



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



ASSOCIAZIONE "CENTRO DINO FERRARI" ETS
ENTE MORALE D.P.R. N. 1035 DEL 21-11-84
SEZIONE DI NEUROSCIENZE
DIPARTIMENTO DI FISIOPATOLOGIA MEDICO-CHIRURGICA
E DEI TRAPIANTI DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FONDAZIONE I.R.C.C.S. CA' GRANDA - OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO



Sistema Socio Sanitario
Regione
Lombardia

Studio dell'Università degli Studi di Milano, "Centro Dino Ferrari" e Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico identifica varianti genetiche rare nell'Atrofia Muscolare Spinale: fondamentali per diagnosi e terapie personalizzate

Milano, 15 settembre 2025 - Un importante studio coordinato dalla **Prof.ssa Stefania Corti** e dal **Prof. Dario Ronchi** del "Centro Dino Ferrari" dell'Università degli Studi di Milano e della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, ha identificato e caratterizzato varianti genetiche rare in pazienti con Atrofia Muscolare Spinale (SMA), una grave malattia neuromuscolare che colpisce i motoneuroni.

La ricerca, guidata dalla Dott.ssa Martina Rimoldi e pubblicata sulla rivista [*Neurology Genetics*](#), ha analizzato 149 pazienti con SMA negli ultimi 20 anni, identificando nel 5% dei casi varianti nucleotidiche singole nel gene *SMN1* associate a delezione eterozigote. Questa scoperta è particolarmente rilevante nell'era delle nuove terapie per la SMA, poiché la caratterizzazione genetica completa è fondamentale per l'accesso ai trattamenti e per comprendere le variazioni nella risposta terapeutica.

"L'identificazione di queste varianti rare è di cruciale importanza per migliorare la diagnosi e la prognosi dei pazienti con SMA", spiega la Prof.ssa Stefania Corti, co-responsabile dello studio. "Con l'avvento delle terapie innovative come nusinersen, onasemnogene abeparvovec e risdiplam, una diagnosi genetica precisa e tempestiva può fare la differenza nel percorso terapeutico del paziente".

Il **Prof. Dario Ronchi**, co-coordinatore della ricerca, sottolinea: *"Il nostro approccio diagnostico integrato, che combina tecniche quantitative come la PCR real-time e il sequenziamento diretto, rappresenta un cambio di paradigma nelle linee guida attuali. Sugeriamo di considerare l'avvio tempestivo della terapia nei pazienti con delezione eterozigote di SMN1 e fenotipo clinico compatibile, senza attendere il completamento di tutti i test molecolari. È fondamentale sottolineare come al momento i pazienti con varianti rare sfuggano allo screening neonatale con possibili ritardi terapeutici, una necessità che deve essere risolta con analisi complete tempestive in futuro".*

Implicazioni terapeutiche innovative

Lo studio ha importanti ricadute terapeutiche. I pazienti con varianti missense come p.(Tyr130Cys) presentano fenotipi più lievi e potrebbero rispondere diversamente alle terapie disponibili rispetto ai pazienti con varianti nonsense. Inoltre, l'identificazione di varianti modificatrici nel gene *SMN2*, come c.859G>C e c.835-44A>G, permette di:

- **Personalizzare il trattamento:** adattare tipo e intensità della terapia in base al profilo genetico specifico
- **Prevedere la risposta terapeutica:** le varianti identificate possono influenzare l'efficacia di nusinersen e risdiplam, che agiscono sulla modulazione dello splicing di *SMN2*
- **Ottimizzare il timing di intervento:** iniziare trattamenti reversibili come nusinersen o risdiplam immediatamente nei casi sospetti, senza attendere la caratterizzazione genetica completa



- **Sviluppare nuove strategie terapeutiche:** le varianti rare potrebbero richiedere approcci terapeutici specifici o combinazioni di farmaci

Il Prof. Giacomo P. Comi, direttore del Centro Dino Ferrari, evidenzia: ***“Queste varianti modificatrici ci aiutano a comprendere meglio la variabilità fenotipica osservata nei pazienti e possono guidare le decisioni terapeutiche personalizzate. La presenza di varianti come c.859G>C in omozigosi può migliorare significativamente la prognosi e influenzare la scelta del trattamento più appropriato”.***

Tra i risultati più significativi, **lo studio ha identificato pazienti con geni ibridi SMN1/SMN2, una condizione rara che può sfuggire agli screening standard** ma che presenta implicazioni terapeutiche specifiche, come dimostrato dalla risposta positiva al trattamento con nusinersen in uno dei pazienti dello studio.

L'importanza dello screening neonatale e della diagnosi precoce

La ricerca sottolinea l'importanza dello screening neonatale per la SMA, già attivo in diverse regioni italiane, e la necessità di implementare approcci diagnostici molecolari avanzati per identificare anche le forme più rare della malattia che sfuggono agli screening tradizionali. La diagnosi precoce è fondamentale poiché:

- I trattamenti sono più efficaci se iniziati prima della comparsa dei sintomi
- Le terapie geniche come onasemnogene abeparvovec hanno finestre temporali ottimali di somministrazione
- La degenerazione dei motoneuroni è irreversibile, rendendo cruciale l'intervento tempestivo

Lo studio è stato realizzato con il prezioso supporto della **famiglia Smaldone**, in memoria della **Signora Maria Domenica Smaldone**, il cui contributo ha reso possibile questa importante ricerca che avrà ricadute concrete sulla vita di molti pazienti affetti da SMA e le loro famiglie.

L'Atrofia Muscolare Spinale (SMA) è una malattia neuromuscolare genetica che colpisce circa 1 persona su 6.000-10.000, causando debolezza muscolare progressiva. Con le nuove terapie disponibili, la diagnosi precoce e accurata è fondamentale per garantire i migliori risultati terapeutici possibili.

Ufficio Stampa Università Statale di Milano

Chiara Vimercati, cell. 331.6599310

Glenda Mereghetti, cell. 334.6217253

Federica Baroni, cell. 334.6561233 – tel. 02.50312567

Laura Zanetti, cell. 334.1053159 – tel. 02.50312983

ufficiostampa@unimi.it