



CEFALEE TODAY

for the research on headache and clinical neuroscience

N. 108 MAGGIO 2017

L'EMICRANIA HA LA SUA GENETICA

GAETANO GRIECO - Pagina 2

CLUSTER HEADACHE DAY (CHD) 2017 - RIFLESSIONI A MARGINE DELLA GIORNATA EUROPEA DELLA CEFALEA A GRAPPOLO

PAOLO ROSSI - Pagina 3

NETWORK ITALIANO CEFALEE

CENTRO CEFALEE VILLA ERBOSA (BOLOGNA) - Pagina 5

SOSTIENI LA RICERCA, DONA IL TUO 5X1000! - pag. 5

IL DIZIONARIO DELLA CEFALEA

PAOLO ROSSI pag. 5



DIRETTORE SCIENTIFICO

Marzia Segù (Pavia)

DIRETTORE RESPONSABILE

Silvia Molinari (Pavia)

DIRETTORE EDITORIALE

Roberto Nappi (Pavia)

COMITATO EDITORIALE

Marta Allena (Pavia)

Filippo Brighina (Palermo)

Biagio Ciccone (Saviano)

Alfredo Costa (Pavia)

Vittorio di Piero (Roma)

Maurizio Evangelista (Roma)

Enrico Ferrante (Milano)

Federica Galli (Milano)

Nataschia Ghiotto (Pavia)

Guido Giardini (Aosta)

Rosario Iannacchero (Catanzaro)

Armando Perrotta (Pozzilli)

Ennio Pucci (Pavia)

Paolo Rossi (Grottaferrata)

Grazia Sances (Pavia)

Elisa Sancisi (Ferrara)

Cristina Tassorelli (Pavia)

Cristiano Termine (Varese)

Michele Viana (Novara)

SEGRETERIA

Gabriele Zecca (Pavia)

Per informazioni:

Alleanza Cefalalgici (Al.Ce.)

c/o Biblioteca

IRCCS Fondazione Istituto Neurologico

Nazionale C. Mondino

Via Mondino 2 – 27100 Pavia

E-mail: alcegroup@cefalea.it

Inserito nel registro stampa e periodici
del Tribunale di Pavia al numero 680 in
data 03/09/2007

Bollettino di informazione bimestrale

L'emicrania ha la sua genetica

Gaetano Grieco



Gaetano S. Grieco, Biologo
Centro di Genomica e
Post-Genomica
IRCCS Fondazione Mondino
Istituto Neurologico
Nazionale (Pavia)

• COME POSSIAMO DEFINIRE L'EMICRANIA?

L'emicrania fa parte di un gruppo di neuropatologie chiamate *canalopatie*. Il nome canalopatie è dovuto ad alterazioni di canali ionici situati sulla membrana cellulare. Questi canali ionici come le pompe e i trasduttori ionici sono selettivi e coordinati quando viene generato un potenziale d'azione o in presenza di neurotrasmettitori, sia nel sistema nervoso che in quello muscolare. Difetti funzionali dei canali ionici possono presentarsi con episodi neurologici che si manifestano presto nella vita dell'individuo sotto forma di crisi epilettiche, disturbi del movimento ed emicrania. L'emicrania, come è noto a tutti, è una patologia multifattoriale dovuta oltre che ad alterazioni genetiche anche a fattori esterni scatenanti, come stress e variazioni ormonali; queste ultime, ad esempio, potrebbero spiegare il perché la percentuale della popolazione emicranica femminile è circa tre volte maggiore di quella maschile.

• LE ALTERAZIONI FUNZIONALI DEI CANALI IONICI SONO DOVUTI A DIFETTI GENETICI RICONDUCEBILI ALL'EMICRANIA?

Variazioni anche di un unico canale possono dare vita a vari disturbi, anche combinati tra loro, e la comprensione di ciò ancora non è del tutto chiara, anche se si suppone che possa essere dovuta all'alterazione in positivo o in negativo della funzionalità del canale stesso nel circuito neuronale coinvolto. Si è visto come alterazioni genetiche associate a variazioni ambientali contribuiscano alla variabilità delle manifestazioni cliniche dell'emicrania. Tra queste un esempio importante è rappresentato dall'emicrania con aura o senza aura, dove per aura si intendono dei sintomi neurologici di durata variabile che precedono l'attacco emicranico stesso. L'emicrania con aura e quella senz'aura sono state sempre considerate disturbi neurologici ben distinti, anche se studi recenti tendono a definirle come variazioni cliniche della stessa alterazione genetica. I fattori ambientali possono influenzare nel tempo l'insorgenza dell'una o dell'altra forma di emicrania.

• QUINDI STESSE VARIAZIONI GENETICHE POSSONO ESSERE CAUSA DI VARIE ESPRESSIONI DI EMICRANIA?

Studi genetici significativi ed importanti sono stati effettuati su una rara forma di emicrania detta *emicrania emiplegica familiare* (FHM) individuando geni che permettono di capire i meccanismi fondamentali della patologia. Questa tipologia di emicrania è così definita in quanto all'attacco di emicrania è associato un'emiparesi la cui durata può variare da alcuni minuti fino a giorni. Grazie allo studio di famiglie presentanti questo tipo di patologia, sono stati individuati tre geni malattia ognuno dei quali presenta variazioni genetiche in un canale ionico ben preciso e la numerazione che si collega di solito al nome della patologia deriva dal collegamento del canale ionico coinvolto. I tre geni specifici per questa rara forma di emicrania sono il CACNA1A, che codifica per la sub unità alfa del canale del calcio, ATP1A2 che codifica la sub unità alfa-2 della pompa Na⁺/K⁺ e il gene SCN1A che codifica la subunità alfa-1 della porosità neuronale del canale del Na⁺; rispettivamente al gene mutato le diverse forme di FHM prendono il nome di FHM1-2 e 3.

I canali del calcio, in parte codificati dal gene CACNA1A (FHM1), svolgono un ruolo molto importante nel rilascio di neurotrasmettitori là dove hanno la loro maggiore espressione: nei gangli trigeminali, nel cervelletto e nei nuclei cerebrali. Le mutazioni in CACNA1A portano un'alterazione dell'equilibrio eccitatorio-inibitorio corticale. Questa alterazione potrebbe essere il meccanismo patologico che innesca l'attacco emicranico in FHM1.

Il gene ATP1A2 in FHM2 codifica per la sub unità catalitica della pompa Na⁺/K⁺, utilizzando l'energia sviluppata dall'idrolisi di molecole di ATP, per lo scambio di ioni Na⁺/K⁺. Molte mutazioni di questo gene sono state associate sia ad una forma pura di FHM, sia in forme che si presentano in combinazione ad altri disturbi neurologici come vertigini e di epilessia ecc. Inoltre, alcune di queste mutazioni sono state associate anche ad altre forme emicraniche come quella basilare o comune.

Il gene SCN1A, associato all'FHM3, come abbiamo detto codifica l'unità alfa-1 per la porosità neu-

ronale del canale del Na⁺, svolgendo un ruolo importante sia nell'excitabilità cellulare che nell'innescare dei potenziali d'azione del cervello. Mutazioni in SCN1A portano difficilmente a fenotipi puri di FHM, ma solitamente sono associati a crisi generalizzate e spesso associate a vari tipi di epilessia.

Negli ultimi anni studi genetici hanno associato l'insorgenza di FHM altri tre geni anche se in maniera molto limitata (SLC1A3, PRRT2, SLC1A3.)

• **È POSSIBILE QUINDI DIAGNOSTICARE L'EMICRANIA CON TEST GENETICI?**

Come abbiamo già accennato l'emicrania è una patologia multifattoriale dovuta sia a interazioni multi geniche predisponenti che a fattori ambientali. Questa combinazione di fattori, insieme alla variabilità clinica della stessa emicrania, *rende difficile suddividere bene i pazienti* per studi genetici mirati all'identificazione genotipo-fenotipo. Al contrario, i geni principali di FHM, non risultano coinvolti nell'emicrania comune. Questo fa presupporre che il rischio dello sviluppo della malattia sia dovuto al coinvolgimento di più geni che controllano le vie dei neurotrasmettitori e ioni mediante particolari e complessi meccanismi di regolazione. Un importante studio di Genome-wide Association (GWA), per cercare di individuare fattori genetici coinvolti in disturbi complessi, ha permesso di individuare *alcuni geni che possono correlare con l'emicrania*. Questi geni però non possono essere considerati biomarker genetici per lo sviluppo dell'emicrania, ma è possibile che molte delle varianti genetiche presenti possano svolgere un ruolo importante nei meccanismi della patologia.

• **COSA POSSIAMO SPERARE DA STUDI FUTURI DI GENETICA? È POSSIBILE ARRIVARE AD UNA CURA DELL'EMICRANIA AVENDO A DISPOSIZIONE IL DANNO GENETICO CHE LA INDUCE?**

La speranza potrebbe arrivare dalle tecniche di sequenza di ultima generazione (NGS). Questa tecnica potrebbe essere importate nell'individuazione di *nuovi geni malattia in forme emicraniche* monogeniche (FHM) ma altresì importante per l'identificazione di varianti che possono avere effetti minimi nelle forme comuni di emicrania. Quindi l'insieme di studi di GWA ed NGS potrebbero essere importanti nell'individuazione di complessi sistemi biologici coinvolti nell'insorgenza della patologia e successivamente costruire *pannelli genetici specifici* per un'indagine personalizzata al fine di capire quale possa essere il ruolo di singole varianti nell'interazione proteica di questa complessa patologia.

• **L'UTILIZZO DI NUOVE TECNOLOGIE CI PERMETTERÀ QUINDI DI AVERE PIÙ RISPOSTE SU QUESTA PATOLOGIA?**

Fino ad ora si è cercato di trovare un collegamento tra gene candidato ed emicrania mediante studi di associazione chiamati GWA (Genome-wide Association). Questo approccio però si è dimostrato sufficientemente complicato sia per la *manca di conoscenza delle interazioni genetiche*, quindi di proteine codificate da più geni, sia per la mancata conoscenza dell'interazione tra prodotto genetico e fattori ambientali ed epigenetici, che rendono il quadro emicranico, ancora più complesso. Sulla base di tutto ciò ci si rende conto che l'individuazione di raggruppamenti fenotipici sempre più precisi e omogenei può risultare molto importante per le ricerche future dell'emicrania. Questo potrebbe permetterci di stabilire come varianti genetiche siano fondamentali nella correlazione genotipo-fenotipo ed essere quindi una possibile strada per **una cura personalizzata della patologia**. Anche l'integrazione di più studi come la proteomica e/o la metabolomica potrebbe favorire una maggiore divisione fenotipica più specifica dal punto di vista metabolico favorendo una migliore comprensione dei dati di NGS. Attualmente i dati che emergono da analisi di NGS sono molto numerosi e la correlazione, tra varianti genetiche emerse e patologia, risulta

molto difficile e necessita spesso di ulteriori valutazioni. In ogni caso l'abbassamento del costo e lo sviluppo di nuovi strumenti per gli studi funzionali rappresentano la via per cui il **sequenziamento di ultima generazione** (NGS) può rappresentare un approccio clinico importante per lo studio di patologie poligeniche come l'emicrania, giungendo magari, ad una cura personalizzata fino ad ora inimmaginabile.

Intervista a cura di Roberto Nappi

Cluster Headache Day (CHD) 2017 - riflessioni a margine della giornata europea della cefalea a grappolo

Paolo Rossi



Paolo Rossi, neurologo
Vice-Presidente European Headache Alliance (EHA)
Coordinatore Ai.Ce. Cluster

Il 21 Marzo, giorno dell'equinozio di Primavera, la European Headache Alliance ha celebrato in partnership con le European Headache Federation, la seconda giornata europea della cefalea a grappolo.

Sul nostro sito internet e sui canali social abbiamo cercato di aggiornarvi puntualmente sulle iniziative legate a questo evento (cfr www.cefalea.it). A più di un mese di distanza si può cercare di tracciare un primo bilancio dell'iniziativa.

La difesa dei diritti civili dei pazienti che soffrono di mal di testa in Europa è un lavoro complicato e spesso frustrante.

Il passaggio tra la documentazione accorta e seria dei problemi concreti delle persone e la ricerca di soluzioni va quasi sempre a sbattere contro l'indifferenza e la disorganizzazione delle istituzioni politiche ed amministrative. La strada verso il rispetto del diritto elementare alla tutela della salute si perde nella nebbia alzata da argomenti di natura economica (il tema "crisi" è talmente potente come dissuasore che è diventato sufficiente per se) che oscurano qualsiasi tentativo di discussione informata. In campo europeo l'estrema eterogeneità culturale dei diversi paesi nel campo della difesa di diritti civili e di esperienze di empowerment delle associazioni dei pazienti rende complessa la ricerca di una posizione comune.

In questo scenario la tentazione di limitarsi ad un evento celebrativo, di accontentarsi dei cinque minuti di notorietà e qualche buon richiamo stampa condito da "like" e "tweet" per l'hashtag clusterheadacheday, poteva essere forte. I problemi e la sofferenza di chi soffre di cefalea a grappolo sono però così tremendamente concreti che la giornata europea della cefalea a grappolo, nelle intenzioni degli organizzatori, non rappresenta un esercizio sterile che si scioglie nella liquidità dei

social quanto piuttosto la rivelazione pubblica di una solida strategia di azione possibilmente misurabile negli effetti.

La filosofia alla base del CHD è stata spiegare a chi ha il potere di prendere le decisioni e può concretamente aiutare i pazienti affetti da CH *perché questi ultimi devono essere aiutati* (portando dati a supporto "dalla prospettiva del paziente") e soprattutto *come questi pazienti devono essere aiutati*.

La EHA ha identificato nei membri del parlamento europeo le persone influenti a cui rivolgere le proprie richieste, sintetizzate in una lettera aperta già pubblicata sul nostro sito (http://alcecluster.cefalea.it/index.php?option=com_k2&view=itemlist&layout=category&task=category&id=105&Itemid=706 in Germania il 21-03 le associazioni di rappresentanza dei pazienti con CH sono state ricevute dal ministro della sanità ed in UK è stato celebrato un evento informativo in Parlamento). L'evento in Parlamento Europeo è stato ospitato dal MEP belga Helga Stevens ed ha visto la partecipazione di numerosi MEP da diversi paesi che hanno potuto ascoltare le voci dei pazienti: i risultati di un recente studio di EHA che ha documentato come solo il 48% dei pazienti europei affetti da CH ha facile accesso alle terapie sintomatiche efficaci (sumatriptan ed ossigeno) mentre 1 paziente europeo su 5 non può contare su nessun presidio terapeutico utile. In ultimo è stata esposta la prospettiva degli specialisti di cefalee che hanno sottolineato la necessità di un percorso clinico e medico-legale privilegiato per questa patologia.

La discussione che ha accompagnato l'evento in europarlamento è stata appassionata e costruttiva soprattutto perché i MEP che hanno partecipato hanno mostrato un interesse specifico nelle problematiche relative alla tutela della disabilità ed una sincera disponibilità all'ascolto.

Sebbene siano passati solo 45 giorni dall'evento europeo riteniamo di poter dire che questa iniziativa ha già portato dei risultati concreti che possiamo così riassumere:

- a) La partnership con l'associazione europea degli specialisti in cefalee (EHF) è stata consolidata ed è ormai evidente che le voci dei pazienti informano e guidano l'attività di questa associazione e che la CH è stata definitivamente inserita tra le priorità nell'agenda di EHF
- b) È stato attivato un network di "stakeholder" informati che include MEPs, organizzazioni civiche, associazioni accademiche e rappresentanti delle industrie farmaceutiche, disponibile a formare dei gruppi di lavoro dedicati a trovare soluzioni alle problematiche individuate nella lettera aperta che da questo momento è diventato il documento programmatico per le attività future di EHA
- c) È stata stabilita una convergenza con le associazioni europee che si occupano della tutela dei diritti delle persone affette da dolore cronico (Active Citizenship, Pain Alliance Europe, European Brain Council) affinché le rivendicazioni dei pazienti affetti da CH trovino riscontro in un'azione più organica e forte
- d) È stato attivato un gruppo di interesse sulla CH all'interno di EHA che include tutte le principali associazioni europee dei pazienti affetti da CH con l'obiettivo dichiarato di supplire alla incapacità che i medici hanno nel tradurre i risultati dei loro studi in azione politica e trasformare l'assistenza sanitaria e di ricerca in una attività efficace nel rispondere ai bisogni dei pazienti in tutta Europa

Per EHA è l'alba di una nuova strategia di azione basata *sull'assunzione di responsabilità nel proporre e guidare il necessario cambiamento nell'approccio culturale alla cefalea a grappolo*.

Vogliamo però rassicurare tutti che seppure parliamo di strategie, obiettivi e "stakeholder" la nostra principale attività è sempre quella di ascoltare i bisogni e le aspettative dei pazienti.

Dovessi scegliere quale è stato il momento più intenso del CHD 2017, non avrei dubbi. Il silenzio e le lacrime che hanno accompagnato la relazione della Presidente della associazione francese K. Tyminski (inserto 1).

Il nostro impegno è per lei e per tutti coloro a cui la cefalea a grappolo ha portato via affetti, lavoro, dignità e la gioia di una vita normale.

Paolo Rossi

Estratto dell'intervento della Presidente dell' associazione francese contro la cefalea a grappolo (AFCAVF) Kalina Tyminski durante il CHD 2017 (Parlamento Europeo Bruxelles 21-03-2017)

Faccio parte di un ristretto gruppo di persone che ha fatto un pericoloso intervento di neurochirurgia del dolore. Tecnicamente sono un cyborg.

Le radiografie del mio cervello mi spaventano. Fili, elettrodi, batterie.

Entrare in Parlamento questa mattina per incontrarvi è stato complicato perchè ad ogni controllo di sicurezza "suono" ed affronto dei rischi.

Ma è grazie al mio essere un cyborg che sono qui e che posso combattere per gli altri. E' grazie agli elettrodi, ai fili alle batterie che sono tornata alla vita.

Si, perchè un giorno all'improvviso sono entrata in un incubo, un inferno di dolore. Non avevo più nulla. O meglio avevo un marito e l'ho perso. Avevo due figli ed un lavoro interessante. Ho perso anche loro. Non avevo più nulla. Solo il dolore. E la mia sofferenza. Continua. Perenne. Senza sosta con poche ore di sollievo ogni giorno. Non avevo più neanche una casa perchè per un anno e mezza la mia casa sono stati gli ospedali. Ma soprattutto non avevo nessuno che capisse cosa realmente la cefalea a grappolo fa alla tua vita. Diciotto mesi di sofferenza e dolore tra ospedale e ospedale, dottore e dottore.

Nessuno conosce questa malattia. Mi hanno anche detto che il problema era psicologico.

Ero schiacciata dal dolore, non avevo possibilità di fare nulla. Non potevo mangiare, non potevo dormire, non potevo sentire le voci dei miei figli, non potevo lavorare, non potevo fare le banali bellissime cose della vita di tutti i giorni.

Nessuno poteva aiutarmi perchè nessuno sa cosa ti può fare la cefalea a grappolo.

Ci sono voluti anni perchè qualcuno capisse e mi potesse aiutare.

Anni in cui sono stata sola in una notte nera. Nessuno che poteva aiutarmi. E la finestra aperta.

L'ho pensato, l'ho quasi fatto.....

Alla fine sono qui ma conosco tante persone che l'hanno fatto davvero.....e sempre per lo stesso motivo. Nessuno sa cosa la cefalea a grappolo può farti davvero. neanche i medici. E se sei fortunato a trovare un medico che ti capisce non sempre può aiutarti con i mezzi che ha a disposizione... Sono fortunata ad essere qui oggi. Ma non sono mai stata così triste nel pronunciare la parola "fortuna"....



Network Italiano Cefalee



*Centro Cefalee Villa
Erbosa (Bologna)*

Responsabile Scientifico: Dott. Giuseppe Bonavina

Contatti: giuseppe.bonavina@grupposandonato.it

Sede: Via dell'Arcoveggio n° 50/2 40129 BOLOGNA

Per informazioni e prenotazioni:

051/6315777; Fax: 051/357334 - dal lun. al ven. ore 8-20; sab. ore 8-13.

Il dizionario della cefalea*

a cura di Paolo Rossi

M come **MEDICINE COMPLEMENTARI E ALTERNATIVE** (Medicine non convenzionali)

Insieme di discipline e trattamenti che non vengono solitamente insegnati nei corsi di laurea o specializzazione

in medicina e che pertanto non fanno parte del bagaglio culturale terapeutico previsto dalla educazione medica tradizionale.

La maggior parte delle persone usa queste pratiche in maniera "complementare" alla medicina convenzionale. L'impiego "alternativo" alla medicina convenzionale, nei paesi occidentali, è più infrequente.

(N.d.r. Un recente studio dell'ISTAT 2013, ha messo in evidenza che nel nostro paese il ricorso a medicine non convenzionali si è dimezzato passando dal 16% del 2000 a poco più dell'8% della popolazione. Il dato è stato interpretato come risultato di un declino generale della spesa sanitaria da parte cittadini in conseguenza della crisi economica. Negli USA e nei paesi anglosassoni la percentuale di utilizzo di questi trattamenti è molto più elevata e sfiora il 40%. Cefalee, patologie dolorose o legate allo stress, ansia e depressione rappresentano le cause mediche per cui i pazienti ricercano ed effettuano questi trattamenti. Poiché le prove di efficacia di questi trattamenti nelle cefalee sono scarse e la sicurezza non è assoluta consigliamo a chi fosse interessato di accertarsi che l'operatore di medicina non convenzionale sia un medico o un fisioterapista, di discutere con esso rischi e benefici del trattamento, di fornire un consenso informato e di avvertire il proprio curante circa l'utilizzo di queste terapie).

* Scopri tutto il Dizionario nel blog di www.cefalea.it



Sostieni la Ricerca, dona il tuo 5x1000!

Un piccolo gesto di grande valore.

Anche quest'anno è possibile destinare alla Fondazione CIRNA Onlus il 5 per mille sulla dichiarazione dei redditi 2017. E' sufficiente trascrivere il codice fiscale 10242930153 nel riquadro dedicato al sostegno del volontariato e delle altre organizzazioni non lucrative di utilità sociale presente nell'allegato ai moduli 730, UNICO persone fisiche, ovvero apposita scheda allegata al CUD e apporre la propria firma (senza la quale la scelta sarà considerata nulla!).

Un piccolo gesto di grande valore.

SCELTA PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF (in caso di scelta FIRMARE in UNO degli spazi sottostanti)

<p>Sostegno del volontariato e delle altre organizzazioni non lucrative di utilità sociale, delle associazioni di promozione sociale e delle associazioni e fondazioni riconosciute che operano nei settori di cui all'art. 10, c. 1, lett. a), del D.Lgs. n. 460 del 1997</p> <p>FIRMA: <u>Franco Rossi</u></p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale): <u>10242930153</u></p>	<p>Finanziamento della ricerca scientifica e dell'università</p> <p>FIRMA: Firma</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale):</p>
<p>Finanziamento della ricerca sanitaria</p> <p>FIRMA:</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale):</p>	<p>Sostegno alle attività, di tutela, promozione e valorizzazione dei beni culturali e paesaggistici</p> <p>FIRMA:</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale):</p>
<p>Sostegno delle attività sociali svolte dal comune di residenza del contribuente</p> <p>FIRMA:</p>	<p>Sostegno alle associazioni sportive dilettantistiche riconosciute ai fini sportivi dal CONI a norma di legge, che svolgono una rilevante attività di interesse sociale</p> <p>FIRMA:</p> <p>Codice fiscale del beneficiario (eventuale):</p>