Nuovi esperimenti chiariscono il ruolo della SIRT1 nella MH - o no?

In laboratorio sembra che l'attivazione di una proteina: SIRT1 potrebbe migliorare la MH, ma il quadro è ancora confu

Di Dr Jeff Carroll | 10 febbraio 2012 | A cura di Professor Ed Wild

Tradotto da Daniela Monza | Articolo pubblicato per la prima volta 12 gennaio 2012

I biologi sono molto interessati a una proteina chiamata SIRT1 - la cui attivazione sembra prolungare la vita. Attivare questa straordinaria proteina potrebbe migliorare la MH? Nuovi esperimenti sui topi suggeriscono che l'attivazione della SIRT1 potrebbe essere un buon bersaglio per i farmaci contro la MH - ma altri ricercatori pensano il contrario.

SIRT1, durata di vita e controversie

Negli ultimi anni uno degli argomenti più popolari della biologia è la la ricerca che si occupa dell''allungamento della durata di vita'. E' un argomento curioso che mette anche in evidenza il fatto che gli scienziati, che dovrebbero essere completamente oggettivi, sono suscettibili come tutti di lasciarsi trasportare dalle emozioni.

Per un po 'alcuni ricercatori hanno pensato che la SIRT1 potrebbe essere una fonte di eterna giovinezza ... ora sappiamoche le cose non sono così semplici.

Da decenni gli scienziati sanno che riducendo la quantità di calorie che ingerisce un animale si allunga la sua vita - a volte in modo consistente. Negli anni '90, gli scienziati hanno individuato una serie di geni che sono alla base di questo effetto di allungamento della vita.

Uno di questi cosiddetti 'geni della longevità' è conosciuto come **SIRT1**. Avere copie extra di SIRT1 allunga la durata di vita, nel lievito e nei vermi, in modo significativo. Cosa ancora più esaltante, David Sinclair del Massachusetts Institute of Technology, ha scoperto molecole che attivano la SIRT1, tra cui una chiamata resveratrol. Il resveratrol è un ben noto composto del vino rosso che attiva la SIRT1, aumentando potenzialmente la durata della vita.

Dopo tutto questo entusiasmo iniziale, la storia della SIRT1 è diventata più complicata. Altri scienziati hanno riscontrato che l'aggiunta di copie extra di SIRT1 **non** allungava la durata di vita, come precedentemente dimostrato. La casa farmaceutica GlaxoSmithKline ha speso 720 milioni di dollari affinché una società sviluppasse farmaci in grado di attivare la SIRT1. Ma dopo l'acquisizione, si sono iniziati a pubblicare dati che mettevano in discussione l'utilità di questi farmaci.

Gli effetti potenziali della SIRT1 sulla salute dell'uomo e sulla durata della vita sono estremamente interessanti, ma le polemiche su questo argomento suggeriscono un approccio prudente.

SIRT1 e Malattia di Huntington

Poiché è stato ipotizzato che l'attivazione della SIRT1 possa avere effetti positivi sull'invecchiamento e su malattie legate all'invecchiamento, come il diabete e le malattie cardiache, gli scienziati si sono chiesti se potesse essere utile anche per la MH.

Nei primi esperimenti, gli scienziati hanno inserito copie extra di SIRT1 nei vermi e nelle mosche portatori del gene huntingtina mutato. Come gli esseri umani con MH, questi animali perdono cellule cerebrali a causa di questo gene mutato.

I risultati sono stati contrastanti - copie extra di SIRT1 proteggevano le cellule cerebrali nei vermi, ma non si evidenziava alcun beneficio nelle mosche trattate in modo simile.

Vermi e mosche sono utili come modello per alcuni aspetti della perdita cellulare nella malattia di Huntington, tuttavia sono molto diversi dagli esseri umani.

Gli scienziati sperano che i mammiferi, ad esempio i topi e i ratti, possano fornire modelli più accurati di MH.

> **«Gli effetti potenziali della SIRT1 sono estremamente esaltanti, ma le polemiche su questo argomento suggeriscono un approccio prudente »**

Considerato tutto l'interesse scientifico sulla SIRT1, un certo numero di gruppi hanno collaborato per modificare i livelli di SIRT1 in 3 diversi modelli murini di Malattia di Huntington. I risultati di tutte queste ricerche sono già stati pubblicati in due articoli sulla rivista Nature Medicine.

SIRT1 in modelli murini di MH.

Il gruppo guidato da Wenzhen Duan alla Johns Hopkins University di Baltimora ha aggiunto geni extra di SIRT1 in modelli HD di topo. Per massima cautela sono stati utilizzati due differenti modelli murini - una ricerca effettuata in modi diversi dovrebbe dare maggiori possibilità che gli effetti osservati siano reali.

Hanno riscontrato che l'aumento della SIRT1 era in gradi di prevenire parzialmente la perdita cellulare e l'impaccio motorio nei topi. L'effetto non era completo - i topi non 'guarivano' dalla MH, ma mostravano un chiaro miglioramento. E' sorprendente, tuttavia, il fatto, che una maggior quantità di SIRT1 non aumentava la durata di vita dei topi - i topi morivano ancora precocemente a causa della MH, anche se avevano più SIRT1.

Anche un altro gruppo di scienziati, guidato da Dimitri Krainc al Massachusetts General Hospital di Boston, ha valutato l'effetto di copie extra di SIRT1 in un modello ancora diverso di topo. Sono stati fatti degli esperimenti simili a quelli del gruppo di Duan, dando ai topi copie extra SIRT1. Poi sono andati oltre, valutando cosa succedeva ai topi HD quando la SIRT1 veniva ridotta.

I risultati di Krainic, aumentando i livelli di SIRT1 in un modello di topo differente, sono stati lievemente diversi da quelli del gruppo di Duan. Il gruppo di Krainc ha riscontrato che la presenza di una maggior quantità di SIRT1 **non** riduceva l'impaccio osservato nei topi, ma aumentava la loro durata di vita. Questo risultato è l'opposto di quello ottenuto da Duan, che evidenziava un miglioramento dei sintomi nei topi ma non un aumento della durata di vita. Ma in entrambi i casi, un aumento dei livelli di SIRT1 preveniva la morte cellulare nei topi HD.

Nei cervelli di pazienti e topi affetti da MH si osservano ammassi di proteina huntingtina, detti 'aggregati'. Il gruppo di Duan non ha evidenziato alcun effetto della SIRT1 extra sul numero di questi aggregati, mentre il gruppo di Krainc, nei loro esperimenti, osservava una riduzione del loro numero. Il gruppo di Krainc poi, ha cercato di ridurre i livelli di SIRT1 nei loro topi, che come conseguenza, in qualche modo, sembravano stare peggio dei topi normali con MH. Questo è quello che ci si aspetterebbe se la SIRT1 fosse capace di proteggere le cellule cerebrali nella MH. Ma questi risultati sono ancora un pò ambigui, perchè la riduzione di SIRT1 peggiorava le cose anche nei topi normali.

In conclusione - entrambi i gruppi hanno evidenziato alcuni effetti positivi della SIRT1 nel topi HD ma questi effetti differivano da modello a modello.

Dovremmo invece ridurre i livelli di SIRT1??

Considerato quanto detto sinora, sembra che l'attivazione della SIRT1 potrebbe essere un utile approccio al trattamento nella MH. Ma prima di iniziare a esagerare col vino rosso, varrebbe la pena tenere in considerazione anche il lavoro di Siena Biotech.

Confusi? Va bene - ma chiarire risultati contrastanti come questo mediante discussioni ponderate e sperimentazioni accuratamente progettate è una inportante modalità con cui la scienza progredisce.

Siena è una azienda biotecnologica italiana interessata a sviluppare farmaci per la Malattia di Huntington. Uno studio europeo in corso, chiamato PADDINGTON, sta valutando un farmaco in grado di **ridurre** gli effetti della SIRT1 piuttosto che aumentarli.

In base ai loro esperimenti, compreso lo studio in topi HD, gli scienziati di Siena credono che ridurre la SIRT1 potrebbe attivamente favorire l'eliminazione da parte delle cellule della proteina huntingtina mutata che causa la MH. Questo dato è in accordo con gli esperimenti fatti da Larry Marsh e collaboratori all'Università della California, Irvine, che hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di SIRT1 nei moscerini della frutta li protegge dal danno provocato dalla proteina huntingtina mutata.

Il gruppo di Duan sostiene, sulla base dei loro studi in topi, che modificare i livelli diproteina huntingtina mutata non necessariamente produca effetti positivi. Quando hanno aumentato i livelli di SIRT1 nei loro topi i sintomi miglioravano senza che si evidenziassero alterazioni dei livelli di proteina huntingtina.

E’ difficile capire come Siena Biotech ed il gruppo di Duan possono entrambi avere ragione sul modo in cui la SIRT1 interferisce con i livelli di proteina huntingtina mutata. Una possibile spiegazione a questa contraddizione è che, invece che aggiungere o rimuovere copie di geni, un farmaco che agisce su un bersaglio particolare, spesso agisce troppo anche su molti altri; o che un farmaco può inibire alcune forme di una proteina, ma non altre.

Conclusioni

Se tutto questo sembra un pò confuso - in effetti lo è. Le persone che lavorano con modelli murini sanno che i risultati, a volte, sono sconcertanti perché noi non sappiamo perfettamente come funziona il cervello. Se lo sapessimo, non ci sarebbero così tante malattie cerebrali incurabili.

Ma è ancora presto per trarre conclusioni sulla SIRT1 e la Malattia di Huntington e, nella ricerca all'avanguardia, è abbastanza comune vedere risultati apparentemente contrastanti pubblicati da diversi gruppi. Pubblicando e confrontando i risultati, cercando di capire perché i risultati sono diversi, portando avanti quindi ulteriori esperimenti, è una modalità importante con cui la scienza risolve misteri di questo tipo.

A conti fatti, gli effetti della attivazione della SIRT1 descritti da questi gruppi devono essere ulteriormente approfonditi. Anche i risultati preliminari dello studio europeo forniranno una lettura interessante.

Se possono essere sviluppati farmaci che attivano la SIRT1, questi farmaci devono essere testati in animali HD per verificare se gli effetti positivi persistono. Solo allora si dovrebbe prendere in considerazione la sperimentazioni sull'uomo per valutare questa ipotesi interessante, ma controversa.

Questo articolo è stato aggiornato il 25 gennaio 2012, per citare i dati pubblicati sui moscerini della frutta a sostegno dell'ipotesi di inibire la sirtuina e per chiarire il confronto tra gli studi.

Il Dr Wild, che ha pubblicato questo articolo, lavora presso l'UCL, che è uno dei numerosi centri che stanno conducendo lo studio Paddington.Il Dr Wild non ha alcun coinvolgimento diretto nello studio. 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 2011-2024. Il contenuto di HDBuzz è condivisivile sotto Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz non è una fonte di consigli medici. Ulteriori informazioni disponibili ahdbuzz.net
Creato al 12 gennaio 2024 — Scaricato da https://it.hdbuzz.net/068

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.