

# **SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: STATO DELL'ARTE, INNOVAZIONI E PROSPETTIVE FUTURE.**

Nicola Ticozzi<sup>1,2</sup>, a nome del Gruppo di Studio Malattie del Motoneurone della Società Italiana di Neurologia.

<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

<sup>2</sup> Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano

## **Introduzione**

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia neurodegenerativa rara, caratterizzata dalla perdita dei motoneuroni dell'encefalo e del midollo spinale, con conseguente progressiva compromissione delle funzioni motorie, del linguaggio, della deglutizione e della respirazione. Sebbene la SLA presenti un'elevata eterogeneità clinica, l'esordio dei sintomi è solitamente focale: nelle forme spinali si manifesta con debolezza muscolare ad un arto, mentre nelle forme bulbari con disartria e disfagia. Tra i sintomi iniziali più comuni vi sono fascicolazioni, crampi, cadute ricorrenti e perdita di peso. Con il progredire della malattia, i pazienti sviluppano una paralisi diffusa di tutta la muscolatura volontaria, fino alla perdita della capacità di parlare, alimentarsi e respirare autonomamente. Oltre al coinvolgimento motorio, fino al 50% dei pazienti presenta alterazioni cognitive e/o comportamentali, che possono evolvere in una demenza frontotemporale (FTD) nel 10% dei casi [1].

Sebbene l'eziopatogenesi della SLA sia in larga parte sconosciuta, i fattori genetici rappresentano una componente determinante del rischio: circa il 5–10% dei casi presenta una storia familiare, ma mutazioni patogenetiche in geni quali *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* e *FUS* sono riscontrabili in circa il 15–20% di tutti i pazienti, anche in assenza di familiarità [2]. Nei restanti casi, la malattia è considerata sporadica e si ipotizza una complessa interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali, tra cui l'esposizione a metalli pesanti, pesticidi, traumi fisici, intensa attività sportiva e fumo di sigaretta, per i quali sono state osservate associazioni in alcuni studi, ma senza che sia stata finora stabilita una relazione causale definitiva [3].

In Italia l'incidenza annuale della SLA è di circa 3 casi ogni 100.000 persone, con una prevalenza stimata di 10.5 casi ogni 100.000 abitanti, equivalenti a circa 6.000 pazienti viventi. L'età media di esordio è intorno ai 65 anni, con una leggera predominanza maschile. Tuttavia, studi recenti indicano un incremento progressivo dell'incidenza nelle donne negli ultimi decenni con una riduzione del gap di genere [4]. La sopravvivenza media dalla comparsa dei primi sintomi è compresa tra i 3 e i 5 anni. Sebbene la SLA sia classificata come malattia rara, il rischio cumulativo di svilupparla nel corso della vita è tutt'altro che trascurabile e pari a circa 1 su 250 negli uomini e 1 su 400 nelle donne [5].

La diagnosi è ancora prevalentemente clinica, con il supporto di indagini strumentali neurofisiologiche e neuroradiologiche, secondo i criteri internazionali di El Escorial, Awaji e Gold Coast [6–8]. In Italia, il ritardo diagnostico medio è di circa 10–12 mesi dall'esordio dei primi sintomi [9]. Tale ritardo compromette l'accesso precoce a trattamenti e studi clinici, riducendo le possibilità di una presa in carico tempestiva.

Ad oggi, il riluzolo è l'unico farmaco approvato in Europa con un effetto modesto ma significativo sulla sopravvivenza nei pazienti con SLA [10]. Negli ultimi anni, approcci terapeutici innovativi come terapie geniche o basate sull'RNA stanno emergendo come strategie promettenti. Resta fondamentale l'approccio multidisciplinare, con équipe specialistiche dedicate alla gestione integrata degli aspetti respiratori, nutrizionali, motori e psicologici della malattia.

## **Stato dell'arte e innovazioni nella ricerca sulla SLA**

Negli ultimi anni, la ricerca sulla SLA ha assistito a un'accelerazione significativa nell'innovazione scientifica e tecnologica, grazie ai progressi nella comprensione dei meccanismi molecolari e genetici, allo sviluppo di nuove piattaforme sperimentali, strategie terapeutiche mirate, approcci personalizzati e all'impiego crescente di tecnologie digitali. Queste innovazioni stanno trasformando il paradigma della ricerca e della cura, aprendo nuove prospettive per i pazienti e i sistemi sanitari nel loro complesso.

La ricerca di base ha avuto un ruolo cruciale nel decifrare la complessità biologica della SLA. In particolare, l'introduzione delle tecniche di next generation sequencing (NGS) ha portato all'identificazione di oltre 50 geni associati alla malattia, molti dei quali ad oggi riconosciuti

come causativi [2]. Sebbene ciascuna mutazione sia individualmente rara, il loro insieme costituisce un mosaico informativo che ha permesso di disegnare una mappa più precisa dei patomeccanismi alla base della degenerazione dei motoneuroni, i principali dei quali includono lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale, l'alterazione dei meccanismi di riparazione del genoma e del metabolismo degli acidi nucleici, la neuroinfiammazione e la perdita del controllo proteostatico, con accumulo intracellulare di proteine *misfolded* [1]. La convergenza di questi processi su un network di vulnerabilità cellulare suggerisce che la SLA sia una malattia multisistemica, in cui fattori genetici, epigenetici e ambientali interagiscono su sfondi molecolari complessi e variabili tra individuo e individuo. In questo ambito, i gruppi di ricerca italiani hanno dato contributi fondamentali sia nell'identificazione di nuovi geni, sia nella definizione delle relazioni tra specifiche mutazioni e caratteristiche cliniche e prognostiche [11, 12]. Il lavoro sinergico tra laboratori di genetica, clinici e consorzi nazionali ha inoltre favorito la creazione di registri integrati, che oggi rappresentano una risorsa imprescindibile per la medicina di precisione nella SLA.

La ricerca traslazionale nella SLA si è concentrata soprattutto sullo sviluppo di biomarcatori affidabili che possano supportare la diagnosi precoce, la stratificazione prognostica dei pazienti, il monitoraggio della progressione e, soprattutto, l'efficacia degli interventi terapeutici. Tra i biomarcatori attualmente più studiati e promettenti, i neurofilamenti (in particolare la catena leggera plasmatica, NfL, e la catena pesante fosforilata liquorale, pNfH) sono quelli che hanno raggiunto il livello di validazione più avanzato [13]. NfL e pNfH riflettono il danno assonale in atto e si sono dimostrati strettamente correlati alla velocità di progressione della malattia e alla sopravvivenza [14]. Sebbene non siano specifici per la SLA, essendo elevati anche in altre patologie neurodegenerative, e di limitata utilità nella diagnosi differenziale, NfL e pNfH forniscono informazioni prognostiche rilevanti e potrebbero aiutare nel monitorare la traiettoria clinica individuale. Inoltre, stanno emergendo come potenziali biomarcatori farmacodinamici e sono già impiegati in diversi trial clinici per valutare precocemente la risposta alle terapie sperimentali [15].

Accanto ai marcatori neurochimici, la ricerca clinica sulla SLA sta sviluppando approcci multimodali che integrano informazioni provenienti da diverse fonti per ottenere una rappresentazione più completa e dinamica della malattia. In questo contesto, le tecniche di neuroimaging avanzato permettono di rilevare alterazioni strutturali e funzionali a carico

della corteccia motoria e dei network neuronali sin dalle fasi prodromiche, contribuendo all'identificazione di fenotipi specifici e alla stratificazione dei pazienti [16]. Parallelamente, gli approcci neurofisiologici forniscono misure semiquantitative del deterioramento delle vie corticospinali e della disfunzione del secondo motoneurone, con potenziale applicazioni nel monitoraggio longitudinale della malattia e come misure di outcome nei trial clinici [17]. Infine, i biomarcatori digitali derivati da dispositivi wearable, analisi automatizzate del linguaggio o del movimento, rappresentano un'area in rapida espansione. Consentono un monitoraggio continuo, non invasivo e contestuale della disabilità funzionale e, in un'ottica di medicina di precisione, rappresentano uno degli strumenti chiave per trasformare la gestione della SLA da reattiva a proattiva [18, 19].

Uno dei principali ostacoli nella gestione della SLA è rappresentato dalla sua elevata eterogeneità fenotipica, relativamente al sito di esordio, alla rapidità di progressione, al coinvolgimento selettivo o preferenziale di diverse popolazioni motoneuronali e alla presenza o meno di disturbi cognitivi/comportamentali. Sebbene strumenti clinimetrici consolidati abbiano migliorato nel tempo la standardizzazione della valutazione clinica, un'accurata fenotipizzazione dei pazienti secondo criteri integrati che includono variabili cliniche, funzionali, genetiche e cognitive costituisce un passaggio chiave verso modelli di medicina predittiva [20]. Proprio a partire da questa caratterizzazione dettagliata, è stato possibile sviluppare modelli prognostici personalizzati, quali l'algoritmo ENCALS, in grado di fornire una stima individuale di sopravvivenza [21]. Tali strumenti aprono nuove prospettive per l'ottimizzazione dei percorsi di cura, consentendo di modulare il timing degli interventi più critici quali la nutrizione enterale o la ventilazione non invasiva e le decisioni di fine vita. In questa direzione si muovono anche le recenti linee guida europee per la gestione della SLA promosse da EAN in collaborazione con ENCALS e EURO ERN-NMD, che sottolineano l'importanza di un approccio proattivo, individualizzato ed integrato per anticipare le decisioni cliniche e migliorare la qualità complessiva dell'assistenza lungo tutto il decorso della malattia [22].

Negli ultimi cinque anni, i progressi della ricerca di base, traslazionale e clinica nella SLA stanno iniziando a tradursi in applicazioni terapeutiche mirate, aprendo nuove prospettive per il trattamento di sottogruppi specifici di pazienti. Per la prima volta in oltre trent'anni dall'approvazione del riluzolo, nel 2024 è stato autorizzato un secondo farmaco per la cura

della SLA: tofersen, una terapia basata su oligonucleotidi antisenso (ASO), capace di modificare significativamente la progressione della malattia nei pazienti con mutazioni del gene *SOD1* [23]. Si tratta di un traguardo cruciale nella storia della SLA e di una dimostrazione tangibile del potenziale della medicina di precisione. In parallelo, risultati preliminari incoraggianti sono emersi anche dai trial su jacifusen/ulefnersen, un'altra terapia ASO mirata alla SLA correlata a mutazioni del gene *FUS* [24]. Allo stesso tempo, sono in corso iniziative per lo sviluppo di trattamenti con ASO per pazienti con mutazioni genetiche ultra-rare associate alla SLA, ampliando ulteriormente la possibilità di personalizzazione degli approcci terapeutici [25, 26]. L'orizzonte terapeutico per le forme geneticamente definite di SLA non è mai stato così promettente. Questi avanzamenti non solo offrono la prospettiva di prolungare la sopravvivenza, ma anche di preservare la funzione motoria e migliorare la qualità della vita in sottogruppi selezionati di pazienti, aprendo scenari finora impensabili nella gestione clinica della malattia.

Sebbene più lentamente, i recenti avanzamenti nella ricerca sulla SLA stanno avendo un impatto anche per le forme non genetiche, che rappresentano la maggioranza dei pazienti. Il progresso nella comprensione dei meccanismi patogenetici della SLA ha consentito la progettazione di trial terapeutici su basi biologiche solide, supportate da evidenze precliniche in vitro e in modelli sperimentali, e di adottare misure di outcome più sensibili, inclusi marcatori di target engagement e biomarcatori farmacodinamici. Parallelamente, l'adozione di disegni sperimentali innovativi sta trasformando il modo in cui vengono condotti gli studi clinici nella SLA. I platform trial, come l'HEALEY ALS Platform Trial o l'iniziativa TRICALS, promossa all'interno del network europeo ENCALS, consentono la valutazione simultanea di più interventi terapeutici all'interno di un unico protocollo quadro, ottimizzando le risorse e aumentando l'efficienza statistica, specialmente nel contesto di una malattia rara come la SLA [27, 28]. A ciò si aggiunge l'adozione crescente di approcci adattativi, che permettono di modificare i protocolli sperimentali in base ai risultati intermedi, rendendo lo sviluppo clinico più flessibile e mirato, e offrendo al contempo maggiori opportunità di accesso per i pazienti, anche quelli provenienti da contesti meno rappresentati o con forme cliniche atipiche, contribuendo così a una maggiore equità nella ricerca. Questi avanzamenti hanno riaperto l'interesse dell'industria farmaceutica per la SLA, con un incremento esponenziale del numero di trial clinici randomizzati attualmente in corso o pianificati. In questo scenario in rapida evoluzione, l'Italia, attraverso la sua rete di centri SLA, continua a svolgere un

ruolo di primo piano, contribuendo in modo sostanziale sia come partner che come promotore di numerosi studi.

In questo scenario in continua evoluzione, l'avvento delle tecnologie basate sull'intelligenza artificiale (AI) promette di rivoluzionare il panorama della ricerca e dell'assistenza clinica nella SLA, grazie alla capacità di analizzare e integrare in modo rapido ed efficiente grandi volumi di dati eterogenei, quali dati clinici, multi-omici, di neuroimaging, neurofisiologici, segnali digitali da dispositivi wearable, ecc. Nell'ambito della ricerca sulla SLA, modelli di machine learning e deep learning sono già stati impiegati con successo per l'identificazione di fattori di rischio genetico [29], l'analisi dei pathway molecolari associati alla neurodegenerazione a livello di cellula singola [30], e l'individuazione di nuovi biomarcatori [31, 32]. Questi approcci sono stati inoltre applicati alla stratificazione automatizzata dei pazienti in sottogruppi clinico-biologici più omogenei [33], e all'ottimizzazione delle pipeline di drug discovery e repurposing, attraverso screening computazionali di librerie molecolari su target associati a pathway cellulari specifici, come quelli associati all'espansione patogenetica nel gene *C9orf72* [34]. In ambito clinico, l'AI presenta applicazioni promettenti nel potenziare l'accuratezza diagnostica nelle fasi precoci della SLA e nel migliorare la stima prognostica individuale mediante modelli predittivi addestrati su dataset longitudinali multidimensionali [21]. Parallelamente, viene integrata nello sviluppo di tecnologie assistive avanzate (ad es. sistemi di sintesi vocale predittiva, eye-tracking ad alta definizione, interfacce cervello-computer) con l'obiettivo di favorire la comunicazione e l'autonomia funzionale [35]. Sebbene in larga parte ancora in fase sperimentale, tali strumenti consentiranno in futuro un'assistenza clinica più proattiva e adattiva, alimentata dalla raccolta continua di dati quantitativi sullo stato funzionale del paziente.

L'insieme di queste innovazioni converge in un paradigma emergente di medicina di precisione basato sulla profilazione multidimensionale del paziente. Modelli predittivi integrati sono oggi in fase di sviluppo per stimare in modo sempre più accurato la progressione individuale della malattia, il momento ottimale per l'introduzione di specifici interventi terapeutici e la probabilità di risposta a trattamenti specifici. In prospettiva, l'obiettivo è la costruzione di veri e propri *digital twin* di ciascun paziente SLA, cioè dei modelli computazionali individualizzati capaci di simulare l'evoluzione clinica e prevedere l'impatto delle scelte terapeutiche in scenari virtuali [36, 37]. Questi strumenti potranno

supportare il processo decisionale clinico in tempo reale, rendendo l'assistenza più tempestiva, efficace e centrata sul paziente. L'applicazione della medicina di precisione nella SLA resta ancora in fase iniziale, ma le premesse concettuali e tecnologiche sono solide. La sua implementazione richiederà una stretta collaborazione tra centri clinici, bioinformatici, data scientist e pazienti, e potrà rappresentare una svolta nella capacità di affrontare una malattia complessa e altamente eterogenea come la SLA.

## **Criticità e raccomandazioni**

Nonostante i recenti progressi della ricerca clinica e traslazionale offrano prospettive incoraggianti per il futuro, la realtà attuale della SLA continua a essere segnata da profonde criticità lungo tutto il percorso di cura. Permangono infatti numerosi bisogni insoddisfatti di ordine clinico, organizzativo, etico e sociale, che incidono significativamente sulla qualità e sull'equità dell'assistenza. L'identificazione sistematica di queste problematiche rappresenta un passaggio imprescindibile per orientare le strategie sanitarie e di ricerca verso un miglioramento concreto della presa in carico e del supporto alle persone con SLA e alle loro famiglie.

Una delle principali criticità riguarda la disomogeneità organizzativa dei percorsi di cura. In Italia, l'implementazione dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) per la SLA è estremamente variabile, con differenze sostanziali nella disponibilità e nell'accessibilità dei servizi sul territorio nazionale. In molte aree l'integrazione tra centri specialistici e assistenza territoriale è carente, con conseguenti ritardi nella diagnosi e nella presa in carico. L'assenza di uniformità negli standard assistenziali rappresenta un ostacolo rilevante alla continuità e all'equità dell'assistenza. La stretta collaborazione tra centri esperti e servizi territoriali risulta una necessità imprescindibile per migliorare l'efficacia complessiva del sistema.

A questa disomogeneità organizzativa si associa una marcata disparità nell'accesso alle cure specialistiche e ai percorsi avanzati di assistenza, che penalizza in particolare i pazienti più fragili o residenti in aree periferiche. Le barriere possono essere di tipo logistico (distanza dai centri SLA), burocratico (complessità nell'ottenimento di ausili) o economico (costi indiretti legati agli spostamenti o alle cure domiciliari). Tali criticità si riflettono anche sulla partecipazione ai trial clinici, i cui criteri di arruolamento spesso escludono pazienti anziani, in fase avanzata o con fenotipi atipici. L'adozione di protocolli più inclusivi e la promozione

di modelli decentralizzati di sperimentazione potrebbero contribuire ad ampliare in modo significativo l'accesso ai trial per la popolazione SLA [38–40]. In parallelo, le dimensioni di vulnerabilità sociale esistenti condizionano l'accesso equo e continuativo alle cure. In particolare, il carico assistenziale grava in modo sproporzionato sulle famiglie e sui caregiver, spesso privi di un adeguato supporto economico, psicologico e formativo. La gestione della SLA richiede una presenza costante, competenze specifiche e notevoli risorse materiali, con un impatto rilevante sulla qualità della vita e sulla salute mentale dei caregiver. A queste difficoltà si affianca il crescente problema del digital divide, che rappresenta una barriera significativa all'adozione di tecnologie assistive e di monitoraggio a distanza. Le difficoltà nella familiarizzazione con strumenti digitali, particolarmente rilevanti per le persone anziane o con basso livello di istruzione, limitano il pieno utilizzo delle innovazioni tecnologiche nella pratica quotidiana, proprio nei pazienti che più ne avrebbero bisogno [41, 42]. Tali barriere rischiano di accentuare ulteriormente le disuguaglianze già esistenti, rendendo urgente una riflessione sistemica sull'accessibilità e sull'usabilità di queste tecnologie [43].

La mancata integrazione della medicina di genere nei percorsi di cura della SLA rappresenta una criticità rilevante, nonostante esistano differenze significative tra uomini e donne in termini di incidenza, progressione e fenotipi clinici [44, 45]. A ciò si aggiunge una sottorappresentazione sistematica delle donne nei trial clinici, che compromette la generalizzabilità dei risultati e ostacola l'adozione di strategie personalizzate [46]. Non va trascurata, inoltre, la possibilità che le donne affette da SLA incontrino maggiori difficoltà nell'accesso alle cure, per motivi socioeconomici, culturali o familiari, con un rischio aumentato di disuguaglianze nel trattamento. Va considerato, infine, che la maggior parte delle cure indirette ai pazienti SLA sono prestate da caregiver donne. Questo fenomeno, conseguenza di modelli culturali profondamente radicati, contribuisce ad ampliare le disuguaglianze di genere esistenti sul piano economico e professionale [47]. Integrare una prospettiva di genere nella ricerca e nella cura della SLA non è solo una questione di equità, ma una condizione necessaria per garantire interventi più efficaci, appropriati e personalizzati.

Un'ulteriore criticità nella gestione della SLA riguarda le tematiche etiche connesse alle fasi avanzate di malattia e al fine vita, che pongono sfide complesse in termini di autodeterminazione, consenso informato e pianificazione anticipata delle cure. Decisioni

come l'avvio o la sospensione della ventilazione invasiva o della nutrizione artificiale richiedono un approccio clinico multidisciplinare, ma anche una formazione in ambito bioetico e competenze comunicative specifiche da parte del personale sanitario. La mancanza di percorsi strutturati di advance care planning e l'assenza di esperti in cure palliative in molti team clinici contribuiscono a un carico decisionale elevato, che può generare incertezza, conflitti e discontinuità nella presa in carico. Questo ha un impatto non solo sul vissuto dei pazienti e delle famiglie, ma anche sul benessere psico-emotivo degli operatori sanitari, che spesso si trovano ad affrontare scelte ad alto impatto senza adeguati strumenti formativi o spazi di elaborazione. In assenza di interventi strutturati di formazione sul fine vita e di supporto psicologico professionale, il rischio di burnout tra il personale dei centri SLA aumenta significativamente, compromettendo la qualità e la sostenibilità dei percorsi di cura.

In ultima analisi, tutte le criticità descritte contribuiscono ad amplificare il principale bisogno insoddisfatto delle persone con SLA, cioè la mancanza di terapie efficaci e accessibili in grado di modificare in modo sostanziale la storia naturale della malattia. Al di fuori di ristretti sottogruppi genetici, le opzioni terapeutiche disponibili restano limitate e con benefici modesti, evidenziando l'urgenza di interventi coordinati per colmare il divario tra i progressi della ricerca e la realtà clinica quotidiana.

Alla luce di queste considerazioni, diventa imperativo delineare un insieme coerente di raccomandazioni operative, capaci di guidare politiche sanitarie più eque, sostenibili ed efficaci. A partire dall'analisi dei bisogni clinici, organizzativi, etici e sociali emersi, le proposte che seguono intendono offrire una visione sistemica e concreta, fondata sul ruolo attivo e sinergico di tutti gli stakeholder coinvolti: istituzioni centrali e regionali, società scientifiche, professionisti sanitari, enti regolatori, industria e associazioni di pazienti (**Tabella 1**) [48].

È essenziale garantire un'identificazione tempestiva dei casi sospetti, con un invio precoce ai centri SLA e una presa in carico specialistica sin dal sospetto diagnostico. Questo richiede il rafforzamento delle competenze dei medici di medicina generale e dei professionisti di primo contatto, nonché l'adozione di PDTA nazionali condivisi e implementati in modo uniforme sul territorio. Parallelamente, la rimozione delle barriere geografiche, burocratiche

ed economiche deve avvenire attraverso la semplificazione amministrativa, la capillarizzazione dei servizi, e l'introduzione di meccanismi di rimborso automatico per ausili e tecnologie. Va inoltre previsto lo sviluppo di soluzioni residenziali per i pazienti che non possono più essere assistiti a domicilio.

L'alta complessità assistenziale della SLA impone l'attivazione di percorsi formativi strutturati e continuativi per tutto il personale sanitario, con aggiornamenti regolari in ambito neurologico, respiratorio, nutrizionale, riabilitativo, comunicativo, palliativo ed etico. La formazione deve diventare parte integrante dei requisiti organizzativi dei Centri SLA. Inoltre, è urgente integrare sistematicamente la medicina di genere nei PDTA e nei trial clinici, garantendo una rappresentazione bilanciata e l'analisi dei dati disaggregati per sesso. Parallelamente, va valorizzato e sostenuto il ruolo dei caregiver – spesso donne – con misure di sostegno economico, psicologico e previdenziale.

La cura delle persone con SLA deve includere la pianificazione anticipata delle cure, il coinvolgimento di figure esperte in etica clinica e cure palliative, nonché la creazione di spazi strutturati per il supporto psicologico degli operatori e delle famiglie. L'investimento in formazione bioetica e supervisione clinica è strategico per garantire la qualità e la sostenibilità dei percorsi di cura nelle fasi più delicate della malattia.

Infine, è necessario rafforzare il supporto alla ricerca e all'accesso all'innovazione terapeutica. Ciò implica il finanziamento di studi su nuove terapie, incluso il riutilizzo di farmaci esistenti, e il potenziamento dei trial clinici mediante modelli più inclusivi e decentralizzati. È prioritario accelerare i processi di autorizzazione e rimborso per i nuovi trattamenti, riconoscendo l'urgenza dei bisogni insoddisfatti e valorizzando le competenze specialistiche in ambito SLA nella valutazione regolatoria.

## **Conclusioni**

La SLA rappresenta una delle sfide più complesse per la neurologia moderna, non solo per l'assenza di cure risolutive, ma anche per l'elevata complessità clinica, organizzativa e sociale della sua gestione. La progressiva disponibilità di dati multi-omici, la costituzione di grandi registri e di piattaforme di trial adattativi sovranazionali, come TRICALS e PRECISION-ALS, e l'emergere di nuove prospettive legate all'intelligenza artificiale e alle terapie geniche,

segnano un'epoca di cambiamento potenzialmente decisiva. Tuttavia, persistono significative diseguaglianze territoriali nell'accesso alle cure, nella presa in carico multidisciplinare, nell'uso di tecnologie assistive e nella tutela dei caregiver, che richiedono un intervento sistemico.

Come punto di riferimento della neurologia nazionale, la Società Italiana di Neurologia (SIN) ha un ruolo centrale in molteplici attività chiave, tra le quali le principali sono: la promozione della ricerca clinica e traslazionale sulla SLA in collaborazione con le reti europee ed internazionali; la definizione, l'aggiornamento e l'implementazione di linee guida condivise per la presa in carico multidisciplinare, in sinergia con altre società scientifiche e con le associazioni dei pazienti; la formazione dei professionisti sanitari e la diffusione di buone pratiche a livello nazionale; la rappresentazione delle istanze della comunità neurologica nei tavoli istituzionali, sostenendo una riorganizzazione dell'assistenza territoriale ispirata a equità, sostenibilità e innovazione.

Affrontare la sfida della SLA richiede una visione integrata che unisca la competenza clinica, la spinta della ricerca e il coraggio della proposta politica. La SIN può e deve essere motore di questo cambiamento, contribuendo a costruire un modello di presa in carico che sia al tempo stesso scientificamente avanzato, umanamente sostenibile e accessibile a tutte le persone colpite da SLA.

## BIBLIOGRAFIA

1. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, et al (2022) Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* 400:1363–1380
2. Nijls M, Van Damme P (2024) The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 37:560–569
3. Vasta R, Chia R, Traynor BJ, Chi A (2022) Unraveling the complex interplay between genes, environment, and climate in ALS. *EBioMedicine* 75:103795. <https://doi.org/10.1016/j>
4. Chiò A, Mora G, Moglia C, et al (2017) Secular trends of amyotrophic lateral sclerosis: The Piemonte and Valle d'Aosta register. *JAMA Neurol* 74:1097–1104. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1387>
5. Johnston CA, Stanton BR, Turner MR, et al (2006) Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: A population based study of inner city London. *J Neurol* 253:1642–1643. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0195-y>
6. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL (2000) El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 1:293–299. <https://doi.org/10.1080/146608200300079536>,
7. Costa J, Swash M, De Carvalho M (2012) Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Arch Neurol* 69:1410–1416. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUROL.2012.254>,
8. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al (2020) A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clinical Neurophysiology* 131:1975–1978. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.005>
9. Falcão de Campos C, Gromicho M, Uysal H, et al (2023) Trends in the diagnostic delay and pathway for amyotrophic lateral sclerosis patients across different countries. *Front Neurol* 13:. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2022.1064619>,
10. Andrews JA, Jackson CE, Heiman-Patterson TD, et al (2020) Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 21:509–518. <https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1771734>
11. Kenna KP, Van Doormaal PTC, Dekker AM, et al (2016) NEK1 variants confer susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 48:1037–1042. <https://doi.org/10.1038/NG.3626>
12. Nicolas A, Kenna KP, Renton AE, et al (2018) Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene. *Neuron* 97:. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.027>
13. Verde F, Licaj S, Soranna D, et al (2024) Cerebrospinal fluid and blood neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration: A meta-analysis. *Eur J Neurol* 31:. <https://doi.org/10.1111/ENE.16371>,
14. Meyer T, Dregger M, Grehl T, et al (2024) Serum neurofilament light chain in distinct phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis: A longitudinal, multicenter study. *Eur J Neurol* 31:. <https://doi.org/10.1111/ENE.16379>,
15. Benatar M, Zhang L, Wang L, et al (2020) Validation of serum neurofilaments as prognostic and potential pharmacodynamic biomarkers for ALS. *Neurology* 95:59–69. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009559>,
16. Kleinerova J, Querin G, Pradat P-F, et al (2025) New developments in imaging in ALS. *J Neurol* 272:392. <https://doi.org/10.1007/S00415-025-13143-8>
17. Ahmed N, Baker MR, Bashford J (2022) The landscape of neurophysiological outcome measures in ALS interventional trials: A systematic review. *Clinical Neurophysiology* 137:132–141. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.02.020>
18. Bowden M, Beswick E, Tam J, et al (2023) A systematic review and narrative analysis of digital speech biomarkers in Motor Neuron Disease. *NPJ Digit Med* 6:. <https://doi.org/10.1038/S41746-023-00959-9>,
19. Beswick E, Fawcett T, Hassan Z, et al (2022) A systematic review of digital technology to evaluate motor function and disease progression in motor neuron disease. *J Neurol* 269:6254–6268. <https://doi.org/10.1007/S00415-022-11312-7>,
20. Chiò A, Calvo A, Moglia C, et al (2011) Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:740–746. <https://doi.org/10.1136/JNNP.2010.235952>,
21. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, et al (2018) Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol* 17:423–433. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30089-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30089-9)
22. Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al (2024) European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Eur J Neurol* 31:. <https://doi.org/10.1111/ene.16264>
23. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al (2022) Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *New England Journal of Medicine* 387:1099–1110. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2204705>,
24. Shneider NA, Harms MB, Korobeynikov VA, et al (2025) Antisense oligonucleotide jacifusen for FUS-ALS: an investigator-initiated, multicentre, open-label case series. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00513-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00513-6)
25. Kim-McManus O, Gleeson JG, Mignon L, et al (2024) A framework for N-of-1 trials of individualized gene-targeted therapies for genetic diseases. *Nature Communications* 15:. <https://doi.org/10.1038/S41467-024-54077-5>,
26. Gleeson JG, Bennett CF, Carroll JB, et al (2023) Personalized antisense oligonucleotides 'for free, for life' — the n-Lorem Foundation. *Nat Med* 29:1302–1303. <https://doi.org/10.1038/S41591-023-02335-2>,
27. van Eijk RPA, Kliet T, McDermott CJ, et al (2020) TRICALS: creating a highway toward a cure. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 21:496–501. <https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1788092>,

28. Paganoni S, Berry JD, Quintana M, et al (2022) Adaptive Platform Trials to Transform Amyotrophic Lateral Sclerosis Therapy Development. *Ann Neurol* 91:165–175. <https://doi.org/10.1002/ANA.26285>,
29. Cheng J, Wu B-T, Liu H-P, Lin W-Y (2025) Machine learning identified novel players in lipid metabolism, endosomal trafficking, and iron metabolism of the ALS spinal cord. *Sci Rep* 15:1564. <https://doi.org/10.1038/S41598-024-81315-Z>
30. Setsu S, Morimoto S, Nakamura S, et al (2025) Swift induction of human spinal lower motor neurons and robust ALS cell screening via single-cell imaging. *Stem Cell Reports* 20:. <https://doi.org/10.1016/J.STEMCR.2024.11.007/ASSET/E20A02DE-D2CD-438F-ABDF-314340688160/MAIN.ASSETS/GR5.JPG>
31. Trautwig AN, Fox EJ, Dammer EB, et al (2025) Network analysis of the cerebrospinal fluid proteome reveals shared and unique differences between sporadic and familial forms of amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular Neurodegeneration* 20:. <https://doi.org/10.1186/S13024-025-00838-9>,
32. Kitaoka Y, Uchihashi T, Kawata S, et al (2025) Role and Potential of Artificial Intelligence in Biomarker Discovery and Development of Treatment Strategies for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci* 26:. <https://doi.org/10.3390/IJMS26094346>,
33. Umar TP, Jain N, Papageorgakopoulou M, et al (2024) Artificial intelligence for screening and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 25:425–436. <https://doi.org/10.1080/21678421.2024.2334836>,
34. Saez-Atienzar S, Souza C dos S, Chia R, et al (2024) Mechanism-free repurposing of drugs for C9orf72-related ALS/FTD using large-scale genomic data. *Cell Genomics* 4:. <https://doi.org/10.1016/J.XGEN.2024.100679>,
35. Peters B, Eddy B, Galvin-McLaughlin D, et al (2022) A systematic review of research on augmentative and alternative communication brain-computer interface systems for individuals with disabilities. *Front Hum Neurosci* 16:952380. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2022.952380/FULL>
36. Katsoulakis E, Wang Q, Wu H, et al (2024) Digital twins for health: a scoping review. *NPJ Digit Med* 7:77. <https://doi.org/10.1038/S41746-024-01073-0>
37. Vidovszky AA, Fisher CK, Loukianov AD, et al (2024) Increasing acceptance of AI-generated digital twins through clinical trial applications. *Clin Transl Sci* 17:e13897. <https://doi.org/10.1111/CTS.13897>
38. Van Eijk RPA, Westeneng HJ, Nikolakopoulos S, et al (2019) Refining eligibility criteria for amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *Neurology* 92:E451–E460. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006855>,
39. Govindarajan R, Berry JD, Paganoni S, et al (2020) Optimizing telemedicine to facilitate amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *Muscle Nerve* 62:321–326. <https://doi.org/10.1002/MUS.26921>,
40. Wong W (2023) Managed care considerations to improve health care utilization for patients with ALS. *Am J Manag Care* 29:S120–S126. <https://doi.org/10.37765/AJMC.2023.89388>,
41. Arighi A, Fumagalli GG, Carandini T, et al (2021) Facing the digital divide into a dementia clinic during COVID-19 pandemic: caregiver age matters. *Neurological Sciences* 42:1247–1251. <https://doi.org/10.1007/S10072-020-05009-W>,
42. Mantri S, Mitchell KT (2021) Falling down the digital divide: A cautionary tale. *Parkinsonism Relat Disord* 93:33–34. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.10.032>
43. Dorsey ER, Glidden AM, Holloway MR, et al (2018) Teleneurology and mobile technologies: The future of neurological care. *Nat Rev Neurol* 14:285–297. <https://doi.org/10.1038/NRNEUROL.2018.31>,
44. McCombe PA, Henderson RD (2010) Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. *Gend Med* 7:557–570. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2010.11.010>
45. Grassano M, Moglia C, Palumbo F, et al (2024) Sex Differences in Amyotrophic Lateral Sclerosis Survival and Progression: A Multidimensional Analysis. *Ann Neurol* 96:159–169. <https://doi.org/10.1002/ana.26933>
46. Chiò A, Canosa A, Gallo S, et al (2011) ALS clinical trials: Do enrolled patients accurately represent the ALS population? *Neurology* 77:1432–1437. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E318232AB9B>,
47. European Parliament (2009) Women and unpaid family care work in the EU - PE419.618
48. EU ALS Coalition (2023) Amyotrophic Lateral Sclerosis, a rare neurodegenerative disease: European landscape assessment and policy recommendations for diagnosis, care, and treatment.

<b>Ambito di intervento</b>	<b>Criticità</b>	<b>Raccomandazioni</b>	<b>Stakeholder</b>
<i>Organizzazione dei percorsi e diagnosi precoce</i>	Ritardi diagnostici e difficoltà nella presa in carico precoce	Formare MMG e sanitari di prima linea per riconoscere precocemente la SLA e attivare percorsi specialistici già in fase di sospetto	Ministero della Salute, Università, Società Scientifiche
	Scarsa informazione al momento della diagnosi	Supportare il paziente e la famiglia nella fase iniziale Garantire consulenza precoce e strumenti informativi su diagnosi, decorso e opzioni di trattamento	Centri SLA, Associazioni, Regioni
	Disomogeneità dei PDTA e delle reti assistenziali	Uniformare i percorsi di cura su base nazionale Adottare e implementare PDTA nazionali aggiornati Rafforzare modelli hub & spoke	Ministero della Salute, Regioni, Società Scientifiche
	Frammentazione della presa in carico multidisciplinare	Rafforzare l'integrazione tra specialisti e team multidisciplinari Promuovere modelli collaborativi con coinvolgimento continuo di tutte le figure chiave lungo il percorso	Centri SLA, ASL, Regioni
<i>Accesso alle cure e ai servizi</i>	Accesso diseguale ai centri e ai servizi	Garantire equità territoriale e funzionale; Garantire accesso omogeneo a diagnosi, terapie, ausili e cure palliative	ASL, Regioni, Centri SLA
	Barriere economiche, logistiche e burocratiche	Snellire i percorsi amministrativi per il riconoscimento invalidità e supportare i costi indiretti	INPS, Ministero della Salute, Regioni
	Limitato accesso alle tecnologie assistive	Garantire rimborsabilità integrale e percorsi semplificati per l'erogazione degli ausili	Ministero della Salute, Regioni, ASL
	Assenza di soluzioni per pazienti senza assistenza domiciliare	Potenziare strutture residenziali temporanee o di lungodegenza (RSA e RSD) per pazienti non gestibili a domicilio	Regioni, ASL, Terzo settore
<i>Equità sociale e nella cura</i>	Digital divide	Rendere accessibili le tecnologie assistive Programmi di alfabetizzazione digitale e usabilità delle tecnologie	Ministero dell'Innovazione, Regioni, Centri SLA
	Inadeguata considerazione della dimensione di genere	Integrare la prospettiva di genere nella cura e nella ricerca Stratificare i dati per sesso Garantire equa inclusione nei trial Supporto specifico per caregiver donne	AIFA, Comitati Etici, Università, Società Scientifiche
	Carico assistenziale sui caregiver	Formazione, supporto psicologico e misure economiche dedicate	Ministero del Lavoro, Regioni, Associazioni

<i>Formazione e tutela del personale sanitario</i>	Necessità di aggiornamento clinico del personale sanitario	implementare programmi strutturati di aggiornamento a livello nazionale, che includano competenze multidisciplinari	Ministero della Salute, Regioni, ASL, Società Scientifiche, Università
	Assenza di formazione strutturata su comunicazione, etica clinica e decisioni di fine vita	Favorire l'intergrazione di palliativisti ed esperti di bioetica nel team multidisciplinare. Formazione del personale sulle tematiche specifiche	Centri SLA, Università, Ministero della Salute
	Burnout del personale sanitario	Spazi di supervisione e supporto psicologico professionale nei centri	Direzioni sanitarie, Regioni, Centri SLA
<i>Ricerca e accesso all'innovazione terapeutica</i>	Mancanza di terapie efficaci per la maggioranza dei pazienti	Investire in ricerca anche sulle forme non genetiche Potenziare il drug repurposing	Ministero dell'Università e della Ricerca, Ministero della Salute, AIFA, Università, Società Scientifiche, Industria
	Partecipazione limitata ai trial clinici	Decentralizzare i trial Includere pazienti in fase più avanzata di malattia e con fenotipi atipici Implementare la telemedicina	Industria, AIFA, Centri SLA, Associazioni
	Disallineamento tra attori della ricerca e regolazione	Favorire il dialogo tra ricercatori, clinici, enti regolatori e pazienti già in fase di disegno degli studi	Società Scientifiche, AIFA, Associazioni
	Lentezza dei processi autorizzativi e di rimborso	Introdurre meccanismi di approvazione e rimborso accelerati per patologie ad alto bisogno insoddisfatto	AIFA, Ministero della Salute, Regioni

**Tabella 1** – Sintesi delle criticità evidenziate nella gestione della SLA in Italia, delle raccomandazioni proposte e degli stakeholder coinvolti.