



AICH MILANO NOTIZIE

Bollettino dell'Associazione Italiana Corea di Huntington - Milano Onlus

NUMERO UNO - 2009

Un compleanno molto speciale...i nostri 30 anni!

30 anni non sono pochi. Se un'associazione, caratterizzata come la nostra dal lavoro volontario e dalla precarietà finanziaria, dopo tanti anni è ancora piena di energia, piena di voglia di fare e di attività, significa che ha dato risposta, e che continua a rispondere, a bisogni reali, concreti e vitali. Nel 1979, presso l'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, un gruppo di medici e familiari coinvolti nella Malattia di Huntington con un gesto appassionato di civiltà e impegno decise di dare vita all'Associazione Italiana Corea di Huntington, per diffondere la conoscenza della patologia, sostenere la ricerca e la cura, fornire un punto di riferimento competente e solidale alle famiglie e alle persone, rispondere ai loro dubbi, difendere i loro diritti.

La realtà che li circondava era certamente più desolante di quella attuale. Molti processi biologici non erano ancora stati rivelati dalla ricerca. Pochi erano gli studiosi e i clinici che in Italia potevano dirsi veramente competenti della patologia. Gli errori di diagnosi erano

frequenti (errori che, anche se in misura ridotta, sono purtroppo ancora presenti).

La malattia appariva ai più come un male oscuro che affliggeva la famiglia, a cui si reagiva con il timore e la chiusura in sé.

Scarso o nullo era l'interesse delle istituzioni e della politica ai bisogni particolari dei malati e familiari vista la sua rarità. Molti passi avanti sono stati fatti, molti sono ancora da fare.

Con la sua nascita l'associazione offrì il suo piccolo ma importante contributo e tutt'oggi continua quotidianamente in questa azione.

Il 14 novembre a Milano, per festeggiare il nostro trentennale stiamo organizzando un convegno, dove ripercorreremo il cammino fin qui fatto e ci soffermeremo sui risultati che il mondo della ricerca e della cura ha messo nel tempo a disposizione. Accanto a questo incontro, nella cui sezione scientifica potrete incontrare i maggiori specialisti della patologia, sono in cantiere una serie di iniziative culturali di cui daremo comunicazione diretta ai nostri soci e amici. Il programma del convegno e de-

gli eventi, sarà presto sul nostro sito e potrà essere richiesto alla segreteria.

In questi anni tante persone si sono avvicinate all'associazione. Alcune di queste trent'anni fa non sospettavano minimamente di essere coinvolte in questa patologia e magari non ne conoscevano neppure l'esistenza. Come in un commovente film d'autore dove vite parallele fra loro sconosciute si intrecciano e le loro scelte prendono pian piano senso, l'impegno di chi scrisse il primo statuto dell'associazione, di chi decise di dedicare la propria vita all'informazione, alla ricerca o alla cura di questa particolare patologia, permette oggi a chi entra in contatto con la Malattia di Huntington di essere meno smarrito, di trovarsi meno solo.

Esprimiamo la nostra profonda gratitudine ai fondatori dell'Aich e invitiamo tutti a partecipare alla vita e al sostegno dell'associazione per rinnovare una scelta che si è rivelata preziosa e giusta.

La redazione AICH Milano Notizie

APPUNTAMENTI

12 - 15 SETTEMBRE 2009

CONGRESSO MONDIALE SULLA MALATTIA DI HUNTINGTON

2009
September 12 - 15



World Congress on
Huntington's Disease
Vancouver, Canada

La città di Vancouver ospiterà il Congresso Internazionale sulla Malattia di Huntington del 2009 dal 12 al 15 Settembre. Vancouver è una della più importanti sedi del mondo per convegni e congressi. Bellissime montagne, un oceano luminoso e uno stile cosmopolita la rendono perfetta per il lavoro o lo svago. Il Congresso Internazionale sulla Malattia di Huntington 2009 è organizzato da un comitato diretto dal Dr. Michael R. Hayden e dal Dr. Blair R. Leavitt, ricercatori e clinici che lavorano sulla Malattia di Huntington (HD). Al Congresso parteciperanno membri della comunità HD di tutto il mondo. Il programma scientifico presenterà i recenti progressi della genetica e dei meccanismi della malattia, i recenti approcci per sviluppare trattamenti sperimentali e le ultime scoperte derivate dagli esperimenti clinici.

Al Congresso saranno presenti anche gli assistenti e le organizzazioni internazionali per partecipare alle sessioni sulle prospettive sociali, storiche ed etiche della HD.

(a pagina 2 il programma del Congresso)

Vancouver: il Programma del Congresso

■ Domenica 13 Settembre

08.30 – Saluto di benvenuto: M. Hayden, B. Leavitt, Asuncion Martinez e Don Lamont

09.00 – 1° Sessione Plenaria: **Vivere a rischio di HD**
Moderatore: Michael Heyden, Katy Delargie, Janine Fuller, Thoren Young, BJ Viau

10.30 – 1° Sessione Scientifica: **Indicatori Neurobiologici dell'HD**

Moderatori: Sarah Tabrizi, Jane Paulson, Ken Evans - *Visione di insieme sui marcatori biologici dell'HD*
Stefen Kloppel - *Biomarcatori di Imaging nell'HD*
Ralf Reilman - *Marcatori Clinici dell'HD*
Steven Hersch - *Marcatori Biologici per l'HD identificati nel sangue*

1° Sessione per l'Assistenza: **Vivere con l'HD** -
Moderatori: Ann Jones e Mark Guttman

Oliver Quarrell - *Visione con la Corea giovanile*
Vicki Wheelock - *Vivere con l'HD precoce*
Samuel Frank - *Vivere uno stadio avanzato dell'HD*
Eleanor Wilson - *Assistenza alla fine della vita di persone malate di HD*

13.30 – 2° Sessione Scientifica: **Modificazioni post-traduzionali nell'HD**

Moderatori: Leslie Thompson e Frédéric Saudou
Sandrine Humbert - *Fosforilazione della huntingtina: Funzione in salute e in malattia*

Joan Steffan - *La modificazione post-traduzionale della HTT (huntingtina) all'interno di sui primi 17 amino-acidi regola la sua stabilità, l'aggregazione, la localizzazione cellulare e la tossicità*
Rona Graham - *Proteolisi della HTT e il suo ruolo nella patogenesi della HD*

Dimitri Krainc - *La Acetilazione della HTT mutata regola la sua degradazione mediante autofagia*

2° Sessione per l'Assistenza: **Approcci ad una terapia sintomatica per l'HD**

Moderatori: Martha Nance e Bernhard Landwehrmeyer
Berry Kremer - *Terapia sintomatica per l'HD associata a disordini del movimento*

Sandra Kostyk - *Valutazione e interventi per i problemi riguardanti l'andatura e l'equilibrio associati all'HD*

Adam Rosenblatt - *Problemi di comportamento associati all'HD*

Peter Como - *Irritabilità e aggressività nell'HD: Aspetti clinici e Interventi medici*

16.00 – **Argomenti scottanti nell'HD: il Test Predittivo dovrebbe essere reso possibile anche ai bambini**

Moderatore: Peter Harper
Martin Delatycki (pro)
Fiona Richards (contro)

17.00 – **Notizie della sera**

Conduttore: Charles Sabine
Riceratori Scientifici e per l'Assistenza: Ed Wild, Jeff Carroll

Al convegno di Vancouver, l'Aich Milano sarà presente per portare la propria esperienza e raccogliere preziose informazioni.

Elena Ornaghi, della sezione di Como, ci rappresenterà nell'importante appuntamento.

Ringraziamo Elena e vi invitiamo a sostenerci per finanziare il suo viaggio in Canada.

■ Lunedì 14 Settembre

08.30 – 2° Sessione Plenaria: **Cosa possiamo imparare sull'HD da altre malattie**

Moderatore Chris Ross
Michael Benatar - *La sfida comune tra la SLA e la HD: Biologia, Marcatori Biologici, Terapia e Prevenzione*

Julio Montaner - *HIV/AIDS*
Dale Bredesen - *Prionici, Eventi neurogenetici e Molecolari nella AD (Alzheimer)*

10.30 – 3° Sessione Scientifica: **Cellule Staminali nell'HD**

Moderatori: Nick Allen e Robert Friedlander
Jamshid Aejomand - *Cellule staminali per la ricerca sull'HD*
Anselme Perrier - *Trapianto in modelli di scimmia con l'HD: Generazione di Neuroni Striatali dalle cellule staminali embrionali di scimmia*

Clive Svendsen - *L'uso di cellule staminali per trattare xxxxxx*
Elena Cattaneo - *Sviluppo di linee di cellulari staminali neurali innovative per modelli di malattia e per il trapianto sperimentale*

3° Sessione per l'Assistenza: **Verso una Assistenza standard per i Clinici dell'HD**

Moderatori: Sheila Simpson e Andrew Churchyard
Lillian Campos - *Migliorare il sistema nutrizionale delle persone malate di HD*

Anne-Wil Heemskerk - *Linguaggio e terapia del linguaggio nell'HD*

Kirsty Matheson - *Il ruolo della Neuropsicologia nella gestione dell'HD*

Monica Busse - *Sviluppo di uno schema e di una guida per la fisioterapia per le persone malate di HD*

(Convegno dell'EHDN – European HD Network – sul Test Predittivo)

13.30 – 4° Sessione Scientifica: **Cambiamenti metabolici e infiammatori nell'HD**

Moderatori: Asa Petersen e Paul Muchowski
Patrick Weydt - *PGC1 alfa e il legame fra la disfunzione mitocondriale e trascrizionale nell'HD*

Marcy MacDonald - *Difetto energetico nell'HD – Comprensione del ruolo della HTT*

Ali Khoshnan - *IKK, danno al DNA e taglio della HTT*
Thomas Moeller - *Microglia nell'HD: Buona, Cattiva o qualcosa d'altro?*

4° Sessione per l'Assistenza: **Migliorare la qualità di vita delle persone con l'HD**

Moderatori: Christiane Lohkamp e Asuncion Martinez

Aileen Ho - *HD in casa: Comprensione del paziente e Prospettive dell'Assistente*

Cath Stanley - *Migliorare la qualità della vita delle persone con HD*

Ruth Veenhuizen - *Miglioramenti dell'Assistenza Multidisciplinare coordinata per l'HD*

Laura Jean Kokoska - *Migliorare la qualità della vita delle persone con HD mediante lo Yoga Kandalini e la meditazione*

16.00 – **Argomenti scottanti nell'HD: gli studi sui topi sono prioritari**

Moderatore: Alan Tobin, Robert Ferrante (pro)
Joseph Guiliano (contro)

17.00 – **Notizie della sera**

Conduttore: Charles Sabine
Riceratori Scientifici e per l'Assistenza: Ed Wild, Jeff Carroll

■ Martedì 15 Settembre

08.30 – 3° Sessione Plenaria: **Verso terapie efficaci per l'HD**

Moderatore: Blair Leavitt
Robert Pacifici - *Finanziamenti della CHDI per la scoperta e lo sviluppo dei farmaci. Sforzi della CHDI per trovare in modo collaborativo trattamenti per l'HD*

Gillian Bates - *Conferma in vivo delle distoni-acetilasi come bersaglio terapeutico per l'HD*

Sarah Noonberg - *Dimebon, un farmaco innovativo di indagine per il trattamento dell'HD*

10.30 – 5° Sessione Scientifica: **Nuovi bersagli per la terapia dell'HD**

Moderatori: Larry Marsch e Jim Gusella
Marian Difiglia - *Il difetto delle vie di trasporto e di trasduzione di segnale a livello delle membrane come bersagli per la terapia*

Erich Wanker - *Identificazione dei modulatori del misfolding della neurotossicità della HTT usando strategie bioinformatiche*

Dena Cohen - *Indagine sul Sirt1 come bersaglio terapeutico per l'HD*

Lynn Raymond - *Aumento del segnale del NMDA extrasinaptico nel topo YAC*

5° Sessione per l'Assistenza: **Affrontare le strategie per le famiglie con malati di HD**

Moderatori: Wayne Greenway e Jo Anne Watton
Carol Harren - *HD: una visuale dalle coste dell'Ontario*

David Craufurd - *Affrontare i sintomi comportamentali dell'HD*

Brynn Stainsby - *Giovani affetti dall'HD: Strategie per comunicare tra loro*

Warren Evans - *Lezioni di vita da parte di Laura e la speranza di Laura*

13.30 – 6° Sessione Scientifica: **Comunicazioni scientifiche dell'ultimo momento**

Moderatori: Jang Ho Cha e Ray Truant
Questa sessione conterrà 6 presentazioni di 15 minuti l'una di comunicazioni scientifiche selezionate all'ultimo

6° Sessione per l'Assistenza: **Il ruolo delle famiglie con malati di HD nella ricerca**

Moderatori: Tom Bird e Katie Moser
Jeff Carroll - *L'individuo nella ricerca*

Fred Marshall - *Le famiglie e approvazione farmaci*

Carol Moskowitz - *L'impatto della partecipazione alla sperimentazione clinica sui malati di HD e i loro assistenti familiari principali*

Ray Dorsey - *Comunicazione dei risultati dei trial clinici ai partecipanti al trial*

16.00 – **Argomenti importanti nell'HD: il risultato del mio test sull'HD appartiene solo a me**

Moderatore: Rick Myers (Università di Boston)
Kim Quaid (pro)

Elizabeth McCusker (contro)

17.00 – **Notizie della sera**

Conduttore: Charles Sabine
Riceratori Scientifici e per l'Assistenza: Ed Wild, Jeff Carroll

17.30 – **Saluto di addio**

Michael Hayden, Blair Leavitt Elizabeth McCusker e Andrew Churchyard

Immaginate una piazza immensa in cui vi sia data la possibilità di condividere con migliaia di persone ogni singolo momento del vostro quotidiano: amicizie, foto, interessi, riflessioni, goliardate. Il tutto tramite lo schermo e la tastiera di un personal computer. Questa piazza è Facebook, ma sarebbe riduttivo definirlo mero mezzo di interazione. Facebook è un potentissimo strumento di comunicazione, specie per chi vuole dare spazio ad una propria "nobile causa". Così un giorno ho aperto su Facebook un gruppo di discussione sulla Corea di Huntington, con lo scopo di dare agli iscritti anzitutto informazioni clinico-scientifiche sulla malattia, in un linguaggio non scientifico o accademico quanto piuttosto immediato e comprensibile a chiunque, ma poi anche notizie storiche e curiose; l'intento iniziale era di rendere più partecipe chi mi conosce della mia personale situazione familiare e fargli comprendere quanto sia importante per me l'impegno nella lotta alla Huntington. I primi ad iscriversi sono stati i miei amici su

mio espresso invito; ma con l'andare del tempo gli iscritti sono aumentati grazie al passaparola e grazie anche alla pubblicità resa dall'AICH Milano sul suo sito; siamo così arrivati alla quota di 115 membri, molti dei quali non ho il piacere di conoscere di persona, eppure li sento davvero parte di un' unica grande famiglia.

Come in ogni social network, ogni iscritto ha la possibilità di intervenire direttamente sulla bacheca del gruppo ed incominciare una discussione, commentando una notizia sull'ultima novità scientifica, oppure chiedendo maggiori delucidazioni sulla patologia, oppure ancora, molto più semplicemente, volendo condividere la propria personale esperienza di familiare o di malato coreico con persone che vivono la stessa situazione e sentirsi così meno soli.

Per questo ho inviato poco tempo fa un sondaggio, in cui ho chiesto, nella più assoluta riservatezza, le motivazioni che hanno spinto ad iscriversi al gruppo. Il motivo più ricorrente nelle risposte è il voler essere vicino ad una persona

cara colpita dalla malattia ed essere solidale in questa causa.

Di tutte le risposte che ho ricevuto, e che tutte indistintamente mi hanno profondamente commossa, una in particolare mi ha toccato: è quella di Raffaella, la quale, pur non avendo e non conoscendo alcuno che abbia la malattia, si interessa allo studio delle varie patologie genetiche, in particolare alla Corea di Huntington. Sapete che vi dico? Che stimolare la curiosità di una giovane mente ed incoraggiarne gli studi non deve essere solo motivo di vanto, deve essere anzitutto un dovere per chi vuole fare comunicazione ed informazione su questi temi, perché solo coltivando oggi l'interesse dei giovani riusciremo a formare domani adulti che saranno più consapevoli dell'importanza della nostra battaglia e quindi più pronti ad aiutarci - concretamente e non a parole - a far sì che un giorno la ricerca diventi scoperta e si possa finalmente parlare di Cura.

Elena Ornaghi

La notizia

Scoperto il sistema che regola lo smaltimento dei rifiuti delle cellule

Un meccanismo biologico apre le porte alla cura di malattie neurodegenerative come Alzheimer, morbo di Parkinson e corea di Huntington.



(Fonte: www.telethon.it/news) Nelle nostre cellule c'è un sistema che - opportunamente stimolato - può ripulirle da molecole tossiche responsabili di gravi malattie come la corea di Huntington, il morbo di Parkinson o il morbo di Alzheimer. In un lavoro* pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica Science, Andrea Ballabio, direttore dell'Istituto Telethon di Genetica e Medicina (Tigem) e professore di Genetica Medica presso l'Università "Federico II" di Napoli, ha dimostrato per la prima volta al mondo che dietro questo sistema di smaltimento di rifiuti cellulari esiste una "cabina di regia": una scoperta che pone le basi per un nuovo approccio terapeutico a

tutte quelle malattie dovute all'accumulo di sostanze tossiche all'interno delle cellule.

Lo smaltimento dei rifiuti cellulari avviene ad opera dei lisosomi, piccoli organelli presenti in ogni cellula che hanno il compito di trasformare in sostanze innocue tutti i prodotti tossici del metabolismo. Per farlo sono dotati di una vera e propria squadra di enzimi: basta che anche soltanto uno sia difettoso per avere gravi malattie, dette appunto da "accumulo lisosomiale", come le glicogenosi e le mucopolisaccaridosi. Di queste malattie se ne conoscono almeno 50 e il gruppo di Ballabio le studia da tempo. La grande novità introdotta da questo studio è aver scoperto che la fabbricazione e l'attività dei lisosomi sono sotto il controllo di una fitta rete di geni, che a loro volta rispondono a un unico direttore d'orchestra: TFEB, un gene capace di potenziare l'attività degradativa della cellula agendo come un "interruttore genetico".

«Aumentando i livelli di TFEB», spiega Marco Sardiello, primo autore del lavoro, «abbiamo dimostrato che aumenta non solo la produzione di lisosomi, ma anche la degradazione delle sostanze tossiche presenti nella cellula». Questa prova è stata fatta anche con cellule contenenti la proteina tossica responsabile della corea di Huntington. In questa gravissima malattia neurodegenerativa di origine genetica, per la quale attualmente non esiste alcuna cura, la proteina difettosa si accumula nei neuroni e li porta progressivamente alla morte. Ebbene, fornendo TFEB Ballabio e il suo gruppo hanno osservato che la proteina tossica veniva eliminata.

Questa scoperta apre dunque le porte ad un nuovo approccio terapeutico, che potrebbe potenzialmente essere applicato in tutte le malattie dovute a un accumulo di sostanze tossiche all'interno delle cellule, dalla corea di Huntington alle malattie lisosomiali, fino a svariate forme di demenza, tra cui il morbo di Parkinson e il morbo di Alzheimer. Come spiega Andrea Ballabio, «siamo già al lavoro, su due fronti paralleli: da una parte la verifica di questi risultati anche nei modelli animali, dall'altra la ricerca su larga scala di tigem-labfarmaci in grado di stimolare l'attività di TFEB. La nostra speranza è che promuovendo l'attività degradativa della cellula si riesca a evitare l'accumulo di sostanze tossiche e a prevenire così la morte delle cellule, con un approccio terapeutico di tipo farmacologico e quindi non invasivo».

Questi studi sono stati effettuati al Tigem, che ha sede presso il Consiglio Nazionale delle Ricerche di Napoli, in collaborazione con Elena Cattaneo dell'Università di Milano e Roman Polishchuk del Consorzio Mario Negri Sud.

*Marco Sardiello, Michela Palmieri, Alberto di Ronza, Diego Luis Medina, Marta Valenza, Vincenzo Alessandro Gennarino, Chiara Di Malta, Francesca Donaudy, Valerio Embrione, Roman S. Polishchuk, Sandro Banfi, Giancarlo Parenti, Elena Cattaneo, Andrea Ballabio, "A Gene Network Regulating Lysosomal Biogenesis and Function". Science, 2009.

L'intervento del Cattaneo Lab all'assemblea AICH - Milano 2009

Riassunto dell'intervento della Prof.ssa Elena Cattaneo e dei suoi collaboratori Dr.ssa Chiara Zuccato, Dr.ssa Paola Conforti, Dr.ssa Manuela Marullo e Dr.ssa Valentina LoSardo, nell'ambito dell'assemblea organizzata in aprile dall'AICH Milano con malati di Corea di Huntington e famigliari.

L'intervento della Prof.ssa Cattaneo ha inizio con il racconto della testimonianza di un giornalista corrispondente di guerra della NBC news, Charles Sabine (di cui parliamo a pagina 6 di questo numero di AICH Milano notizie, ndr).

La Prof.ssa Cattaneo ricorda come le parole di questo pluripremiato giornalista hanno fatto breccia nella comunità scientifica e stanno consolidando pensieri, iniziative e attirando attenzioni nella speranza che tutto volga a favore dei malati e dei loro famigliari.

Sono stati spiegati gli avanzamenti delle ricerche sul BDNF, fattore importante per i neuroni che muoiono nella Malattia di Huntington.

Nel 2001 il laboratorio ha dimostrato, per la prima volta, che l'huntingtina normale è in grado di sostenere la produzione di un fattore chiamato Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), proteina cruciale per la sopravvivenza dei neuroni striatali. Nei malati di Corea di Huntington, l'huntingtina mutata

non mantiene la produzione di questo fattore, i livelli di BDNF sono ridotti e i neuroni striatali, muoiono. La conferma di questi risultati in molti altri laboratori in tutto il mondo ha posto le basi per considerare la disfunzione del BDNF come una fra le cause responsabili della neurodegenerazione osservata nella Corea. Questi risultati permettono di concludere che nel malato i neuroni degenerano in quanto esposti ad un ambiente

meno ricco di BDNF.

E' possibile veicolare il BDNF nel cervello ma, per una somministrazione efficace e duratura, esistono molti problemi da risolvere. Il cervello è protetto dalla barriera ematoencefalica che controlla il passaggio di molecole provenienti dagli altri distretti del corpo. Le proprietà chimico-fisiche del BDNF non consentono il suo passaggio e diffusione attraverso la barriera. Per risolvere questi problemi gli scienziati stanno sviluppando molecole di sintesi chimica chiamate "mimetici del BDNF" dotate di maggior resistenza alla degradazione e coniugate a trasportatori che consentono l'attraversamento della barriera ematoencefalica.

Una strategia alternativa per aumentare i livelli di BDNF si basa sull'uso di farmaci in grado di stimolare la produzione di questa neurotrofina.

Il laboratorio della Prof.ssa Cattaneo ha concentrato la sua attenzione sui meccanismi che determinano la ridotta produzione di BDNF nell'Huntington e ha svelato nel 2003 un bersaglio per lo sviluppo di farmaci neuroprotettivi. Il bersaglio è una sequenza di DNA all'interno del gene del BDNF. Risultati recenti ottenuti nel 2007 dimostrano che questo meccanismo rappresenta la punta di un iceberg perché si estende a molti geni che, come il BDNF, hanno questo pezzo di DNA nella loro sequenza. Nella malattia non solo

la produzione di BDNF è ridotta, ma mancano altre molecole importanti per i neuroni.

Il bersaglio di DNA è quindi in fase di studio per la produzione di nuovi sistemi per l'isolamento di farmaci che aumentano i livelli di BDNF e di altre proteine neuronali.

Il BDNF può essere misurato con un test semplice e veloce nel sangue di modelli animali di Malattia di Huntington

(topi transgenici che portano il gene malattia). Il BDNF che si trova nel sangue è prodotto dai linfociti e monociti, dalle cellule dei vasi sanguigni e si accumula nelle piastrine. Si ipotizza che il BDNF presente nel sangue partecipi ai processi infiammatori con meccanismi che non sono ancora stati chiariti.

Gli studi evidenziano che i livelli del BDNF nel sangue del topo Huntington diminuiscono con il progredire della malattia e che questa misura nel sangue riflette esattamente la diminuzione di BDNF che si osserva nel cervello dello stesso animale.

La Dr.ssa Conforti ha dimostrato che i livelli di BDNF nel sangue sono sensibili al trattamento farmacologico con composti che alzano il BDNF cerebrale. Questo significa che è possibile valutare l'attività di nuovi composti nei topi Huntington e predire la loro capacità di stimolare la produzione di BDNF nel cervello facendo semplicemente un test sul sangue.

Uno degli obiettivi dello scorso anno è stato quello di mettere a punto una metodica che consentisse la misura del BDNF nel sangue del paziente Huntington. Lo scopo è capire se i livelli di BDNF cambino con la progressione della malattia e se la misura del BDNF nel sangue possa divenire un marcatore di malattia e un sensore dell'attività di farmaci.

La misura del BDNF nel sangue dell'uomo si è rivelata molto complessa sia per problemi legati alla raccolta del campione e alla sua conservazione, sia per i metodi di analisi oggi disponibili non particolarmente adatti a tale scopo. E' tuttavia in questo momento disponibile una tecnica innovativa per la misura sistematica del BDNF nel sangue e si sta procedendo alle analisi con questi nuovi metodi.

La ricerca di marcatori biologici è possibile anche attraverso tecniche come la risonanza magnetica. Si accenna quindi al lavoro svolto dalla Dr.ssa Diana Rosas dell'Università di Harvard che utilizza le nuove tecniche di neuroimaging per rilevare processi neurodegenerativi anche minimi nel corso del tempo. La risonanza magnetica indica che nei soggetti Huntington, oltre alla neurodegenera-



zione tipica dello striato, si osserva morte neuronale anche in corteccia. La neurodegenerazione corticale è osservata prima della comparsa dei sintomi, aumenta con il passare degli anni e correla con i parametri che definiscono la malattia. Le tecniche di neuroimaging possono quindi rappresentare, insieme alle misure di molecole come il BDNF, un ottimo sistema per seguire la progressione della malattia e l'effetto di nuovi farmaci sulla degenerazione cerebrale.

L'intervento della Prof.ssa Cattaneo si concentra sulla disfunzione del metabolismo del colesterolo nel cervello Huntington scoperta nel suo laboratorio nel 2002. Il colesterolo nel cervello non è correlato con quello presente nel sangue che deriva principalmente dalla dieta. Infatti, il colesterolo che assumiamo con

il cibo non attraversa la barriera ematoencefalica. Nel cervello, il colesterolo è prodotto localmente nei primi anni di vita e solo una piccola quota, fondamentale per l'attività dei neuroni, è sintetizzata giornalmente nell'adulto. È molto probabile che il disequilibrio di colesterolo cerebrale nei pazienti Huntington sia in parte responsabile della neurodegenerazione. Studi recenti condotti dalla Dr.ssa Marta Valenza hanno dimostrato che la sintesi del colesterolo è significativamente ridotta nel cervello dei topi Huntington. È stato inoltre evidenziato il meccanismo alla base di questa disfunzione. La Dr.ssa Valenza sta approfondendo questi studi presso il laboratorio del Prof. Michael Hayden dell'Università British Columbia a Vancouver, esperto di meccanismi alla base della Corea, anche noto lipidologo.

La Prof.ssa Cattaneo spiega che il cervello ha sviluppato meccanismi per mantenere costanti i livelli di colesterolo. Uno di questi prevede la trasformazione del colesterolo cerebrale in eccesso in una molecola chiamata 24-idrossi-colesterolo che è in grado di passare la barriera ematoencefalica e di entrare in circolo. Una recente scoperta, guidata dal Prof. Stefano Di Donato e dalla Dr.ssa Caterina Mariotti dell'Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano e condotta con la collaborazione del gruppo universitario, indica che i livelli di questa molecola sono ridotti nel sangue dei pazienti Huntington, a conferma della minore produzione di colesterolo cerebrale.

Il 24-idrossi-colesterolo è ora in fase di valutazione come marcatore biologico di malattia.

La Prof.ssa Cattaneo ricorda come altre importanti scoperte sono in corso. Alcune di esse riguardano il mitocondrio e la produzione di energia. Altre dimostrano che il taglio dell'huntingtina mutata è un evento cruciale nella malattia, tanto che il blocco di questo taglio è protettivo nell'animale malato e rallenta la progressione della malattia. Ricorda che i frammenti di huntingtina mutata sono molto tossici e che precipitano nella cellula sotto forma di aggregati di proteina tossici per il cervello. La malattia è caratterizzata anche da alterazioni del rilascio di neurotrasmettitori come il glutammato, e da anomalie nella trasmissione sinaptica e dei principali circuiti cerebrali.

La Dr.ssa Valentina LoSardo introduce gli studi innovativi della Prof.ssa Beverly Davidson dell'Università dell'Iowa (Stati Uniti) per bloccare direttamente il gene mutato. Questa strategia ha come scopo principale il blocco della produzione

La Prof.ssa Cattaneo ricorda come altre importanti scoperte sono in corso. Alcune di esse riguardano il mitocondrio e la produzione di energia. Altre dimostrano che il taglio dell'huntingtina mutata è un evento cruciale nella malattia, tanto che il blocco di questo taglio è protettivo nell'animale malato e rallenta la progressione della malattia.

di huntingtina mutata per contrastare all'origine gli effetti di tossicità indotti da questa proteina. La difficoltà di tali studi è nel produrre molecole (chiamate RNA interferenti) che bloccano selettivamente la produzione di huntingtina mutata senza colpire la produzione di quella sana. Infatti, è fondamentale che quest'ultima continui ad essere prodotta perché essenziale per la produzione di BDNF e di altre proteine neuronali fondamentali per i neuroni che muoiono nella malattia. I risultati ottenuti nei modelli animali della malattia sono promettenti e consentono sviluppi nel paziente.

La Prof.ssa Cattaneo continua il suo intervento parlando di "terapia cellulare sostitutiva" le cui basi fonderebbero sull'ipotesi di poter sostituire i neuroni danneggiati dalla malattia con cellule nuove. L'interesse per questo settore della ricerca è enorme, così come le problematiche di questo approccio. Fattori limitanti sono la patogenesi complessa e multifattoriale della Corea in cui ad essere colpiti sono molti neuroni cerebrali e non solo i neuroni striatali, la fonte migliore di cellule per i trapianti e le co-

noscenze ancora minime sulla capacità delle cellule trapiantate di integrarsi nel tessuto ospite per formare nuovi circuiti. Si tratta quindi di un campo molto complesso che non lascia intravedere risultati clinici immediati. È in ogni caso importante perseguire questa ricerca perché si fonda su basi razionali, può dare importanti informazioni sulla malattia e soprattutto permette di studiare la capacità di un tessuto malato di integrare nuove cellule. Ad oggi la fonte migliore di cellule è rappresentata dalle cellule staminali, cellule immature e plastiche che possono essere moltiplicate in laboratorio in grande quantità. Le proprietà biologiche delle cellule staminali e la loro capacità di dare origine a neuroni funzionali è il terreno su cui si batte la ricerca.

La Prof.ssa Cattaneo sottolinea che queste problematiche sono affrontate nell'ambito del progetto europeo NeuroStemCell da lei coordinato e che riunisce sedici gruppi esperti del settore.

Molti gruppi stanno considerando la possibilità di utilizzo di molteplici strategie. Una sola strategia non basta perché la malattia è complessa e molte sono le disfunzioni che contribuiscono alla morte neuronale osservata.

Ad esempio, alla terapia cellulare sostitutiva e al blocco dell'huntingtina mutata con RNA interferenti è importante affiancare strategie sperimentali che interferiscono con la disfunzione neuronale tipica della Corea.

È fondamentale capire quanti e quali meccanismi sono alterati nei neuroni in presenza di huntingtina mutata, possibilmente conferire a questi meccanismi un ordine temporale per distinguere gli eventi precoci (prioritari da trattare) da quelli tardivi (di minore impatto una volta "curati"). Oltre agli studi in corso nel laboratorio, ci sono almeno altri quattro settori della ricerca che operano in questa direzione e che si focalizzano su disfunzioni mitocondriali, sugli eventi che determinano il taglio e l'omeostasi dell'huntingtina mutata, sulla formazione degli aggregati di huntingtina mutata, tossici per i neuroni, e sulle alterazioni dei neurotrasmettitori cerebrali e dei loro recettori. Questi studi forniscono nuovi meccanismi e bersagli molecolari da trasformare in strumenti di analisi per l'isolamento di molecole d'interesse terapeutico.

Chiara Zuccato

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Laboratorio di Biologia delle Cellule Staminali e Farmacologia delle Malattie Neurodegenerative, Via Balzaretti 9, 20133 Milano

Sul fronte della malattia

Charles Sabine, pluripremiato corrispondente della Nbc, che ha scoperto di avere il gene dell'Huntington, è stato protagonista il 27 marzo di un incontro organizzato da Unistem per gli studenti delle scuole superiori presso l'Università degli studi di Milano. Sono intervenuti E. Cattaneo, G. Cossu, F. Gandolfi e Y. Torrente.

Milano, 27 mar. (Adnkronos Salute) - Dice che niente gli ha scalfito il cuore come il morbo di Huntington. Non la paura che ha provato quando nel 1996 cadde prigioniero di un gruppo di guerriglieri nell'ex Jugoslavia. Né la bomba a mano che uno dei rapitori gli mise sulla testa in equilibrio instabile, dopo averne sganciato la sicura. O il sangue sul muro, quel che restava di due stranieri ammazzati qualche giorno prima. Charles Sabine, 48 anni, volto della rete televisiva americana Nbc, non ha dubbi: nessuno dei rischi che ha corso nella sua intensa vita da inviato di guerra lo ha terrorizzato tanto come la consapevolezza di essere destinato a una malattia terribile che ha consumato suo padre e che, pian piano, si prenderà anche il corpo del fratello. E infine il suo.

Il cronista è pronto a giurarlo: "Peggio dell'incubo di vivere in un corpo che si contorce e di sentire la mente che si annebbia ogni giorno un po' di più, c'è solo la consapevolezza di aver lasciato in eredità quel gene cattivo anche ai tuoi figli. Come è successo a mio padre".

Sabine parla agli studenti delle scuole superiori, ospite dell'università Statale di Milano e racconta della svolta impressa alla sua vita da quel test genetico, a cui si sottopose nel 2005.

Positivo: un verdetto che non lascia scampo. Sabine aveva un 50% di probabilità di salvarsi. Ma anche lui, come il fratello maggiore, è risultato portatore del gene responsabile della Corea di Huntington. Inevitabile pensare al futuro dietro l'angolo, alle sofferenze e alla perdita di autonomia, alla vergogna della demenza e alla morte. Inevitabile anche pensare alla speranza che la ricerca scientifica infonde nel cuore dei pazienti e dei familiari che li vedono soccombere alle malattie.

"Fare ricerca è una responsabilità, è l'istinto morale di prendersi cura degli altri", ribadisce, prima di salire sul palco dove hanno già espresso il loro amore per la scienza i ricercatori Elena Cattaneo, Fulvio Gandolfi, Yvan Torrente e Giulio Cossu, fondatori di Unistem, centro interdisciplinare di ricerca sulle cellule

staminali dell'ateneo milanese.

"Ma in Europa le mani degli scienziati sono legate dalla paura e dalla disinformazione. La ricerca qui non è totalmente libera". Fanno paura soprattutto le staminali. "Prima di tutto alla Chiesa" che si oppone alle sperimentazioni sulle embrionali. Ma "sarebbe un peccato. Non si può mettere da parte la dignità dei malati. Né il sogno di un futuro migliore. Magari non per noi, ma almeno per le generazioni che verranno. Un futuro che dobbiamo cominciare a costruire adesso".

Charles Sabine condurrà la sessione delle *Notizie della sera* al Congresso Mondiale sulla malattia di Huntington a Vancouver.

Uno spazio a disposizione per un breve commento su una notizia o altro

La malattia di Huntington solleva questioni controverse. Preoccupazioni umane, temi di carattere psicologico ma anche lamentele verso le istituzioni, dubbi d'ordine etico, domande alle strategie politiche.

Nella nostra malattia convergono situazioni che da sole potrebbero riempire manuali universitari di etica, psicologia o scienze sociali. Non abbiamo questa ambizione, ma siamo certi che chi è coinvolto dalla malattia di Huntington, portatore del gene, familiare o operatore che sia abbia molto da dire e molto da insegnare ai lettori di questo notiziario. Desideriamo dare la parola ai nostri associati, a studiosi ma anche a chi si è avvicinato alla malattia e si è confrontato con le sue complessità. Con questo spazio che prenderà vita dal prossimo numero intendiamo dare visibilità alle molteplici voci e agli interrogativi che accompagnano la malattia di Huntington con la consapevolezza che un'associazione laica che riunisce familiari, medici e operatori come la nostra deve porsi all'ascolto e fare tesoro dei numerosi punti di vista.



Le News dall'AICH e non solo

Notizie dal mondo della nostra Associazione e da altri luoghi interessanti

Mutuo aiuto per l'Huntington in provincia di Bergamo

Nel territorio dell'ASL di Bergamo è stato realizzato il progetto di mutuo aiuto promosso dall'Aich - Milano Onlus.

Sostenuto dall'Assessorato Famiglia e Solidarietà Sociale della Regione Lombardia il progetto di reti familiari, vuole condividere conoscenze e problematiche legate alla MH e favorire a livello territoriale, un'attività di supporto, sensibilizzazione e assistenza alle famiglie colpite da casi di Corea di Huntington. Responsabili del progetto il dott. Marcello Mantoan e la dott.ssa Dominga Paridi, psicologa dell'Aich Milano.

*Per informazioni
segreteriaaichmilano@libero.it
Tel.02.619.112.618*

Il progetto Telescope all'ascolto dell'Huntington

Marzo 2009, Milano

Telescope, il progetto rivolto alle scuole superiori europee per promuovere il dibattito sul tema delle cellule staminali embrionali ha invitato l'Aich-Milano presso il Liceo Einstein per un'iniziativa di confronto fra molteplici voci. Sono intervenuti: Giuseppe Testa responsabile gruppo di Epigenetica delle cellule staminali dell'Ifom di Milano, Gianfranco Di Segni (inviando un testo), Istituto di Biologia Cellulare, CNR Collegio Rabbinico Italiano, Augusto Pessina, vice presidente della Associazione Italiana Colture Cellulari e Elena Ornaghi dell'Associazione Italiana Corea di Huntington-Milano Onlus.

* Informazioni sul progetto Telescope (in inglese): <http://www.estools.eu/estools/discovery/TELESCOPE>



Arte e Messaggio per il nuovo logo AICH Milano

Gli studenti della scuola Arte e Messaggio, che ha avuto fra i suoi fondatori il famoso designer milanese Bruno Munari, hanno svolto uno studio per il restyling del logo dell'AICH Milano. Tra gli elaborati è stato scelto il progetto di restyling di Benedetta Manieri

Tuyomyo una panchina di Frank Gehry per le malattie ereditarie

Il 26 aprile, al Salone del Mobile, in corso a Milano, Frank Gehry, acclamato come uno dei più grandi architetti e disegnatori del nostro secolo - ha progettato il Museo Guggenheim di Bilbao - ha presentato "Tuyomyo", un progetto di panchina messa all'asta in maggio per raccogliere fondi per HDF, la fondazione per le malattie Ereditarie di cui Gehry è vicepresidente.



La segreteria operativa ha traslocato

La segreteria dell'Associazione Italiana Corea di Huntington - Milano ha un nuovo indirizzo:

Via Magnasco, 2
20149 - Milano
Tel. 02.619.112.618

Martedì e Giovedì dalle ore 9 alle ore 17

Dr. House per l'Huntington



Gli attori che interpretano "13" e "Taub" nella serie televisiva Dr. House hanno fatto un manifesto e uno spot televisivo in occasione del mese di informazione sulla malattia di Huntington sponsorizzato dalla Huntington Disease Society of America.

Puoi trovare gli approfondimenti e molte altre news sul sito www.aichmilano.it

La malattia di Huntington

La Corea di Huntington è una malattia genetica neurodegenerativa del sistema nervoso centrale ereditaria.

Provoca la distruzione di neuroni della base e della corteccia cerebrale.

È caratterizzata da movimenti involontari, turbe psichiche, deterioramento cognitivo e alterazioni del comportamento.

L'esordio avviene fra i 30 e i 50 anni, il decorso è lento, progressivo e fatale dopo circa 20 anni di malattia. La probabilità di ereditare il gene malato è del 50% per ogni figlio con genitore malato.

A tutt'oggi non vi sono farmaci in grado di prevenire, bloccare, rallentare la progressione della malattia, né di curarla.

I malati e i familiari, riuniti nell'AICH-Milano si propongono di:

- offrire una migliore informazione sulla natura della malattia a malati, familiari, medici, operatori sanitari
- coinvolgere le strutture pubbliche per migliorare l'assistenza ai malati e alle loro famiglie
- sostenere le attività di ricerca
- offrire supporto psicologico ai soggetti a rischio e alle loro famiglie
- offrire consulenza legale per usufruire di tutte le poche possibilità delle leggi
- ricercare strutture adeguate per l'assistenza ai malati.



**BOLLETTINO DELL'ASSOCIAZIONE
ITALIANA COREA DI HUNTINGTON
MILANO - Onlus**

Anno I - 2009 - n. I
Periodico
Reg. Tribunale di Milano n° 349
del 17 luglio 2009

Direttore Responsabile
Tommaso Caraceni

Stampa
Cartalpe - Milano

Segreteria
Via Magnasco, 2 - 20149 Milano
Tel. 02.619.112.618
martedì e giovedì dalle ore 9 alle 17
e-mail: segreteriaaichmilano@libero.it
www.aichmilano.it

Sede Legale
IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta"
Via Celoria, 11 - 20133 Milano
Tel. 02.23.94.24.98 Fax 02.23.63.973
Milano



Questo notiziario è stato realizzato con il contributo della Regione Lombardia - Assessorato Famiglia e Solidarietà Sociale.

Sostieni AICH Milano Onlus. Ogni contributo, anche piccolo, può aiutarci ad aiutare

Diventa socio

Versa almeno 25 euro sui conti correnti o postali (più sotto indicati) per aderire e rafforzare l'associazione e ricevere tutte le nostre informazioni. Se sei già socio ricorda di rinnovare la quota.

5 per mille

Devolvi il 5 per mille, attraverso la dichiarazione dei redditi indicando il nostro codice fiscale:
9720 2990 152

Donazioni

Puoi donare utilizzando il nostro conto corrente bancario, il nostro conto corrente postale oppure, in modo completamente sicuro, online tramite PayPal.

Conto Corrente Bancario

Banca Intesa Sanpaolo Ag. 20 Viale Romagna, 20 - Milano
IBAN: IT08 J030 6909 4980 0001 7462 176
AICH Milano Onlus

Conto Corrente Postale

c/c postale 87328316
AICH Milano Onlus

Le donazioni sono deducibili ai sensi dell'Art. 13 del D.LGS 4/12/97 n. 460 e dell'Art. 14 del D.Lgs n. 35 del 14/03/05 convertito in Legge n. 80 del 14/05/05