

Contatti:

Monica Coenraads
Direttore Esecutivo, RSRT
monica@rsrt.org
001.203.445.0041

EMBARGOED UNTIL February 25, 2010 12 PM EST

Il raggio d'azione di MeCP2 si estende – Ridefinendo le funzioni della proteina chiave della sindrome di Rett

Febbraio 25, 2010

Un articolo pubblicato oggi online sul sito della rivista *Molecular Cell* suggerisce che la proteina MeCP2 (Methyl CpG binding protein 2)* influenzi l'intero genoma dei neuroni piuttosto che agire come regolatore di specifici geni. Mutazioni della proteina MeCP2 causano una delle più gravi malattie dello spettro autistico, la sindrome di Rett, ma sono state associate anche ad alcuni disturbi neuropsichiatrici, tra cui l'autismo, la schizofrenia e problemi di apprendimento.

La scoperta della funzione generalizzata o per così dire "globale" di MeCP2 viene dal laboratorio del professor Adrian Bird, Ph.D. all'Università di Edimburgo. Bird ha dato un contributo fondamentale alla ricerca nel campo della sindrome di Rett, a partire dalla clonazione della proteina MeCP2 nei primi anni '90, fino alla sensazionale dimostrazione della reversibilità dei sintomi in topi adulti che fungevano da modello della malattia, risultato pubblicato sulla rivista *Science* nel 2007. Il professore è membro e consulente scientifico del Rett Syndrome Research Trust (RSRT), un'organizzazione no profit fortemente impegnata nello sviluppo di trattamenti e cure per la sindrome di Rett e i difetti correlati del gene *MECP2*.

La sindrome di Rett colpisce quasi esclusivamente le bambine, nelle quali i sintomi cominciano a manifestarsi di solito prima dei 18 mesi di vita. Queste bimbe perdono la capacità di parlare, il controllo motorio, la funzionalità delle mani, e molte di esse soffrono di crisi epilettiche, gravi disturbi digestivi, problemi ortopedici, respiratori e di alterazioni delle funzioni vegetative. La maggior parte vive fino all'età adulta, e necessita di assistenza continua ventiquattrore su ventiquattro.

Storicamente, la proteina MeCP2 è stata sempre considerata un fattore di trascrizione, ma questi ultimi dati provenienti dal laboratorio di Bird dimostrano come MeCP2 sia la proteina più abbondante nel nucleo dei neuroni, dove raggiunge livelli da 100 a 1.000 volte più elevati rispetto ai tipici fattori di trascrizione. Nel nucleo, il numero di molecole di MeCP2 è simile a quello dei nucleosomi, le unità strutturali ripetitive fondamentali della cromatina, che a sua volta costituisce i cromosomi. Guardando la cosa da questa prospettiva, si può dire che c'è una quantità di MeCP2 sufficiente quasi per l'intero genoma.

Peter Skene, un ricercatore del laboratorio di Bird, primo firmatario dell'articolo, ha dimostrato mediante immunoprecipitazione della cromatina e *high throughput sequencing*, che questa abbondanza di MeCP2 corrisponde con notevole precisione allo schema di metilazione del DNA della cellula. Skene ha osservato che la maggior parte delle regioni del genoma si lega a MeCP2, mettendo in dubbio il ruolo precedentemente assegnato alla proteina di fattore di trascrizione specifico per determinati geni. Questo potrebbe spiegare perché nell'ultimo decennio sono stati identificati con certezza così pochi geni bersaglio della proteina MeCP2.

“Nel cervello”, ha spiegato il professor Bird, “ci sono molti tipi di neuroni con differenti funzioni, ma il dato interessante è che lo schema, il pattern con cui MeCP2 si lega ai cromosomi è in gran parte simile in tutti i neuroni. Questo porta a ipotizzare che il difetto neuronale causato dalla mutazione di questo gene interessi tutti i neuroni in maniera simile. Se realmente si tratta di un difetto generalizzato diffuso in molti neuroni, le cause della sindrome di Rett potrebbero essere meno complicate di quel che temevamo. Una ipotesi che ora deve essere verificata e approfondita da ulteriori studi.”

In linea con la sua distribuzione in tutto il genoma, i ricercatori hanno riscontrato che MeCP2 influenza globalmente la compattazione di DNA all'interno della cellula, una funzione, questa, in cui sono coinvolte proteine chiamate istoni. Gli istoni funzionano come bobine attorno a cui il DNA si avvolge. Questo avvolgimento, o compattazione, consente a una catena di DNA di 180 centimetri di trovar posto all'interno di ciascuna delle nostre cellule. Ci sono due classi di istoni, gli istoni-core, e gli istoni linker. I primi, gli istoni-core si aggregano a formare le bobine attorno a cui il DNA si avvolge, somigliando a perline su di un filo. Gli istoni linker, invece, come l'istone H1, sigillano il DNA sulla bobina formata dagli istoni core. In questo modo, gli istoni linker agiscono come dei lucchetti che tengono fermo il DNA su questa struttura e impediscono l'accesso improprio. In assenza di MeCP2, la quantità di istone linker H1 raddoppia, suggerendo un tentativo di compensare la mancanza della proteina.

Il gruppo di Bird ha inoltre osservato un aumento dell'acetilazione degli istoni in neuroni carenti di MeCP2, ma non nelle cellule gliali. Queste modificazioni portano a uno srotolamento delle “bobine” di cromatina e potenzialmente lasciano il DNA esposto a una espressione anomala. Questo suggerisce che la proteina MeCP2 abbia, in ultima analisi, il ruolo di soppressore globale del genoma.

“Sempre in accordo col fatto che MeCP2 agisce sull'intero genoma”, aggiunge Skene, “abbiamo trovato generalizzate alterazioni della composizione e dell'attività della cromatina. Si è visto che in assenza di MeCP2 si verifica un aumento della trascrizione spuria (cioè di una trascrizione non preventivata) del cosiddetto “DNA spazzatura”, che si trova fra un gene e l'altro. Questo sembra indicare che anziché avere come bersaglio specifici geni, MeCP2 funzioni piuttosto a livello genomico generalizzato, e possa agire come *guardiano del genoma neuronale*.”

“Nella ricerca di un trattamento per la sindrome di Rett, il Rett Syndrome Research Trust persegue due obiettivi paralleli”, ha commentato Monica Coenraads, Direttore Esecutivo dell’organizzazione e madre di una bambina affetta dalla malattia. Uno è quello di trovare il modo di testare la funzionalità di MeCP2 e quindi cercare, con un lavoro di screening, molecole che consentano di correggerne i difetti. L’altro è capire quanto più possibile riguardo al ruolo di MeCP2 nel cervello, e sviluppare trattamenti sulla base di questi risultati. Sapere che MeCP2 agisce in un modo generalizzato piuttosto che come regolatore gene-specifico, offre una nuova prospettiva delle basi molecolari della sindrome di Rett, che aiuterà a indirizzare meglio lo sviluppo di farmaci e altre modalità di trattamento,”

Per un’intervista più approfondita con Adrian Bird, visitare il Blog di RSRT all’indirizzo: <http://rettsyndrome.wordpress.com/>

Rett Syndrome Research Trust

Il Rett Syndrome Research Trust (RSRT) è un’organizzazione no profit di ricerca (con sede nel Connecticut) nata sulla scia della dimostrazione della reversibilità dei sintomi della malattia negli animali. L’organizzazione è fortemente impegnata nello sviluppo di trattamenti e cure per la sindrome di Rett edei disturbi correlati al gene *MECP2*. Il suo obiettivo a breve termine è far sì che entro cinque anni vengano realizzati studi clinici con una nuova strategia di trattamento. La forza dell’organizzazione sta nel ruolo di guida e consulenza svolto da alcuni degli scienziati a cui si devono in larga parte i progressi della ricerca nel campo della sindrome di Rett negli ultimi dieci anni. Maggiori informazioni sul Rett Syndrome Research Trust si possono trovare sul sito dell’organizzazione: www.ReverseRett.org.

*(proteina che lega un dinucleotide CpG metilato)