



Somewhere, 10.000 metri

1 settembre 2026

Alla cortese attenzione:
Presidente di ARCH Onlus
Dott. Maurizio Grossi
e gentili membri dell'Associazione

Caro Presidente, gentili Membri, care Amiche e Amici,

vi scrivo in volo per Medellín, dove ci ritroveremo con colleghi scienziati e studiosi della malattia di Huntington provenienti da tutto il mondo, con esperti di importanti aziende farmaceutiche, con i malati e con le associazioni dell'America Latina - Venezuela, Colombia, Perù, Argentina, Cile e altri Paesi. Sarà il terzo appuntamento scientifico e umanitario di un percorso iniziato nel maggio del 2017, davanti a Papa Francesco, quando assumemmo un impegno preciso: mentre continuiamo a cercare una cura capace di fermare la malattia o rallentarne il decorso, dobbiamo fare anche tutto ciò che è nelle nostre possibilità perché la malattia di Huntington non sia mai più nascosta. "Oculita Nunca Más", disse Papa Francesco.

La scelta di quella zona dell'America Latina non è casuale. Porta con sé memoria, riconoscenza e, per certi versi, anche un debito. Quarant'anni fa, moltissimi malati colombiani e venezuelani che vivevano in quello che ancora oggi rappresenta uno degli epicentri mondiali della malattia, insieme alle loro famiglie, decisero di fidarsi della scienza e degli scienziati che si erano spinti fino a quelle aree per comprendere le ragioni di un'incidenza così straordinariamente alta della malattia. Capirono innanzitutto che in questa storia, purtroppo, entrano in gioco aspetti profondamente disumani: la discriminazione e lo stigma avevano contribuito ad allontanare quelle famiglie dai centri e dalle città, isolandole in piccoli e poveri villaggi e rendendo ancora più invisibile la loro condizione. Eppure quelle persone scelsero di fidarsi. Donarono il proprio sangue, misero a disposizione le storie delle loro famiglie e affidarono alla ricerca una parte profondamente intima delle loro vite. Da quella fiducia nacque quella che considero ancora oggi una delle più straordinarie imprese conoscitive della biomedicina moderna. Il loro contributo fu infatti decisivo per arrivare alla scoperta del gene responsabile della malattia di Huntington e aprì la strada alle conoscenze, agli studi e alle sperimentazioni di cui oggi noi, in occidente, beneficiamo.

Da allora, la scienza ha fatto passi enormi. Per molte di quelle famiglie, invece, il tempo sembra essersi fermato. A quarant'anni di distanza, in diverse aree dell'America Latina i malati e le loro famiglie continuano a vivere nella solitudine, senza alcun accesso alle informazioni e persino ai farmaci necessari per trattare i sintomi della malattia. Proprio le popolazioni che hanno contribuito in maniera così determinante al progresso della conoscenza rischiano ancora oggi di rimanere ai margini dei suoi benefici. È anche per questo che torniamo lì. Mentre in laboratorio lavoriamo alla ricerca di una cura, fuori dal laboratorio ci sentiamo egualmente impegnati nel fare in modo che le famiglie Huntington, ovunque si trovino nel mondo, possano sentirsi parte dei progressi della ricerca. Vorremmo che quelle famiglie dell'America Latina non fossero ricordate soltanto come parte della storia della scoperta del gene, ma potessero diventare pienamente parte del suo futuro. Vorremmo che anche loro, al pari delle nostre famiglie, potessero avere accesso alle sperimentazioni cliniche, oggi sempre più numerose, e che il progresso scientifico potesse finalmente tornare anche nei luoghi e tra le persone che hanno contribuito in maniera così importante a renderlo possibile.

È questo lo spirito con cui continuiamo il cammino iniziato con Papa Francesco. Quel giorno del maggio 2017, fu il primo leader mondiale a pronunciare pubblicamente la parola "Huntington" e, soprattutto, a rivolgersi direttamente ai malati e alle loro famiglie, contribuendo a spezzare il silenzio, lo stigma, la vergogna e quel senso di abbandono che per generazioni hanno accompagnato - e in alcuni luoghi, anche da noi, accompagnano ancora - questa malattia,



quasi che esserne colpiti comportasse una colpa. Non lo è. E' una malattia biologica come le tante che affliggono i nostri cari e che vogliamo combattere, anche grazie alla forza dei tanti bravi medici in Italia e all'estero. È per tutti questi motivi che ogni due o tre anni torniamo in America Latina: per tenere accesa la fiaccola di quel giorno, quando Papa Francesco volle abbracciare, uno a uno, i malati presenti. Quell'abbraccio ci unisce tutti, ancora oggi.

Desidero anche ringraziarvi per l'accoglienza, la vicinanza e il sostegno che da sempre riservate al nostro laboratorio. Raffaele Iennaco e Camilla Maffezzini ne rappresentano due pilastri: per la qualità scientifica del loro lavoro, il rigore professionale, la capacità di alimentare la squadra e per la visione profondamente umana della ricerca.

Momenti come quello di oggi sono occasioni preziose per raccontare i passi avanti. Ma servono anche a ricordarci, stringendoci con affetto gli uni agli altri, che dietro alle innegabili difficoltà che accompagnano ogni malattia - non soltanto l'Huntington - ci sono anche tante persone che scelgono di mettersi insieme e di esserci, perché quelle difficoltà possano trovare sostegno, condivisione e momenti di sollievo. E quelle persone siete voi.

In laboratorio seguiamo molte strade, e ci capita ogni tanto di voltarci a guardare quelle percorse. Succede quando ci accorgiamo di aver capito qualcosa che prima non era noto. Ci voltiamo - Camilla, Raffaele, io e, una a una, tutte le persone del laboratorio - e vediamo le tante miglia guadagnate, settimana dopo settimana, attraverso strade percorse e poi abbandonate, esperimenti riusciti e falliti, domande che ne generano altre. Poi, dopo quattro o cinque anni, quei pezzi si compongono, il senso viene a galla, il risultato si consolida e si trasforma in conoscenza granitica da cui procedere. Nella mia vita, ho sempre e solo visto la scienza muoversi in avanti. E anche quando, osservando da fuori, può sembrare che non sia così, gli avanzamenti ci sono eccome, e stanno tutti in quelle giornate e settimane "messe in cascina" per arrivare alla scoperta.

Negli ultimi quattro anni Raffaele e Camilla hanno lavorato in tandem, insieme ad altri tre giovanissimi ricercatori cresciuti con loro. Dal loro lavoro sono arrivate due scoperte importanti.

Per raccontarvi la prima, immaginate il gene Huntington come una fila di 67 mattoncini (il gene è davvero composto da 67 "porzioni") messi uno dopo l'altro. La mutazione che causa la malattia si trova nel primo mattone e, comprensibilmente, per molti anni, l'attenzione della ricerca si è concentrata soprattutto lì. Raffaele ha invece intuito che fosse necessario guardare con attenzione anche al mattoncino immediatamente successivo, il secondo, attratto da una regione presente chiamata PRD perché ricca in proline (Proline Rich Domain). E ha scoperto qualcosa di sorprendente: modificando solo quella regione del secondo mattoncino del gene è possibile ridurre la tossicità generata dal primo mattoncino.

Dietro questa frase apparentemente semplice ci sono quattro anni densi di esperimenti, tecnologie diverse e verifiche indipendenti. Immunoprecipitazioni, trasfezioni, spettrometria di massa, colture neuronali, bioinformatica, microscopia. Sono parole del nostro vocabolario quotidiano che possono tradursi in un concetto molto più diretto: abbiamo trovato un punto debole della sequenza del gene mutato, un luogo (il secondo mattone) che prima conoscevo poco e sul quale oggi possiamo immaginare di intervenire. Questa scoperta è in via di pubblicazione su una importante rivista scientifica e diventerà conoscenza acquisita e disponibile a tutto il mondo.

Complementare a questa scoperta è il lavoro guidato da Camilla, sempre in tandem con Raffaele e i tre giovanissimi. Quest'altra parte del lavoro sarà pubblicata in questi giorni su *Nature Communications*. Camilla si è chiesta: ma come fa quel secondo mattoncino a influenzare la tossicità del primo? Qui la storia diventa quasi un'indagine alla Sherlock Holmes. Il gene con i suoi 67 mattoncini non è un filo perfettamente disteso: quando viene letto dalla cellula, il filo-molecola che ne deriva può ripiegarsi su se stesso formando - tra il primo e il secondo mattoncino - qualcosa che può sembrare "un'asola". Camilla e gli altri hanno avuto l'idea (e la perseveranza) di ricostruire ciò che accade lì, in "quell'asola", quindi in uno spazio infinitamente piccolo, all'interno del nucleo delle nostre cellule. Sono riusciti a capire che questa ripiegatura, di cui non eravamo consapevoli, "espone" alcune sequenze, all'inizio del secondo mattoncino, che vengono riconosciute e tagliate da enzimi. A seguito di questo taglio si distacca il primo mattoncino - quello che porta la mutazione - producendo forte tossicità. È come se il primo mattoncino, una volta separato dagli altri, acquistasse una capacità ancora maggiore di fare danno. E a determinare il distacco del primo mattoncino è



qualcosa che succede con la ripiegatura della parte che comprende il secondo mattoncino (quello studiato da Raffaele).

Oggi quindi conosciamo come e dove avviene tutto questo. E quando nella ricerca si comprende un meccanismo, si apre anche la possibilità di provare a fermarlo. È esattamente quello che vogliamo fare ora: cercare strategie capaci di impedire la formazione di questo frammento tossico - cioè il primo mattoncino distaccato dal resto della molecola.

C'è poi un'altra strada che stiamo percorrendo e che alcuni di voi già conoscono, perché ne ho parlato in passato. Su questa strada il nostro laboratorio è impegnato da molti anni: quella del colesterolo cerebrale. Siamo abituati a pensare al colesterolo nel sangue. È importante tenerlo sotto controllo, attraverso una dieta sana. Ma anche il cervello è ricchissimo di colesterolo e, da questo punto di vista, ha una storia tutta sua. Pensate che, pur rappresentando appena il 2% del peso del nostro corpo, il cervello contiene circa il 25% di tutto il colesterolo presente nel nostro organismo! E, soprattutto, il colesterolo è così importante per il cervello che il cervello se lo produce da sé. In altre parole, il colesterolo che circola nel sangue non entra normalmente nel cervello: quello di cui il cervello ha bisogno viene prodotto al suo interno. E meno male, potremmo dire, perché altrimenti ciò che mangiamo potrebbe determinare continue fluttuazioni dei suoi livelli.

Nel cervello il colesterolo però non può essere né troppo né troppo poco. Viene quindi continuamente prodotto, utilizzato, smaltito. Prodotto, utilizzato, smaltito. Ogni giorno. Non può essere accumulato come riserva, perché un eccesso può diventare dannoso; ma non può essercene neppure meno del necessario. Il colesterolo cerebrale serve infatti, tra le altre cose, a costruire e mantenere efficienti le sinapsi, cioè i punti attraverso i quali i nostri neuroni comunicano tra loro e che continuamente si formano, si modificano e si riorganizzano mentre impariamo, parliamo, muoviamo, ricordiamo e persino mentre dormiamo.

Ebbene, anni di lavoro del nostro laboratorio hanno mostrato che nella malattia di Huntington questo equilibrio è alterato e che nel cervello viene prodotto meno colesterolo del necessario. Quindi i neuroni soffrono, anche le sinapsi, cioè quei punti di contatto tra neuroni. Abbiamo anche dimostrato nei nostri modelli sperimentali, che ripristinare una quantità adeguata di colesterolo nel cervello di topolini Huntington, produce effetti benefici. Più recentemente, concludendo un altro studio di anni, Michela Villa e Allegra Lenci, due giovani studiose del laboratorio, hanno aggiunto un tassello importante: hanno dimostrato che il colesterolo nel cervello agisce proprio sulle sinapsi, proteggendole e aiutando i neuroni a tornare a comunicare correttamente. In laboratorio siamo anche arrivati a ricostruire un piccolo circuito cerebrale in un piattino di coltura e abbiamo dimostrato che l'aggiunta di colesterolo ad una regione cerebrale (la corteccia) può produrre benefici sulle sue connessioni con un'altra regione coinvolta nella malattia (lo striato). Sono risultati sperimentali, e come tali vanno considerati: non sono ancora una cura. Ma ci indicano che la strada che stiamo percorrendo ha basi molto solide.

Proprio il progetto sul colesterolo ci ha però recentemente messi davanti anche a una prova diversa, che riguarda non ciò che scopriamo, ma come scegliamo di fare scienza. Dopo mesi di dubbi e indagini, abbiamo individuato un errore nell'identificazione di alcuni campioni biologici conservati nei nostri congelatori da più di dieci anni. Nessuno al di fuori del laboratorio avrebbe probabilmente potuto accorgersene e quell'errore non modificava le conclusioni fondamentali dei nostri studi. Ma alcuni dati ottenuti da quei campioni erano entrati in cinque nostre pubblicazioni. Per noi esisteva una sola possibilità: dovevamo comunicare l'errore alle riviste, correggere pubblicamente ciò che doveva essere corretto e ripetere gli esperimenti. Lo abbiamo fatto. E ripetendo gli esperimenti con i campioni corretti abbiamo ottenuto risultati ancora più solidi dei precedenti.

È stata un'esperienza faticosa e dolorosa - ammettere pubblicamente di avere fatto un errore - ma ci ha ricordato qualcosa che considero essenziale: l'integrità di un gruppo si misura soprattutto quando nessuno ci guarda.

Ho ritrovato con forza questo pensiero guardando il documentario su Giulio Regeni, *Tutto il male del mondo*. In alcune immagini registrate a sua insaputa, Giulio si trova davanti a una persona che cerca di corromperlo per poter usare per fini personali il denaro destinato alla sua ricerca. In cambio, Giulio avrebbe avuto i dati che cercava. Giulio non sa di essere video-ripreso. E' sera, è solo, seduto di fronte a quest'uomo a un tavolino di un bar. E' a Il Cairo, in un paese straniero, dove ha scelto di essere perché lì cercava le risposte alle sue domande sulla salvaguardia dei diritti in quella società. Nessuno avrebbe mai conosciuto quella conversazione. Da quei frame "rubati" apprendiamo



invece della sua risposta granitica: “Quei fondi non sono miei, sono destinati alla ricerca e non possono essere utilizzati diversamente”.

In quella risposta c'è qualcosa che va oltre il rispetto di una regola. C'è la coerenza tra ciò in cui crediamo e ciò che facciamo quando nessuno ci vede. È la stessa responsabilità che sentiamo ogni volta che entriamo in laboratorio. Perché i campioni che studiamo, i dati che analizziamo e le scoperte che raccontiamo non appartengono soltanto alla scienza: dietro ciascuno di essi ci sono persone e famiglie che hanno scelto di fidarsi di noi.

Da diecimila metri di altezza, mentre volo verso Medellín e verso le famiglie che quarant'anni fa affidarono alla scienza il loro sangue e la loro speranza, questa responsabilità mi appare ancora più chiara. Continuare ad avanzare, senza promettere ciò che ancora non possiamo promettere, ma senza smettere neppure per un giorno di cercare. E meritare, con il lavoro e la coerenza dei comportamenti, la fiducia che ci avete affidato.

Ma oggi vorrei lasciarvi anche un pensiero più semplice: godetevi la gioia di essere insieme! Perché incontrarsi, riconoscersi, condividere una storia, le difficoltà ma anche le speranze e i passi avanti, è la parte più illuminante del nostro comune cammino.

E allora, davvero, buon incontro e buona festa a tutti e un caro saluto da quassù (ma non troppo su!),

Elena