

Padova, 30 aprile 2021

ECCO COME L'HERPES SIMPLEX DI TIPO 1 (HSV-1) SI MOLTIPLICA

Lo studio consentirà il disegno di molecole in grado di inibire il legame della proteina ICP4 con le strutture G-quadruplex, bloccando molto specificamente il ciclo vitale e i numerosi danni causati da questo virus



Sara N Richter - Matteo Nadai - Ilaria Frasson

La rivista «**Nature Communications Biology**» ha pubblicato lo studio condotto dalla **Professoressa Sara Richter del Dipartimento di Medicina Molecolare dell'Università di Padova** e dal suo gruppo di ricerca che illustra la scoperta di un nuovo meccanismo molecolare utilizzato dal virus dell'herpes simplex di tipo 1 (HSV-1) quando infetta l'uomo.

Il virus herpes simplex di tipo 1 (HSV-1) che siamo abituati ad associare unicamente a fastidiose vescicole a livello della bocca è anche la principale causa di cecità infettiva, di gravi patologie al sistema nervoso, quali l'encefalite erpetica e recentemente è stato associato all'insorgenza di patologie neurodegenerative, fra cui il morbo di Alzheimer. Il gruppo di ricerca della Professoressa Sara Richter si interessa da anni di questo virus che colpisce la vasta maggioranza della popolazione mondiale, pari al 90%, e che la scienza, finora, non ha compreso del tutto.

HSV-1, una volta entrato nel corpo umano, va a nascondersi rimanendo latente all'interno dei neuroni del cervello o del midollo spinale e, a seguito di stimoli come l'esposizione alla luce solare, sbalzi ormonali o stress, riprende il suo ciclo vitale causando sintomi molto sgradevoli.

I risultati dello studio, che porta il nome della Dott.ssa **Ilaria Frasson**, ricercatrice del gruppo della professoressa Richter, mostrano che la principale proteina utilizzata dal virus per moltiplicarsi, il fattore di trascrizione ICP4 si muove all'interno del nucleo della cellula umana riconoscendo delle particolari

strutture del DNA chiamate G-quadruplex che una recentissima ricerca indica avere un importante ruolo di regolazione dell'espressione genica.

Se da un lato solo l'herpes simplex di tipo 1 possiede ICP4, i G-quadruplex si stanno rivelando importantissimi regolatori della trascrizione della cellula, al punto che definiscono il tipo cellulare.

Il legame della proteina a queste strutture è tutt'altro che casuale, ICP4 è in grado di riconoscere e legare solo i G-quadruplex che hanno una determinata conformazione: sebbene i G-quadruplex abbiano più conformazioni, quelli nel genoma di HSV-1 sono quasi tutti nella conformazione che viene riconosciuta da ICP4, a conferma della specificità del riconoscimento. È come se una chiave riconoscesse esattamente una particolare serratura che apre.

Queste speciali strutture tridimensionali sono, da molti anni, argomento di studio della Professoressa Sara Richter che ne ha mostrato l'importanza nella regolazione anche del virus dell'Immunodeficienza umana (HIV-1), nonché di particolari tumori noti come sarcomi.

Attraverso il riconoscimento di queste strutture di DNA la proteina ICP4 di HSV-1 stimola la produzione di nuovi virus, sempre di tipo HSV-1, e convince la cellula umana ad aiutare il virus a moltiplicarsi, aumentando i danni causati dall'infezione.

I risultati ottenuti delineano nuovi e fondamentali aspetti della biologia non solo di questo virus, ma della stessa cellula umana. Portano inoltre alla luce un nuovo bersaglio farmacologico: ad oggi, infatti, il trattamento dell'infezione da HSV-1 è possibile con pochissimi farmaci che stanno, purtroppo, rapidamente perdendo efficacia a causa dell'insorgenza di nuovi ceppi virali resistenti ai farmaci in uso. I risultati descritti nello studio consentiranno il disegno di molecole in grado di bloccare il legame della proteina ICP4 con le strutture G-quadruplex, bloccando molto specificamente il ciclo vitale e i numerosi danni causati da questo virus.

Link alla ricerca: <https://www.nature.com/articles/s42003-021-02035-y>

Titolo: *“Parallel G-quadruplexes recruit the HSV-1 transcription factor ICP4 to promote viral transcription in herpes virus-infected human cells”* - «Nature Communications Biology» - 2021

Autori: Ilaria Frasson, Paola Soldà, Matteo Nadai, Sara Lago & Sara N. Richter