



Anno 16 - n. 3
(Novembre-Dicembre 2009)

registrato Tribunale di Roma
n. 177 del 26 aprile 1994

A.I.C.H.

ASSOCIAZIONE ITALIANA CÒREA DI HUNTINGTON ROMA ONLUS

IL CONGRESSO MONDIALE SULLA MALATTIA DI HUNTINGTON: Vancouver 13-15 Settembre 2009

a cura della Dott.ssa Marina Frontali*



Lo scorso settembre si è svolto a Vancouver il congresso congiunto della IHA (Associazione Internazionale Huntington) e della WFNHDRG (Federazione Mondiale dei Neurologi-Gruppo di ricerca sulla Malattia di Huntington). Al congresso hanno partecipato più di 600 persone da tutti i paesi del mondo, tra ricercatori e membri delle Associazioni di famiglie. L'organizzazione del congresso è stata particolarmente interessante e innovativa rispetto ai congressi precedenti, soprattutto per la integrazione tra malati, loro familiari e mondo della ricerca: per ciascuna delle giornate di congresso vi erano almeno 2 sessioni congiunte in cui discutere insieme di problemi particolarmente scottanti. Varie sessioni separate erano poi dedicate da un lato a questioni scientifiche (per gli addetti ai lavori) e dall'altro a problematiche relative alla assistenza ai pazienti (aperte a persone affette, familiari, infermiere, assistenti sociali). Alla fine di ogni giornata tutti i partecipanti al congresso avevano la possibilità di ascoltare i resoconti di tutte le sessioni a cui non avevano potuto partecipare. Infatti era stato organizzato una specie di telegiornale *live*, con tanto di sigla di apertura, in cui due giovani ricercatori facevano il riassunto di quanto era stato detto nelle sessioni della giornata, sia scientifiche che assistenziali. Una terza persona, il giornalista **Charles Sabine** inviato di guerra risultato positivo al test genetico sulla MH, aveva il compito di alleggerire il tono delle comunicazioni con delle battute e, soprattutto, di fermare con uno squillante campanello, i due oratori quando usavano termini o concetti non comprensibili ai non addetti ai lavori.



Al congresso ha partecipato, per conto della AICH-Roma, la Dott.ssa Marina Frontali che ne dà ampio resoconto in questo giornale.

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'AICH-Roma è una Onlus 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 la personalità giuridica all'associazione, vale a dire che l'AICH-Roma Onlus potrà proteggere meglio gli interessi delle persone ammalate di Còrea di Huntington. Inoltre, tutte le donazioni a favore dell'associazione, non superiori ad Euro 2065,82 per le persone fisiche, saranno deducibili dalla dichiarazione dei redditi ai sensi dell'art. 13 bis comma 1 lettera i-bis del D.P.R. 917/86 e, al 2% del reddito di impresa per le aziende ai sensi dell'art. 65 del D.P.R. 917/86.

Dal 1971 sono sorte nel mondo molte associazioni di volontariato per combattere la Còrea di Huntington. Dal 1979 anche in Italia è presente l'AICH, l'associazione nata per iniziativa di un gruppo di malati e loro familiari, di medici, di ricercatori e di persone interessate a questo problema. L'Associazione Italiana Còrea di Huntington Roma Onlus ha bisogno di volontari.

Per dedicarci un pò del tuo tempo chiama lo 06.44242033 oppure il 3338946751.

L'AICH - Roma Onlus si propone di:

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



A.I.C.H.

ASSOCIAZIONE ITALIANA CÒREA DI HUNTINGTON ROMA ONLUS

Anno 16 - 2009 - n. 3

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

Ha realizzato:

- bollettini ed opuscoli informativi,
- organizzazione di gruppi di sostegno,
- iniziative sociali.

Ha inoltre in programma di:

- sviluppare attività in campo socio-sanitario,
- potenziare le ricerche nel settore della terapia e della diagnosi precoce.

Se vuoi aiutarci:

c/c postale n. 35453000

Unicredit Banca di Roma (Ag. Roma Nomentana)

Coordinate IBAN: IT 23 T 03002 03220 000010221899

5xmille Codice Fiscale 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 Cherubini)

Dott.ssa Maria Spadaro, Dott.ssa Silvia Romano

Per appuntamento - Tel. 0644292279

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 psicologica

Dott.ssa Jacopini Gioia - Tel. 0644161539

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

Dott.ssa Zinzi Paola - Tel. 0644292279

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

Responsabile attività

Wanda Danzi Bellocchio - wanda.danzi@aichroma.com

Tel. 0644242033 - Cell. 335265409

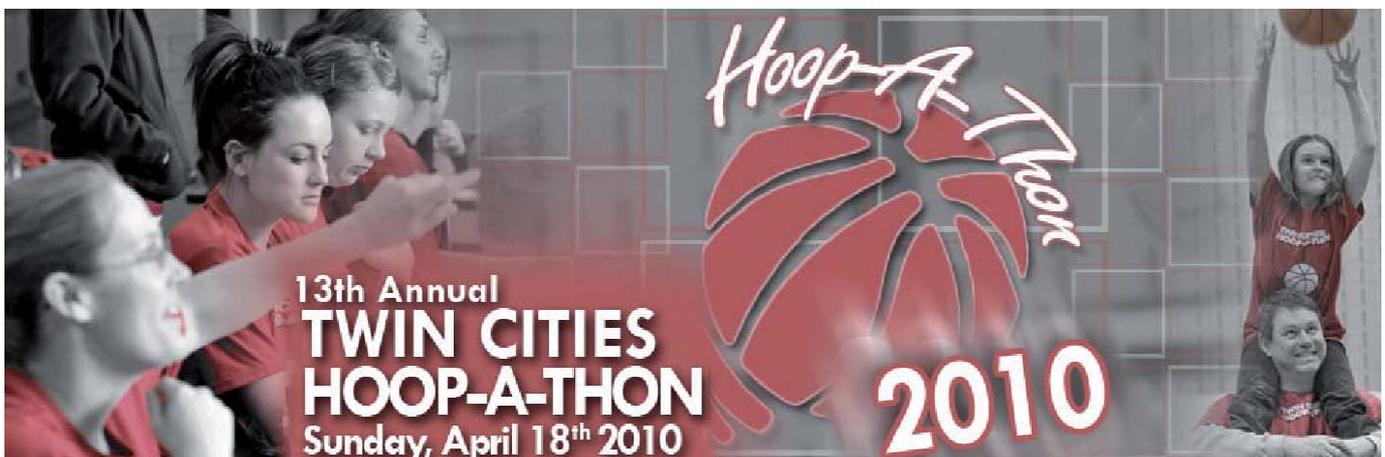
Per appuntamento ambulatorio:

Tel. 0644161539-0644292279 - Cell. 3384356361

Sito internet: www.aichroma.com



La prima sessione del congresso è stata dedicata ai diversi modi di vivere la Malattia di Huntington ed è stata aperta da una bimba di 13 anni che, senza scomporsi e con grande serenità, ha parlato della esperienza di avere un padre affetto dalla malattia e dunque di essere lei stessa a rischio. Ha raccontato le difficoltà che ha incontrato, le sue speranze e come tutta la famiglia abbia fatto argine al proprio dolore impegnandosi molto attivamente nella associazione, nell'aiutare gli altri, e nel raccogliere fondi per la ricerca. Un'analoga esperienza è quella di B.J., un ragazzo con una madre affetta che dedica la sua vita ad assisterla e che ha anche messo a frutto la sua passione per la pallacanestro organizzando ogni anno una raccolta di fondi per la ricerca che si chiama Hoop-a-thon. L'organizzazione ha un sito web (<http://www.hoopathon.com/>) in cui si spiega che i fondi vengono raccolti organizzando eventi durante i quali chi partecipa, pagando un biglietto, può provare a tirare un certo numero di volte una palla nel cesto e riceve un premio, assegnato da uno sponsor, per ogni canestro che fa. L'organizzazione raccoglie attualmente 40-50.000 dollari l'anno. Particolarmente toccanti sono state le due ultime oratrici. La prima, Janin Fuller, è una militante canadese del movimento contro la censura e del movimento di lesbiche, bisessuali e transessuali. Janine ha una familiarità per la Malattia di Huntington e lei stessa ha avuto un risultato positivo al test. Ha raccontato come nella sua vita abbia dovuto affrontare la minaccia della malattia e come il movimento a cui appartiene, abituato a fronteggiare l'AIDS, sia stato fondamentale nel sostenerla nei momenti difficili e nell'insegnarle a combattere per conservare la propria dignità ed il rispetto degli altri. Infine, la cinquantenne Thoren Young, da 20 anni consapevole di dover ammalare, non ha rivelato la sua condizione né ai figli né tanto meno ai colleghi di lavoro. Ha avuto una vita difficile, con una famiglia devastata dalla malattia. Prima di sottoporsi al test aveva avuto due figlie, dopo il test ha avviato due gravidanze nelle quali ha avuto una diagnosi prenatale positiva decidendo perciò di interromperle. Ha poi avuto un'ulteriore gravidanza per la quale non se l'è sentita più di passare attraverso la diagnosi prenatale ed un eventuale aborto (troppo emotivamente coinvolgente) ed ha così avuto una terza figlia, nei confronti della quale nutre però dei sensi di colpa. Ritiene che, nonostante i progressi scientifici, negli ultimi 20 anni per la vita delle famiglie in concreto non sia cambiato molto.



LA RICERCA SUI BIOMARKERS: una tappa essenziale per qualunque futura sperimentazione di nuovi farmaci

La Malattia di Huntington ha la caratteristica di avere un inizio subdolo, ad una età imprevedibile, e non un esordio facilmente identificabile grazie a una chiara manifestazione clinica. La sua progressione, inoltre, è lentissima, con manifestazioni estremamente variabili, e ciò impedisce di avere una misura precisa dell'aggravamento nel corso del tempo. Questo insieme di caratteristiche rende estremamente difficile valutare se un farmaco in sperimentazione riesca a ritardare l'inizio della malattia o a rallentarne la progressione. Il normale esame clinico, anche se condotto con la guida di apposite scale di valutazione dei sintomi, è sensibile solo a variazioni vistose ed è troppo dipendente dall'esaminatore che lo esegue per costituire un valido strumento di misura. È quindi necessario trovare degli indici (biomarkers) che ci permettano di definire in modo oggettivo e preciso quando la malattia è iniziata, e la velocità con cui progredisce. La ricerca sui biomarkers è estremamente attiva, proprio per consentire in un futuro prossimo di valutare con precisione l'effetto degli ormai numerosi farmaci in attesa di sperimentazione sull'uomo.

Esistono 2 grandi progetti che hanno questa finalità: PREDICT-HD e TRACK-HD. Nel primo vengono seguiti nel tempo 1000 individui, portatori del gene della malattia ma ancora sani: essi vengono studiati con diversi tipi di misurazioni (dei movimenti, di sostanze presenti nel sangue, di immagini radiologiche, delle prestazioni mentali), in modo da identificare quegli indici che meglio segnalano l'inizio della malattia.

Nel secondo progetto vengono invece studiati vari indici in gruppi diversi di individui: persone destinate ad ammalare ma a distanze diverse dal presumibile inizio della malattia, persone già affette, a stadi diversi della malattia, e poi ovviamente persone sane che costituiscono il gruppo di controllo. Questo tipo di ricerca è tutt'altro che semplice, data la variabilità dei sintomi della malattia, la necessità di combinare più indici per coprire aspetti diversi della sintomatologia, la difficoltà di ottenere e conservare campioni biologici senza che siano soggetti ad alterazioni, e di comparare immagini radiologiche ottenute con apparecchiature diverse. Si tratta, inoltre, di ripetere più volte le stesse misurazioni per essere sicuri dei risultati ottenuti.

Nonostante tutti questi problemi, cominciano ad emergere dei dati promettenti. Alcuni indici radiologici, come il volume dei corpi striati e del cervello in totale, che sono ridotti già prima delle manifestazioni cliniche della malattia, sembrano utili per monitorare il cammino verso la malattia, mentre sono molto meno sensibili per misurarne la progressione.

Alcuni apparecchi, inventati appositamente per misurare dei semplici movimenti (protrusione della lingua, unire ed allontanare ritmicamente indice e pollice, movimenti oculari, ecc) sembrano capaci di cogliere il passaggio da uno stato presintomatico alla malattia conclamata. Inoltre, alcune sostanze presenti nel sangue che vengono misurate, sembrano dei buoni candidati per indicare l'inizio e/o misurare la progressione della malattia. Ovviamente è necessario lavorare ancora molto per capire quali sono i markers migliori e per essere sicuri che le indicazioni che danno siano reali, e non variabili al variare di condizioni esterne. Infine, molti dei markers individuati richiedono procedure complesse e costose, mentre una sperimentazione su larga scala avrebbe bisogno di markers facilmente misurabili ed economici. Nel complesso, nonostante i buoni risultati ottenuti nella ricerca sui biomarkers, il lavoro per arrivare a definire con sicurezza quelli che danno migliori garanzie è ancora lungo.

LA MALATTIA DI HUNTINGTON E LE CELLULE STAMINALI

Delle cellule staminali e del loro uso nelle patologie neurodegenerative si parla spesso nei giornali e in altri media ma troppo spesso a sproposito. La sessione del congresso sulle cellule staminali è stata un'utile occasione per fare il punto della situazione. Prima di tutto, bisogna definire quello che si intende per cellule staminali: si tratta di cellule primigenie dalle quali si può sviluppare, in opportune condizioni, qualunque tipo di cellula del nostro organismo con le funzioni che la caratterizzano (ad esempio, le cellule del fegato hanno funzioni diverse dalle cellule del muscolo o dei reni o da quelle nervose). Una volta che una cellula staminale si è differenziata in un tipo di cellula definito è molto difficile, anche se non sempre impossibile (come vedremo), farla tornare indietro allo stato primigenio e farle acquistare le caratteristiche di un altro tipo cellulare. Con il termine di cellule staminali comunemente si intendono sia le cellule di un embrione, che sono effettivamente totipotenti, cioè capaci di evolversi verso qualunque tipo di cellula, sia le cellule staminali del cordone ombelicale che sono invece cellule già parzialmente specializzate in cellule del sangue e dalle quali dunque non sono facilmente ottenibili cellule nervose, sia le cellule fetali, ottenute da aborti, che si sono già avviate a diventare cellule nervose. La ricerca sulle cellule embrionali è stata molto rallentata dalle preoccupazioni etiche che sono state ad essa associate. Le cellule derivate dai feti abortiti sono invece quelle che vengono usate nei trapianti effettuati, finora sperimentalmente, su pazienti con MH e con risultati complessivamente non sempre soddisfacenti dal punto di vista clinico. In questo tipo di sperimentazione infatti rimangono ancora aperti numerosi problemi quali, ad esempio, la sopravvivenza nel tempo del trapianto, la maturazione delle cellule trapiantate verso il tipo di neuroni (medio spinosi gabaergici) che devono sostituire quelli colpiti dalla malattia, la effettiva possibilità di ricostruire il tessuto andato perduto. Inoltre esiste una forte limitazione nel reperimento delle cellule fetali da trapiantare.

Oggi la nuova sfida è studiare se si possano ottenere in laboratorio, da cellule embrionali umane, delle cellule differenziate identiche a quelle colpite dalla malattia. Questo consentirebbe di ottenere cellule trapiantabili in grandi quantità, e molto più simili a quelle che devono essere sostituite. Le prime sperimentazioni in tal senso hanno permesso di ottenere effettivamente in laboratorio cellule medio spinose gabaergiche da cellule embrionali. Queste sono già state usate per trapianti in topi e più recentemente in scimmie affette con risultati che dovranno essere valutati nel tempo. Tuttavia alcuni problemi emergono già ora: la possibilità che le cellule trapiantate diano luogo a tumori (e a questo si potrebbe ovviare accertando che tra le cellule trapiantate non ve ne siano di indifferenziate che potrebbero dare origine ad una crescita eccessiva); la constatazione che, anche se il trapianto attecchisce, le cellule originarie del paziente trapiantato continuano a degenerare. A questo proposito, si prospetta la possibilità di ingegnerizzare le cellule da trapiantare in modo da far loro produrre anche sostanze che proteggano le cellule dell'ospite dalla degenerazione.

Un'altra nuova frontiera della ricerca in questo campo è l'uso di cellule della pelle (fibroblasti) che possono, con opportuni procedimenti, essere ricondotte a cellule staminali totipotenti e, successivamente, differenziate di nuovo in cellule questa volta nervose. Questo significa che da una semplice biopsia della pelle in un individuo, si possono ottenere cellule nervose con le sue stesse caratteristiche genetiche. È ancora troppo presto per dire quali potenzialità abbiano questo tipo di cellule da un punto di vista terapeutico; ma se si verificasse che effettivamente si possono usare per

segue



Vancouver, Stato del British Columbia, Canada

i trapianti, il problema del rigetto potrebbe essere facilmente risolto ottenendo biopsie cutanee da parenti con caratteristiche immunologiche simili a quelle del paziente. Queste cellule cutanee, riprogrammate come cellule nervose, aiutano già fin da ora a capire meglio attraverso quali processi la huntingtina mutata, cioè la proteina anomala prodotta dal gene mutato, porti a morte i neuroni medio spinosi e non tutte le altre cellule, nelle quali pure è presente. Finora questi processi sono stati studiati o in cellule nervose non umane, in cui è stata indotta in qualche modo la produzione di huntingtina anomala, o in cellule umane ma non del tipo neuronale. Oggi si ha la possibilità di studiare questi processi in cellule nervose umane di pazienti attraverso una semplice biopsia cutanea.

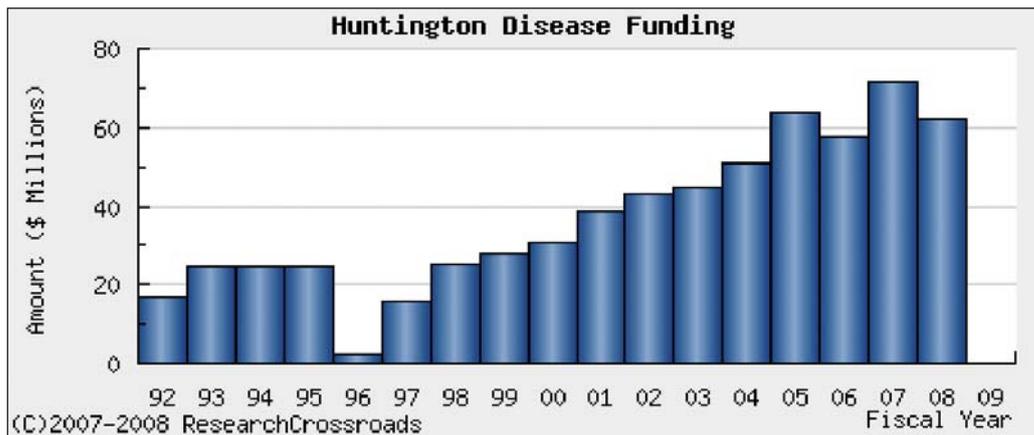
La ricerca sulle cellule staminali è dunque estremamente attiva e ricca di novità anche se questo non vuol dire che il loro uso a fini terapeutici sia dietro l'angolo.

MODELLI ANIMALI DI MALATTIA E RICERCA DI NUOVI FARMACI: quale strategia seguire?

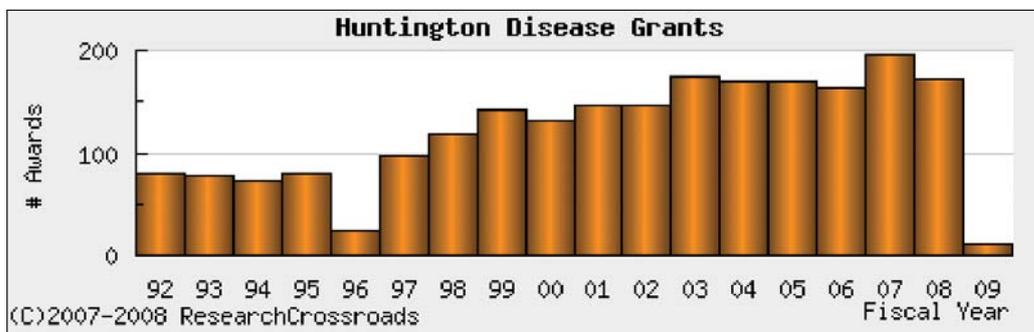
Molta della ricerca di nuovi farmaci si svolge in due fasi: una ricerca preclinica e una ricerca clinica. Nella prima fase si somministrano un gran numero di composti a vari gruppi di animali da esperimento, resi malati con varie tecniche, e si valuta quali di questi composti producano un sensibile miglioramento dei sintomi. Solo quei farmaci che abbiano avuto un qualche effetto positivo verranno poi passati alla sperimentazione sull'uomo (ricerca clinica). Questo offre il vantaggio di poter provare un gran numero di farmaci diversi, su molti animali, in un tempo relativamente breve, e con una spesa minore, rispetto ad una ricerca fatta direttamente sugli umani, che richiede anni per la sperimentazione di un unico farmaco, una enorme quantità di risorse, e un numero di individui che è difficile raggiungere, data la scarsità di pazienti disposti a collaborare e che siano in condizioni comparabili (stesso stadio della malattia, stesse caratteristiche cliniche, ecc).

La somministrazione di molti composti agli animali, spesso effettuata senza sapere bene quale sia il vero bersaglio dei farmaci in sperimentazione, è stata messa in discussione in una delle sessioni congiunte del congresso. Secondo alcuni ricercatori infatti nessuno dei modelli animali della Malattia di Huntington disponibili ha una sintomatologia esattamente sovrapponibile a quella umana, né è chiaro che corrispondenza ci sia tra i sintomi che vengono rilevati ad esempio in un topo, come la difficoltà a camminare in una ruota o a ritrovare la strada in un labirinto, e le disabilità motorie o mentali degli umani. Inoltre si è visto che talora i farmaci che sembrano migliorare il quadro nei modelli animali non hanno effetto sugli umani e viceversa. Secondo queste critiche i modelli animali sono certamente utili ma, prima di tutto, per capire quale è il meccanismo alterato che porta alla malattia e qual'è il bersaglio che si vuole colpire per migliorare la situazione. Una volta che tutto questo sia chiaro si sceglie un farmaco che possa colpire il bersaglio individuato e si studia, sempre sui modelli animali, dove il farmaco va a depositarsi, quanto tempo rimane nell'organismo, come viene eliminato, come agisce e quali effetti ha sul meccanismo che vogliamo riportare alla normalità. Si tratterebbe in sostanza di smettere di utilizzare i modelli animali come uno strumento per sperimentare un gran numero di farmaci scelti un pò a caso senza sapere bene quali processi devono modificare e come agiscono, per inaugurare un procedimento in cui si sperimentano uno o pochi farmaci scelti in base ad una precisa conoscenza di ciò che porta alla malattia e di come essi agiscono.

Quale delle due strade è la migliore e ci porterà per prima ad un farmaco veramente efficace per la HD?



Spesa pubblica per la ricerca sulla malattia di Huntington negli Stati Uniti dal 1992 al 2008 in milioni di dollari (fonte Crossroads Research http://www.researchcrossroads.org/index.php?option=com_content&view=article&id=208&Itemid=80&lqm_topic_id=2)



Numero di progetti sulla malattia di Huntington finanziati con fondi pubblici negli Stati Uniti dal 1992 al 2008 (fonte Crossroads Research http://www.researchcrossroads.org/index.php?option=com_content&view=article&id=208&Itemid=80&lqm_topic_id=2)

NUOVI BERSAGLI PER NUOVI FARMACI: ovvero dove bisogna colpire per vincere la battaglia contro la malattia?

Nonostante le numerose ricerche, non è ancora chiaro quale sia l'esatto ruolo della huntingtina e con quali meccanismi, una volta mutata, essa produca la morte cellulare in una particolare specie di neuroni. Quello che finora sappiamo è che la huntingtina normale è una proteina che interagisce con moltissime altre proteine con funzioni diverse mentre, una volta mutata, tante di queste funzioni, probabilmente vitali per la cellula colpita, vengono alterate. Una delle tante funzioni che la huntingtina certamente svolge è quella di legarsi ad altre proteine per regolare le comunicazioni tra cellule nervose. Questa comunicazione si svolge attraverso il trasporto di vescicole contenenti specifiche sostanze lungo microscopici tubi tra i vari compartimenti di una cellula e tra un neurone e l'altro. Una delle sostanze che vengono trasportate è un fattore, (BDNF), che protegge le cellule nervose, in particolare i neuroni medio spinosi, da insulti che possano portarle a morte. Quando è mutata la huntingtina impedisce di effettuare questo trasporto e quindi di far arrivare la sostanza protettiva ai neuroni medio-spinosi. Tutto questo era già noto dal lavoro del gruppo di Elena Cattaneo. La novità, invece, è che aggiungendo una molecola di fosfato alla huntingtina normale (fosforilazione) aumenta la sua capacità di trasportare il BDNF e si può dunque in qualche modo controbilanciare il mancato trasporto da parte della huntingtina mutata. La fosforilazione della huntingtina risulta cruciale anche per modulare la sua tossicità: la assenza di fosforilazione della huntingtina normale la rende tossica per la cellula tanto quanto la huntingtina mutata; viceversa la fo-

segue



Prof. Elena Cattaneo

sforilazione della huntingtina mutata ne riduce la tossicità. Farmaci che regolino questi processi di fosforilazione della huntingtina, sia normale che mutata, potrebbero dunque essere estremamente utili a fini terapeutici.

Circa il 50% della huntingtina normale si trova attaccata alle membrane cellulari (strutture che racchiudono la cellula e che delimitano anche i suoi organelli interni). La membrana cellulare svolge importantissime comunicazioni tra l'esterno e l'interno della cellula (o tra vari compartimenti cellulari), essa cioè deve essere in grado di cogliere i segnali che arrivano (si tratta spesso di segnali chimici che per essere 'compresi' devono unirsi a specifici recettori) e di trasformarli in segnali che devono arrivare ad uno specifico comparto cellulare per attivare la funzione giusta al momento giusto: ad esempio, la produzione di sostanze protettive in vista di un pericolo per la cellula, o di sostanze che uccidono la cellula quando la sua sopravvivenza sia dannosa, o di fattori di crescita quando le cellule si devono riprodurre, o avviare un processo di maturazione o di differenziamento. Sappiamo che la huntingtina mutata altera queste proprietà delle membrane cellulari interferendo sia con particolari zone (dette rafts lipidici), specificamente deputate a questo sistema di comunicazione, sia con il traffico di vescicole che devono recapitare i segnali all'interno della cellula. Questa azione di disturbo della comunicazione da parte della huntingtina mutata sembra legata alla interazione con una sostanza, detta RAB11, che è essenziale per il traffico di vescicole. Ecco dunque un nuovo possibile bersaglio per nuovi farmaci.

La huntingtina mutata, inoltre, sembra non solo carente nello stimolare la produzione e il trasporto di sostanze neuroprotettive, ma esercita anche, di per sé, una azione tossica o comunque deleteria sulle cellule. Era noto da tempo che un elemento fondamentale per rendere tossica la huntingtina mutata è che venga tagliata la sua parte iniziale da un enzima, la caspasi 6: sarebbe, cioè, il frammento tagliato a essere tossico. Ora la novità è che sono stati ottenuti topi destinati ad ammalare nei quali il taglio della huntingtina da parte della caspasi viene inibito, e dunque il frammento tossico non si forma. Questi topi effettivamente stanno molto meglio di quelli in cui invece il taglio avviene, con minori segni di degenerazione delle cellule colpite, minori segni comportamentali e motori. Un'analisi accurata di questi topi fornisce una ulteriore conferma che il taglio della huntingtina da parte della caspasi è un evento centrale nella patogenesi della malattia e che dunque farmaci capaci di impedire questo taglio dovrebbero avere un effetto terapeutico.

Un'altra azione deleteria svolta dalla huntingtina mutata è interferire con l'attivazione di alcuni geni i quali non producono più una serie di proteine necessarie alla cellula. Era noto da tempo che un farmaco (della classe degli inibitori delle deacetilasi istoniche, o HDAC) chiamato SAHA riesce, in modelli animali, a riattivare i geni, migliorando i sintomi della malattia. Questo effetto benefico è ottenuto bloccando appunto l'azione di queste HDAC o deacetilasi istoniche. Tuttavia il blocco di tutte le deacetilasi contrasta sì l'effetto della huntingtina mutata su alcuni geni, ma può danneggiare la regolazione di altri geni che prima funzionavano bene. È importante quindi capire quale delle tante deacetilasi esistenti è quella da bloccare per avere l'effetto benefico, evitando invece gli effetti collaterali. Effettivamente si è visto che bloccando la sola deacetilasi 4 (HDAC4) i modelli animali stanno molto meglio. Dunque si apre la strada alla ricerca di farmaci che agiscano solo su HDAC4 e non sulle altre HDAC.

Se alcune strategie per arrivare ad una terapia sono fondate sul prevenire la tossicità della huntingtina mutata, altre strategie si fondano invece sul cercare di attivare la eliminazione delle sostanze tossiche da parte della cellula. In passato è già stata sperimentata una sostanza, la rapamicina, che attiva uno dei sistemi di smaltimento dei rifiuti, detto autofagia. È invece una novità la scoperta che si può facilitare la eliminazione specificamente della huntingtina mutata se la proteina viene trasformata chimicamente, attaccandole, in uno specifico punto, un gruppo acetilico (acetilazione di K444).

Un altro risultato interessante lungo questa linea, è che l'eliminazione dell'huntingtina dipende, tra l'altro, dall'aggiunta di molecole fosfato in punti precisi. Una volta fosforilata, la huntingtina mutata interagisce con altre proteine (LAMP2, HSC 70) che ne facilitano la eliminazione attraverso vari sistemi di smaltimento dei rifiuti: (il proteasoma e i lisosomi). Con l'andare degli anni, tuttavia, le cellule invecchiano e la produzione di queste proteine si riduce. La huntingtina mutata, allora, viene eliminata con minor efficienza e si accumula nella cellula esercitando un effetto tossico sempre più grande. Questo spiegherebbe la età di insorgenza relativamente tardiva della Malattia di Huntington e anche la variabilità da un individuo all'altro a seconda della precocità e rapidità dell'invecchiamento cellulare. Si può dunque pensare a terapie che agiscano mantenendo elevata la produzione di quei fattori che diminuiscono con l'età.

Sono, inoltre, attivi alcuni progetti, prevalentemente bioinformatici, che si propongono di fornire delle mappe più o meno complete di quali e quante proteine interagiscano con la huntingtina normale e quali funzioni o processi controllino. Una volta acquisiti questi dati si tratta di valutare come questa mappa vari una volta che la huntingtina è mutata. Si tratta di progetti che permettono di avere un quadro più chiaro di tutte le anomalie cellulari che la malattia provoca e che hanno già prodotto qualche risultato interessante. Era noto da tempo che più molecole di huntingtina mutata tendono ad unirsi, formando delle masserelle insolubili, da cui, secondi alcuni, dipenderebbe la tossicità. Ora è stata individuata una proteina CRMP4 (collapsin response mediator protein) che si lega alla parte iniziale della huntingtina mutata e che pare abbia la capacità di ridurre la formazione di queste masserelle, riducendo la tossicità.

DANNO NELLA PRODUZIONE DI ENERGIA

È stato visto da tempo che la huntingtina mutata determina nelle cellule una mancata produzione o un eccessivo consumo della energia che le cellule stesse producono chimicamente e che è essenziale per tutte le funzioni vitali della cellula: tante più sono le triplette CAG nel gene tanto minore è la produzione di energia. Ora le centrali della energia all'interno delle cellule sono degli organelli chiamati mitocondri e si è dunque pensato che siano questi ad essere in qualche modo danneggiati dalla huntingtina mutata, cosa che avrebbe condotto a specifiche scelte terapeutiche. In particolare era stato visto che la huntingtina mutata interferiva con la produzione di una sostanza detta PGC1alfa che a sua volta è essenziale nella regolazione dei mitocondri, e in altri processi energetici come l'ossidazione degli acidi grassi e la sensibilità delle cellule all'insulina. Animali nei quali è inibita la produzione di PGC1alfa hanno sintomi simili a quelli degli animali nei quali è indotta la Malattia di Huntington. Variazioni della sequenza del gene di PGC1alfa sembrano intervenire anche nel ridurre o incrementare l'età di insorgenza della malattia. Altre ricerche, tuttavia, hanno messo in evidenza che il danno non è tanto, o soltanto, a livello di mitocondri, ma nei processi a monte o a valle che regolano la produzione di energia. Questi dati indicano che la ricerca di farmaci deve essere indirizzata non tanto verso i mitocondri stessi ma verso altri processi coinvolti nel metabolismo energetico.

Alterazioni del bilancio energetico hanno ovviamente conseguenze anche sul peso corporeo. È noto che la MH provoca riduzione del peso negli affetti. La huntingtina mutata sembra interferire con la produzione di un fattore di crescita ormonale IGF1 o somatomedina, che regola il peso corporeo, oltre ad avere delle funzioni protettive sulle cellule nervose. Nel cervello di modelli animali della malattia il fattore IGF1 è ridotto e se viene riportato alla norma si ha un miglioramento della sintomatologia. È stato visto che i livelli di questo fattore di crescita possono essere riportati alla norma in modelli animali attraverso la somministrazione di vari farmaci, inclusa la somministrazione dello stesso IGF1 mediante spray nasale.

segue

CHE POSTO HA LA INFIAMMAZIONE NELLA MALATTIA DI HUNTINGTON?

In varie malattie neurodegenerative si è visto che coesistono la degenerazione delle cellule nervose e fenomeni infiammatori. L'infiammazione è un meccanismo di difesa contro l'azione dannosa di agenti fisici, chimici o biologici, messo in atto dal nostro sistema immunitario che viene attivato da specifici segnali. Tuttavia, non di rado, l'infiammazione è essa stessa causa di patologia, quando il sistema immunitario abbia delle disfunzioni, o si attivi verso cause dannose non eliminabili. Nel cervello le cellule che provvedono alla difesa immunitaria sono di tipo particolare e vengono dette microglia. Esse costituiscono circa il 10% delle cellule cerebrali e vengono attivate da sostanze, le citochine, le quali segnalano la presenza di fattori dannosi per le cellule. Quando attivate, le cellule delle microglia, oltre a difendere da eventuali agenti patogeni, possono anche emettere sostanze tossiche che provocano la morte cellulare. Nei modelli animali della malattia ci sono segni di attivazione del sistema immunitario sia nel liquor che nel corpo striato, cioè la parte del cervello che viene specificamente colpita dalla malattia. Elevati livelli di citochine, che attivano il sistema immunitario, sono stati trovati nel sangue di pazienti con la Malattia di Huntington anche prima della comparsa di segni della malattia.

Nel processo infiammatorio è coinvolto anche un complesso di enzimi che vanno sotto la sigla di IKK. Uno degli enzimi di questo complesso, IKK beta, si lega all'huntingtina mutata facilitandone il taglio del frammento che svolge un'azione tossica (**vedi Nuovi bersagli per nuovi farmaci: ovvero dove bisogna colpire per vincere la battaglia contro la malattia?**).

Diminuendo la produzione di IKK beta si riduce la tossicità della huntingtina mutata. Dunque farmaci che inibiscono IKK beta potrebbero portare dei vantaggi nella terapia della MH.

Anche se non è ancora chiaro quale sia esattamente il ruolo che l'infiammazione svolge nella Malattia di Huntington, i risultati finora ottenuti mostrano che l'attivazione cronica del sistema immunitario costituisce un evento precoce nel processo che porta alla malattia e ne accompagna la progressione. Ulteriori ricerche dovranno chiarire quanto della perdita neuronale nel cervello dei pazienti sia dovuta all'azione tossica della huntingtina mutata di per sé e quanto alla messa in moto di una risposta immunitaria. Se quest'ultima componente fosse rilevante, è chiaro che farmaci antinfiammatori o regolatori della risposta immunitaria potrebbero avere un effetto terapeutico. Va segnalato inoltre che queste ricerche potrebbero avere una ricaduta più immediata nella messa a punto di biomarkers basati sul livello di citochine presenti nel sangue (**vedi: La ricerca sui biomarkers: una tappa essenziale per qualunque futura sperimentazione di nuovi farmaci**).

DIMEBON: un vecchio farmaco per una nuova sperimentazione su pazienti con MH

Il Dimebon (latrepirdina) era stato scoperto nel 1970 come farmaco antistaminico, ma nel 1990 si è visto che migliora nei topi la capacità di ricordare il percorso giusto all'interno di un labirinto. A livello delle cellule nervose il farmaco favorisce la sopravvivenza e la formazione dei prolungamenti, detti neuriti, che servono a connettere le cellule tra loro e a facilitarne la comunicazione. Il meccanismo attraverso il quale questo effetto viene ottenuto sembra essere quello di aumentare l'attività dei mitocondri, cioè le piccole centrali per la produzione di energia che sono presenti nelle cellule. Date queste proprietà, il farmaco è stato sperimentato nella malattia di Alzheimer con risultati positivi, anche se meno buoni di un altro farmaco già in uso per questa patologia, la memantina.

È ora in corso una sperimentazione di questo farmaco su pazienti con MH per valutare se, nel corso di una somministrazione della durata di 30 mesi, migliorino le capacità mentali, il comportamento e, più in generale, l'abilità di svolgere i compiti quotidiani. I primi dati raccolti sembrano indicare qualche piccolo miglioramento nei pazienti trattati, ma le indagini vanno comunque proseguite.

Ad ogni modo, anche se i dati futuri mostrassero miglioramenti consistenti, si tratterebbe comunque di un farmaco sintomatico, cioè un farmaco che migliora la qualità della vita, lasciando però inalterata la progressione della malattia.

È OPPORTUNO CHE ADOLESCENTI O MINORI A RISCHIO PER LA MALATTIA DI HUNTINGTON FACCIANO IL TEST PREDITTIVO?

Quando il test genetico per la malattia di Huntington si rese disponibile, circa 20 anni fa, fu subito chiaro che esso avrebbe creato un gran numero di problemi. Innanzitutto, oltre che per confermare la diagnosi clinica in persone già affette, poteva essere usato anche per predire la malattia in persone sane ma a rischio di aver ereditato il gene mutato da uno dei genitori. Questa conoscenza anticipata della presenza della malattia nel proprio futuro, non accompagnata dalla possibilità di prevenirne l'esordio né di curarla, avrebbe potuto avere effetti negativi su molti aspetti della vita della persona in questione: determinare uno stato depressivo dovuto alla prospettiva di ammalare, alterare i rapporti con parenti e amici, limitare l'accesso al lavoro o ad assicurazioni sulla vita e sulla salute, ecc. Queste considerazioni portarono alla formulazione di linee-guida internazionali per regolamentare l'esecuzione del test presintomatico, con l'intento di tutelare le persone a rischio garantendo loro una scelta consapevole. La decisione di sottoporsi al test è infatti una decisione complessa che richiede maturità ed esperienza di vita, basata sulla conoscenza di tutti i problemi che possono derivarne. È proprio per questa ragione che nelle linee-guida internazionali si raccomanda di non eseguire il test presintomatico su persone che non siano almeno maggiorenni.

Dal 2006 si è andato sviluppando un dibattito internazionale sulla effettiva necessità di mantenere la regola di non fare il test ai minori. Secondo alcuni non ha senso porre un limite di età per la esecuzione del test presintomatico, perché ci sono persone non mature per prendere una decisione così complessa anche dopo i 18 anni, e persone che invece hanno una sufficiente maturità già prima di questa età. Chi sostiene questa posizione ritiene che possano scegliere di fare il test anche gli adolescenti tra i 14 e i 17 anni, una volta che ne sia accertata la maturità. Altri, al contrario, sostengono che gli adolescenti, sebbene apparentemente maturi (ma bisogna poi vedere cosa si intenda per maturità e come la si accerti), non hanno una esperienza di vita sufficiente per comprendere tutte le conseguenze che, a vari livelli, può comportare un risultato positivo al test. Inoltre potrebbero subire l'influenza di genitori ansiosi di conoscere il futuro dei loro figli. I sostenitori di questa seconda posizione ritengono si debba mantenere un limite di età, oltre l'adolescenza, dal quale è possibile richiedere il test e decidere di farlo qualora sia stata accertata una adeguata consapevolezza.

Una intera sessione del congresso è stata dedicata a illustrare le due diverse posizioni: Martin



Prof. Martin Delatycki



Prof. Fiona Richards

Delatycki, a favore del test agli adolescenti, e Fiona Richards, a favore del mantenimento di un limite di età. Entrambi gli oratori, di origine australiana, hanno una lunga esperienza di consulenza per i test presintomatici della malattia e hanno sostenuto con varie argomentazioni la loro posizione. Molti giovani tra il pubblico sono intervenuti nel dibattito ma non si è arrivati ad una conclusione. Questo problema era stato in precedenza discusso anche nell'ambito del gruppo di lavoro su 'Test e Consulenza genetica' dell'European Huntington Disease Network (EHDN) formato da genetisti, neurologi, psicologi, assistenti sociali, tutti con lunga esperienza di consulenza per il test. La posizione comune raggiunta da questo gruppo di lavoro in un incontro internazionale che si è tenuto a Roma nel mese di Giugno, è a favore del mantenimento di un limite di età. Viene tuttavia indicato che se un adolescente richiede il test non ci si deve limitare a respingere la richiesta ma vanno offerti ascolto e consulenza psicologica. Il testo che ha ricevuto il consenso generale nell'ambito del gruppo di lavoro è il seguente: "Di regola, il test deve essere rimandato fino ai 18 anni o oltre, cioè quando si presume che venga raggiunta la maturità e la capacità di comprendere la natura della decisione e le sue implicazioni. Qualsiasi minore a rischio richieda il test deve avere la possibilità di discutere dei suoi problemi personali e del momento più appropriato per fare il test". Tale posizione è stata riportata al Congresso di Vancouver.

LO STILE DI VITA PRIMA DELLA MALATTIA PUÒ INFLUENZARE L'ETÀ DI INSORGENZA?

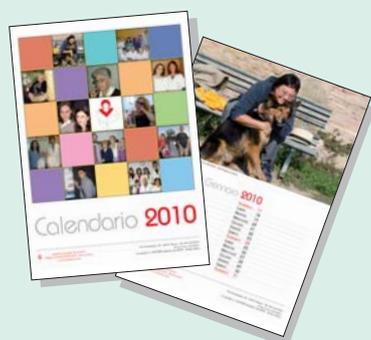
È noto, da qualche tempo, che i modelli animali di MH hanno un inizio dei sintomi più tardivo se vivono in ambienti stimolanti, in cui possano svolgere diversi tipi di attività, rispetto agli animali che sono confinati in una gabbia con poche possibilità di muoversi. Un gruppo di ricerca australiano si è quindi chiesto se lo stesso valga per gli umani e ha indagato, attraverso un questionario, quale fosse lo stile di vita di un gruppo di pazienti con la malattia, per capire se questo potesse aver inciso sull'età di esordio della malattia, una volta escluso l'effetto del numero di triplette CAG del gene. Per ciascun paziente è stato valutato il tempo dedicato ad attività di divertimento e quello dedicato all'occupazione (l'istruzione, il lavoro, le attività domestiche). Ciascuna di queste attività è stata poi suddivisa in diversi tipi: attività con un impegno fisico (ad es. attività sportive, nell'ambito del divertimento, o lavori impegnativi sul piano fisico come muratore o altri, nell'ambito dell'occupazione), attività con un impegno intellettuale (ad es. giochi a carte o enigmistici, e lavori di giornalismo, insegnamento o simili), ed infine attività passive (ad esempio guardare la TV, svolgere un lavoro sedentario non impegnativo). I risultati hanno mostrato che maggiore è il tempo dedicato ad attività "passive", più precoce è l'età di insorgenza della malattia, una volta escluso l'effetto delle triplette. Tutti questi dati sembrerebbero dunque confermare che una vita attiva prima della malattia abbia un effetto ritardante sull'inizio. Ovviamente sono necessarie ulteriori conferme e soprattutto indagini che, invece di esplorare la vita passata degli affetti, non sempre facilmente ricostruibile, studino le attività di persone destinate ad ammalare, prima che la malattia compaia.

*Dott.ssa Marina Frontali

Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare CNR, Roma

Un caloroso ringraziamento alla Dott.ssa Marina Frontali da tutti noi per la sua dettagliata relazione che ha reso possibile tradurre, in una forma chiara ed accessibile, i complessi argomenti del Congresso Scientifico.

- Il nostro **calendario 2010** è ancora una volta dedicato a tutte le persone che operano volontariamente affinché l'Associazione vada sempre avanti, nonostante le molteplici difficoltà. Per tutti coloro che desiderano richiederlo possono farlo telefonando allo 06 44242033, inviando un fax di richiesta allo 06 44242033 oppure inviando una e-mail a info@aichroma.com. Il costo unitario è di euro 7,00 più spese postali. Il calendario può essere aggiunto ai vostri regali di Natale.



Il Consiglio Direttivo ed i volontari augurano agli associati e sostenitori un Sereno Natale ed un **Felice Anno Nuovo**.



AICH
Roma
Onlus

"Ci vuole molta leggerezza per non perdere l'equilibrio!"

ASSOCIAZIONE ITALIANA COREA DI HUNTINGTON ROMA ONLUS
Una associazione di volontariato che opera a livello nazionale a favore di individui e famiglie colpiti dalla malattia. È il punto di riferimento di circa 4000 persone tra cui pazienti, familiari a rischio e portatori della mutazione ancora non sintomatici, provenienti da tutte le regioni.

AICH-Roma ONLUS
Via Nomentana, 56 00161 Roma Italia
Tel./Fax: 3906.44242033
Sito web: www.aichroma.com
e-mail: info@aichroma.com

SE VUOI AIUTARCI: AICH-ROMA ONLUS
c/c postale n. 35453000
c/c bancario n. 10221899
IBAN - IT 23 T 03002 03220 000010221899
Unicredit Banca (Ag. Roma Nomentana)

Membri del Direttivo

Presidente Francesca Rosati
Tesoriere Edmondo Proietti
Consiglieri Lucia Angelica, Lillo Dominicis,
Gioia Jacopini, Paola Zinzi, Giancarlo Martufi
Responsabile attività AICH-Roma ONLUS
Wanda Danzi Bellocchio