

Le cause della corea di Huntington

di *Elena Cattaneo, Dorotea Rigamonti e Chiara Zuccato*

Questa strana e grave malattia genetica, che colpisce specificamente i neuroni del nucleo striato del cervello, è causata non solo dalla presenza di una proteina anomala, ma anche dal mancato effetto protettivo della proteina normale

All'interno di ogni cellula migliaia di operai molecolari ricevono dal DNA le informazioni necessarie per fabbricare le proteine, i mattoni che compongono il nostro organismo. In alcuni individui, però, a questi instancabili lavoratori vengono messe a disposizione informazioni sbagliate, tali da produrre una proteina mutata. È il caso della corea di Huntington, una delle più gravi patologie del sistema nervoso centrale. La proteina mutata rimane latente per anni e poi, improvvisamente, in alcune cellule del cervello, impazzisce scatenando una serie di eventi disastrosi. La malattia inizia con smorfie bizzarre, spesso ambigue, che segnano il volto del paziente. L'individuo diventa sempre più distratto, quasi assente. I movimenti involontari sembrano esagerati e queste manifestazioni appaiono più evidenti in condizioni di stress psicofisico. A poco a poco i movimenti assumono le sembianze di una danza e l'andatura instabile viene spesso scambiata per uno stato di ebbrezza. Poi, i gesti involontari si fanno sempre più frequenti e sono fonte di una importante disabilità motoria. Il malato di corea di Huntington riduce lentamente le sue attività quotidiane, perdendo la capacità di pianificare, sviluppare ed eseguire azioni complesse. Con il progredire della malattia, compaiono stati depressivi e di aggressività e, nel peggiore dei casi, disturbi psichici che possono evolvere in demenza e psicosi.

La malattia di Huntington si manifesta generalmente intorno ai 35 anni e progredisce, lentamente ma inesorabilmente, per circa 15-20 anni, portando l'individuo all'invalidità totale. Sebbene la corea di Huntington sia una malattia che colpisce il sistema nervoso centrale, la morte sopraggiunge per complicazioni cardiache o respiratorie o per gli ematomi da traumi cranici conseguenti alle frequenti cadute dovute all'instabilità dell'equilibrio.

La regione cerebrale colpita nella patologia di Huntington è quella dei gangli della base e i primi neuroni che degenerano sono gli spinosi medi dello striato. Questi neuroni hanno fisiologicamente il compito di inibire, attraverso la via talamica, l'eccitazione corticale. La loro degenerazione porta a una ipereccitazione corticale che provoca disturbi motori.

Breve storia della malattia

Le prime descrizioni di caratteristiche cliniche riferibili a questa grave patologia risalgono al Sedicesimo secolo. A quei tempi, però, la danza incontrollabile, associata alle strane espressioni del volto, veniva riferita a cause soprannaturali.

È solo nel 1872 che la malattia viene descritta in modo esauriente da George Huntington, un giovane medico dell'Ohio, nell'articolo intitolato *On Chorea* e, da quel momento, la malattia assume il nome di corea (dal latino choreus e dal greco chorus danza) di Huntington.

Riscontrata in tutti i più importanti gruppi etnici, anche se con diversa frequenza, la malattia pare abbia avuto origine in Europa. La diffusione nell'intero continente americano a partire

dalla regione del Lago Maracaibo (Venezuela) viene spiegata, in parte, con l'emigrazione, in quelle terre, di un unico individuo affetto, un navigatore di origine nordeuropea. Ed è in questa zona che si riscontra la più alta incidenza di casi di Huntington, con sette individui malati su 1000.

Anche in Sudafrica pare che la malattia sia stata portata da un unico individuo malato di origine olandese che si trasferì a Città del Capo nel 1652. Nel continente asiatico, invece, la malattia ha frequenza molto bassa e ciò viene giustificato dal basso tasso di immigrazione dall'Europa verso questi paesi.

In Europa, la diffusione resta piuttosto elevata (1 caso su 10 000 persone) e recenti evidenze parlano di una spiccata predisposizione genetica nella popolazione europea occidentale. In Italia, l'incidenza di circa 4000 casi, con almeno altri 12 000 soggetti a rischio di sviluppare la malattia.

La scoperta del gene-malattia

Nell'evoluzione della ricerca sulla corea di Huntington, il 1983 segna un anno cruciale. A Boston, Jim Gusella e collaboratori identificano il tratto di DNA in cui è localizzato il gene responsabile della malattia. Devono però passare ancora altri dieci anni prima che lo sforzo e l'impegno di oltre 50 ricercatori in tutto il mondo venga premiato dall'identificazione del gene-malattia. Questo gene, battezzato IT15 da Interesting Transcript 15 e situato sul cromosoma 4, produce una proteina chiamata huntingtina.

Come i lettori sanno, i geni sono segmenti di DNA formati dall'unione di quattro unità semplici, i nucleotidi, rappresentate dalle lettere C, G, A e T, che si ripetono numerosissime in diverse combinazioni. Ebbene, nel primo tratto del gene che produce l'huntingtina è localizzata una serie di nucleotidi <<CAG>> che risulta più volte ripetuta. Queste ripetizioni, se da un lato sono frutto dell'evoluzione, dall'altro espongono al rischio di mutazioni, cioè di errori della sequenza che possono giustificare la comparsa di malattie. Infatti, mentre nella popolazione sana il numero di CAG risulta già variabile, ma sempre compreso tra 9 e 35, i malati di Huntington presentano ripetizioni di triplette CAG sempre superiori alle 36 unità fino al limite massimo, finora osservato, di 250. È stato inoltre evidenziato che, pur con una certa approssimazione, il numero di ripetizioni di CAG, nel gene IT15, risulta essere inversamente proporzionale all'età di insorgenza della patologia.

Il gene mutato viene ereditato in modo dominante: è cioè sufficiente che un genitore trasmetta una copia del gene mutato perché il figlio sviluppi la malattia. E la probabilità che un figlio di soggetti affetti erediti il gene malato è del 50 per cento. Come è comprensibile, questo aspetto costituisce una notevole fonte di disagio poiché l'impatto della malattia è tale da coinvolgere tutti i membri della famiglia, nella quale, tra l'altro, vi possono essere più individui affetti. Nella corea, inoltre, viene descritta la possibilità di un aumento del numero di CAG da un individuo alla progenie, soprattutto quando la mutazione è di origine paterna. Queste considerazioni indicano quanto importante possa essere, ai fini di eventuali scelte individuali, scoprire se si è portatore del gene mutato. Ora il test può essere facilmente eseguito mediante l'analisi del numero di triplette CAG presenti sul DNA, ma la totale mancanza di cure efficaci rende difficile prendere una decisione. In realtà, alcuni soggetti che hanno affrontato spontaneamente il test hanno riferito di aver tratto qualche beneficio da questa loro iniziativa in quanto, in caso di positività, hanno potuto compiere precise scelte di vita o, se il test risultava negativo, hanno potuto liberarsi dal dubbio.

Certamente l'utilità del test genetico di Huntington cambierà radicalmente quando saranno disponibili le prime cure efficaci. A questo punto sarà infatti possibile individuare i soggetti portatori del gene mutato e avviare protocolli farmacologici in fasi antecedenti la malattia o, magari, sin dalla nascita.

La proteina mutata diventa tossica?

Ogni gene presente nel nostro DNA produce una proteina. Ciò avviene in quanto all'interno della cellula il DNA invia copie dei suoi messaggi genici, sotto forma di nucleotidi, ai ribosomi, i quali li trasformano negli amminoacidi che costituiscono le proteine. I ribosomi eseguono questo compito leggendo i nucleotidi a tre per volta, così che a ogni tripletta corrisponda un amminoacido. Una specifica sequenza di nucleotidi viene così trasformata in una precisa sequenza di amminoacidi e quindi nella proteina corrispondente al gene iniziale.

Quando a essere decodificato è il messaggio per la fabbricazione dell'huntingtina, per ogni tripletta CAG presente nel gene viene incorporato, nella proteina, uno specifico amminoacido, la glutammina (indicato con la lettera Q). Nei soggetti sani, l'huntingtina avrà dunque un numero di Q entro le 35 unità, mentre nei malati, l'huntingtina mutata avrà un numero di Q molto maggiore, corrispondente alle ripetizioni di CAG presenti nel gene. In base a queste considerazioni, la corea di Huntington viene anche definita malattia da "poliglutammine" o <<da triplette>>.

Le prime osservazioni avevano dimostrato che l'huntingtina normale e quella mutata erano equamente distribuite nel cervello dei pazienti con corea, sebbene la regione dello striato fosse quella più gravemente affetta dalla patologia.

Questi dati iniziali, ora oggetto di attenta riconsiderazione, suggerivano che la malattia non fosse dovuta a una perdita di espressione della proteina normale. Da tale osservazione, e da alcune evidenze genetiche, tra cui la già citata dominanza genica e l'assenza di corea nei soggetti colpiti da sindrome di Wolf-Hirschhorn (malattia caratterizzata da una grossa delezione del cromosoma 4, comprendente la regione in cui è localizzato il gene per l'huntingtina), si è andata accreditando l'ipotesi che la malattia sia dovuta unicamente alla proteina mutata. Tale mutazione avrebbe fatto acquistare alla proteina una funzione tossica responsabile della degenerazione dei neuroni striatali. La presunta tossicità viene spiegata supponendo che la presenza di un tratto poliglutamminico nella proteina ne modifichi la conformazione, e quindi la funzione, provocando interazioni anomale con altre proteine cellulari o modificandone la normale localizzazione o, ancora, rendendola suscettibile al taglio proteolitico.

L'idea dell'acquisto di funzione tossica trovava sostegno anche nel fatto che la corea di Huntington non è l'unica patologia da espansione di triplette CAG, e quindi da poliglutammine, suggerendo che laddove vi è espansione di CAG vi è tossicità.

La ricerca ha così centrato i suoi sforzi sulla mutazione per cercare di spiegare i meccanismi alla base di tale tossicità. Un primo risultato ha evidenziato che il tratto poliglutamminico presenta, di fatto, tossicità intrinseca una volta espresso in modelli animali o cellulari, o persino in organismi come *Drosophila melanogaster* o *Caenorhabditis elegans*. Si è così concluso che la tossicità attribuita all'huntingtina mutata dipendesse dalla sequenza poliglutamminica espansa. Il passo successivo è stato ottenere modelli cellulari e animali che producessero l'huntingtina mutata o che riproducessero esattamente il difetto genetico.

Il primo modello animale è stato sviluppato nel 1996 a Londra nel laboratorio di Gillian Bates. L'animale, in cui era stato inserito il primo esone del gene umano codificante per l'huntingtina mutata, presentava sintomi neurologici riconducibili a quelli coreici, ossia movimenti incontrollati, tremore epilettico e perdita di peso.

Grazie a questi e altri modelli è stato possibile giungere a interessanti conclusioni. Si è visto che l'huntingtina viene tagliata da enzimi proteasici (della famiglia delle caspasi), e, in particolare, che la cinetica enzimatica aumenta notevolmente in presenza della mutazione. L'azione delle caspasi porta dunque all'ottenimento di frammenti di huntingtina mutata che possono attraversare la membrana nucleare e dare origine a inclusioni.

Certamente, in questi studi, il frammento della proteina che ha destato maggior interesse è quello aminoterminale, contenente il tratto poliglutamminico espanso. Max Perutz ha proposto che questo frammento di proteina si disponga in modo da formare una struttura a foglietto beta che funge da collante, promuovendo la formazione di legami con altri frammenti di huntingtina mutata e con altre proteine. Come conseguenza, questi frammenti darebbero origine ad aggregati nucleari e citoplasmatici in grado di alterare la normale architettura cellulare. In effetti, questi aggregati sono stati osservati non solo in modelli sperimentali, ma anche nei neuroni striatali e corticali di pazienti deceduti affetti da corea. Quale sia il loro ruolo nella malattia di Huntington resta però argomento di acceso dibattito. Per spiegare il danno neuronale è stato anche ipotizzato che gli organelli deputati a eliminare le proteine non più necessarie o tossiche, i proteosomi, faticino a degradare la proteina mutata proprio a causa della sua conformazione aberrante. Questo finirebbe con l'esacerbare l'aggregazione dell'huntingtina mutata fino a portare a morte la cellula.

Secondo un'altra ipotesi, gli aggregati, anziché essere responsabili della malattia, potrebbero rappresentare un meccanismo di difesa attuato dalla cellula per proteggersi dalla tossicità indotta dalle poliglutammine. La conoscenza del ruolo svolto dagli aggregati resta comunque fondamentale per identificare strategie farmacologiche in grado di inibirne o favorirne la formazione.

Una seconda linea di ricerca si basa sull'identificazione di molecole striato-specifiche che, interagendo con l'huntingtina mutata, vengano intrappolate negli aggregati determinando tossicità cellulare. Tra queste molecole si distinguono tre gruppi di proteine: quelle implicate nel traffico vescicolare, quelle coinvolte in eventi trascrizionali e, infine, quelle implicate nella trasduzione del segnale. A queste si aggiungono la gliceraldeide fosfato deidrogenasi e la cistationina beta sintasi, le cui interazioni aberranti con l'huntingtina mutata provocherebbero anomalie metaboliche ed energetiche. Tutte queste proteine sono in grado di legarsi sia all'huntingtina mutata sia a quella normale, ma, in ogni caso, nessuna di queste interazioni pare giustificare la tossicità dell'huntingtina mutata e la vulnerabilità selettiva dei neuroni striatali osservata nella corea di Huntington.

Una proteina salvavita

Per diversi anni ci si è focalizzati sull'effetto, la localizzazione e le interazioni dell'huntingtina mutata. E non a torto. L'ipotesi dell'acquisto di funzione escludeva infatti un ruolo dell'huntingtina normale, o della sua perdita, nella malattia.

Anche per questi motivi, le strategie terapeutiche erano volte solo a contrastare l'effetto tossico, acquisito, della proteina mutata. Tuttavia, non si riusciva a spiegare perché questa proteina danneggiasse solo alcune regioni del cervello. In effetti, l'ipotesi di proteine striato-specifiche con cui l'huntingtina mutata si sarebbe trovata a interagire non trovava riscontro sperimentale.

Per primi abbiamo dunque concentrato le nostre energie verso un'ipotesi differente, ma non per questo esclusiva, e cioè che la malattia fosse dovuta a una perdita della funzione normale dell'huntingtina non patologica. La nostra idea era che la proteina normale potesse avere funzioni importanti proprio per i neuroni striatali e che la vulnerabilità selettiva di questi neuroni nella malattia fosse da attribuire alla perdita di un effetto benefico dell'huntingtina, a causa della sua mutazione.

Dimostrare questa ipotesi voleva dire non solo ribaltare le nostre conoscenze sulla malattia, ma anche ampliare gli orizzonti terapeutici verso lo sviluppo di farmaci in grado di vicariare la funzione dell'huntingtina andata perduta. Per affrontare questi studi occorreva dapprima identificare quale fosse la reale funzione, fino a quel momento sconosciuta, dell'huntingtina normale.

Abbiamo avviato le nostre ricerche valutando il comportamento di cellule cerebrali poste in coltura, dopo l'aggiunta, mediante tecniche di ingegneria genetica, di huntingtina umana nella forma normale o mutata. Abbiamo così osservato che le cellule che producono più huntingtina normale sono resistenti a vari stimoli di morte, tra cui la deprivazione di siero, l'aggiunta di tossine mitocondriali, o l'inserzione di geni segnalatori di morte come *Bik*, *Bak* o *Caspasi-9*. Abbiamo inoltre osservato che l'huntingtina normale esplica questo effetto protettivo in quanto interrompe la normale cascata di eventi molecolari che portano alla morte cellulare per apoptosi. Sulla base di queste esperienze abbiamo concluso che l'huntingtina normale è una proteina salvavita per le cellule del cervello.

Pochi mesi dopo, il gruppo di Scott Zeitlin della Columbia University di New York sviluppava un modello animale in cui la produzione di huntingtina normale poteva essere interrotta a piacere, consentendo una reale e completa analisi del ruolo della proteina nei neuroni cerebrali. Con grande entusiasmo dei ricercatori, e nostro, il risultato confermava l'ipotesi iniziale e cioè che la perdita di funzione dell'huntingtina normale produce gravi danni cerebrali. Infatti, il gruppo di Zeitlin ha dimostrato che la mancata produzione di huntingtina normale a diversi stadi di vita del roditore provoca morte neuronale di tipo apoptotico. Non solo: l'animale presenta un quadro neurologico simile a quello osservato nei modelli animali sviluppati facendo loro produrre huntingtina mutata. Era dunque chiaro che la presenza di huntingtina mutata, o la carenza di huntingtina normale, provocava effetti simili nell'animale, suggerendo che i due eventi potessero rappresentare facce della stessa medaglia.

Questa serie di prove sperimentali ha dunque fortemente richiamato l'attenzione dei ricercatori sulla funzione dell'huntingtina normale e sulla possibilità che la corea di Huntington fosse causata non solo da un acquisto di funzione tossica dell'huntingtina mutata, ma anche da una perdita della funzione protettiva dell'huntingtina normale. Rispondere a questa domanda significava non solo approfondire le nostre conoscenze sulla malattia, ma anche ipotizzare vie terapeutiche prima impensabili.

Huntingtina e neurotrofine

Circa 40 anni fa Rita Levi Montalcini identificava una molecola "salvaneuroni", il Nerve Growth Factor (NGF), capostipite di quella che diventerà la famiglia delle neurotrofine, le molecole dotate di azione trofica sui neuroni. Da allora, sono state isolate diverse neurotrofine tra cui il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Si è dimostrato che esse svolgono un importante effetto protettivo sui neuroni cerebrali, permettendo lo sviluppo e il mantenimento delle cellule nervose anche in situazioni difficili.

In particolare, era noto che la sopravvivenza e il differenziamento dei neuroni striatali dipendono in modo specifico dal BDNF. Essi, però, non producono questa neurotrofina, ma la ricevono dalla corteccia cerebrale. Il BDNF prodotto nel corpo cellulare dei neuroni corticali viene infatti trasportato lungo le fibre che si connettono allo striato, dove viene poi rilasciato.

Sapendo che l'huntingtina normale ha un ruolo importante per i neuroni del cervello, ci siamo dunque chieste se questo ruolo potesse essere selettivo per i neuroni dello striato. La connessione anatomica attraverso cui il BDNF giunge allo striato rappresentava un bersaglio di assoluto interesse per la ricerca. Un suo malfunzionamento, infatti, ridurrebbe l'apporto di BDNF ai neuroni striatali rendendoli così più vulnerabili. Addentrandoci negli aspetti molecolari del fenomeno, abbiamo quindi scoperto che l'huntingtina normale, oltre all'effetto antiapoptotico sopra descritto, o come parte di esso, stimola la produzione di BDNF. In particolare, abbiamo dimostrato che l'huntingtina normale esplica questo effetto favorendo la trascrizione del gene per il BDNF a partire dal suo promotore, la porzione del gene in grado di regolare trascrizione e traduzione del gene stesso.

Il gene del BDNF, come la maggior parte dei geni neuronali, ha una struttura complessa,

caratterizzata da quattro diverse regioni regolatorie. A monte di ogni regione sono state identificate piccole sequenze promotrici che reagirebbero indipendentemente a stimoli specifici. Da esse si possono originare, quindi, quattro messaggeri diversi, che producono tutti la stessa proteina BDNF.

Disponendo di metodiche sperimentali in grado di identificare i quattro messaggeri per il BDNF e l'attività dei loro promotori, abbiamo scoperto che l'huntingtina normale induce un aumento della produzione di BDNF agendo a livello di uno specifico elemento che comprende il promotore II. Viceversa, la proteina mutata perde questo effetto di attivazione del promotore II e riduce anche la sua attività su due degli altri elementi promotori.

Questi risultati sono stati confermati non solo *in vitro*, ma anche in modelli animali. Infatti, abbiamo dimostrato che la corteccia cerebrale di animali che producono più huntingtina del normale presenta un maggior contenuto di BDNF, prodotto attraverso la stimolazione della trascrizione del promotore II. Questo aumento del BDNF corticale si riflette anche in un aumento del fattore a livello dello striato. Ciò non si riscontra sia negli animali che producono huntingtina mutata sia nei reperti autoptici di corteccia cerebrale di pazienti affetti da malattia di Huntington.

La dimostrazione che l'huntingtina normale funziona da attivatore della produzione di BDNF e che nella malattia questo effetto viene perso ha notevoli implicazioni. Innanzitutto si confermano le ipotesi iniziali di una degenerazione dello striato a causa della perdita del ruolo di supporto dell'huntingtina normale. Soprattutto si evidenzia, per la prima volta, la possibilità di mettere a punto strategie terapeutiche dirette a ripristinare la funzione dell'huntingtina normale. Per esempio, si potrebbe somministrare BDNF mediante terapia genica o minipompe, oppure sviluppare farmaci che agiscano sul promotore del BDNF, ricostruendo la funzione fisiologica dell'huntingtina.

In conclusione, sembra ormai indiscusso che la corea di Huntington sia una duplice patologia. Da un parte una proteina tossica, l'huntingtina mutata, ha effetti dannosi per la cellula; dall'altra, viene a mancare la funzione protettiva dell'huntingtina normale. È anche possibile che i due eventi siano in stretta concatenazione. Il gruppo di Robert Friedlander a Boston ha infatti dimostrato che la presenza di un elevato numero di ripetizioni CAG nell'animale provoca una degradazione dell'huntingtina normale endogena. Da ciò la perdita di funzione.

Per ultimo, queste ricerche possono avere un significato ancora più ampio se pensiamo che altre patologie umane da triplette CAG ripetute potrebbero essere causate da simili perdite di funzione. Oltre alla corea di Huntington, rientrano infatti tra le patologie da poliglutammine diverse forme di atassia spino-cerebellare e la sindrome di Kennedy, accomunate dal fatto di essere malattie neurodegenerative la cui base genetica è l'espansione di un tratto CAG nella porzione codificante di vari geni. In ognuna di queste patologie risulta preferenzialmente colpita solo una specifica popolazione neuronale. Si spera quindi che ciò che è stato scoperto per la corea di Huntington possa essere di aiuto anche per tutte queste malattie.

LE TAPPE DELLA RICERCA

- 1983 A Boston, Jim Gusella identifica il tratto di DNA in cui è localizzato il gene responsabile della corea di Huntington.
- 1993 Si individua il gene-malattia. Questo codifica per una proteina denominata huntingtina. Si scopre che la mutazione consiste in una espansione di triplette CAG nel gene.
- 1995 Nasce <<Coalition for the Cure>>, un gruppo internazionale per la ricerca e la cura della corea di Huntington. Fortemente voluto dall'Huntington's Disease Society of America (HDSA), di esso vengono a fare parte i gruppi di G. Bates, F. Beal, N. Bonini, D. Borchelt,

E. Cattaneo, J. H. Cha, S. Davies, M. DiFiglia, R. Friedlander, T. Greenamyre, J. Gusella, M. Hayden, S. Hersch, M. MacDonald, R. Morimoto, C. Ross, E. Wanker. A questa iniziativa si aggiunge presto CURE HD Initiative È a opera della Hereditary Disease Foundation. La ricerca sulla corea subisce un'impennata. I ricercatori dimostrano che la proteina huntingtina mutata è presente in tutte le cellule dell'organismo e quindi non sanno spiegarsi perché solo i neuroni dello striato muoiano. Il gruppo inglese di Gillian Bates produce i primi topi transgenici per l'huntingtina mutata. È una grande conquista, il primo modello in vivo di malattia. Gli inglesi, insieme con il gruppo di Erich Wanker del Max-Planck di Berlino, dimostrano l'aggregazione dell'huntingtina mutata e la conseguente tossicità. Ciò conferma che la corea di Huntington può essere una malattia da <<acquisto di funzione tossica>> della proteina mutata.

- 1997 Il gruppo di M. Hayden di Vancouver dimostra che l'huntingtina mutata è tagliata da enzimi proteolitici, le caspasi. I frammenti ottenuti dal taglio si aggregano, causando disfunzione cellulare. La Fondazione Telethon Italia investe nella ricerca sulla corea di Huntington condotta dal gruppo di E. Cattaneo.

- 2000 I risultati non si fanno attendere. Si scopre che l'huntingtina normale è una proteina salvavita per i neuroni cerebrali. Si concretizza una nuova ipotesi: la corea di Huntington □ dovuta a una mancanza di funzione.

- 2001 L'ipotesi della perdita di funzione viene confermata: l'huntingtina nella sua forma normale controlla la produzione di BDNF, un fattore di sopravvivenza per i neuroni dello striato. Nella malattia questa funzione è interrotta e i neuroni striatali degenerano. Si aprono nuove strade per lo sviluppo di farmaci.

Chirurgia e trapianti

Le più innovative sperimentazioni sulla terapia della corea di Huntington sono basate sul trapianto intracerebrale di cellule cerebrali fresche in sostituzione delle cellule degenerate, o sull'utilizzo di fattori neurotrofici.

Il primo approccio ha portato a interessanti risultati. L'equipe francese di Marc Peschanski ha trapiantato nello striato di cinque pazienti neuroblasti parzialmente differenziati provenienti da feti umani fra la settima e la nona settimana di sviluppo. Tre pazienti hanno riportato miglioramenti notevoli dal punto di vista motorio e psichico. Per superare i limiti imposti dall'utilizzo di tessuto umano fetale, si sta cercando di migliorare la sopravvivenza delle cellule trapiantate e di far crescere ed espandere in vitro le cellule staminali neuronali. Il secondo tipo di approccio si basa sulla dimostrazione che il CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor) ha effetto protettivo sulle cellule dello striato. Il problema principale consiste nel riuscire a somministrare la neurotrofina in modo da farla giungere in forma attiva e in quantità sufficienti nel sistema nervoso centrale. È stato quindi messo a punto un protocollo di terapia genica che prevede l'impianto, nel ventricolo laterale destro del cervello, di capsule semipermeabili contenenti cellule eterologhe geneticamente modificate in grado di rilasciare CNTF in modo continuativo. Dopo il test sugli scimpanzè ora questo protocollo è in fase clinica I su sei pazienti.

Le terapie farmacologiche

L'unica terapia farmacologica oggi proposta ai pazienti affetti da corea di Huntington □ è di tipo sintomatico, con il grave inconveniente che spesso l'intervento sui disturbi motori ha effetti collaterali negativi sui problemi psichici, e viceversa. Il protocollo di intervento classico prevede che i disturbi di tipo motorio vengano tenuti sotto controllo con ansiolitici o sedativi, arrivando all'uso di farmaci che abbassano il livello di dopamina, consci della

depressione che questi possono indurre. Per quanto riguarda i disturbi psichici, si cerca di intervenire sulla depressione che affligge gran parte dei malati con i comuni farmaci antidepressivi, con il risultato negativo che l'attività anticolinergica di questi farmaci porta a peggioramento dei movimenti coreici. Sugli stati di allucinazione e sulle psicosi si interviene con i neurolettici, utilizzandoli a basse dosi, onde minimizzarne gli effetti a livello cognitivo e motorio.

Sono in corso sperimentazioni per la messa a punto di una terapia farmacologica più mirata, partendo dalle conoscenze sui meccanismi eziopatogenetici che sono andate accumulandosi nel tempo.

L'ipotesi che alla base della corea di Huntington, così come di altre patologie neurodegenerative, vi possa essere un problema di eccitotossicità, ha portato alla sperimentazione del riluzolo. Questo farmaco è già utilizzato nella sclerosi laterale amiotrofica ed è in grado di antagonizzare la neurotrasmissione eccitatoria mediata dal glutammato.

Un'altra ipotesi è quella della disfunzione metabolica: nella corea di Huntington si osserva un aumentato metabolismo anaerobico neuronale che porta ad accumulo di acido lattico e alla carenza di substrati energetici alternativi quali la fosfocreatina. Un intervento farmacologico a questo livello mira ad aumentare i livelli di fosfocreatina attraverso l'utilizzo di creatina, attivatore della creatin-chinasi.

ELENA CATTANEO insegna biotecnologie farmacologiche all'Università degli Studi di Milano. Lavora al Dipartimento di scienze farmacologiche della Facoltà di farmacia, dove coordina un gruppo che studia le cellule staminali e il loro impiego nelle malattie neurodegenerative. Dal 1995 collabora con la <<Coalition for the Cure>> e dal 1998 le sue ricerche sulla corea di Huntington si avvalgono di un finanziamento della Fondazione Telethon.

DOROTEA RIGAMONTI e **CHIARA ZUCCATO** sono parte integrante del team di ricerca della Cattaneo e sono coautrici di scoperte fondamentali nello studio della corea di Huntington.

BIBLIOGRAFIA

Huntington's Disease Research Collaborative Group, A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's Disease Chromosome, in <<Cell>>, 72, pp. 971-983, 1993.

RIGAMONTI D. e altri, Wild-type huntingtin protects from apoptosis Upstream of caspase-3, in <<The Journal of Neuroscience>>, 20, pp. 3705-3713, 2000.

ZUCCATO C. e altri, Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease, in <<Science>>, 29, pp. 493-498, 2001.

CATTANEO E. e altri, Loss of normal huntingtin function: new developments in Huntington's disease research, in <<Trends in Neurosciences>>, 24, pp. 182-188, 2001.

L'AICH Roma ringrazia "[LE SCIENZE](#)" per la gentile concessione

Associazione Italiana Corea di Huntington Roma
<http://www.aichroma.com/>