

ROMA

21 novembre 2014

Per una corretta pratica clinica  
della Malattia di Huntington



AULA BIGNAMI  
DIPARTIMENTO DI  
MEDICINA SPERIMENTALE  
Edificio di Patologia Generale  
Via Regina Elena 324, Roma

LIRH  
Lega Italiana Ricerca Huntington  
e malattie correlate - ONLUS

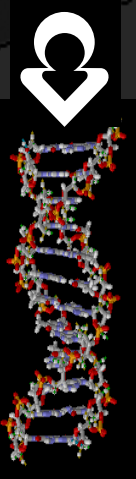
Ferdinando Squitieri, Roma, 21/11/2014

# Malattia di Huntington

- **Definizione**
- **Storia di una discriminazione sociale**
- **Come si è identificato il difetto genetico**
- **Cosa accade ad una persona ammalata**
- **Perché è un modello di studio**



*chorea*  
deriva dal  
Greco *χορεία*  
(un tipo di  
danza), per via  
dei rapidi  
movimenti del  
tronco e degli  
arti simili ad  
una danza  
incontrollabile





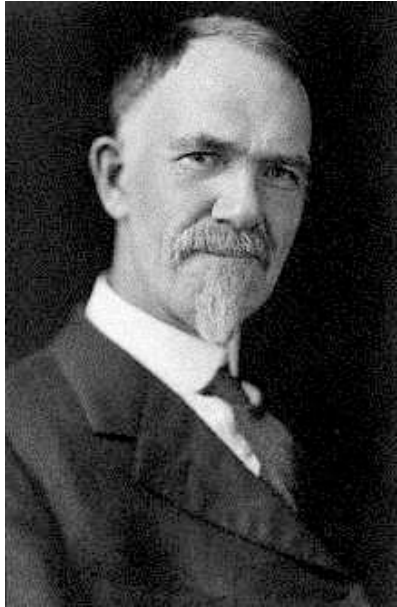
"Tarantismo"

"Chorea Sancti Viti"

"Dance de St. Guy"

"St. John's o  
St. Vitus' Dance"





Director of the  
Biological Laboratory  
at Cold Spring Harbor,  
New York, USA and  
founder of the  
Eugenics Record Office

Realizza il primo pedigree su larga scala di una famiglia con l'Huntington andando indietro di 12 generazioni

A seguito di questo, pubblica un paper sull' ***American Journal of Insanity*** dal titolo "Huntington's Chorea in Relation to Heredity and Eugenics"

La sua teoria è: "**from just a few progenitors came a vast number of victims**" motivo per cui è opportuno procedere a "**immigration restrictions, surveillance of families, and compulsory sterilisation**"

Quest articolo è stato per anni considerato nella letteratura biomedica un testo fondamentale sulla malattia di Huntington

## PERCY R VESSIE, 1932



Psichiatra del  
Connecticut

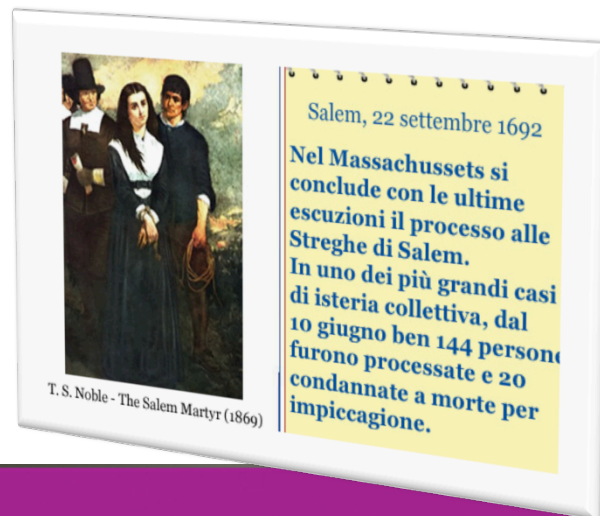


Vascello  
John  
Winthrop

Vessie traccia l'albero genealogico della famiglia di un suo paziente, andando a ritroso fino agli antenati immigrati nel New England nel 17mo secolo

Identifica in tre coppie sposate provenienti dal villaggio di Bures, Suffolk, in Inghilterra, i "portatori" della malattia di Huntington negli USA

**Per Vessie, le accuse di stregoneria contro una donna di quella famiglia dimostravano la presenza della malattia di Huntington in quel nucleo familiare**





## Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses

Vom 14. Juli 1933

(Reichsgesetzblatt I S. 529)

Die Reichsregierung hat das folgende Gesetz beschlossen, das hiermit verkündet wird:

### § 1

(1) Wer erbkrank ist, kann durch chirurgischen Eingriff unfruchtbar gemacht (sterilisiert) werden, wenn nach den Erfahrungen der ärztlichen Wissenschaft mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist, daß seine Nachkommen an schweren körperlichen oder geistigen Erbshäden leiden werden.

(2) Erbkrank im Sinne dieses Gesetzes ist, wer an einer der folgenden Krankheiten leidet:

1. angeborenem Schwachsinn,
2. Schizophrenie,
3. zirkulärem (manisch-depressivem) Irresein,
4. erblicher Fallsucht,
5. erblichem Weistanz (Huntington'sche Chorea),
6. erblicher Blindheit,
7. erblicher Taubheit,
8. schwerer erblicher körperlicher Mißbildung.

(3) Ferner kann unfruchtbar gemacht werden, wer an schwerem Alkoholismus leidet.

Figure 11.6 Excerpt from the compulsory sterilization law of 14 July, 1933 in Nazi Germany. HD is specifically listed as one of the indications.

This law, which was to be implemented on January 1, 1934 called for the sterilization of "lives unworthy of life". These "**unworthy lives**" included those persons suffering from congenital mental retardation, schizophrenia, manic-depressive insanity, epilepsy, **Huntington's chorea**, hereditary blindness, hereditary deafness, grave bodily malformation, and severe alcoholism. To enforce the sterilization laws, Nazi leadership created special "Hereditary Health Courts." **All physicians were legally required to report to the courts anyone they encountered who fell into any of the categories for sterilization.** As a result, by 1937 some 225,000 individuals had been sterilized by German authorities, a figure that was roughly ten times the number in the United States.



# Woody e Marjorie Guthrie



**1967** Committee to Combat Huntington's Disease : Huntington Disease Society of America

**1976** Commission for the Control of Huntington's Disease (US Congress)

# MALATTIA HUNTINGTON: UNA STORIA DI STIGMA E DISCRIMINAZIONE



**1968**

Dr Milton Wexler (psicoanalista e psicologo clinico, padre di Nancy) fonda la **Hereditary Diseases Foundation** dopo che alla moglie viene diagnosticata la MH

**1976**

Nancy e i suoi collaboratori vanno in **Venezuela**, studiano un'unica famiglia di 18.000 componenti e raccolgono oltre 4.000 campioni di sangue

**1983**

grazie allo studio di questi campioni, James Gusella localizza il **gene** della malattia

# A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes

Marcy E. MacDonald, Christine M. Ambrose, Mabel P. Duyao, Richard H. Myers, Carol Lin, Lakshmi Srinidhi, Glenn Barnes, Sherryl A. Taylor, Marianne James, Nicolet Groot, Heather MacFarlane, Barbara Jenkins, Mary Anne Anderson, Nancy S. Wexler and **James F. Gusella**



## *The New England Journal of Medicine*

©Copyright, 1994, by the Massachusetts Medical Society

Volume 330

MAY 19, 1994

Number 20

### **A WORLDWIDE STUDY OF THE HUNTINGTON'S DISEASE MUTATION**

#### **The Sensitivity and Specificity of Measuring CAG Repeats**

BERRY KREMER, M.D., PH.D., PAUL GOLDBERG, M.B., CH.B., PH.D., SUSAN E. ANDREW, M.SC.,  
JANE THEILMANN, M.SC., HÅKAN TELENUS, PH.D., JUTTA ZEISLER, M.SC., FERDINANDO SQUITIERI, M.D.,  
BIAOYANG LIN, M.SC., ANN BASSETT, M.D., ELIZABETH ALMQVIST, B.SC., THOMAS D. BIRD, M.D.,  
AND MICHAEL R. HAYDEN, M.B., CH.B., PH.D.

Gene HTT

CAG oltre 36

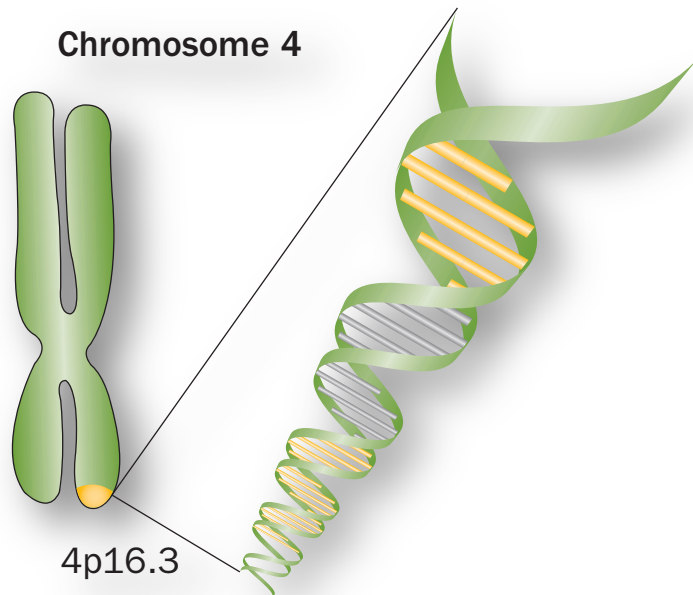


# 'Fifty shades of grey' in the Huntington disease gene

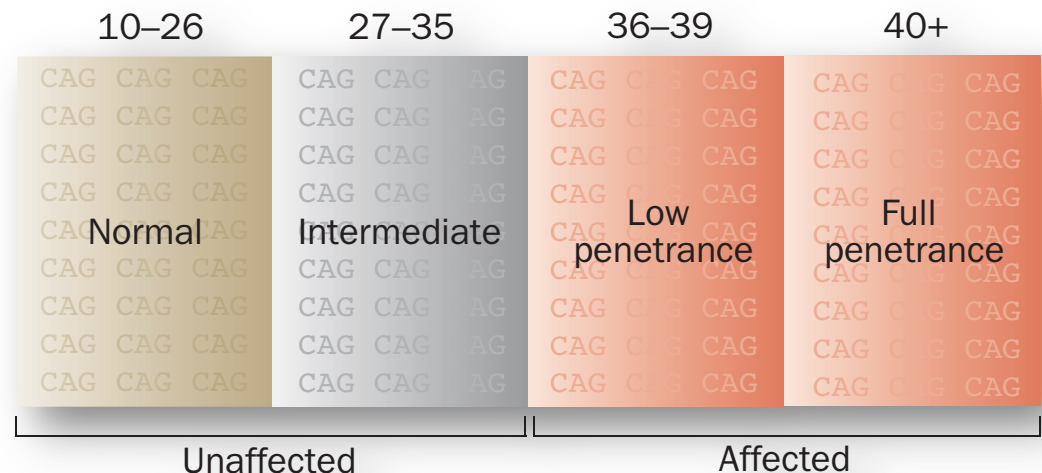
Ferdinando Squitieri

## NEWS & VIEWS

NATURE REVIEWS | NEUROLOGY 2013



CAG repeat length



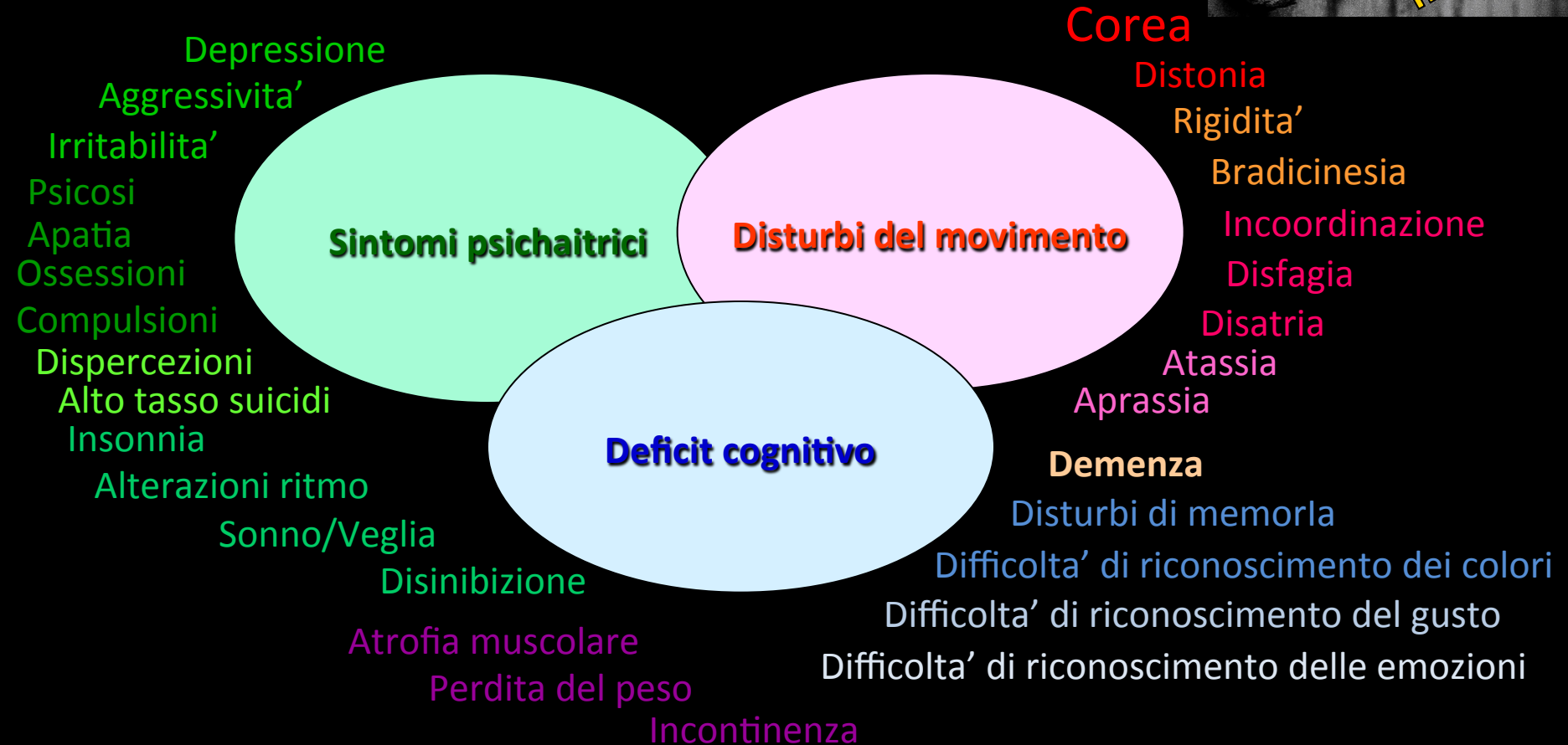
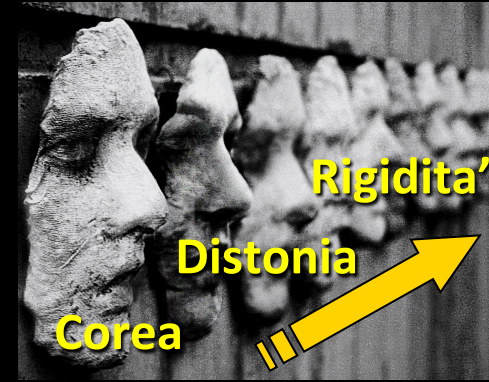


**Sperimentazione preclinica  
nei modelli di MH**

**Pratica clinica MH**

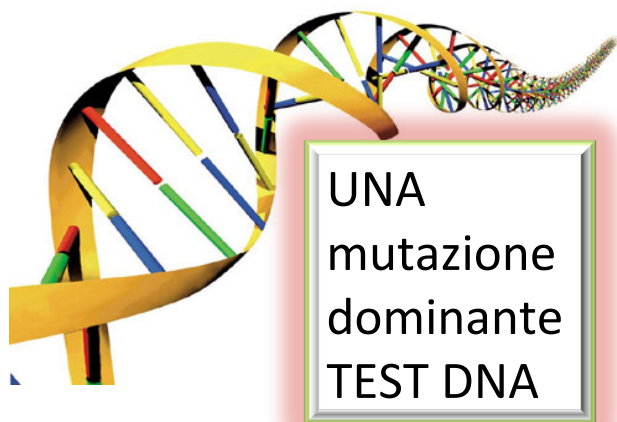
# La malattia di Huntington

*...una sola mutazione... molti diversi volti...*





# HUNTINGTON: modello di studio



Complicazioni  
della malattia



Durata di  
15-30 anni

