



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO

*Individuato l'enzima chiave che permette il "cambio di identità" delle cellule, trasformando i fibroblasti (cellule della cute) in neuroni. Passo avanti anche nella conoscenza della genesi della Distonia grazie allo studio del ruolo di questo enzima. Lavoro svolto da Università Statale di Milano e Istituto Europeo di Oncologia su Cell Reports*



Milano, 23 ottobre 2018 - Il 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, che punta a rimpiazzare tessuti malati partendo da altre cellule dello stesso paziente.

Negli ultimi quindici 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, i quali 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, cioè le cellule di supporto della pelle, in neuroni, funzionali e comparabili a quelli *in vivo*, il tutto in appena 2 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, professore di Biologia molecolare alla Statale e Direttore del Laboratorio di Epigenetica delle cellule staminali in IEO, 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 oggi sulla prestigiosa rivista *Cell Reports* - e scelto come *issuehighlight* - la dottoressa Giulia Barbagiovanni e il professor Testa, assieme agli altri membri dell'equipe, 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.

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, aprendo così la validazione epidemiologica per successivi studi sulla malattia.