

PRIMA PARTE:

COREA DI HUNTINGTON E AREE CEREBRALI COINVOLTE

1. DESCRIZIONE PATOLOGIA ED EREDITARIETA'

La malattia di Huntington è una patologia neurodegenerativa di cui si aveva notizia fin dal Medioevo, ma che è rimasta sconosciuta fino alla fine del XX secolo. Nonostante le scarse conoscenze in merito a questo raro disturbo, già da allora veniva identificato con l'appellativo "Còrea" (dal greco: danza, ritmo) per identificare i tipici movimenti a scatti che caratterizzano la patologia. Le prime osservazioni della malattia risalgono al 1872, quando il dottor George Huntington, analizzando la storia medica di un'intera famiglia affetta dalla stessa sintomatologia, raccolse i primi dati clinici e individuò un'unica patologia (Squitieri, 2013). Scriveva a proposito:

«Of its hereditary nature. When either or both the parents have shown manifestations of the disease ..., one or more of the offspring almost invariably suffer from the disease ... But if by any chance these children go through life without it, the thread is broken and the grandchildren and great-grandchildren of the original shakers may rest assured that they are free from the disease. » (Lund, 1860)

“Della sua natura ereditaria. Quando uno o entrambi i genitori hanno mostrato manifestazioni della malattia ...uno o più dei figli quasi invariabilmente soffrono della malattia ... Ma se per caso questi bambini vivessero senza (la patologia), il filo si romperebbe e i nipoti e i pronipoti degli shakers (soggetti con Huntington) originali potrebbero stare tranquilli che sarebbero liberi dalla malattia.”

Il dottor Huntington identifica fin da subito il carattere genetico del disturbo, cercando di coglierne anche le leggi che regolano l' ereditarietà. La patologia è caratterizzata da un'eccessiva espansione di triplette in una sezione ripetuta del gene Huntingtina (HTT), conosciuto anche come gene IT15, situato sul braccio corto del cromosoma 4 locus 163. Nello specifico, il gene HTT contiene una sequenza delle tre basi azotate citosina, adenina, guanina (CAG) che codificano per la glutammina. Una ripetizione trinucleotidica fino a 35 unità di sequenze CAG codifica per Huntingtina ed è considerata una quantità che non identifica una patologia; nel momento in cui la ripetizione supera le 36 unità CAG viene codificata la proteina in una forma mutata (mHTT) che determina la malattia nel corso della vita. (Harper, 2002)

Il gene mutato della malattia è trasmesso a tutte le cellule del feto al momento del concepimento; la modalità di trasmissione è autosomica dominante, il che significa che basta che un individuo erediti una sola copia del gene mutato dal genitore affetto per far sì che questo si esprima. Quando la proteina HTT è mutata (mHTT) presenta funzionalità alterate che vanno poi a determinare le disfunzioni cliniche caratteristiche della malattia; la proteina Huntingtina, nella sua forma non mutata, interagisce con oltre 100 proteine contribuendo allo sviluppo del sistema nervoso e modulando la sintesi dei fattori neurotrofici (Goehler, 2004).

Un altro concetto che risulta rilevante nello studio di una malattia ereditaria è la penetranza, che indica la frequenza con cui un allele si manifesta fenotipicamente in una popolazione. Il fenotipo è l'insieme delle caratteristiche manifestate in un essere vivente e risente di caratteristiche biologiche -genotipo- e ambientali (Allison, 2008). Nella Corea di Huntington la penetranza è quasi completa, e ciò significa che anche la mutazione di un solo gene HTT rende manifesta la patologia; con una ripetizione maggiore delle 39 sequenze la penetranza è completa e gli individui manifestano precocemente la sintomatologia (Quigley, 2017), sviluppando una variante ancor più rara della Corea che colpisce i ragazzi al di sotto dei vent'anni, la Juvenile Huntington Corea (JHC). La malattia di Huntington ha solitamente un'insorgenza tardiva: la patologia insorge in forma più tardiva di generazione in generazione. Un genitore che ha una ripetizione tra le 28 e le 35 sequenze presenta una penetranza incompleta in quanto il numero delle ripetizioni nucleotidiche è intermedio dunque può non ereditare una copia esatta del proprio gene, non manifestando la patologia.

La quantità di ripetizioni nucleotidiche diviene instabile nella fase di duplicazione del DNA e tende ad aumentare nel passaggio generazionale; in questo modo può accadere che il genitore abbia una penetranza incompleta che nella generazione dopo diviene completa. Questo fenomeno è conosciuto come anticipazione genetica, che comporta un aumento della gravità della patologia (dovuto al maggior numero di sequenze) e una riduzione dell'età d'insorgenza di generazione in generazione.

L'Huntingtina è un gene presente in tutti i mammiferi, con una maggiore concentrazione nel cervello e nei testicoli ed in altri organi come cuore, fegato e polmoni. Risulta anche essere coinvolta nelle fasi di trascrizione, segnalazione cellulare e nei meccanismi di trasporto cellulare. Negli animali geneticamente modificati per lo sviluppo della Corea di Huntington, la HTT è risultata essere importante nella fase embrionale e ricopre funzioni anti-apoptotiche (contrastano la morte cellulare). La proteina Huntingtina riveste ruoli di rilevanza nei mammiferi; si ritiene infatti, che lo sviluppo della patologia non sia dovuto alla proteina in sé ma alle funzionalità aggiunte dalla proteina derivante dal gene mutato (mHTT) che causa la malattia.

Il soggetto affetto da questa patologia giunge solitamente ad una visita medica dopo la comparsa dei primi sintomi: movimenti accidentali e improvvisi che il soggetto non riesce a controllare caratteristici della patologia. Al suo esordio, il disturbo ha un decorso piuttosto lento tale da confondere le anomalie motorie con stati temporanei di irrequietezza oppure tic nervosi momentanei; con il passare del tempo però, lentamente, queste anomalie si trasformano in vere e proprie disfunzioni motorie. (Driver, 2007)

L'esordio, la progressione e l'entità della patologia variano da soggetto a soggetto.

2. LESIONE LOBO PREFRONTALE DORSOLATERALE, WORKING MEMORY E ALTRE ZONE INTERESSATE

La Corea di Huntington presenta disturbi nella coordinazione dei movimenti associati ad un progressivo indebolimento delle funzionalità cognitive: nella memoria, ad esempio, il riconoscimento degli stimoli rimane inalterato ma il recupero di ciò che è stato precedentemente immagazzinato risulta deficitario. In aggiunta a ciò, la Working Memory sembra essere la funzionalità maggiormente coinvolta nel fenomeno di deterioramento cognitivo e può manifestarsi anche all'insorgenza della patologia.

La Working Memory o Memoria di lavoro è un modello tripartito proposto da Baddeley e Hitch nel 1974 per spiegare i meccanismi sottostanti la memoria a breve termine. Come è noto, vi sono informazioni, ritenute importanti per il soggetto, che il nostro cervello immagazzina per lunghi periodi di tempo nella memoria a lungo termine ma, nello stesso tempo, siamo capaci di registrare in memoria alcune informazioni solo per un arco di tempo limitato, nella memoria a breve termine. Il modello della Working Memory prevede la presenza di un sistema attenzionale che monitora il flusso di informazioni, l'Esecutivo Centrale, da cui dipartono le tre sottocomponenti di:

- Buffer episodico: introdotta nel 2000, è una memoria distaccata dalle altre e multimodale. E' episodica in quanto è capace di integrare informazioni di vario tipo, anche provenienti da altre memorie della Working Memory e produrre delle rappresentazioni unitarie multimodali (appuntamento, episodi o scene)
- Taccuino visuo-spaziale: elabora le informazioni visive in una dimensione spaziale. E' capace anche di creare rappresentazioni mentali di ciò che si vede
- Loop fonologico: magazzino dell'informazione fonetica e fonologica

Come possiamo osservare, ogni componente è specializzato per un tipo di informazione: i contenuti di queste categorie vengono integrate in una rappresentazione unitaria di ciò che si è percepito. Dopo questo breve excursus sulla Memoria di Lavoro, risulta più semplice cogliere quali possano essere gli effetti di un deterioramento della stessa nei pazienti affetti da Corea di Huntington. Vengono compromesse abilità come comprensione e ragionamento, strettamente correlate con il funzionamento di questa struttura, proprio perché in grado di codificare, elaborare e recuperare contenuti dalla memoria a breve termine. I soggetti affetti da questa rara patologia presentano deficit cognitivi e motori fin da subito.

Alcuni ricercatori, (Eddy, 2017) eseguendo uno studio su una popolazione di soggetti affetti da Huntington, hanno osservato che la stimolazione transcranica a correnti dirette associata ad un task cognitivo rende la Working Memory più efficiente. La stimolazione transcranica a correnti dirette (tDCS) è una tipologia di neurostimolazione con effetto modulatore dell'eccitabilità corticale che permette di analizzare, attraverso l'utilizzo di due elettrodi che trasmettono correnti continue a bassa intensità, l'aumento dell'eccitabilità neuronale e il modo in cui questa influenza ulteriori processi come il potenziamento a lungo termine (PLT), consistente in un aumento dell'efficacia sinaptica indotta da una particolare stimolazione. Nello specifico è stata esercitata una stimolazione di tipo anodico la quale, depolarizzando i neuroni, provoca un aumento dell'eccitabilità dell'area corticale stimolata e dimostra come la stimolazione di un'area corticale cui sottende una funzionalità cognitiva specifica provochi un aumento dell'eccitabilità in quella stessa area, con relativo miglioramento nelle prestazioni cognitive.

Gli studi in questione hanno approfondito il ruolo della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) nella Working Memory, dimostrando come una stimolazione anodica della DLPFC nell'emisfero sinistro possa portare ad una migliore performance della WM, dato riscontrato sia in contesti empirici sia in contesti clinici con soggetti affetti da Depressione Maggiore e ictus. Gli effetti soddisfacenti di questa stimolazione sono dovuti all'intensità e alla durata della scarica: più è alta l'intensità e più a lungo dura la stimolazione e maggiore sarà il risultato (Boggio, 2006; Ohn, 2008; Richmond, 2014; Stagg, 2013; Kim, 2014).

All'esperimento di Eddy e colleghi nel 2017 hanno partecipato venti volontari affetti da Corea di Huntington (dato confermato dalla somministrazione e conseguente esito positivo del test genetico); sono stati esclusi dal campione tutti i soggetti che presentavano gravi problematiche cognitive e motorie, storie di emicranie e convulsioni e tutti coloro che erano in quel momento coinvolti in sperimentazioni di qualche farmaco. È stata utilizzata la *Unified Huntington's Disease Rating Scale* (UHDRS) per misurare la disfunzionalità motoria che tutti i partecipanti presentavano; i soggetti in questione hanno ottenuto risultati significativi anche nella *Hospital Anxiety and Depression Scale* che misura il livello di ansia e depressione dei soggetti affetti. L'inclusione nello studio di soggetti che si trovano a fasi diversificate della stessa patologia ha permesso i ricercatori di individuare delle caratteristiche di base che possono influenzare l'efficienza della stimolazione.

Nella prima fase della sperimentazione ai soggetti sono stati somministrati dei test per la valutazione della performance cognitiva e per cogliere le caratteristiche cliniche di partenza di suddetti soggetti. Successivamente, ai pazienti è stata presentata una batteria di test prima della stimolazione (*1-back test*, *Digit Ordering Test-Adapted*, *2-back test*, *Stroop Test*) che misurano la reattività e l'inibizione di stimoli computerizzati; in seguito i pazienti hanno ricevuto la stimolazione a correnti dirette oppure una stimolazione neutra (sham stimulation) e sono stati sottoposti nuovamente agli stessi test per verificare se ci fossero state delle differenze post-stimolazione. I risultati hanno mostrato un aumento della prestazione dopo la stimolazione transcranica, mentre non sono state rilevate differenze significative tra prima e dopo l'eccitazione in quei soggetti che hanno ricevuto una stimolazione blanda, nonostante le precondizioni fossero le stesse. Si è verificato invece un aumento della performance cognitiva in compiti che coinvolgessero la Working Memory in soggetti che hanno ricevuto la

stimolazione a correnti dirette; durante queste osservazioni di stimolazione cranica è risultato importante, ai fini della buona performance della Working Memory, che il soggetto fosse attivo nella risoluzione di un task cognitivo (online).

L'obiettivo secondario della ricerca è stato quello di individuare eventuali variabili cliniche e cognitive che potessero avere un ruolo predittivo delle risposte comportamentali relative alla stimolazione transcranica a correnti dirette: dai dati è emerso infatti che i soggetti che hanno ottenuto un migliore punteggio dopo la stimolazione nei compiti di WM risultano avere punteggio più basso in test che misuravano la fluenza verbale, fornendo così un dato psicometrico relativo all'impoverimento della fluenza verbale in soggetti pre-sintomatici che poi declina in una compromissione della funzionalità quando la malattia è diagnosticata. In conclusione, i soggetti nella fase prodromica della patologia presentano un declino delle funzioni cognitive (in concomitanza con quello motorio) con ridotta attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra, sede della Working Memory: ne deriva che una stimolazione in questa area può contribuire ad un aumento della prestazione della memoria di lavoro. Tuttavia nei pazienti nei quali la patologia è manifesta si assiste a meccanismi di compensazione che fanno in modo che aumenti l'attivazione della DLPFC fino ad ottenere punteggi simili a quelli dei gruppi di controllo: a questo punto potrebbe darsi che la tDCS con task cognitivo possa avere una duplice funzione, quella di inibire la performance cognitiva in soggetti pre-clinici e di incrementare l'attività corticale nei soggetti patologici. Un altro dato poco chiaro è la durata di questi effetti: c'è bisogno infatti di studi longitudinali che possano registrare la durata degli effetti che ha il soggetto dopo la tDCS.

Danni ulteriori sono stati riscontrati nel corpo striato, una componente sottocorticale del telencefalo (parte anteriore dell'encefalo da cui hanno origine i due emisferi) costituita da un insieme di nuclei che caratterizza il centro di input dei nuclei della base, definita "striata" per via dell'alternanza di formazioni grigie e fasci di sostanza bianca. Questa particolare regione del cervello, connessa ad altre sezioni corticali, esercita un controllo sul movimento, umore e funzioni cognitive superiori, tutte componenti che presentano alterazioni nella patologia in questione (Bellenir, 2004).

I ricercatori Nickchen e colleghi hanno osservato nel 2017 che il Putamen ed il nucleo caudato, due componenti dello striato, risultano essere particolarmente vulnerabili già nella

fase che precede l'esordio della patologia: questa particolare regione dell'encefalo ha molteplici funzioni e risulta essere maggiormente coinvolta nell'apprendimento con rinforzo (Reinforcement Learning). Lo striato, infatti, costituisce parte integrante di processi neurali definiti circuiti frontostriatali che originano dalla corteccia e proiettano allo striato, che successivamente trasmetterà l'impulso al talamo: questi circuiti risultano fondamentali per l'apprendimento con rinforzo, in base al quale gli errori sulla previsione sono fondamentali in quanto orientano il soggetto sulla scelta delle azioni future secondo le aspettative di ricompensa.

Considerata la vulnerabilità striatale in soggetti presintomatici e dopo aver compreso il coinvolgimento della struttura encefalica nei meccanismi di apprendimento con rinforzo, gli esperti hanno condotto un esperimento ipotizzando che in pazienti affetti dalla patologia fosse presente un'alterazione della risposta neurale e comportamentale nei compiti che simulano dei probabili apprendimenti con rinforzo; da queste ricerche è infatti emerso che l'impiego dello striato ventrale nei soggetti affetti da Huntington è direttamente proporzionale allo stadio della malattia, tanto più la patologia è in fase avanzata quanto meno viene la complessità della funzionalità dello striato.

Nello specifico, la forma di apprendimento con rinforzo implica una continua ristrutturazione dettata dagli errori di previsione che guidano la pianificazione delle azioni future: nei soggetti affetti da Còrea risulta essere compromessa la fase di codifica dell'errore nello striato ventrale che dunque si manifesta nella fase di selezione delle azioni da compiere dopo una forma di apprendimento rinforzato. I soggetti, per concludere, non sono in grado di modificare le proprie azioni in base agli errori di predizione a causa di un precoce deterioramento dello striato ventrale, struttura facente parte dei circuiti frontostriatali ai quali è assegnata la funzionalità decisionale nell'apprendimento con rinforzo.

Il lobo prefrontale è la regione che precocemente incorre in deterioramento cognitivo e questo, come sopra accennato, porta a delle conseguenze da non sottovalutare. Bisogna, infatti, immaginare la regione prefrontale come un'area vasta in termini di funzionalità; se da un lato abbiamo osservato che lo striato è coinvolto nei meccanismi di ricompensa e le conseguenze della compromissione della Working Memory, vi sono altre funzionalità alterate in soggetti affetti da Còrea di Huntington (Hartelius, 2010; Anderson, 2001).

Partendo da un'associazione tra le caratteristiche cognitive e comportamentali comuni tra pazienti affetti da HD e soggetti schizofrenici, Kempnich e colleghi nel 2017 hanno riscontrato una alterazione delle connessioni frontali sottocorticali strettamente connesse alle funzioni esecutive con conseguente difficoltà in tali soggetti nel riconoscimento delle emozioni negative. Gli individui affetti da Còrea mostrano difficoltà nel riconoscimento di tutte le emozioni negative come rabbia, dolore, tristezza, disgusto e questo fenomeno presenta notevoli implicazioni anche sul piano sociale in quanto portano a comportamenti conflittuali o di isolamento sociale: la ricerca condotta dagli autori Kempnich e colleghi ha dimostrato che i compiti di riconoscimento delle emozioni negative in soggetti malati possono migliorare notevolmente attraverso un training computerizzato nel quale questi pazienti vengono istruiti a riconoscere le emozioni negative attraverso stimoli facciali. Questo dato risulta significativo in quanto restituisce una possibilità di trattamento di alcuni sintomi di origine cognitiva che portano alla risoluzione di altre problematiche come, nello specifico, l'interazione sociale.

Similmente ai pazienti schizofrenici, nei soggetti affetti da Huntington sono state riscontrate anche difficoltà nella capacità di mentalizzare. L'origine del termine “mentalizzazione” viene fatta risalire a Peter Fonagy (2006), il quale, riprendendo il concetto di Funzione Alfa di Wilfred Bion del 1978, evidenziò l'importanza della relazione primaria di attaccamento madre-bambino nella capacità di mentalizzare. Per mentalizzazione si intende la capacità che ognuno di noi possiede di rappresentare i propri stati interni e di cogliere quelli altrui. Specificatamente Fonagy scrive: *“La mentalizzazione, ossia la capacità di avere una teoria della mente che guidi nella comprensione degli stati mentali e dei comportamenti propri e altrui, è una componente fondamentale per lo sviluppo psicoaffettivo e implica la possibilità di utilizzare competenze empatiche e di stabilire una “giusta distanza” nelle relazioni interpersonali riconoscendo all'altro la facoltà di essere guidato, nei propri comportamenti, da motivazioni e intenzioni autonome.”* (Fonagy,1997).

Durante il processo di mentalizzazione si attiva una rete neurale costituita da corteccia prefrontale mediana (mFPC), la corteccia cingolata anteriore (ACC), la corteccia cingolata posteriore (PCC), la regione precuneo (PC), il lobo medio – temporale (MT), il solco temporale superiore (STS) e la giunzione temporo-parietale (TPJ) (Frith and Frith, 2003;

Saxe(1), 2006; Saxe(2) and Powell, 2006); l'attivazione di tale rete neurale è la stessa sia in soggetti sani che in soggetti affetti da Còrea.

Saft, Lissek, Hoffmann e colleghi nel 2013 hanno condotto uno studio sul processo di mentalizzazione nei soggetti con Huntington in fase presintomatica partendo da altre ricerche in cui è stata analizzata la stessa variabile in soggetti affetti da altre patologie: nello specifico, i soggetti con schizofrenia presentano una minore attivazione di questo network neurale (Brüne, 2008; Brunet, 2003; Lee, 2004; Russell, 2000; Walter, 2009), mentre i soggetti ad alto rischio di sviluppare una psicosi attivano in misura minore la corteccia prefrontale ed il lobo parietale inferiore destro.

In base a questi ed altri risultati sono state condotte delle ricerche su pazienti aventi il gene mutato dell'Huntingtina ma non ancora la diagnosi di Huntington. Per monitorare il funzionamento del sistema neurale, i pazienti sono stati sottoposti a compiti di mentalizzazione nei quali sono mostrati sei differenti cartoni animati, ognuno rappresentato da quattro vignette che raccontano una storia. Questi compiti di mentalizzazione sono stati presentati su computer con un software installato che registra il funzionamento mentale attraverso tecniche di imaging. L'elemento determinante di tutto lo studio è stato proprio la scelta del compito cognitivo: l'utilizzo di cartoni animati sintetizzati in quattro vignette rende il compito molto semplice e la situazione presentata facilmente intuibile. Di questi sei racconti: due descrivono una scena di cooperazione tra due persone, altri due una relazione cui sottende un inganno, e le ultime due mostrano una situazione in cui due bambini collaborano tra loro a discapito di un terzo, che traggono in inganno. Il compito di mentalizzazione consiste nel concentrarsi attentamente sulle prime quattro vignette che vengono proiettate per soli 15" e nella fase successiva viene chiesto ai soggetti di pensare intensamente alle risposte delle due domande che subito dopo sono state proiettate sullo schermo, al posto delle vignette. Le domande si riferiscono sia all'intenzione del protagonista positiva o negativa di cooperazione o di inganno, sia alle credenze di come sarebbe stata la reazione del personaggio in interazione con il protagonista, che possono essere vere o false: le false credenze riguardano le credenze che si hanno riguardo le aspettative del personaggio, in interazione col protagonista, di interazione sociale positiva oppure di bisogno di aiuto. Le credenze vere sottendono un desiderio di interazione sociale cooperativa. La domanda di

controllo non implica l'attivazione del processo di mentalizzazione e riguarda informazioni di circostanza riguardo alcune proprietà di oggetti presenti nella scena. Le scene di mentalizzazione e quelle "neutre" sono state presentate in maniera alternata senza una pausa tra una esposizione e l'altra.

Sorprendentemente i risultati non hanno mostrato differenze significative riguardo l'attivazione neurale tra soggetti sani e soggetti in una fase di malattia di Huntington non diagnosticata; gli esiti della ricerca portano gli esperti a trovare le cause del deficit di mentalizzazione in soggetti affetti da Còrea in altre regioni cerebrali e lo stato dell'arte di questi studi è che questa alterazione nei soggetti con Huntington sia correlato ad un malfunzionamento delle funzioni esecutive, caratteristica che si riscontra anche in una forma particolare di schizofrenia, quella di tipo disorganizzato.

A livello neuropatologico questi pazienti presentano una copiosa riduzione dei neuroni GABA con azione inibitoria che solitamente sono maggiormente concentrati nel nucleo caudato e nel Globus Pallidus e che regolano molteplici circuiti nervosi della corteccia cerebrale dando luogo così a gran parte della sintomatologia descritta e osservata in soggetti affetti da Còrea di Huntington: questa costituisce la causa di tutte le problematiche osservate, che con effetto consequenziale si succedono l'una dopo l'altra.

I pazienti affetti da suddetta patologia non sono solo caratterizzati, tuttavia, da alterazioni neuropatologiche che si traducono in difficoltà nel gestire la propria vita; la progressiva degenerazione delle componenti motoria, cognitiva e psichiatrica investe anche la sfera relazionale del soggetto, causando ad esempio una progressiva difficoltà nell'articolare le parole in un discorso coerente. A questo disturbo correlato ad una neuropatologia solitamente viene dato il nome di "disartria", nello specifico ipercinetica (Hartelius e colleghi).

La disartria ipercinetica è una problematica che insorge in neuropatologie come la Còrea di Huntington e il Morbo di Parkinson non all'esordio della malattia, ma in una fase intermedia. Il disturbo di comunicazione dovuto a questa patologia rappresenta spesso la conseguenza di un disturbo motorio già diagnosticato, come nel caso della Còrea. La disartria è causata da una difficoltà nell'articolare le parole dovuta a un deficit della muscolatura facciale; si aggrava con l'evolversi della patologia, così come tutte le altre alterazioni che sono state