

## HUNTINGTON, STORIA DI UN GENE ANTICO<sup>1</sup>

Nota del s.c. ELENA CATTANEO (\*)

(Adunanza del 7 maggio 2015)

SUNTO. – Huntington è il gene che muta nella malattia di Huntington. Il nostro laboratorio sta studiando la sua funzione fisiologica durante lo sviluppo e nell'età adulta e in che modo la sua mutazione provoca la morte dei neuroni striatali e corticali con l'obiettivo finale di contribuire all'identificazione di una terapia.

\*\*\*

ABSTRACT. – Huntington is the gene that mutates in Huntington's Disease. Our laboratory is studying its physiological function during development and in adulthood and how its mutation causes the death of the striatal and cortical neurons with the ultimate goal of contributing toward the identification of a therapy.

Da oltre 20 anni il laboratorio studia la Corea di Huntington con l'obiettivo di contribuire a comprenderne la fisiopatologia e proporre strategie farmacologiche, geniche, cellulari che ne rallentino il decorso o ne blocchino l'insorgenza.

La malattia, a trasmissione genetica e neurodegenerativa, è causata da una anomala espansione di triplette nucleotidiche CAG nella proteina codificata dal gene che prende il nome di huntingtina. Come conseguenza, i neuroni del cervello vanno incontro a una progressiva neurodegenerazione, con una maggiore vulnerabilità per i neuroni della corteccia e del corpo striato.

---

(\*) Università degli Studi di Milano, Italy. E-mail: elena.cattaneo@unimi.it

<sup>1</sup> Sintesi dell'intervento.

Due sono le strategie di ricerca adottate dal laboratorio per lo studio della malattia. Da un lato lo studio del gene sano, la sua evoluzione, il suo ruolo fisiologico nel tessuto nervoso oltre all'analisi delle specifiche alterazioni molecolari evocate dal gene malato. Dall'altro, lo sviluppo di approcci basati su staminali pluripotenti (embrionali e riprogrammate) e su staminali neurali umane per la produzione degli specifici neuroni che degenerano nella malattia.

Nell'ambito della prima strategia nel 2004 il laboratorio ha aperto un nuovo filone di ricerca volto allo studio del gene durante l'evoluzione. L'ipotesi sottesa è che il tratto CAG del gene Huntington abbia un ruolo nell'evoluzione e nello sviluppo del cervello umano.

La storia del gene comincia 800 milioni di anni fa in un'ameba pluricellulare. Ci troviamo in tempi molto antichi, ancor prima della grande divisione tra organismi protostomi (insetti, crostacei, molluschi e vermi) e deuterostomi (rettili, anfibi, pesci, uccelli e mammiferi). Nei mammiferi, che hanno un sistema nervoso più complesso e strutturato dei pesci, il CAG aumenta di numero. Una dopo l'altra, si aggiungono nuove triplette CAG alle 4 acquisite da pesci, anfibi, rettili ed uccelli. Ci sono 6 CAG nell'opossum, 7 nel topo, 8 nel ratto, 10 nel cane e nella pecora, 12 nell'elefante e 15 nel toro.

Dalle creature ameboidi il gene è arrivato all'uomo, modificandosi mediante l'aggiunta di nuovi CAG e portando con sé vantaggi evolutivi, crescenti, fino ad un limite tollerabile. Conoscere le origini di questo gene, indagare presumibilmente l'eventuale possibilità che possa aver influenzato la nostra storia evolutiva ci permetterà di svelare alcuni piccoli misteri dell'evoluzione umana.

Sappiamo che il tratto CAG del gene Huntington umano è polimorfico. Questo significa che ognuno di noi ha un numero diverso di triplette sempre però compreso fra 9 e 35. Tuttavia, quando il numero di ripetizioni del tratto CAG supera un valore limite, oltre 35, la malattia si manifesta. A degenerare sono prevalentemente i neuroni della corteccia e del corpo striato, le aree cerebrali sede del controllo del movimento e delle funzioni cognitive superiori. I sintomi includono disturbi cognitivi, di personalità e della memoria. In seguito i movimenti diventano incontrollabili, compaiono spasmi e l'andatura lascia il posto ad una sinuosa ed irrefrenabile "danza". Nelle fasi avanzate il corpo perde ogni autonomia e rallenta fino a diventare immobile.

## ATTIVITÀ DEL GENE HUNTINGTON: DALL'EMBRIONE ALL'ADULTO

Nei mammiferi il gene Huntington è importante lungo tutte le fasi della vita. Senza di esso non nasceremmo. Il gene regola lo sviluppo embrionale precoce e lo sviluppo del cervello. Diversi studi dimostrano che il gene regola la formazione dell'epiblasto e del cervello. Anche nel cervello adulto svolge diverse attività. Nel 2000 il gruppo di Scott Zeitlin alla Virginia University ha dimostrato che l'inattivazione del gene nel cervello del topo adulto causa neurodegenerazione. Il gene è quindi critico per la sopravvivenza dei neuroni. Nello stesso anno i nostri studi hanno dimostrato che il gene Huntington sano protegge le cellule nervose da stimoli dannosi e tossici. L'anno seguente, abbiamo identificato anche un'azione neuroprotettiva del gene perché regola la produzione di BDNF e due anni dopo abbiamo scoperto il meccanismo alla base che coinvolge il *Neuron Restrictive Silencer Element* (NRSE), un silenziatore genico localizzato nel gene del BDNF. L'huntingtina sana mantiene spento questo silenziatore permettendo la produzione di BDNF. Quella mutata, invece, perde questa capacità e il silenziatore attivo spegne il gene del BDNF. Abbiamo anche dimostrato che questo effetto si estende a un gruppo di altri geni neuronali che sono regolati dall'NRSE ed implicati nell'attività delle sinapsi. Tutto lascia ben supporre che il gene sano abbia attività molto importanti per il cervello. Rimane, però, ancora da verificare se l'inserimento del tratto CAG e la sua espansione abbiano contribuito a conferire queste proprietà all'antico gene delle amebe primitive giunto fino a noi oggi.

Per mimare lo sviluppo del Sistema Nervoso ed indagare la funzione del gene e del suo tratto CAG durante l'evoluzione abbiamo usato cellule staminali embrionali e protocolli di differenziamento che consentono di riprodurre *in vitro* i primi passaggi di sviluppo del Sistema Nervoso Centrale. I nostri studi rivelano che, se private del gene Huntington, le cellule staminali perdono la capacità di formare rosette neurali, strutture che *in vitro* mimano la formazione del tubo neurale. L'huntingtina "evolutiveamente più vecchia" in grado di ripristinare rosette neurali è quella dell'anfiosso (2 CAG). Queste rosette diventano più forti in presenza di huntingtina di organismi che portano tratti CAG più lunghi. Infatti, le rosette più grandi e strutturate si riformano quando rimettiamo in quelle cellule un gene Huntington sano del topo o dell'uomo. Questo esperimento ci ha rivelato che il gene Huntington sano dei mammiferi ha assunto funzioni che riguardano la formazione e, forse, l'evoluzione del tubo neurale.

