

IL GLOSSARIO DELLA RICERCA



Fondazione
L&RH

LEGA ITALIANA RICERCA HUNTINGTON

CONTENUTI

1 Biologia della Malattia di Huntington p.1

2 Tipologia di studi p.3

3 Strategie terapeutiche nella malattia di Huntington p.4

4 Metodologie di somministrazione di terapie p.5

5 Misure cliniche p.6

6 Marcatori biologici e clinici p.7

7 Studi clinici p.9

8 Accesso alle cure p.12



1 Biologia della Malattia di Huntington

Allele

Ogni singola copia della coppia di geni che ereditiamo uno dalla madre e l'altro dal padre.

Barriera Ematoencefalica (BE)

Una membrana protettiva naturale che controlla quali sostanze presenti nel sangue possono raggiungere il cervello. Progettare trattamenti che non vengano bloccati dalla BE o riuscire a renderla transitoriamente permeabile è una delle sfide per lo sviluppo di nuovi farmaci.

CAG

Il tratto di triplette nel DNA all'inizio del gene HTT responsabile della malattia di Huntington che può essere ripetuta più volte in ognuno di noi. Se il numero di triplette è maggiore di 35, le persone sono a rischio di sviluppare la malattia di Huntington.

Cellula

La più piccola unità in grado di vivere autonomamente e che costituisce tutti gli organismi viventi e i tessuti del corpo. Diversi tipi di cellule hanno funzioni diverse (ad esempio, cellule cerebrali, cellule del sangue, cellule della pelle).

Complemento

Parte del sistema immunitario, le "proteine del complemento" sono coinvolte nell'eliminazione delle cellule danneggiate e sono interessate nelle fasi iniziali della malattia di Huntington.

DNA

Una molecola che contiene le informazioni genetiche e il modello per lo sviluppo e il funzionamento di un organismo.

Dopamina

Un mediatore chimico di segnale tra le cellule nervose (neurotrasmettore) coinvolta nel controllo del movimento e nella modulazione dell'umore.

Esone 1

La prima parte del gene HTT che ospita la mutazione genetica da espansione del numero di CAG.

Gene

Piccoli frammenti di DNA, trasmessi dai genitori alla prole, che contengono le informazioni necessarie per costruire e mantenere la funzione degli organi. La maggior parte dei geni contiene le informazioni per produrre proteine specifiche che contribuiscono alla crescita e al funzionamento.

Genoma

L'insieme completo delle istruzioni genetiche nel DNA che compongono un essere vivente.

Modificatori Genetici

Varianti genetiche che possono influenzare il decorso di malattia. I modificatori genetici possono aumentare o ridurre la gravità della malattia, ma potrebbero non essere essi stessi causa della malattia.

Huntingtina/proteina (HTT)

Una proteina che svolge un fisiologico ruolo gregario nello sviluppo del cervello e nella sopravvivenza dei neuroni. Quando mutata, causa la malattia di Huntington. Nella sua funzione "sana" svolge un ruolo importante, per cui non dovrebbe mancare del tutto al nostro organismo.

mRNA (RNA messaggero)

L'mRNA ha il ruolo di rendere comprensibile la lettura del codice del DNA perché si trasformi in proteine. Trasporta le istruzioni a minuscole macchine all'interno della cellula, chiamate ribosomi, che leggono il messaggio e costruiscono la proteina.

mHTT (Huntingtina mutata)

La versione tossica e mutata dell'HTT che cambia la propria conformazione rispetto alla versione normale (HTT).

Proteina

Una molecola composta da aminoacidi essenziali per il corretto funzionamento del corpo umano. Il gene Huntington contiene le istruzioni per produrre la proteina huntingtina, utile allo sviluppo del nostro sistema nervoso e di molte altre funzioni.

Recettore Sigma 1 (S1R)

La proteina S1R è altamente espressa nel cervello e nel midollo spinale. Regola diversi processi chiave comunemente compromessi nelle malattie neurodegenerative, favorendo le connessioni cerebrali.

Polimorfismo a Singolo Nucleotide (SNP)

Una piccola variazione in una singola "lettera" di DNA. Queste piccole differenze potrebbero influenzare aspetti come la salute, il rischio di malattie e la risposta di una persona ai farmaci.

Instabilità / Espansione Somatica

Indica la modifica nella trasmissione da genitore a figlio o all'interno di uno stesso tessuto del numero delle triplette CAG espanso. Ciò significa anche che nel corso della vita di una persona, il gene mutato HTT, già espanso, acquisisce ancora più CAG in alcune cellule del cervello e del corpo. Ciò non significa che il risultato del test genetico può cambiare nel corso del tempo, perché queste modifiche sono visibili solo con procedure complesse di ricerca.

2 Tipologia di studi

Studi clinici (trial) interventistici

Uno studio che coinvolge persone per valutare la sicurezza e l'efficacia di nuove terapie come farmaci, dispositivi medici o altro tipo di interventi medici.

Studi clinici osservazionali

Studi che raccolgono informazioni su una popolazione (ad esempio, persone con malattia di Huntington), sotto forma di sondaggi, questionari e valutazioni specifiche. Gli studi osservazionali non prevedono intervento terapeutico. Questi studi spesso includono persone sane come controllo (persone che non hanno la malattia) per poter eseguire confronto rispetto alle persone con la malattia. Gli studi osservazionali sono essenziali per identificare i biomarcatori, che possono poi essere utilizzati per la ricerca interventistica con farmaci.

Registri

Sono database che raccolgono informazioni sulle persone con una specifica condizione o malattia. I ricercatori possono utilizzare i dati dei registri per gli studi osservazionali per rispondere a importanti quesiti sulla salute.

Sondaggi (survey)

La raccolta di informazioni in forma anonima da un campione di individui attraverso le loro risposte a specifiche domande.

3 Strategie terapeutiche nella malattia di Huntington

Adeno Virus o Virus Adeno-Associato (AAV)

Un virus innocuo che può essere utilizzato in terapia genica per trasmettere istruzioni del DNA alle cellule, in modo che possano produrre proteine. Gli AAV sono spesso utilizzati nelle malattie neurologiche poiché riescono a penetrare nelle cellule cerebrali meglio di altri virus. Tuttavia, alcuni farmaci anti-AAV non si diffondono molto, quindi devono essere inseriti chirurgicamente nello striato.

Riduzione allele-selettiva dei livelli di Huntingtina

Un approccio di terapia genetica in cui viene ridotta solo la proteina Huntingtina mutata (vedi anche "Riduzione dei livelli di Huntingtina").

Oligonucleotide Antisenso (ASO)

Un tipo di terapia genetica che è rivolta contro l'RNA messaggero (ovvero la parte responsabile della traduzione delle istruzioni del DNA per produrre una proteina). Nella malattia di Huntington, l'obiettivo degli ASO è quello di ridurre la produzione di mRNA da parte della proteina Huntingtina. Gli ASO vengono iniettati nella colonna vertebrale tramite puntura lombare.

Inibizione del complemento

Un tipo di immunoterapia che previene l'attivazione del sistema del complemento. Il sistema del complemento fa parte del sistema immunitario innato dell'organismo (la prima linea di difesa dell'organismo contro agenti patogeni invasivi, come batteri, virus e parassiti) e aiuta a combattere le infezioni.

CRISPR (noto anche come CRISPR/CAS9)

Terapia genica per eseguire un taglio preciso nel DNA (editing) per modificare direttamente la mutazione.

Terapia Genica

Interviene modificando il patrimonio genetico di una cellula che diventa in grado di produrre autonomamente un cambiamento. Prevede l'inserimento di un gene o di materiale genetico (DNA) nel genoma di un tipo di cellula bersaglio per modificare le proteine prodotte da tali cellule. Nella malattia di Huntington, gli attuali metodi di terapia genica mirano a limitare la produzione della proteina huntingtina mutata consentendo alle cellule di produrre autonomamente il farmaco che riduce i livelli di huntingtina. Per questo motivo, gli effetti di un singolo trattamento mirano a durare a lungo.

Terapia Genetica

Interviene con farmaci sintetici composti da DNA che temporaneamente si legano o condizionano l'espressione di un gene per la produzione di proteine

Lowering (riduzione) dell'huntingtina

La corretta terminologia per indicare quello che viene spesso denominato "silenziamiento genico": strategia terapeutica che mira a ridurre la quantità di proteina huntingtina mutata nell'organismo. La maggior parte di queste strategie mira a ridurre i livelli sia di huntingtina mutata che di quella normale.

Interferenza dell'RNA

Un processo biologico naturale che regola l'espressione genica silenziando specifiche molecole di RNA messaggero.

Attivazione del recettore del segnale 1

Il sistema di smaltimento delle proteine tossiche può aumentare la produzione di energia e ridurre lo stress cellulare e l'infiammazione.

Splicing

Un processo fisiologico di editing dell'RNA messaggero (una copia del DNA) che serve ad eliminare gli introni (la parte dell'RNA che non contribuisce alla formazione di proteine), lasciando solo le regioni in grado di farlo (regioni codificanti) chiamate esoni.

4 Metodologie di somministrazione di terapie

Neurochirurgia stereotassica

Una procedura chirurgica mirata che in genere prevede l'iniezione di un virus modificato, spesso chiamato virus adeno-associato (AAV), direttamente nel tessuto cerebrale. Questo è il modo più diretto per evitare la barriera emato-encefalica che impedirebbe alla maggior parte delle sostanze di entrare nel cervello.

Iniezione intratecale

Una procedura in cui il farmaco viene somministrato direttamente nel liquido cerebrospinale(CSF) che circonda il midollo spinale e l'encefalo attraverso rachicentesi (puntura lombare). Questo aiuta il farmaco a raggiungere il cervello e i nervi in modo più rapido ed efficace.

Puntura lombare (rachicentesi)

Una procedura utilizzata per raccogliere il liquido cerebrospinale (CSF) dalla regione lombare/canale spinale o per somministrare farmaci.

Piccola molecola

Un farmaco di piccole dimensioni che può attraversare la barriera ematoencefalica ed entrare facilmente nelle cellule grazie alle sue dimensioni ridotte. Questi farmaci sono in genere disponibili sotto forma di compresse da somministrare per via orale.

5 Misure cliniche

Risultato clinico

Un risultato in clinica può riferirsi alla misura di segni o sintomi, dello stato di salute generale, dell'autonomia o capacità funzionale, di qualità della vita e per costruire curve di sopravvivenza in uno studio di ricerca clinica.

Symbol Digit Modalities Test (SDMT)

Una scala clinica cognitiva che valuta la capacità di una persona di associare rapidamente simboli a numeri.

Total Motor Score (TMS)

Una scala clinica per valutare i sintomi legati al movimento.

Composite Unified Huntington's Disease Rating Scale (cUHDRS)

Un punteggio calcolato sulla base di quattro scale dell'UHDRS: TMS, TFC, SDMT, SWR. Questo punteggio può aiutare a misurare la progressione della malattia.

Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS)

Un'insieme di scale cliniche che misurano il movimento, la capacità cognitiva, il comportamento e l'autonomia.

Total Functional Capacity (TFC)

La scala clinica che misura la capacità funzionale per interpretare l'autonomia di una persona.

Risultati incentrati sul paziente

I risultati incentrati sul paziente (PCO) sono composti da risultati sanitari misurabili che sono importanti, significativi e/o significativi per i pazienti. I PCO sono composti da dati raccolti direttamente dai pazienti, noti come risultati riportati dal paziente (PRO), e da altre fonti (ad esempio, informazioni sui caregiver, biomarcatori, osservazione raccolte dal team di ricerca, ecc.).

Q-Motor

Strumento di valutazione oggettivo basato su sensori per valutazioni quantitative delle capacità motorie.

Analisi rischio/beneficio

Un confronto tra i rischi di una situazione e i suoi benefici. Un'analisi rischio/beneficio viene utilizzata per calcolare se i benefici di un'azione sono superiori rispetto ai rischio ad essa collegati.

Test di Stroop (SWR)

Una scala cognitiva che misura l'attenzione e la velocità di pensiero. Col test di Stroop viene richiesto di identificare forme colorate e/o leggere i nomi delle parole. Infine, viene richiesto di indicare il colore dell'inchiostro con cui è stampata una parola, spesso quando la parola stessa è scritta in un colore diverso (interferenza).

Problem Behaviours Assessment (PBA)

Una scala di valutazione che misura il disturbo del comportamento.

6 Marcatori biologici e clinici

Biomarcatore

Misura biologica che si può ottenere da qualsiasi tessuto o da test clinici, ad esempio esami del sangue, test cognitivi, scansioni cerebrali, in grado di misurare o prevedere la progressione di una malattia o la risposta terapeutica. I biomarcatori possono rendere gli studi clinici di nuovi farmaci più rapidi e affidabili.

Atrofia

Perdita di volume (ovvero di dimensioni) in regioni specifiche o in tutto il cervello a causa della morte cellulare.

CAP (Cag-Age-Product) Score

Una misura prognostica comunemente utilizzata per stimare il danno neuropatologico in base a quanto una persona sia stata esposta alla mutazione Huntington nel tempo. Il punteggio CAP aiuta a prevedere la progressione della malattia.

Caudato

Una piccola regione profonda del cervello, particolarmente colpita nella malattia di Huntington in una fase molto precoce del decorso. Insieme al putamen, questa regione fa parte di un gruppo chiamato Striato, che si collega ad ogni parte del cervello. L'atrofia dello striato può interessare tutte le aree funzionali: pensiero, movimento ed emozioni.

Liquido cerebrospinale (CSF)

Un fluido trasparente prodotto dal cervello, che circonda, nutre e protegge l'encefalo e il midollo spinale.

Sintomi coreici / motori

Sintomi relativi al modo in cui una persona si muove e/o alla sua capacità di controllare i movimenti. I movimenti irregolari e afinalistici sono chiamati còrea. Possono anche esserci cambiamenti nel modo in cui una persona cammina, parla e deglutisce.

Cognizione / Mente

Il processo mentale di acquisizione di conoscenza e comprensione attraverso il pensiero, l'esperienza e i sensi.

Infiammazione

La risposta del nostro sistema immunitario a lesioni o infezioni. Malattie come l'Huntington possono causare un'infiammazione eccessiva per un lungo periodo danneggiando l'encefalo. Alcuni trattamenti cercano di ridurre l'infiammazione.

Integrated Staging System (HD-ISS)

Uno strumento usato dai ricercatori per identificare la fase di malattia ed interpretarne la progressione. Gli stadi vanno da 0 (presenza di mutazione senza sintomi), a 1 (iniziale alterazione del volume dello Striato) a 2 (fase vicino all'insorgenza) a 3 (diagnosi clinica di malattia con presenza di declino funzionale, inclusa la difficoltà nelle attività quotidiane).

Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

Strumento per visualizzare la struttura di organi e la loro funzione attraverso uso di campi magnetici.

Malattia neurodegenerativa

Una malattia associata alla morte delle cellule cerebrali (neuroni e glia).

Neurofilamento leggero (NFL)

Proteina nel sangue e nel liquido cerebrospinale che aumenta quando le cellule cerebrali vengono danneggiate. Rappresenta un importante indicatore di neurodegenerazione e generalmente aumenta nella malattia di Huntington. Serve a testare la progressione, la risposta terapeutica ed a verificare se sono presenti effetti tossici di terapie.

Putamen

Una piccola regione, profonda nel cervello e vicina al caudato, colpita dalla malattia di Huntington già nelle prime fasi. Insieme al caudato, il putamen fa parte dello striato, che si collega a quasi tutte le parti del cervello. L'atrofia nello striato può influenzare tutte le aree funzionali: pensiero, movimento ed emozioni.

Striato

Un insieme di piccole regioni, profonde nel cervello, che viene colpito fin dalle fasi iniziali della malattia. Si collega a quasi tutte le parti del cervello. L'atrofia nello striato può influenzare tutte le aree funzionali: pensiero, movimento ed emozioni.

Sinapsi

Sono le connessioni tra i neuroni nel cervello. La perdita di sinapsi è una caratteristica precoce di molte malattie neurodegenerative.

Ventricoli

Cavità piene di liquido all'interno del cervello. I ventricoli contengono liquido cerebrospinale che nutre e purifica il cervello. I ventricoli laterali sono due dei quattro ventricoli comunemente misurati nella malattia di Huntington. Con il progredire della malattia, o in presenza di infiammazione, i ventricoli si espandono.

Volume

La dimensione di una regione cerebrale misurata solitamente tramite risonanza magnetica.

7 Studi clinici

Evento Avverso

Qualsiasi evento medico sfavorevole o indesiderato che si verifica a un partecipante durante uno studio clinico.

Studio in cieco

Uno studio in cui i partecipanti o i ricercatori non sanno se il partecipante sta ricevendo il farmaco sperimentale o il placebo. Il cieco previene errori di valutazione e aiuta a garantire che i risultati siano basati sul trattamento effettivo, non su altri effetti non legati al farmaco che condizionano l'operatore che valuta o il paziente valutato.

Singolo cieco

Solo il ricercatore sa quale trattamento sta ricevendo il partecipante.

Doppio cieco

Né il partecipante né il ricercatore sa quale trattamento sta ricevendo il partecipante.

Triplo cieco

I partecipanti, i ricercatori e le persone che analizzano i dati non sanno quale trattamento sta ricevendo il partecipante.

Dosaggio

Si riferisce alla somministrazione di una quantità prestabilita di farmaco ai partecipanti allo studio clinico per determinare cosa sia sicuro ed efficace.

Data Safety Monitoring Board (DSMB)

Un gruppo indipendente di esperti che monitora la sicurezza dei partecipanti e l'efficacia delle terapie durante uno studio clinico.

Efficacia

Una misura che indica se una terapia raggiunge l'obiettivo prefissato.

Endpoint Primario

Il risultato principale che verrà utilizzato al termine di uno studio per determinare se il farmaco ha raggiunto i suoi obiettivi (ad esempio, per verificare se una determinata terapia è sicura ed efficace o se esiste una differenza significativa tra il gruppo trattato e il gruppo di controllo). Gli endpoint primari devono essere definiti prima dell'inizio di uno studio e il loro raggiungimento è richiesto dalle autorità regolatorie per l'approvazione del farmaco.

Endpoint Secondario

Può fornire informazioni di supporto sull'effetto di una terapia o dimostrare effetti aggiuntivi sulla malattia o condizione. Gli endpoint secondari devono essere definiti prima dell'inizio di uno studio e supportano il processo decisionale delle autorità regolatorie.

Endpoint surrogato

Un biomarcatore o un test che può essere utilizzato in sostituzione di un endpoint clinico, poiché presenta un forte legame predittivo. Ad esempio, se un farmaco può rallentare l'atrofia cerebrale, potrebbe eventualmente rallentare il peggioramento dei sintomi. Un endpoint surrogato può essere utilizzato come prova dell'efficacia del farmaco, in assenza di miglioramento clinico.

Endpoint esplorativo

Può fornire informazioni di supporto sull'effetto o sul meccanismo di una terapia o dimostrare effetti aggiuntivi sulla malattia o condizione. Possono esserci più endpoint esplorativi che contribuiscono a comprendere gli effetti del trattamento e possono aiutare a orientare futuri studi clinici su un determinato trattamento. Questi endpoint non devono essere predefiniti.

Controllo sano

Una persona senza la malattia o la condizione studiata che viene utilizzata in un gruppo di confronto per uno studio scientifico.

Criteri di inclusione / esclusione

Un insieme di caratteristiche che definiscono quali partecipanti possono o non possono essere inclusi in uno studio di ricerca.

Studio longitudinale

Uno studio in cui ogni partecipante viene valutato più volte durante il periodo di studio. Questo è diverso da uno studio trasversale, in cui ogni partecipante viene valutato una sola volta.

Studio in aperto o estensione

Una parte dello studio in cui tutti ricevono la terapia sperimentale. Tutti, inclusi sponsor, partecipanti e ricercatori, sanno che i partecipanti sono stati trattati con il farmaco in studio. Gli studi in aperto sono soggetti a errori di valutazione dovuti all'effetto placebo, ma sono utili in alcuni casi (ad esempio, quando non è etico avere un gruppo placebo o per consentire la partecipazione continuativa allo studio dopo la fine del periodo di trattamento in cieco).

Fasi

Studio di Fase 1

Uno studio con pochi pazienti (20-50 persone) che testa principalmente la sicurezza e raccoglie informazioni solo esplorative sugli effetti della terapia.

Studio di Fase 2

Uno studio di medie dimensioni (50-200 persone) che testa la sicurezza e la dose del farmaco ed esplora gli effetti benefici del farmaco.

Studio di Fase 3

Uno studio di dimensioni estese (ad esempio, 200-1000 persone) che testa se il farmaco aiuta a ridurre i sintomi o rallentare la progressione della malattia.

Fase 4 post marketing

Una volta che una terapia è approvata e disponibile nelle farmacie per la popolazione più ampia, ospedali e cliniche continueranno a raccogliere ulteriori prove sulla sicurezza e l'efficacia del farmaco. Questo è importante per garantire che il farmaco sia sicuro ed efficace per tutti e che eventuali effetti sconosciuti vengano registrati.

Placebo

Un placebo è una sostanza inerte senza effetti terapeutici che non contiene principi attivi. L'effetto placebo è un effetto psicologico che fa sentire meglio le persone anche se assumono una pillola priva di principio attivo o condiziona l'operatore nella valutazione.

Analisi Post Hoc

Un'analisi statistica che esamina ulteriori altri dati dopo il completamento di uno studio. Le analisi post hoc sono basate su nuove acquisizioni di dati e possono quindi non essere conclusive e richiedere ulteriori conferme.

Protocollo

Un documento che descrive il razionale, gli obiettivi, le modalità di svolgimento e la durata di uno studio clinico.

8 Accesso alle cure

Accesso Precoce

Programma che consente ai pazienti con una malattia grave e/o priva di trattamenti di accedere a un farmaco (o dispositivo) sperimentale mentre una sperimentazione è ancora in corso. Questo può avvenire per casi selezionati al di fuori di una sperimentazione clinica, quando non sono disponibili opzioni terapeutiche alternative comparabili o soddisfacenti.

Approvazione Accelerata

L'autorità regolatoria consente l'approvazione anticipata di alcune terapie se le prove supportano la loro sicurezza, ma le prove definitive di beneficio clinico sono ancora limitate (ad esempio, un biomarcatore che predice fortemente il beneficio clinico mostra un segnale positivo). L'approvazione è condizionata, in attesa della raccolta di prove definitive. Se i risultati successivi sono positivi, la terapia riceve l'approvazione completa. Se i risultati sono negativi, la terapia verrà ritirata dal mercato.

Sorveglianza Post-Marketing

Una volta che un farmaco è approvato e disponibile per la popolazione più ampia, ospedali e cliniche continueranno a raccogliere ulteriori prove sulla sua sicurezza ed efficacia. Questo è importante per garantire che il farmaco sia sicuro ed efficace per tutti e che eventuali effetti sconosciuti vengano registrati.

Terapia Avanzata di Medicina Rigenerativa (RMAT)

Designazione assegnata dalla Food and Drug Administration ai farmaci candidati al trattamento di condizioni gravi o potenzialmente letali. Ciò consente un'approvazione accelerata basata su endpoint surrogati o intermedi.

Enti Regolatori

Gli enti regolatori (FDA in USA, EMA in UE, AIFA in Italia) sono enti governativi responsabili della revisione di nuovi farmaci/dispositivi/interventi o delle modifiche all'etichetta di farmaci/dispositivi/interventi esistenti, nonché della loro approvazione o rigetto. Nessun farmaco/dispositivo/intervento può essere venduto e prescritto in un Paese senza l'approvazione di un ente regolatorio.



Testo tradotto e rivisto a cura di LIRH dal documento di HDYO

Documento originale consultabile su
www.hdyo.org/system/media/HDYO-2025-03-31-185659-13ec.pdf



Numero Verde
800 388 330



Materiale realizzato
nell'ambito del
Progetto S.M.A.R.T

Viale di Villa Massimo, 4 00161 Roma | info@lirh.it | www.lirh.it

IL GLOSSARIO DELLA RICERCA

5X1000

CODICE FISCALE

9|0|0|2|6|2|2|0|9|4|8|

*all'interno del riquadro “Sostegno degli enti
del terzo settore iscritti nel RUNTS”.*