

### STORIA DI UNA SCOPERTA (RECENTE) E DEI SUOI "SCOPRITORI": UN VIAGGIO PER LA COREA DI HUNTINGTON COMINCIATO 800 MILIONI DI ANNI FA

**\*Valentina Lo Sardo, PhD**



«Sono le 20 di un giorno di Novembre 2010, sono in camera oscura, una stanza come quelle tanto amate dai fotografi. La luce rossa mi permette di vedere a malapena, l'odore dei liquidi di sviluppo pizzica un po' il naso. Ti abitui al buio in qualche secondo, sei lì aspettando di "vedere" le tue idee, sei lì che aspetti di vedere il risultato di quello che Elena (Prof. Elena Cattaneo) chiama il "killing experiment", l'esperimento che mette in discussione la tua ipotesi, quello più difficile da "guardare in faccia". E allora prendi quello strano foglio di pellicola trasparente e lo immergi in un liquido un po' marrone ... sei lì che aspetti di vedere un "microsegno" in un foglio. Quel microsegno sono anni di lavoro, mille pensieri, ipotesi, quello

in cui hai creduto per tanto tempo. Ho paura, terribilmente paura, di "vedere" che l'idea è sbagliata, perché come dice Elena "ti innamori delle tue idee, così tanto, che è difficile lasciarle andare". Guardo quella pellicola, quasi al buio, ma vedo qualcosa, sforzo la vista per capire. esco fuori dalla stanza, invasa dalla luce guardo le lastre, il cuore mi batte come non mai, vedo quello che abbiamo aspettato per tanto tempo, quello in cui abbiamo creduto per mesi, mesi, mesi. Mi siedo, voglio essere sicura, devo concentrarmi, non farmi prendere dall'entusiasmo, rimanere razionale. Guardo e riguardo, poi non mi trattengo, corro per il laboratorio, cerco Chiara (Zuccato, stiamo lavorando insieme sul progetto). È appena andata via. So che la posso raggiungere e le posso parlare anche a mezzanotte, e che lei ci sarà, sempre, anche quando le cose non vanno bene. E ora vanno bene. Cerco Elena. Anche lei c'è. La luce in ufficio è accesa. Non busso neanche alla porta, entro in ufficio con una lastra fotografica in mano, bagnata ancora dall'acqua che va ovunque. Dico "Elena, funziona, è vero, guarda, guarda avevamo ragione!!". In un secondo mi rendo conto che lei era impegnata in altre mille cose, ma vede la mia faccia e capisce che c'è qualcosa di importante in qualche centimetro quadrato di quel foglio. Tento di mettere insieme le parole per comunicare, ma essere di fronte a un risultato che nessuno al mondo aveva mai visto prima, non mi fa uscire le parole in un ordine logico. Fortunatamente la lastra (e il risultato che contiene) parla da sola. È una scena buffa, tra muti sopraffatti dalla gioia, per avere capito, per la possibilità che si apre di guardare oltre. La sensazione che quanto visto possa

## La Malattia

La Còrea di Huntington (CH) è una malattia genetica che colpisce il sistema nervoso causando il progressivo deterioramento delle capacità fisiche e mentali dell'individuo che ne è affetto. La CH deve il suo nome a George Huntington, il medico americano che per primo descrisse i sintomi e il decorso della malattia in un articolo scritto nel 1872.

La malattia è ereditaria ed ogni figlio di una persona colpita può avere a sua volta ereditato il gene mutato che ne è responsabile. Chi ha ereditato quel gene inevitabilmente svilupperà la malattia nel corso della sua vita a meno che non muoia per altre cause prima di manifestarne i sintomi. L'età media di insorgenza della malattia è intorno ai 40 anni ma esiste una grande variabilità per cui essa può manifestarsi durante l'arco di vita dell'individuo, da prima dei 10 anni ad oltre i 70. I primi sintomi sono ambigui: possono apparire a livello neurologico sotto forma di movimenti involontari e incoercibili (da cui il termine Còrea, dal greco antico: "danza"), o a livello psichico come nette alterazioni della personalità (stati depressivi, aggressività). Man mano che la malattia progredisce l'articolazione delle parole diventa lenta e impacciata, deglutire difficile, l'andatura appare incerta e oscillante. Le capacità di ragionamento e giudizio mostrano un netto deterioramento. Non ci sono farmaci in grado di prevenire, curare o arrestare la malattia il cui decorso si snoda per lunghi anni. Molto è stato scoperto sulla patogenesi della CH ma molto rimane ancora da scoprire ed è per questo motivo che è essenziale sostenere la ricerca scientifica.

## L'Associazione italiana Còrea di Huntington - Roma Onlus

L'A.I.C.H.-Roma Onlus è una associazione nata per iniziativa di un gruppo di malati e loro familiari, di medici, di ricercatori e di persone interessate a questo problema. È iscritta nel Registro Regionale delle Organizzazioni di Volontariato del Lazio con decreto del Presidente della Giunta Regionale n° 984 del 7/7/1999. Ciò, oltre a rappresentare un riconoscimento ufficiale delle attività fin qui realizzate, conferisce alla Associazione personalità giuridica, vale a dire che l'A.I.C.H.- Roma Onlus potrà proteggere meglio gli interessi delle persone ammalate di Còrea di Huntington.

Le donazioni a favore delle Onlus, usufruiscono di particolari benefici fiscali. Si possono dedurre dal proprio reddito le donazioni a favore di A.I.C.H.-Roma Onlus per un importo non superiore al 10% del reddito complessivo dichiarato e nella misura massima di 70.000,00 euro annui (art. 14 Comma 1 del Decreto Legge 35/05).

Per le aziende è possibile dedurre le donazioni a favore di A.I.C.H.-Roma Onlus per un importo non superiore a 2065,83 euro o pari al 2% del reddito d'impresa dichiarato (art. 100 comma 2 del Dpr 917/86).

### L'A.I.C.H. - Roma Onlus lavora per:

- 1) diffondere una migliore informazione,
- 2) coinvolgere le strutture pubbliche,
- 3) potenziare l'attività di prevenzione e ricerca.

### Ha realizzato:

- bollettini ed opuscoli informativi,
- organizzazione di gruppi di sostegno,
- iniziative sociali,
- progetti di ricerca/intervento nell'ambito della medicina riabilitativa.

### Ha inoltre in programma di:

- sviluppare attività in campo socio-sanitario,
- potenziare le ricerche nel settore della terapia e dell'assistenza.



# A.I.C.H.

ASSOCIAZIONE ITALIANA CÒREA DI HUNTINGTON ROMA ONLUS

Anno 19 - 2012 - n. 1

Periodico - Spedizione in abbonamento postale - Roma

Registrazione Tribunale di Roma n. 177 del 26 aprile 1994

Editore

A.I.C.H. - Roma Onlus

00161 Roma - Via Nomentana, 56 - Tel. 0644242033

Direttore responsabile

Sergio Cecchini

Direzione e Redazione

00161 Roma - Via Nomentana, 56 - Tel. 0644242033

Amministrazione

00161 Roma - Via Nomentana, 56 - Tel. 0644242033

Stampa

Blu Grafic - Roma

### Se vuoi aiutarci:

c/c postale n. 35453000

Unicredit Banca di Roma (Ag. Roma Nomentana)

Coordinate IBAN: IT 74 Q 02008 05109 000010221899

5xmille: firma nel riquadro dedicato alle Organizzazioni

Non Lucrative (Onlus), riporta sotto la tua firma,

il C.F. di Aich Roma Onlus 96152570584.

### Indirizzi utili

AICH-Roma Onlus

00161 Roma - Via Nomentana, 56 - Tel./Fax 0644242033

*Consulenza neurologica*

Dott.ssa A. Rita Bentivoglio, Policlinico "A. Gemelli"

Tel. 0630154459 (segretaria: Sig.ra Torlizzi)

Dott.ssa Maria Spadaro, Dott.ssa Silvia Romano

Per appuntamento ambulatorio

E-mail: maria.spadaro8@virgilio.it - Cell. 3383607591

E-mail: silvia.romano@uniroma1.it - Cell. 3403484080

*Consulenza genetica*

Dott.ssa Marina Frontali - Tel. 0649934222-3

E-mail: marina.frontali@artov.inmm.cnr.it

*Consulenza pneumologica*

Dott.ssa Laura Torrelli - Tel. 067136193

*Consulenza medicina legale*

Dott. Orazio Di Tommaso - Tel. 064451271

E-mail: dottorditommaso@libero.it

*Consulenza psicologica*

Dott.ssa Jacopini Gioia - Cell. 3391069090

E-mail: gioia.jacopini@istc.cnr.it

E-mail: gioia.jacopini@aichroma.com

Dott.ssa Zinzi Paola - Tel. 0644252298

E-mail: paola.zinzi@istc.cnr.it

*Consulenza nutrizionale*

Prof. Giacinto Miggiano, Università Cattolica S. Cuore

Tel. 0630154176-30154635

*Gruppi di sostegno*

Sig.ra Lucia Angelica - Tel. 065115854

*Presidente*

Dott.ssa Francesca Rosati

E-mail: info@aichroma.com

*Vice Presidente*

Wanda Danzi Bellocchio

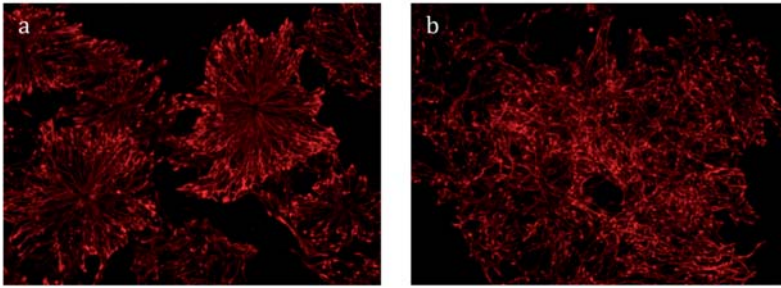
E-mail: wanda.danzi@aichroma.com

Tel. 0644242033 - Cell. 3355265409

Sito internet: www.aichroma.com

contribuire ad un passo in avanti verso la comprensione della malattia, verso la comprensione del gene e delle sue anomalie è forte. Non aspettiamo un secondo e chiamiamo Chiara che è in treno. Aspettava di sapere. Chissà quante volte aveva preso in mano il cellulare che non suonava. Dalla sua reazione in quel momento ho immaginato che anche tutto il resto del treno avesse capito. In un laboratorio al 4° piano di Via Viotti affacciato sui binari che ogni giorno spostano treni da e verso Milano, un altro pezzo del deserto di una malattia era stato conquistato. Da allora abbiamo aggiunto nuove conferme, nuovi risultati, e pochi giorni fa, la pubblicazione del nostro studio, che adesso appartiene a tutti.». Lo studio pubblicato da pochi giorni nasce nel 2005. Sono anni che il nostro laboratorio lavora per comprendere la funzione della proteina huntingtina, quella che quando muta causa la Corea di Huntington. Sono anni che insistiamo sull'importanza di capire la proteina nella sua forma "sana", nel cervello, per poi studiare cosa succede nella forma mutata. Dal 1993, anno in cui il gene responsabile della malattia di Huntington è stato identificato, sono stati fatti grandi passi avanti. Si è capito molto sulla patologia, sugli effetti tossici legati alla presenza dell'huntingtina mutata, ma della proteina sana, del perché esiste nel nostro organismo si conosce ancora troppo poco.

Lo studio pubblicato sulla rivista Nature Neuroscience, dimostra che l'huntingtina sana ha un ruolo chiave nello sviluppo del sistema nervoso centrale, ed in particolare, ha un ruolo determinante nella corretta formazione del tubo neurale, una struttura embrionale da cui si origina il sistema nervoso. In particolare l'huntingtina regola un meccanismo di adesione cellulare che consente alle cellule neuronali di riconoscersi tra di loro e prendere contatto per formare questa complessa struttura nervosa. Inizialmente abbiamo studiato questo fenomeno in vitro tramite l'utilizzo delle cellule staminali embrionali di topo. Le cellule staminali embrionali hanno la capacità di differenziare e specificarsi in tutti i tipi cellulari dell'organismo. Noi abbiamo sfruttato questo potenziale indirizzando queste cellule a diventare neuroni, con un processo che mima quello che avviene nell'organismo durante lo sviluppo del cervello. Abbiamo quindi utilizzato questo sistema di differenziamento per confrontare cellule staminali embrionali normali e cellule staminali embrionali in cui abbiamo eliminato il gene per l'huntingtina. In particolare, le cellule staminali normali durante la conversione a neuroni formano delle strutture chiamate rosette neurali. Le cellule si dispongono cioè in un preciso ordine, in modo radiale, in modo da formare una struttura che somiglia ad un fiore. Queste strutture tridimensionali estremamente affascinanti sembrano mimare in vitro alcuni degli eventi che si susseguono durante lo sviluppo del sistema nervoso. Per mantenere questa particolare struttura radiale ciascuna cellula è ancorata all'altra tramite una particolare proteina di adesione che si chiama N-caderina. Questo piccolo gancio sulla membrana della cellula permette a ciascuna cellula di "legarsi" alla cellula vicina. Ebbene, la nostra scoperta mostra che quando manca l'huntingtina le cellule non sono più in grado di agganciarsi l'una all'altra e formare le rosette neurali. Questo processo dipende da un complesso sistema di interazione tra diverse altre proteine. In particolare l'huntingtina sana lega una proteina che si chiama ADAM10, riducendone l'attività. ADAM10 è una "forbice cellulare" in grado di tagliare l'ancora di N-caderina sulla membrana cellulare, impedendo il contatto cellula-cellula. Quindi l'huntingtina sana, normalmente, lega ADAM10 e la blocca, consentendo alle cellule di usare la loro ancora e legarsi una all'altra. Quando l'huntingtina non è presente, ADAM10 lega N-caderina e la spezza in due parti, in questo modo le cellule non hanno più un sistema per riconoscersi e legarsi l'una all'altra.



**Cellule neurali derivate da cellule staminali embrionali murine con huntingtina (a) sono in grado di formare rosette neurali. Cellule prive di huntingtina (b) invece, non formano rosette neurali e non sono organizzate in maniera radiale.**

E c'è una seconda scoperta nello studio pubblicato. Oggi sappiamo infatti che, introducendo nelle cellule prive di huntingtina, l'huntingtina di altre specie animali la funzione "rosette" viene recuperata. Tuttavia questo avviene solo con l'huntingtina proveniente da organismi evoluti che possiedono un sistema nervoso centrale complesso. Sappiamo che l'huntingtina è una proteina antichissima, presente anche negli organismi meno evoluti come l'ameba *Dictyostelium discoideum*. Ma in questa specie l'huntingtina svolgeva funzioni "ancestrali" che nulla hanno a che fare con il sistema nervoso (che non è presente nel *Dictyostelium*). È solo a stadi evolutivi successivi che l'huntingtina è diventata una proteina importante per il sistema nervoso. E questo è successo in quegli animali che hanno evoluto un sistema nervoso complesso come vertebrati e mammiferi. Ma la nostra storia pubblicata continua, infatti questo risultato non è qualcosa osservabile solo in cellule di laboratorio, questo fenomeno è presente anche in vivo cioè in un organismo complesso. Abbiamo scelto il pesce zebrafish come paradigma sperimentale per studiare lo sviluppo del sistema nervoso e abbiamo scoperto che anche in questa specie l'huntingtina regola questo meccanismo di adesione cellulare. Così l'huntingtina è indispensabile per il corretto sviluppo del sistema nervoso, perché senza, questi pesci non sono in grado di sviluppare un tubo neurale, e quindi un sistema nervoso normale. Quando eliminiamo l'huntingtina dai pesci, le cellule neurali non sono più in grado di legarsi tra loro a formare questa struttura tridimensionale, il tubo neurale, e il meccanismo alla base è il medesimo che abbiamo scoperto studiando il differenziamento delle cellule staminali embrionali. Questo dimostra anche l'enorme vantaggio dell'utilizzo delle cellule staminali embrionali come modello per studiare in vitro meccanismi biologici complessi, come quelli che avvengono durante lo sviluppo embrionale. Di certo abbiamo ancora bisogno di capire molto, di studiare ancora cosa succede nel cervello adulto, se c'è un legame tra questo meccanismo e la patologia, ma questo studio apre il campo a nuove ipotesi e a nuovi studi, che potrebbero farci comprendere meglio cosa succede quando la funzione dell'huntingtina viene alterata dalla mutazione. Oggi, dopo tanti anni, ci auguriamo di avere aggiunto un tassello in più a questo mosaico complesso che è la Malattia di Huntington e ci auguriamo che il nostro studio apra la strada anche ad altri ricercatori per agire in modo sinergico e chiarire i meccanismi molecolari regolati dall'huntingtina. Con questo studio ho terminato il mio dottorato di ricerca a Milano. Lì ho fatto la mia "seconda scoperta": la scienza è condivisione, la scienza è squadra, solo così può essere vincente. Con il cuore pieno di orgoglio e di soddisfazione per la scommessa intrapresa anni fa, per il risultato raggiunto, per l'essere stata parte di quella squadra e senza mai dimenticare la fatica della conquista e il coraggio che la scienza mi ha insegnato, ora sono in un luogo diverso, allo Scripps Institute di San Diego, in California, per il mio postdoc. Un po' di mesi prima di partire mi sono anche sposata, e poi solo mio marito è partito, per San Diego. L'huntingtina mi avrebbe trattenuto a Milano ancora per un bel po'. Dovevo capire di più, non potevo non arrivare alla fine della storia, non potevo non vedere l'inizio di nuove storie che da questa si originano. Questo tempo mi ha insegnato che ci sono viaggi, obiettivi e persone che non si abbandonano mai. Ovunque saremo.

# NUOVI ESPERIMENTI CHIARISCONO IL RUOLO DELLA SIRT1 NELLA MH - O NO?

In laboratorio sembra che l'attivazione di una proteina: SIRT1 potrebbe migliorare la MH, ma il quadro è ancora confuso

\*Dott. Jeff Carroll

\*\*Traduzione Dott.ssa Daniela Monza



I biologi sono molto interessati a una proteina chiamata SIRT1 - la cui attivazione sembra prolungare la vita. Attivare questa straordinaria proteina potrebbe migliorare la MH? Nuovi esperimenti sui topi suggeriscono che l'attivazione della SIRT1 potrebbe essere un buon bersaglio per i farmaci contro la MH - ma altri ricercatori pensano il contrario.

## SIRT1, durata di vita e controversie

Per un po' alcuni ricercatori hanno pensato che la SIRT1 potrebbe essere una fonte di eterna giovinezza... ora sappiamo che le cose non sono così semplici. Negli ultimi anni uno degli argomenti più popolari della biologia è la ricerca che si occupa dell'allungamento della durata di vita. È un

argomento curioso che mette anche in evidenza come gli scienziati, che dovrebbero essere completamente oggettivi, siano suscettibili a lasciarsi trasportare dalle emozioni, come tutti.

Da decenni gli scienziati sanno che riducendo la quantità di calorie che ingerisce un animale si allunga la sua vita - a volte in modo consistente. Negli anni '90, gli scienziati hanno individuato una serie di geni che sono alla base di questo effetto di allungamento della vita.

Uno di questi cosiddetti 'geni della longevità' è conosciuto come **SIRT1**. Avere copie extra di SIRT1 allunga la durata di vita, nel lievito e nei vermi, in modo significativo. Cosa ancora più esaltante, *David Sinclair del Massachusetts Institute of Technology*, ha scoperto molecole che attivano la SIRT1, tra cui una chiamata resveratrol. Il resveratrol è un ben noto composto del vino rosso che attiva la SIRT1, aumentando potenzialmente la durata della vita.

Dopo tutto questo entusiasmo iniziale, la storia della SIRT1 è diventata più complicata. Altri scienziati hanno riscontrato che l'aggiunta di copie extra di SIRT1 **non** allungava la durata di vita, come precedentemente dimostrato. La casa farmaceutica *Glaxo Smith Kline* ha speso 720 milioni di dollari affinché una società sviluppasse farmaci in grado di attivare la SIRT1. Ma dopo l'acquisizione, si sono iniziati a pubblicare dati che mettevano in discussione l'utilità di questi farmaci.

Gli effetti potenziali della SIRT1 sulla salute dell'uomo e sulla durata della vita sono estremamente interessanti, ma le polemiche su questo argomento suggeriscono un approccio prudente.

## SIRT1 e Malattia di Huntington

Poiché è stato ipotizzato che l'attivazione della SIRT1 possa avere effetti positivi sull'invecchiamento e su malattie legate all'invecchiamento, come il diabete e le malattie cardiache, gli scienziati si sono chiesti se potesse essere utile anche per la MH.

Nei primi esperimenti, gli scienziati hanno inserito copie extra di SIRT1 nei vermi e nelle mosche portatori del gene della huntingtina mutato. Come gli esseri umani con MH, questi animali perdono cellule cerebrali a causa di questo gene mutato.

Gli effetti potenziali della SIRT1 sono estremamente esaltanti, ma le polemiche su questo argomento suggeriscono un approccio prudente. I risultati sono stati contrastanti - copie extra di SIRT1 proteggevano le cellule cerebrali nei vermi, ma non si evidenziava alcun beneficio nelle mosche trattate in modo simile. Vermo e mosche sono utili come modello per alcuni aspetti della perdita cellulare nella Malattia di Huntington, tuttavia sono molto diversi dagli esseri umani. Gli scienziati sperano che i mammiferi, ad esempio i topi e i ratti, possano fornire modelli più accurati di MH.

Considerato tutto l'interesse scientifico sulla SIRT1, un certo numero di gruppi hanno collaborato per modificare i livelli di SIRT1 in 3 diversi modelli murini di Malattia di Huntington. I risultati di tutte queste ricerche sono già stati pubblicati in due articoli sulla rivista *Nature Medicine*.

## SIRT1 in modelli murini di MH.

Il gruppo guidato da *Wenzhen Duan alla Johns Hopkins University di Baltimora* ha aggiunto geni extra di SIRT1 in modelli MH di topo. Per massima cautela sono stati utilizzati due differenti modelli murini - una ricerca effettuata in modi diversi dovrebbe dare maggiori possibilità che gli effetti osservati siano reali. Hanno riscontrato che l'aumento della SIRT1 era in grado di prevenire parzialmente la perdita cellulare e l'impaccio motorio nei topi. L'effetto non era completo - i topi non 'guarivano' dalla MH, ma mostravano un chiaro miglioramento. È sorprendente, tuttavia, il fatto, che una maggior quantità di SIRT1

non aumentava la durata di vita dei topi – i topi morivano ancora precocemente a causa della MH, anche se avevano più SIRT1.

Anche un altro gruppo di scienziati, guidato da *Dimitri Krainc al Massachusetts General Hospital di Boston*, ha valutato l'effetto di copie extra di SIRT1 in un modello ancora diverso di topo. Sono stati fatti degli esperimenti simili a quelli del gruppo di Duan, dando ai topi copie extra SIRT1. Poi sono andati oltre, valutando cosa succedeva ai topi MH quando la SIRT1 veniva ridotta.

Confusi? Va bene – ma chiarire risultati contrastanti come questo mediante discussioni ponderate e sperimentazioni accuratamente progettate è una importante modalità con cui la scienza progredisce. I risultati di Krainc, aumentando i livelli di SIRT1 in un modello di topo differente, sono stati lievemente diversi da quelli del gruppo di Duan. Il gruppo di Krainc ha riscontrato che la presenza di una maggior quantità di SIRT1 **non** riduceva l'impaccio osservato nei topi, ma aumentava la loro durata di vita. Questo risultato è l'opposto di quello ottenuto da Duan, che evidenziava un miglioramento dei sintomi nei topi ma non un aumento della durata di vita. Ma in entrambi i casi, un aumento dei livelli di SIRT1 preveniva la morte cellulare nei topi MH.

Nei cervelli di pazienti e topi affetti da MH si osservano ammassi di proteina huntingtina, detti 'aggregati'. Il gruppo di Duan non ha evidenziato alcun effetto della SIRT1 extra sul numero di questi aggregati, mentre il gruppo di Krainc, nei propri esperimenti, osservava una riduzione del loro numero. Il gruppo di Krainc ha poi cercato di ridurre i livelli di SIRT1 nei propri topi che, come conseguenza, sembravano stare in qualche modo peggio dei topi normali con MH. Questo è quello che ci si aspetterebbe se la SIRT1 fosse capace di proteggere le cellule cerebrali nella MH. Ma questi risultati sono ancora un po' ambigui, perché la riduzione di SIRT1 peggiorava le cose anche nei topi normali.

**In conclusione – entrambi i gruppi hanno evidenziato alcuni effetti positivi della SIRT1 nei topi MH ma questi effetti differivano da modello a modello.**

### **Dovremmo invece ridurre i livelli di SIRT1??**

Considerato quanto detto sinora, sembra che l'attivazione della SIRT1 potrebbe essere un utile approccio al trattamento nella MH. Ma prima di iniziare a esagerare col vino rosso, varrebbe la pena tenere in considerazione anche il lavoro di *Siena Biotech*.

Siena è una azienda biotecnologica italiana interessata a sviluppare farmaci per la Malattia di Huntington. Uno studio europeo in corso, chiamato PADDINGTON, sta valutando un farmaco in grado di **ridurre** gli effetti della SIRT1 piuttosto che aumentarli.

In base ai loro esperimenti, compreso lo studio in topi MH, gli scienziati di Siena credono che ridurre la SIRT1 potrebbe attivamente favorire l'eliminazione da parte delle cellule della proteina huntingtina mutata che causa la MH. Questo dato è in accordo con gli esperimenti fatti da Larry Marsh e collaboratori all'Università della California, Irvine, che hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di SIRT1 nei moscerini della frutta li protegge dal danno provocato dalla proteina huntingtina mutata.

Il gruppo di Duan, sulla base dei propri studi sui topi, sostiene che modificare i livelli di proteina huntingtina mutata non produca necessariamente effetti positivi. Quando aumentavano i livelli di SIRT1 nei loro topi i sintomi miglioravano senza che si evidenziassero alterazioni dei livelli di proteina huntingtina.

È difficile capire come Siena Biotech ed il gruppo di Duan possano entrambi avere ragione sul modo in cui la SIRT1 interferisce con i livelli di proteina huntingtina mutata. Una possibile spiegazione a questa contraddizione è che, invece che aggiungere o rimuovere copie di geni, un farmaco che agisce su un bersaglio particolare, spesso agisce troppo anche su molti altri; o che un farmaco può inibire alcune forme di una proteina, ma non altre.

Notizie fornite da HDBuzz <http://hdbuzz.net/55>

## **Conclusioni**

Se tutto questo sembra un po' confuso – in effetti lo è. Le persone che lavorano con modelli murini sanno che i risultati, a volte, sono sconcertanti perché noi non sappiamo perfettamente come funziona il cervello. Se lo sapessimo, non ci sarebbero così tante malattie cerebrali incurabili.

Ma è ancora presto per trarre conclusioni sulla SIRT1 e la Malattia di Huntington e, nella ricerca all'avanguardia, è abbastanza comune vedere risultati apparentemente contrastanti pubblicati da diversi gruppi. Pubblicando e confrontando i risultati, cercando di capire perché i risultati sono diversi, portando avanti quindi ulteriori esperimenti, è così che la scienza risolve misteri di questo tipo.

A conti fatti, gli effetti della attivazione della SIRT1 descritti da questi gruppi devono essere ulteriormente approfonditi. Anche i risultati preliminari dello studio europeo forniranno una lettura interessante.

Se possono essere sviluppati farmaci che attivano la SIRT1, questi farmaci devono essere testati in animali MH per verificare se gli effetti positivi persistono. Solo allora si dovrebbe prendere in considerazione la sperimentazione sull'uomo per valutare questa ipotesi, interessante ma controversa.

# I SERVIZI GRATUITI DI A.I.C.H.-ROMA ONLUS

**\*Wanda Danzi Bellocchio**

**L**e persone che si avvicinano all'Associazione per la prima volta o che la conoscono da tempo, per un motivo o per un altro, non riescono a viverne assiduamente la realtà. La domanda più frequente è sempre la stessa: "Ma cosa fa l'Associazione per i malati ed i familiari?". Ecco una breve sintesi di ciò che l'A.I.C.H.-Roma Onlus offre ai familiari e malati di Huntington.

Tutti voi siete a conoscenza che l'associazione opera a livello nazionale a favore di individui colpiti dalla malattia e delle famiglie; che conta circa 850 iscritti e 30 volontari tra cui medici e ricercatori che collaborano allo svolgimento delle attività. L'AICH-Roma Onlus è il punto di riferimento di circa 5.000 persone tra pazienti, familiari a rischio e portatori della mutazione ancora non sintomatici, provenienti da tutte le regioni.

Nella sede di Via Nomentana l'AICH-Roma Onlus mette a disposizione delle famiglie il suo ambulatorio **offrendo gratuitamente:**

- ▶ **CONSULENZE NEUROLOGICHE**
- ▶ **CONSULENZE GENETICHE**
- ▶ **CONSULENZE PSICOLOGICHE-TERAPEUTICHE**
- ▶ **CONSULENZE TELEFONICHE E ONLINE**
- ▶ **CONSULENZE MEDICO LEGALI**

Se avete necessità di fissare un appuntamento per una o più consulenze in sede basterà collegarsi sul nostro sito e cliccare sul link "CHI SIAMO" dove troverete i numeri e le mail dei medici da contattare.

**Sarete contattati per mail o telefonicamente per la conferma dell'appuntamento.**

Oltre a rendere disponibili questi servizi, AICH-Roma Onlus ha realizzato dei manuali che costituiscono strumenti pratici di intervento per familiari e caregivers: "Sbrigati e Aspetta" e "Guida pratica all'alimentazione nella Malattia di Huntington". Per richiederli basta riempire il modulo di richiesta che troverete sempre sul nostro sito e, dove potrete richiedere anche il libro "Storia di una famiglia" di Sandy Sulaiman.

Un ruolo informativo di grande rilievo è svolto dal sito internet **www.aichroma.com**.

È un sito interattivo, continuamente aggiornato dal punto di vista scientifico, che offre informazioni sulla malattia, risponde a domande, invia gratuitamente un bollettino settimanale di notizie internazionali sul tema della malattia a circa 600 iscritti al servizio, mette a disposizione di professionisti e studenti una bibliografia essenziale oltre all'archivio di tutte le pubblicazioni di AICH-Roma Onlus sin dal suo esordio, fornisce i collegamenti con i siti web delle maggiori associazioni mondiali per la malattia e dà notizie utili dal mondo dell'handicap.

Infine, Aurelio ha realizzato di recente un portale **http://www.newshd.net** con tutte le informazioni che riguardano la MH, soprattutto news ed articoli scientifici. Il portale è completamente in inglese e offre uno sguardo internazionale al mondo della ricerca sulla MH, perfettamente integrato con i social network come facebook e twitter.

**Tutto questo grande lavoro viene svolto dal nostro Aurelio sempre gratuitamente e cogliamo l'occasione per ringraziarlo con grande affetto e stima.**

**Gratuitamente viene svolto il lavoro di traduzione di testi scientifici che vengono pubblicati, periodicamente, sul giornale di A.I.C.H.-Roma Onlus e sui siti di HDBuzz e HDYO.**

AICH-Roma Onlus ringrazia ufficialmente tutti i suoi volontari che con la loro passione e solidarietà rendono possibile il grande lavoro svolto e ringrazia tutti coloro che contribuiscono alla raccolta di fondi che, generalmente, vengono ricevuti attraverso le quote associative, le donazioni private, l'organizzazione di eventi sociali, sportivi e culturali e dal **5 x mille il cui codice fiscale è: 96152570584.**



# PILLOLE DI MEDICINA LEGALE PREVIDENZIALE

\*Dott. Orazio Di Tommaso

**D**urante tutti questi anni, di collaborazione con l'AICH-Roma, ho ricevuto diverse richieste di informazione su come ottenere il riconoscimento di invalidità e su altre problematiche legate alla medicina legale previdenziale. Per questo motivo ho creduto opportuno di aprire una finestra all'interno delle pagine della Newsletter dell'associazione dove, ognuno di voi, può trovare informazioni utili sulle seguenti tematiche:

- INVALIDITÀ CIVILE: requisiti sanitari ed economici per godere delle diverse prestazioni a secondo del grado di invalidità conseguito;
- Legge 104/92;
- Pensionistica INPS (assegno ordinario di invalidità e pensione di inabilità);
- Infortuni sul lavoro e malattie professionali;
- Interdizione e inabilitazione;
- Assistente di sostegno ed altro.



In questo numero inizieremo ad approfondire come presentare la documentazione richiesta per ottenere l'INVALIDITÀ CIVILE e i benefici che si possono trarre dopo il riconoscimento.

## INVALIDITÀ CIVILE

Può presentare domanda di I.C. (che comprende anche quella di **Accompagnamento**) e/o Legge **104/92**, qualunque cittadino italiano o straniero (purché in possesso del permesso di soggiorno, valido almeno un anno) anche minorenni. **(N.B. una domanda per I.C. e una per L.104)**

- **Compilazione modello con dati anagrafici**
- **Fotocopia documento di identità e codice fiscale**
- **Certificato medico di base con diagnosi (originale)**

Compilato da un medico anche diverso da quello di base, contenente l'esatta descrizione dello stato psicofisico del paziente, datato (non antecedente a tre mesi), con firma leggibile o timbro del medico. In caso di richiesta di **procedura d'urgenza** deve essere indicato "l'imminente pericolo di vita" o lo stato di malato oncologico in chemioterapia.

- **Certificato medico specialistico (originale)**  
(esami specialistici, cartelle cliniche e altro)

**Qualora sia stato riconosciuto il diritto a un beneficio economico (pensione), sarà necessario compilare i relativi modelli di autocertificazione (allegati alla domanda) e consegnarli all'INPS di zona.**

## ELENCO BENEFICI INVALIDI CIVILI E PORTATORI DI HANDICAP

Punteggio riconosciuto	Beneficio
33%	Assistenza Protesica e Ortopedica
46%	<b>COLLOCAMENTO</b> Speciale al Lavoro (presentare anche domanda legge 68/99)
67%	<b>Esenzione ticket</b> Esenzione tasse scolastiche e universitarie: per sé e per i figli
Minori con Indennità di Frequenza	<b>Pensione (incompatibile con Accompagno):</b> ai minori con reddito personale inferiore a € 4.017,26

segue ►



Punteggio riconosciuto	Beneficio
67% e status Handicap (L.104/92)	Diritto di scelta prioritaria fra le sedi disponibili presso Enti Pubblici.
Dal 74% al 99%	<b>Pensione (fino a 65 anni):</b> ai disoccupati con reddito personale inferiore a € 4.017,26
100%	<b>Pensione di INABILITÀ:</b> fino a un reddito personale inferiore a € 13.739,69
Accompagnamento	<b>Assegno mensile</b> , indipendente dal reddito, ai non ricoverati.
Handicap (L. 104/92)	Esenzione <b>BOLLO AUTO</b> (solo per minorazioni della deambulazione: rivolgersi Agenzia Entrate): riduzione IVA al 4% e detrazione IRPEF 19% per acquisto auto (anche non vedenti, sordomuti, minorati psichici con accompagnamento e, pluriamputati) e <b>mezzi tecnici e informatici</b> (solo per minorazioni motorie, uditive, visive e del linguaggio).
MINORE con HANDICAP GRAVE (L.104/92)	Per madre e padre: prolungamento fino a 3 anni di età del periodo <b>astensione facoltativa</b> o 2 ore di permesso giornaliero, retribuito, fino al 3° anno di vita.
HANDICAP GRAVE Nell'attesa del riconoscimento, è possibile presentare al datore di lavoro un certificato medico di specialista di struttura pubblica (ASL, OSPEDALE), che ha validità di tre mesi (art. 2 L. 423/93) rinnovabile.	Esenzione <b>BOLLO AUTO</b> (solo per minorazioni con "grave limitazione della deambulazione" e minorati psichici con accompagnamento; rivolgersi Agenzia delle Entrate); Riduzione <b>IVA</b> al 4% e detrazione <b>IRPEF</b> al 10% per acquisto auto. Per il lavoratore con H grave o parente entro il 3° grado, anche se non conviventi: 3 gg mensili di permesso o riduzione orario e diritto a scegliere la sede di lavoro più vicina al domicilio e divieto di trasferimento. Franchigia aumentata per successione e donazioni. Genitore o fratello (non coniuge) convenzione: fino a 2 aa. di congedo retribuito. Detrazione del 36% delle spese per eliminazione delle barriere architettoniche.

**N.B.** *Il contrassegno auto per accesso ai centri storici ed eventuale parcheggio riservato, non è legato all'invalidità civile o allo stato di portatore di handicap ma unicamente ad una "Capacità di deambulazione permanentemente e sensibilmente ridotta" (rivolgersi ufficio Certificazione medico Legale).*

Nel prossimo numero svilupperò il tema: **pensionistica INPS** sperando di poter soddisfare i vostri dubbi, nel caso abbiate qualche domanda specifica da fare potete scrivermi al mio indirizzo mail: **dottorditomaso@libero.it**. Vi risponderò appena possibile.

# L'IMPORTANZA DELLA GUIDA PER I MALATI DI HUNTINGTON

**\*Dott.ssa Paola Zinzi**

La guida dell'automobile è un argomento delicato che spesso crea contrasti tra il paziente e i familiari. La guida di una automobile è un'attività complessa, che richiede velocità di reazione, capacità di giudizio, memoria delle regole, dei segnali, dei percorsi, controllo motorio, buona vista ed udito.

Una diagnosi clinica di Malattia di Huntington (MH) non significa automaticamente che da un giorno all'altro l'individuo diventi incapace di condurre un'automobile.

C'è però da dire che la MH, anche nelle fasi iniziali, determina problemi di memoria a breve termine, riduzione della concentrazione e dell'attenzione, distraibilità della capacità di pianificare e risolvere problemi (in particolare in situazioni complesse od inusuali) e difficoltà di tipo motorio (controllo e coordinamento motorio, movimenti involontari delle estremità), che rendono la guida pericolosa per il paziente e per le altre persone. Purtroppo non vi sono ad oggi test o prove che permettano di definire la capacità di un individuo di condurre in modo sicuro un automezzo; pertanto può essere un problema definire il momento in cui ad un paziente deve essere proibita la guida.

Inoltre, condurre l'automobile è per molti individui importante dal punto di vista psicologico e la proibizione può creare contrasti con i familiari e frustrazione nel paziente.

Quando, sulla base dei dati clinici osservati dal medico o sulla base della storia (episodi osservati dai familiari di rallentamento nei riflessi, difficoltà nel riconoscimento dei segnali, nell'orientamento nel traffico o nel parcheggiare, guida senza rispetto delle regole, incidenti ripetuti, litigi con altri automobilisti), si ha il fondato sospetto che la guida possa essere pericolosa questa va senz'altro proibita.

*Decidere che una persona affetta non dovrebbe più mettersi alla guida è una decisione difficile sia per la famiglia che per il medico, e quest'ultimo deve bilanciare il suo compito di garantire al paziente il più alto grado di autonomia funzionale e l'obbligo a tutelare la sicurezza pubblica (e del paziente stesso). Qualora tra questi due valori ci fosse conflitto è la sicurezza pubblica l'esigenza prioritaria.*

Nelle fasi molto iniziali il comportamento del paziente va attentamente monitorato, non lasciandolo guidare da solo ed evitando che utilizzi l'automobile per lunghi percorsi, nel traffico intenso o veloce, in tragitti a lui poco familiari.

La decisione di proibire la guida può essere comunicata anche dal medico che, se ha una autorità riconosciuta dal malato, è in una posizione più forte di quella dei familiari a cui si può opporre rifiuto e resistenza a volte francamente ostile. Il medico (che a volte subirà altrettanta ostilità dal paziente che non riconosce i propri problemi /sintomi e non capisce perché deve rinunciare alla guida) motiverà chiaramente perché il paziente non possa più guidare in sicurezza, suggerendo alla famiglia di fornire dei compensi all'ammalato, soprattutto nei primi periodi (ad esempio, trovare degli accompagnatori, invitarlo a passeggiate o coinvolgerlo in attività piacevoli e distraenti). In molti casi il paziente si adatta e il problema si risolve spontaneamente con la rinuncia. In altri casi, quando la consapevolezza di malattia è poca e agisce prepotentemente il diniego dei sintomi, la macchina potrebbe diventare quasi un pensiero ossessivo per il malato e sarà necessario in tali casi ricorrere a stratagemmi, quali nascondere le chiavi, non far trovare l'auto, o modificarla in modo che non possa avviarsi. Talora è necessario procedere con gradualità, permettendo ogni tanto piccoli spostamenti, su strade tranquille e poco trafficate, lungo percorsi ben conosciuti, con una persona accanto. Solo in casi estremi il medico sarà costretto a segnalare il paziente all'autorità perché gli venga ritirata la patente.

## COME RICHIEDERE LA REVOCA DELLA PATENTE DI GUIDA

Per evitare rischi di danni a se stesso o a terzi conseguenti alla guida di un'auto da parte di una persona affetta da MH, può essere opportuno chiedere la revoca della patente di guida. Ai sensi dell'art.130 del Nuovo Codice della strada, la Motorizzazione Civile può revocare la patente previo accertamento medico, qualora il titolare non sia più in possesso con carattere

permanente dei requisiti fisici e psichici prescritti. Non è prevista la possibilità di sospensione preventiva, anche in casi di eccezionale urgenza e gravità. Un parente (entro il quarto grado), un affine (entro il secondo grado), il tutore o il curatore, il Pubblico Ministero o un procuratore speciale possono presentare un'istanza documentata indirizzata alla Motorizzazione Civile e depositata presso l'apposito Ufficio.

Ricevuto l'istanza, l'Ufficio della Motorizzazione comunica all'interessato la necessità di sottoporsi a visita medica di revisione presso la Commissione medica locale per le patenti di guida e può invitare l'interessato ad astenersi dalla guida in attesa di accertamento sanitario. Tale invito, però, non è un divieto e non comporta alcuna sanzione a carico dell'interessato. L'interessato si attiva per ottenere la visita presso la Commissione medica locale per le patenti di guida dell'AUSL competente per territorio.

A seguito dell'accertamento sanitario, la Motorizzazione Civile respinge o accoglie la richiesta di revoca della patente.

La patente di guida può inoltre essere revocata dal competente ufficio provinciale della Motorizzazione Civile qualora in sede di conferme di validità del documento (ogni 10 anni sino al cinquantesimo anno d'età, ogni 5 anni tra il cinquantesimo ed il settantesimo, ogni 3 anni dopo il settantesimo anno) l'autorità sanitaria rilevi la mancanza delle condizioni psico-fisiche prescritte.



## INCONTRO DEI GIOVANI FAMILIARI MH ORGANIZZATO DA HDYO

**\*\*Dott.ssa Immacolata Carriero**

**A** febbraio, il 10-11, a Barcellona, c'è stato un incontro dell'HDYO (Huntington Disease Youth Organization). L'interesse "istituzionalizzato" per i Giovani familiari era nato più di due anni fa e se ricordate uno dei primi incontri è stato a Praga nel 2009.

In questa occasione uno dei progetti, in quel momento assolutamente avveniristico, era il progetto di Matt, di fare un sito creato appositamente per i giovani, che parlasse ai giovani e potesse fugare i dubbi o rispondere a qualsiasi altra richiesta fatta dai Giovani familiari.

Sembrava veramente una cosa bellissima, ma abbastanza complicata da pensare, mettere in piedi e gestire... un'altra specifica caratteristica che questo sito doveva avere era la possibilità di essere fruito in tutte le varie lingue...

Il sito HDYO è dall'inizio di quest'anno una realtà, disponibile on-line, per adesso solo in inglese, ma è un sito costruito veramente bene, divertente, curioso, veloce e, come voleva Matt, è in un linguaggio molto fresco e intuitivo...

Non vi preoccupate stiamo provvedendo alla traduzione anche in italiano...

L'esperienza dell'incontro di questo gruppo a Barcellona è stata come sempre molto intensa, considerando anche che dalle 13 persone iniziali siamo diventati più di 30, dalle diverse parti d'Europa e d'America.

Scambiarsi idee, opinioni ed esperienze, in questa modalità e con queste caratteristiche ci fa pensare che il vecchio detto "ogni mondo è paese" è veramente calzante dato che tutto quello che vediamo succedere nel piccolo paesino della provincia italiana è quello che succede in Francia, in Spagna, Inghilterra e persino in America...

Abbiamo sempre l'impressione che quello che succede da noi avvenga perché siamo in Italia, ma per quel che riguarda l'affrontare questa malattia è esperienza comune a tutte le famiglie in tutte le parti del mondo...

Una sensazione che dà forza, che ci fa sentire che siamo tanti e possiamo vincere la battaglia comune.

\* Affiliato alla ricerca ISTC/CNR Roma, Coordinatore Locale EHDN

\*\* Psicologa



Guida pratica all'Alimentazione nella Malattia di Huntington



Sbrigati & Aspetta



Storia di una famiglia

## La libreria di AICH Roma

I libri possono essere richiesti compilando il coupon che è inserito sul nostro sito [www.aichroma.com](http://www.aichroma.com), chiamando la sede dell'Associazione contattando la Sig.ra Wanda Danzi Bellocchio allo **06.44242033** oppure inviando una mail a: [wanda.danzi@aichroma.com](mailto:wanda.danzi@aichroma.com).

Con un contributo minimo di 10 Euro cadauno (incluse spese postali) si riceverà il libro oppure i libri direttamente a casa propria.

### I versamenti si possono effettuare attraverso:

c/c postale n. 35453000

Unicredit Banca di Roma - Roma Nomentana  
codice IBAN: IT 74 Q 02008 05109 000010221899

### Causale Libro:

- GUIDA PRATICA ALL'ALIMENTAZIONE
- SBRIGATI & ASPETTA
- STORIA DI UNA FAMIGLIA

## IL 5xmille PER AICH-ROMA ONLUS

Anche quest'anno è possibile destinare una quota del proprio reddito (5xmille) alle Associazioni di volontariato ed ONLUS.

Puoi decidere di sostenere l'Associazione Italiana Còrea di Huntington Roma ONLUS destinando il 5xmille dell'IRPEF.

### Ecco come fare:

Firma nel riquadro dedicato alle Organizzazioni Non Lucrative (Onlus)  
Riporta, sotto la firma, il **codice fiscale di AICH - ROMA ONLUS: 96152570584**