

Tra scienza e solidarietà

Huntington

storia di un gene antico

■ ELENA CATTANEO

Professore di Farmacologia all'Università degli Studi di Milano e Senatrice a vita

La Malattia di Huntington (MH) è una patologia ereditaria causata dalla degenerazione di cellule cerebrali situate in specifiche aree del cervello.

• *Huntington's disease (HD) is a hereditary pathology caused by the degeneration of brain cells located in specific areas of the brain.*

Sono passati ormai quasi 30 anni da quando, a Boston, feci l'incontro destinato a indirizzare tutta la mia vita. Era il 1990 quando incontrai per la prima volta Nancy Wexler, genetista americana e docente di neuropsicologia alla Columbia University. Ero al MIT (Massachusetts Institute of Technology, ndr), dove avevo cominciato a far ricerca sulle staminali nel laboratorio di Ron McKay. La ricordo impegnata a raccontare la sfida alla malattia che aveva colpito la sua famiglia, la *Corea di Huntington*, e che assegnava a lei e a sua sorella Alice il 50% del rischio di averla ereditata dalla mamma. La presenza del gene della patologia nel loro Dna avrebbe significato inevitabilmente un decorso di malattia. Immersa nell'ascolto della sua storia, mi fu impossibile restare indifferente al coraggio e alla determinazione con cui era riuscita a convincere 58



scienziati da tutto il mondo a condividere la sua battaglia alla ricerca del gene responsabile di quella terribile malattia che si trasmette di genitore in figlio. Alla fine degli Anni Settanta, aveva condotto quegli studiosi fino in Venezuela, in alcuni poverissimi villaggi sulle sponde del lago Maracaibo, al confine con la Colombia, che ancora oggi vedono la più alta incidenza al mondo della malattia, fino a cinquecento volte superiore all'Italia: il risultato è che in quei villaggi di alcune migliaia di persone, i malati sono centinaia.

È grazie a quel viaggio e alle comunità di venezuelani che hanno risposto all'appello di Nancy, accettando che il loro sangue venisse prelevato e studiato, se oggi conosciamo il gene che provoca l'Huntington; ed è così che abbiamo a

disposizione – almeno alle nostre fortunate latitudini – un test genetico che può predire se la malattia si manifesterà, farmaci che ne attenuano i sintomi e differenti linee di ricerca per lo studio di trattamenti che possano rendere innocua quella mutazione. Ed è grazie al racconto di quell'impresa, che ha acceso una scintilla, se da oltre venticinque anni, all'Università Statale di Milano, esiste un laboratorio, che ho l'onore di dirigere, composto da appassionati ricercatori, in cui studiamo l'Huntington e il suo "gene antico". Un gene attorno al quale si è raccolta una straordinaria rete di contatti, scambi e solidarietà che da Milano arriva fino in Sud America passando per le decine di laboratori nel mondo che, come noi, sono alla ricerca quotidiana e incessante di una cura.

Huntington, story of an ancient gene

Elena Cattaneo's laboratory at the University of Milano is entirely dedicated to study Huntington's disease (HD), a monogenic hereditary neurodegenerative disease. While the prevalence of HD in the world is estimated to be of one case in 8000, in Venezuela (and other areas of Latin America), it is 500 times higher and because of poverty and neglect, it spread through generations. When the gene was identified in 1993, the DNA of the Venezuelan was instrumental in that discovery. Yet despite their gift to science and the world, these communities still live in extreme poverty. The stigma of HD communities persuaded Cattaneo and a few other people to seek the Pope support for a hearing at the Vatican dedicated to the patients. Since then, many projects were initiated for the benefit of all HD patients in Venezuela and the rest of the world.

La malattia e lo stigma sociale

La Corea di Huntington è una malattia genetica neurodegenerativa, progressiva e invalidante, che provoca la distruzione di una specifica porzione del cervello e, come conseguenza, la perdita del controllo dei movimenti e una mimica facciale alterata, oltre a depressione e disturbi psichiatrici. I primi sintomi compaiono in media tra i 40 e i 50 anni e il decorso dura tra i 15 e i 20 anni, ma esiste anche una versione giovanile della malattia, più aggressiva e con un'evoluzione più rapida. A causare la malattia di Huntington è la versione "mutata" di un gene che tutti gli esseri umani hanno. Ogni figlio di un genitore malato di Huntington ha il 50% delle possibilità di avere ereditato il gene nella versione "malata". Si stima che in Italia i malati di Huntington siano circa 6 mila, con almeno altri 12 mila soggetti a rischio.

Il termine "corea", che significa "danza", è utilizzato per indicare un aspetto peculiare di questa malattia, ovvero i movimenti involontari delle braccia e delle gambe ma anche la mimica facciale alterata, che nell'insieme rappresentano un vero e proprio stigma per chi ne è affetto. Queste movenze insolite e fuori controllo, a volte violente, in passato – ma succede ancora oggi nelle aree più povere del mondo dove la conoscenza della malattia e, più in generale, l'istruzione è ancora bassa – hanno portato ad additare i malati come "posseduti dal demonio", con il conseguente isolamento delle famiglie colpite. Ecco, quindi, che alla sofferenza fisica, si aggiungono anche l'isolamento, l'emarginazione e l'esclusione sociale.

Grazie allo studio del sangue prelevato in Venezuela durante il viaggio di Nancy e del gruppo di studiosi che avevano risposto alla sua chiamata, nel 1983 si poté raggiungere un primo, grandioso traguardo, considerando i limitati mezzi di cui si disponeva allora. Dalla selezione dei frammenti di Dna che si ripresentavano nelle persone che mostravano i sintomi della malattia, si individuò l'area



Pier Paolo Lisarelli

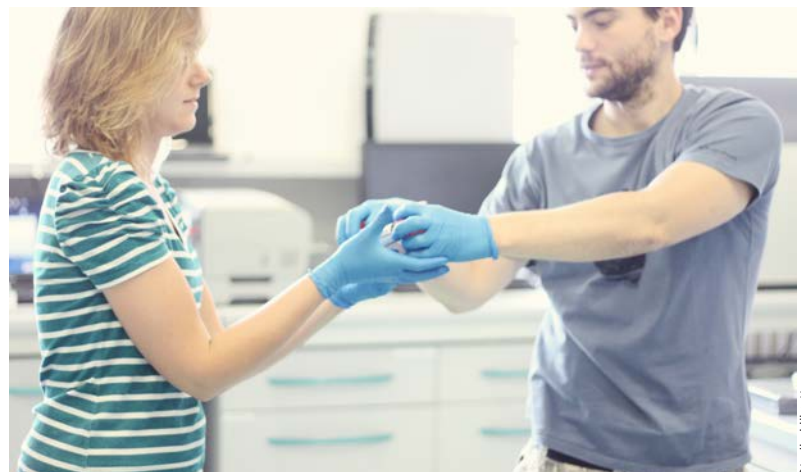
Intorno al tavolo per discutere di esperimenti, dati, progetti, salute e innovazione. Il laboratorio universitario di Elena Cattaneo è parte dell'Istituto Nazionale di Genetica Molecolare di Milano.

● *Seated around a table to discuss experiments, data, projects, health and innovation. Elena Cattaneo's university laboratory is part of the National Institute of Molecular Genetics in Milan.*

prossima al gene responsabile della patologia. Ma bisognava ancora capire il punto esatto in cui poterlo trovare. Servirono altri dieci anni di studi per individuarlo. La scoperta del gene responsabile della malattia di Huntington arrivò nel 1993 quando emerse la sua localizzazione all'apice del cromosoma quattro con una stringa di tre lettere CAG (tre delle quattro lettere che formano il Dna) che si ripetono per un certo numero di volte. Nella versione "sana" del gene – che tutte le persone hanno –, quella tripletta CAG si ripete al massimo per 35 volte. Se, invece, le ripetizioni del CAG superano le 36 volte, vuol dire che il gene è "mutato" e che causerà, purtroppo, la malattia.

Frontiera dell'evoluzione

Il gene dell'Huntington ha una lunga storia evolutiva, essendo comparso per la prima volta quasi un miliardo di anni fa. Era infatti già presente nel *Dictyostelium*, un'ameba che rappresenta il primo organismo pluricellulare comparso sulla terra. In laboratorio abbiamo iniziato a studiare questo gene "antico" molti anni fa chiedendoci, tra le altre cose, anche perché l'evoluzione, che non fa mai passi falsi ma tramanda solo ciò che può avere un vantaggio per la specie, lo abbia conservato nonostante il rischio della malattia. Per provare a trovare la risposta abbiamo iniziato a ricostruire la sua storia. È stato come



Giovani ricercatori all'opera.

● *Young researchers at work.*

Studio Lilligott

fare un viaggio nel tempo: dal *Dictyostelium* al riccio di mare, all'anfiosso, fino alla scimmia e all'uomo. E più continuavamo a viaggiare, avvicinandoci a noi, più il sistema nervoso delle specie si evolveva e, contemporaneamente, aumentava il numero di CAG nel gene che stavamo studiando: mentre il *Dictyostelium* ne ha zero, il riccio di mare ne ha invece 2, il pesciolino zebra 4, il topo 7, la pecora 10, la scimmia circa 15. Nell'uomo il numero delle triplette di CAG varia da 9 a 35. Abbiamo quindi cominciato a ipotizzare che la presenza del CAG nel gene avesse, cioè, una correlazione con la comparsa e/o lo sviluppo del sistema nervoso. Come se i malati di Huntington – è un'ipotesi che stiamo studiando –, ancora prima che portatori di uno stigma, siano gli involontari protagonisti di un'evoluzione non ancora conclusa che mira a "sopportare" più CAG nel gene.

Staminali e terapia genica

In parallelo a questi studi sull'evoluzione del gene "antico", in laboratorio non si fermano le ricerche per individuare strumenti in grado di garantire nuovi trattamenti per la malattia. In particolare, una delle nostre linee di ricerca riguarda l'uso delle cellule staminali embrionali. Lavorare con queste cellule, a partire dal 1998 quando su *Science* per la prima volta si parlò della possibilità di derivare staminali embrionali dalla blastocisti umana e quindi di generare neuroni umani non più solo di roditore, ha spalancato delle prospettive di ricerca fino ad allora inedite. Queste cellule, infatti, possono essere istruite per essere trasformate in neuroni umani, il più possibile simili a quelli che risiedono nel nostro cervello e, quindi, anche a quelli che muoiono nelle malattie neurodegenerative (non solo l'Huntington, ma anche, ad esempio, il Parkinson). Da queste cellule possiamo imparare come si formano e come si ammalano i nostri tessuti o studiare evoluzioni avvenute milioni di anni fa.

Attualmente stiamo cercando la strategia migliore per ottenere, a partire dalle staminali embrionali, i neuroni presenti nell'area del cervello maggiormente colpita nell'Huntington e stiamo valutando, mediante studi sui modelli animali, la capacità di queste cellule di sostituire i neuroni che muoiono a causa della malattia. Il nostro obiettivo è quello di generare

Città del Vaticano, 18 maggio 2017. Con Papa Francesco, in occasione dell'udienza con le "famiglie Huntington" giunte dalla Colombia, dal Venezuela e da altri 23 Paesi del mondo.



Pier Paolo Lisarelli

neuroni striatali autentici, la cui efficacia possa essere valutata dopo un trapianto in modelli animali di malattia.

Il debito di riconoscenza con il Sud America

Per ogni risultato raggiunto e per tutte le scoperte che sono state fatte e saranno fatte in futuro sull'Huntington, dovremo sempre ringraziare quelle popolazioni del Sud America che si sono affidate agli studiosi portati fin lì da Nancy. Popolazioni che erano e sono an-

cora poverissime, che vivevano e vivono ancora in baracche, senza acqua corrente o cibo, men che meno hanno accesso ai farmaci sintomatici a disposizione, invece, dei malati italiani. È grazie al loro sangue che conosciamo la malattia anche se a loro non è stato riconosciuto nulla. Grazie a quel gene molte porte si sono spalancate anche su altre malattie. Ecco perché il mondo ha un debito enorme nei loro confronti. Ho sempre pensato che sarebbe stato nostro dovere far qualcosa per loro, anche solo per dimostrare la riconoscenza che si deve al Sud America. Per questo motivo, con un piccolo gruppo di colleghi tra i quali Charles Sabine, per 25 anni corrispondente di guerra della televisione americana NBC e che ha scoperto di avere il gene Huntington, e Ignacio Muñoz-Sanjuan neuroscienziato di Los Angeles e fondatore di Factor-H, due anni fa abbiamo avuto un'idea: scrivere una lettera a Papa Francesco chiedendo un incontro per un malato del Venezuela, in rappresentanza di tutta la comunità sudamericana, in modo che attraverso di lui si potesse far arrivare a tutti i malati un messaggio che desse loro dignità e speranza.

La risposta fu straordinaria: perché abbracciarne uno solo? Perché non abbracciarli tutti? Da quel momento si è messa in moto una macchina di solidarietà enorme che ha coinvolto medici, studiosi, associazioni e volontari da ogni parte del mondo, ma anche "semplici" amici, come Roberta di Milano, Maurizio da Monza, Edoardo da Vigevano. Così è nata l'iniziativa che abbiamo chiamato *Hidden no more / Oculta Nunca Más / Mai più nascosta* culminata in un'udienza con Papa Francesco il 18 maggio 2017. Dal Sud America sono arrivati oltre cento pazienti con le loro famiglie. Alcuni di loro non erano mai usciti dai loro villaggi, abbiamo dovuto pensare a tutto noi: dal passaporto alle valigie e a come riempirle. A loro se ne sono aggiunte altre centinaia e alla fine quell'udienza si è trasformata in un incontro che ha visto migliaia di persone arrivare a Ro-

Vatican City, 18 May 2017. With Pope Francis during the papal audience with the "Huntington families" that had travelled from Colombia, Venezuela and 23 other countries in the world.

ma da 25 diversi Paesi. Papa Francesco li ha abbracciati tutti, dopo aver affermato che «Mai più nasosta non è solo uno slogan, ma un impegno che ci deve vedere uniti».

Tra le storie c'è quella di Dilia, una donna di ottant'anni originaria di El Difícil, in Colombia. Quando suo marito e i suoi figli (nove su undici hanno ereditato la malattia) hanno iniziato a manifestare i primi sintomi tipici dell'Huntington ha dovuto allontanarsi dal villaggio dove abitava perché i vicini li deridevano. Da anni vive in una casa dove non ha niente, nemmeno l'acqua, né abbastanza catini da riempire con quella piovana. Cinque dei suoi figli con la malattia non ci sono più, tre sono stati ricomposti nella stessa bara perché non aveva abbastanza soldi per assicurarne una per ciascuno. Dilia ha anche 27 tra nipoti e pronipoti, molti a rischio di avere ereditato il gene mutato. Quando un familiare manifesta i primi sintomi viene lasciato a lei e così oggi passa le sue giornate ad accudirli, insieme agli altri quattro figli malati, allevati, che sopravvivono con quel che raccoglie in una vita che ogni giorno è conquistata con i denti.

Il viaggio in Colombia

Nel 2017, per la prima volta da quando studio l'Huntington, ho fatto un viaggio in Colombia dove, insieme al gruppo, sempre più numeroso, raccolto attorno all'e-



Gianni Munizza

vento in Vaticano, avevamo organizzato diversi incontri, sia scientifici sia umanitari. È stata un'occasione per rivedere molte delle famiglie conosciute a Roma e per comprendere ancora più approfonditamente le condizioni in cui vivono. In quelle aree della Colombia e del Venezuela, piene di malati, i medici sono pochissimi. In tutta la Colombia sono appena dieci quelli specializzati in disturbi del movimento. In Venezuela sono ancora meno. La notizia del nostro evento colombiano scientifico, medico e umanitario, a cui avrebbero parte-

Sopra: Barranquitas, Venezuela.

Il villaggio con più malati di Corea di Huntington al mondo; moltissimi i fanciulli a rischio malattia. A sinistra: Elena Cattaneo coi giovani del programma Abrazos - un progetto di Factor-H (www.factor-h.org) - a San Angel, Colombia, una delle comunità più colpite dalla malattia.

cipato anche specialisti stranieri, si era diffusa in tutta l'area e, in quei giorni, arrivarono centinaia di persone per incontrarci. Ricordo, ad esempio, una signora anziana, malata di Huntington, accompagnata dalla figlia, a rischio, e dalla nipotina di pochi anni. Avevano viaggiato per centinaia di chilometri non per avere una consulenza sull'Huntington, ma nella speranza di poter sottoporre la bambina a una visita pediatrica.

Come gli altri colleghi che dal mondo si erano messi in viaggio verso la Colombia, sono partita "in compagnia" di due grandi valigie, alte quasi quanto me, che pesavano 25 e 29 chili. Le avevo riempite di dentifrici, spazzolini e saponi, oltre a barattoli di Nutella, macchinine, bambole, materiale per scuola e vestiti raccolti da amici, colleghi e da chiunque volesse mandare un segno di solidarietà laggiù e che ho distribuito una volta arrivata. Vladimir Marcano, fotoreporter originario di Caracas, autore di *El Mal*, un reportage fotografico sulla malattia di Huntington, mi ha raccontato che un tubetto di dentifricio in Venezuela costa due milioni di bolivar, cifra che corrisponde a un salario mensile di un operaio. Una realtà per noi inimmaginabile e incomprensibile.



Above: Barranquitas, Venezuela.

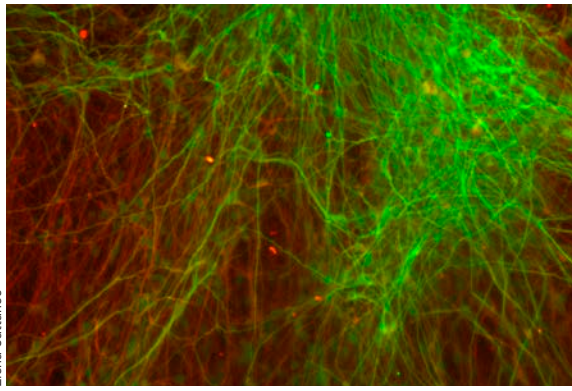
The village with the most people afflicted by Huntington's chorea in the world; countless youngsters run the risk of disease. Left: Elena Cattaneo with the youth in the Abrazos programme - a Factor-H project (www.factor-h.org) - in San Angel, Colombia, one of the communities hardest hit by the disease.

Elena Cattaneo

Nuove speranze per il futuro

Di recente, nelle settimane delle festività natalizie, siamo tornati in quei luoghi. A compiere questo viaggio questa volta è stato Gianni, la persona del mio laboratorio che, con me, cura gli aspetti di organizzazione e *management* della ricerca oltre alle modalità collaborative per realizzarla con beneficio di tutti. Insieme a un piccolo gruppo di colleghi costruito in molti anni di collaborazione e di fiducia reciproca, si è recato nei villaggi del Venezuela, sul lago Maracaibo, quelli da cui Nancy è partita per avviare il tentativo di rivincita sulla malattia. L'obiettivo, ora come allora, era di avviare dei progetti in Sud America per capire e mappare le esigenze dei malati e sperare di migliorare la loro vita e quella del contesto in cui vivono.

Quei giorni di dicembre si sono riempiti di storie di uomini e donne in difficoltà, di informazioni sulle loro condizioni di salute e sugli ultimi avvenimenti in quelle zone con l'obiettivo di costruire una "mappa dei bisogni". In quelle settimane sono stati rafforzati i legami anche con persone che, nonostante condizioni ambientali rischiosissime, non fanno mancare il loro impegno e coraggio in missioni (quasi) impossibili: assicurare un minimo di istruzione a bambini che affollano le strade di



Elena Cattaneo

villaggi miseri e polverosi con il programma "Abrazos", un progetto di Factor-H (www.factor-h.org), una piccola ONG fondata da scienziati, con la quale lavoro per aiutare i malati di Huntington in quei villaggi; allestire veri e propri ambulatori mobili sulle rive del lago; riaprire la mensa per i poveri, chiusa da un anno, e nella quale, con venticinque dollari al giorno, si garantisce un pasto quotidiano a cinquecento persone che altrimenti non mangerebbero nulla; progettare modalità abitative per chi, ad ogni stagione delle piogge, teme che il proprio tetto di lamiera non regga e collassi sotto l'acqua; e infine aggiornarli della ricerca sulla malattia e annotare ogni loro indicazione.


Dei racconti di Gianni di quei giorni che irrompevano dal telefono a notte fonda, da cui non potevo né volevo staccarmi, uno in

Sopra: neuroni adulti ottenuti da cellule staminali. Sotto: il gruppo diretto da Elena Cattaneo; in basso a sinistra Gianni Munizza, Project Manager del laboratorio, membro di Factor-H e protagonista del recente viaggio nei luoghi del Venezuela più colpiti dalla malattia.

• Above: adult neurons obtained from stem cells. Below: the group headed by Elena Cattaneo; below left, Gianni Munizza, Project Manager of the laboratory, member of Factor-H and leader of the recent trip to visit the places in Venezuela hardest hit by the disease.

particolare mi è rimasto impresso. Il gruppo si trovava a Barranquitas, il più misero dei villaggi e quello con più casi al mondo di malati di Huntington. Una donna – anche lei con sintomi visibili della malattia – li attendeva fuori dalla casa in cui avevano visitato suo figlio, un giovane pescatore a rischio malattia che, nell'accoglierli presso la sua dimora di lamiera – un'unica stanza, in posizione isolata dal paese in cui si trovavano, con un letto, un materasso sfasciato e una vecchia cucina a gas –, era scoppiato in un pianto inconsolabile. Vedendo il taccuino su cui Gianni stava scrivendo mentre usciva dalla stanza, la donna gli andò incontro e gli chiese se avesse bene annotato il suo nome e quello di suo figlio. Le ripeté i nomi: Céline e Xavier Eduardo F. Al sentire che i nomi erano stati correttamente appuntati, la donna fece un sorriso, lo abbracciò e se ne andò per la sua strada, rassicurata. Questo episodio è rappresentativo della dignità e dell'umanità che caratterizza ciascuno di noi, nonostante la malattia e la povertà. Ciascuno di noi ha bisogno di essere riconosciuto, ha bisogno che al suo volto venga associato il suo nome. Quel nome è la nostra storia, con la quale essere ricordati. Uno a uno. Tutti uguali. Tutti importanti.

Questi viaggi non sono finiti. Quelle famiglie, quei malati, fanno parte della nostra vita e noi della loro. In queste settimane di grandi disordini e instabilità politica, il nostro pensiero è ancora più vicino a ognuno di loro.

Il traguardo più grande, per noi, è naturalmente trovare una cura. Ma mentre in laboratorio continueremo a lavorare ogni giorno, assiduamente, per raggiungerlo, un analogo, incessante impegno è volto a prenderci cura dei malati, dei familiari, delle loro vite, dei loro bisogni. Lo faremo con chiunque vorrà unirsi a noi, dentro e fuori dai nostri laboratori, per consegnare farmaci, acqua, cibo, solidarietà e speranza a chi non ha più nemmeno la forza di immaginare che, pur nella malattia, possa esistere una vita migliore. 



Pier Paolo Lisarelli