

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

## Gli inibitori delle HDAC e un possibile "biomarcatore del sangue"



Spiegati gli inibitori HDAC, più come una nuova ricerca su HDAC potrebbe aiutarci a trovare dei biomarcatori

Di Dr Ed Wild su 17 Ottobre 2011

A cura di Dr Jeff Carroll; Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS  
Articolo pubblicato per la prima volta 14 Ottobre 2011

---

*Uno dei modi in cui il gene della malattia di Huntington provoca danni è interferendo con il controllo di molti altri geni. Gli inibitori delle HDAC sono farmaci che hanno lo scopo di apportare una correzione a questo e i ricercatori sono all'opera per testarli in studi clinici sugli esseri umani. Intanto, il mondo delle HDAC ha prodotto una traccia interessante nella ricerca di marcatori biologici che ci aiutino a testare i farmaci.*

### Il libro di ricette

Un gene è una ricetta, spiegata dettagliatamente nel DNA, che dice alle nostre cellule come costruire una determinata proteina. Le proteine sono le strutture molecolari che compiono la maggior parte del duro lavoro all'interno delle cellule.

Il gene MH è uno delle migliaia di geni che ciascuna delle nostre cellule possiede. E' un buon esempio di come un piccolo cambiamento in un gene possa causare grandi cambiamenti all'interno del corpo. Nel caso della MH, un piccolo errore nel gene - come una parola scritta male in una ricetta - causa la produzione della proteina huntingtina mutante, alla base di tutti i problemi e sintomi della malattia di Huntington.

### Come sono controllati i geni

Ma cucinare non significa solo seguire una singola ricetta. In primo luogo, è importante scegliere quale ricetta del libro seguire, poi è necessario scegliere le dosi di ogni ricetta. Se abbiamo organizzato una cena, sarebbe piuttosto strano cucinare venti tipi diversi di zuppa e nient'altro, oppure preparare un pasto per due persone quando aspettiamo un centinaio di ospiti.

Allo stesso modo è importante che le nostre cellule scelgano le giuste ricette - i geni, e seguano ogni ricetta il giusto numero di volte, per essere certi che venga prodotta la giusta quantità di ogni proteina. E' anche importante che le cellule si adattino, perché situazioni diverse richiedono



Gli istoni sono come una serratura che protegge le "ricette segrete" nel nostro DNA. Come una chiave, gli enzimi HDAC aprono la serratura, lasciando esposto il DNA.

diverse quantità di ciascuna proteina.

Il primo passo nella lettura di un gene è la creazione di una copia di lavoro da una sostanza chimica simile al DNA chiamata RNA. Questo processo è chiamato trascrizione. Il controllo dei livelli di attivazione di geni differenti è chiamato regolazione trascrizionale. Quando qualcosa va storto, si chiama **disregolazione trascrizionale**.

## Fattori di trascrizione e istoni

Le cellule dispongono di complessi macchinari per il controllo dei livelli di attivazione dei geni che permettono loro di reagire in situazioni diverse. Le proteine chiamate fattori di trascrizione sono importanti. Quando arriva il momento giusto, si incollano in punti specifici nel nostro DNA, come si potrebbe mettere un segnalibro in un ricettario. La cellula poi individua il segnalibro e inizia la lettura del gene. Altri fattori trascrizionali intimano alle cellule di non leggere un gene particolare, mentre altri controllano allo stesso tempo diversi geni collegati.

Se avessimo un libro di ricette segrete, vorremmo tenerlo al sicuro, magari mettendolo sotto chiave oppure in cassaforte. Le cellule sono altrettanto protettive, e avvolgono il loro DNA in proteine chiamate **istoni**. Prima che un gene possa essere letto, il DNA deve essere liberato dagli istoni.

## Problemi di regolazione dei geni nella MH

Adesso immaginiamo di star cucinando un piatto da una ricetta, ma qualcuno che avrebbe dovuto esserci di aiuto, continua a dirci di fare due volte la stessa cosa o a spostare il nostro segnalibro in modo da farci seguire la ricetta sbagliata. Ci sono buone possibilità che alla fine risulti un disastro.

In un certo senso, questo è ciò che accade nella malattia di Huntington.

La proteina mutante huntingtina si comporta proprio come quell'assistente inutile. Sappiamo che uno dei principali modi in cui la huntingtina mutante causa dei danni è scombinando i livelli di attivazione di altri geni.

In parte, l'huntingtina mutante causa problemi in maniera diretta, legandosi al DNA come un fattore di trascrizione. E in parte, lo fa in maniera indiretta, scombinando altri fattori di trascrizione.

Il risultato finale è stato riscontrato molte volte nella malattia di Huntington - caos diffuso nel controllo dell'attivazione dei geni. E dal momento che ogni gene è importante a suo modo, si può vedere come questi effetti di proteine mutanti possano diffondersi molto e fare danni alle cellule.



Uno sforzo enorme è attualmente in corso per sviluppare e testare farmaci che inibiranno in modo sicuro gli enzimi HDAC



## Inibitori delle HDAC, esposizione del DNA

Come abbiamo visto, gli istoni sono importanti per controllare quali parti del DNA sono protette e

quali sono esposte.

Gli istoni stessi sono controllati da un processo chimico di scambio. Una etichetta chiamata "acetile" si attacca all'istone o da esso viene rimossa.

Quando un istone ha un acetile attaccato, questo mantiene il DNA protetto. Quando l'acetile viene rimosso, il DNA è più esposto.

Gli apparati proteici che rimuovono le etichette di acetile sono chiamate - preparatevi - **enzimi dell'istone deacetilasi**. Per ovvie ragioni se ne parla utilizzando l'acronimo **HDACs**, pronunciato "H-dacks".

Dal momento che gli HDACs rimuovono l'acetile dagli istoni, il loro effetto complessivo è di lasciare degli spazi di DNA esposti e potenzialmente vulnerabili al caos causato dalla proteina mutante huntingtina.

## Inibitori HDAC: proteggere il DNA

I ricercatori che stanno lavorando su trattamenti per la malattia di Huntington si sono chiesti se fosse possibile prevenire o ripristinare alla normalità parte del caos dell'attivazione del gene causato dalla proteina huntingtina mutante .

Gli HDACs sono particolarmente interessanti, poiché un farmaco che riduce l'attività dell' HDAC dovrebbe proteggere il DNA da una parte del caos. Questi farmaci sono chiamati inibitori HDAC. I problemi di regolazione dei geni contribuiscono allo sviluppo di alcuni tipi di tumori; infatti due inibitori HDAC sono già stati approvati nel trattamento di certi tipi di tumori del sangue e molti altri sono in fase di studio.

## Inibitori HDAC nei topi

Molti dei ricercatori che si occupano di MH vedono gli inibitori HDAC tra i candidati più probabili che potranno condurre a trattamenti efficaci sui pazienti.

Sulla base del lavoro che già altri avevano condotto sul lievito e sui moscerini della frutta, nel 2006 un team di ricercatori capitanato dalla Prof.ssa Gill Bates, del King's College di Londra, ha pubblicato uno studio fondamentale su un inibitore HDAC chiamato SAHA. Un topo MH a cui veniva messo il SAHA nel cibo, nelle prove di movimento reagiva molto meglio del solito.

Comunque, il topo trattato con SAHA aveva perso più peso del dovuto - allarmando su effetti collaterali tossici nel caso il farmaco venisse usato negli esseri umani.

Effetti collaterali dannosi potrebbero non essere un fattore cruciale in malattie come il cancro, dove di solito il trattamento avviene in brevi somministrazioni. Ma nella MH la preoccupazione



Finora, HDAC-4 è il farmaco più promettente tra le HDAC, quando si tratta di produrre benefici con minori effetti collaterali.

sarebbe maggiore, poiché l'intenzione sarebbe quella di trattare le persone con il gene MH espanso prima della comparsa di qualsiasi sintomo - e il trattamento potrebbe perdurare per anni o decenni.

## Migliorare i farmaci.

Ci sono diverse proteine istone, e molti diversi enzimi HDAC che si comportano in modo diverso e che proteggono o espongono parti del DNA in differenti circostanze. SAHA è un inibitore generale sulla scala degli enzimi HDAC. Ma il lavoro successivo del gruppo di Bates e di altri, ha mostrato che un HDAC in particolare -l'HDAC-4 -suscitava interesse. Disattivando geneticamente l'HDAC-4 , si producevano i benefici del trattamento SAHA, senza la perdita di peso.

Un enorme sforzo è in corso per sviluppare e testare farmaci che inibiranno l' HDAC-4 in maniera sicura e senza interferire con gli altri enzimi HDAC. C'è speranza che ciò condurrà a farmaci che rallentino la progressione della MH riducendo al minimo i rischi di effetti nocivi.

## H4. Che cosa c'è quindi di nuovo negli HDACs?

Come richiesto da parte dei lettori di HDBuzz di un articolo sull' HDAC, la nostra attenzione si è spostata dagli HDACs agli inibitori HDAC da un recente articolo apparso nel giornale PNAS scritto dal Dr Clemens Scherzer della Medical School di Harvard, nel Massachusetts.

Il team di Scherzer ha iniziato a cercare **biomarcatori** della malattia di Huntington. Un biomarcatore è un test che può essere utilizzato per misurare o predire la progressione di una malattia. Abbiamo bisogno di buoni biomarcatori di modo da poter testare i farmaci più velocemente.

Scherzer ha utilizzato alcune alte tecnologie chiamate **analisi di espressione** per analizzare tutti i diversi messaggi molecolari dell'RNA nel sangue dei pazienti MH. La quantità di ciascun RNA è la misura di quanto è attivo un particolare gene. Uno dei più comuni tipi di RNA corrisponde a un gene chiamato **H2AFY**, che è la ricetta per una proteina istone chiamata **macroH2A1**.

Questa è stata una grande sorpresa, poiché se le cellule del paziente MH stanno producendo troppi istoni, questo potrebbe essere coinvolto nel controllo dell'attivazione del gene.

Il team di Scherzer ha verificato i risultati in molti diversi modi, nel sangue e nel cervello di esseri umani e di molti topi, e tutte le volte in cui osservavano, trovavano evidenze di più geni o più istoni di quanto ci si sarebbe aspettato.

Quando ai topi con MH fu somministrato il farmaco inibitore HDAC **fenilbutirato**, i livelli delle proteine istone caddero vertiginosamente. E quando fu misurato nei campioni di sangue, di uno studio clinico sul fenilbutirato nei pazienti MH che era stato condotto alcuni anni prima, i livelli del



Farmaci e biomarcatori - test che misurano la progressione della

messaggio H2AFY erano più bassi quando i pazienti che avevano assunto il farmaco.

malattia - sono entrambi difficili da trovare. Studi attentamente progettati possono aiutarci a trovarli entrambi.

## Quindi, l'H2AFY è un biomarcatore?

Alcune nuove fonti hanno riportato che il messaggio molecolare H2AFY è un biomarcatore per la MH, un test sul sangue che ci permetterebbe di condurre trials clinici nella MH.

Sfortunatamente non è così semplice - come d'altronde sottolinea anche il team di Scherzer nell'articolo. Trovare biomarcatori è quasi tanto difficile come trovare trattamenti, ed ogni possibile biomarcatore deve essere testato in molti modi diversi. Il più importante test per un biomarcatore è verificare se può predire se un farmaco funzionerà. Dal momento che nessun farmaco ha finora funzionato, ciò è un po' il paradosso del "Comma 22". Significa che dobbiamo progettare studi con accuratezza, sviluppare e testare i nostri farmaci e i biomarcatori allo stesso tempo.

Perché il test sia un biomarcatore utile, dobbiamo capire esattamente che cosa significa. In questo momento abbiamo solo una minima idea del perché c'è molto di più di quello che ci aspettiamo del messaggio del gene H2AFY, e la proteina istone di cui il gene è la ricetta. E ancor meno sappiamo di come questi cambiamenti siano legati a ciò che noi già sappiamo a proposito dei danni causati dalla MH.

## Avanti!

Questi sono i tipi di argomenti che gli scienziati amano trattare. Il caos dell'attivazione del gene - la maniera principale in cui la mutazione della malattia di Huntington causa danno. Gli istoni proteggendo il DNA, gli enzimi HDAC esponendolo e gli inibitori HDAC che lo nascondono ancora. La sfida è sviluppare inibitori HDAC-4 che siano sicuri. E ora un nuovo mistero - il messaggio del gene H2AFY, legato sia agli istoni sia agli inibitori HDAC, che potrebbe aiutarci a trovare biomarcatori utili.

Con molti gruppi di ricerca da tutto il mondo che affrontano il problema da differenti angolazioni, questo senza dubbio non sarà l'ultimo articolo che leggerete sull'inibizione HDAC.

Tradotto da:

Giulia D'Ambrosio-Panel Traduttori Volontari AICH-Roma ONLUS

---

*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.

**HDAC** Gli Istoni deacetilasi (HDACs) sono macchine che rimuovono i gruppi acetili dagli istoni, facendo in modo che rilascino il DNA a cui sono attaccati

**RNA** Sostanza chimica, simile al DNA, che produce molecole messaggere che le cellule

usano come copie di lavoro dei geni quando sintetizzano proteine.

---

© HDBuzz 2011-2018. 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 16 Gennaio 2018 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/054>