

# Progressi 2025 nella malattia di Charcot-Marie-Tooth



Questo documento, pubblicato in occasione dell'Assemblea Generale AFM-Téléthon 2025, presenta una selezione di notizie relative alla ricerca sulla malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) dell'ultimo anno (studi osservazionali e sperimentazioni cliniche in corso, pubblicazioni scientifiche e mediche, ecc.

Il documento è stato tradotto in italiano e adattato dall'associazione ACMT-Rete per la malattia di Charcot-Marie-Tooth OdV.





## Indice

### Scritto da

▪ Magali Bichat - Myoinfo,  
Dipartimento Informazioni  
sulle Malattie Neuromuscolari,  
AFM-Téléthon, Évry, Francia  
myoinfo@afm-telethon.fr

### Verificato da

▪ Prof. Shahram Attarian,  
Coordinatore FILNEMUS;  
Provence-Alpes-Côte  
d'Azur/Réunion/Rhône-Alpes  
Centre de Référence de  
Maladies Neuromusculaires  
[Centro specializzato in  
malattie neuromuscolari] Rete  
europea di riferimento per le  
malattie neuromuscolari rare,  
CHU de la Timone [Ospedale  
universitario Timone],  
Marsiglia, Francia  
▪ Alexandre Hoyau,  
Presidente di CMT-France  
Membro del consiglio direttivo  
dell'Alliance Maladies Rares  
[Alleanza francese per le  
malattie rare]  
Membro del consiglio direttivo  
della Federazione Europea  
CMT (ECMTF)

### Traduzione inglese a cura di

▪ Emily Scott

### Traduzione italiana a cura di

▪ Dott. Filippo Genovese, CSO  
di ACMT-Rete, Presidente della  
ECMTF e Vicepresidente della  
European CMT Research  
Association (ECRA)

<b>2 momenti salienti degli ultimi 12 mesi .....</b>	<b>3</b>
<b>La malattia di Charcot-Marie-Tooth .....</b>	<b>4</b>
<b>Sperimentazioni cliniche .....</b>	<b>6</b>
NMD670 nella CMT1 e nella CMT2.....	7
AT-007 nel deficit di SORD.....	7
Sperimentazioni di terapia genica.....	8
Nella neuropatia assonale gigante.....	9
Nella CMT2S ( <i>IGHMBP2</i> ).....	10
Nella CMT1A.....	11
Terapia con cellule staminali (EN001) nella CMT1A .....	11
ABS-0871 nella CMT2C.....	12
AGT-100216 nella CMT.....	12
IFB-088 nella CMT1A.....	12
Sviluppo di PXT3003 interrotto nella CMT1A .....	13
<b>Identificazione di marcatori affidabili per un migliore monitoraggio negli studi clinici .....</b>	<b>14</b>
Database e studi di storia naturale .....	14
Due studi sulla CMT1A in Francia .....	16
Nel deficit di SORD .....	17
Nella CMT2C.....	17
Stesso gene, gravità diverse a seconda della regione colpita.....	17
Strumenti di monitoraggio e scale di valutazione nella CMT.....	18
<b>Progressi nella gestione e nel trattamento .....</b>	<b>20</b>
I benefici dell'attività fisica adattata .....	20
Ausili per aiutare a stabilizzare la deambulazione.....	20
Effetti sul benessere mentale .....	21
Sfide quotidiane sottovalutate .....	21
Andare in bagno .....	21
Udito .....	21
Articolazioni indebolite.....	22
Equilibrio.....	22
Peggioramento dei sintomi durante la gravidanza solitamente temporaneo.....	23
Possibili danni delle fibre all'interno dei muscoli .....	23
<b>Progressi nella genetica per diagnosi migliori.....</b>	<b>24</b>
Test genetici più completi .....	24
Quattro nuovi geni candidati .....	25
<b>La ricerca di laboratorio nella terapia genica sta aumentando.....</b>	<b>26</b>
Nella CMT1A ( <i>PMP22</i> ).....	26
Nella CMTX1 ( <i>GJB1</i> ).....	26
In CMT4C ( <i>SH3TC2</i> ) .....	27
In CMT2E ( <i>NEFL</i> ).....	27
In CMT2L ( <i>HSPB8</i> ).....	27
<b>Approcci terapeutici da perseguire.....</b>	<b>29</b>
Controllo della produzione di mielina .....	29
Rimozione delle proteine mal ripiegate.....	30
Fornire energia agli assoni .....	31
Un aspetto infiammatorio che potrebbe essere trattato.....	31
Tiamina: un integratore alimentare con un potenziale da valutare .....	32



## 2

## Momenti salienti degli ultimi 12 mesi

### L'ECRA: rafforzare la cooperazione europea nella ricerca sulla CMT

L'Associazione europea per la ricerca sulla CMT (ECRA) è stata fondata in Germania nel settembre 2024. Riunendo ricercatori, operatori sanitari, associazioni di pazienti e partner industriali, l'ECRA spera di diventare una forza trainante nella cooperazione internazionale nella ricerca.

La sua prima Assemblea Generale si terrà durante la seconda Conferenza Europea degli Specialisti della CMT (organizzata dall'ECMTF) che avrà luogo il 24 e 25 ottobre 2025 ad Anversa (Belgio).

[www.ecmtf.org/ecra\\_europeancmtresearchassociation/](http://www.ecmtf.org/ecra_europeancmtresearchassociation/)

### Cinque farmaci candidati riconosciuti negli Stati Uniti

La FDA (l'agenzia di regolamentazione statunitense) ha concesso la **designazione di farmaco orfano** a cinque nuovi prodotti in fase di sviluppo, riflettendo un crescente interesse per la CMT. L'ottenimento di questa designazione riconosce un valore scientifico stabilito in modelli preclinici della malattia senza aver dimostrato l'efficacia nell'uomo (che deve essere dimostrata attraverso studi clinici). Anche il loro sviluppo clinico sarà facilitato.

[www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm)

#### Nella CMT1A

- **una terapia con cellule staminali (EN001)** sviluppata dalla società sudcoreana Encell, già in fase di sperimentazione su pazienti affetti da CMT1A e CMT1E,
- **una piccola molecola di RNA interferente che ha come bersaglio PMP22**, sviluppata dalla società biotecnologica francese MAAsiRNA, che è in fase di studio nei laboratori in preparazione di futuri studi clinici.



#### Nella CMT4J

- **un prodotto di terapia genica** sviluppato da Elpida Therapeutics. L'azienda ha avviato uno studio di storia naturale sulla CMT4J al fine di comprendere meglio il decorso clinico di questa forma rara, identificare biomarcatori e prepararsi per una potenziale sperimentazione clinica.



#### Nella CMT2A

- **una piccola molecola che agisce sulla mitofusina** sviluppata da Mitochondria in Motion.



#### Nella CMT2C

- **una piccola molecola** studiata da Actio Biosciences, che sta conducendo due studi negli Stati Uniti:
  - uno studio di storia naturale per descrivere meglio la malattia e progettare una futura sperimentazione clinica;
  - una sperimentazione di fase I su volontari sani per valutare sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica del prodotto.








## Malattia di Charcot-Marie-Tooth

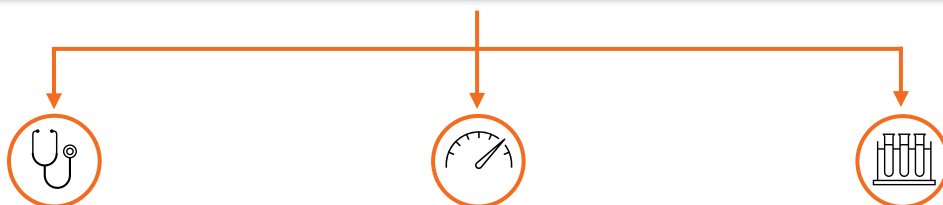
# CMT

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 di senso) delle braccia e delle gambe. È anche nota come neuropatia motoria e sensoriale ereditaria (HMSN).

### Sintomi comuni

-  Debolezza muscolare e atrofia delle gambe (piedi e polpacci) e, successivamente, delle mani e degli avambracci.
-  Problemi di equilibrio e sintomi sensoriali alle mani e ai piedi.
-  L'insorgenza avviene solitamente durante l'infanzia o la prima età adulta con sintomi quali difficoltà di deambulazione (inciampi, cadute, ecc.), diminuzione della destrezza manuale e deformità dei piedi.

### Diagnosi



#### Diagnosi clinica

Esame clinico da parte di un medico: per individuare segni motori e sensoriali





#### Diagnosi elettrofisiologica

Studio sulla conduzione nervosa: per misurare la velocità di conduzione

#### Diagnosi genetica

Esame del sangue: per identificare il gene responsabile


### Gestione e trattamento

-  **Trattamento dei vari sintomi**, che interessano principalmente i muscoli e le articolazioni, preferibilmente presso centri specializzati in malattie neuromuscolari.
-  Frequentare sedute di fisioterapia e/o terapia occupazionale al fine di mantenere o **recuperare la facilità di movimento e ridurre il rischio di cadute.**
-  Utilizzo di dispositivi appropriati (disponibili su prescrizione medica o in commercio) per **facilitare le attività quotidiane.**
-  Praticare regolarmente **un'attività fisica** moderata (nuoto, cyclette, ecc.) per migliorare la forza e la resistenza muscolare e ridurre la sensazione di dolore e affaticamento.

### In cifre



Da **9 a 82** persone su 100.000 sono affette da CMT

 [Portale Malattie Rare ISS](http://Portale.Malattie.Rare.ISS)



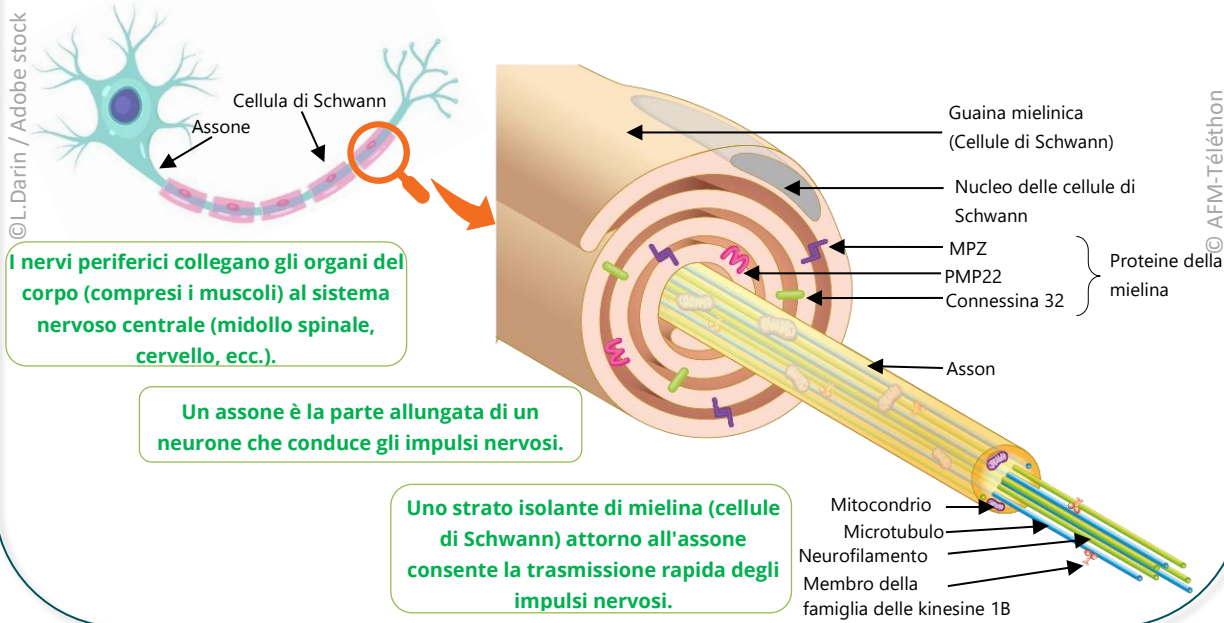
Circa **28.000** pazienti in Italia

 [www.acmt-rete.it](http://www.acmt-rete.it)



## Quali sono le cause?

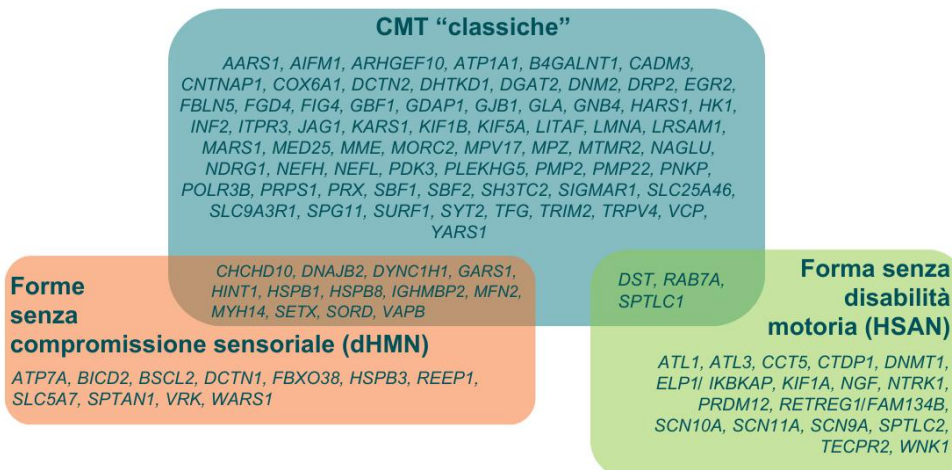
- ☑️ Danni genetici ai **nervi periferici** che trasmettono le informazioni necessarie per il movimento, la percezione (tatto, dolore, ecc.), l'equilibrio, ecc.



- ☑️ **Impulsi nervosi** lenti o deboli.



- ☑️ **Oltre 130 geni** che presentano mutazioni che causano la CMT e le neuropatie associate (neuropatie motorie ereditarie distali (dHMN) e neuropatie sensoriali ereditarie (HSN)).



Per ulteriori informazioni sulla CMT, visitare:

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



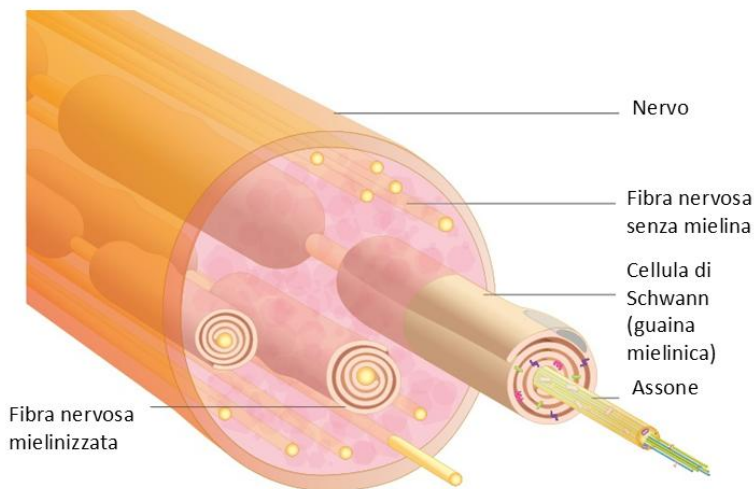
## Sperimentazioni cliniche

Le sperimentazioni cliniche 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 prodotto viene testato durante fasi successive (I, II, III, IV), ciascuna delle quali risponde a domande specifiche quali: è ben tollerato? Qual è la dose ottimale? È efficace e secondo quali criteri (capacità di deambulazione, funzione motoria, funzione respiratoria, ecc.)? Dopo la commercializzazione, il prodotto viene quindi utilizzato nella vita reale e continua ad essere monitorato al fine di affinare le conoscenze e identificare eventuali effetti collaterali imprevisti o gravi che potrebbero verificarsi.

[Maggiori info sulle sperimentazioni dal sito di AFM Téléthon \[traduzione automatica\]](#)



**Attualmente sono in fase di sperimentazione diverse terapie per la CMT, ciascuna delle quali mira a correggere diversi meccanismi della malattia.**



### A livello della cellula di Schwann

=> Evitare l'accumulo di molecole tossiche  
CMT1A, 1B e 1E - IFB-088

### A livello dell'assone

=> Migliorare il funzionamento dell'assone  
CMT2C - ABS-0871  
CMT2 - AGT-100216  
=> Evitare l'accumulo di sorbitolo  
CMT2 legata a SORD - AT-007

### A livello di nervo e muscolo

=> Favorire la rigenerazione nervosa e muscolare  
CMT1A e 1E - terapia cellulare EN001

### A livello della giunzione neuromuscolare

=> Aumentare l'eccitabilità muscolare  
CMT1 e 2 - NMD670




### AFM-Téléthon si impegna a promuovere la ricerca sulla CMT

In Francia, AFM-Téléthon è fortemente impegnata nella ricerca sulla CMT. AFM-Téléthon sostiene 12 programmi europei in corso che mirano a migliorare la nostra comprensione delle diverse forme della malattia, creare nuovi strumenti di valutazione per studiarle, elaborare strategie terapeutiche, testare farmaci candidati sull'uomo e identificare marcatori affidabili per monitorare gli effetti dei futuri trattamenti. Questi programmi si concentrano generalmente sulle forme demielinizzanti della CMT (CMT1A, CMT1B, CMT1E, CMT2A, CMTDIC, CMT2J/I, neuropatia HINT1 e neuropatia assonale gigante).



## NMD670 nella CMT1 e nella CMT2

 NMD670 è un farmaco candidato sviluppato da NMD Pharma. Si tratta di una piccola molecola che agisce sui recettori dei muscoli scheletrici per facilitarne l'attivazione da parte del sistema nervoso. In altre parole, aiuta i muscoli a contrarsi anche se i segnali nervosi sono deboli.

NMD670 è attualmente in fase di valutazione in tre malattie neuromuscolari (CMT, miastenia grave e atrofia muscolare spinale (SMA)).

Quando iniettato in topi affetti da CMT1A o CMT2D, NMD670 ha aumentato la forza muscolare e la resistenza. Inoltre, uno studio condotto su volontari sani ha dimostrato che il prodotto è stato ben tollerato.

[Grønnebak TS et al. Ann Clin Transl Neurol. 2025](#)

[Ruijs, TQ et al. Clin Pharmacol Ther 2024](#)

- Una sperimentazione clinica in doppio cieco controllata con placebo sta attualmente valutando la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di NMD670 somministrato due volte al giorno per 21 giorni in pazienti ambulatoriali affetti da CMT1 e CMT2.

*Un **placebo** è un prodotto dall'aspetto identico a un determinato farmaco, ma che non contiene alcuna sostanza attiva. In una sperimentazione clinica, il placebo viene utilizzato per misurare la reale azione di un farmaco confrontando gli effetti del farmaco (che contiene la sostanza attiva) con quelli del placebo.*

**Studio SYNAPSE-CMT**



**Francia e all'estero**



**80**  
(da 18 a 70 anni)



**Reclutamento**




**9/2024 – 3/2026**  
**28 giorni di follow-up**

NCT06482437

Fase II  
Dose/effetto

## AT-007 nel deficit di SORD

 Il deficit di SORD si manifesta con debolezza muscolare con o senza compromissione sensoriale. È una delle neuropatie associate alla CMT. Sebbene sia stato scoperto solo nel 2020, il primo farmaco candidato (AT-007 o govorestat) è stato rapidamente identificato e la prima sperimentazione clinica è stata avviata da Applied Therapeutics nel 2022.

L'AT-007 è un inibitore dell'aldosio reductasi, un tipo di farmaco studiato nella neuropatia diabetica e in altre malattie rare come la galattosemia. Protegge le cellule nervose limitando l'accumulo tossico di sorbitolo causato dall'assenza della proteina SORD.





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

Fase II  
Dose/effetto

**Studio INSPIRE**

			
<b>Europa e Stati Uniti</b>	<b>56</b> (da 18 a 55 anni)	<b>Non in fase di reclutamento</b>	<b>1/2022 – 7/2026</b> <b>2 anni di follow-up</b>

NCT05397665

I primi risultati provvisori dopo un anno hanno mostrato un miglioramento dei punteggi dell'indice di salute CMT (un questionario che valuta l'impatto della malattia sulla vita quotidiana e sul benessere), indicando miglioramenti nella mobilità, nella fatica e nel dolore.

Dopo due anni di trattamento, le risonanze magnetiche hanno mostrato un rallentamento della progressione della malattia in 15 pazienti. Il trattamento è stato ben tollerato e non ha causato effetti collaterali gravi. Sulla base di questi risultati, Applied Therapeutics sta pianificando di avviare una sperimentazione di fase III su scala più ampia per confermare la sicurezza e l'efficacia del suo farmaco candidato.

[Comunicato stampa di Applied Therapeutics del 18 maggio 2025](#)

Fase II  
Dose/effetto



#### Un altro farmaco in fase di sperimentazione

Una sperimentazione in Cina sta attualmente reclutando 30 pazienti affetti da deficit di SORD ([NCT05777226](#)) per valutare gli effetti di un altro inibitore dell'aldosio reduttasi (epalrestat).

### Studi sulla terapia genica

La terapia genica sta avendo grande successo nel campo delle malattie neuromuscolari, con alcuni farmaci già disponibili per la SMA e l'amiloidosi ereditaria ATTR, due disturbi genetici del sistema nervoso periferico simili alla CMT.

Gli studi clinici sono ancora pochi e sporadici, ma molti farmaci sono attualmente in fase di sviluppo nei laboratori.



#### L'evoluzione delle strategie di terapia genica

All'inizio, la terapia genica consisteva esclusivamente nella sostituzione di un gene difettoso con l'introduzione di un gene normale nell'organismo. Da allora, le tecniche di terapia genica hanno fatto progressi, comprese quelle che introducono materiale genetico come DNA o RNA (geni terapeutici, oligonucleotidi antisenso, ecc.) nell'organismo a fini terapeutici.

- Un articolo ha riassunto i principali approcci attualmente allo studio e ha dimostrato che, sebbene lo sviluppo della terapia genica nella CMT sia ancora in fase iniziale, sono già stati osservati segnali promettenti della sua efficacia nei modelli animali. La scelta del vettore e della via di somministrazione deve ancora essere ottimizzata per massimizzarne i benefici e deve essere dimostrata la sua sicurezza.

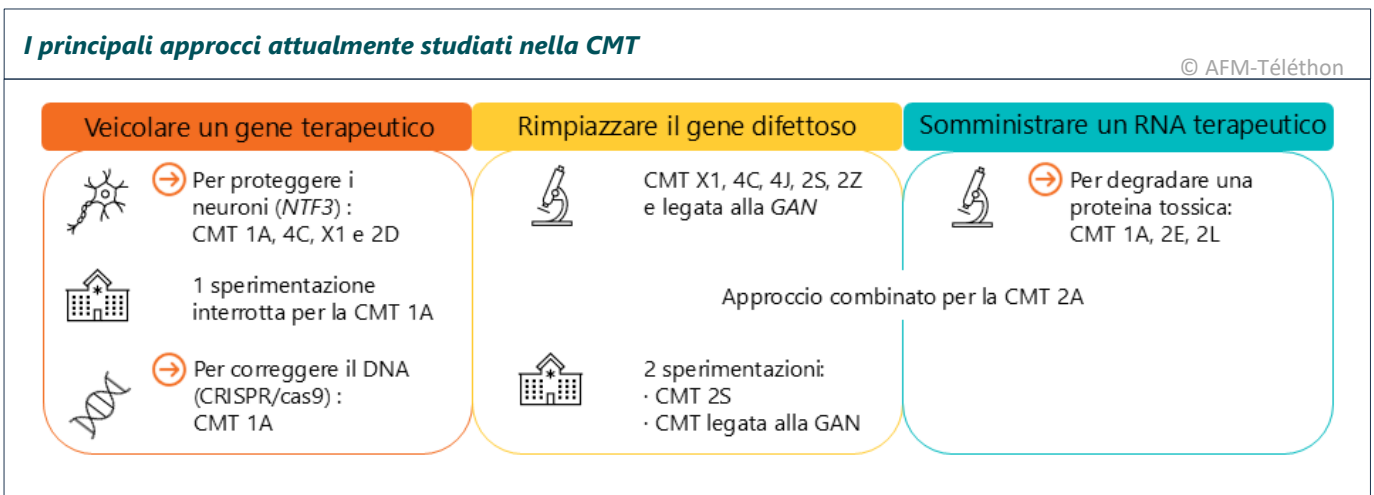


La terapia genica in pratica		
<b>Materiale genetico</b> 	<b>Un vettore</b> 	<b>Una via di somministrazione</b> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per correggere il patrimonio genetico "difettoso"</li> <li>• Sotto forma di DNA o RNA</li> <li>• Chiamato anche transgene</li> </ul>	<ul style="list-style-type: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


© AFM-Téléthon


Il trattamento deve essere somministrato precocemente per poter contrastare la demielinizzazione e/o la perdita assonale. Come per altre malattie genetiche per le quali sono già disponibili trattamenti, sarà probabilmente necessario combinare diversi approcci terapeutici utilizzati nella CMT (terapia genica, farmaci, fisioterapia, ecc.) per migliorare l'efficacia di ciascuno di essi.

*Stavrou M et al. Curr Opin Neurol. 2024*



### Nella neuropatia assonale gigante

 TSHA-120 è una terapia genica basata su AAV9 (tradizionalmente utilizzata nei disturbi neurologici) contenente il gene *GAN*. È stata sviluppata per trattare la neuropatia assonale gigante.

 **Un gene, diverse malattie**  
 Le mutazioni del gene *GAN* causano solitamente sintomi a carico del sistema nervoso centrale (disabilità intellettiva, convulsioni, ecc.) e periferico (perdita graduale della forza muscolare e della sensibilità nelle braccia e nelle gambe) a partire dalla prima infanzia. Tuttavia, a volte si manifestano solo sintomi a carico del sistema nervoso periferico che compaiono solo in età adulta, simili alla CMT assonale.

È attualmente in corso una sperimentazione clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia del TSHA-120, in modo da poter sviluppare ulteriormente questo approccio.

- Un totale di 14 partecipanti 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.

**L'iniezione intratecale** è una via di somministrazione che prevede l'iniezione di un farmaco nel liquido cerebrospinale. A tal fine, viene inserito un ago tra le vertebre della colonna vertebrale (che protegge il midollo spinale).



Fase I  
Sicurezza/tollerabilità

### Studio sulla terapia genica nella neuropatia assonale gigante



Stati Uniti



14  
(da 3 a 99 anni)



Non si accettano  
più iscrizioni



Aprile 2015 –  
Aprile 2035

NCT02362438

**L'MFM (Mesure de Fonction Motrice [Misura della funzione motoria])** consente di valutare la funzione motoria nei pazienti affetti da malattie neuromuscolari. Durante una valutazione, ai pazienti viene chiesto di eseguire una serie di movimenti semplici e il modo in cui eseguono questi movimenti determina il loro punteggio.

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

A un anno dal trattamento, il criterio principale per valutare l'efficacia del prodotto è stato raggiunto per una delle dosi testate: un rallentamento del danno muscolare, misurato con il test MFM a 32 item (MFM-32). In alcuni dei pazienti partecipanti alla sperimentazione è stato osservato anche un miglioramento della funzione nervosa sensoriale.

Il trattamento è stato ben tollerato durante tutta la sperimentazione (fino a sette anni di follow-up per i primi pazienti inclusi) dalla maggior parte dei partecipanti. Detto questo, due partecipanti che hanno ricevuto la dose più bassa sono deceduti durante lo studio, ma secondo il ricercatore principale ciò non è stato causato dal farmaco candidato, bensì dalla malattia stessa. La sperimentazione è stata autorizzata a proseguire.

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

### Nella CMT2S (IGHMBP2)



Un prodotto per la terapia genica che combina il gene *IGHMBP2* con un vettore AAV9 è attualmente in fase di sperimentazione negli Stati Uniti. Gli studi su modelli murini hanno dato risultati incoraggianti.



### Atrofia muscolare spinale o CMT

Il gene *IGHMBP2* è coinvolto nella CMT2S, ma anche in una forma di atrofia muscolare spinale con distress respiratorio (SMARD1). La SMARD1 colpisce principalmente i neonati, presentandosi come una grave debolezza muscolare prevalentemente nelle parti distali degli arti con compromissione respiratoria.

La CMT2S si manifesta più tardi e non causa problemi respiratori.

Fase I  
Sicurezza/tollerabilità

Fase II  
Dose/effetto

### Studio di fase I/II per le malattie correlate all'IGHMBP2



Stati Uniti



10  
(da 2 mesi a 14 anni)



Reclutamento



Novembre 2021 -  
novembre 2028  
3 anni di follow-up

NCT05152823

Un **oligonucleotide antisense** è un frammento di RNA che viene solitamente sintetizzato in laboratorio e che può legarsi in modo specifico alle molecole di RNA messaggero prodotte naturalmente. La sequenza nucleotidica degli oligonucleotidi antisense è complementare a quella delle molecole di RNA messaggero a cui si rivolge.

Un team americano sta attualmente sviluppando un altro prodotto di terapia genica per il trattamento della CMT2S: un approccio personalizzato per contrastare in modo molto specifico gli effetti di una delle mutazioni genetiche rilevate in un paziente. Anziché somministrare il gene *IGHMBP2*, questo prodotto di terapia genica somministra un piccolo oligonucleotide antisense che consente di bypassare la mutazione genetica e quindi di ripristinare la produzione della proteina IGHMBP2.

I primi risultati ottenuti dalle cellule del paziente studiate in laboratorio hanno dimostrato che la proteina mancante veniva effettivamente prodotta nuovamente. Il prodotto è risultato inoltre non tossico nei ratti.

[Smieszek S et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2025](#)



### Trattamento personalizzato

La terapia genica personalizzata, adattata alla mutazione genetica specifica di un singolo paziente, è ancora rara, ma potrebbe rappresentare una soluzione promettente per il futuro. Tuttavia, è molto costosa e pone sfide normative in quanto non rientra nel quadro tradizionale delle sperimentazioni cliniche definito dalle autorità sanitarie.

### Nella CMT1A



Da diversi anni è atteso uno studio clinico sulla terapia genica con il gene della neurotrofina-3 condotto su tre pazienti affetti da CMT1A negli Stati Uniti. Tuttavia, a causa delle difficoltà nella produzione del prodotto per la terapia genica, lo studio è attualmente sospeso.

#### Studio di fase I/II su CMT1A



Stati Uniti



3  
(da 18 a 35 anni)



Studio  
sospeso



Aprile 2025 –  
Aprile 2030

NCT03520751

Fase I  
Sicurezza/tollerabilità

Fase II  
Dose/effetto

▪ Nei modelli murini di CMT1A, la somministrazione della proteina neurotrofina-3 aumenta la rigenerazione degli assoni. Negli esseri umani, 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, poiché l'organismo sarebbe in grado di produrre autonomamente la proteina.

### Terapia con cellule staminali (EN001) nella CMT1A



EN001, una terapia con cellule staminali sviluppata dalla società sudcoreana Encell, utilizza cellule staminali derivate dal cordone ombelicale coltivate in laboratorio. Queste cellule possono formare diversi tipi di tessuto, tra cui muscoli e neuroni. Sono attualmente oggetto di studio nella distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e nella CMT1A e, secondo i risultati di uno studio di fase I sulla DMD, sono ben tollerate.

▪ Quando somministrato a topi affetti da CMT1A, EN001 ha favorito la rigenerazione muscolare e nervosa e ha portato a un miglioramento della funzione motoria. Questi benefici sono stati amplificati quando EN001 è stato combinato con un trattamento a base di insulina.

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

[Oh SJ et al. Neurobiol Dis. 2024](#)

Nel febbraio 2025, la FDA ha concesso la designazione di farmaco orfano per la CMT1A.

▪ Due studi attualmente in corso in Corea del Sud ([NCT06328712](#) e [NCT06218134](#)) stanno valutando la sicurezza e l'efficacia di EN001 somministrato per via endovenosa in 12 pazienti affetti da CMT1A e tre pazienti affetti da CMT1E.

Fase I  
Sicurezza/tollerabilità



Al fine di incoraggiare lo sviluppo di trattamenti per le malattie rare, è stato creato il programma **di designazione dei farmaci orfani**. Un'azienda farmaceutica il cui prodotto è designato come farmaco orfano beneficia di condizioni agevolate nelle varie fasi del suo sviluppo.

#### Fase I Sicurezza/tollerabilità

### ABS-0871 nella CMT2C



ABS-0871 è un farmaco candidato sviluppato da Actio Biosciences per il trattamento della CMT2C (*TRPV4*). Si tratta di una piccola molecola che inibisce i canali ionici TRPV4 mutati. Nell'agosto 2024 ha ottenuto la designazione di farmaco orfano negli Stati Uniti.



#### Come funziona ABS-0871?

Il gene *TRPV4* codifica per la proteina TRPV4, un canale ionico presente sulla superficie delle cellule. Si apre in risposta a segnali specifici, consentendo agli ioni calcio di entrare nelle cellule. Nella CMT2C, questo canale si apre troppo spesso, causando un'iperattività che può diventare tossica per la cellula. ABS-0871 è progettato per mantenere chiuso il canale ionico TRPV4.

- Nel marzo 2025 è stata avviata una sperimentazione di fase I su soggetti sani per studiare come l'organismo assorbe, metabolizza ed espelle l'ABS-0871 e per garantire che non provochi reazioni avverse al farmaco.

[Comunicato stampa di Actio](#)

### AGT-100216 nella CMT



AGT-100216 è un inibitore dell'istone deacetilasi 6 (HDAC6) sviluppato da Augustine Therapeutics. Gli inibitori dell'HDAC6 hanno prodotto risultati incoraggianti nei topi affetti da CMT1A, CMT2A e CMT2D.



#### Un promettente bersaglio terapeutico

L'HDAC6 organizza le strutture che fungono da binari all'interno dei neuroni, consentendo il trasporto di tutti i materiali necessari al loro corretto funzionamento. È anche coinvolto nella prevenzione dell'accumulo tossico di proteine mal ripiegate. Queste funzioni lo rendono un candidato ideale per lo sviluppo di trattamenti innovativi in diverse malattie neurodegenerative.

[van Eyll J et al. Expert Opin Ther Targets. 2024](#)

#### Fase I Sicurezza/tollerabilità

- Nel maggio 2025 è stata avviata una sperimentazione di fase I su volontari sani al fine di analizzare la reazione dell'organismo all'AGT-100216 e verificare se provoca reazioni avverse gravi.

[Comunicato stampa di Augustine Therapeutics del 27 maggio 2025](#)

### IFB-088 nella CMT1A



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

- InFlectis BioScience ha condotto una sperimentazione clinica sulla malattia dei motoneuroni (MND) tra dicembre 2022 e febbraio 2025. I risultati annunciati tramite un comunicato stampa hanno dimostrato che IFB-088 era sicuro e ben tollerato (endpoint primario della sperimentazione) e che rallentava la progressione della malattia. È necessario un nuovo studio più ampio per dimostrare l'efficacia di IFB-088 nella MND (dovrebbe essere più facile dimostrare i benefici di questo farmaco candidato in questa malattia). In una fase successiva potrà essere presa in considerazione una sperimentazione sulla CMT.

[Comunicato stampa di InFlectis BioScience del 6 febbraio 2025](#)



## Sviluppo del PXT3003 interrotto nella CMT1A



Il PXT3003 era un farmaco candidato che combinava tre farmaci già approvati dalle autorità regolatorie (baclofen, naltrexone e sorbitolo). È stato sviluppato per limitare la produzione di PMP22. Lo studio PREMIER, controllato con placebo, che ha valutato il PXT3003 in 387 pazienti affetti da CMT1A monitorati per 15 mesi, non è riuscito a confermare l'efficacia relativa dimostrata negli studi precedenti. Il prodotto è stato comunque ritenuto sicuro e ben tollerato e non sono stati segnalati effetti collaterali gravi. Questi risultati segnano la fine dello sviluppo di PXT3003 nella CMT1A e la cessazione delle attività condotte da Pharnext che lo stava sviluppando.

[Comunicato stampa Pharnext I](#)

[Comunicato stampa Pharnext II](#)



### Conoscenze preziose per futuri studi clinici

Sebbene questo studio si sia rivelato deludente, ha fornito informazioni essenziali sulla malattia, sui parametri di valutazione dei risultati e sull'esistenza di un effetto placebo, costituendo una solida base di conoscenze che sarà utilizzata per aiutare a progettare studi clinici migliori in futuro.

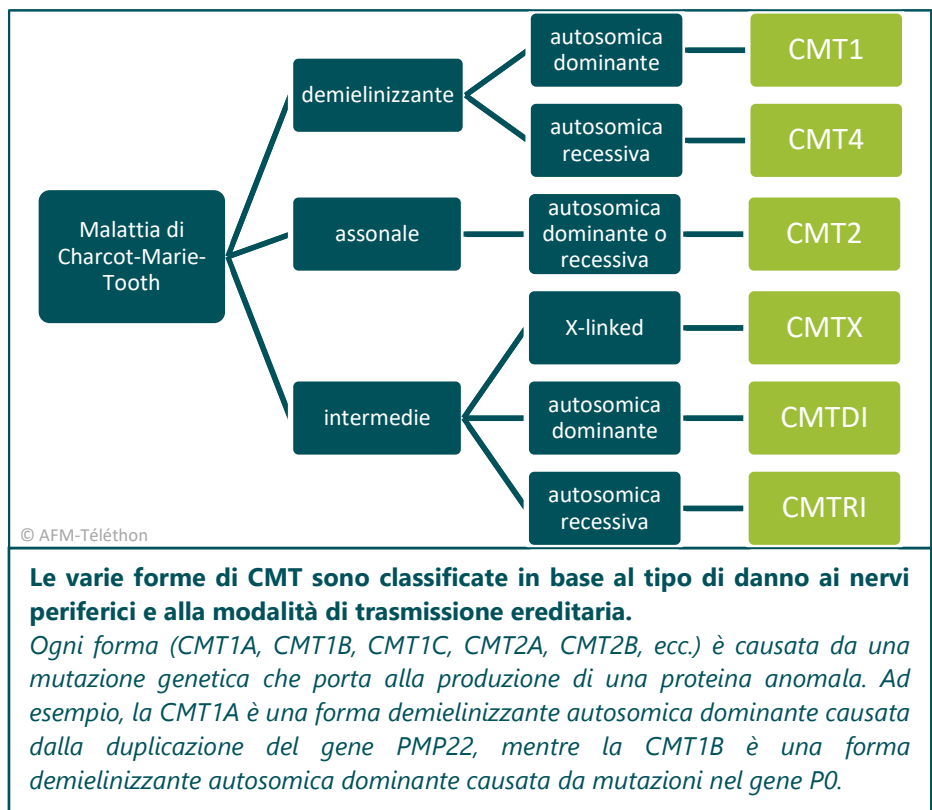


## Identificazione di marcatori affidabili per un migliore monitoraggio negli studi clinici

Per progettare una sperimentazione clinica, è essenziale comprendere innanzitutto il decorso naturale della malattia in questione. Ciò è possibile grazie all'utilizzo di banche dati e studi di storia naturale. Questi aiutano a identificare biomarcatori affidabili utili per valutare gli effetti dei trattamenti e monitorarne l'efficacia.

### Banche dati e studi di storia naturale

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



**La rete sanitaria FILNEMUS per le malattie neuromuscolari rare** facilita, coordina e incoraggia le interazioni tra i soggetti coinvolti nella diagnosi, nel trattamento e nello studio delle malattie neuromuscolari (centri specializzati, laboratori diagnostici, gruppi di ricerca, associazioni di pazienti, ecc.). È stata creata nel febbraio 2014 nell'ambito del secondo Piano nazionale francese per le malattie rare 2011-2014.

[www.filnemus.fr](http://www.filnemus.fr) [sito web in francese]

Le banche dati raccolgono dati medici e genetici di persone affette dalla stessa malattia. L'analisi di questi dati aiuta a determinare la storia naturale della malattia, descriverne le varie forme, anticiparne le possibili manifestazioni, stabilire correlazioni genotipo-fenotipo e reclutare partecipanti per studi clinici.

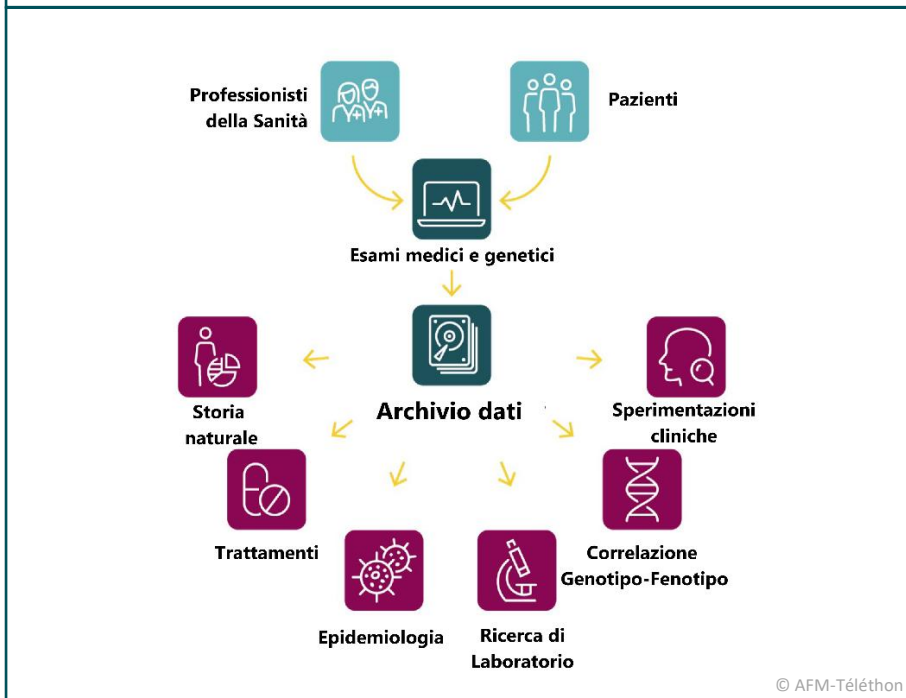
Quando iniziano ad emergere possibilità di trattamento per una particolare forma di CMT, gli studi sulla storia naturale forniscono dati solidi su cui basare i protocolli per future sperimentazioni cliniche.

**Una banca dati nazionale francese**  
 In Francia, FILNEMUS sta lavorando alla creazione di una banca dati sulle neuropatie ereditarie che includerà le varie forme di CMT e le neuropatie correlate alla CMT.



**Data warehouse**


Un data warehouse è una raccolta di dati genetici e medici di persone affette dalla stessa malattia (con il loro consenso).




**Il database internazionale INC**

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


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



**All'estero (fuori dalla Francia)**



**Reclutamento**



**Creato nell'aprile 2010**

NCT01193075

<https://inc.rarediseasesnetwork.org/>

▪ Dalla sua creazione, ha raccolto dati medici (clinici e genetici) da oltre 10.000 partecipanti, tra cui più di 5.000 persone affette da CMT incluse in studi di storia naturale.

Tre forme rare di CMT oggetto di trattamenti attualmente in fase di sviluppo preclinico sono state recentemente documentate in modo più approfondito grazie a questa banca dati (19 pazienti affetti da CMT4J) e alla collaborazione con centri specialistici francesi (13 pazienti affetti da CMT4B1 e 13 da CMT4B2). È stata condotta un'analisi dell'evoluzione degli esami di follow-up negli studi clinici (punteggi specifici per la CMT, biomarcatori, ecc.).

[Sadjadi R et al. Neurology. 2024](#)

[Bertini A et al. Eur J Neurol. 2025](#)



### Uno studio di storia naturale sulla CMT4J

In concomitanza con questa ricerca accademica, Elpida Therapeutics, un'azienda che sta sviluppando un farmaco candidato per la CMT4J, sta conducendo uno studio di storia naturale ([NCT06151600](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06151600)) su questa rara forma di CMT in tre siti negli Stati Uniti.

### Registro globale delle neuropatie ereditarie (GRIN)

Creto nel 2013 dalla Hereditary Neuropathy Foundation (HNF), il Registro globale delle neuropatie ereditarie (GRIN) è stato rilanciato nel 2022. Disponibile in quattro lingue, il sito web consente alle persone affette da CMT o altre neuropatie periferiche ereditarie di iscriversi al registro e condividere informazioni mediche e genetiche in forma anonima che potrebbero contribuire al progresso della ricerca.

#### Registro globale delle neuropatie ereditarie



All'estero (al di fuori della Francia)



Reclutamento



Creato nel 2013

<https://www.hnf-cure.org/cmt/cmt-research/grin-patient-registry/>

### Due studi sulla CMT1A in Francia

Due studi sulla storia naturale della CMT1A sono attualmente in corso presso il centro per le malattie neuromuscolari e la SLA di Marsiglia, entrambi incentrati sull'identificazione di biomarcatori e sulla preparazione di futuri studi clinici. Uno è condotto solo su pazienti adulti. L'altro, sostenuto dall'AFM-Téléthon, coinvolge bambini e giovani adulti e mira a valutare gli effetti di un farmaco candidato sin dalle prime fasi della malattia, prima che i sintomi diventino più gravi.

#### CMT-TOOLS



Francia



60 CMT1A  
(da 18 a 70 anni)



Reclutamento



2 anni di follow-up

NCT02596191

#### CMT-MOD



Francia e  
Germania



60 CMT1A  
(da 10 a 30 anni)



Reclutamento



1 anno di follow-up



## Nel deficit di SORD

Al fine di prepararsi alle sperimentazioni cliniche sugli inibitori dell'aldosio reductasi (tra cui l'AT-007), diversi studi retrospettivi stanno cercando di caratterizzare meglio il decorso clinico del deficit di SORD in assenza di trattamento, un prerequisito necessario per determinare se un trattamento funziona o meno (senza sopravvalutarlo né trascurarne gli effetti positivi). Questi studi retrospettivi forniscono anche nuovi dati sulle mutazioni genetiche presenti nel gene *SORD*, facilitando la diagnosi dei potenziali partecipanti alle future sperimentazioni.

- Il più grande è uno studio internazionale che coinvolge 144 pazienti provenienti da 19 paesi in tutto il mondo (tra cui la Francia). Questo studio ha dimostrato che la compromissione motoria era sempre presente e più pronunciata nei piedi (rendendo difficile la deambulazione), che la malattia era più grave negli uomini e che la compromissione sensoriale era meno grave.

I livelli di sorbitolo nel sangue a digiuno erano significativamente più elevati nei pazienti e potevano quindi essere utilizzati per confermare la diagnosi se i risultati dei test genetici erano difficili da interpretare, ad esempio in caso di nuove mutazioni rare nel gene *SORD*.

[Cortese A et al. Brain. 2025](#)

## Nella CMT2C

Actio Biosciences, che sta sviluppando un farmaco candidato per la CMT2C, sta sostenendo uno studio di storia naturale negli Stati Uniti ([NCT05600764](#)) al fine di progettare il miglior protocollo per una possibile sperimentazione clinica.

- Altrove, una pubblicazione dell'INC ha condiviso i dati del proprio registro internazionale (68 pazienti affetti da CMT2C). Oltre ai sintomi motori e sensoriali, oltre la metà dei pazienti aveva difficoltà a parlare ad alta voce o per lungo tempo, oltre a sintomi respiratori (il 55% soffriva di respiro affannoso e l'11% necessitava di ventilazione). Erano comuni anche anomalie scheletriche, tra cui scoliosi (64%) e piede torto (45%).

[Kosmanopoulos G et al. Brain. 2024](#)

## Stesso gene, gravità diverse a seconda della regione colpita

Stabilire una correlazione genotipo-fenotipo può aiutare a creare gruppi equilibrati e comparabili per futuri studi clinici.

## Nella CMTX1

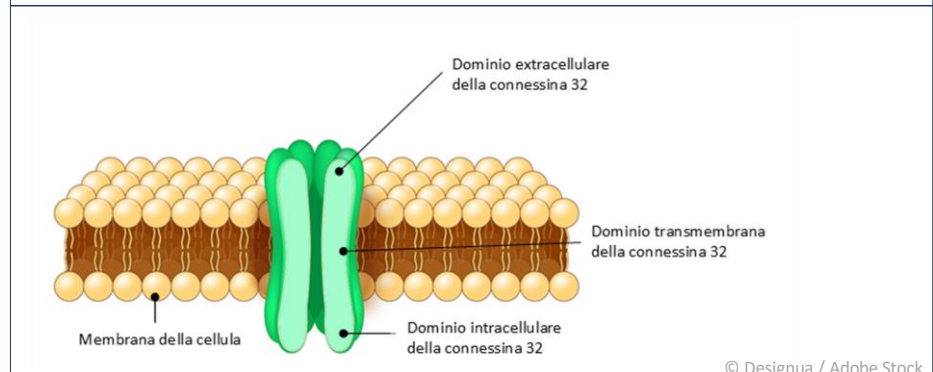
Uno studio francese condotto utilizzando i dati di 275 adulti affetti da CMTX1 trattati nei 13 principali centri specializzati in Francia ha dimostrato che il tipo di mutazione del gene *GJB1* influenza il modo in cui si manifesta la malattia.

*Gli studi di correlazione genotipo-fenotipo cercano collegamenti tra caratteristiche genetiche (genotipo) e caratteristiche fisiche (fenotipo). Essi aiutano a identificare se esiste una relazione tra la presenza di una mutazione genetica e le manifestazioni di una malattia genetica.*



### Uno sguardo più da vicino alla connessina 32

La connessina 32 è una proteina che attraversa la membrana delle cellule di Schwann. Ha tre diversi domini (intracellulare, transmembrana ed extracellulare).



- I pazienti con una mutazione transmembrana presentavano la forma più grave della malattia, seguiti da quelli con una mutazione extracellulare. Tutti questi pazienti presentavano sintomi moderati. I pazienti con una mutazione intracellulare presentavano sintomi più lievi.

[Barbat du Closel L et al. Eur J Neurol. Novembre 2024](#)

### Nella CMT1E

Anche la proteina PMP22 attraversa la membrana delle cellule di Schwann. È coinvolta nella CMT1A e, più raramente, nella CMT1E, dove le mutazioni genetiche compromettono la struttura e la funzione della proteina, causando sintomi più variabili rispetto alla CMT1A.

Uno studio di storia naturale condotto su 50 pazienti affetti da CMT1E dall'INC ha dimostrato che la gravità della malattia è legata alla presenza di mutazioni nei domini transmembrana della PMP22.

[Ward KS et al. medRxiv 2025](#)

### Nella CMT correlata al gene MPZ

Le mutazioni del gene *MPZ* possono causare varie forme di CMT, che vanno dalle forme demielinizzanti a esordio infantile (CMT1B) alle forme assonali a esordio tardivo (CMT2I).

Un'analisi dei dati di 186 pazienti nel registro italiano della CMT ha caratterizzato le mutazioni genetiche che rischiano di provocare un decorso clinico molto più grave nonostante un esordio tardivo.

[Bertini A et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024](#)

### Strumenti di monitoraggio e misure dei risultati nella CMT

È importante disporre di strumenti e misure di facile utilizzo che aiutino a identificare gli effetti benefici di un farmaco candidato su un numero limitato di pazienti (poiché la CMT è una malattia rara) in un periodo di tempo limitato (la malattia progredisce lentamente), solitamente circa un anno.

L'esistenza di punteggi specifici, 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 affetti da CMT, rende promettente l'uso di biomarcatori come quelli ematici (in particolare la catena leggera del neurofilamento) e di tecniche di imaging come la risonanza magnetica (dei muscoli o dei nervi).

*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 dei nuovi trattamenti. Questi marcatori possono essere fisiologici (ad esempio un cambiamento della pressione sanguigna o della frequenza cardiaca) o molecolari (ad esempio un cambiamento nell'espressione di una proteina).*



## Una misura di esito specifica per la CMT

▪ Il CMT-HI (CMT Health Index) è un questionario sulla qualità della vita progettato per la CMT nel 2018 che è stato testato su oltre 400 pazienti. Un nuovo studio che ha coinvolto 215 pazienti affetti da CMT1A ha confermato che esso riflette l'impatto della malattia sulla funzione nervosa e sulla forza muscolare.

*Rehbein T et al. J Peripher Nerv Syst. 2024*

## Imaging medico



### Risonanza magnetica (RM) nella CMT

La RM è utile per rilevare anomalie nelle fibre nervose ed esaminare i muscoli. Consente di quantificare il grado di infiltrazione di grasso nei muscoli (quando le cellule muscolari vengono distrutte, vengono sostituite da cellule adipose) nei polpacci.

▪ Il grado di infiltrazione di grasso muscolare misurato dalla RM quantitativa è l'unico biomarcatore confermato nella CMT. Le immagini RM possono essere analizzate da un software in modo da poter essere elaborate più rapidamente, come dimostrato da un team francese utilizzando i dati di 20 pazienti affetti da CMT1A. Questa tecnica misura in modo affidabile e rapido la progressione del danno muscolare nella CMT1A, rendendola uno strumento prezioso per futuri studi clinici.

*Fortanier E et al. Neurology. 2024*

▪ Una tecnica ecografica che misura la rigidità dei tessuti (elastografia a onde di taglio) potrebbe un giorno essere utilizzata come strumento di monitoraggio negli studi clinici. Uno studio francese condotto su 20 persone affette da neuropatie demielinizzanti (tra cui la CMT1A) ha dimostrato che i loro nervi erano più rigidi a causa di anomalie strutturali. Più il nervo è rigido, più lenta è la velocità di conduzione nervosa.

*Andrade RJ et al. J Peripher Nerv Syst. 2025*

## Biomarcatori ematici

Due recenti studi hanno rivelato potenziali biomarcatori nella CMT1A. Il primo è stato condotto su 44 pazienti affetti da CMT 1A e ha evidenziato l'importanza di misurare i livelli di neurofilamento, proteina acida fibrillare gliale (GFAP) e fattore di crescita dei fibroblasti 21 (FGF21). Il secondo ha proposto un nuovo biomarcatore, la proteina p62 (coinvolta nell'autofagia), da campioni prelevati da 69 pazienti affetti da CMT1A.

*Pretkalnina D et al. Front Neurol. 2025*

*Yoon BA et al. Sci Rep. 2024*

▪ Da settembre 2021 è in corso uno studio in Francia per comprendere meglio come le anomalie della mitofusina 2 influenzano la funzione cellulare. Supportato da AFM-Téléthon, lo studio ha reclutato circa 30 pazienti affetti da CMT2A e circa 30 soggetti sani. I dati raccolti sono attualmente in fase di analisi.

I ricercatori stanno analizzando i lipidi e altre piccole molecole del metabolismo utilizzando campioni di sangue e pelle prelevati dai pazienti affetti da CMT2A e confrontandoli con quelli dei soggetti sani. Le tecniche microscopiche consentono di analizzare l'organizzazione e la funzione di importanti strutture cellulari (citoescheletro, mitocondri, reticolo endoplasmatico, ecc.).

**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 neuronale.

**L'autofagia** è un processo attraverso il quale una cellula degrada parte del proprio contenuto.



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

## Progressi nella gestione e nel trattamento

### I benefici dell'attività fisica adattata

L'esercizio fisico è benefico per le persone affette da CMT, a condizione che si tenga conto delle loro capacità. Aiuta a proteggere i nervi e i muscoli, preserva e persino migliora la forza muscolare, l'equilibrio e la flessibilità e riduce il dolore, contribuendo al benessere generale dei pazienti.



#### Bouge Ta CMT!

Al fine di sostenere e incoraggiare i pazienti a includere esercizi adattati nella loro routine, CMT-France ha creato otto video "Bouge Ta CMT [Muovi la tua CMT]" con il supporto di FILNEMUS. I pazienti possono utilizzare questi video per creare i propri programmi personalizzati con l'aiuto del loro fisioterapista e medico di base. Il supporto dei professionisti rimane essenziale per garantire che questi esercizi siano eseguiti in modo sicuro.

[Bouge Ta CMT - YouTube](#) [video in francese]

- I programmi di esercizi a distanza supervisionati (telecoaching) stanno migliorando sempre di più grazie agli strumenti digitali. Un'analisi di 382 pubblicazioni disponibili sull'argomento nella CMT ha dimostrato che il telecoaching migliora la forza, la forma cardiovascolare e l'equilibrio e riduce il dolore. Tuttavia, solo un numero limitato di studi (sette pubblicazioni su 382) ha soddisfatto i rigorosi criteri necessari per convalidare questi risultati. Per confermare queste conclusioni sono necessari studi clinici con un protocollo di qualità e un reclutamento su larga scala.

[Leale I et al. Front Neurol. 2024](#)

- L'esercizio fisico è stato riconosciuto per i suoi effetti antidolorifici, anche se non tutti i meccanismi sono stati identificati. Una revisione della letteratura ha esaminato i possibili effetti dell'esercizio fisico sulle cellule del sistema nervoso, compresi i neuroni e le cellule di Schwann, con particolare attenzione alla CMT.

Il dolore nella CMT può essere causato da danni ai nervi stessi nel dolore neuropatico (che provoca sensazioni di bruciore, formicolio, ecc.) o da deformità articolari, ed è aggravato dall'ansia e dalla fatica.

L'alleviamento del dolore indotto dall'esercizio fisico può ridurre l'infiammazione e/o portare alla produzione di "miochine" da parte delle cellule muscolari (piccole proteine che agiscono sul sistema nervoso).

[Hanani M Cells. 2025](#)

### Prodotti per aiutare a stabilizzare la deambulazione

- Una revisione della letteratura ha dimostrato che le ortesi caviglia-piede migliorano l'equilibrio e la sicurezza dei pazienti affetti da CMT durante la deambulazione. Ha inoltre sottolineato l'importanza di adattare queste ortesi alle esigenze individuali di ciascun paziente. Un nuovo studio condotto su 306 pazienti ha confermato queste conclusioni.

[Kim A et al. J Foot Ankle Res. 2024](#)

[Anderson KM et al. Health Sci Rep. 2025](#)

**Un'ortesi** è un dispositivo ortopedico applicato sulla pelle che può immobilizzare o stabilizzare un'articolazione dolorosa o instabile, assorbire gli urti, correggere una deformità e/o compensare la debolezza muscolare. Le ortesi sono complementari alla fisioterapia.



### Parla con il tuo team medico dei tuoi dispositivi ortesi

Soprattutto se non vedete alcun miglioramento, non li utilizzate più o vi causano dolore. Questo può aiutarvi a trovare un dispositivo più adatto, sia dal punto di vista fisico che estetico.

▪ Con lo sviluppo della stampa 3D, sta diventando più facile e veloce produrre ortesi su misura che si adattano perfettamente a ogni singolo paziente. Una revisione della letteratura sulle ortesi caviglia-piede stampate in 3D nelle malattie neuromuscolari e uno studio pilota condotto su 10 pazienti affetti da CMT hanno dimostrato che queste sono efficaci nella prevenzione delle cadute quanto le tradizionali ortesi. Sono più leggere e confortevoli e quindi più facilmente accettate dai pazienti. Tuttavia, sono necessari studi più ampi con un follow-up a lungo termine.

[Pollen TN et al. Assist Technol. 2024](#)

[Philps A et al. J Foot Ankle Res. 2024](#)

### Effetti sul benessere mentale

▪ Quasi 300 adulti affetti da CMT hanno completato un sondaggio online sulla loro salute mentale e sul loro benessere, descrivendo le difficoltà legate alla CMT che spesso sono poco comprese da chi li assiste. I temi più comuni erano l'ansia legata alla progressione della malattia, la difficoltà ad affrontare la perdita di alcune capacità fisiche e la frustrazione di non riuscire a trovare professionisti sanitari che conoscessero bene la CMT. Gli autori dello studio hanno sottolineato l'importanza di un sostegno precoce alla salute mentale per aiutare i pazienti ad affrontare la loro situazione e promuovere il benessere.

[Rule PD et al. Health Care Transit. 2024](#)



### Quando la salute mentale è compromessa

La consulenza può aiutare i pazienti a superare periodi difficili (diagnosi, intervento chirurgico al piede, ecc.) o determinate fasi della vita (passaggio dall'infanzia all'adolescenza, desiderio di avere figli, ecc.), oppure a gestire i sentimenti di angoscia quando la progressione della loro malattia impedisce loro di continuare un'attività fisica, professionale o ricreativa o influisce sulla loro vita emotiva e sulle loro relazioni.

**La terapia cognitivo-comportamentale (CBT)** è un tipo di terapia che aiuta a risolvere i problemi quotidiani affrontando gli atteggiamenti negativi o le paure, anche le fobie, che aggravano tali problemi. Questo approccio può essere personalizzato e adattato agli obiettivi di ogni individuo.

### Sfide quotidiane trascurate

#### Andare in bagno

Uno studio danese condotto su 692 donne affette da malattie neuromuscolari (tra cui 132 con CMT) ha dimostrato che molte di loro avevano difficoltà ad andare in bagno quando erano fuori casa. Un quarto evitava di usare i bagni pubblici e un terzo riferiva di sprecare tempo ed energie per pianificare le proprie uscite. Hanno riferito di adottare strategie come ridurre l'assunzione di liquidi o trattenerli per lunghi periodi di tempo, il che influisce sulla loro vita sociale (uscire con gli amici, viaggiare, ecc.) e sulla loro salute, con il 17% che soffre di infezioni ricorrenti delle vie urinarie. Tuttavia, solo il 5% è stato indirizzato a un urologo per una valutazione.

[Werlauff U et al. J Neuromuscul Dis. 2024](#)



## Disturbi dell'udito

I pazienti affetti da CMT possono soffrire di problemi uditivi che talvolta si manifestano come perdita uditiva "nascosta", ovvero difficoltà a comprendere il parlato in presenza di rumori di fondo nonostante un audiogramma normale (un tipo di test dell'udito). Si ritiene che questo tipo di perdita uditiva sia causato da un danno alle connessioni nervose nell'orecchio, non all'orecchio stesso.

- In un nuovo studio olandese, i ricercatori hanno utilizzato questionari autosomministrati per valutare l'udito di 42 pazienti affetti da CMT1 e 30 pazienti affetti da CMT2. I pazienti affetti da CMT1 hanno riscontrato problemi uditivi in ambienti rumorosi e in luoghi con riverbero, come i teatri. I pazienti maschi affetti da CMT1, in particolare, tendevano a sentirsi insicuri o ad evitare le situazioni sociali a causa di questi problemi. I pazienti affetti da CMT1 avevano anche problemi a mantenere l'attenzione.

I pazienti affetti da CMT2, invece, hanno riportato solo lievi problemi di udito e nessun problema sociale o di attenzione.

[van de Ven M. J Commun Disord. 2025](#)

## Articolazioni indebolite

Uno studio retrospettivo condotto su 178 bambini affetti da CMT con un'età media di sei anni ha rivelato che il 28% di essi presentava una deformità articolare chiamata displasia dell'anca. Se non trattata, la displasia dell'anca può portare a un'usura prematura dell'articolazione, dolore costante e difficoltà di deambulazione. Diciassette di questi bambini hanno richiesto un intervento chirurgico per correggere la displasia dell'anca.

[Tan KA et al. J Peripher Nerv Syst. 2025](#)

## Equilibrio

La CMT provoca danni ai nervi periferici, che a loro volta compromettono la propriocezione (la capacità del cervello di sapere dove si trovano le diverse parti del corpo nello spazio). Ciò causa problemi di equilibrio e cadute frequenti, ma sono coinvolti anche altri fattori.

- Uno studio recente ha esaminato la compromissione vestibolare in 23 pazienti con CMT1A e 17 con neuropatia ereditaria con predisposizione alla paralisi da pressione (HNPP). I risultati hanno suggerito che alcuni dei problemi di equilibrio osservati in alcuni pazienti con CMT1A potrebbero essere collegati alla compromissione vestibolare e alla disfunzione della propriocezione e potrebbero trarre beneficio dalla riabilitazione vestibolare.

[Calic Z et al. Clin Neurophysiol. 2025](#)



### Equilibrio

- La propriocezione si riferisce alla capacità del cervello di sapere dove si trovano le diverse parti del corpo nello spazio utilizzando i recettori presenti nei muscoli scheletrici e nella pelle.
  - Il sistema vestibolare dell'orecchio interno fornisce al cervello informazioni sulla posizione della testa nello spazio e sui suoi movimenti.
  - La vista fornisce informazioni sulla posizione del corpo nell'ambiente circostante.

Questi tre sistemi vengono utilizzati per informare il cervello dei movimenti e della posizione relativa delle diverse parti del corpo. Queste informazioni, che di solito sono inconsce, consentono di regolare l'uso dei muscoli durante i movimenti e di mantenere la postura e l'equilibrio.



## Il peggioramento dei sintomi durante la gravidanza è solitamente temporaneo

Un team italiano ha esaminato le difficoltà incontrate dai genitori affetti da malattie neuromuscolari, tra cui la CMT, nell'aver figli.

- Quando la mutazione genetica responsabile della malattia è stata identificata in una famiglia, le coppie possono richiedere una diagnosi prenatale per sapere se il loro bambino non ancora nato è affetto dalla malattia. Un'altra opzione è il test genetico preimpianto (PGT), un tipo di procedura di fecondazione in vitro utilizzata per evitare l'impianto di embrioni affetti nella futura madre.

Queste procedure sono onerose, sia dal punto di vista medico che psicologico, e relativamente poche coppie affette da CMT vi ricorrono. Secondo i dati presentati alla conferenza CMT-France 2025, dal 2005 sono state esaminate 115 richieste di PGT e sono stati effettuati 87 tentativi, che hanno portato alla nascita di 27 bambini in Francia.



### Desiderare un figlio: informazioni e sostegno dalla consulenza genetica

La consulenza genetica fornisce informazioni chiare sul rischio di trasmettere la CMT ai figli e sulle varie opzioni riproduttive. Fornisce alle coppie che desiderano diventare genitori un supporto medico e psicologico per aiutarle a prendere decisioni informate che tengano conto della loro situazione medica e dei loro valori condivisi.

- Le gravidanze nelle donne affette da CMT generalmente procedono bene, a condizione che ricevano il giusto supporto medico. Tuttavia, alcune complicazioni sono più comuni (presentazioni fetali anomale, travaglio e parto prematuri, anomalie della placenta, infezioni del tratto urinario, ecc.). La gravidanza può anche peggiorare temporaneamente la fatica e altri sintomi della CMT.

[Luglio A et al. Genes \(Basilea\). 2024](#)

## Possibili danni all'interno delle fibre muscolari

La debolezza muscolare osservata nella CMT è causata da un danno ai nervi periferici che non sono più in grado di stimolare i muscoli. Tuttavia, alcuni pazienti presentano sia un danno ai nervi periferici (neuropatia) che un danno muscolare (miopatia). Il termine "neuromiopia" è usato per descrivere queste situazioni sempre più riconosciute in cui i sintomi si sovrappongono.

Sembrano essere associate ad alcuni geni (*HSPB1*, *HSPB8*, *MORC2*, *VCP*) coinvolti nell'autofagia, un processo attraverso il quale le cellule riciclano i propri rifiuti. Quando questo processo non funziona correttamente, le proteine si accumulano, diventano tossiche e finiscono per danneggiare diversi organi (proteinopatie multisistemiche).

[Muelas N et al. J Neurol. 2025](#)

[Peck A et al. Neurobiol Dis. 2025](#)

[Rashed HR et al. Int J Mol Sci. 2025](#)



## Progressi nella genetica per una migliore diagnosi

Molti individui affetti da CMT non hanno ancora una diagnosi genetica precisa, in particolare quelli con forme assonali di CMT. Può essere molto difficile identificare la mutazione genetica (o le mutazioni) responsabile della malattia.

### Test genetici più completi

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

▪ Ad oggi, circa 100 geni sono stati associati alle varie forme di CMT. Un gruppo di ricercatori britannici ha suggerito di aggiornare il pannello di geni testati nella diagnosi della CMT per includere oltre 250 geni generalmente associati alle neuropatie ereditarie. Molti di questi geni sono stati segnalati solo in poche famiglie, con sintomi molto variabili che vanno oltre le caratteristiche tipiche della CMT. Tuttavia, testarli regolarmente potrebbe aiutare a ridurre le diagnosi errate nella CMT.

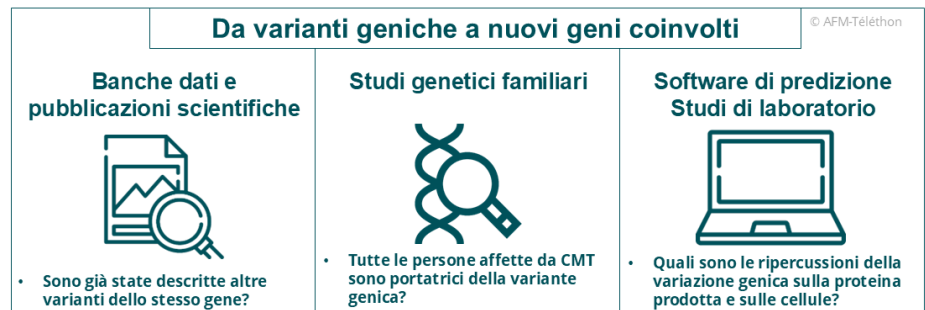
*Rossor AM et al. Curr Opin Neurol. 2024*



#### I risultati devono essere interpretati con criterio da esperti

Alcune alterazioni nel DNA sono innocue, mentre altre provocano l'insorgenza di una malattia genetica. Queste sono denominate **mutazioni genetiche**.

Il problema principale dell'utilizzo delle tecniche di sequenziamento di nuova generazione è che aumentano il rischio di trovare variazioni nella sequenza del DNA di un individuo, chiamate **varianti genetiche**, che non causano malattie e complicano l'analisi dei risultati.



▪ I miglioramenti nelle tecniche utilizzate per analizzare il genoma consentono di descrivere nuove mutazioni genetiche particolarmente complesse (come quelle osservate nella CMTX3) che non possono essere rilevate con le tecniche standard.

La CMTX3 è una delle forme estremamente rare di CMT che ha inizio nell'infanzia. È causata dall'inserimento di un frammento del cromosoma 8 nel cromosoma X, che destabilizza diversi geni il cui ruolo nei neuroni e nelle cellule di Schwann rimane sconosciuto.

Ricercatori finlandesi hanno descritto una nuova mutazione genetica collegata alla CMTX3: un frammento del cromosoma 7 inserito nel cromosoma X.

*Rahikkala E et al. Mol Genet Genomic Med. 2024*



## Quattro nuovi geni candidati

- Uno studio giapponese ha identificato mutazioni (ripetizioni CGG) nel **gene LRP12** in sette persone affette da CMT (compromissione sia dei nervi motori che sensoriali) e in 28 affette da neuropatia motoria (compromissione solo dei nervi motori).

[Hobara T et al J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024](#)

- Grazie a un programma che attualmente mira ad analizzare 100.000 genomi in Inghilterra, sono state rilevate mutazioni potenzialmente causali nel **gene ARPC3** in quattro casi di CMT assonale. Il gene *ARPC3* interagisce con altri geni collegati alla CMT (*DMN2* e *SYT2*). Gli studi condotti sui topi supportano questa ipotesi.

[Cipriani V et al. Nature. 2025](#)

- Mutazioni del **gene COX18** sono state rilevate in quattro pazienti con una forma assonale di CMT a esordio infantile. Alcuni di questi pazienti presentavano anche sintomi del sistema nervoso centrale come spasticità e distonia. La proteina COX18 svolge un ruolo nella produzione di energia mitocondriale. Questo studio evidenzia il ruolo sempre più significativo della disfunzione mitocondriale nella CMT.

[Armirola-Ricarte C et al. medRxiv 2024](#)

- Recentemente è stato scoperto che un nuovo gene aminoacil-tRNA sintetasi (**NARS1** che codifica per l'asparaginil-tRNA sintetasi) è coinvolto in una forma assonale dominante di CMT in nove persone. Mutazioni di questo gene sono state rilevate anche in tre membri di una famiglia francese affetta da neuropatia motoria pura.

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

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

**L'aminoacil-tRNA sintetasi** è un enzima che aiuta a legare un aminoacido (i mattoni delle proteine) al suo corrispondente RNA di trasferimento. Ciò rende possibile la concatenazione degli aminoacidi nell'ordine richiesto per produrre una proteina specifica durante la sintesi proteica.



### Modelli 3D della CMT

Un team francese ha sviluppato due modelli innovativi di CMT utilizzando nuovi strumenti genetici. Uno è un modello cellulare che riproduce i nervi periferici dalle cellule di Schwann e dai motoneuroni, l'altro è un modello cellulare che imita le giunzioni neuromuscolari con motoneuroni, cellule di Schwann e cellule muscolari. Saranno molto utili per esplorare nuove vie di trattamento in laboratorio.

[Loret C et al Brain Res Bull. 2025.](#)

[Scherrer C et al. J Tissue Eng. 2025](#)



## La ricerca di laboratorio nella terapia genica aumenta

### Nella CMT1A (*PMP22*)

**La CMT1A** è causata dalla duplicazione del gene *PMP22*. L'eccesso di proteina PMP22 prodotta destabilizza la guaina mielinica.

**I piccoli RNA interferenti (siRNA)** si legano specificamente ad altre sequenze di RNA e impediscono che vengano tradotte in proteine.

Ricercatori francesi hanno sviluppato un approccio che utilizza gli siRNA per ridurre la produzione della proteina PMP22. Questi siRNA sono coniugati a molecole di squalene per proteggerli e aiutarli a penetrare nei nervi periferici. Lo squalene è un liquido naturale presente anche in diversi farmaci.

- Dopo aver ricevuto questo trattamento per via endovenosa, i topi affetti da CMT1A hanno riacquisito la normale forza muscolare e mobilità. Questi effetti benefici sono durati per almeno tre settimane, dopodiché il trattamento poteva essere ripetuto se necessario.

Ulteriori ricerche precliniche, essenziali per ottenere l'autorizzazione a condurre studi clinici sull'uomo, hanno dimostrato che il prodotto era ben tollerato dai primati e hanno confermato la sua azione positiva sulla sintesi della PMP22.

La FDA ha concesso la designazione di farmaco orfano per la CMT1A, il che significa che il suo sviluppo può essere facilitato, ma non è ancora stato approvato come trattamento.

[Boutary S et al. Int J Pharm. 2025](#)

- Anche un'azienda di Montpellier (Nervosave Therapeutics) sta sviluppando un trattamento innovativo che consiste in un vettore di terapia genica e RNA interferente. I primi test condotti sui ratti hanno mostrato miglioramenti nella forza muscolare e nella conduzione nervosa.

[Gautier B et al. Nature Nat Commun. Aprile 2021](#)

### Nella CMTX1 (*GJB1*)

**Nella CMTX1** manca il gene *GJB1* (noto anche come gene *Cx32*). Questo gene codifica per la connessina 32, una proteina coinvolta nella comunicazione tra le cellule di Schwann. La sua assenza causa una mielinizzazione difettosa dei nervi periferici.

Un team cipriota ha sviluppato un prodotto di terapia genica basato sul gene *GJB1* con risultati promettenti osservati in un modello murino di CMTX1.

- Quattro mesi dopo l'iniezione intratecale nei topi con CMTX1, i ricercatori hanno osservato miglioramenti nella forza muscolare e nella velocità di conduzione del nervo sciatico, che hanno persino raggiunto livelli paragonabili a quelli dei topi sani. Questi miglioramenti erano associati ad alti livelli di espressione della connessina 32 nel tessuto nervoso. Sono necessari ulteriori studi per garantire la sicurezza e l'efficacia di questo approccio prima di poter prendere in considerazione la sperimentazione sull'uomo.

[Christou M et al. Neurotherapeutics. 2025](#)



## Nella CMT4C (*SH3TC2*)

La CMT4C è una forma demielinizante di CMT causata da mutazioni nel gene *SH3TC2*, essenziale per il corretto funzionamento delle cellule di Schwann.

Attualmente sono allo studio due approcci di terapia genica nella CMT4C. Uno mira direttamente alle cellule di Schwann (che producono la mielina per i nervi), mentre l'altro agisce sulle cellule muscolari.

- Un team cipriota (finanziato dall'AFM-Téléthon) ha sviluppato un prodotto di terapia genica che mira a reintrodurre il gene *SH3TC2* nelle cellule di Schwann in modo che possano produrre nuovamente la proteina mancante. L'iniezione di questo prodotto in topi affetti da CMT4C ha migliorato la velocità di conduzione nervosa e la funzione motoria (agilità, resistenza, forza muscolare).

L'efficacia del prodotto di terapia genica è stata potenziata modificando il vettore utilizzato per veicolare il gene. Sono necessari ulteriori studi per confermarne la sicurezza.

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

- Un team americano ha testato un prodotto di terapia genica che ha già dimostrato il suo potenziale in modelli di CMT1A, CMTX1 e CMT2D. Questo prodotto veicola il gene *NT-3* che codifica per la neurotrofina-3, una proteina importante per lo sviluppo e la riparazione dei neuroni motori e sensoriali. La neurotrofina-3 può essere prodotta dai neuroni, ma anche dalle cellule muscolari se necessario.

L'iniezione intramuscolare di questo prodotto in modelli murini ha migliorato la loro forza e agilità. I ricercatori hanno anche osservato una rigenerazione assonale nei topi trattati.

[\*Ozes B et al Brain Commun. 2024.\*](#)

## Nella CMT2E (*NEFL*)

La CMT2E è causata da mutazioni del gene *NEFL*, molte delle quali sono mutazioni dominanti con guadagno di funzione che aumentano l'attività del gene, rendendolo tossico.

Ricercatori americani hanno sviluppato un oligonucleotide antisense (un piccolo frammento di RNA) che prende di mira una di queste mutazioni che può causare una forma grave della malattia. Quando somministrato in cellule prelevate da un paziente, ha migliorato i segni di degenerazione assonale. Questi risultati preliminari stabiliscono una prima prova di concetto per l'uso di oligonucleotidi antisense nella CMT2E.

[\*Medina J et al Brain 2024\*](#)

## Nella CMT2L (*HSPB8*)

La CMT2L è causata da mutazioni con guadagno di funzione nel gene *HSPB8*, che codifica per una proteina chaperone coinvolta nella protezione dei neuroni dallo stress cellulare.

- Un team belga (sostenuto dall'AFM-Téléthon) ha sviluppato una strategia di trattamento basata sull'interferenza dell'RNA per silenziare il gene *HSPB8* mutato. Questo approccio ha portato a segni di miglioramento della funzione mitocondriale nelle cellule staminali derivate dai pazienti e differenziate in motoneuroni. I risultati ottenuti dopo la somministrazione



del prodotto in modelli murini di CMT2L non sono stati conclusivi (gli effetti positivi sulla funzione nervosa e muscolare erano molto limitati).

I ricercatori ritengono che questo approccio possa richiedere una dose più elevata o una somministrazione più precoce per essere più efficace.

[Vendredy L et al J Gene Med. 2025](#)



#### **Peripheral Nerve Society 2025 - progressi significativi nella CMT**

Durante l'ultimo incontro annuale della Peripheral Nerve Society (maggio 2025, Edimburgo, Scozia), sono stati presentati diversi progetti di terapia genica, a dimostrazione del dinamismo della ricerca in questo campo.

- L'aumento dei livelli di MFN2 mediante terapia genica ha ripristinato la funzione mitocondriale e alleviato i sintomi della CMT2A in modelli cellulari e animali.
- Un prodotto di terapia genica che combina il gene *MTMR2* con un vettore AAV9 ha avuto effetti positivi sulla mielina in un modello murino di CMT4B1.
- Studi condotti sui topi hanno confermato la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine di AAV9-miR871, un microRNA che agisce sul gene *PMP22* per il trattamento della CMT1A.
- Un prodotto di terapia genica che agisce sulle cellule di Schwann utilizzando i vettori AAVrh10 e AAVrh74 ha ottenuto effetti terapeutici promettenti sulla forza e sulla funzione motoria nei topi con CMT1X. Quando valutati nei primati, questi vettori non hanno causato alcuna reazione avversa grave al farmaco.
- Un vettore AAV9 contenente il gene *tRNAGly* ha aumentato l'espressione dell'RNA di trasferimento della glicina e migliorato i sintomi motori nei topi affetti da CMT2D.

*Abstract (P 022- O 593- P 146 – O 547 – O 555 – O 549) - PNS 2025 Annual Meeting – 2025*

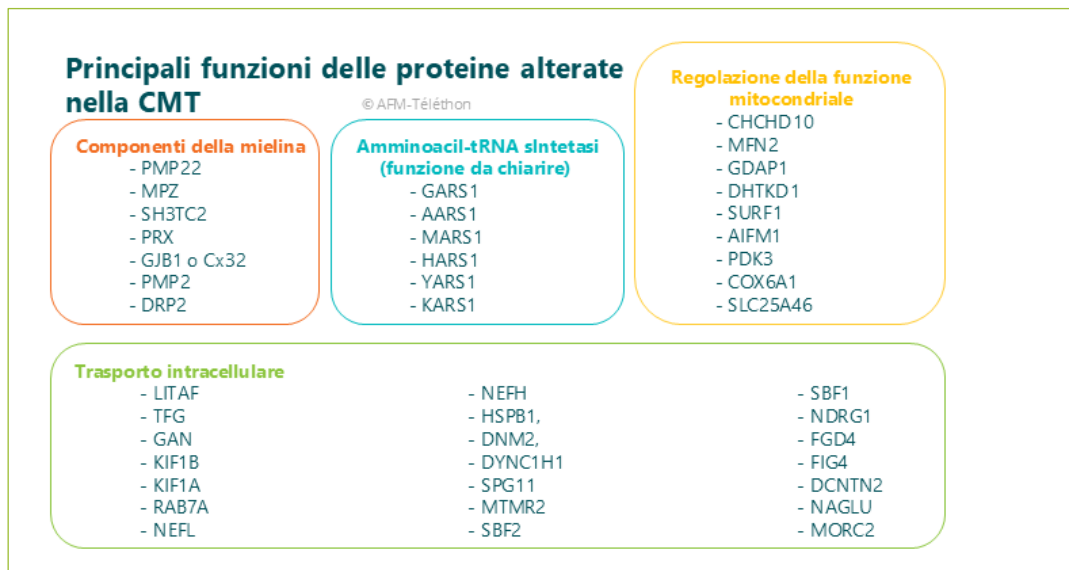


## Percorsi terapeutici da perseguire

Sono allo studio diverse strategie per la CMT:

- ➔ Sviluppo di trattamenti specifici per un gene e una forma di CMT, come l'AT-007 nella carenza di SORD.
- ➔ Ricerca di un meccanismo presente in diverse forme che potrebbero quindi beneficiare dello stesso trattamento. Ciò richiede innanzitutto lo sviluppo di un farmaco candidato per una forma ben nota della malattia prima di poterlo implementare 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.



## Controllo della produzione di mielina

La produzione di mielina può essere stimolata o inibita da vari meccanismi che rappresentano obiettivi terapeutici per le forme demielinizzanti di CMT.

- La niacina (o vitamina B3) è coinvolta nella produzione di mielina e può aiutare a ridurre l'eccesso di mielina anomala osservato in alcune forme di CMT. I ricercatori hanno somministrato una nuova formulazione a rilascio prolungato di niacina a topi con CMT4B1 per tre settimane, riducendo le anomalie delle fibre nervose e migliorandone la funzione.

[Cipriani S et al. Brain Commun. 2025](#)

- La proteina YAP influenza il modo in cui le cellule si sviluppano e producono proteine della mielina regolando l'attività di diversi geni. I ricercatori hanno eliminato il gene *YAP* nelle cellule di Schwann in un modello murino di HNPP, migliorando la velocità di conduzione nervosa e la struttura. Questi risultati molto preliminari suggeriscono che il targeting della proteina YAP potrebbe essere una nuova via terapeutica per l'HNPP.

[Seth M Moore SM et al. Glia. 2024](#)

- Gebr32a agisce sulla maturazione delle cellule di Schwann e quindi sulla loro capacità di produrre mielina tramite una piccola molecola chiamata cAMP. Somministrato per 10 settimane a topi affetti da CMT1A, Gebr32a ha migliorato l'organizzazione della mielina attorno ai nervi, favorendo una migliore conduzione nervosa e aumentando la forza dei topi.

[Schepers M et al. Biomed Pharmacother. 2025](#)



## Rimozione delle proteine mal ripiegate

In alcune forme di CMT (1A, 1B, ecc.), le proteine mal ripiegate si accumulano nelle cellule di Schwann, compromettendo la struttura e la funzione della guaina mielinica e rallentando così la trasmissione dei segnali nervosi.

Le cellule dispongono di diversi "sistemi di pulizia" (autofagia, proteasomi, ecc.) che degradano le proteine anomale o tossiche che, quando si accumulano, possono compromettere la funzione cellulare.



### Risposta alle proteine mal ripiegate

Le proteine sono prodotte nel reticolo endoplasmatico. Se hanno una forma anomala (mutata, mal ripiegata), si accumulano in questo organello. Ciò induce la risposta alle proteine mal ripiegate (UPR), che attiva le chaperone per ripristinare l'equilibrio nella cellula. Queste chaperone aiutano a ripiegare correttamente le proteine o ne provocano la degradazione da parte dei proteasomi. A lungo termine, ciò può causare la morte cellulare.

- La proteina XBP1 svolge un ruolo chiave nell'UPR in caso di stress cellulare. I ricercatori hanno dimostrato che la sua attivazione (tramite geni o farmaci) nei topi con CMT1B ha portato alla rimozione delle proteine tossiche accumulate nelle cellule di Schwann. Ciò ha contribuito a mantenerle funzionanti correttamente e ha favorito la normale produzione di mielina.

[\*Touvier T et al. Brain. 2025\*](#)

- I ricercatori hanno utilizzato due molecole per attivare i proteasomi nei topi affetti da CMT1B e CMT1A: il tadalafil (un vasodilatatore) e il CYR119 (un composto innovativo attualmente in fase di sviluppo). Ciò ha migliorato la qualità della mielina, la velocità di conduzione nervosa e la coordinazione motoria nei topi trattati.

[\*Moore SM et al. Cell Mol Life Sci. 2024\*](#)

- Il cemdomespib è una molecola che è stata valutata nelle neuropatie diabetiche in quanto è in grado di proteggere i nervi attivando le chaperone in caso di stress cellulare. I ricercatori hanno somministrato cemdomespib per via orale a topi affetti da CMTX1 per cinque mesi, migliorando la velocità di conduzione nervosa e la struttura della giunzione neuromuscolare (connessioni tra nervi e muscoli).

[\*Lang RM et al. ACS Pharmacol Transl Sci. 2024\*](#)

- Uno studio condotto sui topi ha dimostrato che la beclin 1 (una proteina coinvolta nell'autofagia) è essenziale per il corretto funzionamento delle cellule di Schwann. La sua soppressione ha causato nei topi una malattia simile alla CMT demielinizzante. Questa ricerca suggerisce che la beclin 1 potrebbe essere un nuovo bersaglio terapeutico per queste forme di CMT.

[\*Gambarotto L et al. Adv Sci \(Weinh\). 2024\*](#)

- Le proteine HSPB1 e HSPB8 proteggono i neuroni prevenendo l'accumulo anomalo di proteine. Sono coinvolte nella CMT2F (causata da mutazioni nel gene *HSPB1*) e nella CMT2L (causata da mutazioni nel gene *HSPB8*).

Un team belga ha dimostrato che la piplartina, attivando l'autofagia nei motoneuroni derivati da cellule staminali di pazienti affetti da CMT2F e CMT2L, riduce la degenerazione assonale.

[\*Sisto A et al. Autofagia. 2024\*](#)



## Fornire energia agli assoni

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

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



### Mitocondri distribuiti lungo l'intera lunghezza degli assoni

I mitocondri devono essere mobili per funzionare correttamente e coordinare le loro attività. La fusione di diversi mitocondri in uno solo, alternata alla fissione di un mitocondrio in diversi mitocondri, modula la loro attività, il loro numero, la loro dimensione e la loro 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 raggiungere 1 metro di lunghezza, o anche più), i mitocondri si distribuiscono lungo l'intera lunghezza dell'assone mentre si muovono.

- L'8015-P2, un trattamento orale derivato dalla piperina (un componente naturale del pepe), ha ripristinato la funzione mitocondriale, la motilità e la fusione nelle cellule prelevate da pazienti affetti da CMT2A. Quando somministrato in modelli murini, l'8015-P2 ha ripristinato la normale funzione muscolare e nervosa dopo sei settimane di trattamento.

[\*Weigele J et al. J Pharmacol Exp Ther\*](#)

## Un elemento infiammatorio che potrebbe essere trattato

- Un gruppo di medici polacchi ha suggerito che l'infiammazione potrebbe svolgere un ruolo modulatore in alcuni casi di CMT, anche se la malattia non è classificata come neuropatia infiammatoria.

I pazienti affetti da CMT generalmente rispondono male alla terapia antinfiammatoria; tuttavia, alcune pubblicazioni hanno riportato una risposta positiva in un piccolo numero di pazienti. Inoltre, i processi infiammatori possono essere osservati localmente nei nervi periferici prelevati da pazienti affetti da CMT o in modelli animali della malattia.

Gli autori hanno suggerito che alcuni pazienti affetti da CMT potrebbero trarre beneficio dall'immunomodulazione se venisse identificata una componente infiammatoria.

[\*Kamińska J et al. Int J Mol Sci. 2024\*](#)

- Una seconda pubblicazione sostiene l'ipotesi di un'associazione tra neuropatia genetica e infiammatoria. Quattro pazienti con CMT1A monitorati da due centri specialistici francesi hanno sviluppato la sindrome di Guillain-Barré (una neuropatia infiammatoria).

Se queste due malattie non fossero correlate, la frequenza prevista della loro coesistenza per le due regioni incluse nello studio dovrebbe essere di un caso ogni 137 anni. La frequenza osservata, molto più elevata, di quattro casi in cinque anni suggerisce che la CMT1A possa essere un fattore di rischio per la sindrome di Guillain-Barré.

La prognosi della sindrome di Guillain-Barré non sembra essere peggiore nelle persone affette da CMT1A rispetto a quelle senza CMT, e il decorso clinico è generalmente favorevole.

[\*Davion JB et al. Neurophysiol Clin. 2025\*](#)



- Infine, alcuni ricercatori tedeschi hanno dimostrato che la somministrazione di fingolimod (un immunosoppressore) nei topi con CMTX1 ha ridotto i marcatori infiammatori nei nervi e migliorato la loro forza e resistenza.

*[Yuan X et al. Neuromuscul Disord 2025](#)*

### **Tiamina: un integratore alimentare con un potenziale da valutare**

La tiamina (o vitamina B1) è un integratore alimentare che aiuta a mantenere sano il sistema nervoso. La sua somministrazione potrebbe avere effetti benefici in disturbi neurologici come il morbo di Parkinson e l'atassia di Friedreich.

Uno studio pilota russo condotto su 15 pazienti affetti da CMT ha dimostrato che l'assunzione quotidiana di tiamina per via orale ha migliorato la forza delle mani e ripristinato alcuni parametri fisiologici (velocità di conduzione nervosa). Sebbene questi risultati preliminari sembrano promettenti, devono ancora essere confermati da una sperimentazione clinica su larga scala.

*[Artiukhov AV et al. Biochemistry \(Mosc\). 2024](#)*



Rimani aggiornato sulle novità relative alla ricerca sulla malattia di Charcot-Marie-Tooth durante tutto l'anno sul sito web AFM-Téléthon:

 [www.afm-telethon.fr/en/latest-news](http://www.afm-telethon.fr/en/latest-news)  
<https://www.acmt-rete.it/news>