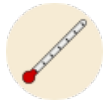


Novità dalla ricerca sulla Malattia di Huntington In un linguaggio semplice. Scritto da ricercatori. Per la comunità mondiale MH.

Un messaggio al contrario nascosto nel gene HD?



Slaccia la cerniera lampo dei tuoi geni! Un messaggio al contrario, nel 'DNA di backup' del gene HD...che significa?

Di Dr Ed Wild su 30 Agosto 2011

A cura di Dr Jeff Carroll; Tradotto da Dr. Paola Zinzi

Articolo pubblicato per la prima volta 19 Agosto 2011

La doppia elica del nostro DNA contiene una copia di backup di ogni gene. A volte il DNA di backup produce 'messaggi' nascosti che possono causare alterazioni nelle nostre cellule. I ricercatori hanno ora scoperto un messaggio nella copia di backup del gene della malattia di Huntington, che sembra essere in grado di influenzare la quantità di proteina huntingtina prodotta.

Slaccia la cerniera lampo dei tuoi geni!

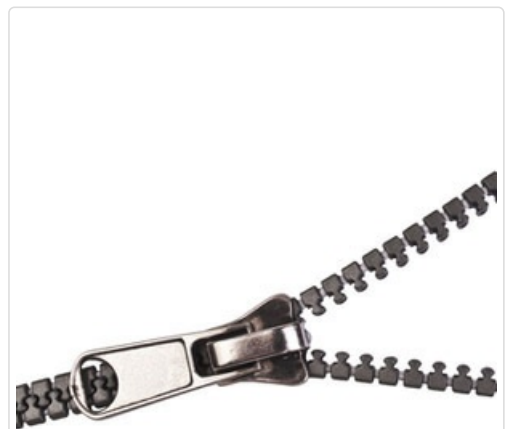
Potreste aver sentito il termine "doppia elica", usato per descrivere il DNA, di cui nostri geni sono composti. Ma esattamente che cosa significa?

Bene, ogni gene è un insieme di istruzioni su come costruire una proteina. Le istruzioni sono 'scritte' in una sequenza di 'lettere' che noi chiamiamo **basi**. Ogni base è una piccola sostanza chimica, e le basi sono raggruppate in lunghi filamenti. Le basi vengono abbreviate con A, C, G e T.

Un singolo filamento non ricorda molto una doppia elica - e questo perché il DNA che contiene le istruzioni per costruire le proteine è solo metà della storia. Alle basi del nostro DNA, per loro natura, piace appaiarsi come una coppia di ballerini- A fa coppia con T, e C fa coppia con G.

E 'questo appaiamento che conferisce al DNA la sua struttura a doppia elica. Ciascuna delle basi sul filamento "attivo" si appaia ad un partner, e tutti i partners si riuniscono per formare un altro filamento. I due filamenti si avvolgono a spirale come una scala a chiocciola - di qui, la doppia elica. Il nome scientifico per il filamento attivo è filamento **senso**, l'altro si chiama filamento **anti-senso**.

Il nostro DNA è organizzato così per due ragioni.



Ai due filamenti di DNA piace stare uniti l'uno all'altro ma possono essere slacciati come una cerniera lampo quando le cellule vogliono usare il DNA

In primo luogo, ciò rende più facile copiare il DNA, quando le cellule si vogliono dividere: tutto ciò che la cellula intera ha da fare è tirare giù la lampo del DNA di modo che i filamenti si separino a metà, poi lanciare delle basi ai due filamenti. Le basi si uniscono ai loro partners, lasciando due copie esatte dell'originale doppia elica!

La seconda ragione è che se il DNA viene danneggiato, il filamento anti-senso 'di ricambio' può essere usato come una copia di backup per dire all'apparato di riparazione del DNA cellulare come aggiustare il DNA senso.

Messaggi anti-senso

Il filamento anti-senso ha ovviamente le sue funzioni. Ma fino a poco tempo fa si riteneva che tutto il lavoro importante del DNA fosse svolto dal filamento senso. Tutto ciò è cambiato qualche anno fa quando i ricercatori hanno compreso che alcuni geni hanno un DNA utile nascosto nei loro filamenti anti-senso.

Questo è possibile perché i due filamenti del nostro DNA sono chimicamente molto simili. La differenza principale è che l'apparato che legge il DNA può farlo solo in una direzione lungo ogni filamento, come auto che viaggiano in direzioni opposte lungo le due corsie di una strada. I filamenti senso e anti-senso si leggono in direzioni differenti.

Che cosa si intende per 'DNA utile'? Bene, quando una cellula legge un gene, la prima cosa prodotta è una copia a singolo filamento del gene. Questa copia del gene è fatta da sostanze chimiche chiamate RNA, che sono molto simili a quelle nel DNA originale. La copia RNA è utilizzata dall'apparato di costruzione delle proteine della cellula. Utilizzare queste copie dei geni, piuttosto che sempre il gene originale, significa proteggere l'importantissima DNA dall'usura.

Storicamente, i ricercatori pensavano che l'RNA nelle cellule fosse principalmente queste copie dei geni, o 'messaggi' come erano chiamate. Ma negli ultimi anni abbiamo appreso che le cellule sono piene di tutti i diversi tipi di RNA - non solo le copie dei geni che stanno per essere trasformati in proteine, ma una gamma sorprendente di RNA di diverse misure e modelli, con funzioni che noi non comprendiamo fino in fondo. Alcuni di questi RNA nella cellula sono effettivamente costituiti da filamenti anti-senso, piuttosto che da quelli senso. In alcune malattie genetiche, una molecola messaggio anti-senso è una causa di danno.

Un messaggio anti-senso nel gene HD

Il Professor Russell Margolis è un ricercatore che si occupa di malattia di Huntington alla Johns Hopkins University, studioso dei messaggi anti-senso, che quindi ha deciso di osservare il filamento anti-senso del gene che causa la MH. Il gene, chiamato HTT, è una ricetta di istruzioni per la proteina huntingtina. Nelle persone con MH, o in coloro che si ammaleranno, una stringa all'inizio del gene ha un numero maggiore del solito di ripetizioni della tripletta CAG.



Pochi anni fa i ricercatori hanno compreso che alcuni geni possiedono del DNA funzionale nascosto nei loro

Scoprire la sequenza anti-senso per il gene HTT è abbastanza facile, perché già conosciamo la sequenza del filamento senso, e sappiamo che le basi del DNA si appaiano solo in modalità specifiche. Per esempio, dove il filamento senso legge C-A-G-C-A-G-C-A-G e così via, leggendo a ritroso e scambiando le basi accoppiate opposte, il filamento anti-senso deve leggere C-T-G-C-T-G-C-T-G. filamenti anti-senso.



Utilizzando tessuto cerebrale donato da pazienti con malattia di Huntington, Margolis ha esaminato la presenza o meno di un messaggio anti-senso dal gene HTT. Ha scoperto che era presente- e lo ha riscontrato anche in cervelli donati da persone che non avevano la MH.

Margolis ha chiamato **HTTAS** il messaggio anti-senso HTT - abbreviazione per huntingtina anti-senso.

Consultando le banche dati informatiche di tutte le proteine note, Margolis ha scoperto che HTTAS non era la ricetta di istruzioni per alcuna proteina nota. Anche se non possiamo esserne sicuri, ciò significa probabilmente che il messaggio HTTAS si trova nelle cellule, ma non va oltre causando la costruzione di una proteina da parte della cellula. Ma come ora sappiamo, a volte messaggi anti-senso possono fare delle cose per conto proprio. Così Margolis si è riproposto di scoprire cosa, semmai, la molecola messaggio HTTAS fa nelle cellule.

Cosa fa il messaggio?

Sorprendentemente, nonostante il messaggio HTTAS sia stato riscontrato in tutti i cervelli, i livelli erano più bassi nei cervelli con MH, il che suggerisce che qualcosa dei cervelli con MH riduca la quantità di messaggio HTTAS. E più lunga era la ripetizione CAG, minor quantità di messaggio anti-senso c'era.

Che dire del contrario? Può la molecola di messaggio anti-senso influenzare la lettura in avanti del gene HTT? Sembra di sì. Lavorando sulle cellule in laboratorio, l'equipe di Margolis ha utilizzato un interruttore chimico per impedire alle cellule di produrre il messaggio HTTAS. Queste cellule hanno prodotto una **quantità maggiore** di huntingtina messaggio per lettura in avanti.

Che tutto ciò sembrava avere un senso - in cellule con una ripetizione CAG espansa, c'era meno HTTAS (messaggio anti-senso). Dal momento che HTTAS ha l'effetto di abbassamento dei livelli di HTT, la riduzione di HTTAS aumenta i livelli di HTT.

I bastoni tra le ruote

Questa spiegazione funziona in sé, ma se fosse vero ci aspetteremmo che il cervello delle persone con MH avesse complessivamente una maggior quantità di messaggio HTT. Ma non è questo ciò che rileviamo - tutti i cervelli hanno più o meno la stessa quantità di messaggio HTT, indipendentemente dal fatto che i loro proprietari avessero o meno la MH.

Chiaramente - come spesso accade - qualcosa di diverso da quanto osservato in laboratorio accade nei cervelli dei pazienti.

Attraverso più esperimenti che studiavano le cellule con diversa lunghezza delle ripetizione CAG, Margolis ha potuto dimostrare che, così come c'era un effetto di HTTAS sui livelli di HTT, il gene HTT aveva degli effetti anche su se stesso - e quegli effetti erano esattamente l'opposto degli effetti di HTTAS.

Quindi, in un individuo con CAG espanso nel gene HTT, c'è meno messaggio HTTAS, in modo da aumentare i livelli del messaggio HTT. Ma allo stesso tempo, il gene espanso HTT agisce in modo da diminuire i livelli del proprio messaggio.

Nel complesso i due effetti si annullano a vicenda, e ai livelli del messaggio HTT capita lo stesso!

Può il messaggio anti-senso essere comunque utile?

Sembra un modo complicato per tornare al punto di partenza. Queste scoperte ci hanno detto qualcosa che potrebbe tornare utile?

Anche se Margolis ha dimostrato che i due effetti normalmente si annullano a vicenda, è ancora teoricamente possibile che possano essere manipolati separatamente, per produrre dei benefici.

Poiché il messaggio HTTAS abbassa i livelli di messaggio HTT, aumentare artificialmente i livelli HTTAS potrebbe ridurre la produzione di proteina huntingtina dannosa. Ciò potrebbe provocare effetti benefici simili a quanto osservato con trattamenti di 'silenzamento genico' in modelli animali di malattia di Huntington.

Quello che questo lavoro aggiunge è un altro possibile obiettivo: possiamo aggiungere 'l'aumento di messaggio antisenso dell'huntingtina' al nostro elenco di strategie possibili per migliorare la salute delle cellule nella malattia di Huntington.

Questo lavoro è in una fase così preliminare che è improbabile che possa portare a dei trattamenti in tempi rapidi. Prima saranno certamente sperimentati in pazienti umani approcci più diretti di silenzamento genico, di cui abbiamo scritto in precedenza.

Ma quando si tratta di sviluppare trattamenti per la MH, ogni obiettivo è utile, e ora c'è un nuovo potenziale obiettivo: un messaggio nascosto, scritto al contrario nel nostro DNA.



I filamenti 'senso' e 'anti-senso' del DNA vengono letti dalla cellula in direzioni opposte. Il filamento 'senso' contiene la maggior parte delle istruzioni per costruire le proteine.

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.

Anti-senso La metà del DNA a doppia elica che è utilizzato prevalentemente come backup, ma a volte produce molecole messaggere

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

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

© 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 02 Luglio 2017 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/042>