

Ridefinire le Funzioni della Proteina Chiave della Sindrome di Rett

[Sito web del Rett Syndrome Research Trust](#)

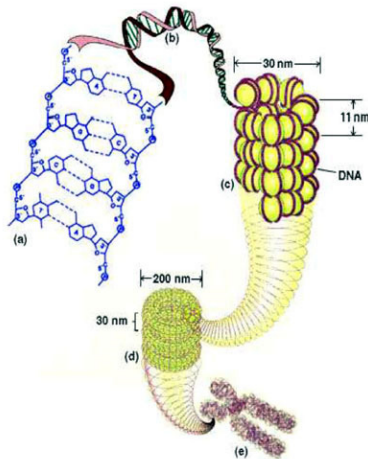
Appena prima delle vacanze natalizie ho avuto l'occasione di discutere con Adrian Bird dei nuovi dati che scaturiscono dalla sua ultima ricerca, pubblicata oggi sulla rivista *Molecular Cell*. La maggior parte dei lettori del blog saprà che il professor Bird è lo scienziato che nei primi anni '90 ha scoperto la proteina MeCP2, quando lavorava al Research Institute for Molecular Pathology a Vienna. Quasi un decennio dopo, la scoperta di Huda Zoghbi che mutazioni di MeCP2 sono alla base della sindrome di Rett, ha catapultato Bird nel mondo delle neuroscienze. Il ricercatore si è così trovato all'improvviso a lavorare, per la prima volta, su temi scientifici direttamente implicati nelle malattie umane. E nel 2007 ha pubblicato la ricerca dai risvolti sensazionali sulla reversibilità dei sintomi di questa malattia. A questo punto non possiamo che attenderci nuove e importanti rivelazioni dal laboratorio di Bird: quest'ultimo lavoro ridefinisce infatti le nostre convinzioni riguardo allo scopo e alle funzioni di MeCP2. La proteina sarebbe, come dice Peter Skene, tra gli autori, assieme a Bird, dell'articolo, "*il guardiano del genoma dei neuroni*".



Il raggio d'azione di MeCP2 diventa globale

MC: Ho trovato piuttosto sorprendenti i dati del vostro ultimo lavoro riguardanti gli elevati livelli di MeCP2 e la sua diffusa distribuzione.

AB: Sì, MeCP2 appare eccezionalmente abbondante. La maggior parte dei fattori di trascrizione, le proteine che attivano o disattivano i geni, sono presenti in quantità che vanno da 10.000 ad al massimo 100.000 molecole per cellula. Noi invece abbiamo riscontrato che i livelli di MeCP2 sono da 100 a 1.000 volte più elevati. Nel nucleo c'è infatti una quantità di MeCP2 quasi uguale a quella dei nucleosomi, che sono le unità fondamentali ripetitive della cromatina. Questo significa che c'è abbastanza MeCP2 da coprire potenzialmente quasi tutto il genoma.



Nucleosomes

MC: Sono molto incuriosita dal fatto che MeCP2 si lega sia a geni, sia a tratti di DNA che non contengono geni.

AB: Non sembra infatti che MeCP2a ponga molta attenzione a cosa si lega, cioè se si lega a dei geni oppure no. Si lega semplicemente ovunque ci siano gruppi metilici.

MC: Quindi MeCP2 segue la metilazione attraverso tutto il genoma.

AB: Esattamente, e questa sorta di inseguimento della metilazione del DNA potrebbe spiegare la reversibilità dei gravi sintomi della sindrome di Rett che abbiamo visto nei topi. Tappa fondamentale nello sviluppo è la determinazione del corretto schema di metilazione del DNA, e sembra che questo avvenga normalmente nelle pazienti affette da sindrome di Rett. Una volta che questo schema o pattern è determinato correttamente, e si riporta alla norma MeCP2, come abbiamo fatto nei nostri esperimenti in cui abbiamo osservato la reversibilità dei sintomi nei topi, la proteina semplicemente va là dove le viene suggerito dalla metilazione, e riprende le sue funzioni.

Il genoma non è solo una questione di geni

MC: Questa è probabilmente l'occasione giusta per ricordare ai nostri lettori, che solo il 5% del genoma è costituito da geni. Il resto comprende quello che spesso viene ancora chiamato "DNA spazzatura", perché gli scienziati non sono mai stati capaci di attribuirgli una funzione specifica. Personalmente ho sempre pensato che il termine "DNA spazzatura" fosse un po' presuntuoso: dubito infatti che il 95% per cento del nostro genoma sia soltanto spazzatura, e in effetti, recenti studi hanno suggerito che questo "pattume" genetico possa avere importanti funzioni di regolazione.

AB: Ha assolutamente ragione: non dobbiamo trascurare nessuna parte del genoma ritenendolo "spazzatura". Molto del cosiddetto "DNA spazzatura" è in realtà materiale genetico che si è conservato per molti milioni di anni e questo fatto da solo lascia intendere che quel "pattume" deve avere una buona ragione per essere lì.

MC: Negli ultimi anni, l'idea che MeCP2 si leghi al DNA metilato è stata messa un po' in dubbio. Questo lavoro invece rafforza questo concetto e lo amplia. Dove ci sta portando tutto questo?

AB: Io penso che questa conferma, assieme all'abbondanza di MeCP2, sufficiente a coprire tutti i gruppi metilici del genoma, ci sta dicendo qualcosa di importante riguardo alla *funzione* della proteina.

Ridefinire il ruolo di MeCP2

MC: Quindi possiamo ancora dire che i sintomi della sindrome di Rett sono causati dalla difettosa repressione di altri geni (i geni bersaglio) da parte di MECP2?

AB: Questa rimane un'ipotesi che deve essere dimostrata. Stiamo ancora aspettando le prove che particolari geni, quando espressi in modo anomalo per la mutazione di MeCP2, causino effettivamente la sindrome di Rett. Abbiamo ancora molto lavoro da fare per capire la connessione tra assenza di repressione da parte di MeCP2 e sintomi della malattia.

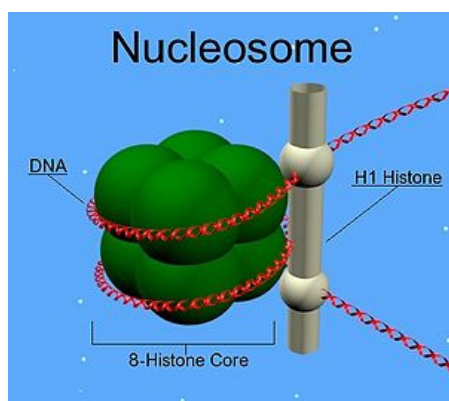
MC: Cosa si può dire allora di tutte quelle ricerche che affermano che certi geni sono bersaglio dell'azione di MeCP2?

AB: E' vero, ci sono stati parecchi studi - alcuni dei quali condotti anche nel nostro laboratorio - che hanno sostenuto che determinati geni risultano modificati quando manca MeCP2. Ai risultati hanno fatto seguito studi biochimici che dimostrano come MeCP2 si leghi effettivamente a questi geni, per cui quei dati sembrano avere una logica. Tuttavia, una volta che tu trovi che MeCP2 si lega dappertutto, il concetto di geni bersaglio comincia ad essere un po' meno interessante e forse meno rilevante.

MC: Ma se MeCP2 non è un fattore di trascrizione, come finora si pensava, come dovremo chiamarla?

AB: Io la definirei un *istone linker 1 alternativo*. Anni fa avevamo visto che MeCP2 e l'istone linker 1 (H1), competono uno con l'altro per assemblare la cromatina sul DNA metilato. In quest'ultima ricerca, abbiamo dimostrato che quando MeCP2 è assente, la quantità di H1, che normalmente nel cervello è molto bassa, aumenta enormemente. In questa ottica, MeCP2 assomiglia chiaramente a un istone.

MC: Facciamo un passo indietro e diamo qualche informazione in proposito ai nostri lettori. Gli istoni sono proteine che fungono da "bobine" attorno a cui si avvolge il DNA. Questo avvolgimento, o compattazione, fa sì che in ciascuna delle nostre cellule possano essere contenuti quasi due metri di materiale genetico. Ci sono due classi di istoni: gli istoni-core e gli istoni linker. I primi, gli istoni-core, formano le bobine attorno a cui si arrotola il DNA, e assomigliano a perline su un filo. Mentre i secondi, gli istoni linker, fissano che il DNA sulle bobine-perline e le separano. H1 è uno dei due istoni che esplicano questa funzione. Per cui, in pratica, un istone linker è come il tratto di filo tra le perline di una collana.



Potrebbe essere più semplice?

MC: Un'altra osservazione che emerge dal vostro lavoro è che MeCP2 probabilmente svolge la stessa funzione in tutto il cervello. Può spiegarlo meglio?

AB: Alcuni pensano che MeCP2 agisca in modo differente nei diversi tipi di neuroni. I nostri dati invece suggeriscono che le modalità con cui MeCP2 si lega sia simile a prescindere dalla regione cerebrale. Personalmente, ritengo sia più importante la questione che quando manca MeCP2 si verifica un problema generalizzato nei neuroni, e che quegli effetti regionali che osserviamo abbiano qualcosa a che fare con quello che i neuroni fanno nel cervello, non tanto con il fatto che MeCP2 agisce in modo differente nelle diverse aree. In altre parole, MeCP2 fa le stesse cose ovunque, ma sono le conseguenze di queste azioni ad essere diverse.

La moltitudine di dati che attualmente ci arriva dai vari laboratori, ci spinge in svariate direzioni. Mi piacerebbe capire se si possa passare oltre questa complessità e dire: in tutti questi neuroni questo processo è quello che non funziona. Sono galvanizzato dalla possibilità che, dopo tutto, forse sia meno complicato di quel che si pensava.

MC: Sarebbe uno scenario davvero attraente. Grazie, professor Bird, per aver discusso i risultati della sua ultima ricerca. Spero di poter dare presto ai nostri lettori un aggiornamento riguardo al suo lavoro.