

## Le perdite uditive: tra ricerca genetica, diagnostica avanzata ed orecchio bionico

Per sordità si intende una condizione patologica caratterizzata da una perdita totale o parziale dell'udito. Questa patologia colpisce milioni di persone in tutto il mondo e la forma congenita è uno dei difetti più comuni alla nascita, interessando circa 1 bambino su 1000. La presenza di problemi uditivi alla nascita può compromettere lo sviluppo del normale linguaggio. Le cause della perdita uditiva possono essere genetiche (70% dei casi dovute ad alterazioni di un gene) o acquisite (dovute a cause infettive, vascolari, degenerative, autoimmuni, tumorali, iatrogene ecc.). Tra le cause genetiche circa il 70% dei casi si presenta come difetto isolato, mentre il restante 30% si associa ad altri sintomi (quadro sindromico). La diagnosi è essenzialmente clinica ed esistono test specifici che permettono di diagnosticare la malattia molto precocemente,

già nei primi mesi di vita (otomissioni acustiche, potenziali evocati uditivi). Una diagnosi precoce, la protesizzazione acustica e la logopedia possono evitare le drammatiche conseguenze della perdita uditiva presente alla nascita. Nel caso di sordità molto gravi, al posto della protesi acustica, l'indicazione è l'impianto cocleare, un vero e proprio orecchio bionico che bypassa le cellule distrutte della coclea, andando a stimolare direttamente il nervo che porta l'impulso al cervello per la sua elaborazione. L'impianto è costituito da una parte esterna, un microfono che riceve gli stimoli sonori dell'ambiente, ed una interna, un ricevitore-stimolatore e un multielettrodo, che trasforma il segnale acustico in segnale elettrico stimolando direttamente le fibre del nervo, corrispondenti alle varie frequenze dello spettro sonoro. La parte in-



Il prof. Paolo Gasparini, Direttore del Dipartimento di Diagnostica e il suo staff

terna è impiantata mediante un intervento chirurgico effettuato in anestesia generale. In tal senso, la SC Otorinolaringoiatria e Audiologia diretta dalla dott.ssa Eva Orzan rappresenta un Centro di eccellenza nel campo, a li-

vello regionale e nazionale. Alla diagnosi clinica è comunque fondamentale aggiungere l'identificazione dei geni coinvolti anche se la presenza di oltre 100 geni sinora descritti, alcuni dei quali piuttosto rari e, maga-

ri, presenti in una sola famiglia, complica notevolmente la possibilità di una diagnosi. Da anni presso la Genetica Medica dell'IRCCS-Burlo Garofolo i ricercatori si interessano di genetica delle perdite uditive avendo già contribuito alla scoperta di almeno una ventina di geni coinvolti. È stato così realizzato un centro di riferimento nazionale ed internazionale all'avanguardia per la ricerca e la diagnosi genetica di questa patologia. Lo sviluppo di tecniche di sequenziamento di nuova generazione che permettono l'analisi dell'intero genoma di un individuo fornisce oggi un formidabile approccio analitico rapido ed efficiente, consentendo una diagnosi precoce e la possibilità di una terapia personalizzata. In quest'ottica l'acquisizione recente presso l'IRCCS-Burlo Garofolo di tecnologie sofisticatissime per l'analisi del DNA (esoma e/o genoma) ha

permesso di potenziare ulteriormente le attività di ricerca genetica e di offrire una tecnologia avanzata in grado di arrivare, nella maggiore parte dei casi, ad una diagnosi molto precisa. Questa diagnosi è la premessa per calcolare i rischi che in una futura gravidanza possa comparire un problema analogo e per la definizione di una terapia il più personalizzata possibile inclusa la possibilità di sviluppare terapie specifiche per ogni singolo paziente. Ad esempio, la presenza di una precisa diagnosi genetica è importante perché può aiutare a decidere se un bambino non udente trarrà dei benefici da un impianto cocleare. Infatti, affinché un impianto cocleare funzioni è necessario che il nervo uditivo sia integro, quindi se un paziente ha una mutazione in un gene che colpisce il nervo, non trarrà significativi benefici dall'impianto cocleare stesso.

## Quando il sistema immunitario funziona poco o male: clinica e ricerca in immunologia al Burlo

Una bambina di tre anni che ha avuto troppe polmoniti, un piccolo di un mese con strani arrossamenti e gonfiore in diverse aree del corpo: sono solo due tra i bambini che hanno ricevuto recentemente una diagnosi di immunodeficienza presso il Burlo Garofolo di Trieste. In entrambi i casi, la rapidità della diagnosi ha permesso l'avvio di una terapia farmacologica "su misura" prima, e una cura definitiva per mezzo della terapia genica in un secondo momento (effettuata presso il centro Telethon di Milano).

Questi esempi sono solo due casi tra numerosi successi raggiunti grazie all'esperienza del centro di riferimento per i disturbi dell'Immunità presso il Burlo Garofolo, di cui fanno parte il dr. Alberto Tommasini, il dr. Samuele Naviglio e il gruppo di ricerca dei laboratori di immunologia.

Il principale compito del nostro sistema immunitario è difen-

derci dalle infezioni. A volte, però, qualcosa non funziona e si verificano troppe infezioni o infezioni inusualmente gravi e trattate. Non sono solo le infezioni a suggerire un'immunodeficienza, anche le malattie infiammatorie e autoimmunitarie e certi tumori quando si manifestano in età giovanile, o quando vengono tutte insieme, possono rappresentare un campanello d'allarme. Alcune sono malattie molto gravi e si manifestano nei primi mesi di vita; altre si verificano più tardi, anche in età adulta, talora con la suscettibilità ad infezioni da parte di un certo tipo di virus, batterio o fungo.

Quando sopraggiunge il sospetto dell'esistenza di un difetto immunitario è opportuno recarsi dall'immunologo. Il medico valuta le caratteristiche cliniche e la probabilità che si tratti di un difetto genetico dell'immunità (ne esistono ben 300 diversi). Successivamente,

in collaborazione con l'equipe di laboratorio, prescrive gli accertamenti utili per identificare il difetto. Per fare questo, i globuli bianchi ottenuti con un prelievo ematico vengono analizzati in laboratorio con vari strumenti, in modo da classificare il tipo di difetto e giungere ad una diagnosi quanto più possibile definita, in alcuni casi utilizzando anche lo studio di tutto il DNA del paziente. La conoscenza delle cause della malattia può permettere di scegliere i trattamenti migliori, che a volte potranno includere anche farmaci nuovi e innovativi, annoverati in quelle che oggi vengono definite "terapie di precisione". In alcuni casi, sfruttando la viva collaborazione interdisciplinare tra clinica e laboratorio, si è giunti a diagnosticare malattie rare e avviare specifici trattamenti nel giro di pochi giorni, con un significativo impatto sulle prospettive di salute del malato. Infatti, una diagnosi



Nella foto le ricercatrici del laboratorio di immunologia del Burlo Garofolo. Da sinistra a destra: Alessandra Tesser, Martina Girardelli, Annalisa Marcuzzi, Alessia Pin, Elisa Piscianz, Erica Valencic, Valentina Boz e Roberta Margagliotta

tempestiva è di particolare importanza per i bambini con le immunodeficienze più gravi, per poter effettuare, prima che si instaurino danni gravi, terapie curative con farmaci o con procedure mirate a sostituire o correggere il sistema immunitario

malfunzionante. Alcuni di questi bambini, come descritto più sopra, potranno beneficiare anche di trattamenti innovativi come la terapia genica.

Il centro di immunologia del Burlo Garofolo collabora con la rete italiana (IPINET) ed europea

(ESID) per le Immunodeficienze ed è censito dall'associazione no profit internazionale Jeffrey Modell Foundation. L'attività di ricerca nell'ambito delle immunodeficienze rare è inoltre sostenuta da Azzurra Associazione Malattie Rare.

## L'oculistica collabora con istituzioni nazionali ed internazionali per raggiungere sempre migliori risultati nella ricerca e nella riabilitazione dei bambini ipovedenti

La Struttura Complessa di Oculistica dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste è Centro di eccellenza per lo studio dei movimenti oculari, del nistagmo e dello strabismo. L'attività clinica e chirurgica, che riguarda pazienti provenienti da tutta Italia, si avvale delle più avanzate metodiche diagnostiche e terapeutiche.

L'attività di ricerca clinica è stata ora ampliata anche grazie alla collaborazione con il National Eye Institute dell'N.I.H. di Bethesda (USA) e con il Dipartimento di Ingegneria e Architettura dell'Università di

Trieste, con l'obiettivo di valutare la visione stereoscopica, cioè il massimo livello di visione binoculare (che permette la visione in 3D) del bambino attraverso lo studio dell'Ocular Following Eye Movement. Questo movimento oculare lento si ottiene tramite una stimolazione a barre orizzontali che si muovono verso l'alto ed appare di ampiezza maggiore in caso di presenza di visione stereoscopica: questo è quanto è risultato da uno studio preliminare effettuato negli USA in soggetti adulti. Tale attività di ricerca richiede lo svilup-



Il dott. Stefano Pensiero e le ortottiste Maria Francesca Malannino e Rita Silvia Giganti

po di sofisticate attrezzature video-oculografiche che sono in fase di realizzazione presso

l'Università di Trieste in collaborazione con i ricercatori americani. Questo studio potrà ag-

giungere conoscenze sullo sviluppo della stereopsi nell'infanzia e produrre un'attrezzatura che, in modo del tutto oggettivo, valuterà le capacità stereoscopiche dei piccoli pazienti.

Durante il 34° Congresso Nazionale della Società Italiana di Oftalmologia Pediatrica che si è tenuto nel mese di ottobre a Trieste, organizzato dal Direttore della SC Oculistica, e che ha avuto un ottimo riscontro partecipativo, sono state, tra l'altro, evidenziate alcune delle attività del "Centro per l'Ipovisione Infantile", attivato

presso il Burlo nel 2017, in particolare quelle riguardanti la riabilitazione dei bambini con nistagmo ed ipovisione associata.

Tali esperienze, frutto della collaborazione con l'Istituto Regionale Rittmeyer per i Ciechi di Trieste, hanno l'obiettivo di accompagnare il bambino ipovedente lungo un percorso che lo porti al maggior grado possibile di autonomia nel proprio ambiente, in particolare in quello scolastico, coinvolgendo tutti gli operatori presenti sul territorio in un approccio riabilitativo multidisciplinare.