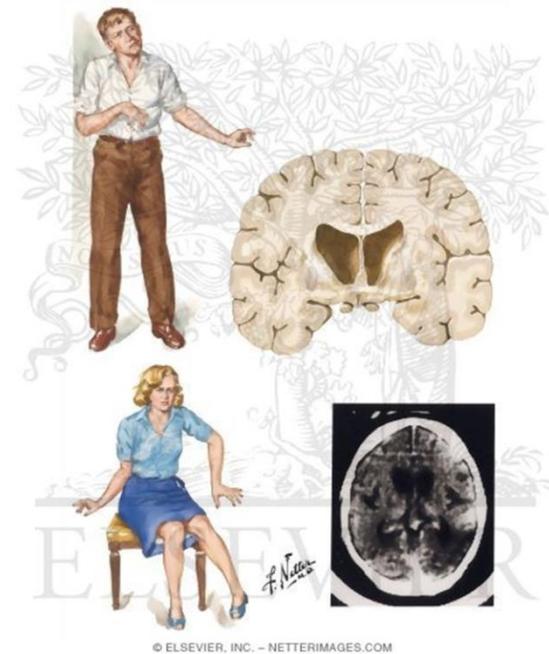


Huntington Disease (HD) o Malattia di Huntington

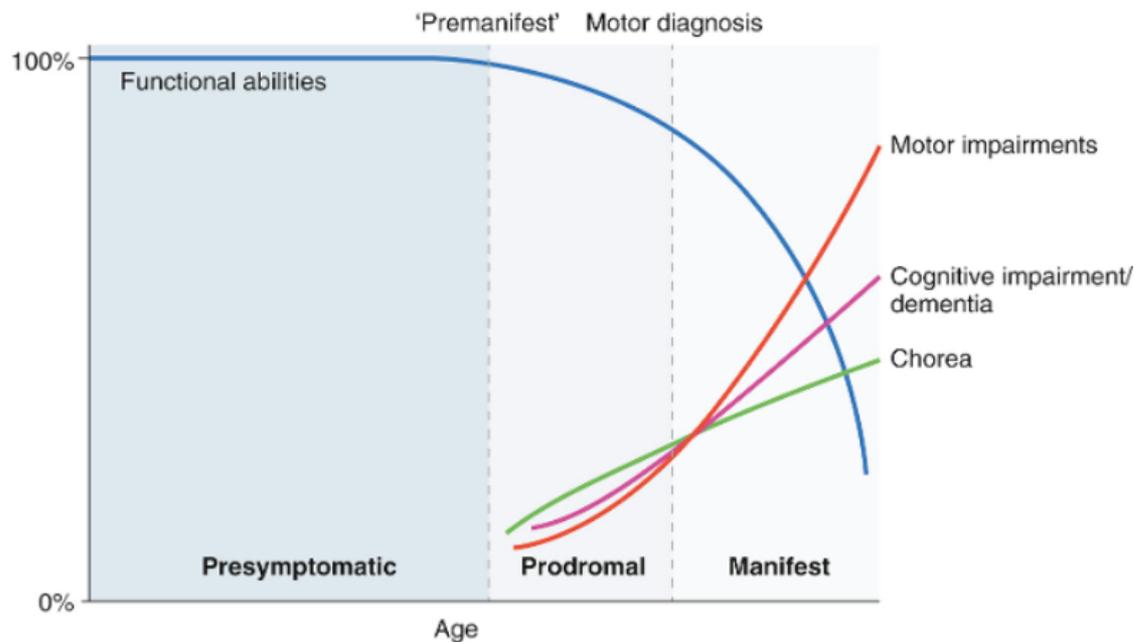
Huntington Disease (HD)

- HD è una malattia genetica fatale caratterizzata da **(1)** disordini involontari progressivi del movimento - corea , **(2)** compromissione della funzione cognitiva intellettuale ed eventuale demenza, **(3)** disturbi psichiatrici



Natural history of Huntington Disease

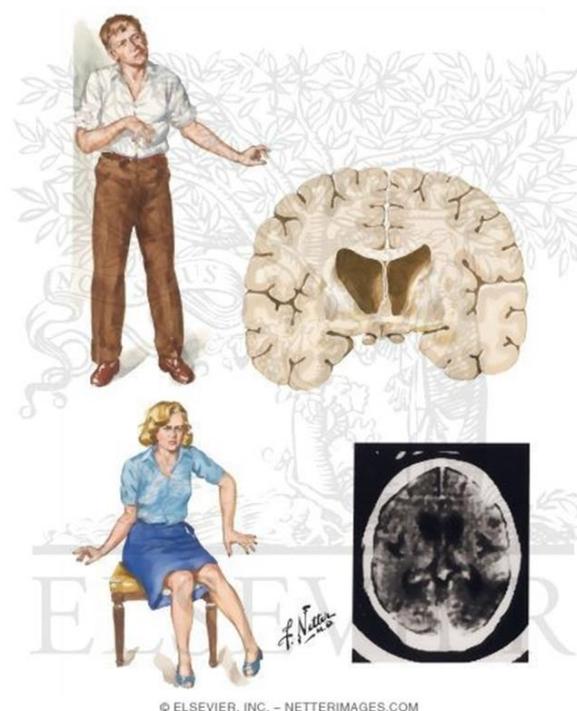
- L'inizio della malattia è per lo più tra 30 e 50 anni,
- La durata media è tra 15 e 25 anni, e termina inevitabilmente con la morte del paziente.



Sono descritte
anche rare
forme infantili

COREA

- La *Corea* è data da movimenti involontari, consistenti in:
 - smorfie facciali, contrazioni del viso
 - e degli arti, piegamenti delle braccia, incrocio delle gambe,
 - andatura progressivamente instabile,
 - nonché difficoltà a parlare e a deglutire



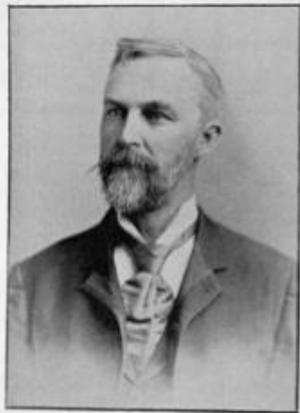
- I sintomi della HD sono descritti come una combinazione di sclerosi laterale amiotrofica (SLA), Parkinson e Alzheimer

Huntington Disease: notizie storiche

Descritta da
Huntington nel 1872.

Le conoscenze su HD
si sono sviluppati
grazie a Americo
Negrette e Nancy
Wexler tramite studi
sulla popolazione
venezuelana

George Huntington (1850-1916)
"On Chorea" published at age 22



GEORGE HUNTINGTON.

Americo Negrette (1924 to 2003)
Diagnosing Huntington disease in Venezuela
Michael S. Oden, MD, and His Thesis



Figure. Americo Negrette as a young man working at the microscope in his laboratory.

NEUROLOGY 2004;63:340-343

Nancy Wexler with affected child
in Venezuela



Nell'area del lago
Maracaibo in Venezuela,
l'incidenza di HD è di 700
su 100.000 individui
(circa 100 volte più alta
che nel resto del mondo)

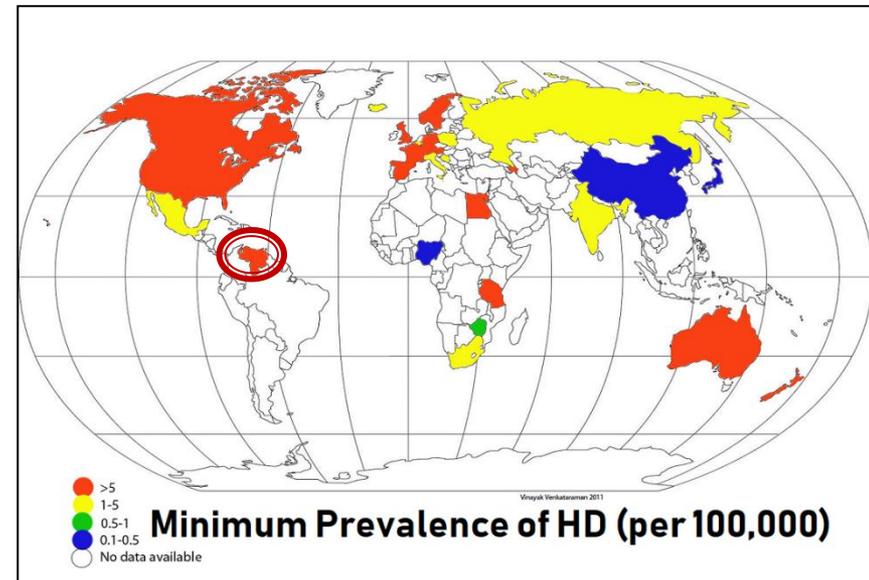


Si presume che la malattia fosse nota fin dal medio evo: l'episodio più noto della cosiddetta «piaga del ballo» (persone che ballavano per giorni interi fino a morire) fosse stato innescato (Strasburgo, luglio-settembre 1518) a causa di una donna, Troffea, forse affetta da HD. Ma un'altra decina di casi di *ballo isterico* sono riportati a partire dal '300



Prevalenza

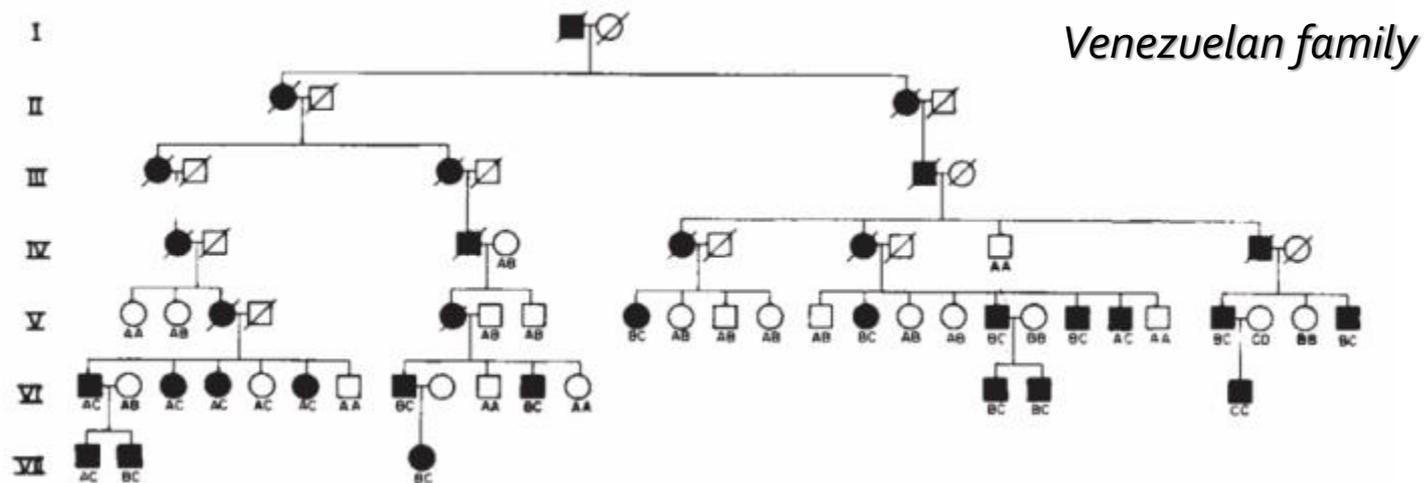
- La prevalenza mondiale è di 5-10 casi per 100.000 persone, ma varia notevolmente geograficamente a causa dell'etnia e dei modelli di migrazione
- Il tasso più elevato è nei popoli originari dell'Europa occidentale, con una media di circa 7 per 100.000 persone,
- Molto più basso nel resto del mondo: uno per milione in individui di origine asiatica e africana.
- La prevalenza è simile per uomini e donne
- Pur essendo una malattia grave a trasmissione dominante, l'inizio tardivo della malattia non influisce sulla riproduzione e la trasmissione del carattere



- Una delle più alte incidenze di HD è nelle popolazioni isolate della regione del Venezuela del Lago Maracaibo, dove l'incidenza è di 1 affetto ogni 140 persone.
- L'aumento della prevalenza in alcuni casi si verifica a causa di un effetto del fondatore locale in un'area di isolamento geografico.

Una famiglia HD

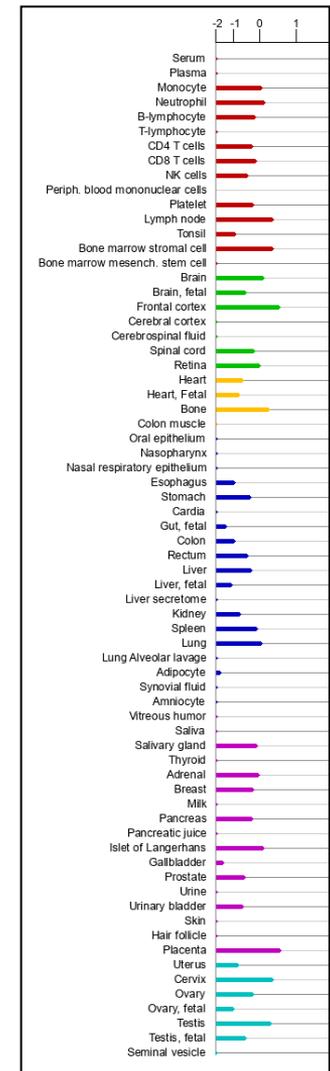
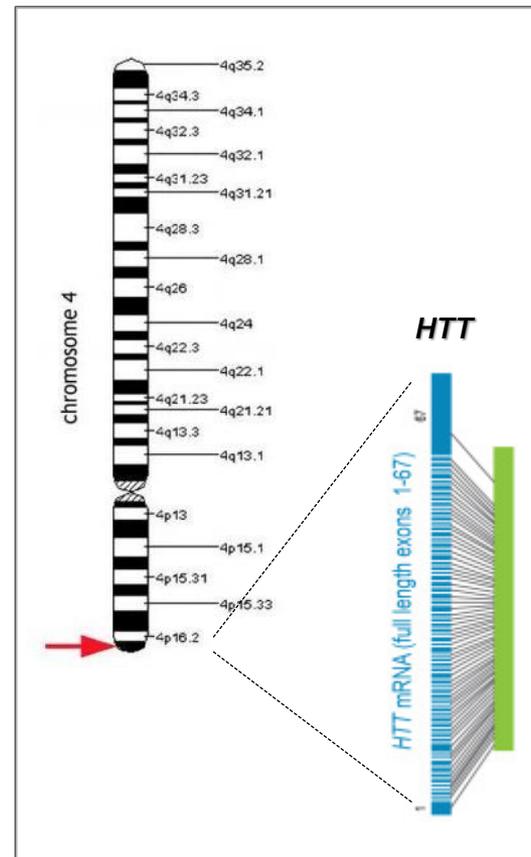
Il pedigree mostrato è di una famiglia venezuelana dell'area intorno al Lago Maracaibo



- HD follows autosomal dominant (AD) inheritance

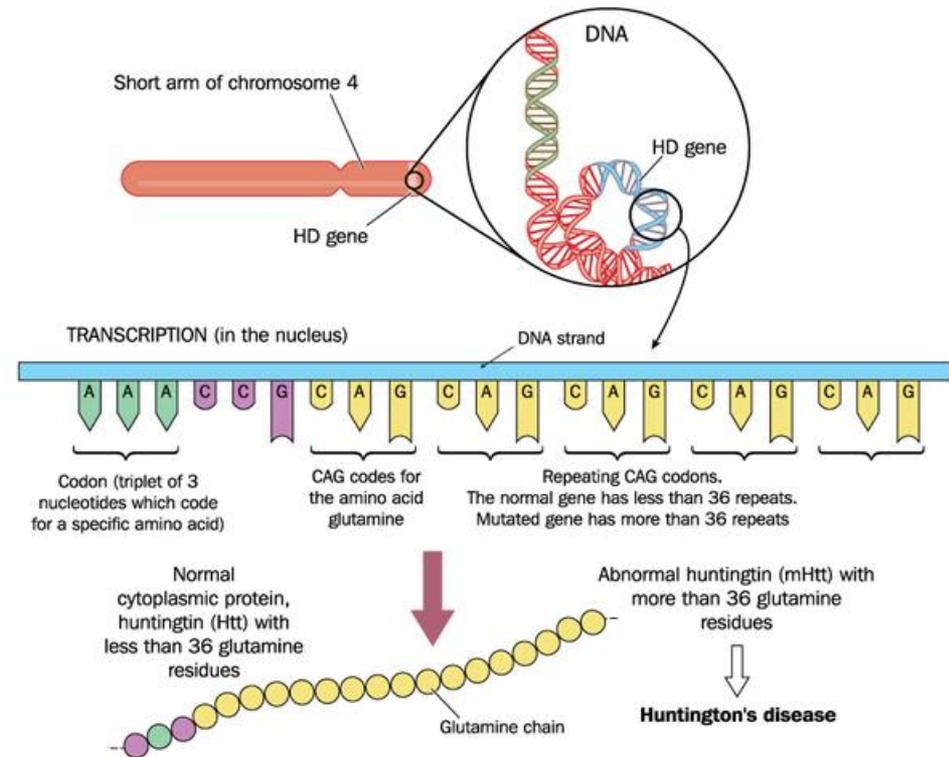
Il gene *huntingtina* (*HTT*)

- Il gene *huntingtina* (*HTT*) (NM_002111; NG_009378), alias IT15, è composto da 67 esoni e si estende per 180 kb sul cromosoma 4p16.3.
- Codifica per una proteina, Huntingtin, di 3144 aminoacidi con un peso molecolare di 348 kD.
- Il tratto di poliglutamina inizia dal residuo 18
- Il gene è ampiamente espresso in svariati tessuti ed è necessario per il normale sviluppo.



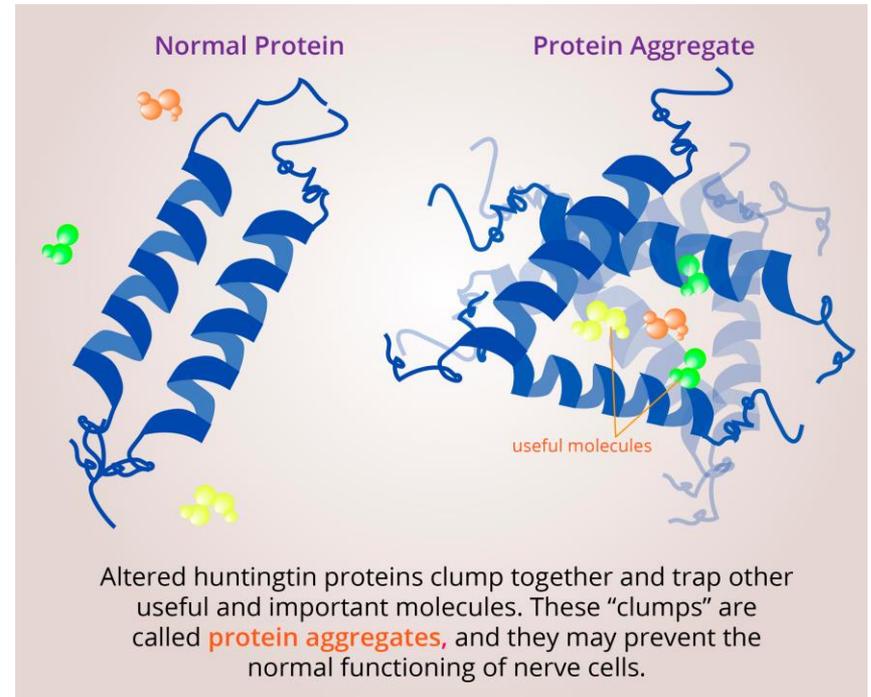
La proteina Huntingtin

- La HD è causata dall'espansione di un trinucleotide (CAG) n , che si ripete nell'esone 1 del gene HTT, che si traduce in un esteso tratto di poliglutamina nella proteina.
- Huntingtin è una proteina di 3144 aminoacidi con peso molecolare di 348 kD. Il tratto di poliglutamina inizia dal residuo 18
- La funzione di Huntingtin non è nota



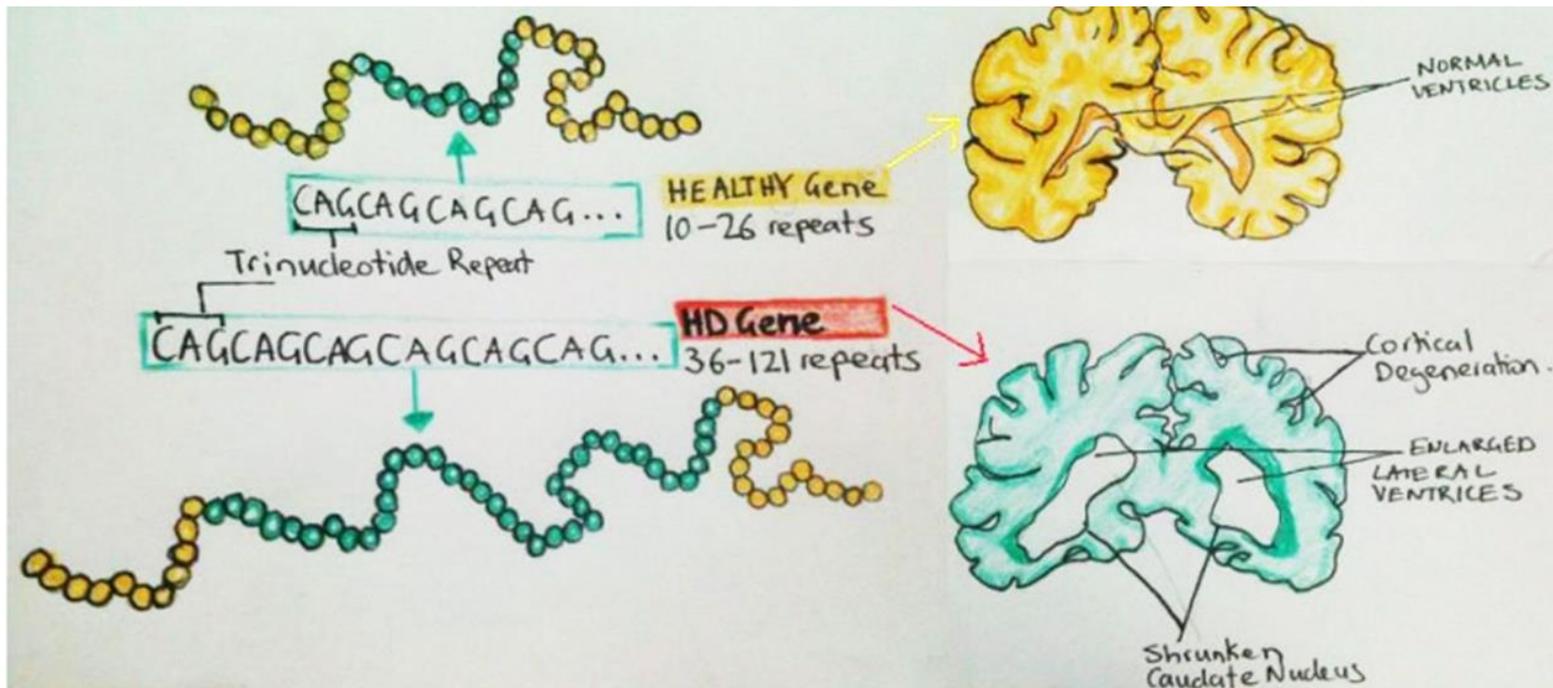
PATOGENESI

- Si ritiene che la proteina contenente il tratto allungato di poliglutamine sia tagliata in frammenti più piccoli che non sono eliminati, si accumulano e formano aggregati tossici per le cellule neuronali
- Le espansioni di poliglutamina provocano nelle cellule neuronali la formazione di inclusioni cellulari contenenti huntingtina e ubiquitina.



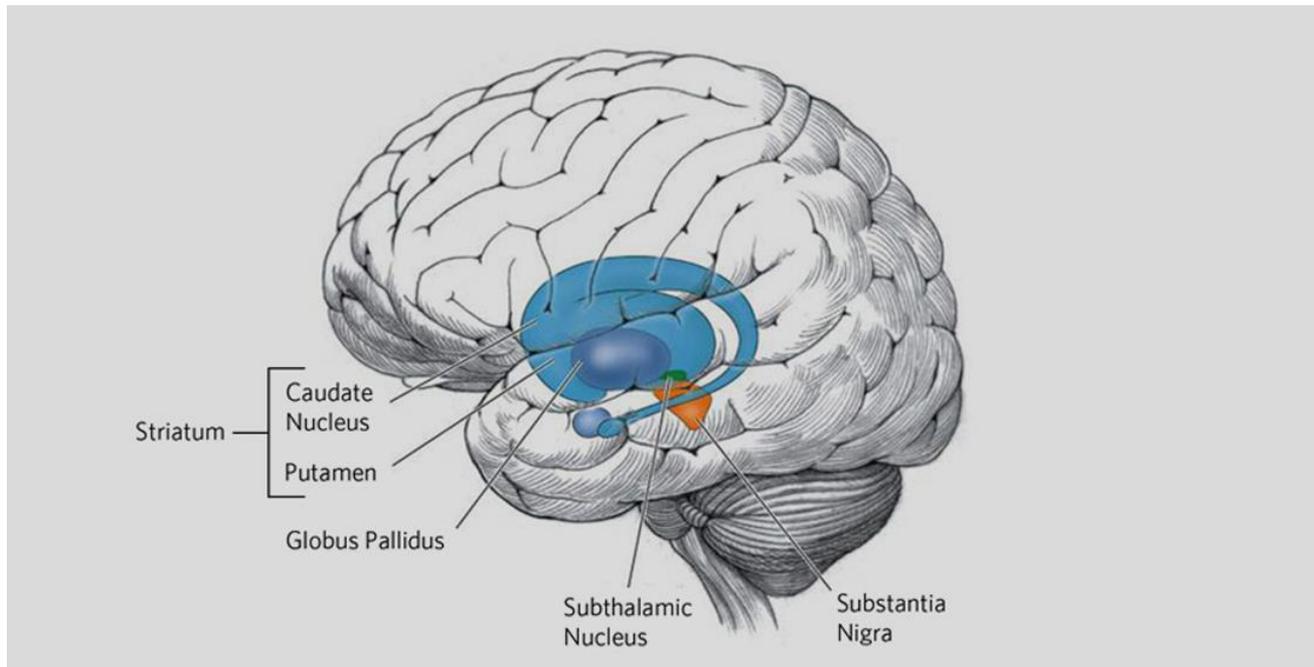
PATOGENESI

- La disfunzione e morte dei neuroni in alcune aree del cervello sono alla base dei segni e dei sintomi della malattia di Huntington.



PATOGENESI

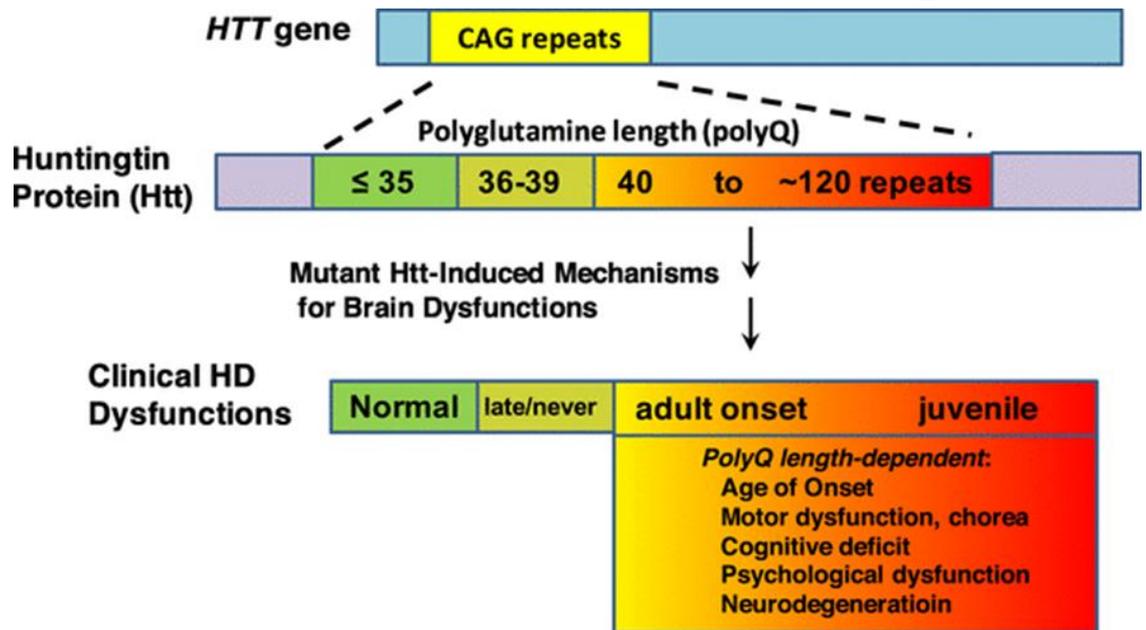
- Nella malattia di Huntington, sono presenti diffusi cambiamenti degenerativi con perdita di cellule principalmente nella corteccia cerebrale, nei gangli della base e nel nucleo caudato.



CORRELAZIONE GENOTIPO-FENOTIPO

- Il numero di ripetizioni è direttamente correlato con il fenotipo HD. Il più piccolo numero di ripetizioni CAG descritte in pazienti con malattia HD confermata è 36.

Individui con 36-39 ripetizioni CAG possono o meno sviluppare segni e sintomi della malattia di Huntington.



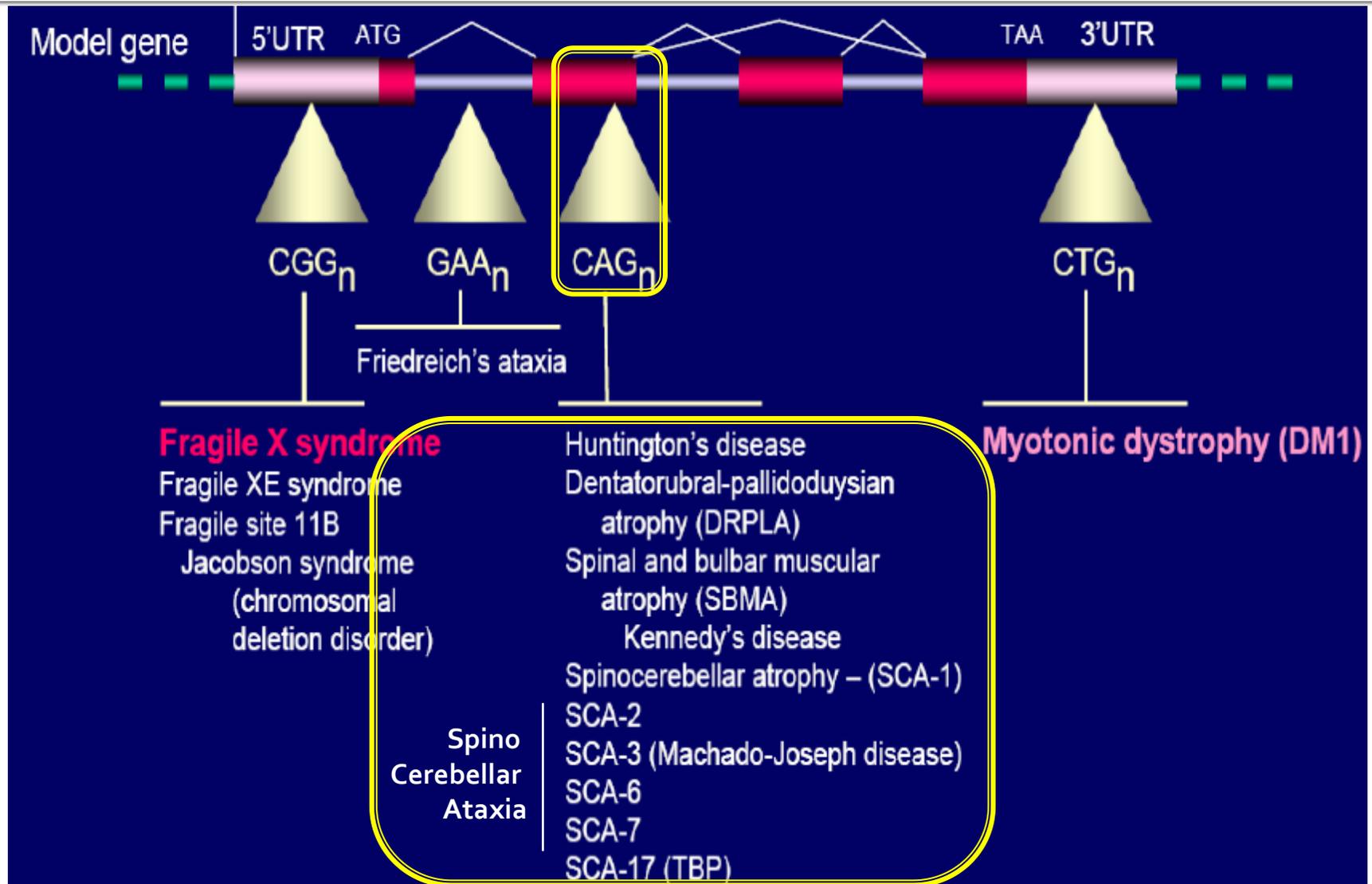
- Quando espanso in modo anomalo, si pensa che il tratto di poliglutamina acquisisca una funzione deleteria, che causa disfunzione neuronale e neurodegenerazione.

MALATTIE da RIPETIZIONI di GLUTAMINA

HD fa parte di una famiglia di malattie da ripetizioni di glutamina, tutte malattie neurodegenerative.

Repeat Disorder	Gene	Prevalence	Variance in AAO Explained by Repeat Length	Normal Range	Pathogenic Range	Somatic Instability
HD	<i>HTT</i>	3–10	50–60% (40–60%)	6–35	40–121	Yes
SCA1	<i>ATXN1</i>	0.16	64–76% (no detected heritable component)	6–38	45–83	Yes
SCA2	<i>ATXN2</i>	0.2	50–80% (17–59%)	15–31	33–500	Yes
SCA3	<i>ATXN3</i>	0.4	45–80% (46%)	12–44	52–87	Yes
SCA6	<i>CACNA1A</i>	0.04	26–52% (no detected heritable component)	4–18	20–33	Unknown
SCA7	<i>ATXN7</i>	0.12	71–88% (no detected heritable component)	3–19	37–460	Yes
SCA17	<i>TBP</i>	<0.02	Unknown	25–40	49–66	Unknown
DRPLA	<i>ATN1</i>	0.005–0.04	50–68%	6–35	48–93	Yes
SBMA	<i>AR</i>	0.65–2.00	29%	9–34	38–72	Yes

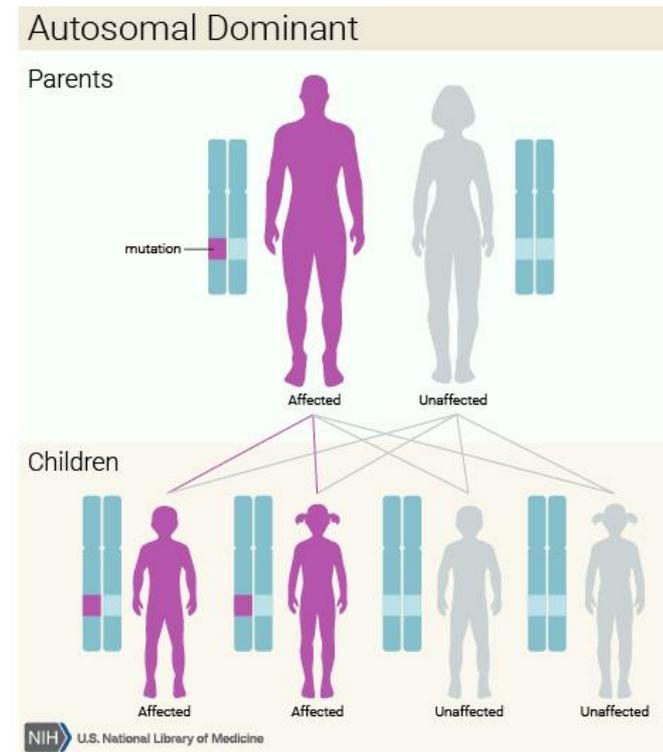
MALATTIE da RIPETIZIONI di GLUTAMINA



Disease	Major clinical features	Affected regions	Causative protein	Gene (locus)
Huntington's disease (HD)	Chorea, cognitive deficits, psychiatric disturbances	Striatum, cerebral cortex	Huntingtin	<i>IT15</i> (4p16.3)
Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)	Weakness, muscular atrophy, bulbar palsy	Spinal cord, brainstem	Androgen receptor	<i>AR</i> (Xq13-q12)
Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1)	Ataxia, bulbar palsy, pyramidal signs, muscular atrophy	Cerebellum, brainstem	Ataxin 1	<i>SCA1</i> (6p23)
Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2)	Ataxia, slow eye movement, neuropathy	Cerebellum, brainstem	Ataxin 2	<i>SCA2</i> (12q24.1)
Spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3, Machado-Joseph disease)	Ataxia, bulging eye, parkinsonism, spasticity, fasciculations	Cerebellum, basal ganglia, brainstem, spinal cord	Ataxin 3	<i>SCA3/MJD</i> (14q32.1)
Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6)	Ataxia	Cerebellum	α 1A-voltage-dependent calcium channel subunit	<i>CACNA1A</i> (19p13)
Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7)	Ataxia, retinal degeneration	Cerebellum, retina, brainstem, visual cortex	Ataxin 7	<i>SCA7</i> (3p12-p13)
Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17)	Ataxia, cognitive deficits, dystonia, parkinsonism	Cerebellum, striatum	TATA box binding protein	<i>TBP</i> (6q27)
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)	Ataxia, myoclonic epilepsy, choreoathetosis, cognitive deficits	Cerebellum, cerebral cortex, globus pallidus, red nuclei, subthalamic nuclei	Atrophin 1	<i>DRPLA</i> (12p13.31)

Genetics of Huntington Disease

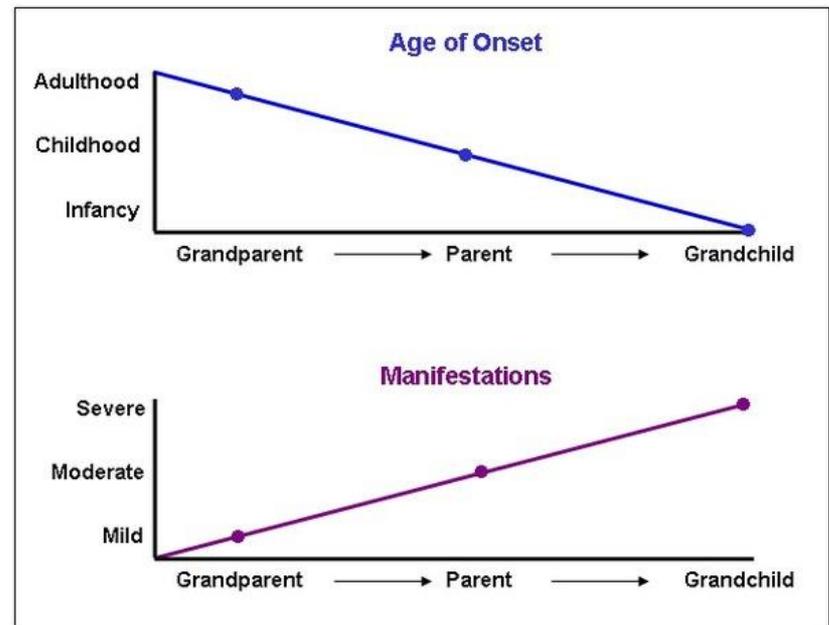
- Questa condizione presenta una trasmissione di tipo autosomico dominante (AD), il che significa che una copia del gene alterato in ogni cellula è sufficiente per causare la malattia. >>> rischio del 50% di ereditare il tratto
- Una persona affetta eredita di solito il gene alterato da un genitore affetto.
- In rari casi, un individuo con la malattia di Huntington non ha un genitore affetto (vedi fenomeno ANTICIPAZIONE).



HD: Anticipation

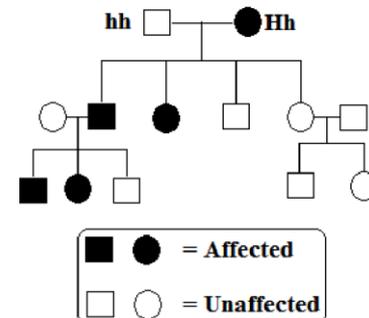
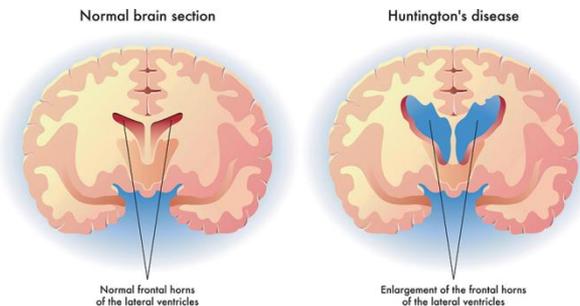
- Man mano che il gene HTT alterato passa di generazione in generazione, la dimensione della ripetizione del trinucleotide CAG tende ad aumentare.
- Un numero maggiore di ripetizioni è solitamente associato a una insorgenza precoce dei sintomi.
- Questo fenomeno si chiama **ANTICIPAZIONE.**
- La forma ad insorgenza adulta della malattia ha in genere da 40 a 50 ripetizioni CAG nel gene HTT,
- la forma giovanile tende ad avere più di 60 ripetizioni CAG.
- Come ulteriore conseguenza, gli individui che hanno da 27 a 35 ripetizioni CAG nel gene HTT non sviluppano malattia, ma sono a rischio di avere bambini che svilupperanno la malattia.

- Man mano che il gene viene trasmesso da genitore a figlio, la dimensione della ripetizione CAG può allungarsi ed entrare nell'intervallo di malattia di Huntington (36 ripetizioni o più).



Diagnosi

- La diagnosi di HD coinvolge indagini cliniche:
 1. Storia tipica di movimenti coreiformi, disturbi emotivi e mentali
 2. Esami fisici e neurologici per deficit neurologico cerebrale.
 3. La TAC o la risonanza magnetica possono mostrare un'atrofia selettiva del nucleo caudato che aiuta a differenziare la corea di Huntington da altre cause come la demenza.
- Indagini genetiche
 1. Storia familiare.
 2. Test genetico molecolari sul gene *HTT*



Diagnosi genetica molecolare

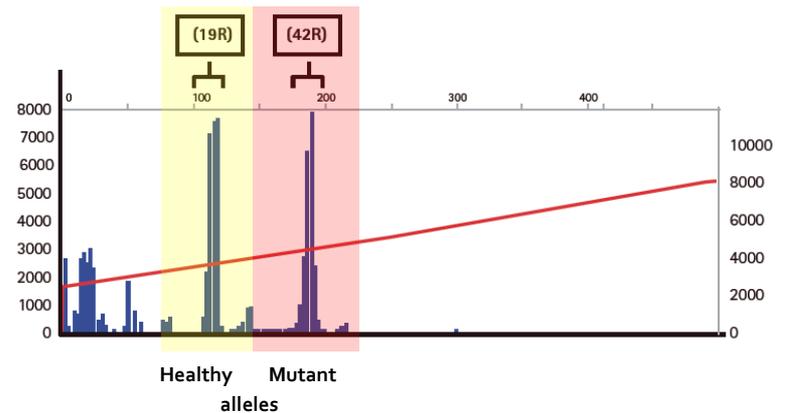
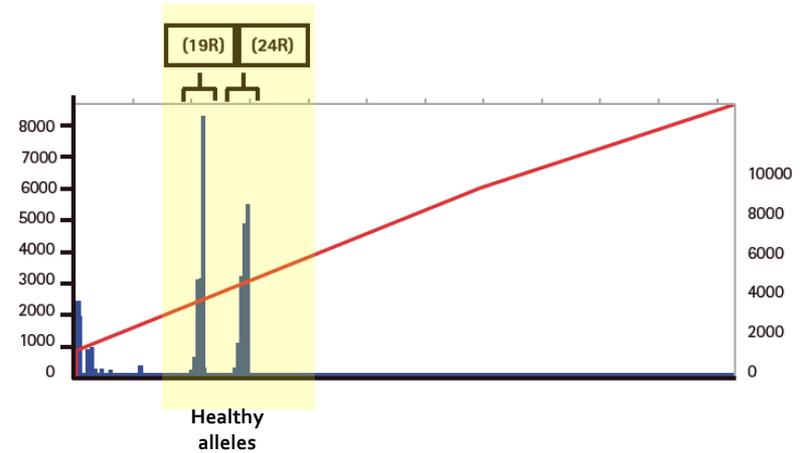
I saggi genetici molecolari si basano metodiche di PCR, seguite da analisi della lunghezza dei prodotti amplificati mediante elettroforesi capillari o su gel.

```

NM_002111.6
cDNA GCTGCCGGGACGGGTCCAAGATGGACGGCCGCTCAGGTTCTGCTTTTACCTGCGGGCCAG
Coding .....
Protein.....

-85 AGCCCCATTTCATTGCCCCGGTGCTGAGCGGGCCGCGAGTCGGCCCGAGGCCTCCGGGGA
.....
..... HD1 .....
-25 CTGCCGTGCCGGGCGGAGACCGCCATGGCGACCCTGGAAAAGCTGATGAAGGCCTTCGA
..... .ATGGCGACCCTGGAAAAGCTGATGAAGGCCTTCGA
..... -M--A--T--L--E--K--L--M--K--A--F--E

      HD4
36 GTCCCTCAAGTCCTTCCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCA
GTCCCTCAAGTCCTTCCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCA
12 --S--L--K--S--F--Q--Q--Q--Q--Q--Q--Q--Q--Q--Q--Q--Q--Q--Q--Q--Q--Q
.....
96 GCAGCAGCAGCAGCAACAGCCGCGCACCCGCGCCGCGCGCCGCGCGCCTCCTCAGCTTCC
GCAGCAGCAGCAGCAACAGCCGCGCACCCGCGCCGCGCGCCGCGCGCCTCCTCAGCTTCC
32 --Q--Q--Q--Q--Q--Q--P--P--P--P--P--P--P--P--P--P--P--Q--L--P
.....
156 TCAGCCGCGCGCGCAGGCACAGCCGCTGCTGCTCAGCCGCGAGCCGCCCCCGCGCGCGCC
TCAGCCGCGCGCGCAGGCACAGCCGCTGCTGCTCAGCCGCGAGCCGCCCCCGCGCGCGCC
52 --Q--P--P--P--Q--A--Q--P--L--L--P--Q--P--Q--P--P--P--P--P--P--P
.....
      HD5
    
```



Nell'immagine, la sequenza che affianca immediatamente la ripetizione CAG (sottolineata) nel gene *HTT*, dove sono evidenziati alcuni primers utilizzati per il saggio basato su PCR

Prognosi

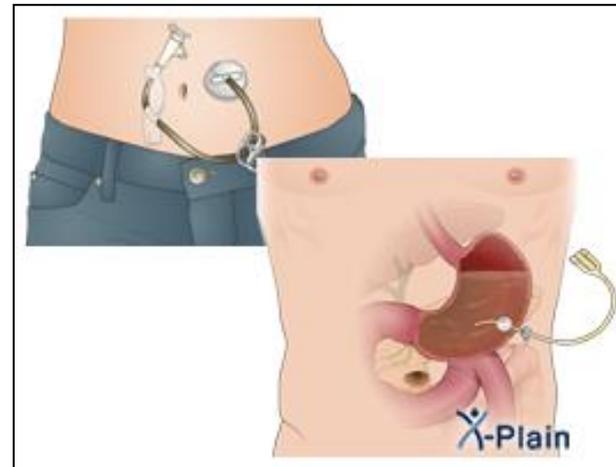
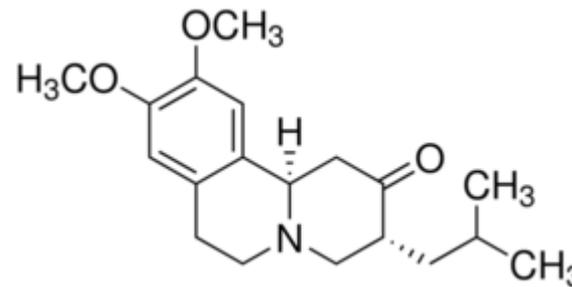
- La lunghezza della ripetizione del trinucleotide influenza l'età e la velocità con cui progrediscono i sintomi. Una ripetizione più lunga porta a un'età precoce di insorgenza e ad una più rapida progressione dei sintomi. Gli individui con più di sessanta ripetizioni spesso sviluppano la malattia prima dei 20 anni, mentre quelli con meno di 40 ripetizioni potrebbero non sviluppare mai sintomi evidenti.

<i>Number of repeats</i>	<i>Diagnostic test</i>	<i>Predictive test</i>	<i>Implications for family members</i>
6–26 normal allele	Diagnosis not confirmed or diagnosis of HD excluded	Will not develop HD	No increased risk for HD
27–35 intermediate allele	Diagnosis not confirmed or diagnosis of HD excluded ^a	Will not develop HD ^b	Increased risk for HD (few %; <10%) ^c
36–39 incomplete penetrance allele	Diagnosis of HD confirmed	May or may not develop HD; in range of reduced penetrance	Increased risk for HD
40 and over complete penetrance allele	Diagnosis of HD confirmed	Will develop HD	Increased risk for HD

- Di norma, i sintomi appaiono insidiosamente tra i 30 ei 50 anni e peggiorano nei successivi 10-20 anni fino alla morte.
- Il paziente indebolito muore a causa di polmonite, insufficienza cardiaca o altre complicazioni.

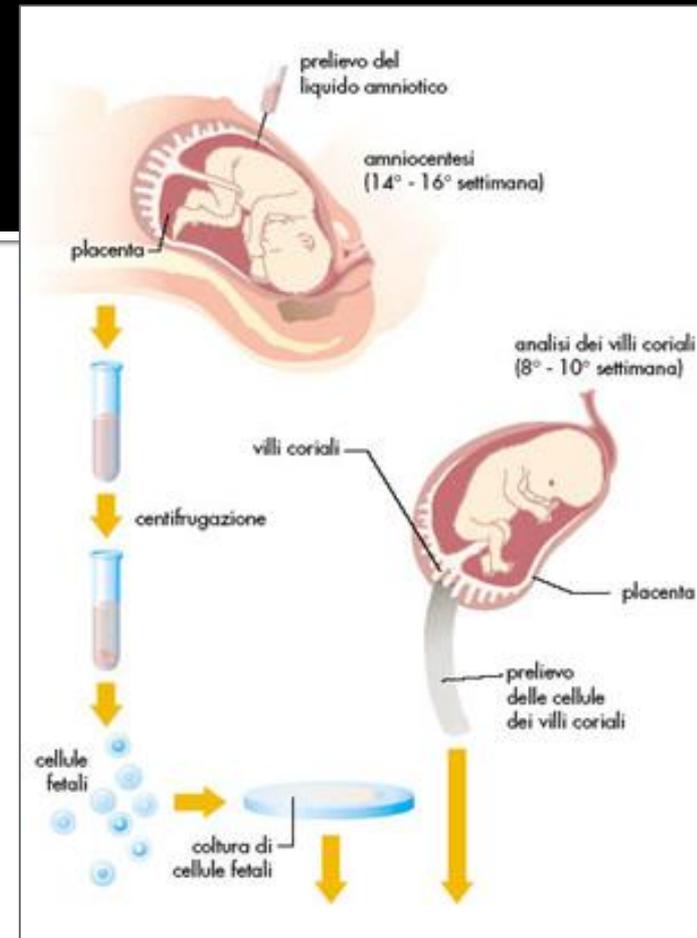
Terapia e gestione del paziente

- Non esiste una cura per la HD, ma ci sono trattamenti per ridurre la gravità di alcuni dei sintomi
- *Tetrabenazina* è un farmaco approvato nel 2000 per ridurre la corea
- Sintomi psichiatrici sono trattati con appropriati farmaci
- Le difficoltà alimentari dovute a disfagia e altre disfunzioni muscolari rendono la gestione della nutrizione sempre più importante man mano che la malattia avanza. Eventualmente l'utilizzo di un tubo di alimentazione per prevenire il soffocamento può rendersi necessario.



Counseling genetico

- Essendo una malattia a trasmissione autosomica dominante (rischio 50:50),, nel caso individui affetti siano presenti nella famiglia, sono varie le occasioni in cui può essere richiesto un counseling genetico per diagnosi di HD
- È possibile che un individuo sia potenzialmente interessato ad una propria diagnosi in assenza di sintomi. In questo caso, il motivo principale per svolgere il test è quello di aiutare l'individuo in scelte personali e/o familiari.
- Può essere richiesta come diagnosi prenatale, svolgendo il test su DNA fetale acquisito tramite amniocentesi o villocentesi per procedere eventualmente ad aborto terapeutico.
- Può essere richiesto per acquisire una diagnosi preimpianto. Attraverso questa tecnica, il DNA isolato da una cellula di un embrione tipicamente di 8 cellule è testato per l'anomalia genetica, garantendo così che gli embrioni affetti da geni HD non vengano impiantati.



Fine