

Associazione Italiana di Miologia (AIM ETS)
Gruppo di Studio «Malattie Mitocondriali»

Relazione annuale delle attività
Consuntivo 2025 e programma / attività 2026

Al Presidente e al Consiglio Direttivo dell'AIM ETS

Alla c.a. del Presidente Prof. Vincenzo Nigro

Coordinatore del Gruppo di Studio: Prof. Michelangelo Mancuso

Numero di membri del Gruppo di Studio: 86 soci attivi partecipanti

Data: Pisa, 10 agosto 2026

1. Premessa e finalità del Gruppo di Studio

In ottemperanza a quanto previsto dal Regolamento dei Gruppi di Studio dell'AIM ETS, che dispone che il Coordinatore invii annualmente al Presidente e al Consiglio Direttivo il resoconto delle attività svolte, il numero dei membri e il programma per l'anno successivo, si trasmette la presente relazione relativa alle attività del Gruppo di Studio «Malattie Mitocondriali» svolte nel corso del 2025 e nella prima parte del 2026, unitamente alla programmazione in corso.

Il Gruppo di Studio riunisce 86 soci attivi provenienti dai principali centri italiani di riferimento per le malattie mitocondriali e opera come rete nazionale collaborativa (Network) coordinata attraverso uno Steering Committee, che si riunisce con cadenza semestrale. Nel periodo di riferimento il Comitato si è riunito il 30 ottobre 2025 (online) e nel maggio 2026 (in modalità ibrida in occasione del congress annual AIM). L'attività del Gruppo si articola su tre assi principali: (i) la gestione e l'implementazione del Registro nazionale dei pazienti; (ii) la conduzione di progetti di ricerca multicentrici collaborativi; (iii) il supporto scientifico alle istituzioni e alle associazioni dei pazienti, incluse le attività di advocacy in ambito normativo.

2. Registro nazionale delle malattie mitocondriali

Il Registro nazionale rappresenta lo strumento portante del Gruppo di Studio e la base dati per la maggior parte dei progetti di ricerca collaborativi. Nel corso del 2025 è stato completato l'import storico dei dati, con un importante lavoro di consolidamento della piattaforma (integrata con il sistema internazionale GENOMIT).

Consistenza e caratterizzazione della casistica

- **Ottobre 2025:** 2.024 pazienti registrati.
- **Maggio 2026:** 2.086 pazienti registrati (54% di sesso femminile).
- **Caratterizzazione genetica (dato aggiornato a maggio 2026):** 681 pazienti con difetto del DNA nucleare (nDNA), 771 con difetto del DNA mitocondriale (mtDNA), 178 con singola delezione del mtDNA, 95 con sole delezioni multiple del mtDNA e 10 con deplezione del mtDNA.

3. Progetti di ricerca multicentrici (2025 – prima parte 2026)

Nel periodo di riferimento il Gruppo ha condotto e avviato numerosi progetti collaborativi, molti dei quali hanno già prodotto pubblicazioni, abstract congressuali e comunicazioni a congressi nazionali e internazionali. Si riportano di seguito i principali.

3.1 Leucoencefalopatie mitocondriali

Studio di caratterizzazione fenotipica e genotipica delle leucoencefalopatie mitocondriali, con l'obiettivo di definire pattern RM specifici, aggiornare i genotipi associati e stabilire correlazioni fenotipo-genotipo. Attraverso l'interrogazione del Registro/GENOMIT (parole chiave su alterazioni della sostanza bianca alla RM encefalica e midollare) sono stati identificati circa 229 pazienti provenienti da 13 centri (adulti e pediatrici). La raccolta dati è proseguita nella seconda parte del 2025 e manoscritto è in elaborazione.

3.2 Human Mito-Park – Parkinsonismo nelle malattie mitocondriali

Studio retrospettivo di storia naturale e di analisi predittiva sul parkinsonismo nei pazienti con malattia mitocondriale primitiva (deep phenotyping). Applicando come criterio di inclusione la presenza di almeno due tra bradicinesia, rigidità e tremore, sono stati estratti dal Registro 72 pazienti (59 con dato genetico), poi consolidati in una coorte di 63 pazienti. L'analisi ha evidenziato un esordio della malattia mitocondriale più precoce nei pazienti mtDNA rispetto agli nDNA (mediana 30 vs 44,7 anni), a fronte di un esordio del parkinsonismo sovrapponibile (mediana 64,5 vs 62 anni), con differenze nella risposta alla levodopa e nelle fluttuazioni motorie. I risultati sono stati oggetto di abstract per la Mitoconference 2026 e di una comunicazione orale accettata all'EAN di Ginevra 2026; il manoscritto è in fase di stesura.

3.3 m.3243A>G – Eteroplasmia come biomcatore in MELAS

Progetto sull'utilizzo dell'eteroplasmia (sangue, urine, muscolo) come misura di outcome predittiva per la prognosi e la terapia nel MELAS, con particolare attenzione alla «correzione per l'età» dell'eteroplasmia m.3243A>G nel sangue. Il manoscritto è in fase di stesura.

3.4 Aminoacil-tRNA sintetasi mitocondriali (mt-aaRSs)

Studio retrospettivo su 26 pazienti con difetti delle mt-aaRSs, con caratterizzazione di genotipo, fenotipo ed età di esordio. I fenotipi prevalenti sono risultati encefalopatia, LBSL, encefalomiopatia e MLASA, con atassia (35%), ipostenia muscolare e disturbi della marcia tra i segni clinici più frequenti. È prevista la circolazione di un file per il completamento dei dati mancanti (scale, PROMs, HPO a diversi time-point) e la stesura del manoscritto, con possibile raccordo con iniziative internazionali.

3.5 Cardiomiopatie mitocondriali

Revisione sistematica e studio di coorte sulle cardiomiopatie mitocondriali, con raccolta dei dati genetici, dei segni e sintomi all'esordio e nel decorso, e degli approcci terapeutici (farmacologico vs chirurgico/trapiantologico) con relativi outcome. Sono stati mappati numerosi geni nucleari e varianti del mtDNA (in particolare MT-TL1) associati al fenotipo.

3.6 TK2 Finder Project

Progetto volto a stimare la frequenza allelica delle varianti patogene di TK2 nella popolazione italiana e a far emergere le diagnosi misconosciute di deficit di TK2. La strategia prevede la rianalisi retrospettiva mirata di dati NGS di pazienti neuromuscolari non diagnosticati, con impiego di algoritmi predittivi in silico (SIFT, PolyPhen-2, CADD, REVEL, SpliceAI, FATHMM-XF, ReMM) e caratterizzazione delle varianti eterozigoti singole (comprese quelle non codificanti) mediante sequenziamento long-read. Il progetto ha già portato a una survey nazionale multicentrica.

- **Survey nazionale AIM:** partecipazione di 30 dei 34 centri AIM (89%), con analisi dei gap diagnostici per il deficit di TK2 in Italia. I risultati sono confluiti nella pubblicazione: Mancuso M, Lamperti C, Musumeci O. «National diagnostic gaps for TK2 Deficiency in Italy: Insights from the AIM Multicenter Survey», Acta Myol 2025;44:1-95.
- **Fase 2 (in avvio):** screening della popolazione «TK2d mimicks» dei centri AIM (rilettura mirata dei WES/WGS o analisi del gene TK2), con target di 100 casi non risolti; avvio previsto entro fine 2026

3.7 Comorbidità cognitive e psichiatriche nelle PMD

Nuovo progetto osservazionale cross-sectional sulle comorbidità cognitive e psichiatriche nei pazienti adulti (e carriers) con diagnosi geneticamente determinata, basato su scale NMDAS, MoCA e FAB e sulla codifica dei sintomi tramite termini HPO ricavati dal Registro. Obiettivo: identificare le alterazioni cognitive e psichiatriche più frequenti nella coorte e le eventuali correlazioni con dati di imaging, comorbidità e trattamenti psicoattivi. Sono già stati identificati i codici HPO di riferimento; è prevista una nuova interrogazione del Registro con scadenza fissata al 15 luglio 2026.

3.8 Imaging transcriptomics nelle lesioni stroke-like del MELAS

Studio (IRCCS Ca' Granda, Milano) di analisi di correlazione spaziale tra dati trascrittomici regionali normativi (Allen Human Brain Atlas) e mappe di probabilità di lesione derivate da RM di pazienti MELAS m.3243A>G in

fase acuta di episodio stroke-like, al fine di indagare i meccanismi molecolari alla base della differente vulnerabilità regionale del cervello.

3.9 Ulteriori progetti e collaborazioni internazionali

- **Trial Sildenafil (Consorzio SYMPATHIC):** studio internazionale (Paesi Bassi, Germania) sull'efficacia del sildenafil nella Leigh Syndrome Spectrum Disorder correlata a MT-ATP6; è in corso la ricerca di finanziamenti per l'estensione dei centri all'Italia (e possibilmente alla Francia) e la stima del numero reale di pazienti.
- **Progetti pubblicati / in revisione:** progetto TWINKLE pubblicato; progetto «Diabetes» in minor revision; MNGIE Natural History (internazionale) in corso.

4. Collaborazione con ERN EURO-NMD e attività di linee guida e raccomandazioni

Un elemento qualificante e distintivo dell'attività del Gruppo di Studio è la stretta e continuativa collaborazione con il gruppo di lavoro dedicato alle malattie mitocondriali della Rete di Riferimento Europea ERN EURO-NMD, anch'esso coordinato dal Prof. Michelangelo Mancuso. Questo raccordo garantisce una piena integrazione tra la rete nazionale AIM e la dimensione europea, favorendo la condivisione di dati, protocolli e buone pratiche e assicurando che l'esperienza italiana contribuisca in modo diretto agli standard diagnostico-assistenziali continentali.

In tale ambito il Gruppo di Studio è particolarmente attivo nella stesura di linee guida, raccomandazioni e documenti di consenso nel campo delle malattie mitocondriali, ponendosi come punto di riferimento nazionale per la produzione e la disseminazione di strumenti a supporto della pratica clinica. Tra le attività del periodo di riferimento si segnalano in particolare:

- **Raccomandazioni sul rischio farmacogenetico mitocondriale in anestesia:** contributo e diffusione del joint statement ERN EURO-NMD sul rischio farmacogenetico mitocondriale correlato all'anestesia negli individui con ascendenza materna venezuelana (variante omoplasmica m.11232T>C del gene MT-ND4), con indicazioni per la gestione anestesiológica (preferenza per la TIVA ed eventuale cautela nell'uso degli agenti anestetici volatili).
- **Percorsi diagnostico-assistenziali (CDST) in corso di sviluppo:** partecipazione all'elaborazione di un Clinical Decision Support Tool ERN EURO-NMD dedicato alla pianificazione familiare (inclusa la donazione mitocondriale) e alla gravidanza nelle malattie mitocondriali.
- **Attività formativa:** contributo alle iniziative di formazione della ERN EURO-NMD Academy.
- **Raccomandazioni diagnostiche nazionali:** produzione, a partire dalla survey multicentrica AIM, di indicazioni condivise per colmare i gap diagnostici del deficit di TK2 in Italia (cfr. par. 3.6).

5. Attività istituzionale e di advocacy: DDL 949 sulla donazione mitocondriale

Il Gruppo di Studio ha fornito supporto scientifico all'iter legislativo del Disegno di Legge n. 949, relativo agli interventi di sostituzione del DNA mitocondriale (esaminato in sede referente presso la Commissione Sanità del Senato congiuntamente al DDL n. 1052). In collaborazione con Mitocon e con le altre Società Scientifiche, il Gruppo ha contribuito alle audizioni parlamentari (nelle quali l'AIM è stata auditata) e all'elaborazione delle proposte di miglioramento del testo, tra cui l'armonizzazione dei due disegni di legge, l'individuazione di un centro pubblico universitario per la sperimentazione, la valorizzazione della figura del neurologo quale esperto nella gestione clinica delle malattie mitocondriali e il chiarimento degli aspetti tecnico-scientifici delle metodiche (spindle e pronuclear transfer).

6. Disseminazione, congressi e formazione

Le attività del Gruppo sono state presentate e discusse in occasione delle riunioni semestrali dello Steering Committee (30 ottobre 2025 e maggio 2026) e in numerosi eventi scientifici nazionali e internazionali. I risultati dei progetti hanno prodotto abstract e comunicazioni per la Mitoconference 2026, il congresso AIM e EAN 2026 (Ginevra) ed EAN 2026, oltre a presentazioni a Madrid (2025). Tra gli appuntamenti di riferimento del periodo:

- Mitochondrial Medicine – Cambridge, 10-12 novembre 2025.
- Congresso MITOCON – Pisa, 23-25 gennaio 2026
- Congresso AIM 2026
- EAN 2026 – Ginevra (comunicazione orale sul progetto Mito-Park).
- EUROMIT 2026 – Angers, 31 maggio-4 giugno 2026.

7. Composizione e vita del Gruppo

Il Gruppo di Studio conta attualmente 86 soci attivi partecipanti, espressione dei principali centri italiani per le malattie mitocondriali.

8. Programma per il 2026

Per il prosieguo del 2026 il Gruppo di Studio si propone i seguenti obiettivi:

- **Registro:** consolidamento della piattaforma, completamento della bonifica dei duplicati e aggiornamento continuo dei dati genetici e clinici; prosecuzione dell'integrazione con GENOMIT.
- **Progetti in corso:** completamento della raccolta dati e stesura dei manoscritti per Mito-Park, mt-aaRSs, leucoencefalopatie, cardiomiopatie ed eteroplasmia m.3243A>G.
- **TK2 Finder – Fase 2:** avvio dello screening dei «TK2d mimicks» (target 100 casi non risolti)
- **Comorbidità cognitive e psichiatriche:** nuova interrogazione del Registro e raccolta dati
- **ERN EURO-NMD e linee guida:** prosecuzione dello sviluppo dei CDST (family planning e gravidanza) e delle raccomandazioni condivise, con ulteriore rafforzamento del raccordo tra rete nazionale ed europea.
- **Advocacy:** supporto scientifico all'ulteriore iter del DDL 949.
- **Collaborazioni internazionali:** ricerca di finanziamenti per l'estensione all'Italia del trial Sildenafil (Consorzio SYMPATHIC) e prosecuzione dei progetti internazionali (MNGIE Natural History).
- **Disseminazione:** sottomissione contribute scientifici ai prossimi congressi di riferimento.

Il Coordinatore del Gruppo di Studio «Malattie Mitocondriali»

Prof. Michelangelo Mancuso