

Scuotere le visioni del mondo

di Monica Coenraads

Posto di fronte al complesso problema di scoprire l'elusiva funzione della proteina responsabile della Sindrome di Rett, il RSRT si è organizzato per condurre un esperimento in proprio. Abbiamo scosso la prassi comune dei laboratori di ricerca di lavorare in isolamento ed abbiamo al contrario riunito tre ricercatori affinché lavorassero in forma collaborativa. Li abbiamo dotati delle necessarie risorse finanziarie ed abbiamo fornito loro le infrastrutture, inclusa la possibilità di incontrarsi di persona. I risultati ci hanno sorpreso.



Adrian Bird



Michael Greenberg



Gail Mandel

Il *MECP Consortium* è stato lanciato nel 2011 con una donazione iniziale da 1 milione di dollari da parte di Tony e Kathy Schoener. Il RSRT ha poi destinato al Consorzio ulteriori finanziamenti per 3.4 milioni di dollari. Siamo estremamente grati ai coniugi Schoener per il loro impegno a donare un ulteriore milione di dollari per questo progetto.

Il Consorzio ha rapidamente registrato significativi progressi. I laboratori Mandel e Bird hanno dimostrato, per la prima volta, una sostanziale reversibilità dei sintomi in “topi Rett” pienamente sintomatici utilizzando tecniche di terapia genetica che potrebbero essere utilizzate anche su pazienti umani.



http://www.youtube.com/watch?v=eBxPU6pdvhY&list=PLzLcLe4bAUoLje1eG_CgTHnA4R3t-j6Kx&index=1

Il “topo Rett” in movimento ha ricevuto un gene *Mecp2* sano tramite terapia genetica. Quello immobile non ha ricevuto il trattamento. Il video è stato realizzato 4 settimane dopo il trattamento.

Il laboratorio Bird ha scoperto che la funzione della proteina Rett, MeCP2, dipende dalla sua abilità di individuare un nuovo partner legante, NCoR/SMRT al DNA. L'inibizione di tale abilità determina il manifestarsi dei sintomi della Sindrome di Rett.



http://www.youtube.com/watch?v=eTzfA5_CdXg&list=PLzLcLe4bAUoLje1eG_CgTHnA4R3t-j6Kx&index=6

Animazione dell'interazione tra MeCP2 e NCoR/SMRT

Il Laboratorio Greenberg ha proseguito il lavoro del Laboratorio Bird ed ha scoperto che l'aggiunta di un gruppo fosfato al MeCP2 altera la sua abilità di interagire con i NCoR/SMRT e condiziona l'espressione dei geni a valle.

Per quanto le implicazioni cliniche degli esperimenti di terapia genica siano ovvii, alcuni potrebbero domandarsi: "E quindi?" quando si tratta di esperimenti relativi al NCoR.

Io credo che nelle convinzioni di molti "genitori Rett" la migliore prova del progresso della ricerca siano le sperimentazioni cliniche. Tuttavia, queste spesso non sono il modo migliore di misurarne il progresso.

Thomas Südhof, recente premio Nobel, recentemente ha commentato: "Sono fortemente convinto che i tentativi di bypassare la comprensione di base della malattia e di ottenere immediatamente delle terapie siano un fuorviante ed estremamente costoso errore. Il fatto è che per molte delle malattie a cui stiamo lavorando, semplicemente non siamo ancora in grado di comprendere la patogenesi. In realtà non c'è molto da decifrare, quindi l'Istituto Nazionale per la Salute e molte fondazioni di ricerca riversano i loro fondi in sperimentazioni cliniche basate sulle più deboli ipotesi".

Per queste ragioni io sostengo che investire per una migliore comprensione del *MECP2* – un primario obiettivo di questo Consorzio – siano soldi ben spesi, poiché con ciò si contribuirà ad ampliare il nostro attuale arsenale di approcci strategici per combattere la Sindrome di Rett.

Come i "genitori Rett" potranno confermare, i sintomi della malattia sono numerosi e devastanti. Qualunque cosa il *MECP2* faccia, agisce a livello globale su vari sistemi del corpo. Un medicinale con una nuova applicazione potrebbe parzialmente trattare alcuni dei sintomi ma per conseguire il tipo di sostanziali miglioramenti per i quali molti parenti ed io stessa ci diamo pena è necessario affrontare il problema alla sua vera radice.

Ci sono molti modi di raggiungere questo obiettivo finale: terapia genetica e/o proteica, attivazione del gene *MECP2* silente, geni modificatori. Queste sono tutte aree nelle quali il RSRT è finanziariamente e intellettualmente impegnato.

In parallelo è comunque imperativo comprendere cosa il *MECP2* faccia. Il RSRT ha pertanto devoluto ulteriori 3.4 milioni di dollari per finanziare il *MECP2 Consortium*. Siamo estremamente grati a Tony e Kathy Schoener per il loro impegno a finanziare con un ulteriore milione di dollari questo importante progetto.

Ho recentemente discusso le esperienze degli ultimi anni e che cosa ci aspetta nel prossimo futuro con i membri del Consorzio.

Greenberg: La ricerca nelle neuroscienze sta attraversando una rivoluzione. Ora abbiamo a disposizione le tecnologie per rispondere alcuni dei più difficili quesiti neurobiologici.

Tuttavia, il progresso verso le risposte a questi difficili quesiti richiede che gli scienziati lavorino insieme. Un singolo laboratorio che lavori da solo non ha la competenza o le risorse per compiere un significativo progresso quando il problema scientifico è particolarmente complesso.

Il *MECP2 Consortium* è un modello per qualcosa di molto più grande: come la neuroscienza nel suo complesso deve operare così da poter trovare terapie e cure per le malattie. Siamo scienziati da diverse parti del mondo che lavorano insieme, condividendo i risultati molto prima della loro pubblicazione, confrontandosi apertamente con regolarità. I differenti punti di vista dei tre laboratori consente un meraviglioso scambio di idee nel nome del progresso della scienza. Io penso che il Consorzio sia essenzialmente questo. Abbiamo ignorato le tipiche barriere della geografia ed abbiamo regolarmente riunito scienziati di Edimburgo, Portland e Boston. I risultati sono stati sorprendenti. C'è stato un progresso molto più rapido di quello che avrebbe compiuto i singoli laboratori.



Riunione del Consorzio a Boston nel Novembre 2013.

Bird: Sono d'accordo. Un obiettivo prioritario del Consorzio è la comprensione dei meccanismi con cui la proteina *MECP2* lavora a livello molecolare. Stiamo finalmente cominciando a compiere dei reali progressi su questo fronte ed a breve metteremo alla prova alcune nuove idee in modelli cellulari ed animali. Il nostro obiettivo finale è utilizzare questa conoscenza per fornire approcci razionali alla terapia.

Mandel: Principale e centrale obiettivo resta sempre trovare una cura per la Sindrome di Rett. Questo guida i nostri esperimenti e ci tiene concentrati. Il fatto che il supporto finanziario venga da famiglie che hanno una figlia con la Sindrome di Rett e dalle loro relazioni ci fa lavorare con ancora maggiore determinazione.

Coenraads: secondo voi quali sono gli elementi che hanno fatto "funzionare" questo consorzio?

Greenberg: Fiducia ed apertura, la disponibilità da parte di tutti e tre i principali ricercatori a discutere di qualunque potenziale problema immediatamente non appena si manifesta. La disponibilità a tenere sotto controllo gli ego di ciascuno così da poter lavorare insieme per qualcosa di più importante dell'avanzamento individuale. Molto importante è il fatto che i partecipanti, Mandel, Bird, Greenberg e Coenraads hanno fiducia ed apprezzamento reciproco.



Bird: Abbiamo retroterra ed interessi differenti, ma condividiamo la determinazione a comprendere la Sindrome di Rett. Ci completiamo a vicenda sorprendentemente bene.

Mandel: Gli incontri e gli scambi effettuati regolarmente e la qualità degli scienziati coinvolti sono stati fattori chiave, così come la disponibilità di sufficienti fondi per ciascuno di noi per dar seguito al ns. fiuto scientifico.

Coenraads: Fortunatamente la scienza non è lineare. Ci sono tecnologie disponibili oggi che non erano disponibili quando il Consorzio ha cominciato. Come impatta quest' aspetto sulla vostra ricerca sulla Sindrome di Rett?

Greenberg: Ci sono molte nuove tecnologie disponibili, in particolar le Cre lines, che ci aiuteranno a studiare gli effetti della perdita di *MECP2* in una popolazione relativamente omogenea di neuroni, le tecnologie CRISPR e Talen che faciliteranno la correzione

genetica, e le tecnologie genomiche che ci stanno fornendo nuova comprensione del ruolo della metilazione nel controllo dell'espressione genetica neuronale. Inoltre nuove attrezzature, come nella microscopia, certamente sono d'aiuto.

Bird: Le tecnologie per la modificazione genetica esistono ormai da un decennio, ma l'avvento del CRISPR ha reso questo un passaggio facile. Essere in grado di modificare errori genetici nei pazienti non è più un sogno fantascientifico, è una reale possibilità. L'esplorazione di quest' opzione sarà un importante obiettivo del Consorzio.

Coenraads: Harrison Gabel del Laboratorio Greenberg ha recentemente condiviso un'email con me: "I nostri incontri di gruppo sono essenziali per valutare criticamente il nostro lavoro. Ciascun laboratorio ha la sua "visione del mondo" e scuotere questa visione ogni sei mesi è molto costruttivo."

Pertanto attendo con fiducia molte altre valutazioni critiche e molti scossoni alle nostre visioni del mondo mano a mano che ci avviciniamo al fondo della comprensione di cosa il MeCP2 esattamente fa.