

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

## Dare alla malattia di Huntington il dito? Due gruppi riportano i successi dei farmaci a dita di zinco su cellule e topi.



Successo su cellule e topi con MH dei farmaci a dita di zinco che riducono la produzione della proteina nociva

Di Dr Ed Wild su 12 Dicembre 2012

A cura di Dr Jeff Carroll; Tradotto da Panel Traduttori Volontari di AICH-Roma ONLUS  
Articolo pubblicato per la prima volta 01 Novembre 2012

*Progettare farmaci che dicono alle nostre cellule di produrre meno proteina mutata nociva è uno degli approcci più promettenti per la cura della malattia di Huntington. Molti dei tentativi di riduzione dell'huntingtina hanno fino ad ora provato a 'sparare al messaggero' piuttosto che attaccare la fonte del messaggio- lo stesso DNA. Due gruppi indipendenti riportando dei successi su topi MH hanno dato una spinta ai farmaci 'a dita di zinco' che interagiscono direttamente con il gene HD. E' l'alba di questa nuova tecnologia: cosa sappiamo e quali sfide ci attendono?*

### Cosa diavolo sono le dita di zinco?

Lo zinco è un metallo brillante che si ritrova in monete 'd'argento', batterie e vernice bianca. I nostri corpi usano invece lo zinco per un motivo intrigante -che i ricercatori sperano di dirottare, per combattere la malattia di Huntington. Risulta che lo zinco è di vitale importanza per controllare il livello di attività di differenti geni del nostro DNA.

Bisogna ricordare che un **gene** è un insieme di istruzioni, scritte usando le 'lettere' chimiche A,C,G e T. Ogni gene ha una differente sequenza di lettere, e le cellule usano delle proteine contenenti zinco per aiutare il controllo dei geni basato sulla loro sequenza specifica di lettere.

Quando lo zinco si aggancia con una proteina che controlla dei geni, forma le 'proteine a dita di zinco'- così chiamate perché si possono spingere dentro il folto groviglio tra i due fili del DNA e toccare la sequenza per cui sono stati progettati.

Un singolo dito di zinco può pungere ciascuna delle tre lettere a seconda della disposizione dello zinco della proteina che lo costituiscono. Un dito di zinco così si può attaccare alla sequenza 'ATG' mentre un altro potrebbe



Le dita di zinco possono essere

andare sulla sequenza 'CAG'.

La parte interessante è che le dita di zinco possono essere unite insieme a formare una sequenza. Unendone due insieme si può ottenere una molecola che si attacca alla sequenza di 6 lettere ATG-CAG.

progettate per attaccarsi a qualsiasi sequenza del DNA desideriamo. Tuttavia non sembrano in realtà delle mani di robot.

## Progettisti di dita

Dopo decenni passati a decifrare e capire il funzionamento del DNA e dei nostri geni, gli scienziati possono ora creare delle dita di zinco sintetiche, progettate per attaccarsi a piacere ad una qualsiasi sequenza del DNA

Inoltre, queste molecole a dita di zinco sintetiche possono essere modificate e impacchettate con altri farmaci per produrre strumenti multiuso che legandosi al DNA possono attaccarsi, tagliare, incollare e bloccare.

Dal momento che la malattia di Huntington è causata da un singolo gene difettoso, è un buon candidato per la ricerca sui farmaci a dita di zinco.

La malattia di Huntington insorge quando una persona ha un errore di trascrizione nel gene che dice alle cellule come produrre una particolare proteina chiamata huntingtina. Quando una persona ha troppe CAG nella sequenza iniziale del gene huntingtina, viene prodotta una forma mutata e nociva della proteina sulla base delle istruzioni del gene.

## Bloccare il gene della MH alla fonte

Due gruppi di ricercatori, il primo un gruppo accademico di Barcellona, l'altro una ditta di biotecnologie della California chiamata Sangamo- hanno appena annunciato di aver condotto con successo degli esperimenti usando dei farmaci a dita di zinco mirati al gene della malattia di Huntington.

I risultati del gruppo spagnolo sono stati recentemente pubblicati sulla rivista PNAS. Le scoperte del gruppo Sangamo sono state presentate al recente incontro della Society for Neuroscience a New Orleans dove HDBuzz era tra il pubblico.

Entrambi i gruppi hanno progettato molecole a dita di zinco che si dovrebbero attaccare al 'tratto CAG' del gene della huntingtina e dire alle cellule di non leggere il gene.

Le catene a dita di zinco sono state scelte e affinate per cercare di farle attaccare il più possibile al tratto di CAG patologicamente allungato senza attaccarsi ai tratti di lunghezza normale. Il gruppo spagnolo ha chiamato questo approccio 'metro avvolgibile molecolare'.

Dopo un po' di aggiustamenti chimici ciascun gruppo ha testato la loro migliore ricetta di dita di candidata su cellule in crescita su un piattino.

## Diventando virali

Purtroppo gli scienziati non possono progettare e realizzare

un farmaco a dita di zinco e poi spruzzarlo sulle cellule o metterlo in una pillola. Essendo proteine, i farmaci a dita di zinco sono grandi, complesse e fragili. Se inghiottito come una compressa, il farmaco potrebbe essere guastato dal sistema digestivo

Anche se iniettato nel sangue, le proteine a dita di zinco potrebbero non raggiungere il cervello rimanendo distanti del nucleo dei nostri neuroni dove sarebbe necessario svolgessero il loro lavoro.

Per risolvere questo problema i ricercatori possono usare i virus per 'farsi dare un passaggio' dentro il nucleo delle cellule.

Avendo scelto una determinata catena proteica a dita di zinco, è abbastanza semplice progettare una sequenza di DNA che dica alle cellule di considerarle come proteine. La sequenza di DNA può essere attaccata nelle particelle di un virus chiamato AAV che è innocuo ma che può infettare i neuroni.

## Test sulle cellule

Il gruppo spagnolo ha perfezionato le loro migliori dita di zinco in diversi tipi di cellule geneticamente ingegnerizzate e su cellule ottenute dalla pelle di pazienti con MH. Anche i ricercatori della Sangamo hanno usato cellule ottenute da pazienti con MH e anche cellule cerebrali di modelli murini MH.

Entrambe le 'dita di zinco' dei due gruppi hanno funzionato riducendo l'attività dei geni contenenti lunghi tratti di CAG.

## Effetti inattesi

C'è un possibile intoppo. Il gene della huntingtina non è l'unico con un lungo tratto di CAG- ce ne sono anche molti altri. Quindi un farmaco che mira ai tratti CAG potrebbe spegnere anche altri geni provocando così più danno che beneficio.

Una particolarità del gene huntingtina può essere utile per evitare questi 'effetti indesiderati'. I tratti CAG del gene huntingtina si trovano proprio all'inizio del gene dove i farmaci a dita di zinco devono produrre gli effetti maggiori.

Entrambi i gruppi hanno verificato se altri geni erano interessati dalle dita di zinco trovando dei risultati rassicuranti. Gli effetti erano piccoli in confronto all'azione benefica contro il gene mutato dell' huntingtina.

## Passiamo alle cavie

Il gruppo spagnolo, che era più avanti nel lavoro, è passato al livello successivo testando le loro migliori dita di zinco su topi con malattia di Huntington.

« Una volta che il dito di zinco ha mirato ad una particolare sequenza di DNA, molte cose interessanti diventano teoricamente possibili.



Con una singola iniezione hanno introdotto nel cervello dei topi particelle di virus impacchettate con istruzioni di DNA per costruire il farmaco a dita di zinco .

L'attività del gene mutato della huntingtina è stata ridotta di circa il 50% nella porzione di cervello vicino all'iniezione. Anche la comparsa di agglomerati di proteina huntingtina mutata è stata ridotta di circa il 40 %. Non c'è stata evidenza di effetti dannosi come perdita di peso ma lo studio era troppo piccolo per capire se le dita di zinco hanno migliorato i sintomi.

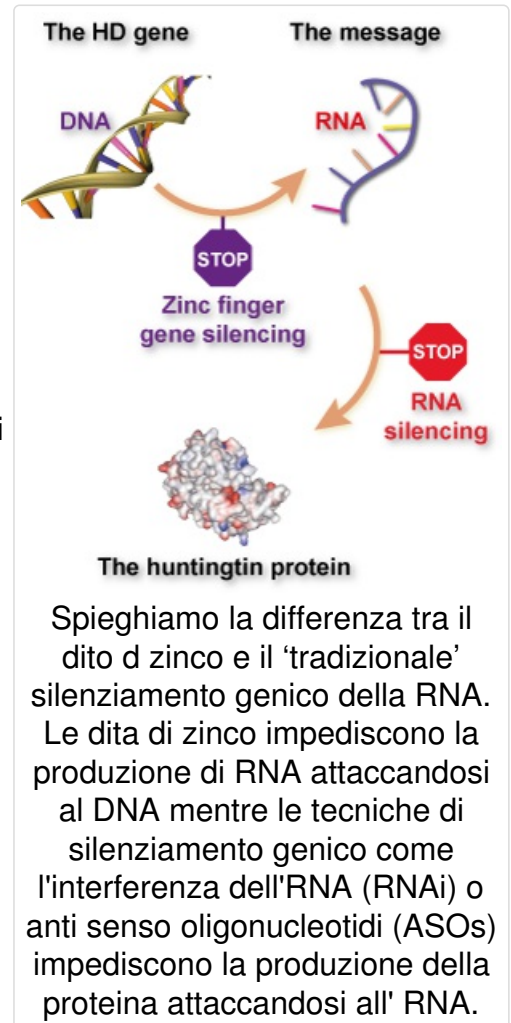
## Aspetta un attimo- ma questo non è silenziamento genico?

Se quello che hai letto a proposito della tecnologia a dita di zinco ti ricorda i metodi di 'silenziamento genico' o di 'riduzione dell' huntingtina ' per il trattamento della malattia Huntington, ti meriti una stella d'oro. Quello che questi gruppi stanno provando a fare\* è \*fondamentalmente 'silenziamento genico' con una differenza: è mirato direttamente al DNA piuttosto che ad una 'molecola messaggera ' chiamata RNA.

Fino ad ora molti dei tentativi di riduzione della produzione di huntingtina si sono concentrati sulla molecola messaggera RNA perché è più facile progettare farmaci mirati all' RNA piuttosto che al DNA. L'RNA circola nelle cellule in fili singoli mentre il DNA è nascosto all'interno del nucleo delle nostre cellule. Inoltre i farmaci per il silenziamento dell'RNA esistono da molto più tempo e non hanno bisogno di essere impacchettati in particelle di virus..

Visto che i farmaci per il silenziamento dell' RNA si sono mostrati fino ad ora efficaci, perché ci dobbiamo impelagare con la sfida più grande di mirare al DNA del gene huntingtina specialmente se questo significa avere a che fare con particelle di virus e farmaci fatti di proteine grandi e fragili? E' una domanda ragionevole e ci sono tre risposte principali.

La prima riguarda andare alla radice della malattia di Huntington. Sappiamo per certo che la mutazione nel gene della huntingtina è la ragione principale che causa la MH. Inseguire il DNA con le dita di zinco significa mirare alla causa della malattia. Mentre l'RNA è un passo fondamentale per la produzione della proteina mutata, è solo uno passo rimosso dalla causa fondamentale. Gli entusiasti delle dita di zinco credono occorra superare gli ultimi ostacoli per lo sviluppo di farmaci mirati al DNA perché ci sono possibilità che questo saranno più efficaci e sicuri.



La seconda riguarda l'RNA. Per tradizione i biologi presumono che l'RNA non faccia direttamente cose utili o nocive, semplicemente trasporti informazioni che saranno lette dal meccanismo cellulare. Tuttavia, ora sappiamo che c'è molto di più e ci sono diverse malattie cellulari dove l'RNA è direttamente tossico per le cellule piuttosto che trasportare semplicemente un messaggio dannoso.

Mentre tutti sono d'accordo che la proteina mutata è la causa principale del danno nella malattia di Huntington, alcuni ricercatori pensano che l'RNA dell'huntingtina potrebbe essere un'ulteriore fonte di danno. Altri non sono d'accordo, ma se l'RNA fosse dannoso sembrerebbe meglio impedire la sua produzione piuttosto che disfarsene più tardi.

La ragione finale è andare oltre il silenziamento genico. Oltre a ridurre l'attività del gene le dita di zinco possono fare altro. Una volta che il dito di zinco ha mirato una particolare sequenza di DNA molte cose interessanti sono teoricamente possibili.

Negli anni futuri le dita di zinco potranno essere utilizzate per dirigere colle e forbici molecolari verso il gene mutato della MH per 'tagliare' le ripetizioni CAG indesiderate. Questo è noto come \*genome editing\* ed è uno degli approcci che la Sangamo ed altri sono interessati a perseguire.

## **Lati positivi, lati negativi**

Molti dei ricercatori che si occupano di MH con cui abbiamo parlato ci hanno detto che le dita di zinco sono una 'figata' per combattere la malattia di Huntington e noi siamo d'accordo con loro. Combattere la MH a livello del DNA, la causa principale del problema, è qualcosa che dovremmo provare e siamo lieti che dei progressi siano stati riportati da due gruppi indipendenti in tempo breve.

E' importante tenere a mente che raffinare queste tecniche richiederà molto tempo, che sono ancora all'inizio della loro fase di sviluppo e cose come la correzione del genoma saranno disponibili per i pazienti con MH non prima di qualche decennio.

Nel frattempo ognuno nella comunità MH è entusiasta degli sforzi che stanno avvenendo nel mondo per abbassare i livelli di huntingtina mirando all'RNA. Queste tecniche sono molto più avanzate e sanno testate su pazienti umani molto presto.

Tradotto da Stefano Paoloni

Membro del Panel di Traduttori Volontari di AICH-Roma Onlus

---

*il Dr Carroll che ha curato la revisione dell'articolo, ha svolto in passato ricerche sul silenziamento genico rivolto all'RNA nella malattia di Huntington, ed è menzionato nel brevetto associato. La bozza dell'articolo è stata stesa senza il suo contributo e le sue ricerche e pubblicazioni non sono citate direttamente nell'articolo. La sua revisione dell'articolo ha riguardato l'accuratezza scientifica ma non ne ha alterato contenuti o opinioni. Per ottenere più della informazione riguarda la nostra norma di divulgazione, leggi il nostro FAQ...*

---

## Glossario

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

**Silenziamento genico** Un approccio per trattare la MH che usa molecole bersaglio per dire alle cellule di non produrre la proteina huntingtina tossica.

**Ripetizioni CAG** Tratto di DNA all' inizio del gene della MH, che contiene la sequenza CAG ripetuta molte volte, ed é lungo in maniera anomala nelle persone che svilupperanno la MH

**Genoma** Nome dato all' insieme dei geni che contengono le istruzioni complete per formare una persona o un altro organismo

**RNA** Sostanza chimica, simile al DNA, che produce molecole messaggere che le cellule usano come copie di lavoro dei geni quando sintetizzano proteine.

**AAV** Un virus che può esser utilizzato per veicolare i farmaci di terapia genica alle cellule.

AAV sta per virus adeno-associato

---

© HDBuzz 2011-2017. 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 13 Luglio 2017 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/103>