di Simona Regina

# Prioni sintetici per malattie reali

## Lo studio di malattie neurodegenerative come la variante umana della mucca pazza passa anche per prioni sintetizzati in laboratorio, spiega Giuseppe Legname

Causano malattie fatali per persone e animali. Aggrediscono il sistema nervoso, uccidendo un neurone dopo l'altro fino a trasformare il cervello in una sorta di spugna, pieno di buchi, e innescano così la perdita progressiva delle capacità cognitive e motorie, fino alla morte. Questi killer spietati sono i prioni, responsabili delle encefalopatie spongiformi trasmissibili, come il morbo della mucca pazza e la sua variante umana, la malattia di Creutzfeldt-Jakob.

Giuseppe Legname ha iniziato a studiarli all'Institute for Neurodegenerative Diseases di San Francisco, lavorando gomito a gomito con il premio Nobel Stanley Prusiner, che li ha scoperti e identificati. E dal 2006, quando è tornato in Italia, dirige il laboratorio di biologia dei prioni alla Scuola internazionale superiore di studi avanzati (SISSA) di Trieste. Proprio nel suo laboratorio alla SISSA ha creato i primi prioni artificiali in serie. E ora la sua «ricetta» è a disposizione di tutti i gruppi di ricerca impegnati a studiare le malattie prioniche.

**Perché sviluppare prioni sintetici?**

Come abbiamo illustrato sulla rivista «PLoS Pathogens», siamo riusciti a creare prioni di topo in serie che funzionano come quelli biologici e hanno caratteristiche biochimiche simili a quelli della mucca pazza. È la prima volta che si riesce in questo intento e riteniamo che sia un risultato importante perché offre l'opportunità di capire con precisione i meccanismi attraverso cui i prioni provocano le malattie.

**Inoltre, così il vostro lavoro è più sicuro?**

In realtà, in qualsiasi laboratorio che studia agenti patogeni sono prese tutte le precauzioni per rendere sicuro il lavoro dei ricercatori. Quindi l'aspetto fondamentale della disponibilità di prioni artificiali è la possibilità di controllarli meglio nel corso degli esperimenti, capire con maggiore precisione la loro azione patogena e, auspicabilmente, individuare quali meccanismi possano bloccarla. Lavorare con i prioni naturali non è semplice.

**Perché?**

I prioni non hanno acidi nucleici, ovvero DNA o RNA: sono composti da una singola molecola proteica che contiene circa 250 amminoacidi, la cosiddetta proteina prionica o PrP. Sono comunque complessi perché molto eterogenei: possono assumere cioè diverse conformazioni per propagarsi e danneggiare l'organismo. Al contrario, quelli sintetici, pur causando le stesse conseguenze di quelli biologici, sono molto più omogenei e hanno una struttura definita. Quindi i prioni sintetici rappresentano uno strumento utile per identificare e controllare i meccanismi molecolari che trasformano Dr. Jekyll in Mr. Hide.

Credit: SISSA (3)

**Vale a dire?**

Il prione non è altro che un'aberrazione della proteina prionica che è presente in modo fisiologico nelle cellule dell'organismo, in particolare in quelle cerebrali. Diventa cattiva in seguito a un'alterazione di forma. Proprio come il Dr. Jekyll di Robert Louis Stevenson che diventa malvagio quando si trasforma nel suo *alter ego* Mr. Hide. In pratica, nella sua forma fisiologica la proteina prionica è innocua, ma quando si trasforma in prione acquisisce la capacità di replicarsi, così si accumula nel cervello e distrugge le cellule cerebrali. E per farlo, cioè per autopropagarsi, il prione può assumere molteplici strutture.

**Ma che cosa trasforma l'innocua proteina prionica nel famigerato prione?**

Ancora non sono chiari i meccanismi molecolari che inducono PrP a diventare cattiva, che innescano il cambiamento di forma. Noi abbiamo scoperto un tassello del puzzle: lo zampino del rame.





CHI È

**Giuseppe Legname**, 53 anni, neurobiologo, dal 2006 conduce la sua attività di ricerca alla SISSA di Trieste, dove coordina il laboratorio di biologia dei prioni e il dottorato di ricerca in genomica funzionale e strutturale.
**Dopo la laurea** in biochimica e biologia molecolare all'Università di Milano, si è specializzato in biotecnologie e ha conseguito il PhD all'Università di Warwick. Dal 1996 al 1999, è stato ricercatore al National Institute for Medical Research di Londra per poi trasferirsi a San Francisco, dove ha lavorato per otto anni all'Institute for Neurodegenerative Diseases sotto la guida del premio Nobel Stanley Prusiner.
**Le sue ricerche** sono finalizzate allo studio delle malattie neurodegenerative causate dai prioni, per le quali attualmente non esiste una cura.

**Dal sintetico al naturale.** Passaggi dello studio di prioni sintetici nel laboratorio diretto da Legname. Queste ricerche sono mirate a comprendere i meccanismi che rendono patologici i prioni naturali.

Se il rame è assente o non adeguatamente legato a una porzione della proteina prionica, scatta una sorta di «interruttore» e PrP è più facilmente convertibile nel suo alter ego. Questo offre nuovi spiragli alla ricerca, perché indica un potenziale target per impedire che le proteine diventino prioni.

**Anche altre proteine, se cambiano forma, causano malattie neurodegenerative?**

Ci sono sempre più prove scientifiche a sostegno dell'idea per cui alla base di Parkinson, Alzheimer e sclerosi amiotrofica laterale (SLA) ci sia un cambiamento di forma di specifiche proteine: alfa-sinucleina per quanto riguarda il Parkinson, beta-amiloide e tau nell'Alzheimer, SOD nella SLA. In pratica, il copione è lo stesso: una proteina con forma e funzione ben definite, a un certo punto, cambia conformazione e acquisisce la capacità di proliferare. E la formazione di aggregati proteici innesca la degenerazione progressiva del sistema nervoso centrale.

**La sfida dunque è impedire che avvenga questa trasformazione patogena?**

Proprio così, l'obiettivo è preservare la forma nativa di queste proteine, affinché non perdano il loro ruolo fisiologico, e bloccare la trasformazione che le fa impazzire. Proprio in questa direzione va il nostro sforzo di sviluppare molecole artificiali, perché manipolare queste proteine *in vitro* può aiutarci a comprendere i meccanismi che innescano questo cambiamento patologico e, di conseguenza, può aprire nuove prospettive nella ricerca di strategie diagnostiche e terapeutiche.

**L'attività di ricerca del suo laboratorio prosegue quindi in questa direzione?**

Sì, stiamo lavorando per sintetizzare in serie prioni umani e proteine responsabili delle altre malattie neurodegenerative. Stiamo anche sviluppando un metodo che permette di isolare i neuroni olfattori, indicativi di che cosa succede nel sistema nervoso centrale, per verificare se è iniziato il processo di cambiamento di forma e se le proteine cominciano ad aggregarsi. Per identificare, in pratica, l'insorgenza delle malattie prima dell'esordio dei sintomi, che di solito avviene quando ormai la neurodegenerazione è in corso da tempo.

Questo traguardo rappresenterebbe un gran bel passo avanti verso una strategia diagnostica. Parliamo infatti di malattie che progressivamente causano demenza, perdita delle capacità cognitive e associative, quindi problemi mnemonici e confusione mentale, e delle funzioni motorie, a causa dell'accumulo di aggregati proteici in specifiche aree del cervello. Attualmente sono diagnosticate a livello sintomatico, quando è troppo tardi, perché i depositi proteici si sono formati a macchia d'olio nel cervello e, di conseguenza, gli interventi terapeutici possono solo alleviare i sintomi ma non fermare la malattia.