

Un nuovo anticorpo svela parti pericolose delle proteina huntingtina

Un nuovo anticorpo permette di identificare i neuroni che moriranno dopo aver prodotto l'huntingtina mutata



Di Dr Jeff Carroll

22 febbraio 2012

A cura di Professor Ed Wild

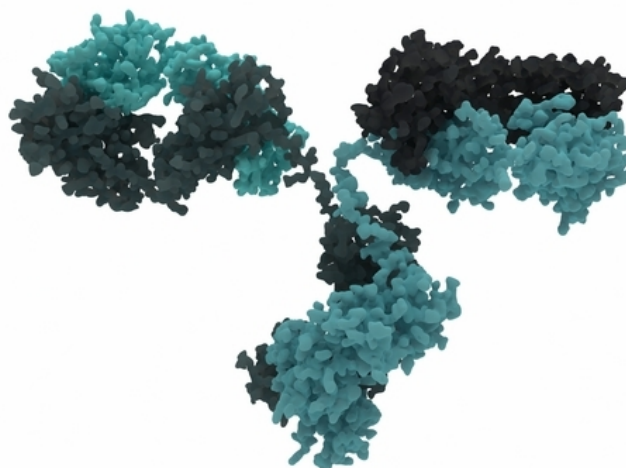
Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS

Articolo pubblicato per la prima volta 17 novembre 2011

Gli anticorpi, prodotti dal sistema immunitario del nostro corpo per combattere le infezioni, possono anche essere usati dagli scienziati per studiare le proteine. Un nuovo anticorpo ha fornito nuove conoscenze sulle cause che portano i neuroni alla morte nella malattia di Huntington.

Dalle mutazioni alla malattia

La malattia di Huntington è causata da una mutazione - un balbettio genetico - nel gene della huntingtina. La mutazione consiste in una ripetizione di una sequenza di tre singole lettere nel codice genetico. Nelle copie normali del gene dell'Huntington ci sono circa 17 sequenze C-A-G all'interno di una riga. Nelle persone malate ci sono 36 o più copie della sequenza C-A-G.



La struttura di un anticorpo

Il gene della huntingtina non causa direttamente la malattia. Il danno avviene solo quando le cellule del vostro corpo leggono il gene e producono la proteina huntingtina. Per comprendere la MH dobbiamo quindi capire tutto quel che possiamo a proposito della proteina huntingtina.

Le proteine sono molecole grandi e complicate. Queste iniziano come catene di mattoni come dei fili di collane di perle. I mattoni sono chiamati aminoacidi e ce ne sono 21 tipi differenti tra cui poter scegliere.

L'aumento delle C-A-G che causa la MH modifica la struttura della proteina huntingtina. Ogni volta che una cellula legge 'C-A-G' nel DNA, un aminoacido chiamato **glutamina** viene aggiunto alla proteina. Più sequenze C-A-G ci sono nel gene della huntingtina, maggiori saranno le glutamine aggiunte nella proteina huntingtina.

Queste aggiunte supplementari di glutamina cambiano la proteina huntingtina in qualcosa che produce danno ai neuroni, probabilmente in molti modi differenti. Comprendere esattamente come avviene il danno, e trovare i modi di fermarlo, è la sfida dei ricercatori che si occupano di MH.

In confronto con la maggior parte delle proteine, la proteina huntingtina umana è enorme - ha 3,144 aminoacidi, tutti interagenti tra loro in maniera complicata, uniti insieme a formare una struttura imponente. La huntingtina è così enorme e complicata che ancora non sappiamo neanche che forma abbia.

Anticorpi

Per studiare le proteine, gli scienziati usano normalmente uno strumento chiamato **anticorpo**. Gli anticorpi sono anch'essi delle proteine. Sono prodotti dal sistema immunitario per rilevare e combattere microrganismi invasori.

Quello che rende gli anticorpi speciali è la loro abilità nel riconoscere altre sostanze chimiche e ad attaccarsi a queste. Ogni anticorpo ha il suo proprio specifico obiettivo a cui si andrà ad attaccare.

In una proteina grande come la huntingtina, molti anticorpi differenti la possono riconoscere e attaccarsi a differenti parti.

Gli scienziati possono 'costruire' anticorpi che si attaccano a particolari proteine iniettando la proteina obiettivo in animali, come topi, 'ingannando' così il loro sistema immunitario per produrre anticorpi che vi si attaccano.

Usare gli anticorpi per studiare la huntingtina

Un gruppo di scienziati guidati da Jason Miller e Steve Finkbeiner della University of California, San Francisco, stanno usando anticorpi per cercare di capire quali parti della proteina huntingtina sono tossiche.

«L'anticorpo non si attacca alla huntingtina quando è aggregata. Difatti, se lo si mescola con aggregati di proteina huntingtina mutata questi verranno addirittura dissolti. »

Essi hanno cominciato iniettando della proteina huntingtina purificata nei topi che così producevano degli anticorpi che si attaccavano alla proteina. Hanno così generato 480 differenti anticorpi.

Essi hanno poi controllato singolarmente ciascun anticorpo per capire quali di questi preferiva attaccarsi alla huntingtina mutata con la sue glutamine extra.

Molti anticorpi si sono attaccati alla huntingtina a prescindere delle glutamine contenute. Ma il gruppo di Finkbeiner era interessato ad un piccolo numero di anticorpi che avevano mostrato delle preferenze per la proteina huntingtina mutata.

Gli anticorpi possono essere modificati in modo che si illuminino. Questo permette agli scienziati di 'etichettare' le cellule che contengono una specifica proteina. Le cellule con la proteina a cui siete interessati si accendono quando l'anticorpo illuminante viene aggiunto.

Il microscopio robot

Questo gruppo ha costruito un microscopio robot che può fare migliaia di foto di neuroni nel corso dei giorni o delle settimane. Abbiamo discusso di recente di questo con Finkbeiner nella nostra intervista di 'Oz Buzz' durante il Congresso Mondiale sulla MH.

L'uso del microscopio robot ha permesso al gruppo di studiare i singoli neuroni per un lungo periodo di tempo.

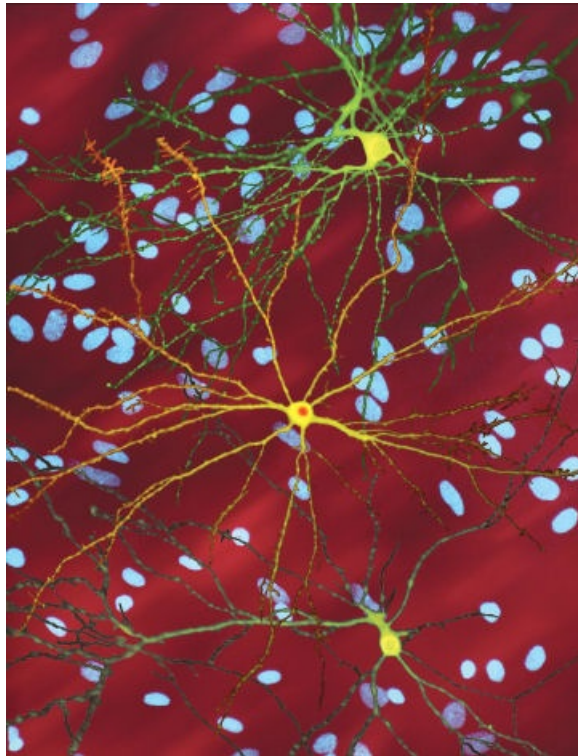
Il gruppo ha usato il microscopio e gli anticorpi per capire se potevano prevedere quali celle stavano per morire.

L'idea è che se un particolare anticorpo della huntingtina illumina delle cellule che stanno per morire allora significa che la parte della proteina huntingtina a cui sono attaccati deve essere molto importante.

Fare tutto questo è molto più difficile di quanto sembra. Il gruppo di Finkbeiner ha dovuto fare dei complicati calcoli matematici per capire la connessione tra la produzione di proteine e la morte. Ma hanno avuto successo trovando interessanti risultati con un affascinante anticorpo chiamato **3B5H10**.

Quando i neuroni che producono la proteina huntingtina mutata si illuminano con questo anticorpo, allora probabilmente stanno per morire. Questo ci dice che la struttura riconosciuta da questo anticorpo è una brutta notizia per le cellule.

Che cosa riconosce l'anticorpo



Immagini di colture di neuroni dal laboratorio di Finkbeiner. Le cellule in verde e giallo sono state 'etichettate' e quindi si illuminano mostrando così la forma delle cellule. Immagine cortesemente fornita da : Dr S. Finkbeiner

Immagine di: Dr S. Finkbeiner

Forte di questo risultato, il gruppo di Finkbeiner ha cercato di comprendere esattamente a che cosa l'anticorpo si attacca. Essi hanno scoperto che probabilmente si attacca a un singolo frammento di huntingtina mutata.

Molti scienziati sono interessati agli 'aggregati' di proteine nelle cellule che esprimono l'huntingtina mutata. Questi aggregati sono dei gruppi di proteine che non si dovrebbero trovare lì- come mucchi di spazzatura non raccolta. Questi aggregati sono stati trovati nel cervello di pazienti morti a causa della MH- per questo motivo molti si sono chiesti se siano responsabili dell'uccisione dei neuroni.

Sorprendentemente, l'anticorpo 3B5H10 non si attacca alla huntingtina quando si trova in questi aggregati. In fatti, i gruppi di proteina huntingtina mescolati con l'anticorpo vengono dissolti!

Questo supporta l'idea che le cellule sono danneggiate da singoli parti di huntingtina mutata, che galleggiano liberamente attorno, piuttosto che da grandi aggregati.

Che significa?

L'anticorpo 3B5H10 è un utile strumento per gli scienziati per studiare come la huntingtina mutata uccide i neuroni. Ma è anche importante per sviluppare farmaci per la MH.

In passato, un certo numero di studi sono stati fatti per trovare dei farmaci in grado di dissolvere gli aggregati di proteine all'interno di cellule formati da huntingtina mutata.

La ricerca di Finkbeiner ci dice che questa potrebbe non essere la maniera migliore per trovare dei farmaci efficaci. L'anticorpo ci dice che i neuroni con grandi aggregati di proteine non sono quelli che stanno per morire.

Questa ricerca è importante perché mostra come possiamo trovare risultati importanti ed inattesi nelle cellule, quindi usare queste informazioni per essere sicuri che solamente i medicinali migliori e più sicuri verranno somministrati ai malati.

Tradotto da Stefano Paoloni

Membro del Panel di Traduttori Volontari di 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.

© HDBuzz 2011-2021. 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 21 settembre 2021 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/059>

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.