

Novità dalla ricerca sulla Malattia di Huntington In un linguaggio semplice. Scritto da ricercatori. Per la comunità mondiale MH.

## Ci sono connessioni genetiche tra le malattie neurodegenerative?



Evidenze dalla genetica suggeriscono connessioni tra una malattia polyQ e SLA. Perché interessa alle persone con MH?

Di Dr Jeff Carroll su 28 Luglio 2011

A cura di Dr Ed Wild; Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS

Articolo pubblicato per la prima volta 01 Dicembre 2010

---

*Un gruppo di ricercatori lavorando sulla SLA (malattia di Lou Gehrig) in cellule di lievito ha scoperto un inatteso legame genetico tra SLA e SCA-2, una patologia della stessa famiglia genetica della MH. Nuovi collegamenti tra queste malattie potrebbero farci scoprire nuovi modi di affrontare la ricerca di trattamenti per malattie come la MH.*

### Cosa sono le malattie polyQ?

La MH fa parte di una famiglia di malattie causate da mutazioni di tipo simile nel DNA dei pazienti. Il DNA è come una ricetta scritta con un alfabeto molto semplice, composto da quattro lettere - A, C, G e T. Nel DNA, queste lettere si chiamano 'basi'.

La mutazione che causa la MH è una sequenza di C-A-G nel DNA, che è la ricetta per la proteina huntingtina, lunga in maniera anomala.

Le proteine sono le molecole che svolgono il lavoro della cellula. Iniziano un pò come il DNA - come lunghe stringhe di ripetizioni di sostanze chimiche che noi rappresentiamo come lettere. Le proteine usano inoltre un alfabeto più esteso - di 22 lettere. Una delle proteine 'lettere' è la glutammina, che noi abbreviamo in Q. La sequenza di CAG espansa nel gene HD causa una proteina huntingtina con troppe glutammine nella sua parte iniziale. Poiché la MH è causata da un aumento del numero di glutammine, i ricercatori la chiamano malattia da poliglutammine, o polyQ.



Le malattie neurodegenerative potrebbero avere tra loro più connessioni di quanto si ritenesse.

In tutto, ci sono nove malattie polyQ, ognuna causata da una espansione CAG in un diverso gene. Tutte provocano la morte dei neuroni, ma le cellule che muoiono sono in ogni caso diverse in qualcosa. Questo unico modello di morte delle cellule cerebrali provoca, in ogni malattia, sintomi differenti.

Sei delle nove malattie sono chiamate atassie spinocerebellari, perché i neuroni che muoiono sono localizzati in una regione del cervello chiamata cervelletto e nel midollo spinale. Queste malattie provocano problemi di coordinamento motorio, o 'atassia' - da qui "atassia spinocerebellare".

Le malattie neurodegenerative più comuni, come l' Alzheimer, il Parkinson e la sclerosi laterale amiotrofica (malattia di Lou Gehrig) non sono in genere causate da una singola mutazione. Di solito non è possibile dire perché una persona si ammali di una di queste malattie - una combinazione sconosciuta di fattori genetici e ambientali conduce alla malattia. Capire quali siano questi fattori, potrebbe portare a curare queste malattie, o almeno, ad una migliore comprensione del motivo per cui si verificano.

## Una connessione tra SCA2 e SLA?

Un gruppo di ricercatori guidati da Aaron Gitler presso la University of Pennsylvania si è dedicato ad investigare quali fattori genetici influenzino la morte delle cellule nella SLA. Hanno usato cellule di lievito per riprodurre un modello di malattia, e ciò ha permesso loro di osservare oltre 5.000 geni per tracciare quali abbiano causato la morte di un numero maggiore o minore di cellule. Sorprendentemente, hanno scoperto che un gene chiamato atassina-2 ha danneggiato il modello di lievito di SLA, interagendo direttamente con una proteina, collegata alla SLA, chiamata TDP-43.

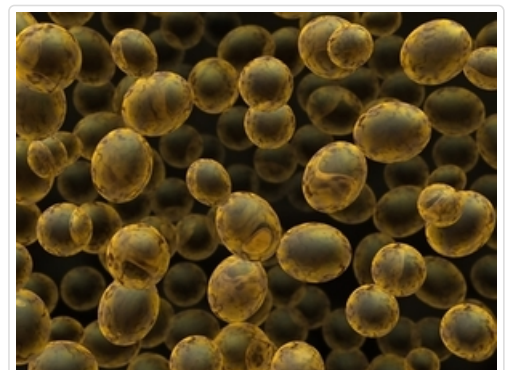
Cosa c'entra questo con la MH? Beh, il gene atassina-2 può sviluppare una espansione delle ripetizioni CAG, e quando lo fa, provoca una malattia polyQ chiamata atassia spinocerebellare di tipo 2 (SCA2). Questo suggerisce che ci potrebbe essere un collegamento tra SLA e atassina-2 - un gene che può causare malattie polyQ. Questo tipo di connessione non era mai stata fatta prima e potrebbe essere importante per la ricerca sulla MH.

Alcuni ulteriori esperimenti sulle cellule hanno confermato le loro impressioni sull'interazione fisica tra le proteine TDP-43 e SCA2, ma i ricercatori si chiedono se la loro scoperta sia applicabile agli esseri umani, considerato che è stata osservata nelle cellule di lievito. Come verificare?

## Gli alleli intermedi

Nella MH, la lunghezza della espansione CAG di una persona è un fattore importante per l'età di esordio della malattia. Un numero superiore a 36 ripetizioni CAG nel gene dell'huntingtina porta sempre a sviluppare i sintomi della MH, se una persona vive abbastanza a lungo, e un numero maggiore di ripetizioni CAG tende ad anticipare l'età di insorgenza.

Alcuni pazienti hanno tra 27 e 35 ripetizioni CAG. Questi sono chiamati alleli intermedi, nel senso che non causeranno i sintomi, ma sono superiori alla norma, che è



Usando una singola cellula di lievito i ricercatori possono testare gli effetti di migliaia di geni

Nella SCA2, esiste una relazione analoga tra lunghezza della ripetizione CAG nel gene atassina-2 e l'età di insorgenza dei sintomi. La maggior parte delle persone hanno una lunghezza di ripetizione CAG di circa 22 nei loro geni atassina-2, mentre i pazienti con SCA2 hanno più di 34 ripetizioni. Le ripetizioni CAG tra 24 e 34 nel gene atassina-2 sono considerate 'intermedie'.

I ricercatori hanno investigato se un numero maggiore di ripetizioni CAG in atassina-2 nelle cellule di lievito peggiorasse la SLA, e hanno scoperto che era proprio così. Poi, hanno fatto un esperimento molto brillante, che consisteva in misurare la lunghezza delle ripetizioni CAG nel gene atassina-2 in pazienti **umani** affetti da SLA. Nessuno di questi pazienti aveva il tipo di sintomi causati da SCA2, ma i ricercatori si interrogavano sul fatto che un legame tra la lunghezza del loro gene atassina CAG-2 gene e SLA fosse presente anche negli esseri umani.

Hanno scoperto che lunghezze intermedie di ripetizioni CAG nell'atassina-2 nei pazienti affetti da SLA erano molto più frequenti di quanto si aspettassero. Ciò suggerisce che un numero maggiore di ripetizioni CAG nell'atassina-2 è un importante fattore di rischio per la SLA. Non comprendiamo appieno i dettagli di questo legame, ma suggerisce che vi siano connessioni tra queste malattie che non erano state prese in considerazione in passato.

## Perché ci importa?

Gli autori **non** ritengono che esista questa stessa connessione tra la lunghezza di ripetizione CAG nel gene HD e la SLA. Ma quello che è stato dimostrato è che possono esistere connessioni inattese tra le malattie neurodegenerative, e che studiando qualcosa di semplice come il lievito si possano scoprire caratteristiche inattese di queste malattie. Queste connessioni pongono ai ricercatori nuovi obiettivi da esplorare nello sforzo di comprendere la causa di queste devastanti patologie. Trovare questi legami tra tali malattie ci offre anche la speranza che terapie scoperte per una di esse potrebbero rivelarsi utili anche per le altre.

Tradotto da:

Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS

---

*Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...*

---

## Glossario

**Proteina huntingtina** Proteina prodotta dal gene della MH.

**Ripetizioni CAG** Tratto di DNA all' inizio del gene della MH, che contiene la sequenza CAG ripetuta molte volte, ed è lungo in maniera anomala nelle persone che svilupperanno la MH

**Terapie** Trattamenti

© HDBuzz 2011-2017. Il contenuto di HDBuzz è condivisibile sotto Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz non è una fonte di consigli medici. Ulteriori informazioni disponibili a [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Creato al 30 Giugno 2017 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/011>