



La Lega Italiana Ricerca Huntington

è una fondazione senza scopo di lucro, l'unica organizzazione italiana completamente dedicata alla ricerca, all'assistenza e alla conoscenza della malattia di Huntington. La Fondazione collabora con una rete di organizzazioni a livello nazionale e internazionale. Le Associazioni LIRH Toscana, LIRH Puglia e NOI Huntington - La rete Italiana dei Giovani ne costituiscono il network nazionale.

Visione: Aspirare a vivere in un mondo in cui la malattia di Huntington non faccia più paura.

Missione: Operare per garantire alle persone affette da Malattia di Huntington, alle persone a rischio e ai loro familiari - sia che essi vivano in Italia o all'estero - la possibilità di accedere a terapie appropriate e innovative, di ricevere una adeguata assistenza clinica e psicologica e di vivere la loro condizione senza essere oggetto di pregiudizi o discriminazione.

Obiettivo: È obiettivo generale della Fondazione il sostegno della ricerca scientifica nel campo delle malattie rare neurodegenerative. Prioritariamente, la Fondazione intende incoraggiare e rafforzare la ricerca biologica traslazionale e la ricerca clinica sulla malattia di Huntington e sulle malattie a questa correlate.

Ricerca: Promuovere studi finalizzati alla prevenzione e alla cura della malattia di Huntington.

Assistenza: Garantire la migliore assistenza possibile a chiunque ne abbia bisogno.

Conoscenza: Far conoscere la malattia in tutta la sua complessità e diffondere i risultati della ricerca.

Formazione: Contribuire alla formazione degli specialisti e degli operatori sanitari.



Che cosa è la Malattia di Huntington

La malattia di Huntington è una malattia rara, ereditaria, neurodegenerativa che interessa principalmente il Sistema Nervoso. Dal 1993 se ne conosce la causa genetica: si tratta di una mutazione da espansione di un tratto del DNA nel gene *HTT*, che produce una proteina anomala (chiamata huntingtina), che provoca la morte di cellule nervose (neuroni) in alcune aree del cervello.

Secondo la definizione dell'Unione Europea, le malattie rare sono quelle che hanno una prevalenza inferiore a 5 casi su 10.000 persone; si stima che siano circa 15 milioni i cittadini dell'Unione Europea (a 27 membri) che soffrono o soffriranno di una malattia rara. La malattia di Huntington è espressamente citata tra quelle che colpiscono le persone in età adulta (vedi: Commissione Europea –Direzione Generale Salute e Tutela dei Consumatori: C Direzione C – Salute pubblica e valutazione dei rischi – C2 informazioni in materia di Salute).

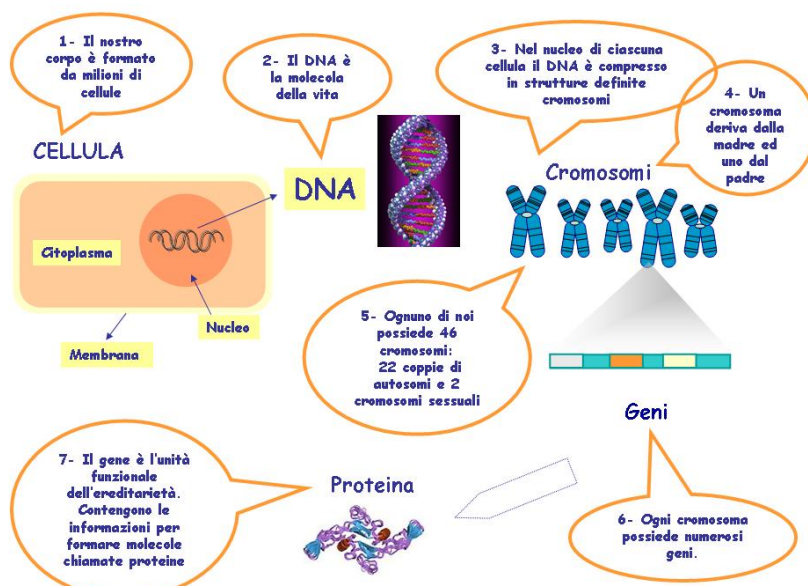
Si stima che, dei circa 2 milioni di italiani che hanno una malattia rara, circa 6-7.000 siano affetti da malattia di Huntington e tra le 30 e le 40.000 persone siano a rischio di ammalarsi. La malattia prende il nome da George Huntington, il medico americano che l'ha descritta per la prima volta nel 1872, all'età di 22 anni, sintetizzandone i tre punti fondamentali: 1) la tendenza al suicidio e al disturbo mentale; 2) l'ereditarietà; 3) il carattere progressivamente invalidante. La complessità della malattia deriva dal fatto che essa agisce contemporaneamente su più livelli: quello dei **movimenti involontari** (come di una danza incontrollata, ragion per cui è anche detta còrea, dal greco “danza”), quello della perdita delle **capacità cognitive** e quello dei **disturbi psichiatrici**. Si manifesta perciò in maniera variabile da soggetto a soggetto, anche all'interno dello stesso nucleo familiare: “una stessa causa, facce diverse della malattia”. Ciò rende particolarmente difficile riconoscerla e curarla adeguatamente. La malattia è, ad oggi, trattabile solo in via sintomatica. Non è stata ancora trovata una cura che porti alla guarigione, la rallenti nel decorso o che ne prevenga l'insorgenza.

La causa genetica della Malattia di Huntington

Nella prima parte del gene HTT vi è una sequenza di tre nucleotidi, citosina-adenina—guanina (CAG) ripetuta numerose volte (es. CAG-CAG-CAG-CAG-). Questa è definita "ripetizione trinucleotidica".

In base al codice genetico, la tripletta CAG codifica per l'aminoacido glutamina. Da ciò, una ripetizione della sequenza CAG dà origine ad una catena di glutamine o "poliglutaminica".

Una ripetizione trinucleotidica sino a 35 unità di sequenze CAG é considerata normale. Quando,



invece, il gene HD presenta più di 40 ripetizioni delle tripletta CAG, la forma alterata della proteina huntingtina che viene prodotta determina la malattia nel corso della vita.

Per questo motivo, la malattia è causata da un'espansione delle triplette CAG ripetuta ed è una delle numerose malattie da poliglutamine.

Un gene è rappresentato da una sequenza di DNA (acido desossiribonucleico) che codifica per determinate proteine. Il DNA è un polimero (una lunga catena) composta da nucleotidi con una struttura a doppia elica. Un nucleotide è un composto chimico formato da basi azotate (adenina, guanina, citosina e timina) legate ad una molecola di zucchero (desossiribosio) e ad un gruppo fosfato. Il DNA contiene le informazioni genetiche che vengono tradotte in una sequenza di aminoacidi specifica per ogni proteina, sulla base del "codice genetico". Gli esseri umani sono diploidi. Questo significa che possiedono due coppie di ogni gene (chiamati alleli), ereditati da

entrambi i genitori. Una cellula umana contiene 23 paia di cromosomi. Ciascun paio è formato da un cromosoma paterno e da uno materno.

Il gene mutato nella malattia di Huntington è presente in tutte le cellule dell'organismo sin dal concepimento, quindi la malattia può essere trasmessa da una generazione all'altra.

E' una malattia genetica autosomica: colpisce sia gli uomini che le donne in ugual misura, in quanto il gene patologico è localizzato su un cromosoma che è lo stesso in entrambi i sessi (cromosomi di tipo autosomico e non sessuale).

La maggior parte delle persone affette da malattia di Huntington sono eterozigote. Questo significa che possiedono 2 copie del gene differenti: una copia normale (ereditata dal genitore non affetto) e una copia patologica (ereditata dal genitore affetto).

In casi eccezionali e rarissimi, in cui entrambi i genitori sono affetti, il figlio può ereditare 2 copie patologiche del gene (una da ogni genitore). In questo caso, la probabilità di ereditare la malattia non è più del 50%, ma è del 100% e il figlio è omozigote: ha 2 copie del gene identiche.

La malattia di Huntington è una malattia genetica di tipo dominante: con questo si intende che è sufficiente avere una sola copia del gene patologico, derivante da uno dei due genitori, per ereditare la malattia. In altri termini, la mutazione presente nel gene HD ha un effetto dominante sul gene normale, ereditato dal genitore non affetto.

La Malattia di Huntington Pediatrica (Forma ad insorgenza giovanile)

La malattia di Huntington può raramente iniziare in età infantile o adolescenziale, ben prima della maggiore età. In questo caso le manifestazioni cliniche possono essere molto diverse rispetto alla forma dell'adulto. Pertanto la cosiddetta forma ad insorgenza giovanile è spesso difficile da riconoscere quando interessa bambini o ragazzi (forma pediatrica).

Le forme pediatriche di malattia sono associate a mutazioni particolarmente estese in lunghezza, generalmente ereditate da genitori ammalati di sesso maschile. Le espansioni di trinucleotidi CAG sono in questi casi oltre 80 ripetute e la malattia può iniziare con un ritardo dello sviluppo psico-motorio nei primi anni di vita. Le condizioni più precoci finora descritte, rarissime, indicano un inizio anche a partire dai 18 mesi di vita.

In genere, la malattia emerge in età scolare con una difficoltà di espressione del linguaggio, di apprendimento e di corretta deambulazione. Pertanto, è fondamentale l'attenzione da parte degli insegnanti che possono essere i primi ad accorgersi di un disagio scolastico. Non sono quasi mai presenti i classici movimenti involontari (còrea), ma si sviluppano piuttosto delle posture degli arti e del tronco denominate "distonie" muscolari. In qualche caso possono manifestarsi lentezza, rigidità, crisi epilettiche e sintomi dello spettro autistico. Ricerche recenti hanno descritto un decorso più aggressivo in questi sfortunati casi, associati ad alterazioni dello sviluppo di precise aree cerebrali denominate striato, una sezione profonda dell'encefalo deputata alla gestione dei movimenti.

In passato, si è definita la malattia di Huntington ad insorgenza precoce prima dei 20 anni come la "forma giovanile" (o juvenile Huntington disease - JHD). Si trattava di una definizione convenzionale, che nasceva dalla difficoltà oggettiva di riconoscere delle differenze biologiche e cliniche tra forma giovanile e forma dell'adulto.



Grazie a recenti scoperte, la comunità scientifica riconosce la variante pediatrica come la "vera" forma giovanile clinicamente e biologicamente differente da quella dell'adulto.

La LIRH segue con speciale attenzione l'evoluzione della ricerca scientifica sulla malattia di Huntington pediatrica (PHD) e collabora attivamente con le organizzazioni internazionali e con i gruppi di lavoro che hanno l'obiettivo di sviluppare una cura per questa variante, così come per l'adulto. Il Network Europeo Huntington (Euro-HD) e Huntington Study Group (HSG) sono reti composte da ricercatori e familiari che, da ogni parte del mondo, convergono per confrontarsi su questo difficile tema.

La LIRH è una delle poche organizzazioni che hanno specificamente contribuito allo sviluppo di nuove importanti acquisizioni scientifiche sulla forma pediatrica di malattia di Huntington ed ha recentemente promosso la nascita di "Noi Huntington", una organizzazione non profit che desidera attrarre particolare attenzione sui disagi delle persone giovani nel nostro Paese, in collaborazione con organizzazioni internazionali con la stessa finalità.