

Variazioni nel gene della MH influenzano l'esordio dei sintomi

Una variazione nell'interruttore del gene della MH influenza l'esordio dei sintomi.

Di **Melissa Christianson** | 01 giugno 2015 | A cura di **Dr Jeff Carroll**

Tradotto da **Angela Nuzzi** | Articolo pubblicato per la prima volta 29 maggio 2015

Così come è difficile prevedere quando scoppierà un temporale, è altrettanto difficile predire quando compariranno i sintomi della malattia di Huntington per ogni singola persona. Tuttavia, nuove ricerche suggeriscono come piccoli cambiamenti nell'attivazione del gene dell'Huntington influenzino l'esordio sintomatico - e potrebbero fornire importanti informazioni per la ricerca di terapie per la malattia.

Osservare il Temporale

Come i segni di un temporale, i sintomi della malattia di Huntington sono inconfondibili. Al posto di raffiche di vento, acquazzoni, e tuoni, l'Huntington comporta movimenti stereotipati, sintomi cognitivi e psichiatrici che sono notevolmente costanti nella popolazione di pazienti. Ciò nonostante, così come è difficile prevedere quando scoppierà un temporale, è altrettanto difficile predire quando compariranno i sintomi della malattia di Huntington per ogni singola persona.



Così come è difficile prevedere quando scoppierà un temporale, è altrettanto difficile predire esattamente quando compariranno i sintomi della MH.

Immagine di: [Freemages](#)

Sappiamo già che la mutazione genetica responsabile della malattia di Huntington influenza l'esordio della malattia sintomatica. Questa mutazione si concentra intorno ad una sequenza di tre blocchi costituenti DNA all'interno del gene dell'huntingtina che chiamiamo "CAG". Nella malattia di Huntington, queste componenti sono ripetute troppe volte causando l'allungamento del gene - e più lungo è il gene, più precoce (rispetto la media) è la comparsa dei sintomi. Tuttavia, la lunghezza del gene non fornisce complete informazioni sull'esordio dei sintomi: anche all'interno di gruppi di pazienti con lunghezza dei geni simile, l'esordio dei sintomi può variare di decenni.

Questa variazione ha portato gli scienziati ad osservare il temporale dell'Huntington nella speranza di comprendere, e potenzialmente cooptare, come la natura ritarda l'esordio dei sintomi. Gli scienziati ritengono che fattori genetici aggiuntivi siano coinvolti in questa variazione - e che parti del gene dell'huntingtina, di cui non parliamo normalmente, possano svolgere un ruolo importante.

Piccoli Cambiamenti in un Grande Gene

Il gene dell'huntingtina è uno dei più grandi geni del DNA umano - è costituito da circa 170.000 blocchi costituenti DNA uniti assieme. Sebbene l'attenzione è concentrata maggiormente sulle eccessive ripetizioni responsabili della malattia, queste ripetizioni costituiscono solamente una piccola parte dell'intero gene. La restante parte del gene è, in realtà, anche piena di informazioni che potrebbero influenzare l'insorgenza dei sintomi.

Una specifica parte del gene, chiamata promotore, è in particolar modo ben posizionata ad influenzare l'esordio sintomatico. Il promotore è una particolare parte del gene deputata alla accensione e allo spegnimento del gene. Se immaginiamo il gene come un CD inserito in uno stereo, il promotore è l'interruttore dello stereo: così come utilizziamo l'interruttore per far suonare il CD, il promotore attiva il gene per produrre proteine.

Piccoli cambiamenti dei promotori possono avere grossi effetti sui geni. Continuando la nostra analogia gene-CD, immaginiamo di avere apportato un piccolo cambiamento all'interruttore e di spostarlo sul lato inferiore del coperchio. In questo modo, mettendo l'interruttore in una parte non facilmente raggiungibile, questo relativamente piccolo cambiamento renderà più complesso far funzionare il CD. In modo simile, piccoli cambiamenti del promotore genetico - soprattutto cambiamenti che rendono il promotore difficilmente raggiungibile - possono rendere difficoltosa l'accensione del gene.

Per le malattie genetiche come l'Huntington, questi cambiamenti possono avere importanti conseguenze.

I Promotori Potrebbero Influenzare l'Esordio dei Sintomi?

Un gruppo di scienziati dell'Università della British Columbia a Vancouver si chiedono se la variazione nel promotore del gene dell'Huntington sia uno dei fattori responsabile del momento in cui i sintomi della malattia fanno la loro comparsa.

Per rispondere a questa domanda, hanno osservato un tipo di promotore nel gene dell'huntingtina che ricorre in un gruppo molto ristretto di pazienti affetti dalla malattia. Questo raro promotore ha una piccolissima variazione rispetto al normale - al suo interno, solo uno dei circa 170.000 componenti del DNA del gene dell'Huntington è differente. Tuttavia, come nella nostra precedente analogia con il CD, questo piccolo cambiamento rende il promotore difficilmente accessibile. Di conseguenza, i geni dell'Huntington che utilizzano questo promotore come interruttore sono difficili da attivare, e producono meno proteine del normale.

Potrebbe questa piccola variazione, gli scienziati si chiedono, essere sufficiente ad influenzare l'età di esordio sintomatico della malattia?

Aspetta, Ci sto Vedendo Doppio

Tuttavia, rispondere a questa domanda non è così semplice come sembra. Anzi, è *due volte* più difficile di quanto avremmo potuto immaginare.

«Entrambe le copie del gene della MH - con lunghezza normale *oppure* con lunghezza eccessiva - possono avere il promotore legato all'esordio dei sintomi. »

La ragione di ciò è riconducibile ad una principale caratteristica del DNA umano. Ricordiamo che gli esseri umani ricevono alla nascita **due copie** della maggior parte dei geni (incluso il gene dell'Huntington) - una dalla madre e un'altra dal padre. Per gli individui con la malattia di Huntington, ogni cellula del corpo contiene, quindi, due copie del gene dell'Huntington: una copia con lunghezza normale ed un'altra copia con lunghezza eccessiva che causa la malattia.

Entrambe le copie necessitano di un promotore così da poter essere attivate. Tuttavia, i promotori nei due geni **non** devono essere uguali. Questo significa che la copia - con lunghezza normale *oppure* con lunghezza eccessiva - può avere il raro promotore che gli scienziati vogliono studiare.

Per chiedersi se questo promotore influenza l'età di esordio sintomatico nella malattia di Huntington, gli scienziati devono, in realtà, fare **due domande separate**: avere il raro promotore legato al gene dell'Huntington con lunghezza eccessiva influenza l'esordio sintomatico? E avere il promotore legato al gene con lunghezza normale influenza l'esordio sintomatico?

Un Cambiamento, Due Diverse Conseguenze

Pertanto, cosa hanno scoperto gli scienziati quando hanno dovuto assorbire un carico doppio di lavoro per chiedere e rispondere a queste domande?

Le risposte a queste domande potrebbero sorprenderti - perché sono opposte!

Le persone con raro promotore legato al gene dell'Huntington con lunghezza eccessiva si ammalano almeno un decennio **dopo** rispetto a quanto atteso, mentre le persone con raro promotore legato alla copia di lunghezza normale si ammalano quasi quattro anni **prima** del previsto. Quindi, il raro promotore potrebbe ritardare oppure accelerare l'esordio sintomatico, a seconda della copia del gene dell'Huntington a cui è legato.

Perché mai, dovrebbe essere questo il caso?

La nostra analogia CD-geni può aiutarci a comprendere questi sorprendenti risultati. Poiché tutti noi abbiamo due copie del gene dell'Huntington, è come se le nostre cellule ascoltassero costantemente la musica proveniente da due lettori CD simultanei. Un CD (rappresentante il gene con lunghezza normale) fa suonare la canzone che le cellule hanno bisogno di ascoltare per stare in salute, mentre l'altro (rappresentante il gene con lunghezza eccessiva) fa suonare una melodia alterata che può coprire la canzone corretta.

Se spostiamo l'interruttore dello stereo, rendiamo difficile far suonare un CD o l'altro. Quando diventa difficile accendere il CD di lunghezza eccessiva, le cellule stanno bene - perché possono ascoltare la canzone corretta ancora meglio senza un'altra melodia in competizione. Quando, invece, accendere il CD di lunghezza normale diventa non semplice, la conseguenza è che le cellule si ammalano - perché l'unica canzone lasciata suonare è la melodia in competizione.

In effetti la scienza lavora esattamente con lo stesso principio: rendere difficoltosa l'attivazione del pericoloso gene dell'Huntington con lunghezza eccessiva ritarda l'esordio dei sintomi, mentre rendere difficile l'accensione del gene dell'Huntington con lunghezza normale accelera l'esordio sintomatico. Modificare il promotore del gene dell'Huntington ha, pertanto, il potere di alterare l'esordio dei sintomi in entrambe le direzioni.

Note di Cautela

Purtroppo, come per la maggior parte degli studi di ricerca, ci sono alcune cose da considerare prima di applicare queste scoperte con i pazienti e le famiglie.



Poiché tutti noi abbiamo due copie del gene dell'Huntington, è come se le nostre cellule ascoltassero costantemente - e cercassero di dare significato - alla musica proveniente da due diversi lettori CD della MH fatti suonare nello stesso momento.

Immagine di: Freelimages

Molto importante, la versione del promotore del gene dell'Huntington che gli scienziati hanno studiato è **molto rara**. Poiché solo una piccola parte della popolazione affetta dalla malattia presenta questa variazione genetica a livello del promotore, i nuovi risultati non potrebbero essere direttamente applicati alla maggior parte dei malati di Huntington.

Un altro dato da considerare è che i ricercatori hanno coinvolto nello studio gruppi di pazienti con esordio dei sintomi molto precoce o molto tardivo. Perché hanno fatto questa selezione invece di semplicemente osservare tutti i pazienti?

Immaginiamo che tu sia interessato alla ricerca delle variazioni genetiche che rendono le persone molto alte. Pensi di avere più fortuna nel ricercare questa rara variazione in un gruppo random di persone, o nella squadra di basket dei Los Angeles Lakers? Molto probabilmente, sarebbe meglio iniziare con i giocatori di basket che tendono ad essere più alti della norma.

Questo è quello che ha fatto il team di scienziati - hanno incluso nel campione di popolazione pazienti affetti da MH con esordio dei sintomi molto precoce o molto tardivo. In questo modo hanno avuto maggiori possibilità di trovare rare variazioni che cambiano il momento di esordio dell'Huntington.

Tuttavia, nell'osservare un altro gruppo di pazienti senza un gran numero di casi con esordio sintomatico precoce o tardivo, gli scienziati non hanno riscontrato lo stesso effetto.

Queste sono le fasi iniziali della ricerca, e c'è ancora molto lavoro da fare. Potremmo aver bisogno di trovare più variazioni genetiche comuni vicine al gene della MH, o ricercare interazioni tra più di una variazione, prima di poter accuratamente predire l'esordio della patologia attraverso la genetica. Tuttavia, questo studio è un'importante prova che è possibile ritrovare variazioni genetiche modificanti l'età di esordio dell'Huntington.

Può Questa Ricerca Aiutarci nella Ricerca di Terapie per la MH?

Nonostante queste cautele, questa nuova ricerca è molto interessante e suggerisce importanti idee.

Sottolinea che entrambi i geni della MH con lunghezza normale o eccessiva influenzano l'esordio dei sintomi, e che l'equilibrio tra questi due geni è importante nella ricerca di nuove terapie.

Inoltre, questa ricerca ha importanti implicazioni per un interessante tipo di terapia chiamata "silenziamento genico". Il silenziamento genico è esattamente quello che sembra - un modo per spegnere (silenziare) i geni umani. Questo metodo risulta, però, difficile nell'Huntington perché ci sono due copie del gene (una sana e una anomala). La presente ricerca suggerisce che spegnere entrambe i geni della MH potrebbe ritardare l'esordio sintomatico, e che in particolare spegnere la copia con lunghezza eccessiva potrebbe essere ancora più efficace.

In conclusione, questa ricerca ci aiuta a capire cosa influenza l'esordio dei sintomi dell'Huntington, e guida la ricerca di terapie efficaci per la malattia.

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

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

Promotore Una parte specifica di un gene deputata alla sua attivazione e disattivazione

Terapie Trattamenti

© 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 30 marzo 2021 — Scaricato da <https://it.hdbuzz.net/198>

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.