

Comunicato stampa

Jumonjd3: una chiave per sbloccare il destino delle cellule staminali neurali

Identificato al Campus IFOM-IEO di Milano il ruolo della proteina Jumonjd3 come mediatore epigenetico del differenziamento neurale delle cellule staminali embrionali. Un passo avanti verso la messa a punto della riprogrammazione cellulare per individuare nuove terapie contro il cancro.

Si chiama **Jumonjd3** ed è stato identificato da un team di scienziati del **Campus IFOM-IEO** di Milano come lo snodo molecolare necessario per innescare il processo di differenziamento, rilasciando alla cellula staminale la sua “carta d'identità” neurale.

La ricerca, condotta dall'équipe di Giuseppe Testa, direttore del programma di *epigenetica delle cellule staminali* del **Dipartimento di Oncologia Sperimentale dello IEO**, si basa sull'osservazione di un particolare gruppo di geni definiti ‘**bivalenti**’ che durante il processo di differenziamento della cellula staminale embrionale o si attivano o si disattivano, consentendo alla cellula staminale di assumere la sua identità neurale.

Le modificazioni epigenetiche e l'identità cellulare

Le cellule che costituiscono il nostro corpo condividono lo stesso patrimonio di circa 30.000 geni ereditato dall'unica cellula originaria, ma nel processo di **differenziamento funzionale**, che determina lo sviluppo e la conservazione della loro **identità** per rivestire un **ruolo specifico** nell'organismo (come un neurone, una cellula di sangue o una cellula epatica), solo un determinato gruppo di geni rimane attivo in ognuna di esse, mentre gli altri geni vengono **silenziati**. Questo meccanismo selettivo avviene a **livello epigenetico** (dal greco “*sopra i geni*”) ovvero tramite modifiche chimiche che governano l'espressione genica attivando o reprimendo determinati geni pur senza alterare la sequenza del DNA. Una modalità di modificazione cruciale per il differenziamento funzionale delle cellule staminali embrionali è costituita dalla **metilazione degli istoni**. Gli istoni sono una famiglia di proteine che forma il **nucleosoma** intorno a cui il filamento di DNA si avvolge e compatta assumendo la forma altamente organizzata della cromatina. Gli istoni sono costituiti da aminoacidi e presentano delle **code amino-terminali** che si estendono al di fuori dal nucleosoma. È appunto su specifici residui di aminoacidi presenti su queste code terminali che determinati complessi proteici controllano la metilazione durante il differenziamento cellulare, rimodellando la cromatina e attivando o disattivando specifici geni.

In particolare la metilazione che regola l'espressione genica nelle cellule staminali agisce **in modalità antagonistica** sui residui delle **lisine 4 e 27**, 2 specifici aminoacidi posizionati sull'istone di tipologia H3: se viene metilata la Lisina 4 il gene è **espresso**, se viene metilata la Lisina 27 il gene è **represso**.

Guasti nel processo di metilazione possono determinare notevoli cambiamenti nell'identità cellulare causando malformazioni nell'embrione e, nelle cellule staminali adulte, **diverse manifestazioni patologiche, soprattutto tumorali**. Non a caso è stato constatato che nei cosiddetti **big killers** (cancro al colon-retto, il polmone, alla mammella, alla prostata) si verificano significative epimutazioni come l'abnorme repressione dei geni sulla Lisina 27.

Per decenni la metilazione istonica è stata considerata un **evento chimicamente irreversibile** ma negli ultimi anni si è osservato che nel differenziamento cellulare può intervenire, in determinate condizioni, anche un **processo di demetilazione**, che consiste appunto nella **rimozione della metilazione** su determinati geni. Tale processo altamente controllato non è ancora stato compreso a fondo ma su più versanti la comunità scientifica internazionale sta individuando progressivamente le proteine che ne sono responsabili.

Un importante contributo alla ricerca in corso arriva dai laboratori del **Campus IFOM-IEO** di Milano, un centro di eccellenza fondato da **IFOM** (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) e dallo **IEO** (Istituto Europeo di Oncologia), uno tra i centri più prestigiosi a livello internazionale impegnati nello studio dei meccanismi epigenetici.

Jumonjd3 e l'identità dinamica delle cellule neuronali

La ricerca condotta da **Giuseppe Testa**, direttore del programma di *Epigenetica delle cellule staminali* del Dipartimento di Oncologia Sperimentale dello IEO, in collaborazione con Gioacchino Natoli, direttore del Laboratorio di *Controllo trascrizionale di infiammazione e cancro* dello stesso Istituto, identifica in **Jumonjd3** un enzima che consente il differenziamento neurale delle cellule staminali, rimuovendo i segnali di silenziamento su geni fondamentali per la neurogenesi.

Nella cellula staminale embrionale è presente un gruppo di geni definiti '**bivalenti**' che paradossalmente sono **metilati su residui sia della Lisina 4 sia della Lisina 27**, 2 aminoacidi dell'Istone H3 tra di loro antagonisti. Una volta avviato il processo di differenziamento verso la linea neurale, questi stessi geni **perdono la loro caratteristica bivalente** e sono o attivati del tutto o silenziati del tutto. Quindi nel processo di differenziamento dev'essere per forza intervenuto un **meccanismo di demetilazione** o sulla Lisina 4 o sulla Lisina 27, risolvendo la bivalenza di questo gruppo di geni e attribuendo alla cellula staminale la sua **nuova identità neuronale**.

Lo specifico marcatore che opera la demetilazione sulla Lisina 27 durante il differenziamento neurale è stato individuato da Giuseppe Testa e colleghi nell'enzima **Jumonjd3** (Jumonj in Giapponese significa *cruciforme*).

"L'individuazione del ruolo di Jumonjd3 conferma che le modificazioni epigenetiche che regolano il destino e l'identità cellulare sono **un processo plastico e dinamico**" afferma Testa "ed è quindi plausibile che Jumonjd3 possa un giorno costituire lo snodo per facilitare i **processi di programmazione e riprogrammazione cellulare**".

E' quindi un risultato che aggiunge un tassello importante alla comprensione degli intricati meccanismi del funzionamento delle cellule staminali e che, in una prospettiva a lungo termine, potrebbe costituire **un promettente target per migliorare la riprogrammazione delle cellule differenziate** e per sviluppare **terapie antineoplastiche che possano contrastare le aberrazioni del differenziamento che sono alla base della tumorigenesi**.

Giuseppe Testa e il suo gruppo di ricerca hanno effettuato sperimentazioni *in vitro* e *in vivo* su cellule di organismi modello tramite lo sviluppo di protocolli innovativi basati sull'**immunoprecipitazione di cromatina** (una tecnica che consente di "immortalare" le interazioni tra specifiche proteine e regioni del genoma in un frammento di vita della cellula).

La ricerca, sostenuta dall'**AIRC** (l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro), dalla **Fondazione Umberto Veronesi**, dalla **Commissione Europea** e dalla **Manetti & Roberts**, è stata pubblicata sulla rivista **PloS ONE**, l'innovativa piattaforma della Public Library of Science (PloS).

Milano, 14 ottobre 2008

Ufficio Stampa IFOM - Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare
Via Adamello 16 – 20139 Milano - tel. 02 574303042/ 02 5693821 – fax 02 574303041
e-mail: team-press@ifom-ieo-campus.it – elena.bauer@ifom-ieo-campus.it

Ufficio Stampa IEO
tel. 02 89075034 / 02 57489013 –cell.: 335 6150331
e-mail: dfrancese@consulenti-associati.it - ufficio.stampa@ieo.it