

# Perché il prione diventa killer

Studio italiano identifica il meccanismo che manda in tilt il traffico tra i neuroni



DANIELE BANFI

**L**e immagini fecero il giro del mondo. Migliaia di bovini incapaci di stare in equilibrio a causa del tremore diffuso in tutto il corpo. Era il periodo di «mucca pazza», la temibile malattia che ha fatto allarmare l'intera Europa nella metà degli Anni 90 e che ha portato al temporaneo bando della carne con l'osso.

Oggi, nonostante sia trascorso un ventennio, di questa patologia si sa ancora poco. Ora, però, uno studio Teletthon pubblicato sulle pagine della prestigiosa rivista «Neuron», coordinato da Roberto Chiesa dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano in col-

laborazione con l'Università di Milano e la University College di Londra, ha identificato per la prima volta uno dei possibili meccanismi alla base dello sviluppo di questo morbo.

Quando si parla di «mucca pazza», in realtà, ci si riferisce all'encefalopatia spongiforme bovina, una patologia caratterizzata dalla presenza dei prioni, vale a dire di forme alterate della proteina prionica cellulare, la cui funzione fisiologica non è ancora del tutto chiara. Per una serie di svariati motivi, tuttavia, può accadere che questa proteina subisca delle modificazioni strutturali che la trasformano, facendola diventare tossica. E non soltanto.

La forma anomala della proteina stessa è in grado di influenzare la proteina corretta, modificandone la struttura e rendendola quindi pericolosa. Questo meccanismo di infezione è responsabile della varian-

te del morbo di Creutzfeldt-Jakob, vale a dire la malattia che colpisce l'uomo e che è legata al consumo di carne bovina infetta.

Le malattie da prioni nell'uomo possono però insorgere anche in modo sporadico, cioè senza una causa identificata, o a causa di mutazioni genetiche che inducono la proteina prionica ad assumere spontaneamente la conformazione tossica. Circa il 15% dei casi di morbo di Creutzfeldt-Jakob e altre due malattie - l'insonnia fatale familiare e la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker - sono infatti associate a mutazioni nel gene della proteina prionica localizzato sul cromosoma 20.

Nonostante queste patologie siano note da più di 30 anni, non era ancora ben chiaro cosa accadesse a livello cellulare. «Ecco perché per indagare in maniera più approfondita il meccanismo tossico dei prioni

- spiega Chiesa - abbiamo deciso di utilizzare un modello animale della malattia di Creutzfeldt-Jakob di origine genetica che riproduce in modo fedele l'andamento della patologia: apparentemente sano alla nascita, il topo sviluppa con il tempo problemi nella coordi-

**Roberto Chiesa**  
Neurobiologo

**RUOLO:** È DIRETTORE DEL «PRION NEUROBIOLOGY LAB» DELL'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI DI MILANO  
**IL SITO:** WWW.MARIONEGRI.IT/MN/EN/INDEX.HTML

nazione dei movimenti e dell'equilibrio e successivamente altri deficit neurologici. Studiare queste forme genetiche è la strada migliore per cercare di capire come le alterazioni strutturali della proteina prionica si traducano in un ve-



ro e proprio segnale tossico per il cervello».

Lo studio del gruppo milanese ha analizzato ciò che accade a livello del cervelletto, un'area fondamentale nel controllo e nella coordinazione dei movimenti. «In particolare - continua Chiesa - abbiamo visto che in corrispondenza dei primi deficit motori si ha un'alterazione nel rilascio di un messaggero chimico cerebrale, il neurotrasmettitore glutammato. Quel che ancora non conoscevamo era il meccanismo con cui ciò avveniva». Attraverso indagini più approfondite il gruppo di ricerca di Chiesa ha quindi scoperto che la proteina prionica alterata, accumulandosi all'interno dei neuroni, è in grado di ostacolare il trasporto sulla superficie della cellula di un'altra proteina fondamentale per il rilascio del glutammato, un canale che permette l'ingresso dello ione calcio nel neurone. Il risultato è un deficit nel funzionamento del cervelletto: un vero e proprio problema di «traffico», capace di mandare in tilt i meccanismi che controllano la neurotrasmissione e, con il tempo, far degenerare il neurone, conducendolo fino alla morte.

«Questo problema di trasporto sulla superficie cellulare, con la conseguente alterazione nel rilascio dei neurotrasmettitori, è un meccanismo patologico del tutto nuovo che potrebbe essere alla base della disfunzione dei neuroni anche in altre malattie neurodegene-

#### LE PROSPETTIVE

«Si apre uno spiraglio su molte malattie neurodegenerative»

rative, nelle quali si osserva un accumulo di proteine alterate all'interno della cellula. Essendo un evento precoce e probabilmente reversibile, è potenzialmente interessante in chiave terapeutica - sottolinea Chiesa -. Ripristinare il corretto trasporto della proteina potrebbe infatti rivelarsi il punto fondamentale per evitare la degenerazione dei neuroni». La strada è aperta per nuove ricerche.