

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

## Taglia - e - incolla il DNA: Riparare le mutazioni con 'l'editing genomico'



Gli scienziati modificano il DNA di un animale vivo. Potrebbe funzionare per le malattie genetiche dell'uomo?

Di Dr Jeff Carroll su 30 Agosto 2011

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

Articolo pubblicato per la prima volta 18 Luglio 2011

*E se potessimo fare l'editing sul DNA dei pazienti per rimuovere del tutto la mutazione della malattia di Huntington? Sembra fantascienza, ma nuove ricerche in un modello animale di emofilia suggeriscono che potrebbe funzionare – ed ora i ricercatori sulla MH ci stanno lavorando.*

### DNA, RNA e proteina

Tutti i casi di malattia di Huntington sono causati da una mutazione nel DNA. Il codice del DNA è composto da quattro 'lettere', che i ricercatori chiamano basi. Le quattro basi sono l'adenina, la citosina, la guanina e la timina - abbreviate in A, C, G e T.

Di solito, in prossimità della parte finale del gene huntingtina, si trova una sequenza di circa 17 basi C-A-G ripetute. Nelle persone con MH, la normale sequenza C-A-G è più lunga, a causa di una specie di balbuzie genetica. È questa 'espansione della ripetizione delle triplette' che causa la MH.

I geni sono il programma di tutto ciò che fa una cellula . Tutto è spiegato chiaramente nel DNA. Quando un gene è acceso, per prima cosa la cellula crea una 'copia di lavoro' del gene, copiando il DNA in una molecola messaggera fatta da un cugino chimico, l'RNA.

Queste molecole messaggere di RNA sono usate per dirigere la costruzione delle proteine dai blocchetti di aminoacidi. Nella malattia di Huntington, il danno è fatto da una proteina huntingtina mutante - non dal gene huntingtina (fatto di DNA), o dalla molecola messaggera di RNA.



L'editing genomico utilizza delle speciali forbici molecolari per tagliare il DNA nelle cellule in determinati punti. Poi, del nuovo DNA è inserito nelle parti tagliate.

### Silenziamento genico - colpire il messaggero

C'è molto entusiasmo riguardo al **silenziamento genico**. In questo approccio alla terapia, molecole appositamente costruite scovano il messaggio dell'RNA del gene HD e dicono alla cellula di liberarsene. Il gene stesso esiste ancora nel DNA in ogni cellula della persona, ma visto che il messaggio è distrutto, viene prodotta meno proteina huntingtina mutante.

Si stanno sperimentando parecchie diverse strategie per **silenziare l'RNA** dell'huntingtina, inclusi gli oligonucleotidi antisenso e l'interferenza con l'RNA. Potete leggere di più riguardo all'argomento nel nostro ABC sul Silenziamento Genico.

## La prossima frontiera - l'editing del genoma?

Il silenziamento genico è certamente uno dei più importanti approcci terapeutici per la malattia di Huntington. Ma se volessimo veramente andare oltre e rimuovere dal DNA dei pazienti la mutazione che causa la MH?

L'idea sembrava completamente impossibile fino a poco tempo fa. Le cellule hanno meccanismi che riparano il DNA quando è alterato, ed ogni cellula nel corpo possiede lo stesso DNA. Così l'idea è molto più radicale del silenziamento genico.

Recentemente, però, è stata sviluppata una tecnologia chiamata **editing genomico**. Questo approccio usa un apparato molecolare ad-hoc chiamato **nucleasi a dita di zinco** per aggiustare di fatto il DNA di una cellula.

Le nucleasi a dita di zinco sono molecole con due componenti speciali.

La punta delle dita di zinco può riconoscere ed attaccarsi a sequenze specifiche di DNA. Questo permette all'apparato di trovare un punto molto specifico nel codice del DNA. E questo punto esatto può essere specificato dal ricercatore quando progetta la molecola.

Una volta che le dita di zinco hanno portato l'apparato in uno specifico punto nel DNA, la seconda parte dell'apparato - la 'nucleasi' - si aziona. Questo piccolo apparato esegue tagli precisi in entrambi i filamenti del DNA.

Le cellule si sviluppano evitando rotture nel DNA, perché le rotture possono provocare mutazioni dannose. Così quando avviene una rottura, l'apparato di riparazione della cellula tenta di aggiustarla.

Questa è la parte veramente geniale. Se una piccola porzione di DNA ad-hoc è rifornita dell'apparato nucleasi a dita di zinco, l'apparato di riparazione della cellula può essere 'dirottato' per replicare il DNA normale accanto al taglio.

L'editing genomico permette ai ricercatori di considerare qualcosa che non è mai stato possibile - alterando realmente il DNA di una cellula, per farlo terminare con qualsiasi sequenza sia possibile progettare. In pratica, la nucleasi a dita di zinco fa un taglio nel DNA, ed una sequenza



I topi sono stati curati dall'emofilia con l'editing genomico nelle loro cellule del fegato per correggere il gene difettoso.



differente di DNA può poi essere incollata.

## Correzione dell'emofilia con l'editing genomico

L' editing genomico sembra molto positivo in tutto in un test di laboratorio, ma potremmo veramente usarlo per curare le malattie?

Un recente lavoro dal gruppo della Prof.ssa Katherine High dell'Università della Pennsylvania suggerisce che questo è possibile. La professoressa studia una malattia chiamata **Emofilia**, che riduce la capacità del sangue di coagulare. Questo è un problema serio perchè può portare a dannose ed incontrollabili emorragie.

L'Emofilia B nelle persone è causata da mutazioni nel gene F9. Il gene F9 è un componente critico del meccanismo di coagulazione del sangue. Mutazioni nel gene F9 sono diffuse lungo tutto il gene - persone diverse hanno mutazioni in punti differenti. Questa malattia è molto diversa dall'Huntington, dove ogni paziente ha una mutazione in un identico punto.

Il gruppo della Prof. High ha avuto un'idea veramente acuta per rimpiazzare i geni difettosi F9 usando il genome editing. Lavorando con una compagnia chiamata Sangamo BioSciences, hanno ideato un apparato nucleasi a dita di zinco per fare un taglio all'inizio del gene F9. Poi hanno aggiunto un modello di DNA che includeva una copia normale del gene F9. Quando il modello e l'apparato nucleasi a dita di zinco sono stati posizionati nelle cellule, alcune delle cellule si sono ritrovate con normali geni F9 nei loro DNA. In effetti, i ricercatori hanno incollato con precisione un nuovo gene F9 dove prima c'era la vecchia copia mutante.

Ma questo potrebbe mai funzionare nella complessa configurazione di un animale vivo? Molte proteine per la coagulazione sono prodotte nel fegato, così per i pazienti con Emofilia B la cosa importante da fare era riparare il gene F9 nel fegato.

Il gruppo della Prof.ssa High ha usato topi geneticamente modificati con un gene F9 umano modificato nel fegato. Hanno quindi iniettato in questi topi un virus che trasportava un cocktail di nucleasi a dita di zinco ed un modello di DNA che includeva una nuova copia sana del gene F9.

Per quanto possa sembrare incredibile, dopo aver fatto l'iniezione con questi virus, la proteina corrispondente al gene F9 sano è stata ritrovata nel sangue dei topi.

Ciò significa che i virus hanno funzionato: hanno inserito una nuova copia del gene F9 nel fegato dei topi e le cellule hanno iniziato sul serio ad utilizzarlo.

Ovviamente , il test più importante per una terapia è che se essa corregga i sintomi della malattia che si intendeva trattare. Topi e uomini con l'emofilia B hanno tempi di coagulazione molto lenti - cosa che può portare a seri problemi di emorragia.

Ma nei topi trattati con i virus che trasportano nucleasi a dita di zinco ed il gene F9 sano, i problemi di coagulazione col tempo sono stati quasi completamente corretti. Essenzialmente, i topi sono stati curati dall'emofilia attraverso l'editing genomico delle loro cellule del fegato per correggere il loro gene difettoso.

## Potrebbe tutto questo essere utile nella MH?

Non è sfuggito all'attenzione di nessuno che la tecnologia dell'editing genomico potrebbe essere molto preziosa per la malattia di Huntington.

Visto che la MH è sempre causata da un'espansione dello stesso tratto C-A-G nella stessa posizione genetica, è possibile immaginare di usare l'editing genomico per rimuovere alcune di queste sequenze CAG **in eccesso**. In effetti, questo potrebbe tagliare via la mutazione dal DNA delle cellule.

Ci sono un paio di problemi che dovranno essere superati prima che ciò diventi una realtà. Nei topi con emofilia un gene sano è stato aggiunto senza rimuovere quello difettoso. Questo non potrebbe funzionare nella MH perché è una proteina tossica, non una proteina mancante, a causare i problemi. Quindi, la tecnica avrà bisogno di essere modificata per tagliare via le ripetizioni CAG dannose, o invece bisognerà disattivare il gene mutante.

Inoltre, sarà più difficile adoperare il trattamento nucleasi a dita di zinco nelle cellule del cervello rispetto a quelle del fegato.

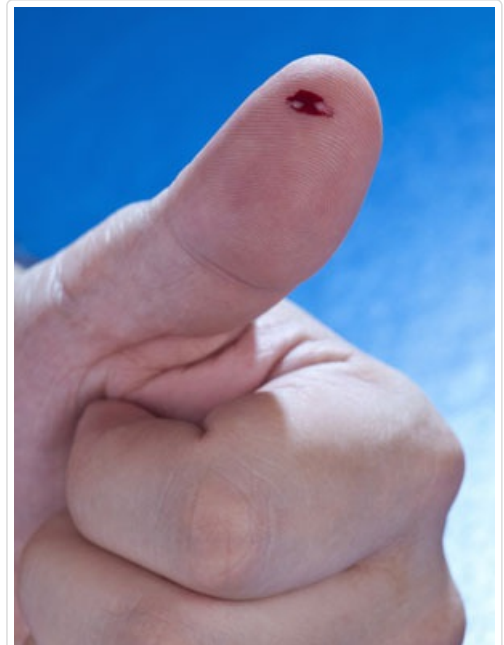
Con grande entusiasmo, ad ogni modo, la ricerca sull'editing genomico è già iniziata nella malattia di Huntington. CHDI, l'organizzazione di eccellenza nella ricerca per la MH in tutto il mondo, ha messo in piedi un programma per l'editing genomico nella MH.

In un post nel blog, il vice-presidente della CHDI Ignacio Munoz-Sanjuan ha detto, "dopo più di 2 anni di tentativi, Sangamo e CHDI sono ora partners. Non smettiamo mai di avere sogni che sembrano 'fantascienza' - nessuno sa quanto lontano scienza e tecnologia porteranno l'umanità."

Serviranno parecchi anni prima che l'editing genomico possa essere messo a punto per lavorare nel cervello dei pazienti con malattia di Huntington - ma questo risultato positivo rappresenta una nuova strada di ricerca con un grande potenziale.

Tradotto da:

Panel Traduttori Volontari AICH-Roma ONLUS



Le persone con emofilia hanno il sangue che non coagula bene. L'editing genomico ha ripristinato la normale coagulazione del sangue nei topi con la mutazione dell'emofilia.

---

*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.

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

**Genoma** Nome dato all' insieme dei geni che contengono le istruzioni complete per formare una persona o un altro organismo

**RNA** Sostanza chimica, simile al DNA, che produce molecole messaggere che le cellule usano come copie di lavoro dei geni quando sintetizzano proteine.

---

© 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 06 Luglio 2017 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/038>