

SCIENZA&amp;DEMOCRAZIA

**“La mia lotta per tutti coloro che portano il gene mutato”**

BECCARIA PAGINA 36



GENETICA

**Riparare Dna e proteine: ecco il futuro delle cure**

ZUCCATO PAGINA 37



BENESSERE

**Arriva l'Olit e fonde il corpo con la mente**

MASSARELLI PAGINA 38

TUTTOSCIENZE

MERCOLEDI 17 GIUGNO 2015

NUMERO 1656

A CURA DI:

GABRIELE BECCARIA

REDAZIONE:

CLAUDIA FERRERO

tuttoscienze@lastampa.it

www.lastampa.it/tuttoscienze/

# tutto SCIENZE salute

## Dossier Medicina

ELENA CATTANEO  
UNIVERSITÀ DI MILANO

## Perché c'è chi si ammala di Huntington? Ce lo svela l'evoluzione

Inizia 800 milioni di anni fa la storia di una malattia neurologica ereditaria, l'Huntington. Il gene che ne è la causa compare per la prima volta nell'epoca precambriana nel Dictyostelium Discoideum, una ameba che in laboratorio chiamiamo amichevolmente Dicty. Perché mai l'evoluzione ha permesso il passaggio di un tale gene, per tanti milioni di anni, tante generazioni e specie, se poi questo può diventare pericoloso per l'uomo?

Tutti gli esseri umani hanno il gene Huntington, ma in una forma «sana», cioè con una catena di tre lettere «C-A-G» (che sono tre delle quattro basi che formano il Dna), ripetute in un numero variabile tra nove fino al massimo di 35, così: «CAGCAGCAGCAG etc». Un individuo sano può quindi avere un numero fisso di 17 CAG, un altro 20, un altro ancora 25. Sono tutte persone sane, finché il numero di CAG non supera la soglia di 35. La malattia, purtroppo, insorge quando la ripetizione nel gene va sopra le 36.

Perché mai l'evoluzione ci ha consegnato queste pericolose triplette CAG sopra soglia che causano la malattia? E perché gli esseri umani sani variano nel numero di CAG? E da dove arrivano i CAG? «Nulla in biologia e in medicina ha senso se non alla luce dell'evoluzione», scriveva il biologo Theodosius Dobzhansky. Noi crediamo che per capire e interferire con gli eventi che uccidono i neuroni dobbiamo anche studiare i loro meccanismi biologici e il loro significato evolutivo.

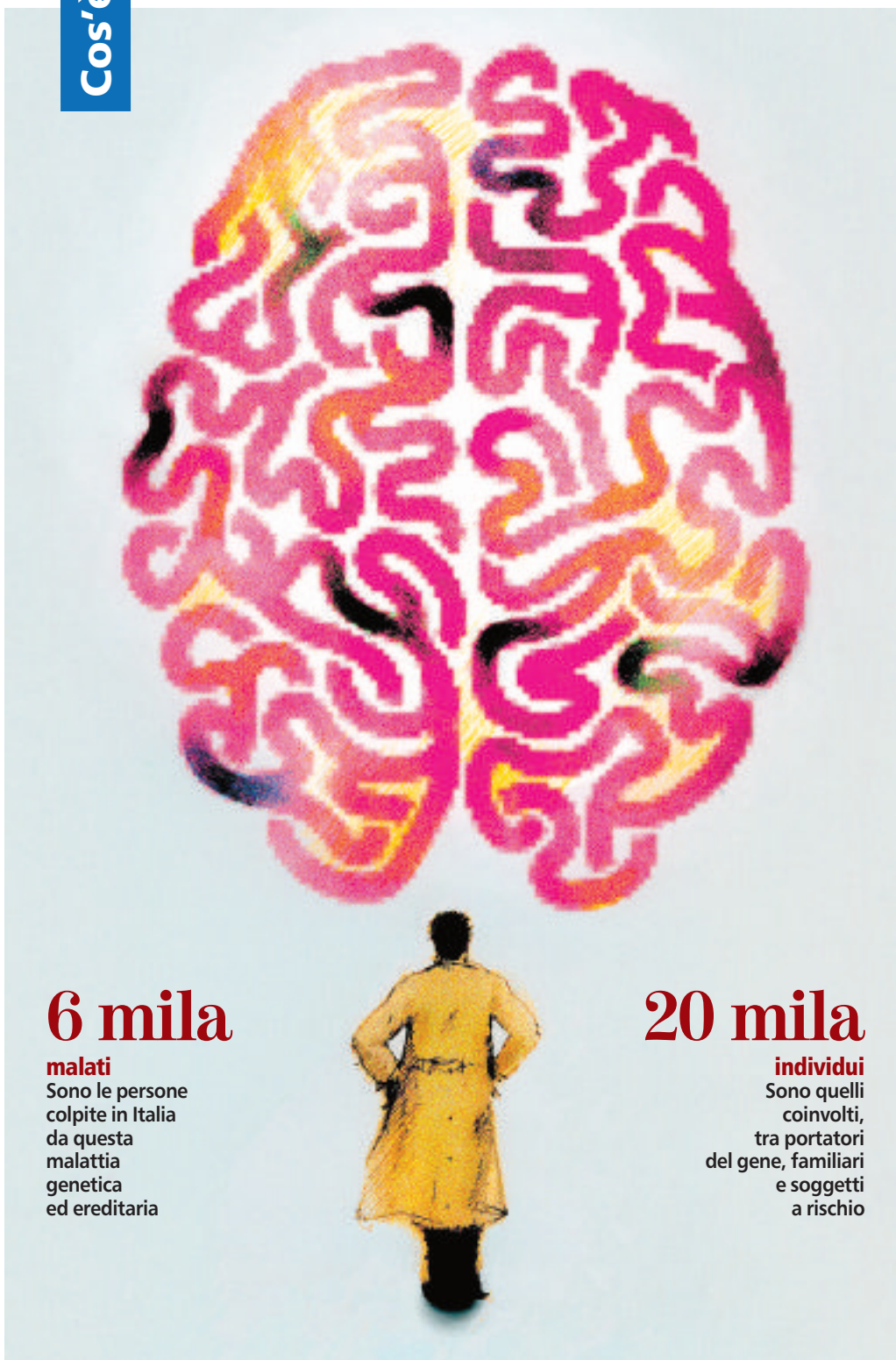
Ecco perché ci siamo messi a caccia della storia del gene Huntington. Nel Dicty il gene nasceva «innocente», senza CAG. Dopo, l'albero evolutivo si divide in due rami: da una parte gli insetti (cioè i protostomi), dall'altra ci siamo noi (i deuterostomi). Ebbene, anche nel gene Huntington degli insetti non vi sono CAG ripetuti. La sorpresa è doppia, quando si scopre che i CAG ripetuti sono invece presenti da subito nel nostro ramo. In quello dei deuterostomi i CAG compaiono in una specie, il riccio di mare, che è la prima ad essere dotata di un rudimentale sistema nervoso. Che cosa affascinante. È impossibile stare con i pensieri in mano dopo una simile scoperta. Per capire i percorsi evolutivi siamo andati a caccia di anfiossi, una specie più evoluta del riccio di mare, con sistema nervoso «cefalizzato». Scopriamo che l'evoluzione ha modificato alcune lettere attorno ai due CAG come per «cementarle» e non farle scappare.

Abbiamo immaginato che vi potesse essere una correla-

Cos'è la patologia

**I**malati di Huntington non devono più sentirsi soli. Gli eventi intitolati «Huntington days» hanno portato per la prima volta in Italia una serie di iniziative di informazione e sostegno sul modello di quelle che esistono in molte nazioni dell'Ue e negli Usa. Hanno mobilitato malati, famiglie, medici e ricercatori: tutti insieme per capire meglio a che punto è la lotta a questa malattia genetica ereditaria che in Europa ha un'incidenza tra i tre e i sette casi ogni 100 mila (la Sla è intorno a due-tre) e, colpendo il cervello, causa gravi deficit: cognitivi, psicologici e motori. L'evento principale si è svolto lunedì, a Milano, con il convegno

«Prendersi cura è nel nostro Dna»: organizzato da Aich Milano onlus con il Laboratorio di biologia delle cellule staminali dell'Università di Milano, diretto dalla senatrice a vita e neurofarmacologa Elena Cattaneo, ha fatto il punto sullo stato della ricerca e sulle reti di assistenza per i pazienti. Elena Cattaneo è anche l'autrice dell'articolo che pubblichiamo in questa pagina, mentre nelle pagine seguenti compaiono due approfondimenti: la testimonianza di Charles Sabine, diventato un «testimonial» da quando ha scoperto di essere portatore della malattia, e l'analisi della farmacologa Chiara Zuccato sulle terapie oggi allo studio.



### 6 mila

**malati**  
Sono le persone colpite in Italia da questa malattia genetica ed ereditaria

### 20 mila

**individui**  
Sono quelli coinvolti, tra portatori del gene, familiari e soggetti a rischio

zione tra il «grado di evoluzione del sistema nervoso e il numero di ripetizioni di CAG nel gene». Abbiamo cominciato a studiare i vertebrati e le specie più evolute. Ecco che il pesciolino zebrafish di CAG ripetuti ne ha quattro, il topo sette, il ratto otto, la pecora 10, l'elefante 12, la scimmia circa 15. Quei CAG, con cui l'evoluzione un giorno ha fatto un esperimento, non solo non scompaiono ma crescono fino all'uomo, che è la specie che normalmente ne contiene di più.

Abbiamo cominciato a pensare che al CAG che cresce nell'evoluzione fosse associata una funzione importante per la comparsa e lo sviluppo di sistemi nervosi sempre più complessi e capaci, magari, di potenziare le capacità di adattamento. Con meraviglia abbiamo visto

che in laboratorio potevamo studiare ipotesi che riguardano eventi lontani milioni di anni. Abbiamo quindi scoperto che, aumentando il numero di triplette CAG nel gene sano, miglioriamo la capacità dei neuroni di formare abbozzi primitivi di sistema nervoso in un piatto di coltura. Anche sull'uomo sono state fatte scoperte sconcertanti. Alcuni colleghi scoprono che l'evoluzione sta ancora spingendo per avere più CAG nel gene. Al punto che, oggi, un individuo su 17 porta un numero di CAG alti (tra 27 e 35), anche se entro la soglia dopo la quale si manifesta la malattia.

Altri ancora scoprono che coloro che hanno più CAG nel «range» sano hanno anche più materia grigia. Sono i primi risultati, da confermare, ma che portano a nuovi pensieri sul significato delle malattie neurologiche genetiche a insorgenza adulta. La malattia potrebbe essere il tentativo dell'evoluzione di aggiungere CAG per migliorare funzioni e capacità. Forse i malati sono involontari protagonisti di un'importante evoluzione umana.

Oggi i neuroni non si avvantaggiano dei CAG sopra soglia, ma forse domani riusciremo a interpretarne il vantaggio. Forse anche la variabilità individuale in CAG tra soggetti sani potrebbe avere un significato funzionale. Sono domande che, credo, dicono molto sulle patologie e potrebbero aiutarci a superare lo stigma della malattia. Perché l'Huntington potrebbe anche essere il sintomo di funzionalità migliori che cercano di assestarsi nel cervello. Per il momento producono insuccessi evolutivi che dobbiamo fronteggiare, ma una migliore conoscenza dei fenomeni che guidano l'evoluzione sarà sicuramente utile per vincere la guerra contro questa malattia.

**DOSSIER****La discussione****Sei contrario alla sperimentazione con gli animali? Forse non hai tenuto conto di alcune semplici verità**GILBERTO CORBELLINI  
UNIVERSITÀ LA SAPIENZA - ROMA

Chi in Italia è contrario all'uso dei modelli animali nella ricerca biomedica dovrebbe avere il coraggio di dire che non gliene importa niente se dovessero tornare a morire i bambini per malattie infettive, se i malati perderanno ogni speranza di cura e se i farmaci saranno meno accessibili a causa degli ulteriori divieti che entreranno in vigore dal 1° gennaio 2017.

Invece, tocca ascoltare le sciocchezze per cui i modelli animali sarebbero inutili, che esistono metodi

alternativi, che gli animali hanno una coscienza complessa. Potrà anche darsi che accada come per la legge voluta dal maresciallo nazista Herman Göring, che nel 1933 impose nel Terzo Reich drastici divieti all'uso di animali per la ricerca medica, dato che quei sociopatici già contavano di usare cavie umane. Divieti che furono poi via via ripensati e soprattutto poco applicati. Quindi, forse, avremo l'ennesima legge sbagliata, di cui nessuno si occuperà di controllare l'applicazione o che porterà a una sanzione comunitaria per aver recepito la Direttiva Ue 2010/63, introducendo divieti illegittimi.

Si dovrebbe fare qualcosa per impedire lo scempio di una legge dannosissima. Sta di fatto che l'Italia è il Paese messo peggio in Europa per attivismo pseudoanimalista. Il numero di cittadini che hanno sottoscritto l'iniziativa «Stop Vivisection», respinta nelle settimane scorse dalla Commissione Europea, è impressionante: quasi 700 mila, cioè più della metà dei firmatari a livello europeo. Come mai numeri così ingenti in Italia? Un segno di arretratezza culturale e civile? Non è escluso. In realtà, i dati (Eurispes, Eurobarometro, Pagnoncelli) dicono che non siamo il Paese più avverso alla sperimentazione animale. Non siamo così largamente favorevoli come in Spagna, ma una buona maggioranza sostiene l'uso dei topi e in generale ritiene che la sperimentazione animale sia giustificata se e

**“Porto il gene dell'Huntington in me e adesso lotto per i malati del mondo”**

L'inglese Charles Sabine è diventato da un decennio il testimonial globale  
“Il segreto è mobilitare famiglie, scienziati, aziende farmaceutiche e anche politici”



GABRIELE BECCARIA

«Questo è un momento davvero speciale. Per i ricercatori e quindi per tutti noi malati». A spiegarlo è Charles Sabine: inglese, ex reporter di guerra, è il testimonial numero uno al mondo nella lotta alla malattia di Huntington. L'altro ieri, a Milano, al convegno «Prendersi cura è nel nostro Dna», ha emozionato la platea con l'abilità del professionista abituato all'arte del racconto e con l'intensità di chi sa di portare in sé il gene mutato, quello che, prima o poi, scatenerà i suoi effetti perversi nel suo organismo.

Si è fatto accompagnare da due brevi video per spiegare che cosa sta succedendo nell'universo della Corea di Huntington. Tra i pazienti e nei laboratori. Uno, prodotto dall'organizzazione non-profit Hdyo, la Huntington's Disease Youth Organization, schierava

tanti teenager che hanno ereditato il frammento alterato di Dna, ma che non hanno perso la voglia di vivere e di sorridere. Inglese, francese, tedeschi, americani e non solo: ragazzi e ragazze di 14 nazionalità, coinvolti in un programma internazionale di sensibilizzazione e di supporto. «Peccato che lì non ci fosse neanche un italiano: mi piacerebbe sapere perché. Forse - ha interrogato il pubblico - questa assenza è il frutto di un'eredità storica o sociologica. Pesa ancora il senso di vergogna, lo stigma sociale, di cui ora ci si deve definitivamente liberare».

Una vergogna stigmatizzata da Sabine con la «slide» di un manifesto nazista del 1938, quando i malati di Huntington erano descritti dalla propaganda come un peso sociale da 60 mila Reichsmark l'anno. E quindi da eliminare senza pietà. Per fortuna - ha aggiunto Sabine - «quasi 80 anni dopo moltissimo è cambiato». E la prova si è materializzata nell'altro video, annunciato dal titolo delicato di «Postcard from Palm Springs»: lì, in quella «cartolina» da un luogo ico-

nico della California, lo stesso Sabine si è fatto filmare tra genetisti e neuroscienziati in occasione dell'annuale conferenza degli specialisti che si dedicano alle indagini sull'Huntington. Quest'anno erano 600 e il «mood» - vale a dire il sentimento generale - era di eccitazione. Sebbene questa malattia degenerativa, che unisce i sintomi del Parkinson con quelli dell'Alzheimer, sia ancora senza cura, è finalmente entrata nel fascio dei riflettori della ricerca. E i risultati iniziano a manifestarsi.

È stata isolata la proteina mutante, quasi un ventennio dopo l'identificazione del gene, e a luglio partiranno in Gran Bretagna i primi test clinici su un gruppo di volontari con un farmaco sperimentale. «È un momento di genuina soddisfazione», osserva Sabine, la cui storia personale incarna lati oscuri e lati luminosi. Inglese, ex inviato della rete «Nbc», un passato di avventure dalla Bosnia all'Iraq, oggi ha 55 anni. Ha scoperto di essere malato

un decennio fa, dopo un test che aveva lungamente postposto. E per comprensibili motivi: il padre è morto a causa dell'Huntington e suo fratello

**Charles Sabine Reporter**

**RUOLO:** INGLESE, EX REPORTER DI GUERRA PER LA RETE «NBC», È UN SUPPORTER DELLA RICERCA SCIENTIFICA PER TERAPIE IN GRADO DI GUARIRE L'HUNTINGTON

maggior, John, sta manifestando gli stessi sintomi. Sabine, al momento, si sente bene, ma sa che l'orologio non smette di ticchettare, crudelmente. E finirà per far scattare anche in lui gli shock che rendono tanto temibile questa malattia ereditaria: dalle brusche alterazioni psicologiche ai danni cognitivi e a quelli motori, con movimenti incontrollabili che hanno ispirato il nome stesso della sindrome. Corea dal termine greco «chorea», che indica la danza. Ecco perché ha deciso di dedicare tutto se stesso alla lotta contro questo nemico. Stavolta sui campi di battaglia della medicina.

**Sabine, lei è un testimonial globale: «usa» se stesso per aiutare i malati e promuovere la ricerca. Il suo messaggio si condensa nella parola «collaborazione». Che cosa significa?**

«Che dobbiamo essere tutti parte della soluzione: malati, medici, ricercatori, aziende farmaceutiche, burocrati e politici. Ognuno dev'essere coinvolto e portare l'Huntington fuori dall'ombra e traghettarlo in una nuova era».

**A quanti eventi ha già partecipato in un decennio?**

«Ho perso il conto, ma non mi

fermo. Sono stato qui a Milano, poi ho appuntamenti a Heidelberg e Londra e tra qualche settimana parlerò negli Usa a un gruppo di informatici dell'Ibm per il lancio di un nuovo progetto: un database del Dna dei pazienti».

**Chi sono i soggetti più difficili da coinvolgere?**

«Non certo gli scienziati. Sono ormai molti a studiare quello che considerano un interessantissimo puzzle biologico. Semmai le aziende. Ma per fortuna la situazione sta decisamente mutando: se 10 anni fa non c'erano fondi per l'Huntington, ora non è più così. Siamo entrati nell'era dei farmaci genetici e c'è la consapevolezza che le medicine che cureranno questa malat-

tia potranno trattarne anche molte altre neurologiche e neurodegenerative».

**Tra tutte, l'Huntington è la più difficile da affrontare?**

«È la più complicata e allo stesso tempo la più semplice. Semplice, perché è prevedibile. Io sono malato e sono ancora asintomatico, ma i ricercatori indagano da tempo il mio organismo per studiare come progredisce: è un'analisi che, per esempio, non è possibile fare con l'Alzheimer».

**A che ricerche si sta sottoponendo?**

«A screening dettagliati, compresi test psicologici ed altri cognitivi, oltre a esami del sangue che possono misurare il livello di mutazione delle proteine».

**Ha un'idea di quando arriverà il momento dei primi sintomi?**

«So che mi sto avvicinando a quel momento. Ma so anche che quello presente è un momento fondamentale per i progressi della ricerca».

**Lei ha due figli piccoli: sono a rischio?**

«No, per fortuna non hanno il gene. Li abbiamo testati prima che nascessero».

**Adesso qual è il suo sogno?**

«Che ogni famiglia con l'Huntington nel mondo vinca la paura e dichiari la malattia. Solo così potremo accelerare gli studi e si troverà una cura».

**Entro quanto?**

«Entro 20 anni, anziché 70, se non ci sarà questa mobilitazione collettiva».

34 - Continua

**In prima linea**  
Charles Sabine (a destra) l'altro ieri a Milano: con lui il presidente di Aich Milano onlus Claudio Mustacchi che ha organizzato il convegno sulla malattia di Huntington





quando serve a trovare nuove cure. Il fatto è che i talebani contrari alla sperimentazione animale sono efficaci: hanno numerosi aderenti a livello parlamentare, arrivano più facilmente ai media e hanno supporto da parte di una fiorente economia che trae profitto dalla domanda di prodotti per animali. Sono quasi 30 milioni gli italiani che hanno in casa un animale domestico e il business cresce: solo per il cibo si spendono 2 miliardi l'anno. La Commissione Europea ha risposto alla petizione per vietare completamente la sperimentazione animale dicendo cose anche un po' insensate. Per esempio che l'obiettivo sul lungo periodo sarebbe l'eliminazione della sperimentazione animale: si tratta di un'affermazione gratuita ed epistemologicamente campata in aria. Che fare allora? Gli in-

glesiani lavorano per rispondere a questa domanda da anni, constatando che, se da una lato sono maggioritari anche in Gran Bretagna coloro che sono favorevoli alla sperimentazione animale, persiste un'ampia fascia di avversione per l'uso dei modelli animali nella ricerca. Ricordiamo che quella anglosassone è la tradizione più civile, che ha fatto da battistrada nello sviluppo di legislazioni sensibili verso il benessere animale e responsabili sul piano del benessere umano. Negli ultimi anni gli esperti inglesi hanno prodotto indagini, soprattutto qualitative - perché quelle quantitative sono abbastanza inutili per capire dal di dentro ai fenomeni - da cui emerge che il principale problema tra scienziati e pubblico, in Gran Bretagna, è che non ci si fida dei controlli e si sospetta che gli

scienziati abusino e facciano soffrire gli animali nei laboratori. In tal senso è in corso una campagna soprattutto rassicurante da parte di organizzazioni che si occupano di fare una comunicazione efficace sull'argomento e che sia rispettosa di tutte le sensibilità. Sfortunatamente l'Italia non è la Gran Bretagna e si dovrà cercare una via forse diversa. Domani si terrà all'Università La Sapienza di Roma un convegno organizzato dall'associazione «Spera» e dal Dipartimento di medicina molecolare e intitolato «Conoscere e comunicare i valori della ricerca». Sarà un'occasione per discutere e far comprendere al mondo politico e intellettuale i pericoli di privare il Paese di un'altra condizione imprescindibile di libertà per la ricerca scientifica.



FABIO G. FESTA/IMPROVABLEPICTURES

# Il futuro delle cure è nella riparazione dei geni "difettosi"

Dal silenziamento alle forbici molecolari

## GENETICA

CHIARA ZUCCATO  
UNIVERSITÀ DI MILANO

**T**ra gli approcci innovativi per la cura delle malattie genetiche assumono sempre più rilevanza quelli progettati per inattivare nelle cellule proprio i geni che sono causa della malattia stessa. Un esempio è rappresentato dal cosiddetto «silenziamento genico».

Per capirne il funzionamento immaginiamo di essere all'interno di una cellula e di seguire il percorso che da un gene porta fino alla sintesi di una proteina. Nel nucleo il Dna contiene le informazioni necessarie per la produzione delle proteine. Queste, però, sono sintetizzate all'esterno, nel citoplasma cellulare. Portare fuori dal nucleo l'informazione genetica per la costruzione delle proteine è compito di una molecola chiamata Rna messaggero. I farmaci per il silenziamento genico sono progettati per legarsi con assoluta precisione e poi degradare proprio la molecola che trasporta il messaggio necessario alla costruzione di una nuova proteina.

### Il sistema Rna

Con questo approccio il ricercatore non fa altro che riprodurre un fenomeno naturale che avviene in tutti gli esseri viventi, dalle piante all'uomo. È il sistema chiamato «Rna interferente», descritto per la prima volta da Andrew Fire e Craig Mello, vincitori nel 2006 del Premio Nobel per la Medicina. Grazie a una serie di esperimenti condotti nelle petunie e in un piccolo verme trasparente, il *Caenorhabditis elegans*, Fire e Mello hanno scoperto che le cellule sono dotate di piccole molecole - gli Rna interferenti - capaci di legarsi agli Rna messaggeri e poi di degradarli. La cellula li produce quando i livelli di una certa proteina devono essere ridotti. Questo importante risultato della ricerca di base è diventato, da subito, un potente strumento per bloccare l'espressione di geni che, mutando, causano numerose malattie.

Più recente è la scoperta di un altro sistema, denominato Crispr/Cas9, più potente e veloce del silenziamento genico, che permette di intervenire in modo diretto sul Dna per togliere o riscrivere porzioni

specifiche dei geni. Sono i batteri ad avercelo rivelato. Studiando infatti il loro Dna, gli scienziati hanno identificato sequenze che i batteri hanno acquisito dai genomi dei virus invasori e trasformato in un potente strumento di difesa. Quando il batterio è nuovamente infettato dal virus, utilizza questo «sistema immunitario acquisito» per produrre una molecola che riconosce il Dna dell'invasore e una forbice molecolare che lo degrada. Come per gli Rna interferenti anche il sistema Crispr/Cas9 può essere utilizzato in laboratorio in modo da intervenire con precisione chirurgica sui geni d'interesse.

### Problemi etici

Questa tecnologia, sebbene abbia ampliato in modo straordinario le possibilità di agire sui geni, richiede ancora molta ricerca allo scopo di escludere effetti su bersagli diversi da quello mirato. L'applicazione è facile e veloce, estendibile anche alle cellule germinali, ha infatti spinto diversi scienziati e Premi Nobel ad una chiamata di responsabilità e ad una discussione sulle sue implicazioni etiche attraverso la proposta di una moratoria internazionale.

Mentre il sistema Crispr/Cas9 è ancora lontano dalle applicazioni nell'uomo, il silenziamento genico è giunto alla sperimentazione clinica per diverse malattie genetiche, tra cui la Sclerosi laterale amiotrofica, l'Atrofia muscolare

### Sintomi e disabilità

Quando i neuroni degenerano

■ Causata da una mutazione del gene omonimo, la malattia di Huntington (nota anche come Corea di Huntington) è ereditaria: se uno dei genitori è portatore, un eventuale figlio ha il 50% di probabilità di ereditare l'alterazione del Dna e, quindi, di ammalarsi. Questa patologia degenerativa delle cellule nervose si manifesta in genere tra i 30 e i 50 anni e conduce progressivamente a infermità cronica e a disabilità. La sua gestione è molto complessa e richiede l'intervento integrato di tanti specialisti, come il neurologo, il fisiatra, il nutrizionista, lo psichiatra. Se oggi non esistono farmaci per prevenire o rallentare la degenerazione delle cellule, esiste un test genetico che permette a chi è a rischio di sapere se è portatore della mutazione. Intanto la ricerca si concentra sul Dna e sulle proteine.

spinale, alcune patologie del sistema cardiovascolare e, tra breve, anche l'Huntington.

È noto che tutti portiamo nelle cellule due copie di ogni gene. In ogni cellula ci sono quindi anche due copie del gene Huntington. Poiché nei malati la presenza di una sola copia mutata è sufficiente a causare la malattia, i ricercatori hanno sviluppato molecole interferenti che bloccano in modo specifico la copia con la mutazione, preservando quella sana in quanto si rivela critica per il buon funzionamento delle cellule nervose.

### I test con i topolini

Dal 2005 ad oggi le molecole interferenti sono state somministrate a topolini con l'Huntington nei principali laboratori che studiano la malattia. I risultati sorprendenti della sperimentazione animale hanno permesso di pianificare il primo studio clinico di silenziamento genico per l'Huntington che partirà a

Londra il prossimo autunno. Si effettuerà per ora su un numero molto limitato di pazienti e servirà a capire se il sistema interferente raggiunge il cervello in modo efficiente, se è di beneficio e se induce eventuali effetti collaterali.

È stato presentato per la prima volta in Italia, a Milano, il 15 giugno scorso in occasione degli «Huntington Days» e non sarebbe stato possibile senza gli strumenti e i risultati prodotti da una solida ricerca di base e preclinica.

**Chiara Zuccato**  
Farmacologa

RUOLO: È PROFESSORESSA DI FARMACOLOGIA NEL DIPARTIMENTO DI BIOSCIENZE DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO