



CEFALEE TODAY

for the research on headache and clinical neuroscience

N. 116 GENNAIO 2019

EPIGENETICA: IL LEGAME CON AUTISMO E CEFALEE

ANTONIO M. PERSICO - PAG.2

RUOLO E UTILITÀ DELLA PSICOLOGIA IN UN PAZIENTE CEFALALGICO

FRANCO LUCCHESI PAG.3

IL DIZIONARIO DELLA CEFALEA

PAOLO ROSSI - pag. 4

NETWORK ITALIANO CEFALEE

CENTRO CEFALEE VILLA ERBOSA

(BOLOGNA)

STUDIO MEDICO CICCONE

(SAVIANO - NAPOLI) - pag. 4



DIRETTORE SCIENTIFICO

Cherubino Di Lorenzo (Roma)

DIRETTORE RESPONSABILE

Silvia Molinari (Pavia)

DIRETTORE EDITORIALE

Roberto Nappi (Pavia)

COMITATO EDITORIALE

Coordinamento: Ennio Pucci (Pavia)

Marta Allena (Pavia)

Filippo Brighina (Palermo)

Biagio Ciccone (Saviano)

Alfredo Costa (Pavia)

Vittorio di Piero (Roma)

Maurizio Evangelista (Roma)

Enrico Ferrante (Potenza)

Federica Galli (Milano)

Nataschia Ghiotto (Pavia)

Guido Giardini (Aosta)

Rosario Iannacchero (Catanzaro)

Armando Perrotta (Pozzilli)

Paolo Rossi (Grottaferrata)

Grazia Sances (Pavia)

Elisa Sancisi (Ferrara)

Marzia Segù (Vigevano)

Cristina Tassorelli (Pavia)

Cristiano Termine (Varese)

Michele Viana (Lugano)

Per informazioni:

Francesca Cappelletti

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

Epigenetica: il legame con autismo e cefalee

Antonio M. Persico



Prof. Antonio M. Persico
Professore di I Fascia in
Neuropsichiatria Infantile e
dell'Adolescenza -
Università di Messina

COS'È L'EPIGENETICA?

L'epigenetica è la scienza che studia i meccanismi alla base delle modificazioni della struttura della cromatina in grado di influenzare l'espressione del genoma, ossia quanto il DNA viene trascritto in RNA per essere successivamente tradotto in proteina.

Il DNA è avvolto intorno a ottameri di proteine istoniche in una struttura terziaria complessa, detto nucleosoma, unità morfofunzionale della cromatina. Lo stato di impacchettamento della cromatina ne determina la accessibilità da parte del complesso multiproteico della RNA polimerasi, responsabile della trascrizione. Quando DNA ed istoni sono strettamente impacchettati, il DNA non è accessibile alla RNA polimerasi, mentre una cromatina più "aperta" consente la trascrizione. Un impacchettamento stretto della cromatina, in grado di "silenziare" l'espressione di uno o più geni contigui, deriva da varie modificazioni post-traduzionali del DNA e degli istoni, soprattutto dalla metilazione delle citosine

poste all'interno delle cosiddette isole di CpG, cui corrisponde la deacetilazione degli istoni vicini ad opera di una istone-deacetilasi.

Al contrario, la demetilazione delle citosine mantiene gli istoni acetilati, consentendo una struttura cromatinica più spaziosa ed una maggiore trascrizione. Simili modificazioni possono produrre il silenziamento di singoli geni o di un intero cromosoma, come nel caso dell'inattivazione del cromosoma X. Infine, queste modificazioni epigenetiche influenzano il fenotipo in maniera transgenerazionale, pur senza implicare cambiamenti della sequenza del DNA.

IN COSA SI DISTINGUE DALLA GENETICA E DALLA GENOMICA?

Lo studio genetico di singoli geni e delle mutazioni all'origine delle malattie mendeliane, oppure lo studio genomico collettivo di tutti i geni che contribuiscono a fenotipi clinici complessi comportandosi come "reti geniche", richiede la conoscenza della sequenza dei nucleotidi che compongono la doppia elica del DNA.

Attraverso varie metodiche, quali il sequenziamento del genoma, gli array-CGH, il cariotipo e la FISH, si possono identificare modificazioni patologiche della sequenza dei nucleotidi, quali mutazioni, inserzioni, espansioni di triplette, varianti del numero di copie (microdelezioni e microduplicazioni) e così via.

Se le mutazioni sono germinali, quindi avvenute nel genoma dell'ovocita o dello spermatozoo che ha generato l'individuo, saranno presenti in tutte le cellule del paziente e quindi potranno essere identificate anche isolando il DNA dai leucociti.

Qualora invece si tratti di mutazioni somatiche, avvenute nel genoma di una singola cellula mitotica, queste saranno presenti solo nelle cellule da essa derivate.

L'epigenetica invece è cellulo- e tessuto-specifica, nonché attività-dipendente. Questo rende l'epigenetica molto più vicina alla funzione rispetto alla genomica, ma anche più difficile da studiare sia da un punto di vista metodologico, sia perché necessita di accesso al tessuto specifico malfunzionante.

QUAL È IL LEGAME CON L'AUTISMO?

Quando, circa vent'anni fa, l'autismo iniziò ad essere oggetto di interesse privilegiato da parte dei ricercatori nelle neuroscienze cliniche, si riteneva che fosse una patologia esclusivamente di origine genetica e che anomalie in pochi geni avrebbero spiegato la maggioranza dei casi.

Oggi sappiamo che al massimo il 45% dei casi è spiegabile tramite cariotipo, array-CGH a massima sensibilità ed exome-sequencing. La maggior parte dei casi è meglio spiegabile prefigurando interazioni gene x ambiente.

La componente genetica, da un lato, coinvolgerebbe varianti rare a penetranza incompleta oppure, più spesso, varianti comuni "di vulnerabilità", ossia polimorfismi distribuiti nella popola-

zione generale, in grado di esercitare minime influenze funzionali di per sé non patogene, ma comunque predisponenti.

Dall'altro, vi sarebbero fattori ambientali molto raramente da soli in grado di causare la patologia (vedi esposizione prenatale a citomegalovirus, virus della rosolia o acido valproico, ad esempio), ma molto più spesso in grado di aumentare il rischio di malattia agendo su un background genetico predisponente (ad esempio, l'esposizione prenatale ad alcuni insetticidi come gli organofosfati, ad inquinanti come gli idrocarburi policiclici aromatici, a farmaci come gli antidepressivi serotoninergici).

Esistono anche evidenze certe di una modulazione della severità del quadro clinico esercitata da autoanticorpi e da fattori immunologici. Negli ultimi anni si sta infine configurando un secondo scenario, piuttosto allarmante, in cui i fattori ambientali non avrebbero agito tanto in epoca prenatale e neonatale precoce sul paziente, quanto piuttosto sui gameti dei genitori.

Infatti, lo studio della metilazione del DNA estratto da spermatozoi di padri di bambini autistici ha evidenziato la presenza di anomalie epigenetiche localizzate a monte di loci importanti per il neurosviluppo.

Pertanto, potrebbe essere stata una esposizione antica o recente dei genitori a fattori ambientali dannosi a causare anomalie epigenetiche nei loro gameti, successivamente trasmesse alla progenie attraverso una incompleta demetilazione del DNA al momento della fecondazione.

QUAL È IL LEGAME CON LE CEFALIE PRIMARIE (TENSIVA, A GRAPPOLO, EMICRANIA)?

Per tutte le cefalee primarie vi sono evidenze di un importante contributo genetico. Sebbene esistano varie forme di emicrania, soprattutto con aura, dovute a singole varianti rare sicuramente patogene (si pensi, ad esempio, alle ben note forme monogeniche di emicrania emiplegica familiare), tale contributo consiste però molto più spesso in un insieme parcellizzato di varianti comuni che principalmente modulano l'espressione di geni neuronali, infiammatori, vascolari e ormonali.

Si consideri, inoltre, che gli studi dei gemelli tendono ad assestarsi mediamente intorno ad un 50% di ereditabilità per le diverse forme di cefalea primaria. Questi due dati, insieme alla frequente comorbidità e familiarità per depressione, nonché alla storia di abusi e maltrattamenti infantili significativamente associata al successivo sviluppo di cefalee, indirizzano verso meccanismi epigenetici per spiegare la disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisario, del sistema nervoso vegetativo, del sistema immunitario e della risposta metabolica allo stress, che finisce per coinvolgere il sistema limbico e la nocicezione causando l'avvio e la cronicizzazione della cefalea. Purtroppo, in clinica il contributo epigenetico è difficile da studiare sperimentalmente nelle cellule più direttamente coinvolte nella patogenesi delle cefalee, ossia nel sistema trigeminovascolare. Per adesso, i dati iniziali che si stanno affacciando in Letteratura derivano dallo studio della metilazione del DNA estratto dai leucociti presenti nel sangue periferico.

Questo limite impone molta prudenza nel generalizzare le conclusioni al sistema nervoso.

Intervista a cura di Roberto Nappi

Ruolo e utilità della psicologia in un paziente cefalalgico

Franco Lucchese



Prof. Franco Lucchese
Facoltà di Medicina e
Psicologia
Sapienza Università di Roma

Il ruolo che può svolgere la Psicologia nei confronti del paziente cefalalgico va affrontato considerando piani diversi, che si intersecano e condividono spazi comuni.

La cefalea è una tipica patologia difficilmente comunicabile a parole e di difficile diagnosi. Alcuni strumenti della Psicologia possono contribuire all'approfondimento della diagnosi ed alla identificazione di situazioni di malessere che altrimenti resterebbero nell'ombra. Tipici casi sono le complicazioni legate alla comorbidità della sfera emozionale affettiva.

Alcuni pazienti, in età evolutiva in maniera importante, sviluppano patologie correlate sia dal punto di vista comportamentale che da quello psicosomatico. Gli strumenti messi a disposizione dello psicologo, quali il Colloquio Clinico, l'utilizzo dei Questionari, le Classificazioni Validate IHC e la loro codifica DSM-V possono essere utili per l'osservazione clinica e la comunicazione di eventi seriamente correlati con il peggioramento della Qualità della Vita.

Le problematiche psicosomatiche, infatti, se affrontate anche dal punto di vista del vissuto del paziente, possono essere meglio classificate ed eventualmente affrontate con gli adeguati strumenti farmacologici e non farmacologici oggi a disposizione (Terapie Complementari Integrative).

Altro importante piano di azione in cui la Psicologia è in grado svolgere un ruolo importante è quello della facilitazione del Dialogo tra Pari (Potenziamento del Ruolo dei pazienti), con la creazione di Gruppi di Condivisione (Forum Al.Ce. mammalara) e di Gruppi di di Auto-Aiuto (modello Al.Ce. di Medicina Legale di Ferrara/modello Al.Ce. Saviano del Dott. Ciccone). Gli strumenti della facilitazione comunicativa messi a disposizione dall'intervento dello psicologo possono "sbloccare" alcuni comportamenti disfunzionali, permettendo l'accesso da parte del personale esperto alla lettura di Medicina Narrativa delle esperienze dei pazienti (naturalmente con il loro consenso).

Nel caso di persone immigrate o di culture diverse dalla nostra è questo un intervento fondamentale, vista la diversa collocazione in termini etnici del mal di testa nelle culture che si stanno integrando nella nostra società (modello Al.Ce. di Vigevano e del Distretto Scolastico della Provincia di Pavia).

Inoltre, alcuni strumenti specifici di Valutazione della Qualità della Vita dei pazienti (come l'SF36 o il WHO-DAS 2.0) sono ormai riconosciuti e validati a livello internazionale e per la loro corretta compilazione e valutazione clinica è necessario il possesso di competenze psicologiche precise.

Prendiamo ad esempio il WHODAS 2.0 (dal Portale Italiano delle Classificazioni Sanitarie - https://www.reteclassificazioni.it/portal_main.php?portal_view=home):

"WHODAS 2.0 è uno strumento di valutazione sviluppato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità che può misurare la salute e la disabilità sia a livello di popolazione, sia nella pratica clinica.

WHODAS 2.0 rileva il funzionamento in sei domini:

Dominio 1: Attività cognitive – comprendere e comunicare

Dominio 2: Mobilità – muoversi e spostarsi

Dominio 3: Cura di sé – svolgere attività come provvedere all'igiene personale, vestirsi, mangiare e provvedere alla cura di sé nel caso in cui si rimanga da soli

Dominio 4: Relazionarsi con le persone - interagire con altre persone

Dominio 5: Attività della vita quotidiana - occuparsi delle responsabilità domestiche, svagarsi, lavorare e andare a scuola

Dominio 6: Partecipazione - prendere parte ad iniziative della comunità e partecipare alla vita sociale."

Trasversalmente all'uso di questi strumenti, ovviamente la qualità empatica e di dialogo del clinico psicologo segnerà il superamento del cut-off o meno di efficacia dell'intervento complessivo.

Prof. Franco Lucchese - Facoltà di Medicina e Psicologia - Sapienza Università di Roma

Intervista a cura di Roberto Nappi

Il dizionario della cefalea*

a cura di Paolo Rossi

R come Risonanza Magnetica (Cfr TC)

Metodica radiologica che non si basa su raggi X, ma utilizza onde elettromagnetiche nel campo delle radiofrequenze ed il loro effetto sull'orientamento dei protoni tissutali. Fornisce immagini ad elevata risoluzione del sistema nervoso centrale che sono utili nella diagnosi differenziale tra cefalee primarie (dove è sostanzialmente negativa) e secondarie (dove la RM può evidenziare, ad esempio, tumori cerebrali, malformazioni vascolari, anomalie di sviluppo del cervello etc). Non esistono sufficienti dati per stabilire quale tra TC ed RM sia superiore nella diagnosi differenziale delle cefalee. La RM ha una maggiore sensibilità nell'evidenziare malformazioni di tipo artero-venoso. La somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio), in casi selezionati, aiuta a meglio definire la diagnosi di natura della lesione. La RM è una metodica sicura e non invasiva. Il limite principale di applicazione è dato dall'impossibilità di eseguire l'esame in soggetti portatori di pacemaker ed elementi metallici di varia natura.

Esiste una variante spettroscopica ad elevata risoluzione che consente di ottenere informazioni sul funzionamento dell'encefalo ed ha applicazione come indagine di ricerca (RM funzionale).

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

Network Italiano Cefalee



Centro Cefalee Villa Erbosa
(Bologna)

Ospedale Privato Accreditato - Casa di Cura Villa Erbosa - Gruppo ospedaliero San Donato. Visite libero professionali e con SSN

Responsabile: Dott. Giuseppe Bonavina

Ai soci AI.Ce. sarà riservato uno sconto del 10% sulle prestazioni libero-professionali ricevute in alcuni Centri Cefalee accreditati dalla Fondazione CIRNA Onlus ed inseriti nel Network Italiano Cefalee.

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

Telefono: 051/6315777; Fax: 051/357334

Per informazioni e prenotazioni

dal lun. al ven. ore 8-20; sab. ore 8-13

E-mail: giuseppe.bonavina@grupposandonato.it

Studio Medico Ciccone (Saviano - Napoli)

Prestazioni erogate: visite libero-professionali, EMG, EEG, psicoterapia cognitivo comportamentale, biofeedback

Responsabile: dott. Biagio Ciccone

Ai soci AI.Ce. sarà riservato uno sconto del 10% sulle prestazioni libero-professionali ricevute in alcuni Centri Cefalee accreditati dalla Fondazione CIRNA Onlus ed inseriti nel Network Italiano Cefalee.

Indirizzo: Corso Europa 32 - 80039 Saviano (NA)

Telefono: 3347303062

E-mail: ambulatorio@biagiociccone.it

Web: www.biagiociccone.it



...scopri come consultando il sito www.cefalea.it
al seguente link www.cefalea.it/cefalea-calendario-2019.html