

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

I topi paffutelli rivelano l'importanza dell'ipotalamo nella malattia di Huntington



I topi con MH sono grassi ma i pazienti con MH perdono peso - la colpa è di una zona del cervello chiamata ipotalamo?

Di Dr Ed Wild su 28 Luglio 2011

A cura di Dr Jeff Carroll; Tradotto da Daniela Monza

Articolo pubblicato per la prima volta 02 Maggio 2011

La perdita di peso, l'alterazione dell'appetito e altre anomalie metaboliche sono questioni importanti nella malattia di Huntington. Ora, un team svedese di ricercatori ha utilizzato virus geneticamente modificati e alcuni topi grassi, per scoprire il ruolo cruciale di una piccola regione del cervello, chiamata ipotalamo, nei problemi metabolici della MH.

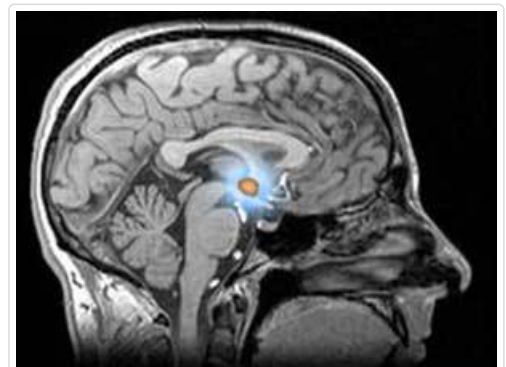
Perdita di peso nei pazienti con malattia di Huntington

Molti pazienti con malattia di Huntington perdono peso e, mantenere il proprio peso, con la progressione della malattia, può diventare una battaglia persa. I ricercatori hanno cercato di spiegare perché i pazienti MH perdono peso anche se, spesso, hanno un aumento dell'appetito. In una persona con malattia di Huntington la mutazione genetica che causa la malattia è presente in tutte le cellule del corpo. Quindi, è possibile che gli effetti diretti della mutazione all'interno delle cellule potrebbero essere la causa della perdita di peso. Per esempio, sappiamo che il modo in cui le cellule producono e utilizzano l'energia è alterato nella MH e che questa alterazione potrebbe essere una conseguenza degli effetti diretti della proteina huntingtina anomala all'interno di ogni cellula.

L'ipotalamo: piccolo ma potente

Tuttavia, le cellule non agiscono da sole - ricevono segnali da altre cellule che regolano il loro comportamento. Una piccola parte del cervello, chiamata **ipotalamo**, è importante nel regolare molti aspetti del funzionamento del corpo, incluso il controllo dell'appetito. L'ipotalamo agisce utilizzando ormoni - molecole messaggere rilasciate nel sangue che regolano il comportamento delle cellule.

Il modo in cui gli organi dei pazienti producono e rispondono all'ormone **insulina** è notoriamente alterato nella malattia di Huntington. Dal momento che l'insulina è coinvolta nella regolazione del peso di una persona, questa alterazione potrebbe essere un fattore importante per la perdita di peso osservata nella MH. L'ipotalamo, inoltre, si serve dell'insulina per misurare



L'ipotalamo è una piccola parte del cervello ma regola il metabolismo di tutto il corpo, attraverso degli ormoni

e controllare il consumo dell'energia nel corpo - anche detto **metabolismo** corporeo. Questo collegamento ha indotto a chiedersi se le alterazioni nel funzionamento dell'ipotalamo potrebbero essere responsabili di alcuni dei problemi metabolici nella MH.

Un gruppo di ricercatori dell'Università di Lund, in Svezia, guidato da Åsa Petersen, ha deciso di indagare il ruolo dell'ipotalamo in questi cambiamenti metabolici. Ma prima di descrivere il loro lavoro, dobbiamo incontrare un topo grasso chiamato BAC.

I topi BAC: ossa grandi o semplicemente ingordi?

I topi BAC sono un modello murino di malattia di Huntington. Questi topi sono stati geneticamente modificati in modo tale da possedere un tratto supplementare di DNA che fa sì che producano l'intera proteina huntingtina mutata così come la proteina huntingtina normale. I topi BAC diventano davvero grassi - sono quasi due volte più pesanti di topi simili che non producono la proteina mutante.

Può sembrare strano studiare un topo grasso quando i pazienti MH perdono peso, ma, anche se il topo alla fine sembra diverso, ha chiaramente un metabolismo anormale dovuto al gene e alla proteina mutante. Così, scoprire il legame tra il gene e le alterazioni metaboliche potrebbe darci indicazioni importanti su quello che accade nei pazienti umani.

In primo luogo, i ricercatori hanno studiato attentamente i topi BAC per cercare di capire perché diventavano grassi. Non era perché facevano meno esercizio fisico - i topi BAC giravano tanto quanto quelli normali. Né era perché avevano un metabolismo più lento - consumavano l'ossigeno alla stessa velocità dei topi normali. I topi erano in sovrappeso perché mangiavano più del normale - come molti pazienti MH avevano un aumento dell'appetito. I topi BAC erano anche meno sensibili all'insulina - ancora una volta, come alcuni pazienti umani. Infine, il gruppo di studio ha scoperto che l'ipotalamo dei topi BAC era meno sensibile ad un altro ormone, **la leptina** - che regola l'appetito.



Questa ricerca ha davvero migliorato la nostra comprensione dell'ipotalamo e il suo coinvolgimento nella MH



HD solo nell'ipotalamo?

Successivamente i ricercatori hanno effettuato un esperimento davvero intelligente. Hanno preso topi normali, senza geni mutanti, e iniettato nell'ipotalamo un virus geneticamente modificato. I virus possono essere usati per trasportare geni in aree specifiche del cervello, in questo caso trasportavano il gene huntingtina mutante.

Il risultato è stato un topo con un corpo e un cervello normali, fatta eccezione per l'ipotalamo, che presentava la mutazione genetica HD. Dopo aver controllato che l'ipotalamo producesse la proteina mutante, hanno studiato questi topi e hanno scoperto che erano molto simili ai topi BAC - anche se solo una piccola parte del cervello presentava la mutazione HD. Proprio come i topi BAC diventavano grassi, mangiavano di più ed erano meno sensibili all'insulina e alla leptina.

HD ovunque eccetto che nell'ipotalamo?

Dopo aver dimostrato che la mutazione HD solo nell'ipotalamo può causare questi grandi cambiamenti metabolici, il gruppo della Petersen ha effettuato un interessante esperimento inverso, approfittando di una particolarità dei topi BAC. Gli scienziati che hanno creato il primo topo BAC lo hanno fatto con uno speciale interruttore genetico che i pazienti MH non hanno. Quindi, utilizzando un altro virus modificato geneticamente, i ricercatori sono riusciti a spegnere nell'ipotalamo dei topi BAC il gene mutante HD - creando un topo con huntingtina mutata ovunque tranne che nell'ipotalamo.

Questi topi avevano un metabolismo normale e non ingrassavano - ma solo se l'iniezione veniva fatta quando i topi erano giovani. Se l'iniezione veniva fatta ai topi più adulti che erano già grassi, le cose non miglioravano. Questo esperimento dimostra che l'ipotalamo è in grado di produrre le alterazioni metaboliche nei topi BAC, ma suggerisce che potrebbe non essere responsabile del loro perdurare. I problemi, una volta che si sono instaurati, sembrano auto-perpetuarsi.

Che importanza ha questo per i pazienti?

Questa ricerca ha davvero migliorato la nostra comprensione dell'ipotalamo e del suo coinvolgimento nella MH. Ora sappiamo che quando le cellule dell'ipotalamo hanno la mutazione HD, possono determinare anomalie metaboliche che interessano tutto il corpo. E spegnere la mutazione HD in quella piccola parte del cervello sembra essere in grado di prevenire l'insorgere dei problemi metabolici.

Qualche parola di avvertimento

E'importante ricordare che questo lavoro è stato fatto tutto nei topi e che sono state utilizzate tecniche che non avrebbero funzionato direttamente negli esseri umani. I pazienti MH non hanno l'utile interruttore che i topi BAC hanno e, come abbiamo recentemente discusso nel nostro "innesco del silenziamento genico", spegnendo il gene HD negli esseri umani è una sfida difficile.

L'altra cosa da ricordare è che, al momento, il significato complessivo di questi cambiamenti nei topi è incerto. Non sappiamo se i topi BAC con un ipotalamo 'normale' sarebbero vissuti più a lungo o avrebbero avuto migliori capacità di pensiero - potrebbero essere solo più magri ma rimanere disturbati in altri modi importanti. Sembra molto improbabile che il ripristino della funzione dell'ipotalamo nei pazienti possa risolvere ogni aspetto della MH.



A differenza di molti pazienti umani MH, i topi BAC diventano sovrappeso - ma il problema di fondo può essere simile

La linea di fondo

Nel complesso questo è un lavoro intrigante e importante che ipotizza che il trattamento delle alterazioni dell'ipotalamo potrebbe avere effetti benefici molto più diffusi di quanto porterebbero a pensare le sue piccole dimensioni. I ricercatori stanno ora studiando il modo per far sì che l'ipotalamo funzioni meglio nei pazienti umani. La ricerca ci ricorda anche che la malattia di Huntington colpisce tutto il cervello e tutto il corpo - suggerendo che abbiamo bisogno di trattamenti che si diffondano in lungo e in largo per contrastare tutti gli effetti della mutazione HD.

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.

Silenziamento genico Un approccio per trattare la MH che usa molecole bersaglio per dire alle cellule di non produrre la proteina huntingtina tossica.

Metabolismo Processo con cui le cellule prendono i nutrienti e li trasformano in energia e blocchi di costruzione per costruire e riparare le cellule.

© 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

Creato al 22 Luglio 2017 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/028>