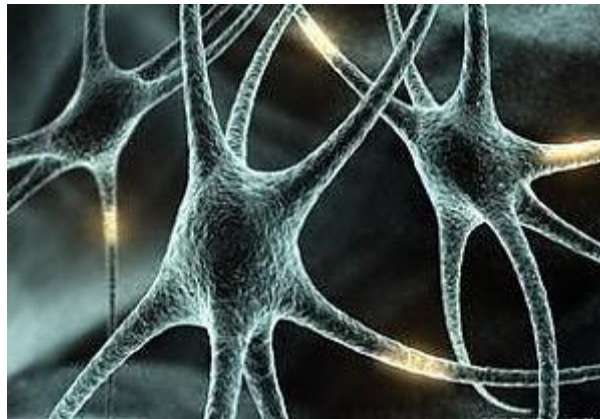


## LO STUDIO

# **Neuroni da cellule del fegato riprogrammati con tre proteine**

**L'esperimento degli scienziati di Stanford guidati dall'italiano Marro. Dopo i lavori sui fibroblasti, ottenute ora cellule neuronali funzionali direttamente da epatociti, saltando il passaggio intermedio di cellule pluripotenti indotte**



CELLULE del fegato trasformate in neuroni perfettamente funzionali, praticamente indistinguibili dagli altri. Il passaggio diretto fra due tipi di cellule così distanti fra loro, saltando a piè pari lo stadio intermedio di cellule pluripotenti indotte, è riuscito ad un gruppo di ricercatori dell'università di Stanford <sup>1</sup>, che hanno pubblicato il loro studio su *Cell Stem Cell*.

Un nuovo successo per la tecnologia della riprogrammazione cellulare che ha preso il via dagli esperimenti di Yamanaka nel 2006 con la generazione di staminali riprogrammate (iPS), che, tornando bambine, acquisiscono nuovamente la pluripotenza. Con la differenza che in questi ultimi sviluppi non si generano staminali, ma si converte direttamente un tipo di cellula in un altro, evitando al tempo stesso il rischio di cancro.

Proseguendo la strada già battuta dallo stesso gruppo di ricerca (che fa capo a Marius Wernig) sui fibroblasti, Samuele Marro, primo autore dello studio, e i suoi colleghi hanno usato un 'cocktail' di sole tre proteine - *Ascl1*, *Brn2* e *Myt1l* - che, veicolate negli epatociti di topo tramite vettori virali sono entrate nel nucleo, hanno legato il Dna e attivato l'espressione dei geni neuronali, "spegnendo" quelli epatici.

Lo stesso gruppo aveva già ottenuto la trasformazione di cellule della pelle in neuroni indotti, prima nel topo, poi in vitro su cellule umane, grazie all'azione di un piccolo gruppo di proteine che in poche settimane erano riuscite ad operare la trasformazione, aprendo così la strada alla creazione di cellule

specifiche per lo studio di malattie degenerative, così difficili da comprendere proprio per la mancanza di materiale di prima mano da analizzare.

"Finora avevamo lavorato sui fibroblasti, cellule la cui natura è per certi aspetti ancora misteriosa, tanto che non si può escludere che non si tratti di cellule con un certo potenziale staminale. Era impossibile, quindi, fino a questo momento parlare di un vero e proprio 'transdifferenziamento'. Che invece è stato osservato in questo lavoro, partendo da cellule epatiche, scelte proprio perché molto ben definite e caratterizzate.

"E' la prima volta in assoluto che si dimostra che si possono generare neuroni, ovvero cellule che originano dall'ectoderma embrionale, partendo da qualcosa di molto lontano come le cellule del fegato che originano invece dall'endoderma embrionale", spiega ancora il ricercatore. E quelle ottenute sono cellule neuronali perfettamente funzionali: mostrano attività elettrica e formano sinapsi attive. Quasi indistinguibili dagli altri neuroni, salvo che per la loro origine.

Si tratta di un progresso significativo, chiarisce lo studioso. "Si scardina un dogma centrale della biologia dello sviluppo e allo stesso tempo si aprono speranze concrete per lo studio e la cura di malattie neurodegenerative, come Parkinson, Alzheimer o autismo".

Nell'esperimento i ricercatori hanno osservato che riprogrammando le cellule del fegato, i geni degli epatociti si sono spenti e si sono attivati invece quelli dei neuroni. Con la prospettiva, in futuro, di compensare la mancanza di neuroni generandoli da altri tessuti dello stesso individuo. "E con il vantaggio non da poco di risolvere problemi di rigetto, di carcinogenesi ed evitando i conflitti etici legati all'uso di cellule staminali", aggiunge Marro.

"È un'ulteriore riprova del fatto che la riprogrammazione diretta cellulare ha un ampio spettro di applicazioni", commenta Vania Broccoli, direttore dell'unità di cellule staminali e neurogenesi, divisione neuroscienze dell'istituto scientifico San Raffaele di Milano. Anche il dottor Broccoli ha lavorato sui fibroblasti della pelle<sup>3</sup>, ottenendo, dalla loro conversione, neuroni umani dopaminergici, grazie all'attivazione, anche in questo caso, di soli tre geni. "E quello che continua a sorprendere è che queste ricerche dimostrano che basta un numero molto ristretto di geni per cambiare il destino di una cellula".

Dal punto di vista pratico, si schiude così la possibilità di generare cellule preziose, come i neuroni, da fonti di reperibilità relativamente facile. Saltare lo stadio intermedio di staminali pluripotenti indotte è un'ulteriore evoluzione: "Con la riprogrammazione diretta si evita completamente il problema legato a questo passaggio, eliminando così la possibilità che si generi un tumore o il rischio di alterazioni cromosomiche", conclude Broccoli.

**ottobre 2011**