

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

## Farmaci per il ripiegamento delle proteine aiutano i topi MH... per un po'



Un farmaco attivante un meccanismo di difesa cellulare rallenta la MH nei topi - ma perchè il beneficio non è durato

Di Dr Ed Wild su 20 Ottobre 2012

A cura di Dr Jeff Carroll; Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS  
Articolo pubblicato per la prima volta 23 Agosto 2011

---

*La risposta allo shock termico è una strategia difensiva che aiuta le proteine a mantenere la corretta conformazione in momenti di stress. Dei ricercatori inglesi hanno dimostrato che l'attivazione della risposta allo shock termico fa bene ai topi MH - ma il beneficio non durava perchè veniva indebolito dagli altri effetti della mutazione della MH. Adesso stanno lavorando per trovare un modo per rendere l'effetto duraturo.*

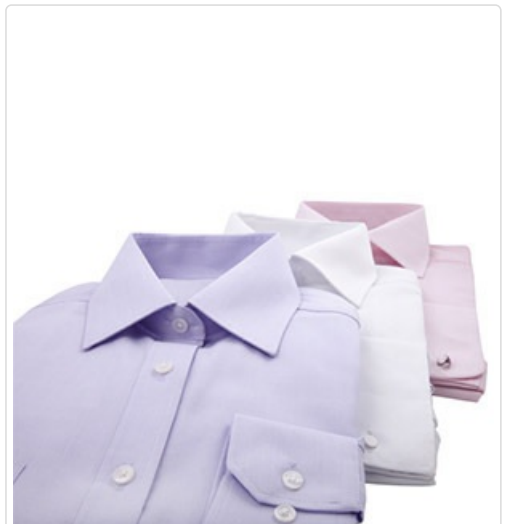
### Ripiegamento proteico e chaperoni

Immaginate di avere cento camicie che volete ripiegare per bene. Se le lanciate tutte in aria, potete tranquillamente scommettere che nessuna delle camicie finirà col diventare come volevate. Ma se ripiegate una camicia voi stessi e la riponete in un cassetto, resterà perfettamente ripiegata.

Il ripiegamento è la stessa cosa per le proteine - le macchine molecolari che eseguono compiti specializzati nelle cellule. Quando viene prodotta una proteina, questa è come una collana di perline. E' solo quando quella collana si compatta e si ripiega assumendo una forma precisa che la proteina inizia ad essere utile.

Per una proteina, la forma è tutto. E' la forma di una proteina che determina cosa può e non può fare. Anche piccole alterazioni nella conformazione di una proteina possono impedirle di portare a termine i compiti cui è destinata.

Come quelle camicie però, le proteine non assumono automaticamente la forma corretta. Le cellule hanno una rete di apparati chiamate **proteine chaperoni** il cui compito è quello di assicurarsi che le proteine si ripieghino nella forma corretta. I chaperoni possono anche ri-ripiegare nuovamente alla perfezione proteine che sono state scombinare per una qualunque ragione.



Le camicie non si ripiegano da sole, e nemmeno le proteine. I chaperoni aiutano le proteine nelle nostre cellule a mantenere la forma corretta.

Un po' come una mamma robot che si aggira nella vostra stanza da letto, ripiegando alla perfezione tutte le vostre camicie.

## Il ripiegamento nella malattia di Huntington

Una delle cose che colpiscono quando guardate al microscopio un cervello affetto da malattia di Huntington sono degli ammassi di proteine chiamati aggregati. Tali ammassi sono costituiti da diverse proteine, inclusa la proteina huntingtina mutata che causa la malattia. Gli aggregati forniscono una prova del fatto che esiste un grave problema di ripiegamento proteico nella MH.

Il problema del ripiegamento proteico nella MH non è tuttavia limitato all'huntingtina mutata. L'huntingtina mutata determina un caos diffuso, interferendo con il ripiegamento di altre proteine e inibendo inoltre i chaperoni il cui compito è quello di proteggere le proteine.

Di conseguenza, le cellule con la mutazione della malattia di Huntington finiscono per avere estesi problemi di ripiegamento proteico che le rendono meno sane.

## Rinforzare l'esercito di chaperones

Naturalmente, i ricercatori che si occupano di malattia di Huntington si sono chiesti se fosse possibile rinforzare l'esercito di chaperoni che protegge le proteine da problemi di ripiegamento.

Uno studio su cellule coltivate in laboratorio, e nei moscerini della frutta, fa pensare che è possibile. Manipolazioni genetiche ed esperimenti con farmaci che attivano i chaperoni hanno tutti dimostrato di migliorare lo stato di salute delle cellule in questi sistemi modello.

Il passo successivo è provare a incrementare l'attività dei chaperoni in un mammifero, che ha un cervello più complesso. Questo è ciò che ha fatto la Prof.ssa Gill Bates e il suo team al King's College di Londra, e i risultati sono appena stati pubblicati sul Journal of Clinical Investigation.

## La risposta allo shock termico

Piuttosto che puntare su un solo chaperone, il gruppo di Bates ha capito che, dal momento che la malattia di Huntington causa diffusi problemi di ripiegamento, un approccio che attiva più chaperoni potrebbe essere efficace.

Infatti, le nostre cellule sono dotate di una speciale 'modalità di difesa' che possono attivare quando sono sotto minaccia.

E' chiamata **risposta allo shock termico** perchè è stata scoperta per la prima volta in cellule esposte ad eccessivo calore . Ma stress o pericoli di qualunque tipo possono attivare la risposta allo shock termico. Quando questa viene attivata, vengono accesi dei geni che dicono alla cellula di produrre in maggiore quantità vari chaperoni, che aiutano a stabilizzare e riparare le proteine.

Il regolatore principale della risposta allo shock termico si chiama **HSF1**. HSF1 è un **fattore di trascrizione** - ovvero una proteina che controlla il livello di attivazione di specifici geni. Un gene è un insieme di istruzioni per fabbricare una proteina, e quando un gene è maggiormente



Anche se non è durato, questo primo successo rappresenta un piede sulla soglia di una porta che ancora non era stata mai aperta prima



attivato, la cellula produce quella proteina in maggiore quantità.

## Ha funzionato...all'inizio

Il gruppo di Bates ha usato un farmaco chiamato HSP990 per innescare HSF1 e attivare la risposta allo shock termico in modelli murini della MH.

Inizialmente i risultati erano piuttosto incoraggianti. Il controllo dei movimenti nei topi MH peggiora gradualmente, se confrontati con i topi che non hanno un gene HD anomalo. Dopo quattro settimane di trattamento, i topi MH trattati stavano comunque peggio dei topi sani, ma si muovevano meglio dei topi MH che non avevano ricevuto il farmaco.

Anche la misurazione dei livelli della proteina huntingtina mutata e dei chaperoni nel cervello dei topi trattati ha evidenziato tutti gli aspetti positivi - i chaperoni erano stati attivati e nelle cellule era accumulata meno huntingtina mutata .

Successivamente però gli effetti del farmaco sembravano diminuire, anche se i topi continuavano a prenderlo. In otto settimane di trattamento, i topi trattati non miglioravano più rispetto a quelli non trattati. Il livello di proteina mutata era inoltre aumentato di nuovo.

## Perchè il farmaco ha smesso di funzionare?

Scoprire che i benefici del farmaco scomparivano è stata ovviamente una delusione - ma il fatto che in un primo momento il farmaco aveva rallentato la progressione dei sintomi era senza dubbio meglio di niente.

La scienza non si arrende - ogni contrattempo o risultato inaspettato rivela nuove informazioni che i ricercatori possono utilizzare per imparare di più e sviluppare nuovi approcci.

Il gruppo di Bates ha quindi iniziato a cercare di capire perchè il farmaco aveva smesso di funzionare. Quello che hanno scoperto ci ha dato nuove idee su come la malattia di Huntington causa danni all'interno delle cellule.

I ricercatori hanno esaminato con molta attenzione la relazione tra il farmaco (HSP990), il principale regolatore della risposta allo shock termico (HSF1), i livelli delle proteine chaperoni, e il DNA all'interno delle cellule.

Hanno scoperto che nelle cellule con la mutazione della MH, si erano verificate alterazioni chimiche che rendevano più difficile per HSP1 attaccarsi al DNA, per attivare la risposta allo shock termico.

In altre parole, la mutazione della MH non solo causa problemi alle proteine chaperoni e al ripiegamento proteico - ma rende pure le cellule meno capaci di attivare le loro difese d'emergenza. Questo spiega perchè il farmaco - che provava ad attivare la risposta allo shock termico - diventava gradualmente meno capace di aiutare i topi.



La risposta allo shock termico è un meccanismo che aiuta le cellule a difendersi dai danni indotti da stress come tossine e calore.

## E dopo?

Bates descrive gli incoraggianti risultati iniziali dati dal farmaco aumenta-chaperoni come 'una importante dimostrazione del principio' che attivare la risposta allo shock termico potrebbe essere vantaggioso nella MH - e noi tendiamo ad essere d'accordo. Anche se non è durato, il successo iniziale rappresenta un piede sulla soglia di una porta che non era stata mai aperta prima.

Una conclusione che è stata tratta da questo studio è che gli effetti della mutazione della malattia di Huntington sono così diffusi che se il trattamento viene somministrato troppo tardi, possono esserci già troppi danni in atto per cui un singolo farmaco possa essere utile.

Probabilmente non abbiamo sufficienti informazioni per trarre queste conclusioni - anche se la maggior parte dei ricercatori concorderebbe sul fatto che trattamenti precoci sarebbero probabilmente migliori, quando si avranno farmaci che funzionano.

Fino ad allora, diversi gruppi di ricercatori stanno collaborando per svelare i modi in cui la mutazione MH causa problemi con il ripiegamento proteico e i chaperoni - e stanno sviluppando e sperimentando farmaci migliori per aiutare le cellule a mantenersi sane più a lungo.

Tradotto da:

Nini

Panel Traduttori Volontari AICH-Roma ONLUS

---

*Il Dr. Wild ha collaborato con la Prof.ssa Bates a progetti di ricerca sulla malattia di Huntington. Non ha avuto alcun coinvolgimento nella ricerca qui descritta, e la Bates non è stata coinvolta nella stesura di questo articolo. Il Dr. Carroll, che ha pubblicato l'articolo, non ha alcuna relazione con gli autori della ricerca. Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...*

---

## Glossario

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

---

© HDBuzz 2011-2018. 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 22 Gennaio 2018 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/043>