



## IL CONGRESSO DELLA RETE EUROPEA HUNTINGTON (EHDN) A STOCCOLMA

**\*Prof.ssa Marina Frontali**

**A**gli inizi di settembre 2012 si è tenuto il congresso annuale dei centri che costituiscono la rete europea sulla Malattia di Huntington (EHDN) e come sempre è stata un'occasione preziosa per l'aggiornamento e la discussione degli ultimi risultati delle ricerche, non solo europee, sulla malattia. Erano infatti presenti numerosi scienziati provenienti dal Canada, USA, Giappone ed altri paesi. Sono stati toccati gli aspetti più svariati della malattia e del gene che ne è causa: dalla storia del gene della huntingina nel corso dell'evoluzione dagli organismi primitivi alla specie umana (magistralmente presentata dalla Prof. Elena Cattaneo e della quale è disponibile sul sito di aichroma.com la versione da lei presentata a Roma il 13 Ottobre nel corso del meeting promosso da AICH-Roma), alle modificazioni della frequenza dei malati in paesi e tempi diversi (presentata dal Prof. Hayden, Vancouver, Canada), da alcuni nuovi effetti nocivi della huntingina mutata, che possono costituire bersagli per nuovi farmaci, a potenziali terapie sul silenziamento del gene o sulla correzione della mutazione in cellule staminali indotte (di questi argomenti vedi resoconto più avanti).

Particolare attenzione è stata dedicata alla analisi dettagliata di tutti i possibili segnali (biomarcatori) utilizzabili per valutare l'effetto di una terapia nei pazienti in tempi più brevi e in modi più precisi di quanto si possa ottenere dall'osservazione del miglioramento dei sintomi. Ma la ricerca dei biomarcatori è utile soprattutto per le persone che ammaleranno in futuro che perché proprio in loro vanno sperimentate terapie che possano prevenire la malattia o ritardarne l'esordio. Per valutare l'effetto di queste terapie in tempi ragionevoli (cioè senza aspettare indefinitamente un eventuale inizio della malattia) è essenziale trovare nel sangue, nelle immagini della risonanza magnetica, o nelle prestazioni mentali piccole tracce di un cambiamento che col tempo porterà alla malattia. Il farmaco o il trattamento che fermerà la progressione di questi piccoli cambiamenti, sarà un buon candidato a rallentare o fermare la malattia. La Dr. Alexandra Durr e molti altri ricercatori hanno riferito dei successi ottenuti in questo tipo di ricerche e soprattutto in quelle effettuate nel progetto TRACK-HD che ha tenuto sotto osservazione per 3 anni centinaia di volontari con test genetico positivo, ma ancora sani.

Di grande interesse è stata anche la sezione dedicata a nuovi modelli animali della malattia da utilizzare per la ricerca in laboratorio. Infatti i più tradizionali modelli animali costituiti da mosche, topi e ratti che ammalano perché è stato loro trasferito il gene mutato della huntingina, hanno dimensioni cerebrali e uno sviluppo del sistema nervoso molto diverso da quello umano e dunque i risultati delle ricerche spesso non sono trasferibili ai pazienti. Le scimmie sono certamente gli animali più vicini alla specie umana, ma il costo di una



## La Malattia

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

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

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

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

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

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

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

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

## Ha realizzato:

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

## Ha inoltre in programma di:

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



# A.I.C.H.

ASSOCIAZIONE ITALIANA CÒREA DI HUNTINGTON ROMA ONLUS

Anno 19 - 2012 - n. 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*

Prof.ssa Marina Frontali - Tel. 0649934222-3

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

*Consulenza pneumologica*

Dott.ssa Laura Torrelli - Tel. 067136193

*Consulenza medicina legale*

Dott. Orazio Di Tommaso - Tel. 064451271

E-mail: dottorditommaso@libero.it

*Consulenza psicologica*

Dott.ssa Jacopini Gioia - Cell. 3391069090

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

E-mail: gioia.jacopini@aichroma.com

Dott.ssa Zinzi Paola - Tel. 0644252298

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

*Consulenza nutrizionale*

Prof. Giacinto Miggiano, Università Cattolica S. Cuore

Tel. 0630154176-30154635

*Gruppi di sostegno*

Sig.ra Lucia Angelica - Tel. 065115854

*Presidente*

Dott.ssa Francesca Rosati

E-mail: info@aichroma.com

*Vice Presidente*

Wanda Danzi Bellocchio

E-mail: wanda.danzi@aichroma.com

Tel. 0644242033 - Cell. 3355265409

Sito internet: [www.aichroma.com](http://www.aichroma.com)



sperimentazione sulle scimmie è spesso proibitivo ed esistono inoltre problemi etici. Un buon modello è invece quello della pecora, animale domestico e quindi facilmente allevabile, che ha una vita relativamente lunga rispetto a quella dei modelli tradizionali, e quindi ammalia, come nella specie umana, tardivamente, il che ha un duplice vantaggio: il primo, è che si possono avere facilmente un gran numero di animali da esperimento, perché prima di ammalare la pecora può riprodursi trasmettendo il gene mutato alla prole; il secondo vantaggio è la possibilità di sperimentare anche farmaci che mirino a ritardare o fermare la malattia, trattando gli animali prima che compaiano i sintomi. Le pecore inoltre hanno uno sviluppo del cervello che

è abbastanza simile a quello umano e dunque le ricerche effettuate hanno migliori probabilità di essere trasferite alla specie umana. Un'altra specie domestica che viene usata da qualche tempo come modello della MH sono i maiali nani tibetani che presentano caratteristiche analoghe a quelle delle pecore.

Con molto piacere segnalo, infine, che le ricerche sulla riabilitazione fisioterapica dei pazienti si vanno moltiplicando con risultati incoraggianti. È un campo nel quale l'AICH-Roma e la Nova Salus di Trasacco sono stati antesignani.

### **Terapie per ridurre la produzione di huntingtina mutata.**

Per raggiungere questo obiettivo vengono seguite varie strade. La prima è impedire che si formi la huntingtina mutata. Questo può essere fatto con una tecnica chiamata interferenza con RNA. Essa consiste nel distruggere la molecola RNA messaggero o mRNA, che porta l'informazione contenuta nel gene alle "officine" che traducono questa informazione in una proteina. La distruzione del RNA messaggero può essere ottenuta introducendo nella cellula dei frammenti di RNA o DNA che si legano specificamente al RNA messaggero della huntingtina distruggendolo e impedendo così che venga tradotto in proteina. Per ottenere questo risultato sono stati usati diversi tipi di frammenti perché alcuni di quelli utilizzati inizialmente sono risultati tossici per le cellule e sono stati quindi modificati per eliminare le tossicità. Tuttavia, un problema comune a tutte queste sperimentazioni è che ogni malato produce due tipi di RNA messaggero, uno con un numero normale di triplette CAG e uno con un numero aumentato. I due RNA, a parte il numero di triplette, sono quasi identici tra loro perciò se si distrugge il messaggero mutato si distrugge anche quello normale. Ci si è chiesti allora se sia possibile vivere senza la huntingtina normale e, in caso contrario, quanta se ne possa eliminare senza conseguenze dannose per il paziente. Il prof Davidson dell'Università di Lund (Svezia) ha riferito al Congresso le sue ricerche volte a rispondere a questa domanda. Inizialmente ha provato questa terapia in topi e ha dimostrato che si aveva un 65% di riduzione sia della huntingtina mutata che di quella normale. I topi Huntington che avevano questa riduzione mostravano una maggiore sopravvivenza e un miglioramento dei movimenti per almeno 4 mesi, apparentemente senza effetti negativi. Naturalmente, non è detto che quello che succede nel topo succeda anche nell'uomo. Per cercare di capire cosa succeda in organismi più evoluti del topo, si è sperimentato il trattamento in scimmie Rhesus che hanno un cervello più simile a quello degli umani. Utilizzando la stessa tecnica si è visto che le scimmie tollerano bene una riduzione del 45% della huntingtina normale. Gli stessi risultati sono stati ottenuti in un altro laboratorio nell'Università del Kentucky, dove le scimmie con huntingtina normale ridotta sono state studiate per 6 mesi, senza rilevare effetti negativi. Dunque sembra percorribile anche per gli umani una terapia basata sulla contemporanea riduzione della huntingtina sia normale che mutata. Nel contempo, il prof Kordasiewicz della Università della California San Diego, Usa, ha anche dimostrato che somministrando per 15 giorni dei frammenti, peraltro diversi da quelli usati da Davidson, attraverso una pompa, nel liquor di

topi affetti si poteva ottenere un miglioramento molto duraturo dei sintomi tanto nel caso che venisse ridotta la sola HTT mutata quanto nel caso che venisse ridotta anche quella normale.

Si sta comunque cercando di percorrere anche altre strade che portino alla riduzione della sola huntingtina mutata. Il gruppo di Hayden, ad esempio, ha trovato il modo di fare dei frammenti che riconoscono alcune caratteristiche comuni ai geni mutati e quindi tendono a silenziare solo questi.

Tali risultati sono molto incoraggianti anche se i nodi da sciogliere prima di tentare una sperimentazione sui pazienti umani sono ancora molti. Bisognerà continuare a lavorare non solo per capire se si possa vivere con una huntingtina normale ridotta per tempi più lunghi di quelli fin qui osservati in animali, ma anche per capire se i frammenti che vengono utilizzati siano specifici per il mRNA della huntingtina e non vadano, magari, a distruggere il mRNA di altri geni. Inoltre, le dimensioni del cervello umano sono molto maggiori di quelle della scimmia e ancor più di quelle dei topi usati finora per il trattamento con questi frammenti. In che modo si può capire nei pazienti umani quale dose sarà necessaria per avere una riduzione della huntingtina mutata e normale adeguata ad ottenere un miglioramento del quadro clinico senza avere effetti dannosi? Nei modelli animali si può facilmente accedere alle cellule del cervello per valutare gli effetti della dose utilizzata sulla riduzione della huntingtina mutata e di quella normale ma negli umani il problema non è di semplice soluzione. Sarà possibile avere una misura della riduzione attraverso l'analisi del liquor? Una misura indiretta si potrebbe avere valutando nei pazienti trattati il miglioramento del quadro clinico ed eventuali danni a lungo termine dovuti alla riduzione della huntingtina normale. Ma questo potrebbe non farci capire le reali cause di un eventuale mancato effetto terapeutico. Questi ed altri problemi dovranno trovare una soluzione nelle prossime sperimentazioni.

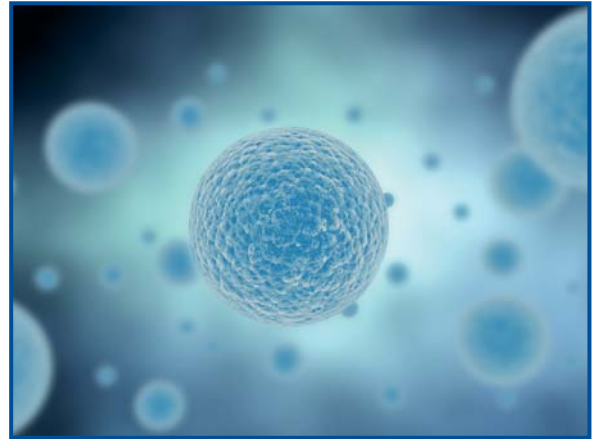
Un'altra strada molto interessante, ancora agli inizi, è la sperimentazione su un particolare tipo di cellule staminali dette iPS (induced pluripotent stem cell, cellule staminali pluripotenti indotte). Alcuni anni fa il giapponese Shinya Yamanaka e il britannico John Gurdon misero a punto uno straordinario sistema per ottenere cellule staminali da un semplice piccolo pezzo di pelle di un individuo adulto. Una scoperta che è valse loro il premio Nobel 2012 per la medicina. Si tratta in sostanza di prendere dei fibroblasti, cellule di cui è ricca la pelle, e di farli ritornare allo stato di cellule staminali pluripotenti, cioè in grado di dar luogo, in opportune condizioni, a diversi tipi di cellule, comprese le cellule nervose o neuroni. Un consorzio internazionale di ricercatori ha quindi utilizzato questa tecnica per ottenere da biopsie cutanee di pazienti con MH le stesse cellule nervose del corpo striato che vengono preferenzialmente colpite dalla malattia. Le cellule così ottenute, avendo tutte le caratteristiche delle cellule presenti nel cervello dei malati, hanno enormi vantaggi rispetto alle cellule finora usate nelle sperimentazioni, perché il gene mutato è proprio quello dei pazienti così come è uguale il contesto genetico nel quale il gene opera. Si aprono in tal modo enormi opportunità di studio della malattia e soprattutto straordinarie possibilità di valutare l'effetto di farmaci e altri trattamenti. La dottoressa Ellerbi ha riportato al congresso i risultati di una sperimentazione che, utilizzando cellule iPS di pazienti, ha ottenuto una riduzione del numero di triplette CAG, riportandolo ad un valore normale. Le cellule sono state poi riprogrammate per divenire cellule nervose striatali che a questo punto non mostravano più tutte le anomalie delle cellule con triplette aumentate e potevano dunque essere considerate cellule normali. Potranno queste cellule, nelle quali è stata corretta la mutazione, essere utilizzate per rimpiazzare nei pazienti le cellule nervose alterate? Per iniziare a rispondere a questa domanda si procederà, prima di tutto, con l'impiantare queste cellule corrette in modelli animali della Malattia di Huntington per vedere se si possano ottenere miglioramenti del quadro clinico e se non vi siano danni collaterali. Se questa strada dovesse rivelarsi utile, i vantaggi rispetto all'uso terapeutico di cellule staminali fetali, che viene attualmente sperimentato in pazienti con MH, sarebbero



cospicui perché si tratterebbe di immettere nei pazienti le loro stesse cellule, seppur corrette, invece che cellule con diverso contesto genetico che possono risvegliare una risposta immunitaria di rigetto.

## **Nuove funzioni della huntingtina normale e mutata: possibili bersagli per future terapie?**

**I trasporti della huntingtina.** Il gruppo del prof Frederic Saudou a Parigi ha studiato in dettaglio alcune funzioni della huntingtina normale, relativamente poco note in passato, che vengono alterate quando il numero di triplette CAG è aumentato oltre la soglia. Si sapeva da tempo che uno dei compiti della HTT normale è quello di contribuire al trasporto di sostanze e piccoli organelli da un punto all'altro della cellula nervosa, trasporto che si svolge lungo microscopici tubicini (microtubuli). Le sostanze da trasportare vengono racchiuse in piccole bolle, dette vescicole, che vengono fatte scorrere nei microtubuli. Si sapeva anche che la huntingtina contribuiva a formare, insieme ad altre proteine, una specie di "automobile" per agganciare le vescicole a trascinarle lungo i tubuli. Ora il gruppo di Saudou ha dimostrato che HTT è essenziale anche per il trasporto di una sostanza che regola la formazione delle ciglia presenti sulla superficie delle cavità cerebrali nelle quali scorre il liquor. La circolazione di



*Gene mutato*

questo liquido svolge alcune funzioni essenziali trasportando sostanze nutritive e neurotrasmettitori per le cellule cerebrali, rimuovendo rifiuti e promuovendo la migrazione di cellule nervose. Queste ciglia fluttuando e muovendosi in modo sincronico provvedono alla circolazione del liquor in queste cavità cerebrali. In modelli animali della malattia e anche in pazienti umani si è visto che l'espansione del numero di triplette della huntingtina determina una crescita abnorme e disordinata di queste ciglia che si muovono a questo punto in modo non più sincronico, creando delle difficoltà al fluire del liquor. Questo può creare vari danni, riducendo lo smaltimento di sostanze tossiche e potenzialmente contribuendo a ridurre la sopravvivenza delle cellule cerebrali. E questa non è la sola novità ottenuta da questo gruppo.

È stata anche dimostrata un'altra funzione della huntingtina. Il trasporto di vescicole e organelli lungo i microtubuli richiede una cospicua dose di energia. Questa non viene fornita dalle normali fonti di energia della cellula, cioè i mitocondri, bensì da una molecola dal nome complicato, gliceraldeide-fosfato-deidrogenasi o GAPDH, che si va a piazzare sulla vescicola da trasportare. Ora il gruppo francese ha dimostrato che è la huntingtina a richiamare la GAPDH sulla parete della vescicola. Dunque, la espansione delle triplette danneggia il traffico di vescicole all'interno della cellula sia rendendo meno efficiente il macchinario proteico che deve effettuare il trasporto sia privandolo della energia necessaria a muoversi.

**L'azione tossica del RNA si aggiunge a quella della huntingtina mutata.** La MH è una delle tante malattie dovute ad espansione di triplette ripetute. Ve ne sono molte altre: in alcune, esattamente come nella MH, le triplette ripetute CAG corrispondono nella proteina ad una sequenza di glutamine (si chiamano infatti malattie da poliglutamine); in altre malattie, invece, le triplette si trovano in parti del gene che non vengono tradotte nella proteina corrispondente, ma vengono comunque copiate in quella copia del gene che va sotto il nome di RNA messaggero. La prima e più nota tra queste ultime malattie è la Distrofia

Miotonica, una patologia che indebolisce i muscoli, sia scheletrici che cardiaci, e che determina anche altri danni, ad esempio ormonali (diabete, sterilità etc). È dovuta ad un gene che ha una serie di triplette che si possono espandere in una zona che non viene tradotta in proteina ma viene trascritta in una molecola di RNA. Dunque, mentre nella MH il danno deriva da una proteina, la huntingtina, anomala, nella Distrofia Miotonica la proteina viene prodotta normalmente anche quando c'è l'espansione. Qual è allora il meccanismo che determina la malattia? Nel caso della Distrofia Miotonica si è visto che diventa tossico l'RNA nel quale è presente copia delle triplette spanse. Infatti l'RNA mutato si lega ad alcune proteine necessarie affinché gli RNA di altri geni possano venir tradotti in proteine. Ad esempio, nel caso della Distrofia Miotonica l'RNA con l'espansione di triplette interagisce con una proteina chiamata MBL che è essenziale affinché gli RNA di geni coinvolti nella formazione di proteine muscolari siano correttamente modificati per prepararli alla traduzione in proteine. Nel laboratorio del Prof. Krzyzosiak a Poznan, in Polonia, è stato studiato anche l'RNA della huntingtina con un aumento delle triplette CAG e si è visto che ha anch'esso un effetto tossico simile a quello osservato nella Distrofia Miotonica. In effetti, anche nella Malattia di Huntington l'RNA con espansione di triplette si lega a proteine essenziali impedendo che esse svolgano la loro funzione e quindi causando alle cellule un danno che si aggiunge a quello della huntingtina mutata. Questa ulteriore fonte di danno legata al RNA è importante perché viene eliminata con le terapie mirate a distruggere l'RNA (vedi sopra), ma non con le terapie che contrastano solo gli effetti nocivi della huntingtina mutata.

**Il fosforo della huntingtina.** Si sapeva da qualche tempo che la parte iniziale della huntingtina, quella che sta a monte della sequenza di glutamine ripetute (triplette CAG tradotte), svolge un ruolo fondamentale nel determinare la tossicità della huntingtina mutata. Questa parte della huntingtina, che costituisce solo lo 0,5% di tutta la proteina e tuttavia ha una straordinaria importanza, è stata recentemente oggetto di studio in particolare del gruppo del Prof. Truant ad Hamilton, Canada. Questa piccola parte della proteina è quella che la tiene legata all'involucro della cellula dove sembra avere un ruolo essenziale per la formazione di quei piccoli prolungamenti presenti nelle arborescenze delle cellule nervose, dette spine dendritiche, importantissime nelle connessioni tra diverse cellule nervose e per lo svolgimento delle loro funzioni. Inoltre, è sempre questa parte quella che interviene nel determinare come la huntingtina si raggomitola su se stessa per prendere diverse conformazioni a seconda delle circostanze. L'aggiunta di 2 molecole di fosforo in due punti precisi di questa zona fa migrare la huntingtina normale nel nucleo della cellula in condizioni di stress dove è presumibilmente essenziale perché la cellula possa rispondere allo stress. Nel caso di huntingtina mutata, la aumentata lunghezza del tratto di glutamine ripetute impedisce questa aggiunta di fosforo e dunque impedisce alla proteina di svolgere le sue normali funzioni. L'aspetto rilevante di questi risultati è che esistono trattamenti che permettono di ripristinare la fosforilazione della huntingtina mutata con il risultato di eliminare i segni della malattia in topi Huntington. Sempre alla fosforilazione di questo tratto iniziale della huntingtina sembrano dovuti anche gli straordinari risultati ottenuti in topi Huntington attraverso la perfusione del cervello con una sostanza chiamata Ganglioside GM1, che riporta gli animali ad una normalità completa, anche quando la malattia sia già iniziata.

**La frequenza della MH: come cambia e perché.** Il prof. Michael Hayden (Vancouver, Canada) ha sempre avuto un debole per la ricerca epidemiologica della Malattia di Huntington, anche se la ricerca prevalente del suo gruppo ha fornito contributi notevolissimi sulle basi biologiche della malattia e sulla sperimentazione di terapie. Gli straordinari progressi della genetica e della biologia molecolare e funzionale avevano messo ultimamente in secondo piano le ricerche su come e perché cambi la frequenza dei malati di MH. Il prof Hayden ha avuto il merito di risvegliare l'interesse per questo filone

di ricerca mostrando come la frequenza della malattia sia diversa in diverse parti del mondo (più frequente nella popolazione bianca, cosiddetta caucasica, dei paesi europei e nordamericani, e assai più bassa in Cina e Giappone) e come possa anche variare nel tempo (in Canada, negli ultimi decenni, la frequenza dei malati è quasi raddoppiata). Ci si può chiedere quale sia la base di queste variazioni e se sia possibile imparare qualcosa di nuovo dalla risposta a questo interrogativo. Per quanto riguarda l'aumento della frequenza in Canada negli ultimi decenni certamente una parte del fenomeno è dovuta al test genetico che ha permesso di diagnosticare con certezza una quota di malati che prima non veniva riconosciuta. Si tratta in particolare dei casi isolati, che non hanno una storia familiare della malattia alle spalle perché la mutazione del gene è nata con loro. Prima dell'avvento del test genetico, la presenza di più di un malato in famiglia era condizione essenziale per la diagnosi, e quindi i casi isolati non venivano diagnosticati. Ora invece sappiamo che in ogni generazione esiste una quota di cosiddette nuove mutazioni del gene che possono avvenire nelle cellule germinali (ovuli, ma soprattutto spermatozoi) di chi è portatore di un numero di triplette CAG ai limiti superiori della norma (tra 27 e 35 triplette). In altri termini, può accadere che un figlio/a di un genitore sano con questi numeri di triplette erediti un numero di triplette aumentato oltre le 35 e quindi sia affetto. Dunque, parte dell'aumento di frequenza della malattia, documentato in Canada, è dovuto al fatto che questi individui, che prima non erano diagnosticati, ora, grazie al test, possono essere inclusi nel novero dei malati di MH. Le ricerche canadesi hanno però messo in evidenza che la frequenza di queste nuove mutazioni è anche legata ad una sorta di "cornice" genetica (aplotipo, in termini tecnici) in cui si trova il gene della huntingtina. In sostanza, il DNA che sta a monte e a valle della sequenza di triplette CAG, può essere diverso da un individuo all'altro e questa "cornice genetica" si eredita con il gene stesso senza cambiamenti per molte generazioni. Individui con la stessa cornice è probabile che abbiano un antenato comune. Ora il gruppo canadese ha ottenuto dati che sembrano indicare che alcune "cornici" facilitano l'aumento di triplette del gene dell'huntingtina nel passaggio da una generazione all'altra, predisponendo anche alla creazione di nuove mutazioni. Le "cornici" esistenti nelle popolazioni caucasiche sembrano essere più predisponenti all'aumento del numero di triplette rispetto a quelle delle popolazioni dell'estremo oriente. La maggior predisposizione a nuove mutazioni nelle prime sarebbe alla base della maggior frequenza della MH rispetto alle seconde.

L'aumento di frequenza della malattia ha però anche un'altra causa legata alla longevità. I portatori di un numero di triplette CAG tra 36 e 39 sono comunemente ritenuti individui che possono ammalare ma anche non ammalare. In realtà, si è visto che le persone con questi numeri di triplette hanno una probabilità del 60% di ammalare entro i 65 anni, ma hanno una probabilità del 70% di ammalare entro i 75 anni. Se potessimo fare una statistica di queste persone a 85 anni e oltre, probabilmente vedremmo che la quota di coloro che ammalano entro questa età è ancora più alta. Ne possiamo dunque dedurre che con l'allungamento della vita media, che si è verificato nell'ultimo secolo, è aumentata anche quella quota di pazienti nei quali la malattia insorge tardivamente. Questo potrebbe far prevedere un ulteriore aumento della frequenza della malattia, man mano che aumenta la possibilità di vivere a lungo.

I dati del gruppo canadese di Hayden sono molto interessanti, ma forse sono solo l'inizio di un filone di ricerca che approfondisca i fattori che possono far variare la frequenza della malattia. Ad esempio, non è stato ancora preso in considerazione il fatto che chi porta un numero aumentato di triplette possa avere più figli della popolazione generale, come alcuni vecchi dati sembrano indicare, né l'impatto che il test presintomatico e la diagnosi prenatale potranno avere in futuro sulle decisioni riproduttive di chi è destinato ad ammalare.

## IL NOSTRO INCONTRO DI OTTOBRE

### La redazione

Il 13 Ottobre si è svolto a Roma il Convegno "**Gene della Malattia di Huntington e comportamento umano: reciproche influenze**" progettato e organizzato da AICH-Roma Onlus.



Nella bella cornice del Villino medievale "Technotown" di Villa Torlonia, messo a disposizione dell'evento dal **dott. Dario Marcucci**, Presidente del Municipio III di Roma Capitale, l'incontro è stato di grande interesse sia dal punto di vista scientifico che associativo.

La **Prof.ssa Elena Cattaneo** ha presentato una affascinante relazione sul gene della huntingtina ripercorrendone la storia in parallelo con quella dell'evoluzione a partire dagli organismi primitivi fino alla specie umana.

La **Prof.ssa Marina Frontali** ha, a sua volta, presentato un bellissimo intervento ricco di novità emerse nel mondo della ricerca internazionale sulla MH.

La **Dott.ssa Anna Rita Bentivoglio** ha concluso la sessione scientifica con una profonda riflessione sugli aspetti etici che riguardano l'effettuazione dei test genetici per la malattia.

Le tre relazioni sono state disponibili sul sito [www.aichroma.com](http://www.aichroma.com) praticamente in tempo reale e cogliamo qui l'occasione per ringraziare Aurelio Cordi, il nostro webmaster, ed Ernesto Armati, il documentarista che con la sua collaborazione ha migliorato la qualità della nostra video-documentazione, per il lavoro straordinario che hanno svolto il 13 Ottobre.

Oltre che da un punto di vista scientifico, dicevamo che il convegno è stato di grande interesse anche da un punto di vista associativo. Infatti, ha rappresentato un'occasione di incontro con i rappresentanti di AICH-Milano, **Dott. Claudio Mustacchi**, Vicepresidente, e di AICH-Napoli, **Dott. Pasquale Ottaiano**, Presidente, che abbiamo invitato come relatori.

A fronte di un panorama nazionale che vede l'emergere di nuove associazioni, anche come riflesso della regionalizzazione della sanità e dell'assistenza, le tre associazioni storiche hanno avvertito l'urgenza di creare un punto di riferimento di buona prassi e, attraverso l'incontro, hanno manifestato la volontà di tenersi in contatto, di scambiarsi informazioni sui progetti e le prassi che autonomamente mettono in atto, di promuovere eventi di formazione e aggiornamento di personale medico e paramedico, al fine di svolgere a livello nazionale un ruolo di orientamento verso uno standard minimo garantito di servizi per tutti i pazienti e di vigilanza del rispetto delle norme etiche internazionali legate ai protocolli di accesso ai test genetici.

Dopo l'intervallo per il pranzo, l'incontro è proseguito con domande-risposte tra il pubblico e i relatori.

Una giornata davvero speciale, piena di energie positive e delle speranze che nascono nel verificare di persona con quanta passione si faccia ricerca.

**A tutti, arrivederci al prossimo evento!**

## News

Tutti coloro che desiderano ricevere il **Calendario** e l'**Agendina** possono inviare un fax di richiesta allo **06.44242033** oppure una e-mail a **wanda.danzi@aichroma.com**

La donazione minima è di €10,00 comprensive di spese postali.

**Attendiamo le vostre richieste....**



Vi aspettiamo giovedì **20 dicembre** nella nostra sede in Via Nomentana 56, qualche pasticcino, un bicchiere di prosecco un po' di chiacchiere fra amici per salutare il Natale ed il 2013.

### SE VUOI AIUTARCI:

AICH-ROMA ONLUS  
c/c postale n. 35453000 Unicredit Banca:  
IBAN IT 74 Q 02008 05109 000010221899

5xmille: C.F. 96152570584

**AICH**  
Roma  
Onlus

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