

La medicina molecolare e la pratica clinica

E' ormai ampiamente dimostrato che la conoscenza dei geni che causano e modulano la manifestazione di malattie sia congenite che acquisite porta ad innovazioni nella diagnosi e alla ottimizzazione della terapia

Cos'è la riabilitazione molecolare?

- ✓ La scoperta di nuovi geni-malattia che causano malattie disabilitanti in cui l'identificazione precoce può migliorare l'outcome.
- ✓ La identificazione di geni modificatori del fenotipo, dei fattori di rischio che possono influenzare la gravità della disabilità, il processo di riabilitazione e il recupero.
- ✓ Studi genomici che possono chiarire le basi molecolari della suscettibilità e della progressione di queste malattie e delle loro complicazioni.

All'avanguardia la ricerca USA: le scelte del NIH

- ✓ Importanti finanziamenti sono stati erogati dal NIH per favorire la crescita di questo settore.
- ✓ Nel 2003 è stata aperta una "chiamata" per progetti da finanziare con fondi governativi intitolata:

GENETIC BASIS OF RECOVERY AND REHABILITATION

→ To support hypothesis-driven genomic studies of individuals with physical disabilities in order to identify genetic factors that drive rehabilitative outcome

E' tempo di attivare centri di integrazione fra genetica e riabilitazione?

- ✓ Negli USA sono di conseguenza nati centri dedicati allo studio "dal bancone al paziente" delle basi molecolari dei processi riabilitativi quali il

" Munroe-Meyer Institute for Genetics and Rehabilitation (MMI)

is oriented to integrate rehabilitation with the molecular underpinning of disease etiology and tissues plasticity. "

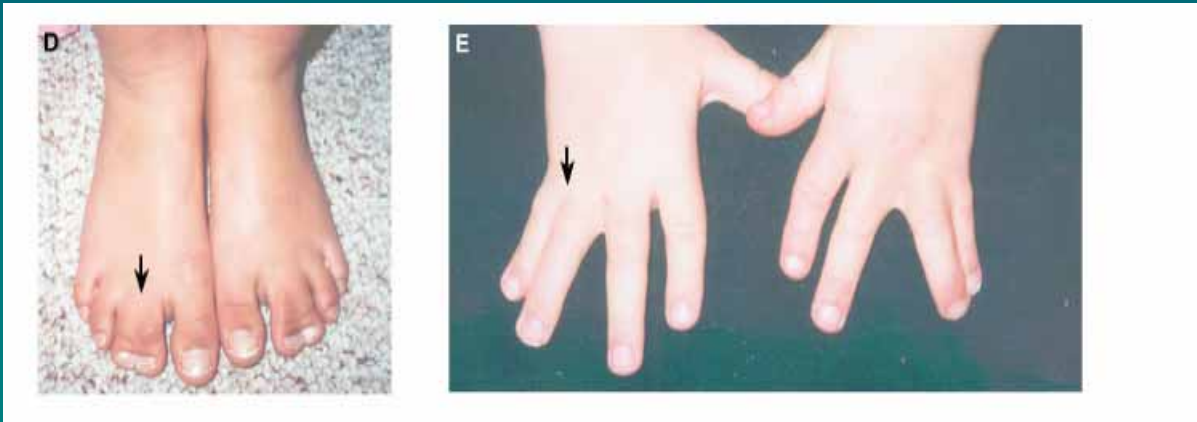
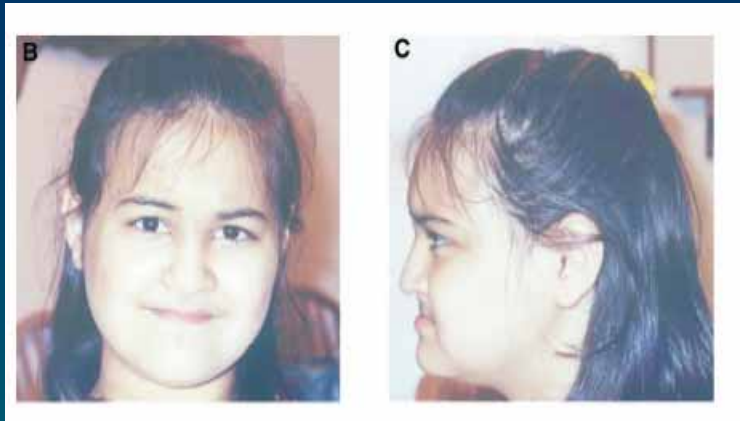
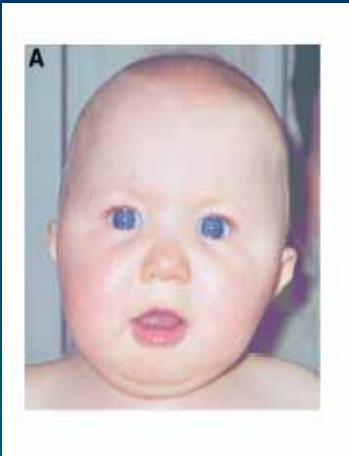
1. Scoperta delle basi molecolari delle malattie disabilitanti

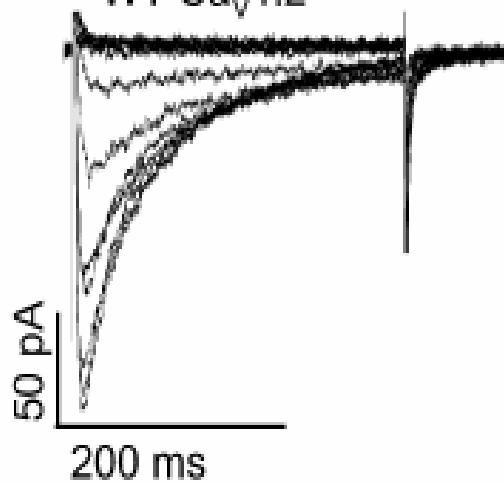
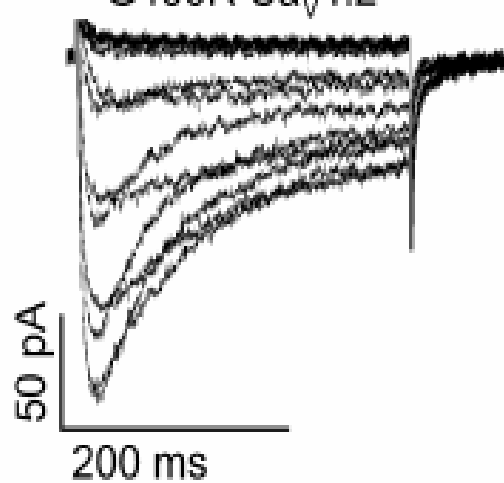
Timothy Syndrome

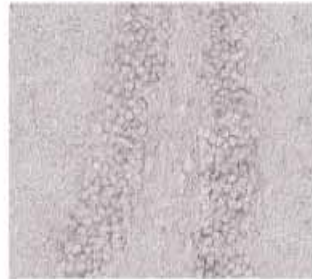
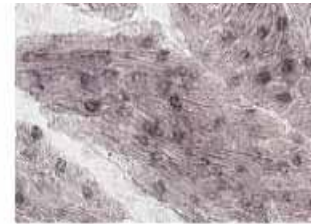
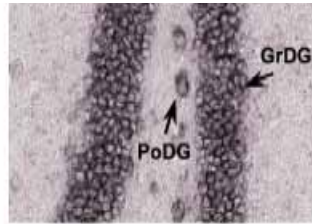
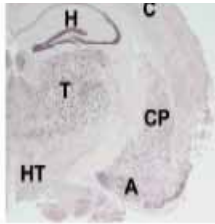
- ✓ La sindrome di Timothy è caratterizzata da:
- ✓
 - Ritardo dell'apprendimento, Autismo, ritardo della parola.
 - Aritmie cardiache e malformazioni cardiache
 - Sindattilia e dismorfismi
 - Deficit Immunitario
 - Ipoglicemia parossistica

Cell, Vol. 119, 1–20, October 1, 2004, Copyright ©2004 by Cell Press

Ca_v1.2 Calcium Channel Dysfunction Causes a Multisystem Disorder Including Arrhythmia and Autism



AWT $\text{Ca}_v1.2$ **B**G406R $\text{Ca}_v1.2$ 



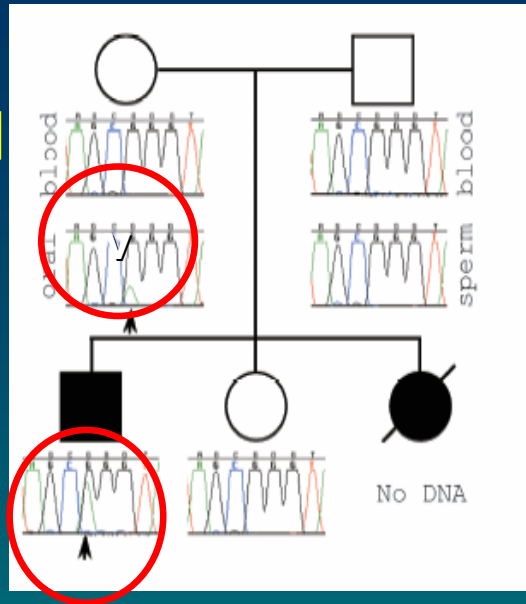
Hippocampal dentate gyrus

Heart at low and high magnification

Brain:
C= Cortex
H= hippocampus
T=Thalamus
HT=Hypothalamus

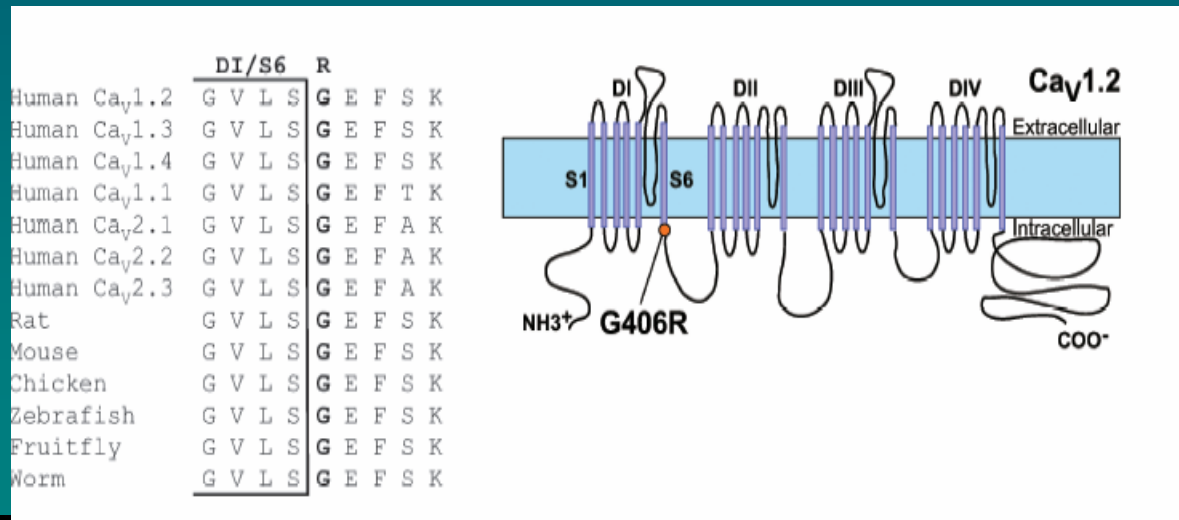
C=Putamen
A=Amigdala
Molecular Cardiology

Blood
Oral



Blood
Sperm

G406R



Cosa è cambiato dopo la scoperta del gene?

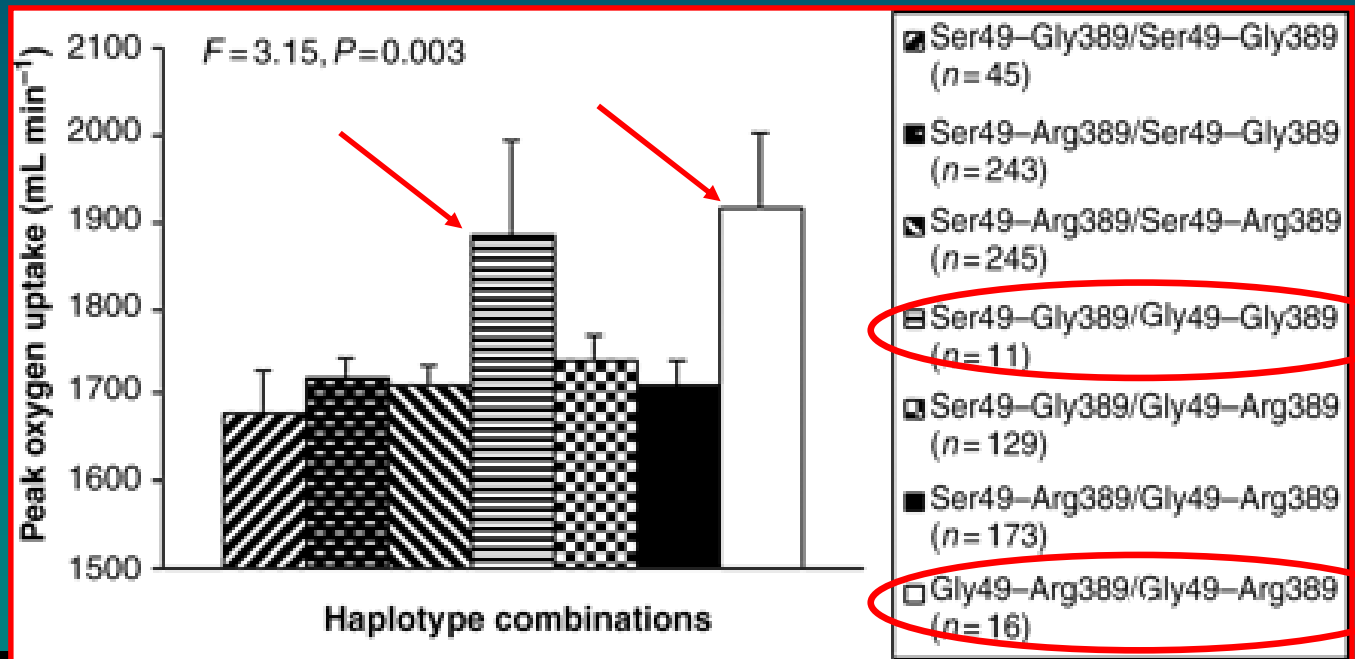
- ✓ La diagnosi è possibile alla nascita invece che all'età di 2-3 anni.
- ✓ E' possibile avviare un supporto di terapia comportamentale e terapia della parola in tempi precoci. E' possibile ridurre la mortalità con il controllo della glicemia, delle infezioni e delle aritmie.
- ✓ Il successo in termini di sopravvivenza assume valore alla luce dei miglioramenti della qualità di vita e delle comorbidity disabilitanti.

2. Varianti alleliche comuni che influenzano la susceptibilità alle malattie croniche disabilitanti

Basi genetiche di suscettibilità e prognosi

- ✓ La capacità aerobica, espressa come "peak oxygen uptake ($\dot{V}O_2$)" è un ***fattore prognostico indipendente della sopravvivenza nei pazienti con malattie cardiovascolari.***
- ✓ L'ereditarietà della capacità aerobica e della risposta all'esercizio sono stati dimostrati nei soggetti sani.
- ✓ Le caratteristiche funzionali del Beta(1)-Adrenergic receptor modulano la performance.

- ✓ Lo studio CAREGENE (Eur Heart J 2006) ha studiato se i polimorfismi Ser49Gly and Gly389Arg del gene del beta(1)AR sono associati alla capacità aerobica in pazienti cardiopatici.



Quale impatto?

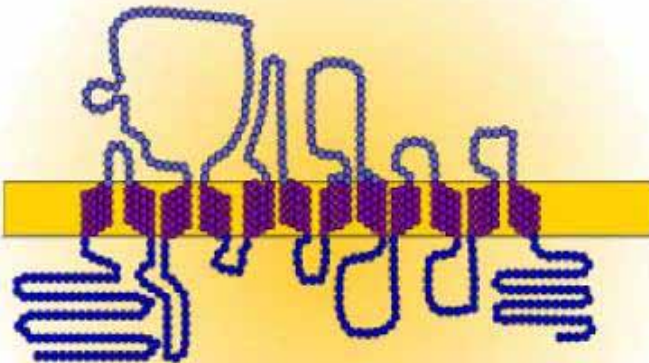
- ✓ *".....Because of the importance of aerobic power as a predictor of survival in patients with cardiovascular disease, these present results suggest that genotyping of the β 1AR Ser49Gly and Gly389Arg polymorphisms could be used to identify Caucasian CAD patients at risk. The CAREGENE cohort has proven valuable for this type of study. "*

3. Varianti alleliche come predittori di risposta alla terapia

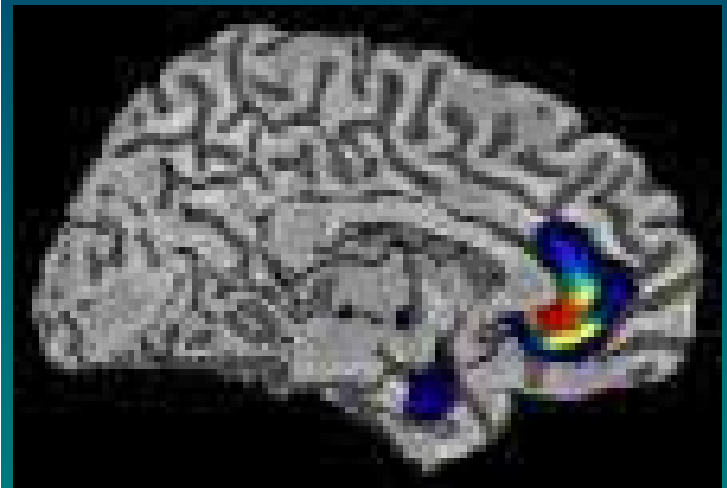
Varianti alleliche e terapia comportamentale

- ✓ Il trasportatore della serotonina (5-HTT) regola la trasmissione serotoninergica e modula gli effetti comportamentale legati all'abuso di sostanze.
- ✓ Un polimorfismo del promotore del gene del trasportatore della serotonina (5-HTTLPR) conduce a due varianti alleliche chiamate "short" (S) e "long" (L) alleles.
- ✓ La presenza di uno o dell'altro allele è stato associato alla gravità dell'abuso di sostanze.

Human serotonin transporter



**The 12 membrane-spanning regions
of the human serotonin transporter**



La risposta alla terapia comportamentale

- ✓ Mannelli et al hanno studiato se il genotipo 5-HTTLPR correla con la risposta alla terapia comportamentale in soggetti con storia di abuso di alcool.
 - 141 African American
 - 12-settimane di programma riabilitativo comportamentale
- ✓ Soggetti con allele S avevano una dipendenza all'alcool più grave in basale
- ✓ Soggetti con genotipo SS hanno dimostrato una risposta nettamente inferiore a quella dei soggetti di genotipo LL al termine della terapia riabilitativa.
- ✓ *"The 5-HTTLPR polymorphism distinguishes responders from non-responders to behavioral treatment in terms of alcohol use. "*

Conclusione

- ✓ La applicazione della medicina molecolare alla riabilitazione rappresenta una nuova e promettente area di ricerca.
- ✓ Le sue basi scientifiche sono state dimostrate in diversi campi di ricerca.
- ✓ L'eccellenza in terapia riabilitativa non può prescindere dalla integrazione con la ricerca molecolare sia sperimentale che clinica
- ✓ E' atteso in fatti che da questo approccio deriveranno benefici clinici e ottimizzazione delle risorse in raibilitazione.

Genotype-Phenotype Correlations

- ✓ Familial periodic paralyses and nondystrophic myotonias are disorders of skeletal muscle excitability caused by mutations in genes coding for voltage-gated ion channels.
- ✓ Fournier et al studied whether the results of electromyography correlates with genetic mutations and found that patients with the same mutation present identical electromyographic patterns. (Fournier E et al Annals of Neurology 2004)

Application of genetic to diagnosis and management

- ✓ Electromyography Distinguishes between Different Subgroups of Sodium Channelopathies
- ✓ Electromyography Distinguishes between Chloride and Sodium Channelopathies
- ✓ Electromyography Distinguishes between Sodium and Calcium Channel Mutations
- ✓ Different response to rehabilitation may be based on the specific electromyographic profile