



ULTIME NOTIZIE DAL FRONTE DELLA RICERCA

***Dott.ssa Marina Frontali e **Dott.ssa Gioia Jacopini**

Nonostante la Malattia di Huntington (MH) sia dovuta alla mutazione di un singolo gene, le vie che portano dal difetto genetico alla comparsa dei sintomi sono estremamente varie ed eterogenee. La huntingtina (htt) normale, prodotta dal gene IT15, interagisce con moltissime altre proteine con le quali viene a contatto all'interno della cellula, e il problema è capire quali, di tutte queste interazioni, vengano alterate dalla mutazione e conducano alla degenerazione delle cellule nervose che caratterizza la MH.

Nelle sperimentazioni fin qui condotte sono emersi alcuni effetti che la htt mutata sembra avere: da un alterato trasporto di materiali da un punto all'altro della cellula, all'intasamento dei meccanismi di scarico di proteine inutili o dannose, da un difettoso funzionamento di altri geni, all'alterazione delle comunicazioni con altre cellule, da una difettosa produzione di energia da parte della cellula, ad un alterata concentrazione di calcio. In una situazione così complessa non è chiaro quali rapporti esistano tra tutti questi diversi processi patologici e questo ha immediate conseguenze sulla ricerca di possibili terapie. Ad esempio la htt mutata potrebbe provocare un'alterazione principale dalla quale dipendono poi tutte le altre, e allora un singolo farmaco, che impedisse il danno principale, risolverebbe tutti i problemi. Oppure, ognuno dei danni provocati dalla htt mutata contribuisce alla malattia indipendentemente dagli altri? e allora ci vorrebbero tanti farmaci quanti sono i processi patologici. Oppure ancora, la htt provoca una serie di effetti indipendenti, ma alcuni di essi sono dannosi mentre altri sarebbero tentativi della cellula di arginare il danno, sarebbero cioè delle difese? Ad esempio, alcuni sostengono che gli aggregati proteici che si formano non sono dannosi, ma servono a rendere innocua la htt mutata. In questo caso alcuni dei farmaci che agiscono su questi effetti potrebbero essere inutili o addirittura dannosi.

Dunque questi sono sostanzialmente i problemi che assillano oggi la ricerca di una terapia per la MH. Ciononostante si va avanti e riportiamo qui di seguito alcune delle sperimentazioni cliniche che sono state tentate o che verranno tentate in un prossimo futuro



Una delle sperimentazioni terminate da poco è quella con il **DIMEBON**, o latrepirdina. È un farmaco registrato in Russia come antistaminico per il trattamento delle allergie e che, molto tempo dopo, si rivelò avere un effetto benefico nei modelli animali e cellulari di Malattia di Alzheimer. La sperimentazione sull'uomo ha messo in evidenza un miglioramento delle prestazioni mentali, comportamentali e nelle attività quotidiane nei pazienti con Alzheimer. Questo ha fatto sperare che si potessero migliorare le prestazioni mentali anche dei pazienti MH. Ma che cosa fa questo farmaco? Per comprenderlo bisogna sapere che tutte le comunicazioni tra un neurone e l'altro nel nostro cervello, comunicazioni che sono la base di tutte le nostre attività cerebrali, sono comunicazioni chimiche, si tratta cioè di diverse sostanze che fuoriescono da una cellula nel punto di contatto (sinapsi) con un'altra cellula e vanno a stimolare dei "sensori" (recettori) sulla parete di questa seconda cellula, che dunque riceve un messaggio che indirizzerà la sua attività. Nell'Alzheimer è noto da tempo che uno dei problemi è legato alla comunicazione mediante acetilcolina, la quale viene distrutta da una proteina che si chiama acetilcolinesterasi. Se impediamo l'azione di questa proteina si ottengono dei miglioramenti del quadro clinico dell'Alzheimer.

C'è anche un altro farmaco, la **MEMANTINA**, che agisce sulla comunicazione tramite il glutammato e che viene usata nell'Alzheimer per migliorare le prestazioni mentali, in quanto impedisce che l'eccesso di glutammato determini una stimolazione eccitotossica della cellula. I recettori del glutammato sono di due tipi: quelli che hanno un effetto protettivo della cellula e quelli che determinano un effetto eccitotossico nella cellula. Nella MH la comunicazione con il primo tipo di recettori, quelli "buoni" è normale, mentre i recettori del secondo tipo, quelli "cattivi" sono molti di più che nella condizione normale. Dalle ricerche

* Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare CNR, Roma

** Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione (ISTC/CNR), Roma Italia

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 18 - 2011 - n. 4

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. 064468314

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

è emerso che se usiamo la Memantina ad alte dosi blocchiamo tutti e due i tipi di recettori e abbiamo seri effetti collaterali, mentre se la usiamo a basse dosi possiamo bloccare solo i recettori “cattivi” che sono in eccesso. Nei modelli murini si è ottenuto effettivamente un miglioramento. Una sperimentazione con la Memantina a basse dosi inizierà a breve.

Anche un'altra delle speranze di terapia per la MH deriva dagli studi sull'Alzheimer e si chiama **PTB2** o Clioquinol. PTB2 riduce la concentrazione dei metalli zinco e rame (metalli che favoriscono la aggregazione di proteine) e questo ha degli effetti benefici. Provato su pazienti con Malattia di Alzheimer per 12 settimane ha mostrato di essere ben tollerato, di non avere effetti collaterali e, soprattutto, di migliorare alcune prestazioni cognitive dei malati. Per quanto riguarda la MH, si è visto che il rame facilita la aggregazione di htt mutata e che la somministrazione di PTB2 in modelli murini di MH ne attenua i danni. Anche se il meccanismo di azione di questo farmaco non è ancora ben precisato, inizierà a breve in Australia una sperimentazione clinica di PTB2 in pazienti MH.

Passiamo adesso ad un ulteriore farmaco, **ACR16** o Huntexil, che è ad un livello avanzato di sperimentazione. Questo farmaco ha a che fare con un altro neurotrasmettitore, la dopamina, estremamente importante e coinvolto in molte diverse attività cerebrali quali motivazione, piacere, memoria, apprendimento, e anche il controllo dei movimenti. La dopamina può avere effetti diversi a seconda dei recettori che colpisce: può stimolare una cellula, cioè eccitarne la attività, oppure può ridurne l'attività. Se la dopamina è poca si ha un rallentamento dei movimenti volontari e una rigidità muscolare: è esattamente quello che succede nella Malattia di Parkinson. Se la dopamina è troppa compaiono movimenti involontari che non vengono più inibiti. Nella MH sono presenti sia un eccesso che un difetto di dopamina per cui il quadro clinico presenta sia movimenti involontari sia un rallentamento di quelli volontari. La Xenazina o lo Zyprexa, oggi comunemente usati, agiscono riducendo la dopamina disponibile, con un effetto migliorativo sui movimenti involontari, ma talvolta peggiorativo su quelli volontari. L'ACR16, invece, ha una funzione stabilizzatrice della dopamina: cioè la aumenta dove è poca e la diminuisce dove è troppa, agendo quindi sui due fronti. In due studi il farmaco dato ai pazienti ha mostrato un effetto più piccolo di quanto ci si sarebbe aspettato. Tuttavia, mettendo insieme più studi, si è visto che il movimento globalmente migliorava. Adesso c'è uno studio nuovo che dovrebbe definitivamente confermare questo effetto.

Un altro farmaco, chiamato **JM6**, ha a che fare con la degradazione di un aminoacido chiamato triptofano dalla quale deriva una sostanza chiamata chinurenina, che ha un effetto protettivo sui neuroni. La chinurenina viene a sua volta degradata da una chinurenina monossigenasi (KMO) che la trasforma in acido chinolinico, una sostanza altamente tossica per i neuroni. Prima che si potessero fare modelli animali della MH attraverso il trasferimento del gene mutato nell'animale, si producevano modelli animali di MH iniettando acido chinolinico. Il ruolo della KMO nella MH è inoltre dimostrato dal fatto che se in un moscerino si aumenta la KMO si produce una malattia simile a quella che si ottiene trasferendo il gene mutato. Inoltre è stato anche visto che nei cervelli di pazienti MH la chinurenina (protettiva) è più bassa del normale, mentre l'acido chinolinico (dannoso) è più elevato. In modelli cellulari e animali della malattia è stato visto che se si disattiva la KMO con un farmaco chiamato JM6 i topi sopravvivono più a lungo di quelli non trattati, e hanno cellule neuronali più sane. Con JM6 è come se le cellule neuronali divenissero più resistenti all'azione tossica della htt mutata. La cosa sorprendente è che nei topi trattati il farmaco non arriva nel cervello, ma agisce facendo produrre dalle cellule del sangue una maggiore quantità di chinurenina che invece passa nel cervello e agisce positivamente. JM6 verrà provato a breve sui pazienti, ma la ricerca ha dato già un risultato importante mostrando che si può intervenire sulla malattia anche con farmaci che non passano la barriera ematoencefalica.

Finora abbiamo visto farmaci che agiscono su alcuni dei possibili effetti della htt mutata. Certo, se si potesse impedire che la htt mutata venisse prodotta si potrebbero risolvere a monte tutti i problemi in una volta sola! Ebbene, questa possibilità che sembrava lontanissima fino a non molto tempo fa sembra ora assai più realizzabile. Vediamo come.

Il silenziamento di un gene è un percorso che è stato variamente tentato. Per capirne il meccanismo bisogna ricordare che il gene responsabile della MH si chiama IT15, che ciascuno di noi ne possiede due copie e che coloro che ammalano hanno una copia sana e una mutata. IT15, come tutti i geni, è una lunga sequenza di sostanze chimiche indicate con le loro lettere iniziali (Timina, Citosina, Guanina, Adenina). La sequenza delle “lettere” chimiche nelle due copie del gene è identica o quasi, tranne che per il numero di CAG ripetute che nei malati supera la soglia di 35 ripetizioni. Bisogna inoltre ricordare che i geni sono fatti di DNA il quale è costituito da due filamenti lungo i quali si dispongono le “lettere” chimiche che abbiamo descritto. Uno dei due filamenti, il filamento di senso, contiene la sequenza di “lettere” che serve a fare la proteina, mentre l'altro filamento, il cosiddetto filamento antisenso, contiene una specie di copia speculare del primo. Il filamento di senso viene copiato (trascritto si dice in gergo) in una molecola che si chiama RNA, simile al DNA ma rigorosamente a singolo filamento. RNA si muove all'interno della cellula e entra in un meccanismo che è capace di trasformare (tradurre) la sequenza di lettere del RNA in una proteina.

* Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare CNR, Roma

** Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione (ISTC/CNR), Roma Italia

Ora se introduciamo nella cellula delle piccole molecole di DNA o RNA che hanno una sequenza di lettere complementare (cioè antisense) ad una contenuta nel RNA della htt, esse si legano al RNA corrispondente a formare un piccolo tratto di doppio filamento. Ma vi ricordate che abbiamo detto che RNA deve essere a singolo filamento? Dunque la cellula, appena si accorge di un RNA a doppio filamento, lo distrugge. Di conseguenza, la proteina non si forma.

Il problema più grosso posto da queste tecniche è che siccome il RNA del gene sano e di quello mutato sono quasi identici, tranne che per il numero di triplette CAG, si elimina sia la htt mutata che quella normale. A questo punto ci si è chiesti: è possibile vivere senza la htt normale? Se no, di quanto la possiamo ridurre senza provocare problemi? A queste domande oggi non sappiamo rispondere. Si è pensato allora di seguire un'altra strada.

In realtà, le due copie di un gene sono identiche al 99%, ma nella sequenza di "lettere" chimiche che lo compongono ci possono essere piccole variazioni (SNP o Single Nucleotide Polymorphism). Queste piccole differenze, nella maggior parte dei casi, non hanno alcun effetto. Ci possono servire tuttavia per differenziare la copia del gene sano da quella del gene mutato.

Sfruttando queste piccole differenze, nel laboratorio del Prof. Hayden in Canada si è cominciato a studiare come costruire delle piccole molecole antisense (ASO) che colpiscano solo la htt mutata, lasciando intatta quella normale. Sono partiti da 91 SNPs, cioè siti in cui esistono "lettere" variabili nel gene IT15, e ne hanno selezionati 50 che sono risultati utili per differenziare il gene mutato da quello normale. A questo punto sono stati costruiti gli antisense per questi 50 SNPs e la loro efficacia nel sopprimere la htt mutata è stata testata. Ne sono risultati 19 ASO effettivamente capaci di sopprimere la produzione di Htt mutata. Dai calcoli fatti basterebbero 3 di questi antisense per trattare l'85% dei pazienti MH nella popolazione caucasica.

Rimangono tuttavia numerosi problemi da risolvere per utilizzare questa tecnica. Innanzitutto, come far arrivare gli ASO alle cellule del cervello? Qual'è la quantità minima di htt mutata che è necessario sopprimere per avere un effetto terapeutico? In un esperimento nel quale sono stati introdotti mediante una sorta di puntura lombare degli antisense in una scimmia la percentuale di soppressione di Htt mutata che si ottiene in varie aree del cervello è differenziata. Nel nucleo caudato, che è la struttura che ci interessa, si raggiunge relativamente poca soppressione, solo il 20%. Sarà sufficiente per una eventuale terapia? In secondo luogo, ogni quanto andrà ripetuto il trattamento, considerando che i frammenti di DNA che vengono introdotti non durano a lungo dato che vengono utilizzati per distruggere la htt? Nei modelli animali ci vogliono circa 4 mesi perché la htt mutata ritorni agli stessi livelli di prima del trattamento. Ma il cervello umano è più grande e la quantità di proteina da sopprimere maggiore.

Ulteriori problemi da risolvere riguardano anche la sicurezza che non ci siano effetti dannosi del trattamento e cosa fare per quei pazienti per i quali gli ASO attualmente disponibili non sono utili perché hanno "lettere" variabili diverse.

Tuttavia, il problema maggiore nella sperimentazione sui pazienti umani è quando iniziare la terapia per massimizzare l'effetto del trattamento da un lato e avere un riscontro oggettivo dei benefici apportati dall'altro. Intervenire all'inizio della malattia permetterebbe di poter facilmente valutare l'effetto del trattamento in termini di progressione dei sintomi per capire se è rallentata o fermata. D'altra parte, però, quando i sintomi cominciano a comparire il danno è già presente e dunque l'effetto potrà essere solo parziale. L'ideale sarebbe iniziare prima della comparsa dei sintomi, quando il danno o non si è ancora verificato o è in fase del tutto iniziale. Ma come si fa a valutare se il farmaco ha avuto effetto se non possiamo valutare a che velocità progrediscono i sintomi?

Per cercare di capire se ci sia una qualche misura che possa servirci per valutare il progredire di un eventuale fase presintomatica del danno, è stato fatto un gigantesco studio denominato TRACK-HD durato 3 anni. Durante questo periodo sono stati sottoposti a controlli periodici sia soggetti in fase precoce della malattia, sia soggetti in fase presintomatica, sia soggetti non a rischio. Tra tutte le dozzine di misure eseguite in questo studio è risultato che il volume del nucleo caudato, che è la parte del cervello specificamente colpita nella malattia, va progressivamente riducendosi anche molti anni prima che la malattia inizi. In realtà, anche chi non ha la malattia presenta nel corso degli anni un progressivo restringimento del volume striatale ma nei malati il restringimento è molto più rapido, e la velocità è legata al numero di triplette. La misura del volume striatale è dunque quella che consente di poter iniziare la sperimentazione anche in persone che non hanno ancora la malattia, dunque in fasi molto iniziali del danno, e di riuscire ugualmente a monitorare l'effetto di un trattamento.

Per concludere, quello che ci fa ben sperare sulle prospettive aperte dall'uso degli ASO è che questa tecnica è già in sperimentazione su pazienti affetti da un'altra malattia genetica, la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Nel 95% dei casi la SLA è una malattia non genetica, mentre nel 5% è una malattia dovuta alla alterazione di un gene, il più frequentemente colpito è il gene chiamato SOD1. La ISIS Pharmaceutical ha trovato degli ASO per la cura dei casi di SLA da mutazioni di SOD1 la cui sperimentazione sull'uomo è già iniziata. Frank Bennett della ISIS prevede che la sperimentazione sull'uomo degli ASO per MH avverrà tra un paio d'anni.

E questa è davvero una notizia di grande speranza!

CONGRESSO MONDIALE SULLA MH DEL 2011: UNA RETROSPETTIVA

HDBuzz torna a considerare i punti culminanti del congresso mondiale MH 2011 a Melbourne

*Dott. Jeff Carroll

**Traduzione Dott.ssa Gioia Jacopini



Melbourne

due messaggi più importanti del recente congresso sulla MH che si è tenuto a Melbourne sono: l'esistenza di una comunità Huntington a livello mondiale, più unita e in crescita, e la sensazione che siamo pronti per una nuova era di sperimentazioni cliniche. Ora che la polvere si è depositata, HDBuzz prova a riflettere sui più importanti argomenti emersi al congresso.

Infrangere le barriere

I delegati hanno ricevuto un autentico benvenuto a Melbourne. Tramite il nostro servizio Oz Buzz vi abbiamo messo a disposizione il congresso mondiale Huntington 2011 nel momento stesso in cui si svolgeva. Ora è tempo di guardare indietro e ritenere l'essenziale dei temi e degli annunci che lì sono emersi.

Il congresso si è tenuto a Melbourne, Australia, dall'11 al 14 di Settembre. Il congresso mondiale è il maggior incontro periodico di ricercatori, medici, familiari MH, amici e caregivers.

Il congresso 2011 ha infranto parecchie barriere. È stato il primo, nel corso di 20 anni, che si è tenuto fuori d'Europa e d'America. I delegati che hanno partecipato provenivano da un numero di paesi senza precedenti. Ed è anche stato il congresso più aperto di tutti, con le

discussioni e le relazioni scientifiche rese accessibili in tutto il mondo via Twitter e i video online attraverso Oz Buzz.

Sperimentazioni cliniche: portarle avanti

Misurazioni accurate della malattia, definite biomarcatori, sono essenziali per valutare i nuovi farmaci nelle sperimentazioni cliniche. Nella discussione sui biomarcatori una nota nuova di ottimismo è stata introdotta quando diversi affermati ricercatori ci hanno detto che le ricerche internazionali hanno fornito le misurazioni di cui abbiamo bisogno per le sperimentazioni cliniche nelle fasi precoci di malattia.

Sarah Tabrizi, aprendo il congresso con un elenco di sei approcci a possibili trattamenti da avviare nei prossimi due anni, e una quantità ancora più ampia di obiettivi in corso d'opera nel laboratorio, ha presentato ufficialmente la "batteria TRACK-HD", cioè una selezione di misure per sperimentazioni all'inizio di malattia, e anche il "TrackOn-HD", un nuovo studio dei cambiamenti del cervello prima dell'esordio dei sintomi di MH. Il messaggio di Sarah Tabrizi "Yes we can!" è echeggiato durante tutto il congresso.

Elizabeth Aylward e Rachel Scahill hanno riferito il successo ottenuto nello sviluppare dalle Risonanze Magnetiche cerebrali misure che possono predire e seguire i sintomi grazie agli studi TRACK-HD e PREDICT-HD.

Il prossimo ostacolo sarà provare nuovi trattamenti in persone con la mutazione ma senza sintomi. **Joaquim Ferreira** dell'EHDN ha evidenziato le sfide da affrontare ma si è detto ottimista che esse saranno vinte quando i farmaci saranno pronti per essere sperimentati. Addentrandosi nell'esplorazione di queste sfide, **Nellie Georgiou-Karistianis** ha riferito che Risonanze Magnetiche funzionali possono identificare cambiamenti nell'attività cerebrale anzitempo – il che potrebbe essere meglio che non stare ad aspettare che il cervello perda progressivamente il suo volume.

* Autore

** Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione (ISTC/CNR), Roma Italia

E a proposito dei farmaci?

Robert Pacifici del CHDI, il maggior finanziatore e guida della ricerca MH, ha parlato di una nuova era nelle sperimentazioni cliniche sulla malattia, con “un numero impressionante di cose che avanzano avendo in mente sperimentazioni cliniche specificamente disegnate sulla MH”. Successivamente, rispondendo alle domande dei membri della comunità internazionale Huntington, Pacifici ha descritto il percorso del lavoro per scoprire una cura, dalla ricerca a cielo aperto all’indirizzare i farmaci dentro sperimentazioni cliniche “Ogni giorno facciamo almeno dodici volte centro su obiettivi che orientiamo verso la clinica”.

Molte relazioni hanno evidenziato il gran numero di approcci al trattamento che sono prossimi ad avviare sperimentazioni umane. Lo studio di un nuovo possibile trattamento è stato annunciato al congresso. Il PBT2, sviluppato da Prana Biotech, è indirizzato ad interrompere le interazioni fra la proteina huntingtina mutata e metalli come il rame. Questo può impedire che la proteina si aggregi con se stessa rendendola perciò meno pericolosa. PBT2 ha mostrato di avere un certo effetto nella Malattia di Alzheimer e lavori preliminari su modelli murini di MH sono stati incoraggianti. Maggiori dettagli sulla sperimentazione saranno presto resi noti ma potete già leggerli su HDBuzz.net

Infine, Bernard Landwehrmeyer dell’EHDN ha ripercorso lo studio Horizon del Dimebon come occasione per riflettere sulle difficoltà che si incontrano nella MH (<http://hdbuzz.net/26>). Sebbene il farmaco non abbia funzionato per la malattia, la sperimentazione non dovrebbe essere considerata un fallimento: ha svolto l’utile compito di affrontare le domande cui si proponeva di rispondere e l’arruolamento dei pazienti allo studio così come la sua conduzione sono stati esemplari. Tutto ciò rappresenta buone notizie per gli studi a venire.

Sfida i tuoi presupposti

Un tema scientifico presentato al congresso è stato il mettere in discussione i nostri presupposti, costantemente.

Persino per le persone con la stessa espansione CAG, i sintomi della malattia possono comparire in un ampio ventaglio di età. **Jim Gusella** studia quali fattori influenzino l’età d’esordio dei sintomi. Con suo stupore, Gusella ha scoperto che i modelli statistici usati precedentemente dai ricercatori possono essere imperfetti. Dopo aver corretto l’errore, Gusella ha scoperto che molti geni ritenuti modificatori dell’età di insorgenza della malattia in realtà non lo sono, compresi alcuni geni indicati dal suo stesso gruppo!

Questo può suonare come un contrattempo, ma in tutto il mondo sono in corso degli studi per scoprire i geni modificatori. Le nuove e solide tecniche di analisi che Gusella ha sviluppato ci aiuteranno a trovare i veri geni modificatori attraverso gli studi in corso – questo è il lavoro scientifico ed è così che si suppone debba essere.

Sebbene la MH sia chiaramente una malattia che colpisce il cervello, **Maria Björqvist** ci ha esortato a studiarne gli effetti al di fuori del cervello. Ci ha ricordato che alla fin fine molti pazienti MH muoiono di cose come il mal di cuore, forse in misura maggiore di quanto ci si aspetterebbe in assenza di MH. Le ricerche della stessa Björqvist hanno dimostrato che i topi con la MH hanno problemi nel tratto digestivo, cosa che potrebbe contribuire ai sintomi.

L’importanza di pensare al di fuori della scatola del cervello è stata evidenziata in un modo sensazionale da **Paul Muchowski**. Egli ha creato un farmaco che neppure arriva al cervello ma che ha effetti benefici nel topo con la MH. Muchowski studia i legami tra il sistema immunitario – la difesa naturale del nostro corpo contro le malattie - e il cervello. Il cervello è in prevalenza fuori della portata del sistema immunitario perché la “barriera ematoencefalica”

limita accuratamente quali cellule e sostanze chimiche possono entrare nel cervello.

Il congresso ha riunito insieme ricercatori dai luoghi più lontani che mai, tutti con l’obiettivo condiviso di creare una cura efficace per la MH. Muchowski ha creato un farmaco, JM6, che blocca un enzima chiamato KMO nei globuli bianchi del sangue, riducendo così in modo indiretto la produzione di una sostanza chimica che danneggia il cervello. JM6 ha prolungato la vita sia del topo con la Malattia di Alzheimer che con la MH, dando sostegno all’idea che trattamenti che agiscono fuori del cervello possano contribuire a proteggerlo.

Nel frattempo, Muchowski si è anche occupato delle proteine di segnalazione “CB2”, che sono state trovate sulle cellule immunitarie. Quando gli veniva somministrato un farmaco attivatore delle CB2, il topo MH

viveva straordinariamente di più del solito. La ricerca di Muchowski sulle CB2 non è stata ancora pubblicata su una rivista peer-reviewed ma attendiamo con ansia di leggere questi studi.

Il mondo è un unico grande laboratorio

La MH non è limitata ad una popolazione o ad un paese: studi mondiali hanno mostrato che nessun gruppo è risparmiato. Questo suggerisce che la gran parte dei pazienti si trovi al di fuori del mondo tradizionale della ricerca e delle associazioni di volontariato, largamente incentrati in Nord America ed Europa Occidentale.

Raggiungere queste comunità esterne è stato un tema del congresso. Adesso c'è una nuova rete MH di ricercatori, clinici e famiglie La **Red Latino-Americana de Huntington** nell'America Latina (RLAH) ha lo scopo di collegare la comunità MH dell'America Latina per contribuire a sviluppare dei trattamenti.

Sono un mezzo

Gli studi osservazionali di pazienti MH sono un mezzo indispensabile di ricerca. Questi studi consistono nell'osservare i portatori di mutazione e i pazienti nel corso degli anni per capire quali cambiamenti vengono causati dalla mutazione. Questo, a sua volta, aiuta i ricercatori a progettare sperimentazioni cliniche, ciascuna delle quali avrà bisogno di centinaia di volontari se vogliamo riuscire a sviluppare un trattamento.

Enroll-HD è un nuovo studio osservazionale mondiale che ha lo scopo di unificare gli enormi studi REGISTRY e COHORT che sono in corso dando, al tempo stesso, il benvenuto ai nuovi partecipanti dall'America Latina, Singapore, Sud Africa e Sud Corea. Enroll-HD sarà il più grande studio sulla MH mai tentato e preparerà la strada alla prossima generazione di sperimentazioni cliniche sulla MH.

Una nuova era delle comunicazioni

La Malattia di Huntington si nutre di silenzio e stigmatizzazioni. Perciò l'onestà e la comunicazione sono armi potenti nella lotta contro la malattia.

HDBuzz lanciato 8 mesi fa ed Ed Wild, capo editore insieme a Jeff Carroll, hanno dato al congresso il contributo del successo di HDBuzz con i suoi oltre 50.000 visitatori al mese, il sostegno di undici Associazioni Huntington nazionali e regionali, e le traduzioni in nove lingue.

Il servizio **Oz Buzz** ha tradotto ogni giorno le novità della scienza in un linguaggio semplice mentre le interviste in diretta con i più eminenti scienziati hanno avvicinato più che mai la ricerca alle famiglie. Gli interventi su Twitter, i video e i riassunti delle relazioni possono essere reperiti online a hdbuzz.net

Matt Ellison ha annunciato un enorme passo avanti nelle comunicazioni, l'imminente lancio di HDYO, la **Huntington's Disease Youth Organization**. In arrivo nel Gennaio 2012, HDYO fornirà informazioni e sostegno ai giovani (bambini, adolescenti e giovani adulti) di tutto il mondo sui quali grava la MH. I contenuti di HDYO saranno anch'essi multilingue. Per ricevere una mail di notifica dell'avvenuto lancio di HDYO firmate presso hdyo.org.

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

RIASSUMENDO

Noi speriamo che Oz Buzz ti abbia portato più vicino al congresso. Una grande quantità di informazione nell'ambito delle ricerche ci è stata presentata e noi stiamo già lavorando su numerosi articoli di HDBuzz per fornire più dettagli sugli argomenti che abbiamo fin qui solo sfiorato.

Gli effetti di un congresso come quello mondiale sono ancor più forti, grazie alla spinta che viene dalle nuove idee e dalle collaborazioni scientifiche mondiali nel comune sforzo di trovare una cura per la Malattia di Huntington.

LA “ZONA GRIGIA” GENETICA DELLA MALATTIA DI HUNTINGTON: CHE COSA SIGNIFICA?

Finalmente spiegati gli alleli intermedi e a penetranza ridotta - la “zona grigia” genetica della Malattia di Huntington

*Dott. Nayana Lahiri

**Tradotto dal Dott. Claudio Catalli

A grande richiesta, un articolo speciale sul tema degli “alleli intermedi” e a “penetranza ridotta” – la “zona grigia” genetica che compare spesso nelle discussioni sui test genetici per la Malattia di Huntington (MH) e che genera confusione.



Piccolo, medio o grande? I risultati del test genetico per MH nella fascia di “intermedio” o “a penetranza ridotta” possono generare confusione. Sottoporsi ad un test genetico per la Malattia di Huntington è un’esperienza estremamente stressante. L’unica cosa che si desidera ascoltare, quando si ritira il risultato, è se la MH si manifesterà o no. La maggior parte delle persone ottiene effettivamente una risposta chiara a questa domanda mentre, per una piccola minoranza, la risposta non è così semplice perché riceve un risultato che si colloca nella “zona grigia”, anche conosciuta come “allele a ridotta penetranza” o “allele intermedio”. Il significato di questi risultati può essere fonte di confusione, ma ci auguriamo che questo articolo vi aiuterà a vedere le cose con chiarezza.

Le basi genetiche

I geni sono costituiti da materiale genetico chiamato DNA. Il DNA è il codice alla base di tutta la vita ed è costituito da una combinazione di 4 “lettere” — A, C, G e T. Scientificamente, queste lettere genetiche sono chiamate “basi nucleotidiche”.

Il gene della MH costituisce il codice per la proteina huntingtina, e ciascuno di noi possiede due copie del gene — ereditate una da ciascuno dei genitori. La mutazione genetica che causa la MH è data dall’allungamento di una sequenza di nucleotidi CAG ripetuti all’interno del gene MH.

Gli scienziati amano i tecnicismi, ed a volte utilizzano il termine “allele” al posto di “gene”, ma sostanzialmente questi termini indicano la stessa cosa.

Il numero di ripetizioni CAG nel gene della MH determina se un individuo svilupperà la malattia durante la propria vita. Come abbiamo detto, ogni persona possiede due copie del gene della MH — una dal padre e una dalla madre. Il test per la MH consiste nel misurare il numero di ripetizioni CAG in entrambi i geni MH di un individuo, usando il DNA estratto da un campione di sangue. Il numero di ripetizioni CAG nel gene MH può variare da meno di 10 a oltre 120. Il numero medio di ripetizioni CAG è di circa 17. La MH è una malattia “dominante”, e ciò significa che se un individuo ha uno solo dei due geni della MH con un numero di ripetizioni CAG più grande del normale questo è sufficiente a far sviluppare la malattia.

Due fatti sono molto chiari:

Se in una persona entrambe le copie del gene della MH contengono **26** o meno ripetizioni, **non** svilupperà la MH, **né lo farà alcuno dei suoi figli**.

e

Se in una persona una copia del gene della MH ha **40 o più ripetizioni** la MH **si svilupperà** durante la sua vita, e ciascuno dei suoi figli avrà un rischio del 50% di ereditare il gene espanso della MH.

Un gene della MH con 40 o più ripetizioni è detto gene a penetranza completa. Ciò significa che la persona sicuramente svilupperà la MH nella sua vita, a meno che non muoia prematuramente per un'altra causa.

LA "ZONA GRIGIA"

Il significato clinico dei risultati si complica quando il gene della MH ha un numero di ripetizioni tra 27 e 39 CAG — spesso descritto come la 'zona grigia'.

Le persone con un gene della MH contenente tra 36 e 39 ripetizioni sono nello spettro della "penetranza ridotta". Alcuni individui in questa fascia svilupperanno i sintomi della malattia, mentre altri non lo faranno.

Purtroppo, è impossibile prevedere quali persone con un gene a penetranza ridotta svilupperanno la malattia e quali no. Se i sintomi si manifestano, tendono ad esordire tardi nella vita e sono generalmente meno gravi.

I figli di un individuo con un gene della MH nella fascia della "penetranza ridotta" hanno tutti il 50% di rischio di ereditare un gene con "ridotta" o "completa" penetranza.

Gli "**Alleli intermedi**" invece, hanno ripetizioni comprese tra 27 e 35 CAG. **Le persone con un allele intermedio non svilupperanno la MH, ma esiste un rischio che si sviluppi la MH nei loro figli.**

E LE GENERAZIONI SUCCESSIVE?

Il numero di ripetizioni CAG nel gene della MH può essere instabile quando il gene viene trasmesso alla generazione successiva. Ciò significa che il numero di ripetizioni CAG può aumentare o diminuire quando il gene è trasmesso da genitore a figlio.

Non sappiamo con precisione perché il gene della MH sia instabile, ma pensiamo che abbia a che fare con quanto accuratamente il DNA viene copiato da parte delle cellule. Se vi è stato chiesto di digitare "CAG" 50 volte, potreste accorgervi che in realtà abbiate finito per scrivere casualmente un paio di "CAG" in più o un paio in meno. Anche l'apparato che nelle cellule copia il DNA commette degli errori quando deve copiare lunghe sequenze di DNA che si ripetono.

Le variazioni nella lunghezza delle ripetizioni sono chiamate "espansioni" quando alla generazione successiva vengono passate più ripetizioni CAG, e "contrazioni" quando alla generazione successiva vengono passate un minor numero di ripetizioni CAG.

L'instabilità del gene della MH crea problemi quando si tratta di prevedere cosa accadrà alla generazione successiva. Sebbene le persone con alleli intermedi (27-35 ripetizioni) non manifesteranno mai i sintomi della MH, le ripetizioni ereditate dai loro figli potrebbero essere in numero maggiore rispetto alle proprie. I loro figli sono a rischio di ereditare un gene a penetranza ridotta o a penetranza completa.

Allo stesso modo, qualcuno con un gene a penetranza ridotta (36-39 ripetizioni) può trasmettere un gene a penetranza completa al figlio se il gene si espande.

Alcuni fattori possono influenzare l'espansione quando si verifica. Il primo è la lunghezza iniziale delle ripetizioni CAG. Le ripetizioni normali uguali o inferiori a 26 sono stabili, e non cambiano quando vengono trasmesse. Ma i geni a penetranza completa — quelli con lunghezze di ripetizione di 40 o più — hanno maggiori probabilità di espandersi nella generazione successiva.

Alleli intermedi e a penetranza ridotta sono generalmente più stabili rispetto ai geni a penetranza completa, ma possono comunque espandersi, dando luogo a un numero di ripetizioni aumentato nella generazione successiva.

Altri fattori che influenzano l'espansione delle ripetizioni CAG sono il sesso e l'età del genitore. I padri sono molto più soggetti, rispetto alle madri, a trasmettere un gene MH con un numero espanso di ripetizioni CAG. Tuttavia, **il sesso dei figli non fa alcuna differenza.**

* Autore

** Genetista Medico Università Tor Vergata Roma

Padri più anziani hanno maggior probabilità rispetto ai padri giovani di trasmettere una copia espansa. Ciò può accadere perché gli spermatozoi vengono prodotti durante tutto l'arco della vita di un uomo, consentendo più errori di copiatura del DNA man mano che l'uomo invecchia.

Attualmente, non è possibile stimare il rischio esatto di espansione delle ripetizioni CAG per le persone con alleli intermedi o a penetranza ridotta. Tuttavia, si stima che il rischio che le persone con alleli intermedi o a penetranza ridotta trasmettano un allele espanso ai propri figli sia piccolo.

L'IMPORTANZA DELLA STORIA FAMILIARE.

È possibile sviluppare la MH anche se non ci sono casi conosciuti di malati nella famiglia. Circa il 10% delle persone con MH non hanno una storia familiare.

A volte, è perché un genitore o un nonno è stato erroneamente diagnosticato con un'altra condizione, come la malattia di Parkinson, mentre in realtà erano affetti da MH. Ora che disponiamo di un test genetico affidabile, ciò non accade più spesso come una volta.

In altre famiglie, la MH appare per la prima volta perché un genitore che avrebbe sviluppato la MH è morto per un'altra causa prima di cominciare a manifestarne i sintomi, ma aveva già passato il gene ai propri figli.

Un altro modo in cui la MH può verificarsi in una famiglia senza storia precedente è quando si verifica una nuova mutazione genetica per la MH. Le nuove mutazioni provengono dagli alleli intermedi. Accadono quando un genitore con un allele intermedio (24-35 ripetizioni) passa un allele espanso nella zona MH. Nel corso della vita, il figlio o la figlia svilupperà la MH, ma il genitore con un allele intermedio rimarrà senza sintomi. Gli alleli intermedi vengono spesso identificati nei genitori i cui figli hanno una nuova mutazione MH.

Gli alleli intermedi non vengono trovati solo nelle famiglie in cui è stata identificata una nuova mutazione — possono anche riscontrarsi nelle famiglie già note per MH. Questo accade quando qualcuno con un allele intermedio, che non proviene da una famiglia con MH, fa figli con qualcuno che ha un allele a penetranza completa.

Se uno dei figli di tale coppia — una volta divenuto maggiorenne — decide di sottoporsi al test genetico per la MH, potrebbe scoprire che non ha ereditato il gene della MH dal genitore affetto da MH, ma che ha ereditato un allele intermedio dall'altro genitore. Le famiglie rimangono spesso sorprese quando scoprono che c'è un allele intermedio nel lato della famiglia non affetto da MH — ma, in realtà, questo è il modo più comune con cui vengono identificati gli alleli intermedi della MH.

Al momento non è possibile stimare il rischio esatto che qualcuno con un allele intermedio o a penetranza ridotta passi un allele espanso ai propri figli. Il rischio è piccolo, ma ulteriori ricerche in questo settore sono in corso.

Un piccolo numero di persone che si sottopongono al test per la MH avrà un risultato che rientra nella 'zona grigia' di alleli intermedi e di penetranza ridotta.

Quelli con un allele intermedio (27-35 ripetizioni CAG) non svilupperanno la MH. I loro figli hanno un basso rischio di ereditare un gene con un numero di ripetizioni CAG aumentato, sia esso nella fascia di penetranza ridotta o completa.

Quelli con un allele a penetranza ridotta (36-39) possono o no sviluppare la MH nel corso della vita. I loro figli hanno un rischio del 50% di ereditare un gene della MH, con penetranza sia ridotta che completa.

Gli alleli intermedi e a penetranza ridotta implicano che i risultati dei test predittivi non sono sempre o bianco o nero. I ricercatori stanno lavorando per conoscere meglio questi geni della 'zona grigia', così da essere maggiormente in grado di preparare le persone per il test e spiegare i risultati ai pazienti e alle loro famiglie.

Notizie fornite da HDBuzz <http://hdbuzz.net/27>

RINGRAZIAMENTI

HDBuzz ringrazia Alicia Semaka per la sua consulenza come esperto sul rischio di allele intermedio. Alicia è consulente genetico presso il Centre for Molecular Medicine and Therapeutics, University of British Columbia, e studia il rischio genetico nella MH.

BARI: UN SERVIZIO A DISPOSIZIONE DELLE FAMIGLIE E DEI PAZIENTI CON MH

***Dott.ssa Claudia Serpino**

Dagli anni '70 la Clinica Neurologica dell'Università di Bari vanta un ambulatorio dedicato esclusivamente alla ricerca, la diagnosi e la terapia della Malattia di Huntington (MH). Dal 1981 la responsabile è la professoressa Marina de Tommaso che ha raccolto intorno a sé un team composto da 2 neurologi (la dottoressa Claudia Serpino e il dottor Vittorio Sciruicchio) e da una neuropsicologa (la dottoressa Claudia Cormio). Il team così composto ogni martedì pomeriggio dedica il proprio tempo ai pazienti affetti e ai loro familiari.

Ne faccio parte dal 2005, e da allora è cambiato poco dal punto di vista delle terapie sintomatiche, nulla sul versante della terapia genica, ma molto in termini di assistenza ai pazienti e ai familiari.

Il riconoscimento da parte della Regione Puglia della Malattia di Huntington come malattia rara ha significato sgravi economici per i nostri assistiti e soprattutto la possibilità del ricovero in regime di Day Hospital (DH) per tutti coloro che vogliono sottoporsi al test genetico predittivo. Durante il DH il paziente accede al counseling genetico e, in un secondo accesso, ad un esame di Risonanza Magnetica.

Lo specialista che si occupa di questa malattia sa che, oltre che nel curare il paziente, gran parte del suo lavoro consiste nel sostenere psicologicamente il caregiver e la famiglia tutta. Perché la MH è una malattia familiare.

Il coniuge di solito sopporta lo stress dell'accudimento e, soprattutto, guarda ogni giorno angosciato i figli, cercando in essi qualche segno premonitore.

La possibilità del test predittivo per i maggiorenni a rischio permette ai portatori di un gene che si esprimerà in una malattia, di effettuare scelte riproduttive sulla base delle informazioni il più possibile esaurienti, al fine di assicurare loro pari opportunità al momento di tali scelte. Inoltre, contribuisce ad alleviare ansie di famiglie o comunità, di fronte alla prospettiva di essere affette da gravi malattie genetiche.⁽¹⁾

Dal 2008 abbiamo registrato 52 ricoveri in DH. Ogni paziente ha la sua storia, costituisce un caso unico, ma a tutti indistintamente viene assicurata la totale privacy, la certezza che la comunicazione del risultato verrà solo dopo un percorso neuropsicologico; soprattutto viene tutelato il diritto dell'individuo a sapere e anche a non sapere.

In questa sede non è possibile discutere dello spinoso problema della comunicazione del risultato al partner (che ora è ancora a discrezione del probando) o dell'attuale discussione sui test genetici pre impianto. (a tale proposito è interessante il lavoro del working group dedicato al test genetico che si può reperire sul sito www.euro-hd.net).⁽²⁾

La nostra esperienza, in questi 3 anni, è assolutamente positiva. Il test predittivo viene sempre da noi posto come una possibilità in più che la famiglia ha ora a disposizione, e fa parte di tutta una serie di servizi (la consulenza psicologica per pazienti e parenti, la consulenza fisiatrica, lo sportello per la modulistica) cui questi malati hanno pieno diritto ad accedere.

Noi ci mettiamo la dedizione e l'entusiasmo per la ricerca.

⁽¹⁾ governo italiano orientamenti bioetici per i test genetici sintesi e raccomandazioni 19 novembre 1999

⁽²⁾ guidelines for the molecular genetics predictive test in huntington's disease j med genet 1994;31:555-559



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, chiamando la sede dell'Associazione contattando la Sig.ra Wanda Danzi Bellocchio allo **06.44242033** oppure inviando una mail a: 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

CALENDARIO 2012

Il nostro "Calendario 2012" è in arrivo nelle vostre case; realizzato come sempre con le foto di coloro che operano concretamente per far vivere l'Associazione. I volti delle persone che offrono, come volontariato, un servizio agli ammalati ed ai loro familiari. Sono le stesse persone che l'Associazione può mettervi a disposizione quando avete bisogno di sentire una parola di conforto, o di avere una consulenza oppure una visita neurologica nel più assoluto rispetto della vostra privacy. Per questo motivo, ancora una volta, abbiamo deciso di utilizzare le loro foto perché in questo modo potete dare un volto ad una voce.

Il "Calendario 2012" si può richiedere telefonando allo 0644242033, oppure inviando un fax di richiesta allo 06.44242033 oppure con una e-mail a: wanda.danzi@aichroma.com

Il costo unitario è di euro 7,00 escluse le spese postali. Potrete aggiungere il calendario ai regali di Natale



L'Associazione Italiana Còrea di Huntington Roma ONLUS
augura a tutti un Sereno Natale ed un Sereno 2012!