



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO

LA STATALE



ISTITUTO  
ITALIANO DI  
TECNOLOGIA

## Una proteina e un raggio di luce blu contro il dolore neuropatico

*In uno studio appena pubblicato sulla rivista internazionale **Nature Methods** e condotto dall'**Università Statale di Milano** e dall'**Istituto Italiano di Tecnologia di Genova** viene sperimentata con successo l'efficacia di una nuova proteina sintetica che, attivata dalla luce blu, è in grado di alleviare il dolore neuropatico.*

**"A light-gated potassium channel for sustained neuronal inhibition" - *Nature Methods***

Milano, 30 ottobre 2018. L'optogenetica è una tecnica sperimentale molto usata in ricerca biomedica, che permette di intervenire sull'attività neuronale di organismi modello attraverso l'uso della luce. Questa tecnica si basa sull'utilizzo di proteine che si attivano o disattivano con un flash di luce, e consente di controllare in remoto le cellule in cui queste proteine sono espresse.

In natura si trovano principalmente proteine in grado di attivare i neuroni. Di particolare interesse risulta quindi l'ingegnerizzazione in laboratorio di proteine in grado di *inibire* l'attività delle cellule, soprattutto se l'obiettivo è quello di stabilire come circuiti neuronali complessi siano responsabili di specifici comportamenti. Inoltre, in biomedicina, la messa a punto di proteine sintetiche ad effetto inibitorio è un obiettivo di fondamentale importanza per trattare patologie legate all'iperexcitabilità dei neuroni, come il dolore cronico neuropatico, ad oggi difficilmente curabile, anche con analgesici potenti come la morfina.

È in questo scenario che si colloca il lavoro appena pubblicato da *Nature Methods*, che presenta e descrive le proprietà di BLINK2, una nuova proteina ingegnerizzata capace di inibire l'attività neuronale.

Il lavoro è frutto della collaborazione tra il laboratorio di **Biofisica dei canali ionici del Dipartimento di Bioscienze** dell'**Università Statale di Milano** guidato da **Anna Moroni**, che nell'ambito del grant ERC noMAGIC ha costruito la nuova proteina, e il laboratorio di **Neuromodulation of Cortical and Subcortical Circuits**, guidato da **Raffaella Tonini** dell'**Istituto Italiano di Tecnologia (IIT) di Genova**, che ne ha dimostrato la funzionalità sull'attività neuronale. Lo studio ha inoltre coinvolto competenze di biologia cellulare e biofisica (Monica Di Luca e Elena Marcello, Università Statale di Milano; Massimo Pasqualetti, Università di Pisa; Gerhard Thiel, TU-Darmstadt e Henry Colecraft, Columbia University) e di biologia dello sviluppo in zebrafish (Monica Beltrame, Università Statale di Milano; Filippo Del Bene, Institut Curie, Parigi).

Nel laboratorio di Anna Moroni, vera e propria "fabbrica" di proteine utilizzabili in optogenetica, nasceva nel 2015 BLINK1<sup>1</sup> risultato della combinazione di una proteina di origine virale con una proteina fotorecettore proveniente dalle piante. Pur funzionando per alcuni modelli animali, come i pesci, BLINK1 è inattiva nelle cellule di mammifero: una limitazione importante per l'utilizzo nella ricerca biomedica e nelle neuroscienze utili per l'uomo. Per superarla, dopo un lungo lavoro di ottimizzazione, il team di ricerca di **Moroni**, in particolare con il contributo di Laura Alberio, co-primo autore dello studio, ha ingegnerizzato BLINK2, in grado di esprimersi anche in cellule di mammifero.

La funzione inibitoria di BLINK2 nei neuroni è stata successivamente dimostrata nel laboratorio coordinato da **Tonini**, dove, allo scopo di studiare i processi fondamentali alla base della comunicazione tra neuroni, si validano e utilizzano strumenti innovativi per manipolare i circuiti neuronali su diverse scale temporali.

“Insieme ad Andrea Locarno, altro co-primo autore dello studio, non solo abbiamo dimostrato che BLINK2 è in grado di inibire l’attività neuronale nel cervello di mammifero, ma che tale inibizione persiste al buio per molti minuti, differenziandolo dagli altri tool optogenetici, che operano su scale di millisecondi e secondi”, dichiara **Raffaella Tonini**.

“Il fatto che BLINK2 inibisca l’attività neuronale per decine di minuti” commenta **Anna Moroni**, “lo rende particolarmente adatto al controllo dell’ipereccitabilità neuronale persistente, come nel caso del dolore cronico”. Per questo motivo BLINK2 è stata testata nel laboratorio di Rajesh Khanna (University of Arizona, Tucson) in un modello animale di dolore neuropatico: i risultati hanno mostrato che BLINK2 è in grado di alleviare per oltre mezz’ora il dolore in un ratto esposto - per un solo minuto - ad una fonte di luce blu.

<sup>1</sup> Cosentino et al., Science, 348(6235):707-10

-----  
**Anna Cavagna, Matteo Chiari, Glenda Mereghetti**

[ufficiostampa@unimi.it](mailto:ufficiostampa@unimi.it)

Università Statale di Milano

M: +39 334 6866587

**Camilla Dalla Bona**

IIT, Istituto Italiano di Tecnologia

[camilla.dallabona@iit.it](mailto:camilla.dallabona@iit.it)

M: +39 335 730 8388

**Giuliano Greco**

IIT, Istituto Italiano di Tecnologia

[giuliano.greco@iit.it](mailto:giuliano.greco@iit.it)

M: +39 366 910 7863