Dirottare l'huntingtina dentro le cellule.

Un team canadese decifra le etichette che dirottano l'huntingtina all'interno delle cellule

Di Dr Jeff Carroll | 13 ottobre 2011 | A cura di Professor Ed Wild

Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS
Articolo pubblicato per la prima volta 26 giugno 2011

La proteina huntingtina mutata causa la Malattia di Huntington, ma non tutta l'huntingtina mutata è tossica allo stesso modo. La localizzazione esatta all'interno delle cellule ha un maggiore impatto sulla capacità o meno delle cellule di gestire l'huntingtina mutata. Una nuova ricerca sta aiutando a capire i segnali che dirigono l'huntingtina mutata in giro per le cellule e ha fornito idee su come renderla meno tossica.

L'huntingtina e il suo gemello cattivo

Sebbene la malattia di Huntington sia dovuta ad un'anomalia genetica, sappiamo che il danno che provoca alle cellule è dovuto alla proteina huntingtina mutata. Il gene MH è un manuale di istruzioni per la produzione della proteina huntingtina. Nelle persone con la MH e in quelle che sono destinate a sviluppare la malattia, un ‘errore di battitura’, all'inizio delle istruzioni genetiche, fa sì che una piccola porzione della proteina sia più lunga del normale. A un'estremità della proteina vengono attaccati insieme troppi mattoncini chiamati ‘glutammine’.

Dopo essere stata prodotta, la proteina huntingtina viene 'etichettata' con piccole modificazioni che la cellula legge come se fossero un codice a barre.

Il fatto di avere troppi mattoncini di glutammina all'inizio della proteina ha effetti disastrosi e rappresenta la causa degli effetti dannosi dell'huntingtina mutata.

Uno dei principali lavori dei ricercatori nel campo della malattia di Huntington è quello di capire come esattamente la proteina mutata differisca da quella normale e come quelle differenze la portino a causare un danno alle cellule. Ogni nuovo frammento di informazione circa i modi in cui la proteina causa danni è un possibile indizio per la ricerca di trattamenti per rallentare la malattia.

Ray Truant è un ricercatore per la malattia di Huntington dell'Università McMaster in Ontario, Canada. Truant e il suo gruppo di ricercatori hanno studiato la proteina huntingtina per molti anni e hanno condiviso molte intuizioni importanti su come funziona e cosa va storto nella malattia di Huntington.

La regione N-terminale

L'huntingtina è una grossa proteina, quindi è difficoltoso studiarla tutta insieme. Poco dopo la scoperta del gene nel 1993, è stato presto scoperto che il frammento più dannoso della proteina mutata si trova proprio vicino alla porzione iniziale. I ricercatori chiamano questo pezzettino dell'huntingtina, che contiene le glutammine in eccesso, 'regione N-terminale'.

A prescindere dalla regione critica che è mutata nella MH, questo frammento N-terminale della proteina huntingtina ha molte altre caratteristiche interessanti. I ricercatori lo hanno studiato per quasi 20 anni e tutt'ora scoprono numerose proprietà inaspettate di questo

piccolo pezzo di proteina - proprietà che hanno un grande impatto sulle cellule.

Lo smistamento bagagli nelle cellule.

Il laboratorio di Truant ha già scoperto che i primi diciassette mattoncini di amminoacidi dell'huntingtina sembrano essere particolarmente importanti. Si comportano un po' come una 'etichetta con l'indirizzo' per l'intera proteina.

A seconda di quello che sta accadendo ad una cellula, piccole 'etichette' chimiche possono essere attaccate o rimosse dai primi diciassette amminoacidi. Il sistema di trasporto delle cellule può quindi leggere queste etichette come un codice a barre. A seconda del tipo di etichette presenti, la proteina huntingtina può essere trasportata in punti diversi all'interno della cellula. Quindi, malgrado il fatto che questi diciassette amminoacidi siano solo una piccola porzione dell'intera huntingtina, essi possono avere un notevole impatto sulla localizzazione e sulla funzione della proteina.

L'aggiunta e la rimozione di queste piccole etichette è detta 'modificazione post-traduzionale'. La 'traduzione' è il processo di costruzione delle proteine usando le istruzioni del DNA contenuto nei nostri geni, quindi 'post-traduzionale' significa semplicemente 'dopo che la proteina è stata costruita'.

I numeri magici: tredici e sedici

> **«Specifiche etichette sul tredicesimo e sedicesimo amminoacido dell'huntingtina aiutano a determinare se finirà nel nucleo oppure no. »**

Comprendere le modificazioni post-traduzionali è molto importante nella MH, perchè sembrano influenzare quanto la proteina sarà dannosa. Per esempio, nel 2009, il gruppo di William Yang della UCLA ha scoperto che l'aggiunta di due di queste etichette impediva la manifestazione dei sintomi nei modelli murini di MH. Quelle etichette sono state attaccate al tredicesimo e sedicesimo mattoncino di amminoacido della proteina huntingtina.

Dal momento che quelle due etichette chimiche sembrano fondamentali per il grado di tossicità che assume l'huntingtina mutata, è importante studiarle più nel dettaglio.

Il gruppo di Truant è riuscito a capire gli effetti di quelle due etichette sulla localizzazione finale della proteina, e quanti danni determina una volta lì.

Che cosa hanno scoperto?

In una prima fase i ricercatori hanno studiato la proteina nelle cellule viventi, cresciute su una vetrino da laboratorio. Hanno alterato geneticamente le cellule in modo che producessero solo i primi diciassette amminoacidi dell'huntingtina, chiamandoli N17. Hanno legato il frammento di huntingtina N17 ad una proteina di medusa che emetteva una luce gialla. Ciò permette di osservare come si muove il frammento N17 all'interno delle cellule.

Il gruppo di Truant ha riscontrato che quando il piccolo frammento di huntingtina veniva marcato con le etichette sui punti critici, il tredicesimo e il sedicesimo amminoacido, era **molto più probabile** che finisse all'interno del nucleo delle cellule.

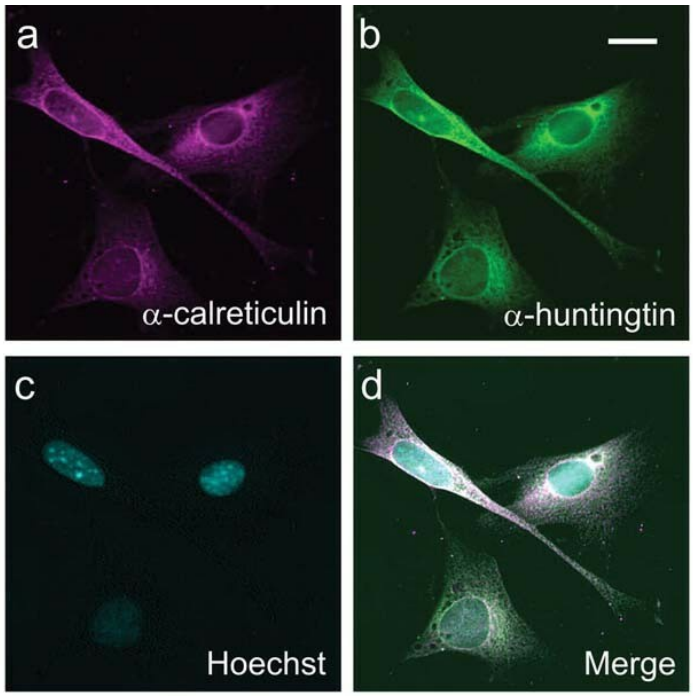
Il nucleo è una parte molto importante della cellula - è il punto in cui il DNA viene conservato, copiato e letto. Molti ricercatori hanno suggerito che l'huntingtina è maggiormente tossica per le cellule quando riesce a raggiungere il nucleo. Può però risultare dannosa anche quando si trova all'esterno del nucleo, è importante quindi scoprire dove sia più pericolosa.

Il gruppo si è spinto oltre dimostrando che l'huntingtina si trova in punti molto specifici all'interno del nucleo. Hanno inoltre sviluppato nuove tecniche per osservare solo le versioni etichettate della proteina, piuttosto che tutte quelle prive di etichetta che fluttuano in giro per la cellula. Questi strumenti saranno molto utili per futuri studi che analizzeranno il ruolo che hanno questi processi di etichettatura nella MH.

E per quanto riguarda i farmaci?

Questo lavoro mostra che specifiche etichette sul tredicesimo e sedicesimo amminoacido dell'huntingtina aiutano a determinare se questa andrà a finire o meno nel nucleo. Questo porta a pensare che i farmaci che alterano l'etichettatura di quegli amminoacidi potrebbero essere in grado di ridurre i danni alle cellule.

In che modo funzionerebbe un farmaco del genere? Ovvero, nel linguaggio dei cacciatori di farmaci, quale sarebbe il suo ‘bersaglio’?



In questa immagine al microscopio proveniente dal laboratorio di Truant, vengono usati colori diversi per mostrare diverse parti della cellula. Il nucleo viene evidenziato con un colorante detto ‘Hoechst’. L'huntingtina è stata resa verde fluorescente in modo da poterla

localizzare nella cellula.

Ebbene, le etichette chimiche vengono attaccate all'huntingtina da macchine proteiche chiamate ‘chinasi’. Vengono poi rimosse da altre macchine dette ‘fosfatasi’. Le chinasi sono un po’ come delle spillatrici, mentre le fosfatasi sono un po’ come delle levapunti.

Secondo lo studio di Truant, farmaci che riducono l'attività delle chinasi, cioè delle ‘spillatrici’, dovrebbero ridurre le etichette sull'huntngtina tenendola così fuori dal nucleo. Il passo successivo sarà quello di andare a vedere dove va a finire la proteina, e se questo l'abbia resa più o meno tossica.

Per sperimentare questa strategia, il gruppo di Truant ha usato molti farmaci diversi che sono noti avere le chinasi come bersaglio. Questi ‘inibitori delle chinasi’ possono aiutare i ricercatori a scoprire quale chinasi nello specifico sia quella che etichetta la loro proteina preferita. Bloccando una determinata chinasi e usando successivamente i nuovi strumenti che hanno progettato per cercare l'huntingtina marcata, i ricercatori possono scoprire quali chinasi svolgono il lavoro di etichettatura.

Dopo aver sperimentato farmaci che bloccano otto diverse chinasi, il gruppo di ricerca ha scoperto che una particolare chinasi, chiamata ‘caseinchinasi 2’ - o ‘CK2’- era particolarmente importante. Come previsto, farmaci che bloccavano CK2 facevano in modo che l'huntingtina venisse etichettata in misura molto minore nei punti cruciali. Hanno ottenuto l'effetto di tenere l'huntingtina al di fuori del nucleo, indirizzandola invece verso la porzione della cellula che fa da ‘fabbrica di proteine’, il reticolo endoplasmatico o ‘RE’. In questo processo il danno che la proteina causava alle cellule era maggiore.

Un momento, hanno reso la proteina ancora PIU’ tossica?!

Ovviamente, un farmaco che rende l'huntingtina *più * tossica è l'esatto opposto di ciò che vorremmo ottenere nelle persone. Non correte quindi in farmacia a chiedere una confezione di CK2-inibitore.

Se questo studio porterà a trattamenti per pazienti con malattia di Huntington, quello che vogliamo è un'huntingtina maggiormente etichettata, non meno. In questa prima fase invece, il gruppo di Truant cercava semplicemente di capire quale chinasi fosse il bersaglio più importante.

Peggiorando la situazione all'interno delle cellule tramite farmaci CK2- bloccanti, i ricercatori sono stati in grado di confermare che CK2 è importante nell'ambito del processo di etichettatura che ci interessa. Studi futuri possono essere indirizzati a capire come ottenere l'effetto inverso e rendere l'huntingtina meno tossica. Questo studio, condotto su cellule in laboratorio, è molto lontano dalla progettazione di farmaci che possano essere usati nei pazienti. E’ però un importante passo avanti, che ci aiuta a capire uno dei principali determinanti del danno cellulare nella malattia di Huntington, e apre una nuova strada ai

ricercatori per lavorare a futuri trattamenti.

Questo articolo è stato aggiornato il 27 Giugno per chiarire gli effetti dell'etichettatura e dei farmaci CK2-inibitori.

Tradotto da:

Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS

Jeff Carroll lavora attualmente nel laboratorio della Prof.ssa Marcy MacDonald all'Università di Harvard con il Dr. Randy Singh Atwal, l'autore principale di questo articolo. Il Dott. Carroll non è stato coinvolto nello studio riportato nell'articolo del dott. Atwal. Ray Truant, autore senior dell'articolo, è un consulente scientifico per HDBuzz a titolo gratuito. Ed Wild, che ha pubblicato questo articolo, non ha alcun legame professionale con nessuno degli autori dello studio. Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...

GLOSSARIO

Proteina huntingtina Proteina prodotta dal gene della MH.

HTT Una abbreviazione per il gene che causa la malattia di Huntington. Lo stesso gene é chiamato HD e IT-15

© HDBuzz 2011-2024. Il contenuto di HDBuzz è condivisivile sotto Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz non è una fonte di consigli medici. Ulteriori informazioni disponibili ahdbuzz.net
Creato al 07 gennaio 2024 — Scaricato da https://it.hdbuzz.net/035

Alcune parti di testo in questa pagina non sono ancora state tradotte. Sono mostrate in lingua originale. Stiamo lavorando per tradurre tutti i contenuti prima possibile.