Rendiconti
Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL
Memorie e Rendiconti di Chimica, Fisica, Matematica e Scienze Naturali
140° (2022), Vol. III, fasc. 3, pp. 229-233
ISSN 0392-4130 • ISBN 978-88-98075-54-6

Huntington, tra evoluzione e malattia*

ELENA CATTANEO

Senatrice a vita

Abstract – The neurodegenerative disease known as «Huntington's Chorea» is one of the first for which the responsible gene was identified when the science of human genome sequencing was taking its first steps. It is an ancient gene, first found in an amoeba that emerged 800 million years ago, that has evolved with increasing complexity up to the present day. This gene is part of the genetic makeup of all of us, but it causes Huntington's disease only when the sequence of nucleotides C-A-G repeats more than 35 times. Our current knowledge about this disease owes much to the intuition and determination of American neuropsychologist Nancy Wexler and the generosity of some communities in Colombia and Venezuela, where Huntington's is particularly prevalent, leading to marginalization and endogamy. Researchers gathered by Nancy spend years analyzing blood donated by Colombian and Venezuelan patients, successfully discovering the genetic cause of the disease.

Since then, science has been studying both the healthy and the diseased gene, raising questions about the possible necessity of the CAG presence in the 'normal' gene for the appearance and/or evolution of the nervous system, as well as potential correlations between the number of CAG repeats and the complexity and functionality of the nervous system itself.

As of today, there is still no definitive cure for Huntington's disease but a huge variety of research efforts pointing in that direction. It is our responsibility to ensure that every advancement in research is made available to all sufferers, including the Huntington communities in Latin America, whose contribution was crucial to the gene discovery. This principle inspired the "*Hidden no more/Oculta Nunca Más/Mai più nascosta*" initiative, culminated in an event at the Vatican, on May 18, 2017, when Pope Francis met Huntington patients and families from those communities. Researchers worldwide are dedicated not only to studying for potential therapies but also to caring for the patients, their families, their lives, and their needs, believing that science and its methodological aspects should not be detached from their humanitarian goal.

Keywords: Huntington's disease, research, genetics, evolution, caregiving

* Prolusione tenuta in occasione della cerimonia di inaugurazione del 241° anno accademico dell'Accademia delle Scienze detta dei XL. Il presente scritto riprende, rielabora e integra riflessioni già formulate dalla Sen.ce Cattaneo su organi di stampa e in occasione di eventi pubblici. Tra le fonti principali: l'articolo "Alla ricerca del gene antico", di Elena Cattaneo, Wired, 2016 e il volume "Ogni giorno. Tra scienza e politica", di Elena Cattaneo, Mondadori, 2016.

Riassunto – La malattia neurodegenerativa detta "Còrea di Huntington" è una delle prime di cui, agli albori dei tentativi di sequenziamento del genoma umano, si è riusciti a identificare il gene responsabile: un gene antico, trovato per la prima volta in un'ameba che nasce 800 milioni di anni fa e arrivato a noi lungo il filo dell'evoluzione, con un grado di complessità sempre maggiore. Un gene che fa parte del corredo genetico di tutti noi, ma che causa l'Huntington solo se la sequenza di nucleotidi C-A-G si ripete in esso più di 35 volte. Tutto quello che oggi conosciamo su questa malattia è stato possibile grazie all'intuito e alla determinazione della neuropsicologa statunitense Nancy Wexler e alla generosità di alcune comunità in Colombia e Venezuela, tra le quali l'Huntington è particolarmente diffuso, causa e insieme conseguenza di emarginazione ed endogamia. Gli studiosi radunati da Nancy analizzarono il sangue donato dai malati colombiani e venezuelani, riuscendo a scoprire la causa genetica della malattia.

La scienza, da allora, studia il gene sano e quello malato, ponendosi interrogativi sulla possibile necessità della presenza del CAG nel gene per la comparsa e/o l'evoluzione del sistema nervoso, ma anche sulle possibili correlazioni tra il numero di CAG e la complessità e funzionalità del sistema nervoso stesso.

Ad oggi, la malattia di Huntington ancora non ha una cura definitiva, ma in quella direzione vanno gli enormi e variegati sforzi della ricerca in tutto il mondo; è nostra responsabilità fare in modo che ogni avanzamento scientifico possa essere messo a disposizione di tutte le persone malate, incluse quelle delle comunità Huntington dell'America Latina, il cui contributo è stato fondamentale per la scoperta del gene. Questa volontà ha ispirato l'iniziativa "*Hidden no more/Oculta Nunca Más/Mai più nascosta*", culminata in un'udienza con Papa Francesco il 18 maggio 2017 a cui hanno partecipato decine di malati e famiglie provenienti da quelle comunità. Moltissimi studiosi in tutto il mondo sono impegnati, oltre che a studiare per la ricerca di una terapia, anche a prendersi cura dei malati, dei familiari, delle loro vite, dei loro bisogni, nella convinzione che la scienza e i suoi aspetti metodologici non debbano essere separati dal loro obiettivo umanitario.

Parole chiave: malattia di Huntington, ricerca, genetica, evoluzione, cura

La scienza è straordinaria per la portata delle scoperte che ha raggiunto e che raggiungerà ancora per l'umanità. Lo è per il suo metodo che impone il tacito ma non negoziabile impegno a raccontare le cose che si scoprono così come sono, attenendosi alla prova dei fatti. Lo è perché è trasparente e accessibile e perché permette di verificare la forza e il coraggio delle idee, compreso quello di accettare il fallimento quando l'idea è sbagliata.

Ma ciò che amo veramente della scienza è la sua insopprimibile libertà che tale deve essere per tutti, affinché ogni idea razionale e teorizzabile possa essere messa a confronto per vedere emergere la migliore, nell'interesse della collettività. Studiando una malattia, questa libertà mi ha permesso di viaggiare nel tempo, di conoscere cose accadute milioni di anni fa, potendole oggi addirittura studiare. Ed è proprio in questo viaggio nel tempo, alla caccia di un gene e delle sue lettere, che voglio accompagnarvi.

È il viaggio che il gene mutato che causa la Corea di Huntington, malattia genetica degenerativa che studio da quasi trent'anni, ha fatto per arrivare fino a noi. Dapprima quel gene non contiene le lettere CAG (i tre nucleotidi Citosina, Adenosina e Guanina) che, oltre un certo numero, provocano la malattia. Poi, durante l'evoluzione, quelle lettere compaiono e diventano sempre più numerose ma, entro un limite soglia, non sono dannose. Nel malato superano quel limite. Come conseguenza, muoiono i neuroni della corteccia e del corpo striato, cioè delle aree cerebrali che controllano il movimento e alcune funzioni cognitive: si perde il controllo dei muscoli delle gambe e delle braccia, anche la mimica facciale è alterata, compaiono in alcuni casi sintomi depressivi e disturbi psichiatrici. Ogni figlio di un genitore malato di Huntington ha il 50% delle possibilità di avere ereditato il gene nella versione «malata». 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. L'esito oggi è fatale. La malattia viene trattata con farmaci sintomatici.

La storia della malattia traccia quindi un viaggio sicuramente doloroso, perché racconta della sofferenza di migliaia di persone (in media si parla di un individuo malato ogni 10mila persone in Europa e nel continente americano) – moltiplicata per le famiglie che spesso finiscono per essere l'unico sostegno per il malato. Ma è anche un viaggio che pensiamo possa essere enormemente importante perché quel gene ci accompagna lungo tutta l'evoluzione umana e con quelle sue lettere, evidentemente importanti seppure pericolose, ci indirizza, forse, verso nuove conoscenze dello sviluppo e della funzione del sistema nervoso, fino alla speranza di capire le origini della malattia.

Sulle sponde del Maracaibo

Questo viaggio ha diversi protagonisti, anche molto lontani fra loro, nel tempo e nello spazio. Voglio iniziare da Nancy Wexler, una neuropsicologa pioniera degli studi sull'Huntington e presidente dell'*Hereditary Disease Foundation*. Nancy, nel 1978, raccolse 58 scienziati da tutto il mondo e da istituti differenti e li invitò a seguirla in Venezuela alla ricerca del gene che causa

l'Huntington, malattia che aveva colpito il nonno, i suoi tre zii e la madre. Precisamente il luogo di approdo era il lago Maracaibo, dove agli inizi del 1900 visse un'altra donna che ebbe un ruolo fondamentale in questa storia: María Concepción Soto. Sembra, infatti, che sia stata la capostipite della malattia in quell'area e che, a partire da lei, il gene malato si sia poi diffuso nella zona arrivando a interessare fino a ventimila discendenti. Ancora oggi, quella zona è fra i luoghi con più alta densità di malati di Huntington del mondo: sette individui su mille sono colpiti dalla malattia, un dato fino a cinquecento volte superiore all'Italia. Il risultato è che, oggi come allora, in villaggi di poche migliaia di persone, i malati sono centinaia. Si ritiene che questa concentrazione sia conseguente anche ai fenomeni di discriminazione sociale e stigma che da sempre accompagnano la malattia.

La ricerca ebbe quindi inizio dall'invito di Nancy, da quel suo *«Let's go to Venezuela!»* e da un'idea che si rivelò essere quella giusta. Nancy riuscì a conquistare prima la fiducia dei colleghi che la seguirono in un'impresa quasi al buio, in un posto lontano da ogni rotta, ma con un'incredibile concentrazione di malati che vivevano segregati da ogni civiltà – come succede ancora oggi. In poco tempo Nancy conquistò anche la fiducia degli abitanti dei villaggi che si resero disponibili ai prelievi perché, spiegò, lo studio del loro sangue e del loro Dna avrebbe permesso di identificare la causa della malattia che provocava quei movimenti così scomposti.

Tra i genetisti coinvolti da Nancy c'erano David Housman, Jim Gusella, Marcy MacDonald di Boston. Anche loro regalano un contributo immenso a questa storia straordinaria con un'idea: "tagliare" il Dna raccolto sul lago Maracaibo con opportuni enzimi di restrizione (forbici) in grado di riconoscere sequenze-lettere specifiche, per poi confrontare i frammenti ottenuti da persone sane con quelli ottenuti dal Dna di pazienti che mostravano i movimenti tipici della malattia per cercare un frammento (quindi un ritaglio) che si presenta solo quando ci sono i sintomi. Questo avrebbe significato che quel frammento di Dna era localizzato "vicino" alla zona in cui si trova il gene malato. Oggi abbiamo tecnologie e procedure che rendono tutto questo possibile, ma, per l'epoca, l'impresa scientifica che Nancy si proponeva di compiere era avveniristica e enormemente difficile.

Era il 1983 quando i tre colleghi di Boston riuscirono a riconoscere un frammento di Dna che "co-segregava" sempre con la malattia. Significava avere messo una "bandierina" che marcava l'area prossima al gene responsabile dell'Huntington. Come se, lungo un'autostrada che attraversa l'intera Europa, si fosse compreso che il gene era localizzato da qualche parte tra Zurigo e Milano. Ma dove esattamente?

Per la scoperta del punto esatto e quindi del gene servirono altri dieci anni. Nel 1993, infatti, si scoprì che esso si trova all'apice del cromosoma quattro e contiene le tre lettere, CAG, che si ripetono un certo numero di volte: CAGCAGCAGCAG…. Tutti noi abbiamo quel gene, ma nella forma sana quella tripletta CAG è presente fino a un massimo di 35 volte; oltre le 36 ripetizioni causerà, purtroppo, la malattia.

Alla scoperta del "gene antico"

Nel nostro laboratorio all'Università Statale di Milano abbiamo iniziato a studiare questo gene nel 1995. Abbiamo pensato che, se tutti lo abbiamo nel nostro corpo, è perché servirà a qualcosa. È stata questa l'idea che ci ha portato a scoprire nel 2001 che quel gene, nella sua versione sana, stimola la produzione di una neurotrofina che si chiama BDNF, importantissima per i nostri neuroni striatali, cioè per gli stessi neuroni che muoiono nell'Huntington. Il gene malato, al contrario, provoca una riduzione di BDNF. Se ne perde il 50%. Questo vuol dire che il gene sano ha un ruolo fondamentale nelle stesse aree cerebrali colpite dalla malattia.

Ma in laboratorio ci siamo chiesti anche perché l'evoluzione abbia conservato in tutti noi questo gene nonostante il rischio che, nelle generazioni future, le ripetizioni di CAG potessero superare la soglia limite di 35 e causare la malattia. E per trovare la risposta abbiamo iniziato a cercare l'origine del gene andando indietro nel tempo, convinti che la sua storia evolutiva ci avrebbe raccontato di più di lui e aiutato a trovare una risposta.

Così abbiamo conosciuto un altro importante protagonista di questa storia: il Dictyostelium. Un'ameba che nasce 800 milioni di anni fa e rappresenta il primo organismo pluricellulare che compare sulla terra (prima di questo organismo, nell'evoluzione, c'era il lievito, che è unicellulare). È a questo punto dell'evoluzione che compare anche il gene Huntington, ancora privo tuttavia delle lettere CAG.

Successivamente al Dictyostelium l'evoluzione si divide in due rami: i protostomi (insetti, formiche, molluschi, api) e i deuterostomi, da cui hanno origine i vertebrati – cioè i mammiferi, i primati e, infine, l'uomo. In entrambi i rami continuiamo a trovare il gene Huntington ma notiamo che solo nel ramo dei deuterostomi compare il tratto CAG. La prima volta è nel riccio di mare. Il gene Huntington nel riccio di mare contiene due CAG ripetuti, CAGCAG, in quel punto esatto, lo

stesso dove si trova il CAG nel nostro gene. Il riccio di mare, tra l'altro, è molto importante nella storia dell'evoluzione perché per la prima volta in esso compare un anello primitivo di sistema nervoso.

Abbiamo studiato il Dna di specie via via più evolute perché abbiamo iniziato a chiederci se ci fosse una qualche relazione tra il numero di triplette, cioè di CAG, e l'evoluzione del sistema nervoso.

Siamo arrivati così all'anfiosso, un animale marino. Siamo letteralmente andati a pescarlo in Florida perché è lì che vive, in buche scavate nella sabbia. Dallo studio del suo Dna è arrivata una nuova conferma: il CAG non è scomparso e il sistema nervoso si è evoluto. L'anfiosso, infatti, è la prima specie nell'evoluzione ad avere un sistema nervoso cefalizzato, cioè localizzato, così come il nostro, nella parte anteriore.

E così a seguire: nel pesciolino zebra (zebrafish) abbiamo trovato quattro CAG; il topo ha sette CAG nel gene, la pecora dieci e la scimmia circa 15. L'uomo ha tra le 9 e le 35 triplette.

Più continuavamo a viaggiare nel tempo, avvicinandoci all'uomo, più il sistema nervoso si evolveva e di pari passo aumentava il numero di CAG. Il gene sano nell'uomo, poi, è polimorfico, vale a dire che il numero di triplette CAG nel gene varia da individuo a individuo, appunto tra 9 e 35. Uno studio di risonanza magnetica nucleare condotto su circa 300 individui sani per il gene ha inoltre fornito alcune evidenze che suggeriscono che coloro che hanno un numero maggiore di CAG nel gene sano hanno anche più materia grigia in una zona basale del cervello.

I nostri interrogativi hanno iniziato a farsi sempre più puntuali: la presenza del CAG nel gene è forse stata necessaria per la comparsa e/o l'evoluzione del sistema nervoso? C'è qualche correlazione funzionale tra il numero di CAG e la funzione del sistema nervoso? È possibile che questa malattia si sviluppi come conseguenza dei continui fenomeni di allungamento del CAG che hanno caratterizzato l'evoluzione e che sembrano correlare con la comparsa di sistemi nervosi sempre più funzionali?

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 ancora 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. Grazie all'identificazione di quel gene molte porte si sono spalancate anche su altre malattie. Ecco perché il mondo ha un debito enorme nei loro confronti.

Nel 2017, con un piccolo gruppo di colleghi, abbiamo scritto una lettera a Papa Francesco chiedendo un incontro con un malato di Huntington proveniente dal Venezuela, in rappresentanza di tutta la comunità sudamericana, in modo che attraverso questa persona si potesse far arrivare a tutti i malati un messaggio di dignità e speranza.

La risposta fu straordinaria: perché 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. 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 moltissimi pazienti con le loro famiglie. Alcuni di loro non erano mai usciti dai loro villaggi, si è dovuto quindi pensare a tutto: dal passaporto alle valigie e a come riempirle. A loro si sono aggiunte altre centinaia di persone e molti malati da altre parti del mondo, al punto da trasformare quell'udienza in un incontro che ha visto migliaia di persone arrivare a Roma da 25 diversi paesi. Papa Francesco li ha abbracciati tutti, dopo aver affermato che "*Mai più nascosta non è solo uno slogan, ma un impegno che ci deve vedere uniti*".

Un anno dopo, nel 2018, per la prima volta da quando studio l'Huntington, ho fatto un viaggio in Colombia durante il quale – insieme al gruppo, sempre più numeroso, raccolto attorno all'evento in Vaticano – avevamo organizzato diversi incontri, sia scientifici che 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, dove l'incidenza della malattia è enorme, i medici sono pochissimi. In tutta la Colombia sono appena trecento, di cui solo dieci specializzati nei disturbi del movimento. In Venezuela sono ancora meno. La notizia del nostro evento scientifico, medico e umanitario, a cui avrebbero partecipato 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 il Sud America, 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 portare un pezzo di sé laggiù. La realtà quotidiana di quei paesi – come di altre parti del mondo – è per noi inimmaginabile. Un tubetto di dentifricio, in Venezuela, a pochi chilometri dalle zone dove avevamo organizzato il viaggio, costa due milioni di bolivar, cifra che corrisponde a un salario mensile di un operaio. Sopravvivere in queste condizioni sarebbe difficile per chiunque, ma lo è ancora di più con una malattia come l'Huntington.

Il viaggio nel tempo di quel gene antico – un viaggio fatto di sfide, di speranze, di incontri – non si è concluso. Il traguardo è, naturalmente, rappresentato da una cura. Ma mentre nei nostri laboratori continueremo a lavorare ogni giorno, assiduamente, per raggiungerlo, un analogo, incessante impegno di moltissimi studiosi nel mondo è volto a prendersi cura dei malati, dei familiari, delle loro vite, dei loro bisogni nella convinzione che la scienza e i suoi aspetti metodologici non debbano necessariamente essere separati dal loro obiettivo umanitario.