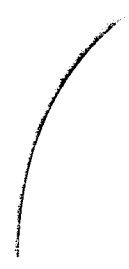


# RIPETIZIONI PERICOLOSE



**L'atassia spinocerebellare di tipo 1 è una grave patologia causata, come altre malattie neurodegenerative, da una mutazione che consiste nell'espansione abnorme di ripetizioni trinucleotidiche CAG**

Antonio Servadio,  
Carla Jodice

**L'atassia spinocerebellare di tipo 1 (SCA1)** appartiene al gruppo delle atassie cerebellari autosomiche dominanti (ADCA), un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie che può essere suddiviso in sottogruppi a seconda delle alterazioni cliniche specifiche che accompagnano l'atassia cerebellare. SCA1, clinicamente quasi indistinguibile da SCA2 e SCA3, appartiene al sottogruppo ADCA I, caratterizzato da atassia variamente associata a segni e sintomi di interessamento di altri distretti del sistema nervoso (oftalmoplegia, atrofia ottica, demenza e segni piramidali ed extrapiramidali).

SCA1 è una malattia monogenica, il cui gene è localizzato nel braccio corto del cromosoma 6 (6p22-23). Questo gene - *SCA1* - contiene un segmento formato da triplette nucleotidiche CAG disposte in tandem (ripetizioni CAG o poli-CAG). Tale segmento è normalmente polimorfico, cioè può essere costituito da 6-39 unità CAG. Le ripetizioni CAG di *SCA1* si trovano nella regione tradotta del gene e codificano per glutamine. La mutazione

responsabile di SCA1 è dovuta a un'espansione del segmento poli-CAG, che avviene quando le ripetizioni CAG superano la soglia di 40 unità.

**SCA1 è una malattia ingravescente a esordio variabile;** infatti insorge solitamente a un'età compresa tra 20 e 60 anni e ha una durata che varia tra 3 e 31 anni. Sono stati descritti rari casi giovanili in cui la malattia insorge prima dell'età di 10 anni.

In questa patologia la neurodegenerazione colpisce inizialmente, e in modo specifico, le cellule di Purkinje per poi coinvolgere tutto il cervelletto e il sistema piramidale, coerentemente con il quadro di atrofia olivo-pontocerebellare evidenziato dalla risonanza magnetica nucleare (Fig. 1, pag. 22), e il sistema nervoso periferico (SNP), tra cui anche i nervi cranici. I pazienti mostrano fin dall'inizio atassia del tronco, ipereflessia e nistagmo; nelle fasi più avanzate insorgono disfagia, disturbi sfinterici e deficit cognitivi.

SCA1 presenta il fenomeno dell'anticipazione, cioè nel corso delle generazioni l'età di insorgenza media è più bassa rispetto a quella della generazione precedente. Questo fenomeno è conseguente alla combinazione di due caratteristiche delle ripetizioni trinucleotidiche espanse (le cosiddette mutazioni dinamiche). Infatti per ciascuna generazione, cioè a ogni trasmissione, si ha un ulteriore allungamento dell'allele espanso, altamente instabile, e ad alleli più lunghi è associata una manifestazione più precoce della malattia.

Altre malattie neurodegenerative causate da espansione di poli-CAG sono le atrofie spinale bulbare, la corea di Huntington, le atassie spinocerebell-

lari di tipo 2, di tipo 3, di tipo 7 e l'atrofia dentato-rubro pallido-luisiana. Tutte queste, inclusa SCA1, vengono anche chiamate malattie da poliglutamine, in quanto in ciascun caso il tratto poli-CAG è tradotto in poliglutamine (poli-Q).

### **Il gene SCA1 codifica per l'atassina-1,**

una proteina formata da 792-869 residui aminoacidici a seconda del numero di glutamine codificate dal tratto di poli-CAG. Questa proteina, di cui non si conosce ancora la funzione, non presenta alcuna omologia con altre proteine umane note, a parte la presenza del tratto poliglutaminico. È molto interessante notare che altri geni-malattia che contengono tratti di poli-CAG vanno soggetti a mutazioni

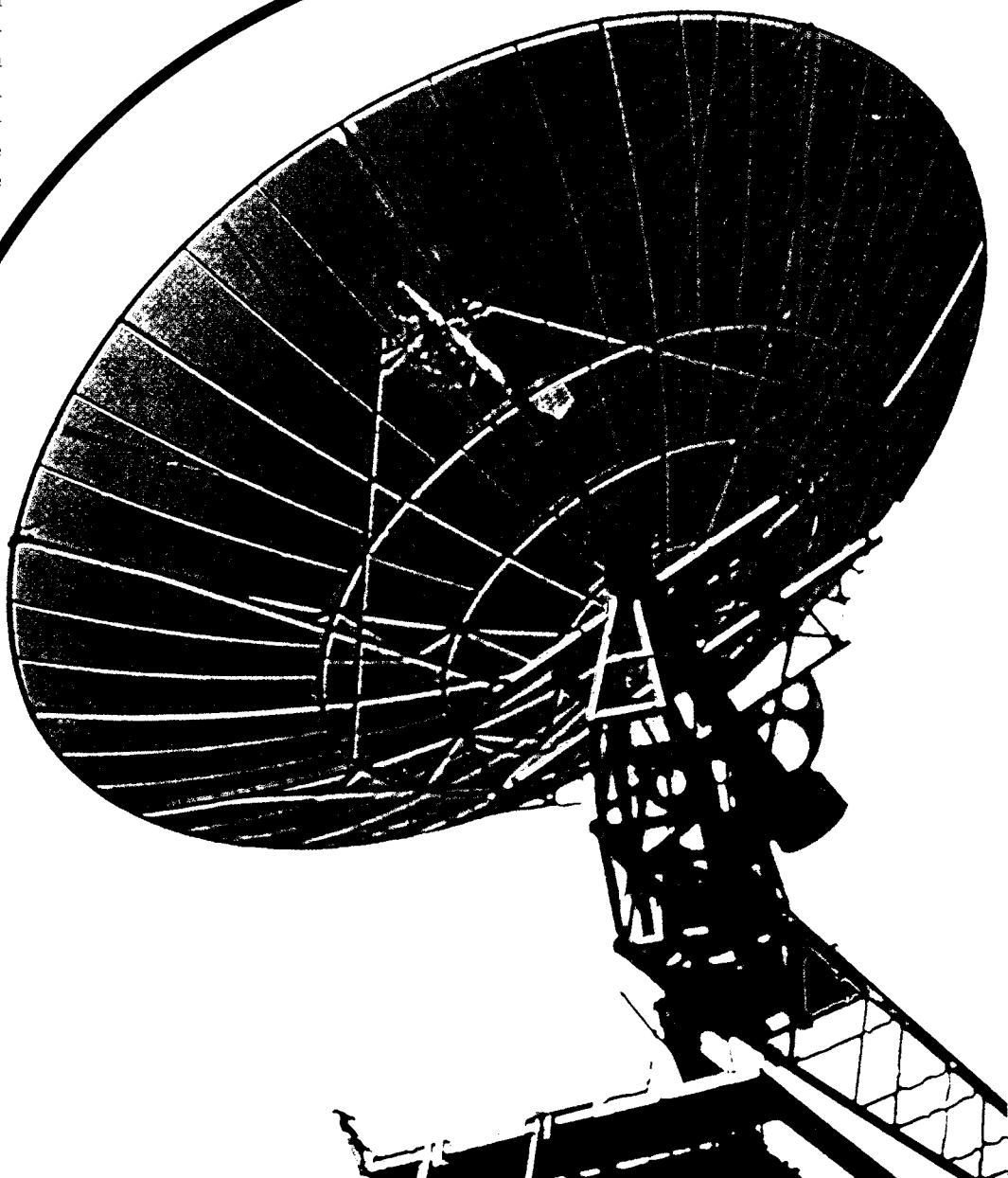
dinamiche con modalità assai simili tra loro. Queste mutazioni si manifestano con malattie neurodegenerative quando - in generale - la lunghezza dei tratti poli-CAG supera le 40 unità. Tuttavia, alle notevoli similitudini esistenti tra queste patologie non fa riscontro alcuna omologia di sequenza genica eccetto che per la presenza del tratto poli-CAG codificante per poli-Q nei rispettivi geni. Si ipotizza dunque che i meccanismi di base molecolari e cellulari comuni a queste patologie vadano cercate nelle altera-

zioni molecolari causate dal tratto poliglutaminico particolarmente lungo. L'espansione dei poli-CAG non altera

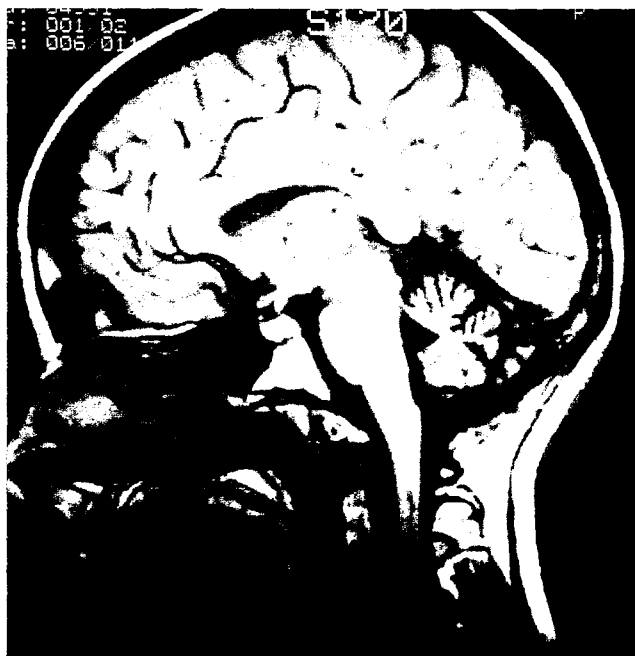
né la trascrizione né la traduzione dei rispettivi geni. L'atassina-1 normale è dunque espressa nelle stesse cellule e agli stessi livelli a cui è espressa quella espansa, anche se quest'ultima va incontro a un'alterata distribuzione intracellulare. È importante sottolineare che l'atassina-1 è prodotta in un'ampia varietà di tessuti, ma solo alcuni specifici tipi neuronali sono danneggiati. Ciò pone il quesito

di quali siano i fattori cellulari specifici che permettono o impediscono alla molecola espansa di manifestare il proprio potenziale patologico.

In questa direzione è stata condotta una serie di studi sia *in vitro* sia *in vivo*, utilizzando anche topi transgenici. L'osservazione che topi in cui è stata introdotta una delezione del gene murino ortologo di SCA1 (*Scq1*) non sviluppano atassia fa pensare che SCA1 non sia causata dalla riduzione



**FIGURA 1**  
**Risonanza magnetica**  
**nucleare di un**  
**paziente affetto**  
**da atassia**  
**spinocerebellare di**  
**tipo 1. Le**  
**neuroimmagini**  
**evidenziano un'atrofia**  
**progressiva del**  
**cervelletto, con**  
**perdita massiva delle**  
**cellule del Purkinje e**  
**dei neuroni dei nuclei**  
**dentati, del tronco**  
**encefalico e del**  
**midollo spinale.**



o dall'assenza della funzione biologica dell'atassina-1. Questa ipotesi è rafforzata dal fatto che il quadro clinico di soggetti portatori di delezioni più o meno ampie del tratto cromosomico 6p22-23 - ma tutte comprendenti *SCA1* - non mostra i segni caratteristici di un'atassia spinocerebellare. Infine, il fenotipo di individui portatori di entrambi gli alleli *SCA1* espansi presenta età di insorgenza, grado di progressione e manifestazioni cliniche che sembrano correlati esclusivamente all'allele espanso più lungo. Per converso, la similitudine delle manifestazioni patologiche di *SCA1* con quelle delle altre malattie da poli-Q, oltre che numerosi dati sperimentali, fa pensare che *SCA1* sia dovuta all'acquisizione da parte dell'atassina-1 espansa di una funzione di genere deteriore, attribuibile appunto alla presenza di un tratto poliglutamminico espanso. Questa funzione, la cui precisa identità è ignota, sarebbe simile anche nelle altre malattie da poli-Q.

**I meccanismi attraverso i quali poli-Q espansi portano a disfunzione e infine a degenerazione neuronale sono tuttora poco conosciuti. Nei**

modelli transgenici di *SCA1* si osserva che la morte neuronale interviene solo in fasi tardive della malattia, come conseguenza di una lenta e progressiva disfunzione morfofunzionale degli stessi neuroni. Questo risultato ha focalizzato la ricerca sullo studio della disfunzione cellulare e delle sue cause molecolari, con il proposito di preparare il terreno per future terapie preventive. Nel nucleo dei neuroni affetti è stata rilevata la presenza di grossi aggregati insolubili formati soprattutto da atassina-1 associata ad altre proteine nucleari, tra cui le ubiquitine e componenti del proteasoma. Questi aggregati, che si formano con largo anticipo sulla manifestazione dei sintomi, contengono massicce quantità di fibrille amiloidali. Aggregati intracellulari assai simili sono stati osservati in quasi tutte le altre malattie da poli-Q. Queste e altre evidenze suggeriscono che alla base di tutte queste patologie vi sia un difetto della conformazione della proteina matura (misfolding), imputabile all'eccessiva lunghezza del tratto poli-Q. In questo senso, sia *SCA1* sia le altre malattie di questa classe sono considerate parte di una

più vasta categoria di malattie neurodegenerative, le cosiddette proteinopatie, che includono la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson e le malattie da prioni.

Un aspetto interessante della patogenesi di *SCA1* è che l'atassina-1 espansa deve necessariamente entrare nel nucleo cellulare per poter svolgere la propria funzione tossica. Infatti topi transgenici che esprimono atassina-1 espansa ma deprivata del proprio segnale di localizzazione nucleare - a differenza dei transgenici che esprimono la proteina intera - non si ammalano e non mostrano aggregati intracellulari. Infine, altri studi hanno permesso di individuare all'interno dell'atassina-1 una regione necessaria e sufficiente alla dimerizzazione di questa molecola, poi dimostratasi un prerequisito per la formazione degli aggregati intranucleari. In particolare, nei topi transgenici che esprimono atassina-1 espansa, ma deprivata della regione di dimerizzazione, la proteina si localizza nel nucleo ma non si formano aggregati. In questi topi si osserva l'esordio della malattia, ma questa non progredisce significativamente. Ciò significa che gli aggregati intranucleari, almeno nel caso specifico di *SCA1*, costituiscono solo una causa aggravante per questa malattia.

**Al momento attuale non esiste alcuna terapia di provata efficacia né per *SCA1* né per le altre patologie di questa classe. Questa constatazione ci risulta particolarmente amara se consideriamo che già da alcuni anni l'avvento della diagnostica molecolare ci permette di predire l'insorgenza della malattia con parecchi anni di anticipo.**

**R**

