80% ne ha messi alcuni Il 59% ha avuto complicazioni Il 28% non li usa più 	<ul style="list-style-type: none"> Il 79% li indossava Il 69% ha avuto complicazioni Il 31% li ha abbandonati

Lo studio ha anche dimostrato che l'adattamento e la personalizzazione dei dispositivi ortotici alle esigenze e alle aspettative dei pazienti può aumentare il loro livello di accettazione.

[Bertini A et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023](#)

Parla con la tua équipe medica dei tuoi dispositivi ortopedici
 Soprattutto se non vedi alcun miglioramento, non li usi più o ti stanno causando dolore. Questo può aiutarti a trovare un dispositivo più adatto, sia fisicamente che esteticamente.

- Un team di Tolosa ha confrontato l'efficacia e l'accettabilità di una nuova ortesi caviglia-piede di forma elicoidale e non articolata con quella della tradizionale ortesi caviglia-piede posteriore in 20 persone con caduta del piede, due delle quali avevano CMT. Dopo una settimana di utilizzo, le capacità di deambulazione erano migliorate di più con l'ortesi elicoidale caviglia-piede che con l'ortesi posteriore caviglia-piede o le scarpe alte. La soddisfazione degli utenti è risultata significativamente più elevata con l'ortesi elicoidale caviglia-piede.

[Gasq D et al. J Neuroeng Rehabil. 2023](#)

Un possibile intervento chirurgico per la sindrome del tunnel carpale

Nelle neuropatie come la malattia di Charcot-Marie-Tooth di tipo 1A (CMT1A) e la neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da pressione (HNPP), la presenza di ispessimento lungo i nervi aumenta il rischio di sindrome del tunnel carpale.



Una malattia relativamente comune

La compressione di un nervo nel polso (sindrome del tunnel carpale) o nel gomito (sindrome del tunnel cubitale) si manifesta come intorpidimento delle dita e delle mani. Anche la forza e la sensibilità sono ridotte. Secondo l'Assurance Maladie (sistema di assicurazione sanitaria francese), circa 600.000 persone soffrono ogni anno in Francia della sindrome del tunnel carpale e poco più di 130.000 si sottopongono a interventi chirurgici.

Il trattamento tradizionale può significare un intervento chirurgico. Il suo beneficio nella CMT è ancora poco compreso. Ci può essere una riluttanza a sottoporsi a un intervento chirurgico quando il nervo è già molto fragile.

- Nel primo studio americano sull'argomento (che includeva 60 pazienti con CMT1A e 52 pazienti con HNPP), la stragrande maggioranza dei pazienti con CMT1A ha visto migliorare i propri sintomi dopo la procedura. Questi benefici sembravano meno evidenti nei pazienti con HNPP, con il rischio di aggravare i loro sintomi.

Chompoopong P. et al. Muscle Nerve. 2022

- Un'équipe di un centro specializzato in malattie neuromuscolari di Lille ha pubblicato la sua esperienza con 18 pazienti affetti da HNPP che si erano sottoposti a un intervento chirurgico di sindrome del tunnel carpale. Diversi anni dopo l'operazione, il 73% di loro era ancora soddisfatto dei risultati.

François T et al. J Hand Surg Eur Vol. 2023

Effetti sul benessere mentale

- Oltre 260 adulti con CMT hanno risposto a un sondaggio online sulla loro salute e benessere mentale che ha dimostrato che, oltre alle loro disabilità fisiche, anche la loro vita sociale (autostima, amicizie, supporto emotivo, ecc.) influenza la loro qualità e la soddisfazione di vita.

Le esperienze di discriminazione sono comuni tra le persone con CMT. Hanno anche maggiori probabilità di soffrire di ansia legata alla loro malattia.

Gli autori dello studio suggeriscono che la CBT potrebbe essere utile in quanto incoraggia i pazienti a impegnarsi in attività piacevoli e gratificanti per aiutare a far fronte meglio allo stigma e gestire la loro ansia.

Regola PD et al. Rehabil Psychol. 2023



Quando la salute mentale è compromessa, un consulto può aiutare

Il supporto psicologico può aiutare i pazienti a superare periodi difficili (diagnosi, chirurgia del piede, ecc.) o alcune fasi della vita (passaggio dall'infanzia all'adolescenza, pianificare una famiglia, ecc.), o gestire i sentimenti di angoscia quando la progressione della malattia impedisce loro di continuare un'attività fisica, professionale o ricreativa o influisce sulla loro vita affettiva e sulle loro relazioni.

Gestione del dolore

Il dolore è un sintomo comune nella malattia di Charcot-Marie-Tooth. Può essere causato da danni al nervo stesso in dolore neuropatico (che causa sensazioni di bruciore, formicolio, ecc.) o deformità articolari ed è aggravato da ansia e affaticamento.



Dolore e malattie neuromuscolari, AFM-Téléthon 2024 [documento in francese]

- Uno studio americano su piccola scala ha dimostrato che la cannabis terapeutica può aiutare a ridurre il dolore nella CMT. La sua prescrizione è

La terapia cognitivo comportamentale (CBT) è un tipo di terapia che aiuta a risolvere i problemi quotidiani affrontando atteggiamenti negativi o paure, persino fobie, che peggiorano questi problemi. Questo approccio può essere personalizzato e adattato agli obiettivi di ciascuno.



in fase di studio in Francia su base sperimentale con cinque indicazioni, tra cui il dolore correlato al cancro e l'epilessia resistente al trattamento, nonché il dolore neuropatico resistente al trattamento, che può essere osservato nei pazienti con CMT.

Un rapporto sullo stato di avanzamento pubblicato dall'ANSM [Agenzia francese per i medicinali] ha mostrato risultati incoraggianti. Dei 3.035 pazienti inclusi dal 2021, oltre il 60% è ancora monitorato e trattato. L'ANSM ha dichiarato che "i dati raccolti durante i primi due anni della sperimentazione mostrano l'efficacia della cannabis terapeutica nelle indicazioni incluse nella sperimentazione, che è stata mantenuta per diversi mesi in alcuni pazienti". Ciò significa che in futuro potrebbero essere prescritti farmaci a base di cannabis medica per le indicazioni studiate nello studio.

[Canali PC et al. Am J Hosp Cure palliative. 2023](#)

[Articolo ANSM 20 Febbraio 2024](#)



Consumi altamente regolati

Il tetraidrocannabinolo (THC) e il cannabidiolo (CBD) sono due dei principali ingredienti attivi presenti nella cannabis. In Italia, il consumo di cannabis o di qualsiasi prodotto contenente più dello 0,2% di THC è vietato, a meno che non venga prescritta; tuttavia, il CBD può essere venduto nei negozi specializzati (il CBD non è considerato una droga narcotica). Si consiglia alle persone che soffrono di una malattia progressiva come la CMT di consultare un operatore sanitario se desiderano iniziare a utilizzare il CBD.

Temporaneo peggioramento dei sintomi durante la gravidanza

Attualmente non ci sono raccomandazioni pratiche per la gestione della gravidanza se si ha la CMT. Un team inglese ha condotto un'indagine su 92 madri con CMT sulla loro esperienza di gravidanza (171 in totale).

Un'analisi delle loro risposte non ha rivelato alcun aumento significativo delle complicanze ostetriche (aborti spontanei, emorragie, ecc.) rispetto alla popolazione generale. Anche il tipo di parto (vaginale o cesareo) non differiva in modo significativo.

Circa un terzo delle partecipanti ha riportato un peggioramento dei sintomi durante la gravidanza, in particolare la deambulazione e il deterioramento dell'equilibrio, soprattutto durante il secondo e il terzo trimestre. Anche la stanchezza era più comune e più intensa. Questi sintomi sono migliorati dopo il parto nella metà delle donne intervistate.

[Skorupinska M et al. Obstet Med. 2023](#)

Impianti cocleari per grave perdita dell'udito

Le persone con CMT hanno spesso problemi di udito che possono portare a una grave perdita dell'udito. Quando gli apparecchi acustici tradizionali non sono in grado di affrontare sufficientemente questo problema, possono essere prescritti impianti cocleari. Cinque pazienti americani e due coreani sono stati dotati di questi dispositivi che, dopo la riabilitazione uditiva, hanno permesso loro di discernere meglio le parole durante le conversazioni, mentre ascoltavano la radio, ecc. Questi impianti sono ancora rari nella CMT, ma possono migliorare la qualità della vita.

[Song B et al: Eur Arch Oto Rhinol Laryngol, 2024](#)

[Farber NI et al, Ann Otol Rhinol Laryngol. 2024](#)



Coenzima Q10 nella *CMT correlata al COQ7*

Alcuni ricercatori di Lione, finanziati da AFM-Téléthon, hanno dimostrato il coinvolgimento del *gene COQ7* in una neuropatia correlata alla CMT (dHMN).

Il gene *COQ7* era già noto per essere causa di una malattia genetica molto grave che colpisce diversi organi, incluso il cervello, fin dalla nascita. La proteina, chiamata coenzima Q7 idrossilasi, è coinvolta nella produzione del coenzima Q10, una molecola essenziale per la produzione di energia da parte delle cellule. Nei primi pazienti identificati, l'integrazione con coenzima Q10 ha rallentato la progressione della malattia. I ricercatori hanno prescritto questo trattamento a pazienti con CMT correlata a *COQ7*. Poiché la malattia progredisce lentamente, ci vorranno senza dubbio diversi anni per vedere i primi miglioramenti clinici significativi. Tuttavia, i test di laboratorio eseguiti su cellule prelevate dai pazienti trattati con coenzima Q10 hanno mostrato risultati promettenti.

[Jacquier A et al. Brain. 2022](#)

Da allora, sono stati pubblicati altri casi simili in pazienti europei, brasiliani, canadesi e cinesi.

[Rebelo AP Brain. 2023](#)

[Zhang XY et al. Brain. 2023](#)



Alla ricerca di biomarcatori affidabili e sensibili per gli studi clinici

È importante disporre di strumenti semplici da usare che aiutino a identificare gli effetti benefici di un candidato farmaco su un numero limitato di pazienti (poiché la CMT è una malattia rara) per un periodo di tempo limitato (la malattia progredisce lentamente) - di solito circa un anno. L'esistenza di scale specifiche, come il CMTNS (CMT Neuropathy Score) e la sua versione semplificata, il CMTES (CMT Examination Score), che valutano la gravità e la progressione della malattia nei pazienti con CMT, fa sì che l'uso di biomarcatori come quelli del sangue (in particolare la catena leggera dei neurofilamenti) e l'imaging come la risonanza magnetica (di muscoli o nervi) sembri promettente.



Strumenti essenziali per gli studi clinici

Al fine di accelerare l'identificazione e la diffusione di biomarcatori rilevanti per gli studi clinici sulla CMT, AFM-Téléthon ha istituito una task force sull'argomento che riunisce esperti clinici e scientifici, partner industriali e rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti.

Scale di valutazione clinica specifiche per la CMT

- La CMT-FOM (CMT-Functional Outcome Measure) è stata sviluppata nel 2018 per integrare misure già in uso che presentano alcune limitazioni per quanto riguarda il loro utilizzo negli studi clinici. È semplice da usare e valuta la forza muscolare, l'equilibrio, la mobilità e la funzione di braccia e gambe. Una nuova pubblicazione ha confermato la validità dello strumento in 214 pazienti con CMT1A di età compresa tra 18 e 75 anni.

[Mandarakas MR et al Neurology. 2024](#)

- Esistono anche misure specifiche per valutare l'impatto della CMT sulla qualità della vita dei bambini che hanno la malattia, come la pCMT-QOL (pediatric CMT-specific QOL outcome measure), sviluppata dagli esperti dell'Inherited Neuropathies Consortium (INC).

Nel maggio 2023 è stata pubblicata una versione della scala che può essere compilata da un genitore o da un tutore.

[Wu TT et al J Peripher Nerv Syst. 2023](#)

Imaging medico



Risonanza magnetica per immagini (MRI)

La risonanza magnetica è utile per rilevare anomalie nelle fibre nervose ed esaminare i muscoli. Permette di quantificare il grado di infiltrazione di grasso muscolare (quando le cellule muscolari vengono distrutte, vengono sostituite da cellule adipose) nei polpacci. Questo è l'unico biomarcatore confermato nella CMT.

Diverse pubblicazioni mostrano il valore della risonanza magnetica quantitativa e della misurazione del grado di infiltrazione di grasso nella CMT:

- uno studio francese su 24 pazienti con CMT1A sottoposti a risonanza magnetica a distanza di un anno,

[Fortanier E et al Neurology. 2024](#)

- uno studio internazionale su bambini e adolescenti (sotto i 20 anni) con CMT1A monitorato per un anno,

[Doherty CM et al. Ann Neurol. 2024](#)

*Un marcatore biologico (o **biomarcatore** in breve) è una caratteristica misurabile che indica un processo biologico normale o patologico.*

L'identificazione di nuovi biomarcatori per una malattia è molto importante per monitorare il decorso della malattia e l'efficacia di nuovi trattamenti.

Questi marcatori possono essere fisiologici (variazione della pressione sanguigna, della frequenza cardiaca, ecc.) o molecolari (variazione dell'espressione di una proteina,



- uno studio internazionale su 22 pazienti con CMT1X, 21 con CMT1B e 21 con CMT2A esaminati a distanza di un anno.

[Doherty CM et al. Ann Clin Transl Neurol. 2024](#)

Le immagini della risonanza magnetica possono essere analizzate da un software di intelligenza artificiale in modo che possano essere elaborate più rapidamente, come dimostrato da un team britannico utilizzando i dati di 20 pazienti con CMT1A.

[O'Donnell LF et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023](#)

Biomarcatori ematici

I neurofilamenti sono proteine che si trovano specificamente nei neuroni. I livelli di catena leggera dei neurofilamenti nel sangue possono essere utilizzati per misurare il grado di danno

- Un consorzio internazionale di ricercatori coordinato da un team lettone ha misurato i livelli di neurofilamenti nel sangue di 73 pazienti con CMT almeno due volte a distanza di tre anni. Non sono stati in grado di stabilire una correlazione tra il punteggio di gravità della malattia CMTNS e questi livelli. Hanno quindi concluso che la concentrazione plasmatica di neurofilamenti non è un biomarcatore della progressione della CMT.


[Setlere S et al. Eur J Neurol. 2023](#)

- Da settembre 2021 è in corso in Francia uno studio per comprendere meglio in che modo le anomalie della mitofusina 2 influiscano sulla funzione cellulare. Supportato da AFM-Téléthon, include circa 30 pazienti con CMT2A e circa 30 soggetti sani.


I ricercatori studieranno i lipidi e altre molecole utilizzando campioni di sangue e pelle prelevati dai pazienti con CMT2A e li confronteranno con quelli dei soggetti sani. Le tecniche microscopiche consentiranno di analizzare l'organizzazione e la funzione di importanti strutture cellulari (citoscheletro, mitocondri, reticolo endoplasmatico, ecc.).

Ciò può aiutare a identificare biomarcatori per il monitoraggio della progressione della malattia, in particolare durante futuri studi clinici, e bersagli terapeutici specifici per la CMT2A.


CMT2A: analisi lipidica




Francia



60
(oltre i 18 anni)



Reclutamento



9/2021 – 2/2023
1 singola visita

NCT04881201

Sensori di attività motoria

In uno studio, quindici pazienti con CMT1A hanno indossato piccoli sensori sul petto, sulle cosce e tibie per registrare i loro movimenti mentre camminavano. Le valutazioni sono state effettuate a distanza di un anno. Le loro andature avevano diverse caratteristiche che potevano essere misurate dai sensori come una velocità di camminata più lenta, affaticabilità, lunghezze del passo più corte, maggiore oscillazione posturale, ecc. Queste misurazioni sono state correlate con i punteggi CMT-FOM dei pazienti, suggerendo che potessero essere buoni biomarcatori. Tuttavia, saranno necessari studi più ampi per confermare questi risultati.


[Dinesh K et al. J Peripher Nerv Syst. 2023](#)

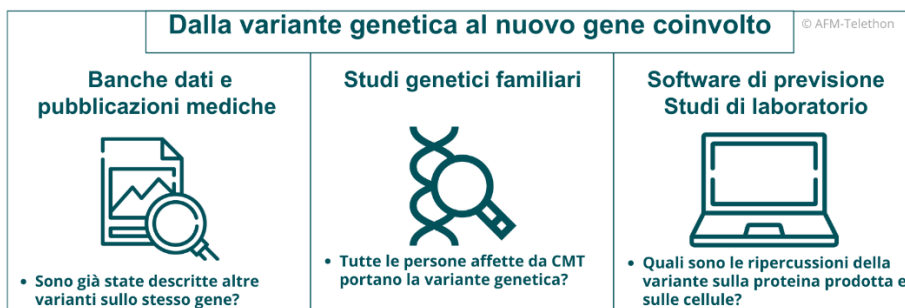


Progressi nella genetica per diagnosi migliori

Molte persone con CMT non hanno ancora una diagnosi genetica precisa, in particolare quelle con forme assonali di CMT. Può essere molto difficile identificare la mutazione genetica (o le mutazioni) responsabili della malattia.

- Negli ultimi anni sono state sviluppate nuove tecniche di diagnostica genetica. Queste tecniche di "sequenziamento di nuova generazione" (NGS) consentono di analizzare centinaia di geni contemporaneamente.

 **I risultati devono essere interpretati criticamente dagli esperti**
 Alcune varianti del DNA sono innocue, mentre altre provocano l'insorgenza di una malattia genetica. Queste sono indicate come **mutazioni genetiche**. L'insidia maggiore nell'utilizzo di tecniche di sequenziamento di nuova generazione è che aumenta il rischio di trovare varianti nella sequenza del DNA di un individuo, chiamate **varianti genetiche**, che non causano malattie e complicano l'analisi dei risultati.



Analizzare l'intero genoma per ridurre i tempi di diagnosi

Data l'insufficiente resa diagnostica dei pannelli NGS, si sta sempre più ricorrendo al sequenziamento dell'intero genoma (WGS).

- Il WGS ha permesso di avere una diagnosi genetica nel 77% dei pazienti in una coorte di 1.515 pazienti inglesi. Tuttavia, questa percentuale varia molto da una forma di CMT all'altra: dal 97% nelle forme demielinizzanti e l'81% nelle forme intermedie, a meno del 50% per le forme assonali e la neuropatia motoria ereditaria.

Il sequenziamento dell'intero genoma è stato utilizzato per aiutare a risolvere 233 casi più complessi. I dati sono stati analizzati da un team di esperti di CMT e la diagnosi è stata raggiunta in 46 casi (20%).

L'identificazione di nuovi geni coinvolti nella CMT e i progressi tecnologici contribuiranno a ridurre i tempi di diagnosi. Tuttavia, gli autori sottolineano che la complessità genetica della CMT dovrebbe essere presa in considerazione quando si tenta di risolvere i casi più difficili. A volte, la malattia non è monogenica (le mutazioni sono presenti in diversi geni) o la penetranza della mutazione genetica è incompleta (alcuni membri della stessa famiglia con la stessa mutazione sviluppano la malattia e altri no).

[Registra CJ et al. Brain. 2024](#)

- In Corea del Sud, 72 famiglie sono state sottoposte a sequenziamento dell'intero genoma (dopo aver ricevuto risultati inconcludenti dai pannelli NGS e dagli studi di *duplicazione del gene PMP22*). Quattordici sono stati in grado di ottenere una diagnosi genetica, quattro delle quali riguardavano geni che non sono tipicamente correlati alle neuropatie periferiche.

[Kim YG et al. Brain Commun. 2023](#)



- A volte è necessario guardare oltre i geni che sono già noti per essere coinvolti nella CMT e nelle sue neuropatie associate. Una pubblicazione inglese ha dimostrato che lo studio dei geni mitocondriali facilita la diagnosi genetica nella CMT.

Uno studio su 2.087 pazienti i cui sintomi erano indicativi di CMT ha rilevato oltre 1.300 varianti rare in 183 geni coinvolti nelle malattie mitocondriali, di cui solo 44 erano abbastanza documentate per concludere che erano la causa della malattia. Ciò ha permesso a 42 pazienti di 36 famiglie di ricevere una diagnosi genetica.

[Ferreira T et al. J Neurol. 2024](#)

Sei nuovi geni candidati

- Mutazioni nel gene **DHX9** sono state rilevate in 20 persone affette da CMT assonale o disturbi dello sviluppo neurologico. Studi sui topi hanno dimostrato che questo gene è coinvolto nella regolazione dello sviluppo e del mantenimento del sistema nervoso, suggerendo un possibile legame con i sintomi osservati.

[Calame DG et al. Am J Hum Genet. 2023](#)

- È stato dimostrato che le mutazioni del gene **RAB40B** sono coinvolte in una CMT assonale in due membri della famiglia. Studi su mosche e zebrafish confermano che queste mutazioni possono portare a compromissione motoria.

[Son W et al. Exp Neurobiol. 2023](#)

- Il gene **CRYAB** è noto per essere coinvolto nelle malattie muscolari genetiche. Mutazioni in questo gene sono state rilevate anche in cinque persone (appartenenti a due famiglie) affette da CMT assonale ad esordio tardivo (dopo i 40 anni) con cataratta congenita.

[Cortese A et al. Eur J Neurol. 2023](#)

- Il gene **NDUFS6** è un gene mitocondriale già noto causare una forma molto grave di sindrome di Leigh, una malattia mitocondriale del sistema nervoso centrale. Questo gene sembra essere la causa della CMT assonale recessiva con nistagmo associato (movimento involontario degli occhi) in cinque pazienti appartenenti a tre famiglie.

[Armirola-Ricaurte C et al. Genet Med. 2024 marzo](#)

- Mutazioni del gene **INSC** legate alla CMT assonale sono state riportate in otto membri di una famiglia asiatica. Gli studi sui moscerini confermano il possibile coinvolgimento di questo gene.

[Yeh JY et al. EMBO Mol Med. 2024](#)

- Un nuovo gene dell'aminoacil-tRNA sintetasi (**NARS1**, che codifica per asparaginil-tRNA sintetasi) è stato recentemente associato a una forma assonale dominante di CMT grazie al sequenziamento dell'intero esoma eseguito in tre persone non imparentate.

[Beijer D et al. Brain Commun. 2024](#)

Inoltre, è stato segnalato un nuovo caso di CMT intermedia correlata al gene **SARS1**, confermando una precedente pubblicazione sull'argomento.

[Record CJ et al. Ann Neurol. 2023](#)

L'amminoacil-tRNA sintetasi è un enzima che aiuta ad attaccare un amminoacido (i mattoni delle proteine) al suo corrispondente RNA di trasferimento. Ciò rende possibile il concatenamento degli amminoacidi nell'ordine richiesto per produrre una proteina specifica durante la sintesi proteica.



Modificatori genici nella CMT1A



Che cos'è un modificatore genico?

I modificatori genici sono geni le cui mutazioni sono in grado di modificare il decorso di una determinata malattia genetica. Possono aggravare o migliorare i sintomi, ma non possono curare la malattia.

Si sospetta l'esistenza di modificatori genici nella CMT1A. Per confermarlo, i team dell'Inherited Neuropathies Consortium (INC) hanno ideato un protocollo per vedere quali geni potrebbero essere coinvolti. Per raggiungere questo obiettivo, il protocollo si è concentrato sui pazienti nel loro database con fenotipi molto gravi o molto lievi. Ciò potrebbe portare all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici.

[Xu IRL et al. J Peripher Nerv Syst. 2024](#)



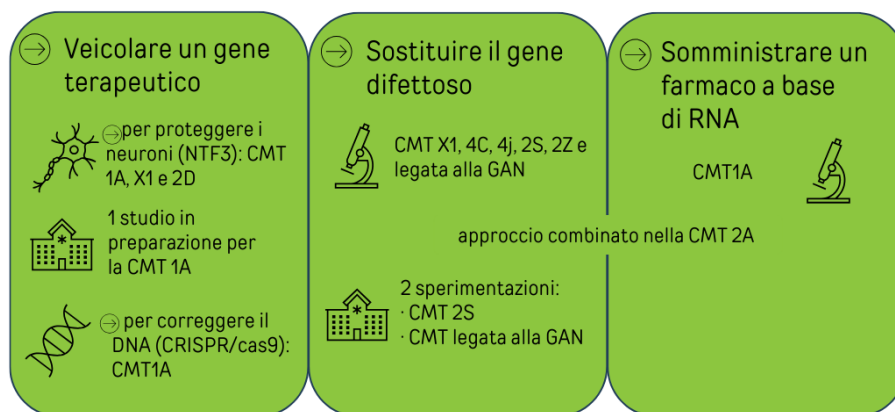
Intensificazione degli approcci di terapia genica

La terapia genica in pratica		
<p>Materiale genetico</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Per correggere il patrimonio genetico "difettoso" • Sotto forma di DNA o RNA • Chiamato anche transgene 	<p>Un vettore</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Per trasportare materiale genetico nelle cellule bersaglio • Ne esistono di due tipi: <ul style="list-style-type: none"> ◦ un virus reso innocuo ◦ un vettore sintetico 	<p>Una via di somministrazione</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Per trattare tutto o parte del corpo: <ul style="list-style-type: none"> ◦ iniezione sistemica ◦ iniezione localizzata

© AFM-Téléthon

Agli albori, la terapia genica consisteva esclusivamente nel sostituire un gene difettoso introducendo il corrispondente gene sano nel corpo. Da allora, le tecniche di terapia genica sono progredite, comprese quelle che introducono materiale genetico come il DNA o l'RNA (geni terapeutici, oligonucleotidi antisense, ecc.) nell'organismo a scopo terapeutico.

Approcci utilizzati nella CMT



Nella CMT1A correlata a PMP22

▪ Il sistema CRISPR/Cas9 è un nuovo strumento altamente efficace utilizzato per modificare l'informazione genetica. Alcuni ricercatori giapponesi hanno sviluppato un approccio di terapia genica utilizzando il sistema CRISPR/Cas9 per ridurre il numero di copie del gene *PMP22* (i pazienti con CMT1A hanno una copia extra di questo gene).

L'iniezione del trattamento di terapia genica in modelli cellulari di CMT1A ha portato a una riduzione del 20-40% delle copie extra del gene *PMP22*.

[Yoshioka Y et al. Commun Med \(Londra\). 2023](#)

▪ Un altro approccio consiste nel fornire un RNA interferente per diminuire la produzione della proteina PMP22 che viene prodotta in eccesso nella CMT1A.

Diversi approcci sono allo studio della CMT1A, due dei quali sono allo studio di team francesi:

- ➔ una start-up dell'Île-de-France (MAAsiRNA) utilizza un piccolo RNA interferente all'interno di un vettore chimico (squalene),
- ➔ un'azienda biotecnologica di Montpellier (Nervosave Therapeutics) sta sviluppando un prodotto costituito da un vettore virale che esprime un RNA interferente.



Per entrambi i gruppi, la somministrazione in animali (topi o ratti) con la malattia ha mostrato risultati promettenti in termini di forza muscolare e velocità di conduzione nervosa.

Nella CMT1X correlata a GJB1

Un team dell'Istituto di Neurologia e Genetica di Cipro, molto attivo nella ricerca sulla terapia genica della CMT, ha già sviluppato un prodotto di terapia genica basato sul *gene GJB1* (che è difettoso nella CMT1X) con risultati promettenti osservati in un modello murino di CMT1X.

- Il prodotto è stato iniettato per via intratecale in altri topi con CMT1X che presentavano mutazioni genetiche simili a quelle riscontrate nei pazienti (dove la proteina è presente ma mutata, il che rischia di ridurre l'efficacia della connessina 32 prodotta grazie alla terapia genica). Ciò ha migliorato la velocità di conduzione nervosa e la forza muscolare per diversi mesi sia quando il trattamento è stato somministrato prima della comparsa dei primi segni della malattia (a due mesi di età), sia una volta che la malattia si era palesata (dopo i sei mesi di età), sebbene i benefici fossero meno evidenti.

[Kagiava A et al. Mol Ther Metodi Clin Dev. 2023](#)

Nella CMT4C correlata a SH3TC2

- Lo stesso team ha sviluppato un prodotto di terapia genica per esprimere il *gene SH3TC2*, che è stato inizialmente somministrato utilizzando un vettore lentivirale, ma poi modificato per somministrarlo utilizzando un vettore AAV9.

- Iniettato per via intratecale in topi con CMT4C (indipendentemente dal fatto che la malattia si fosse già manifestata o meno), il prodotto ha migliorato la struttura della mielina e la funzione motoria e ha aumentato la velocità di conduzione nervosa.

[Georgiou E et al. Mol Ther. 2023](#)

Nella CMT2A correlata a MFN2

La CMT2A è causata da anomalie nella proteina mitocondriale mitofusina 2 (MFN2).

- Un team italiano ha sviluppato un approccio di terapia genica che consiste nella somministrazione di un siRNA (RNA interferente) che inibisce la mitofusina 2 mutata tramite un vettore AAV9, fornendo inoltre una copia non mutata del *gene MFN2* su cui l'interferenza dell'RNA non ha alcun effetto.

La loro strategia si è dimostrata efficace nel ripristinare la produzione di una proteina MFN2 funzionale in modelli murini e cellulari della malattia. Tuttavia, i modelli murini avevano solo sintomi motori e sensoriali molto lievi e questi non sono stati migliorati dalla terapia genica.

[Rizzo F et al. Cell Mol Life Sci. 2023](#)

- Alcuni ricercatori ciprioti hanno dimostrato che l'aumento della quantità di mitofusina 1 (*MFN1*) utilizzando la terapia genica migliora la funzione dei mitocondri nei modelli cellulari di CMT2A.

La mitofusina 1 si trova sulla membrana esterna dei mitocondri, come la mitofusina 2. Le loro strutture sono abbastanza simili, ma hanno proprietà e funzioni distinte nei mitocondri e nelle cellule.

[Stavropoulos F et al. J Peripher Nerv Syst. 2023](#)

Un'iniezione intratecale comporta l'iniezione di un prodotto nel liquido cerebrospinale che circonda il cervello e il midollo spinale. L'iniezione viene somministrata nella parte bassa della schiena tra due vertebre lombari (come in una puntura lombare).



Nella CMT2Z correlata a MORC2

Alcuni ricercatori sudcoreani hanno corretto una mutazione con perdita di funzione nel *gene MORC2* iniettando per via intratecale un prodotto di terapia genica che rilascia questo gene utilizzando un vettore AAV. Trattati a due mesi di età, i topi di sei mesi avevano una miglior mielinizzazione e velocità di conduzione nervosa, con un aumento di massa muscolare e forza.

[Chung HY et al. Brain. 2024](#)

- Un altro approccio è stato sviluppato e valutato con successo in *topi carenti* di C1orf194I (il gene *C1ORF194* può essere coinvolto in una forma intermedia di CMT).

[Shen Z et al Neurotherapeutics. 2023](#)



Percorsi di trattamento da perseguire

Diverse nuove strategie sono allo studio per il trattamento della CMT:

➔ Sviluppo di trattamenti specifici per un gene e una forma di CMT, come AT-007 nel deficit di SORD.

➔ Ricerca di un meccanismo presente in più forme che potrebbe quindi beneficiare dello stesso trattamento. Ciò richiede innanzitutto lo sviluppo di un farmaco candidato per una forma ben nota della malattia prima di essere in grado di implementarlo in forme più rare.

Ad esempio, i farmaci sviluppati per trattare la CMT1A (la forma più comune) potrebbero essere utili in altre forme più rare di CMT demielinizzante.

© AFM-Telethon

Principali funzioni delle proteine alterate nella CMT

© AFM-Telethon

Componenti della mielina

- PMP22
- MPZ
- SH3TC2
- PRX
- GJB1 o Cx32
- PMP2
- DRP2

Amminoacil-tRNA sintetasi (funzione da determinare):

- GARS1
- AARS1
- MARS1
- HARS1
- YARS1
- KARS1

Regolazione del funzionamento mitocondriale:

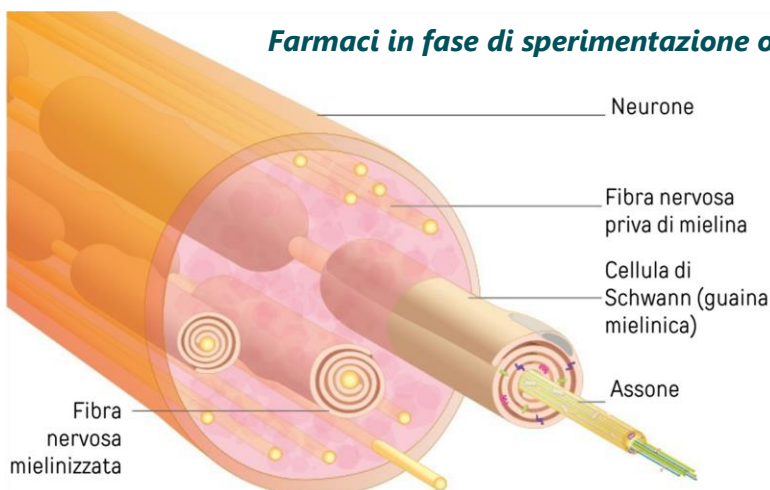
- CHCHD10
- MFN2
- GDAP1
- DHTKD1
- SURF1
- AIFM1
- PDK3
- COX6A1
- SLC25A46

Trasporto all'interno della cellula

- | | | | |
|---------|-----------|---------|----------|
| - LITAF | - NEFL | - MTMR2 | - DCNTN2 |
| - TFG | - NEFH | - SBF2 | - NAGLU |
| - GAN | - HSPB1 | - SBF1 | - MORC2 |
| - KIF1B | - DNM2 | - NDRG1 | |
| - KIF1A | - DYNC1H1 | - FGD4 | |
| - RAB7A | - SPG11 | - FIG4 | |

Farmaci in fase di sperimentazione o sviluppo nella CMT

© AFM-Telethon



A livello della cellula di Schwann

Migliorare la mielinizzazione

- o CMT 1A – TGFβ4; terapia cellulare.
- o PXT3003, in fase di test in CMT 1A, migliorerebbe la mielinizzazione.

Evitare l'accumulo di molecole tossiche

- o CMT 1A, 1B e 1E – IFB-088
- o CMT 1B – inibisce il proteasoma

A livello dell'assone

Migliorare la funzione degli assoni

- o DI-CMTC e CMT 2D: BDNF
- o CMT 2H: amlexanox

Proteggere/riparare l'assone

- o Mitf

Evitare l'accumulo di molecole tossiche

- o CMT 2 legata a SORD – AT-007

A livello del nervo periferico

Ridurre l'infiammazione

- o CMT 1A – Nano-Cur



Riparazione della mielina

- Un team coreano ha dimostrato che il TGFβ4 aumenta la mielinizzazione delle cellule di Schwann. La sua somministrazione nei topi con CMT1A ha migliorato la loro forza muscolare e la funzione motoria.

[Jeon H et al Brain. 2023](#)

- Alcuni ricercatori coreani hanno iniettato cellule staminali nei topi con CMT1A. Quando iniettate nel muscolo, queste cellule hanno promosso la rigenerazione muscolare e nervosa che ha portato a un miglioramento della funzione motoria nei topi trattati.

[Nam YH et al Biomedicine. Dicembre 2023](#)

Riduzione dell'infiammazione dei nervi

I macrofagi sono cellule del sistema immunitario presenti in tutti i tessuti del corpo umano. Svolgono un ruolo chiave nell'infiammazione, una reazione che consente all'organismo di proteggersi dagli attacchi (cellule danneggiate, particelle estranee, ecc.). Diversi ricercatori hanno evidenziato la possibilità di ridurre lo stato infiammatorio attraverso i macrofagi, riducendo di riflesso il danno ai nervi.

- Alcuni ricercatori tedeschi hanno dimostrato che i macrofagi interagiscono e persino comunicano con le cellule di Schwann. Di solito, quando un assone è danneggiato, l'attivazione dei macrofagi innesca la "rimozione dei detriti" (un meccanismo autofagico che ricicla le cellule danneggiate) durante la quale le cellule di Schwann riparano l'assone.

Nelle neuropatie demielinizzanti, i macrofagi sono troppo attivi e possono degradare le cellule in maniera aberrante.

[Weiß EM et al J Peripher Nerv Syst. 2023](#)

- Un team francese dell'Università di Limoges, con il sostegno di AFM-Téléthon, ha sviluppato un nuovo candidato farmaco chiamato Nano-Cur a partire dalla curcumina.

Quando somministrato quotidianamente a ratti e topi con CMT1A per un periodo di otto settimane, il trattamento ha migliorato la mielinizzazione dei nervi periferici, con conseguente aumento della forza muscolare, della resistenza e dell'equilibrio negli animali trattati.

Nano-Cur inibisce la risposta dei macrofagi nei nervi e riduce lo stress ossidativo.

[El Massry M et al Biomater Res. 2024](#)



Stress ossidativo

Quando la funzione mitocondriale viene interrotta, vengono prodotte in eccesso molecole tossiche chiamate radicali liberi che danneggiano i componenti cellulari (DNA, proteine, ecc.). Lo stress ossidativo è una situazione in cui le cellule non sono più in grado di gestire la presenza di radicali liberi in eccesso.

Rimozione delle proteine con ripiegamento errato

In alcune forme di CMT (1A, 1B, ecc.), le proteine non correttamente ripiegate si accumulano nelle cellule di Schwann, interrompendo la struttura e la funzione della guaina mielinica, rallentando così la trasmissione del segnale nervoso.



Risposta alle proteine con ripiegamento errato

Le proteine sono prodotte nel reticolo endoplasmatico. Se hanno una forma anomala (mutata, mal ripiegata), si accumulano lì. Questo induce una risposta proteica (UPR) che, generalmente, porta alla loro degradazione da parte dei proteasomi. A lungo termine, questo può causare la morte cellulare.

- In un'analisi della letteratura, alcuni ricercatori belgi hanno evidenziato l'importanza dei meccanismi che controllano la qualità delle proteine e le degradano, se necessario, nelle forme demielinizzanti di CMT.

[*Libberecht K et al. Biochem Pharmacol. 2023*](#)

- Alcuni ricercatori hanno dimostrato che la risposta UPR non funziona correttamente nella CMT1B. Inibendo l'attivazione del proteasoma, sono stati in grado di prevenire lo sviluppo della neuropatia nei modelli murini.

[*VerPlank JJ et al Life Sci Alliance. 2024*](#)

Fornire energia agli assoni

Per poter funzionare correttamente, gli assoni richiedono una notevole quantità di energia per tutta la loro lunghezza. I mitocondri forniscono questa energia.

I mitocondri sono piccole strutture presenti in tutte le cellule che sono in grado di produrre energia per le cellule.



Mitocondri distribuiti lungo l'intera lunghezza degli assoni

I mitocondri devono essere mobili per funzionare correttamente e coordinare le loro attività. La fusione di più mitocondri in uno, alternata alla fissione di un mitocondrio in più mitocondri, ne modula l'attività, il numero, le dimensioni e la forma.

- Affinché le cellule funzionino al meglio, nessuna regione dovrebbe essere priva di mitocondri (e quindi priva di produzione di energia).
- Nelle cellule nervose particolarmente lunghe (alcuni assoni possono essere lunghi fino a 1 metro, o anche di più), i mitocondri si diffondono lungo l'intera lunghezza dell'assone mentre si muovono.

- I mitocondri sono essenziali per gli assoni, ma anche per le cellule di Schwann, come dimostrato da una pubblicazione francese ad aprile 2024. Alcuni ricercatori hanno dimostrato che le anomalie nei mitocondri delle cellule di Schwann nella CMT4G, causate da una mutazione nel *gene HK1*, compromettono il funzionamento della guaina mielinica, e ciò rallenta la trasmissione degli impulsi nervosi.

[*Ceprian M et al. Int J Mol Sci. 2024*](#)

- Alcuni ricercatori americani hanno dimostrato che la somministrazione di BDNF (un fattore neurotrofico) a topi con una forma intermedia di CMT (CMTDIC) ripristina il trasporto assonale. Risultati simili sono stati riportati nella CMT2D, anch'essa causata da un'amminoacil-tRNA sintetasi (GARS1).

[*Rima ER et al. Neurobiol Dis. 2024*](#)

[*N Sleight JN et al. Insight JCI. 2023*](#)

- Va notato che in questi ultimi due studi, il farmaco candidato non è stato iniettato nel nervo periferico ma nel muscolo. Questa è una via che viene studiata sempre di più nella CMT. Muscoli e nervi sono in stretta comunicazione tra loro e il muscolo è in grado di produrre fattori neurotrofici per le cellule nervose.

[*Villarreal-Campos D et al. Neural Regeneration Res. 2024*](#)



Riparazione degli assoni

Alcuni ricercatori americani hanno identificato il Mitf come un fattore prodotto dalle cellule di Schwann per riparare gli assoni quando sono danneggiati. Può essere prodotto a seguito di lesioni o in malattie genetiche come CMT4J e CMT4D. Lo studio più dettagliato di questo meccanismo consentirà di esplorare nuove strategie terapeutiche nella CMT.

[Daboussi et al., 2023, Cell Reports novembre 2023](#)

Sovralettura del codone di stop



Che cos'è un codone di stop prematuro?

Un codone di stop prematuro è una mutazione genetica che la cellula interpreta come un messaggio che segnala la fine del processo di traduzione. Questo porta alla produzione di una proteina troppo corta, instabile e incapace di svolgere le sue funzioni.

È possibile che i codoni di stop prematuri vengano ignorati per produrre una proteina normale. Questo approccio è chiamato sovralettura del codone di arresto.

Dato che le mutazioni nonsense sono relativamente comuni nelle varie forme di CMT, i ricercatori francesi dell'Università di Limoges hanno valutato i benefici terapeutici di questo approccio in queste malattie genetiche.

La somministrazione di amlexanox a cellule prelevate da un paziente con *CMT2H correlata a GDAP1* ha permesso di produrre una proteina GDAP1 stabile e di ripristinare la morfologia mitocondriale.

[Benslimane N et al. Pharmaceuticals. 2023](#)



Tieniti aggiornato sulle notizie della ricerca sulle malattie neuromuscolari durante tutto l'anno sui siti web di AFM-Téléthon e di ACMT-Rete:



www.afm-telathon.fr
www.acmt-rete.it