

STUDIO ITALIANO

## Scoperto il meccanismo che «resetta» le cellule Le proteine Polycomb sono in grado di riportare le cellule allo stadio embrionale: speranza per la medicina rigenerativa

MILANO - Uno studio italiano ha individuato il meccanismo che "resetta" una cellula adulta per riportarla allo stato embrionale. Un tassello fondamentale lungo la via che porta all'applicazione reale, in medicina rigenerativa, delle staminali ottenute tramite riprogrammazione cellulare. Il meccanismo di "reset" è attivato dalle proteine della famiglia Polycomb, già note per il ruolo svolto nello sviluppo embrionale e nella formazione di tumori. Ed è proprio studiandone il ruolo in oncologia che Stefano Casola e Giuseppe Testa, ricercatori dell'Ifom (Istituto Firc di oncologia molecolare), e dello Ieo (Istituto europeo di oncologia) di Milano, sono arrivati al lavoro pubblicato da *PLoS Genetics*.

**STAMINALI** - Sono passati quasi sette anni da quando Shinya Yamanaka, premio Nobel 2012, dimostrava che le cellule della pelle potevano essere riprogrammate in laboratorio per diventare del tutto simili a cellule staminali embrionali. La scoperta delle cellule staminali pluripotenti indotte (Ips) preannunciava di rivoluzionare la medicina moderna: qualunque tessuto lesionato sarebbe potuto essere finalmente ricostruito a partire dalla pelle dello stesso paziente e trapiantato senza alcun problema di rigetto. Ma era solo l'avvio della ricerca. Ancora oggi diverse domande restano aperte: come fare per generare *in vitro*, a partire dalle cellule Ips, tessuti e organi che siano funzionanti e sicuri? A che stadio della loro maturazione si possono usare le cellule Ips per studiare le malattie umane *in vitro* e avvicinarci dunque sempre di più all'unicità di ciascun paziente? Ma soprattutto, quali meccanismi molecolari garantiscono una completa riprogrammazione della cellula differenziata? Ed è a quest'ultima domanda che hanno risposto Casola e Testa.

**NUOVA IDENTITÀ** - «Riprogrammare le cellule in laboratorio - spiegano - significa disattivare i geni specifici della cellula differenziata, quelli che le attribuiscono una funzione specializzata all'interno dell'organismo, e condurla quindi allo stadio di cellula staminale pluripotente in grado di assumere una nuova identità. Per questo è necessario resettare completamente il programma genetico attivando i geni necessari all'acquisizione di una nuova specializzazione. Dei circa 25mila geni presenti nelle cellule umane, infatti, solo una piccola parte è espressa ed è proprio la combinazione dei geni accesi e spenti che determina l'identità di ogni singola cellula e ne costituisce l'impronta "digitale", la carta d'identità. I meccanismi che regolano il differenziamento cellulare e ne consentono, di conseguenza, la riprogrammazione dipendono da particolari proteine che agiscono come interruttori molecolari, controllando contemporaneamente l'attività di migliaia di geni».

**LE PROTEINE** - Uno di questi interruttori è Polycomb, un gruppo di proteine che agisce silenziando oltre 6mila geni e il cui coinvolgimento nella formazione di tumori è stato ampiamente dimostrato. Difetti nella regolazione di Polycomb sono infatti comuni in molte patologie, da tumori (come i linfomi, il cancro della prostata, del cervello e della mammella) alle malattie genetiche, come la sindrome di Kabuki, e ad alcune forme di ritardo mentale. La novità scoperta dal binomio Casola-Testa è che Polycomb, oltre a svolgere un ruolo da protagonista nel differenziamento e nella cancriogenesi, è assolutamente indispensabile anche nel processo di riprogrammazione delle cellule. Inattivando migliaia di geni simultaneamente, Polycomb funziona infatti da interruttore di identità cellulare, permettendo la transizione da cellula differenziata a staminale. Insomma cambia la carta d'identità della cellula, modificandone l'età biologica.

**I GENI-CHIAVE** - «Tramite un'analisi funzionale condotta sull'intero genoma abbiamo scoperto che i circa 6mila geni regolati da Polycomb non sono tutti ugualmente importanti nel processo di riprogrammazione. È solo uno specifico sottogruppo che deve essere spento per garantire che una cellula matura torni a uno stato indifferenziato. Senza questi geni chiave (una sorta di "core business della cellula") non è possibile generare staminali da cellule adulte della pelle», conclude Casola, direttore del gruppo di ricerca Ifom (espressione dell'Associazione italiana per la ricerca sul cancro) di Immunologia molecolare e biologia dei linfomi. E molti dei meccanismi che portano una cellula differenziata a diventare staminale orchestrano anche la transizione da cellula normale a tumorale, con sorprendenti analogie tra i due processi. Stessi segreti per "rigenerare" o per riportare alla norma le cellule diventate tumorali.

Mario Pappagallo