

## L'inibitore delle HDAC protegge la memoria nei topi affetti da MH

CBP, una proteina attiva-gene, protegge la memoria nei topi MH; il farmaco HDAC ne imita gli effetti



Di Professor Ed Wild

03 marzo 2012

A cura di Dr Jeff Carroll

Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS

Articolo pubblicato per la prima volta 13 dicembre 2011

**L**e abilità cognitive e l'alterato controllo dell'attivazione genica sono entrambi aspetti problematici nella malattia di Huntington. Ora alcuni ricercatori spagnoli li hanno messi in relazione attraverso una proteina chiamata CBP. Un farmaco inibitore delle 'istone-deacetilasi' può prevenire entrambi i problemi in topi affetti da MH.

### Tutto sugli istoni

Se si dedica un pò di tempo a informarsi sulla ricerca nella malattia di Huntington non c'è da aspettare molto tempo per incontrare termini come 'istoni', 'enzimi HDAC' e 'inibitori HDAC'.



*Gli istoni sono come una serratura che nasconde il nostro DNA. Il delicato equilibrio tra chiuso e aperto è distrutto nella MH.*

Questi termini si riferiscono agli strumenti che le nostre celle utilizzano per attivare e disattivare differenti geni.

Ma anche cercando di tenere a mente i nomi, è facile dimenticare chi sono i 'buoni' e 'i cattivi'. Infatti, sveliamo un segreto, anche molti scienziati si confondono.

Il nostro recente articolo HDBuzz sugli **inibitori delle HDAC** fornisce una completa introduzione a questi termini. Siccome questo articolo riguarda gli istoni e l'attivazione dei geni, ne facciamo un veloce riepilogo.

Il controllo di quali geni sono 'accesi' e 'spenti' è di grande importanza per permettere alle cellule di sopravvivere e fare il loro lavoro. Nelle cellule con la mutazione genetica che causa la malattia di Huntington, il controllo della attivazione dei geni è gettata nel caos a causa della proteina huntingtina mutata.

Uno dei meccanismi difensivi che hanno le cellule contro i problemi di attivazione genica è di avvolgere saldamente il DNA attorno a strutture protettive chiamate istoni. Per attivare un gene, la struttura che avvolge saldamente il DNA deve essere eliminata.

Come un lucchetto, gli istoni possono essere 'aperti' o 'chiusi'. Gli istoni aperti hanno attaccata una piccola etichetta chimica chiamata acetile. Gli istoni chiusi non hanno una etichetta acetile, il che li fa avvolgere ancora più saldamente mantenendo il DNA nascosto alle cellule. Il gruppo acetile è la chiave per tenere gli istoni aperti e rilasciare il DNA attorno a loro di modo che le cellule lo possano leggere.

Gli\* enzimi istoni acetil-transferasi (HATs)\* sono gli apparati che dicono agli istoni di 'aprirsi' aggiungendo l'etichetta di acetile. Gli apparati che rimuovono le etichette sono chiamati istone deacetilasi (HDACs).

L'equilibrio tra le attività degli HATs e gli HDACs controlla lo stato del DNA in una cellula e quindi quali geni sono accesi o spenti. Un delicato equilibrio tra le attività degli HAT e HDACs deve essere mantenuto per evitare problemi.

## # Dritti al punto- chi è il buono?

Nella malattia di Huntington, c'è assenza di gruppi acetile negli istoni. Questo ha l'effetto di mantenere chiuso il DNA troppo saldamente causando l'errato spegnimento o accensione di molti geni.

Quindi ci vogliono più gruppi acetile sugli istoni nei cervelli affetti da MH. Per fare ciò, possiamo o aumentare l'attività degli HATs o diminuire l'attività degli HDACs.

E' molto più facile arrestare il funzionamento di un apparato cellulare che farlo funzionare meglio. Molti farmaci quindi agiscono bloccando l'attività di questi apparati piuttosto che migliorandola.

« Il CBP sembra essere attaccato a gocce di huntingtina mutata - come se la proteina mutata intrappolasse il CBP »

Sulla base di questi fatti, la via più facile per aumentare il numero di gruppi acetile sugli istoni è di bloccare gli HDACs. I farmaci che fanno questo, chiamati **inibitori delle HDACs**, stanno per essere testati su modelli animali di MH.

## Problemi cognitivi nella MH

La perdita delle capacità di pensiero, o 'abilità cognitive', è molto comune nella malattia di Huntington e può causare alcuni dei problemi maggiori. Inizia spesso precocemente e può provocare problemi con lo svolgere più attività simultaneamente, la programmazione e la personalità.

Immagazzinare e richiamare dei ricordi è una parte importante delle nostre capacità di pensiero. La MH non causa severe perdite di memoria, come quelle che si possono osservare nella malattia di Alzheimer, ma i problemi di memoria fanno parte dei cambiamenti nelle abilità cognitive dovute alla MH.

Ancora non abbiamo completamente compreso cosa produce i problemi cognitivi nella MH, ma sappiamo che a causa della malattia certi neuroni muoiono mentre altri hanno difficoltà a funzionare.

I trattamenti che aiutano i neuroni a funzionare dovrebbero migliorare le abilità cognitive e se siamo fortunati possono anche rallentare la morte dei neuroni.

## **Sinapsi: dove il pensiero incontra l'attivazione**

Le sinapsi sono delle connessioni chimiche che passano i messaggi tra i neuroni. Esse sono cruciali per la memoria e il pensiero- la memoria può essere pensata come un particolare insieme di neuroni collegati da sinapsi. Sappiamo che le sinapsi funzionano meno efficacemente nella MH e nei modelli animali. Le ragioni non sono chiare ma un indizio importante viene dall'attivazione genica. L'attivazione difettosa dei geni potrebbe essere responsabile per alcuni malfunzionamenti delle nostre sinapsi portando a problemi di memoria.

Un gruppo di ricercatori di Barcellona ha intenzione di investigare. Guidato dalla Dottoressa Silvia Ginés, la loro ricerca è stata appena pubblicata sulla rivista Human Molecular Genetics.

## **CBP e i geni della memoria**

I geni che permettono alle cellule di fare un particolare lavoro sono spesso accesi o spenti insieme. Un gruppo di geni potrebbe aiutare la 'memoria', mentre un altro potrebbe 'rispondere a un danno' o 'rimuovere la spazzatura' e così via.

Un grande gruppo di geni, che è importante per le sinapsi e la memoria, è controllato da una proteina attivante chiamata CBP.



*Topi con la MH avevano problemi nel ricordare oggetti e percorsi familiari. Il farmaco tricostatina inibitore delle HDAC proteggeva queste capacità.*

CBP è un enzima HAT - attacca delle etichette di acetile agli istoni, portandoli alla forma 'sbloccata' che permette al DNA di essere letto dalle cellule. Quindi, siccome il DNA è avvolto troppo stretto nella MH, la CPB potrebbe essere un 'buono'.

Il lavoro precedente ha mostrato che la proteina huntingtina mutata interferisce con il CPB e che i livelli di CPB sono più bassi nei modelli animali e nei pazienti con MH. Inoltre, cellule con la mutazione MH, che sono geneticamente modificate per produrre più CPB del normale, sopravvivono più a lungo di cellule con una normale quantità di CPB.

Quello che non era chiaro era se il CPB è coinvolto nei problemi di memoria della MH e se il trattamento che aumentava la CPB avrebbe protetto da questi problemi. Questo è quello che Ginés intendeva studiare in topi con la mutazione MH.

## **Valutare la memoria**

Ci sono differenti tipi di memoria. Ricordarsi eventi dell'infanzia è differente dal ricordarsi un numero di telefono dopo pochi secondi. Gli scienziati hanno progettato attentamente gli esperimenti in modo da essere sicuri di valutare la memoria in maniera precisa.

Ginés e il suo gruppo hanno usato due differenti test per la memoria. Uno usava la tendenza dei topi di ispezionare nuovi oggetti e osservava la memoria a breve e a lungo termine per gli oggetti- quella che è chiamata la memoria ricognitiva.

L'altro test usava un labirinto da attraversare a nuoto per osservare la capacità dei topi a imparare e ricordare dei luoghi- quella che è chiamata la memoria spaziale.

Essi hanno scoperto che i topi con la MH avevano problemi con entrambi i tipi di memoria. I topi con la MH erano capaci di apprendere, ma dimenticavano quali oggetti avevano visto prima e si perdevano nel labirinto d'acqua più spesso dei topi senza il gene della MH.

## **E' la CBP al centro dei problemi di memoria nella MH?**

Avendo dimostrato che i topi avevano problemi di memoria, Ginés controllò i livelli della CPB e i geni controllati dal CPB, nell'ippocampo - l'unità di memoria nel cervello. (Fatto interessante: l'ippocampo deriva il suo nome dal 'cavalluccio marino' in greco perché ha la sua stessa forma.)

I livelli della CBP erano molto più bassi nell'ippocampo dei topi con la MH. Da notare che la CPB osservata sembrava attaccata a bolle di proteina huntingtina mutata - come se la proteina mutata intrappolasse la CBP.

Dato che la CBP aggiunge etichette di acetile agli istoni, il gruppo di Ginés si è chiesto se ci potevano essere meno istoni acetil-etichettati nei topi con il gene della MH- e questo è ciò è proprio quello che hanno trovato. Quando hanno misurato i livelli di attivazione dei geni della memoria che sono controllati dalla CBP erano più bassi dei valori aspettati.



*Questo studio si è focalizzato sull' ippocampo- una porzione del cervello che è importante per le funzioni di memoria. E' chiamata come un cavalluccio marino per la sua forma.*

In conclusione, questo suggerisce che la proteina huntingtin mutata può interferire con le utili funzioni della CPB spegnendo importanti geni della memoria e rendendo i topi con la MH smemorati.

## **Inibitori HDAC in soccorso ?**

Dato che la CBP sembra essere positiva per la memoria attaccando etichette acetile sugli istoni, Ginés decise di vedere se potevano proteggere la memoria usando un farmaco che aveva un simile effetto.

Il farmaco che avevano usato era chiamato tricostatina, un antibiotico che uccide i funghi. La tricostatina è anche un inibitore della HDAC - agisce indirettamente aumentando l'etichettatura di acetile riducendo l'attività degli enzimi HDAC.

Come Ginés sperava, i topi con la MH trattati con tricostatina conservavano la capacità di riconoscere oggetti familiari. Come atteso, i topi trattati avevano più istoni etichettati con acetile e più alti livelli di geni collegati alla memoria.

## **Che significa?**

I problemi cognitivi sono una delle maggiori cause di problemi nella malattia di Huntington, spesso iniziando precocemente e solitamente man mano di solito peggiorando al progredire della malattia. Nessun farmaco si è dimostrato utile per i pazienti fino ad ora, quindi questa è un'area in c'è veramente bisogno di avanzamenti.

Eravamo abbastanza entusiasti sulla possibilità che i farmaci inibitori delleHDAC potevano essere capaci di proteggere i neuroni nella MH. Sebbene dobbiamo ancora vedere sperimentazioni di successo su esseri umani, risultati rispettabili sono stati già ottenuti nei modelli animali.

Questa ricerca aggiunge l'allettante prospettiva che gli inibitori delleHDAC potrebbero essere capaci di proteggere le funzioni della memoria attraverso una migliorata attivazione genica.

Inibitori della HDAC più sicure e più efficienti stanno per essere sviluppati e questo è un buon motivo per tener d'occhio i loro progressi.

**Questo articolo è stato aggiornato il 22 Dicembre 2011 per chiarire la connessione tra istoni, acetilazione, ed enzimi HAT e HDAC nella MH.**

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.

**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

---

© HDBuzz 2011-2020. 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 07 novembre 2020 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/063>

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.