

# MITOFUSINA 2:

## NEUROPATIE E FUSIONE MITOCONDRIALE



PROGETTO  
MITOFUSINA 2  
ONLUS

Milano, 7 aprile 2014



### Il 1° Convegno Monotematico dedicato interamente alla CMT 2A

Il Convegno “Mitofusina 2: neuropatie e fusione mitocondriale”, il primo nel suo genere, voluto e finanziato interamente dall’Associazione Progetto Mitofusina 2 Onlus, è stato un successo. Nato con lo scopo di presentare i più recenti progressi della ricerca e promuovere la collaborazione internazionale, ha registrato la partecipazione di circa 150 persone provenienti da diverse località italiane ed europee. Tredici relatori di altissimo livello professionale hanno analizzato diversi aspetti relativi allo studio della Mitofusina 2 con interessanti interventi scientifici rivolti a medici e ricercatori, a pazienti e rappresentanti di Associazioni di pazienti affetti da Malattia di Charcot-Marie-Tooth quali Acmt-Rete, Aicmt e Cmt-France. Importanti novità sono state illustrate dal Prof Michael E. Shy, intervenuto

dagli Stati Uniti.

E’ stata un’occasione non solo di notevole aggiornamento scientifico, ma anche di incontro e convivialità, con momenti di profonda umanità e partecipazione. Pertanto vogliamo ringraziare vivamente i Professori Nereo Bresolin e Giacomo P. Comi dell’Università degli Studi di Milano per aver ideato ed organizzato la parte scientifica dell’evento, tutta la loro équipe (in particolare la Dottoressa Federica Rizzo per la costante e preziosa collaborazione), e gli importanti relatori; le persone in platea, che sono i nostri medici di oggi e quelli che lo diventeranno domani; tutti i partecipanti ed i pazienti con i loro familiari venuti anche da molto lontano con non poche difficoltà, in particolare il folto gruppo di amici francesi.

Un grazie speciale ai nostri



*I Professori Comi, Bresolin e Bonneau (da sinistra a destra)*

bravissimi volontari, ai numerosi benefattori che ci hanno sostenuto economicamente ed organizzativamente, in particolare Banca Intesa Private Banking e il Dr Renzo Jorio, presidente del gruppo Accor Hotel Italia; agli ottimi traduttori in simultanea che hanno tradotto gli interventi in francese e inglese e viceversa, al fotografo sig. Mascherpa che ci ha donato un bellissimo servizio fotografico.

SESSIONE 1		SESSIONE 2	
MODERATORI	Prof Bresolin N (Milano) Prof Bonneau P (Angers)	MODERATORI	Prof Comi GP (Milano) Prof Mostacciolo ML (Padova)
09,30 – 9,40	PROF BRESOLIN N (MILANO) <i>Introduzione alle malattie neurodegenerative ad eziologia genetica</i>	14,30 – 14,50	PROF BONNEAU P (ANGERS) <i>Deplezioni del mtDNA in pazienti MFN2 con fenotipo grave</i>
09,40 – 10,00	PROF COMI GP (MILANO) <i>Mitofusina 2, fusione e disfunzione mitocondriale</i>	14,50 – 15,10	DR BERGAMIN G (PADOVA) <i>Zebrafish come modello di malattia da MFN2</i>
10,00 – 10,50	PROF SHY M (USA) <i>Neuropatie ereditarie</i>	15,10 – 15,30	DR CORTI S (MILANO) <i>iPSC da fibroblasti cutanei come modello di malattia</i>
10,50 – 11,10	PROF MOGGIO M (MILANO) <i>Neuropatologia: lo studio del nervo periferico nell'uomo. Applicazioni per il modello animale MFN2</i>	15,30 – 15,50	DR RIZZO F (MILANO) <i>Modulazione genica nel modello murino di MFN2 (MitoCharc1)</i>
11,10 – 11,30	DR QUATTRINI A (MILANO) <i>Neuropatologia: lo studio del nervo periferico nei modelli sperimentali</i>	15,50 – 16,10	DR D'ANGELO MG (BOSISIO PARINI) <i>Neurorabilitazione e follow-up</i>
11,30 – 11,50	DR PAREYSON D (MILANO) <i>Manifestazioni cliniche associate a mutazioni MFN2</i>	16,10 – 16,45	<i>Tavola Rotonda</i>
11,50 – 12,10	PROF FABRIZI GM (VERONA) <i>Varianti patogene e polimorfismi del gene MFN2</i>	16,45 – 17,15	<i>Vivere con la CMT. Ruolo delle Associazioni dei malati e loro familiari</i>
12,10 – 12,30	PROF MOSTACCIUOLO ML (PADOVA) <i>Mutazioni nel gene MFN2</i>	17,15	ASSOCIAZIONE PROGETTO MITOFUSINA 2 ONLUS (RIGNANO SULL'ARNO/TORINO)
12,30-13,00	<i>Tavola Rotonda</i>		<i>Conclusioni</i>
13,00-14,30	<i>Pranzo a buffet</i>		

## Breve riassunto degli interventi

Il Prof. Nereo Bresolin ha aperto il Convegno dedicando parole di elogio alla nostra Associazione. A tal proposito, il Professore ha definito questo Convegno, “voluto e interamente finanziato dall’Associazione Progetto Mitofusina 2 Onlus” come “un importante punto di svolta” nel panorama delle attività associative che riguardano le cosiddette “patologie orfane” auspicando che possa essere preso come modello da parte di altre organizzazioni per eventuali azioni future in questo campo. Il Professore ha illustrato le nuove metodiche di studio utilizzate nell’ambito delle malattie neuromuscolari e neurodegenerative, illustrandone gli aspetti positivi e quelli ancora da perfezionare. Ha concluso il suo intervento descrivendoci i recenti studi sulle funzioni delle numerose proteine che sono coinvolte in questa patologia, spiegandoci come questi lavori siano fondamentali per valutare in modo più specifico quale potrebbe essere l’area di intervento di un’eventuale terapia.



*Il Professor Bresolin che introduce il collegamento con il Professor Shy*

In collegamento dal Dipartimento di Neurologia dell’Università di Iowa City (USA), il Prof **Michael Shy** (tradotto in due lingue per i



*I relatori Professori Comi, Bresolin e Bonneau durante l’intervento della Prof Mostacciolo*

Dopo di lui, il Prof **Giacomo P. Comi** ha illustrato il funzionamento del mitocondrio e in particolare della Mitofusina2 nell’ambito della fusione mitocondriale, un processo fondamentale per il buon funzionamento dei mitocondri e quindi anche delle cellule.

*A destra il Professor Comi dell’Università di Milano durante il suo intervento “Mitofusina 2, fusione e disfunzione mitocondriale”*



presenti in sala) ci ha parlato della CMT2A, descrivendone le caratteristiche cliniche. Ha un’incidenza pari al 20% delle neuropatie ereditarie di tipo 2 (assonali) definite “Charcot-Marie-Tooth”. L’età di insorgenza può essere sia tardiva che precoce, più tardiva è la comparsa dei sintomi, meno severo è il quadro clinico. Il Prof Shy ci ha anche illustrato una scala di valutazione della patologia, creata da lui e dalla sua équipe, al fine di valutare in maniera oggettiva la gravità dei sintomi presentati dalle persone affette. Questo metodo si sta rivelando estremamente efficace, così come effi-

caci si sono dimostrati i criteri d’indagine, clinica e genetica, da loro utilizzati per arrivare a una corretta diagnosi della malattia. Egli ha descritto inoltre l’interessante ricerca terapeutica effettuata dal suo gruppo con l’utilizzo di cellule staminali e anche di modelli animali della patologia. Il collegamento si è chiuso sotto l’auspicio che possa realizzarsi uno studio clinico fatto in collaborazione tra il suo Dipartimento e quello dell’Università di Milano, nonché una cooperazione tra la nostra Associazione e quella americana ACMT che invece sostiene la loro ricerca.

## Breve riassunto degli interventi

Di seguito, l'intervento del Prof. **Maurizio Moggio** dell'Università di Milano che ha illustrato l'importanza di effettuare la biopsia del nervo per fornire importanti indicazioni dal punto di vista diagnostico.

Il Dr **Angelo Quattrini** dell'Ospedale San Raffaele di Milano ci ha poi parlato dello studio del nervo periferico nei modelli sperimentali, soffermandosi sull'analisi della patogenesi nei modelli animali di neuropatie. In particolare ha descritto lo studio effettuato da lui e dalla sua équipe nel loro laboratorio sulla proteina MPZ legata alla CMT.



*Il prof Moggio del Policlinico di Milano durante il suo discorso sullo studio del nervo periferico.*



Il Dr **Davide Pareyson** dell'Istituto Besta ha illustrato le caratteristiche cliniche delle varie forme autosomiche dominanti della CMT dovute a mutazioni della proteina MFN2:CMT2A, CMT5, CMT6 e quelle delle rare forme recessive e complesse, illustrando alcuni casi da loro studiati. Ha evidenziato il fatto che occorre distinguere le mutazioni patogene da quelle benigne. Ha parlato dell'importanza del REGISTRO PER LE PERSONE CON

CMT, che è già attivo, invitando i pazienti ad iscriversi.

L'intervento del Prof. **Gian Maria Fabrizi** dell'Università di Verona si è concentrato invece sulla descrizione dei domini funzionali delle proteine MFN1 e MFN2. Particolare interesse è stato rivolto alle mutazioni a carico della proteina Mitofusina2, alcune delle quali non sembrano essere patogene.

*A sinistra il Dr Pareyson dell'Istituto Besta di Milano*

La Prof.ssa **Maria Luisa Mostacciuolo** dell'Università di Padova ha ampiamente illustrato le varie mutazioni del gene MFN2. L'Indagine genetica, attuata con le nuove metodologie, ci fornisce molte informazioni che però vanno analizzate anche tenendo conto dei casi relativi alle grandi famiglie di pazienti in cui vi sono soggetti affetti e soggetti portatori della mutazione ma senza manifestazione della patologia.

*A sinistra la Professoressa Mostacciuolo e ad destra il Professor Fabrizi*





## Breve riassunto degli interventi



*La D.ssa Bergamin durante il suo intervento sullo Zebrafish come modello di malattia da MFN2*

Dopo di lei, la Prof.ssa **Bonneau** della Clinica Universitaria di Angers, ha parlato delle deplezioni del DNA mitocondriale in pazienti MFN2 con forma severa. Ha illustrato una serie di casi da lei analizzati, alcuni dei quali presentavano, oltre alla neuropatia, anche altri gravi problemi a livello del sistema nervoso centrale. Ha affermato che la funzione della Mitofusina2 è molto importante, anche se addentrarsi nello studio delle sue mutazioni è un po' come "aprire il Vaso di Pandora". Ha concluso dicendo che è molto difficile comprendere le patologie analizzando semplicemente il paziente dal punto

di vista clinico. Quindi c'è stata una piccola deviazione del programma. Con un intervento fuori programma su invito del Prof. Bresolin, il Dr **D'Urso**, importante neurofisiopatologo, ha richiamato l'attenzione sull'importanza della comunicazione e collaborazione tra i patologi e i neurofisiologi per una più precisa diagnosi in questo difficile campo.

La Dott.ssa **Giorgia Bergamin**, arrivata per l'occasione da Londra, ci ha illustrato il suo innovativo studio sperimentale effettuato attraverso l'utilizzo dello *zebrafish*, un piccolo pesce di acqua dolce dallo sviluppo estremamente veloce, che costituisce un buon modello sperimentale per la ricerca sulla Mitofusina 2.

Molto interessante è stato l'intervento non previsto del Professor **Geir Julius Braathen**, venuto da Oslo in qualità di auditore che, su invito del Prof. Comi, ha illustrato la sua interessante ricerca su diversi casi di CMT2A in Norvegia.

*L'intervento del Professor Braathen dell' Akershus University Hospital*



Subito dopo, la Dott.ssa **Stefania Corti**, responsabile dello Neuralstem Cell Lab dell'Università di Milano-Fondazione Ca'Granda, ha parlato degli studi in corso presso il suo laboratorio (ricerca sostenuta anche dalla nostra Associazione). La Dottoressa ha illustrato la metodologia di creazione delle cellule staminali a partire dai fibroblasti della cute dei pazienti CMT2A. Ha poi descritto gli esperimenti di trapianto di cellule sul modello murino di SMA, che potrebbero essere traslati anche nel modello murino di CMT2A. La Dott.ssa **Federica Rizzo**

del Centro Dino Ferrari - Università di Milano ci ha illustrato la ricerca finalizzata ad identificare una possibile terapia genica per la CMT2A, basata sulla modulazione dell'espressione del gene Mitofusina2. La ricerca è stata effettuata in vitro e attualmente sono in corso esperimenti in vivo su modelli murini. La sperimentazione comincia a dare una serie di risultati soddisfacenti. La Dott.ssa Rizzo ha concluso il suo intervento ringraziando vivamente la nostra Associazione per il sostegno economico e morale a proseguire con entusiasmo questa ricerca.



*La Dottoressa Corti, responsabile del Neuralstem Cell Lab*

## Breve riassunto degli interventi

E per finire, la Dott.ssa **Grazia D'Angelo** dell'Istituto Medea di Bosisio-Parini ha parlato di cura e riabilitazione per la CMT2A. Ci ha illustrato quali sono i diversi segni clinici che caratterizzano questa patologia, citando anche quali sono le figure professionali necessarie per la presa in carico globale del paziente, dal neurologo al fisioterapista, dal radiologo al chirurgo ortopedico senza tralasciare l'importanza anche di un sostegno psicologico al paziente stesso e alla famiglia. Un punto molto interessante, introdotto dalla Dottoressa, è stato quello relativo al possibile

coinvolgimento respiratorio per debolezza del diaframma e degli altri muscoli respiratori. Si è poi parlato di altre problematiche collaterali che spesso vengono riscontrate nei pazienti, come l'interessamento del sistema centrale (che può presentarsi con difetti cognitivi e di comportamento) o il dolore neuropatico. La Dottoressa ha anche suggerito di fare attenzione all'osteoporosi, favorita dalla riduzione della mobilità, soprattutto nel caso di soggetti in carrozzina, raccomandando i dovuti controlli. Dopo una tavola rotonda, il Convegno si è avviato a con-

clusione con gli interventi fatti dagli esponenti dell'Associazione Progetto Mitofusina 2. Ha parlato per prima la presidente **Eleonora Bartolini**, che ha illustrato i fini e le attività della nostra Onlus; poi Annamaria Tozzi, socia fondatrice, che con tanta intensità ed emozione ha raccontato il caso della sua famiglia e l'incontro con la famiglia Porzio che ha portato alla fondazione dell'Associazione. Ha preso poi la parola Luisa Ferrero Porzio, socia fondatrice insieme con il marito Paolo, e curatrice della parte web, che ha parlato non solo della sua esperienza come mamma di una paziente con CMT2A, ma anche dell'utilità della comunicazione via Internet ai fini della cooperazione internazionale, quanto mai utile nel caso di una malattia molto rara.

La Presidente ha poi ripreso la parola per i ringraziamenti e per invitare tutti ad associarsi ed a sostenere la nostra Associazione, anche devolvendo il 5x1000.



*Alcuni soci fondatori e sostenitori dell'Associazione Progetto Mitofusina 2 Onlus*

***“Il Convegno è stato un importante punto di svolta nel panorama delle attività associative riguardanti le malattie orfane.***

***Grazie di cuore a tutti coloro che hanno partecipato!”***

**THANK YOU!!!!**

**PROGETTO MITOFUSINA 2 Onlus**  
Via Maria Montessori 9  
50067 Rignano sull'Arno (FI)  
Codice Fiscale 94219360487