



Bando FIN-RER

Sinossi dello Studio

Titolo dello studio: Ricerca di alfa-sinucleina con conformazione patologica nella mucosa nasale, nella saliva e nella cute di pazienti con malattie neurodegenerative mediante metodica ultrasensibile real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC)

Responsabile scientifico: Prof. Piero Parchi

AZIENDA/IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Studio multicentrico Si No

Elenco dei centri partecipanti

Denominazione U. O	AZIENDA/IRCCS

Background e Razionale (massimo 3000 caratteri): Descrivere brevemente lo stato dell'arte sull'argomento ed il razionale che giustifica l'esecuzione dello studio

L'integrazione di biomarcatori che identifichino proteine coinvolte nella patogenesi delle malattie neurodegenerative è impellente per migliorare sia l'accuratezza diagnostica in vita sia il raggiungimento di una diagnosi sempre più precoce al fine di identificare soggetti candidabili a trial terapeutici. La real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) è un saggio di laboratorio che si è dimostrato altamente sensibile e specifico nella ricerca di alfa-sinucleina (α -syn) patologica nel liquido cefalorachidiano di pazienti con sinucleinopatie associate alla formazione di corpi di Lewy. Per valutare la performance diagnostica della α -syn RT-QuIC in tessuti differenti dal liquor cefalorachidiano e al contempo ridurre l'invasività nella raccolta del campione da analizzare, il presente studio prevede di adattare la metodica per lo studio di campioni di mucosa nasale, di cute e di saliva, e successivamente di valutarne la performance diagnostica. Tali sedi sono state scelte in quanto facilmente accessibili anche ambulatorialmente e strettamente correlate a siti anatomici, il bulbo olfattivo, le fibre autonome cutanee e le ghiandole salivari, rispettivamente, che sono noti per essere una sede di accumulo precoce di α -syn in pazienti con sinucleinopatie.

Obiettivi dello studio (massimo 3000 caratteri): Endpoint primario; Endpoint secondari; Obiettivi esplorativi

Messa a punto della metodica α -syn RT-QuIC per rilevare la presenza di aggregati di α -syn patologici in campioni di mucosa olfattiva, di cute e di saliva, e ricerca delle migliori condizioni sperimentali (= le variabili connesse allo svolgimento della reazione di RT-QuIC) per l'esecuzione del test che ne garantiscano la massima accuratezza diagnostica in termini di specificità e sensibilità.

Disegno dello studio: Indicare la tipologia di studio [Osservazionale (prospettivo/retrospettivo/retroprospettivo), interventistico (randomizzato/non randomizzato, in aperto/in cieco, controllato con placebo/con comparatore attivo/non controllato), studio su campioni biologici]

Lo studio è spontaneo, non sponsorizzato e monocentrico. Prevede l'arruolamento di pazienti in fase di inquadramento diagnostico di parkinsonismo, decadimento cognitivo di natura neurodegenerativa, disautonomia isolata e disturbo del comportamento in sonno REM. I pazienti verranno categorizzati sulla base del sospetto diagnostico e della diagnosi nel corso del follow-up clinico (=diagnosi finale).



In tutti i campioni biologici raccolti (vedi dopo) verrà ricercata la presenza di α -syn patologica mediante tecnica RT-QuIC. I risultati saranno poi analizzati in termini di sensibilità e specificità in relazione alla diagnosi finale.

Inoltre, per dimostrare la specificità del test verranno analizzati i campioni ottenuti da una popolazione di soggetti che accettino spontaneamente di partecipare allo studio e che non mostrino segni neurologici all'esame obiettivo medico (controlli sani). Tutti i controlli sani verranno seguiti clinicamente per un periodo di 3 anni al fine di valutare l'eventuale comparsa di segni neurologici indicativi di un processo neurodegenerativo sottostante.

In un sottogruppo di pazienti che verranno sottoposti a prelievo di CSF ai fini diagnostici e che abbiano espresso il loro consenso all'utilizzo del proprio campione anche ai fini di ricerca, verrà valutata comparativamente l'accuratezza diagnostica del test tra CSF vs. mucosa olfattiva, e tra CSF e cute (tale attività è parte integrante -WP2- del progetto "Extended analysis of the diagnostic value of the ultrasensitive detection of α -synuclein RT-QuIC in accessible fluids and tissues of patients with mild cognitive impairment and genetic Parkinson's disease").

Popolazione dello studio: Condizione/malattia; Numero di pazienti da arruolare; Criteri di inclusione; Criteri di esclusione; Se non applicabile riportare NA.

Criteri di inclusione:

- età dei pazienti >18 anni;
- sospetto diagnostico di parkinsonismo (Malattia di Parkinson), decadimento cognitivo di natura neurodegenerativa (demenza a corpi di Lewy), disautonomia (atrofia multisistemica, PAF) e disturbo del comportamento in sonno REM (solo gruppo PAZIENTI);
- assenza di sintomi soggettivi riferibili a disturbo cognitivo o neuromotorio e assenza di segni neurologici all'esame obiettivo medico (solo gruppo CONTROLLI);
- disponibilità al prelievo di saliva e/o mucosa nasale e/o cute;
- firma del consenso informato alla partecipazione allo studio.

POPOLAZIONE PER ANALISI

Numero pazienti da arruolare - Totale= 173

Numero di controlli da arruolare - Totale= 82

Per la valutazione comparativa dell'accuratezza diagnostica della α -syn RT-QuIC tra matrici biologiche verranno analizzati 70 pazienti con probabile sinucleinopatia e 70 controlli con disponibili sia CSF che cute e/o mucosa olfattiva.

Se studio Interventistico specificare l'intervento; se non applicabile riportare NA.

Lo studio sia per i pazienti che per i controlli prevede che i partecipanti siano sottoposti ad un prelievo di mucosa nasale e/o cute e/o saliva. I campioni di mucosa nasale saranno raccolti ambulatorialmente mediante: a) brushing nasale con scovolino, e b) scraping con curette. Il prelievo sarà effettuato in corso di rinoscopia sotto supervisione video-endoscopica dopo decongestione dei turbinati mediante l'applicazione di un vasocostrittore locale. Il brushing nasale (a) è effettuato inserendo nella cavità nasale uno "spazzolino" usa e getta seguendo la guida del fibroscopio e facendo ruotare quest'ultimo delicatamente sulla superficie della mucosa nasale. Lo scraping nasale (b) segue lo stesso procedimento eccetto che per il fatto che lo strumento di raccolta del campione è rappresentato da una curette in plastica sterile che viene strisciata sulla superficie della mucosa nasale. La procedura verrà ripetuta per entrambe le cavità nasali. Entrambe le procedure sono ritenute sicure e generalmente ben tollerate. Sempre ambulatorialmente verrà effettuata la biopsia di cute per raccogliere un piccolo frustolo di tessuto (del diametro di 3 mm) da due regioni anatomiche, ovvero la regione dorsale alla base del collo e il versante esterno della gamba. La procedura viene eseguita premedicando con un anestetico locale il sito del prelievo. Infine, i campioni di saliva verranno raccolti ambulatorialmente con un kit commerciale per salivazione passiva.

Tempistica dello studio: Durata dello studio per paziente; Durata dell'arruolamento; Durata dello studio in toto; se non applicabile riportare NA.

Lo studio si estenderà al di là della programmazione FIN-RER-2020 e avrà una durata complessiva di 5 anni:
4 di arruolamento e 5 di validazione clinica

Per la dichiarazione dei conflitti d'interesse si rinvia al relativo documento presentato e valutato dal Comitato Etico di competenza ai sensi di legge.