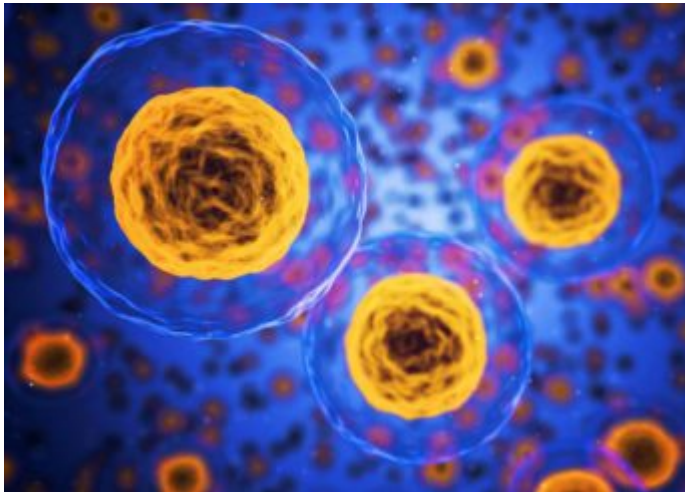


Riprogrammazione cellulare: l'enzima che trasforma le cellule della cute in neuroni

Individuato, da uno studio di Università degli Studi di Milano e IEO Istituto Europeo di Oncologia, l'enzima che permette il "cambio di identità" delle cellule, trasformando i fibroblasti (cellule della cute) in neuroni. Il processo con cui si definisce l'identità cellulare, grazie al quale cioè le cellule acquisiscono la loro forma e funzione, è un tema di basilare importanza in biologia ma anche il focus centrale della medicina rigenerativa, che punta a rimpiazzare i tessuti malati partendo da altre cellule dello stesso paziente.

Condotta dal gruppo di ricerca guidato da Giuseppe Testa, professore di Biologia Molecolare all'Università Statale di Milano e direttore del Laboratorio di Epigenetica delle Cellule Staminali dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano – individua l'enzima chiave che permette il "cambio di identità" delle cellule, trasformando i fibroblasti (cellule della cute) in neuroni.

La ricerca segna un passo avanti fondamentale anche nella conoscenza della genesi della distonia, grazie al processo con cui si definisce l'identità cellulare, grazie al quale cioè le cellule acquisiscono la loro forma e funzione è non solo un tema di basilare importanza in biologia ma anche il focus



centrale della medicina rigenerativa

Negli ultimi 15 anni, numerose scoperte in questo campo hanno cambiato il paradigma di riferimento. Oggi sappiamo che basta orchestrare l'attività di pochi geni, chiamati fattori di trascrizione, che agiscono a loro volta come interruttori sul coordinamento di molti altri geni, per riportare ad esempio una cellula della cute allo stadio staminale embrionale oppure convertirla direttamente in neurone.

Proprio quest'ultima applicazione, descritta per la prima volta nel 2010, ha aperto la possibilità di riprogrammare (o più precisamente transdifferenziare) i fibroblasti, le cellule di supporto della pelle, in neuroni, funzionali e comparabili a quelli in vivo, il tutto in appena due settimane e senza neanche passare dallo stadio di staminale.

Il meccanismo che presiede questo radicale cambio di identità è rimasto fino ad oggi ignoto: pur conoscendo i fattori necessari a innescare il processo, non si conosceva il modo con cui questo potesse poi effettivamente dipanarsi così da trasformare appunto una cellula della pelle in un neurone maturo.

Durante il transdifferenziamento è infatti necessario un massiccio rimodellamento epigenetico, in quanto fibroblasti e neuroni, derivando originariamente da strati differenti dell'embrione, mantengono configurazioni della cromatina completamente diverse.

Il Laboratorio del professor Giuseppe Testa ha ora identificato questo meccanismo, scoprendo l'enzima della cromatina che partecipa a questa trasformazione cellulare. Si tratta di KMT2B, un enzima noto da tempo, ma che non era mai stato associato prima a questo processo e che ha il ruolo di modificare le proteine della cromatina attorno a cui il DNA è avvolto come in un gomitolo, contribuendo così all'attivazione dei geni.

Nell'articolo pubblicato, la dottoressa Giulia Barbagiovanni e il professor Testa, insieme al gruppo di ricerca, dimostrano infatti che, in assenza di KMT2B, i fibroblasti non riescono a generare neuroni maturi e divengono invece principalmente cellule muscolari. KMT2B è dunque fondamentale tanto per permettere la conversione di identità epigenetica quanto per incanalarla verso la linea neuronale invece che in quella muscolare.

Passo avanti anche nella conoscenza della genesi della distonia

Oltre ad ampliare le nostre conoscenze sul processo di transdifferenziamento e di specificazione neuronale, lo studio della attività di KMT2B durante il processo di riprogrammazione ha consentito ai ricercatori di evidenziarne caratteristiche di particolare interesse per un'applicazione orientata al paziente.

Da circa un anno si sa, infatti, che mutazioni in KMT2B sono alla base della distonia, una patologia a carico del sistema nervoso caratterizzata da gravi disturbi motori. I ricercatori hanno quindi voluto verificare se i geni controllati da KMT2B durante il processo di riprogrammazione potessero essere a loro volta implicati nell'eziologia di questa malattia: attraverso l'analisi delle sequenze genomiche di centinaia di pazienti con distonia, sono stati scoperti tre geni bersaglio di KMT2B, le cui mutazioni li rendono candidati molto promettenti come nuove varianti geniche causanti la distonia e

aprendo così la validazione epidemiologica per successivi studi sulla malattia.

Contatti

Giuseppe Testa

DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA ED EMATO-ONCOLOGIA

giuseppe.testa@unimi.it