Novità dalla ricerca sulla Malattia di Huntington In un linguaggio semplice. Scritto da ricercatori. Per la comunità mondiale MH.

Quanto lungo é troppo lungo? Ripensando alla 'zona grigia' della malattia di Huntington

Una ripetizione CAG 'intermedia' nel gene della malattia di Huntington causa cambiamenti nel cervello?

A cura di Dr Ed Wild su 15 Ottobre 2013
Di Dr Peter McColgan; Tradotto da Lara Zaccaria
Articolo pubblicato per la prima volta 19 Agosto 2013

Il test genetico per la malattia di Huntington prevede la conta del numero di CAG all'inizio del gene MH. Alcuni risultati sono in una 'zona grigia' - superiore al normale ma minore del range che provoca la MH. Ora, studiando attentamente le persone con un numero di CAG nel range intermedio, lo studio PHAROS ha trovato alcune lievi differenze nell'umore e nel comportamento. Questi risultati non significano che un numero di CAG intermedio causi la MH, ma suggeriscono che possa avere alcuni effetti sul cervello, che devono essere studiati più in dettaglio.

Ripetizioni CAG e zona grigia

I nostri geni sono fatti di DNA, che a sua volta è costituito da quattro mattoncini chimici denominati A, C , G e T. Questi stanno per adenina, citosina, guanina e timina. Queste sostanze chimiche formano le "lettere" del nostro codice genetico, che vengono utilizzate come istruzioni per costruire proteine - le macchine molecolari che fanno tutte le cose importanti nelle nostre cellule.

Il gene che causa la malattia di Huntington è chiamato gene **huntingtina**. Ha un tratto interessante vicino la zona iniziale, costituito dalle lettere C-A-G ripetute più volte. La malattia di Huntington si presenta nelle persone che hanno troppe di queste **ripetizioni CAG** nel gene.

La maggior parte dei geni huntingtina hanno tra le 10 e le 26 ripetizioni CAG e questo intervallo non provoca mai la malattia di Huntington. Ma le persone con più di 40 ripetizioni nel gene huntingtina svilupperanno la malattia di Huntington in un certo momento della loro vita.

Piccolo, medio o grande? Risultati del test genetico per la MH nel range 'intermedio' o di 'ridotta penetranza' posson esser fonte di confusione

Nel mezzo - a volte chiamato **la zona grigia** - le cose si fanno un po' più complicate. Le persone con 36-39 ripetizioni CAG **potrebbero** sviluppare la malattia di Huntington o meno - è impossibile saperlo con certezza. Se lo fanno, i loro sintomi di solito iniziano più tardi nella vita. 36-39 è chiamato range di 'ridotta penetranza'.

L'intervallo intermedio di ripetizioni CAG

Questo lascia un vuoto da colmare tra le 27 e le 35 ripetizioni CAG. Questo è chiamato il range 'intermedio' , ed è ciò che viene trattato in questo articolo. Qualcosa come l'1% delle persone nella popolazione generale ha un gene huntingtina in questa fascia intermedia.

Secondo le nostre attuali conoscenze, una lunghezza di ripetizioni CAG nel range intermedio **non causa** la malattia di Huntington o uno qualsiasi dei suoi sintomi.

Aspetta un minuto! Se il range intermedio non provoca la MH, come può esser diverso dal range di normalità? La differenza sta in ciò che può accadere quando i geni di lunghezza intermedia vengono trasmessi dai genitori ai figli. Quando questo accade, c'è un aumento del rischio che un gene intermedio si espanda e abbia un numero di CAG più alto che può

causare la MH. Il rischio reale che ciò accada è molto basso tuttavia, e nella maggior parte dei casi le persone con i geni nella ‘fascia intermedia’ **non** hanno figli con i geni che causano la malattia.

Ma anche se ciò accadesse, la persona con il numero di CAG intermedio non potrà mai sviluppare lei stessa la MH.

Ricapitoliamo

Quindi…26 o meno ripetizioni CAG sono normali, mentre 40 o più causano la MH. 36-39 ripetizioni CAG potrebbero causare la MH più tardivamente nella vita. E il range intermedio, tra 27 e 35, non provoca la MH ma porta un piccolo rischio di trasmettere un gene huntingtina più grande, e possibilmente dannoso ai figli.

Questo, almeno, è la nostra **attuale** comprensione della situazione.

Un modo un po' estremo di porre la cosa sarebbe dichiarare: “le persone con lunghezze intermedie delle ripetizioni CAG non hanno alcuna differenza nel cervello rispetto alle persone con geni di lunghezza normale”.

Ma i ricercatori sono un gruppo curioso, e naturalmente, si sono chiesti se quella semplice affermazione fosse **davvero** vera. Dopo tutto, se molto di un qualcosa è dannoso, non è possibile che una quantità media lo sia un pochino?

> « Questi cambiamenti sottili rappresentano una fase molto precoce della malattia di Huntington? Questa è una affermazione molto audace, e non può in ogni caso essere al momento dimostrata. »

Lo studio PHAROS

Studio **PHAROS** sta per Studio Osservazionale prospettico per soggetti a Rischio Huntington. Coinvolge 43

centri medici in tutta l'America e comprende 1.001 persone.

Quelli arruolati nello studio hanno un genitore, un fratello o una sorella con la malattia di Huntington, ma **non** si sono essi stessi sottoposti al test genetico per la MH prima di prendere parte allo studio. PHAROS ha eseguito il test su tutti i suoi partecipanti, ma i risultati del test non sono stati rivelati nè a loro né al personale dello studio - i risultati sono stati tenuti segreti e utilizzati solo per scopi di ricerca. Naturalmente, i partecipanti hanno dato il loro consenso per questo test 'in cieco'.

Ogni partecipante a PHAROS è stato esaminato da un neurologo ogni nove mesi per 4 anni. Questa valutazione comprendeva una serie di prove di movimento, pensiero e comportamento, tutti aspetti che possono essere colpiti nella malattia di Huntington.

La maggior parte delle persone partecipanti a PHAROS avevano un numero di ripetizioni CAG chiaramente normali (26 o meno) o espanse (36 o più). Ma cinquanta dei partecipanti avevano un numero di CAG nella gamma intermedia.

In un articolo appena pubblicato sulla rivista Neurology, i ricercatori PHAROS hanno riferito quello che hanno trovato in questa cinquantina di persone con gene intermedio.

Come previsto, il gruppo 'intermedio' sembrava come quello con un numero di ripetizioni CAG "normali" nelle misurazioni di movimento, pensiero e nel funzionamento quotidiano. Questo conferma il pensiero corrente che ripetizioni CAG intermedie non causano sintomi MH.

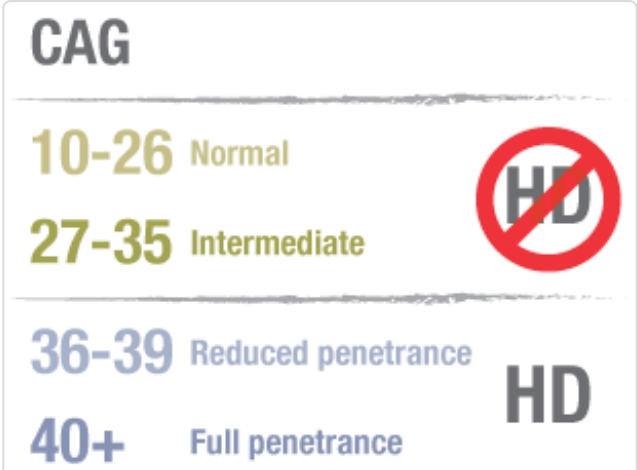
Sottili differenze?

Tuttavia, in una serie di test, il team PHAROS ha trovato alcune differenze inaspettate. Queste erano misure 'comportamentali' che pongo domande su cose come l' umore, la motivazione, l' irritabilità , l' aggressività e i pensieri suicidi. Si tratta di aree di funzionamento del cervello che sono spesso disturbate nella malattia di Huntington.

Le misure comportamentali in PHAROS hanno rivelato che le persone con un numero intermedio di ripetizioni CAG avevano livelli più bassi di motivazione, e riportavano più pensieri suicidi rispetto a quelle con un numero normale di ripetizioni CAG. Altri aspetti del comportamento non erano significativamente alterati, e nel corso di un periodo di 4 anni non c é stato peggioramento di questi sintomi.

Queste differenze sono state trovate confrontando tutti quelli con una lunghezza CAG intermedia con quelli con espansione CAG normale. All'interno di entrambi i gruppi vi era molta variabilità.

Nell'articolo su Neurology, i ricercatori PHAROS suggeriscono che questi cambiamenti comportamentali sottilmenti alterati potrebbero significare che il cervello delle persone con espansione CAG intermedia hanno alcune caratteristiche in comune con il cervello delle persone con gene huntingtina completamente espanso. Essi sollevano la possibilità che le differenze comportamentali potrebbero anche rappresentare i primi sintomi della MH.



Una tabella riassume i diversi possibili risultati di un test predittivo del gene MH. Questo articolo riguarda persone con un range CAG ‘intermedio’ tra 27 e 35.

Cosa significa?

La constatazione che una scarsa motivazione e l' aumento pensieri suicidi siano più comuni nelle persone con un conteggio CAG intermedio - anche quando queste persone non conoscono i risultati del loro test - è certamente una cosa interessante, perché suggerisce che un gene di poco più lungo del normale possa essere la causa di subdoli cambiamenti nel funzionamento del cervello. E se uno di questi cambiamenti è un

incremento dei pensieri suicidi, allora le persone con geni intermedi potrebbero aver bisogno di un supporto più vicino delle persone il cui risultato del test per la MH è definitivamente negativo.

Ma questi sottili cambiamenti rappresentano una fase molto precoce della malattia di Huntington? Questa è una affermazione molto audace e **in ogni caso non può essere provata al momento**.

Se ripetizioni CAG intermedie possono causare la MH, allora ci si aspetterebbe che le persone con una conta CAG verso il limite superiore del range intermedio mostrino più problemi comportamentali, ma questo non è stato rilevato nello studio PHAROS.

Altre possibili spiegazioni

Un'altra cosa da tenere a mente è che a volte risultati interessanti come questo possono presentarsi per caso. Se si lancia una moneta dieci volte, si potrebbe ottenere cinque o sei teste di fila, ma questo non significherebbe che la moneta non sia normale. E' la stessa cosa con la scienza - più cose misuri, maggiore è la probabilità di trovare qualcosa che sembra anomalo.

Nello studio PHAROS, i ricercatori hanno esaminato undici diversi aspetti del comportamento, così come molti test di movimento, di pensiero e di funzionamento, ma han trovato differenze ‘statisticamente significative’ solo in due misure comportamentali nelle persone con conteggi CAG intermedi. E' possibile che queste due differenze siano emerse per caso. E' certamente difficile spiegare come le persone con un gene intermedio possano avere un aumento di pensieri suicidi, ma *non* hanno punteggi significativamente più bassi in termini di umore rispetto alle persone con geni di normale lunghezza.

L'ultima cosa da ricordare qui è che questo report riguarda un piccolo numero di persone con espansione CAG intermedia, all' interno di un grande gruppo complessivo. Questo rende possibile che una o due

persone con gravi problemi possano falsare i risultati di tutto il gruppo, anche se i loro problemi non sono correlati all' avere una ripetizione CAG intermedia.

Può questa ricerca aiutare praticamente?

Attualmente, alle persone trovate ad avere un numero di CAG intermedio viene comunicato che non sono a rischio di sviluppare la malattia di Huntington e di solito non ricevono cure mediche concomitanti. **Al momento noi siamo d' accordo**, ma i nuovi risultati sollevano la possibilità che essi possano essere soggetti a questi subdoli problemi comportamentali.

Dati i loro risultati, i ricercatori coinvolti in questo studio suggeriscono che le persone con un numero intermedio di ripetizioni CAG debbano ricevere un più stretto monitoraggio, e un trattamento qualora emergessero tali sintomi. Questo sembra un consiglio ragionevole. Nel frattempo, la ricerca in corso su tutta la gamma di lunghezze CAG ci aiuterà a capire se i problemi qui indicati siano davvero causati da un numero di CAG intermedio.

Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...

Glossario

Ripetizioni CAG Tratto di DNA all' inizio del gene della MH, che contiene la sequenza CAG ripetuta molte volte, ed é lungo in maniera anomala nelle persone che svilupperanno la MH

Osservazionale Uno studio in cui le misurazioni sono fatte su volontari ma non é somministrato alcun farmaco sperimentale o trattamento

© HDBuzz 2011-2015. Il contenuto di HDBuzz è condivisivile sotto Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz non è una fonte di consigli medici. Ulteriori informazioni disponibili a hdbuzz.net
Creato al 03 Ottobre 2015 — Scaricato da http://it.hdbuzz.net/133