

## Due proteine per riparare il cuore

*Individuate Cripto e Tbx1, proteine coinvolte nello sviluppo delle cellule staminali cardiache. Grazie ad un meccanismo naturale che consente di espandere e prevenire il differenziamento prematuro delle cellule staminali cardiache, è possibile riparare i danni al cuore. Due studi realizzati dall'Istituto di Genetica e Biofisica del CNR.*

La **cardiopatía ischemica** è la principale causa di morte nei paesi industrializzati. Nonostante i recenti progressi nel trattamento dello scompenso cardiaco, le terapie farmacologiche risultano ancora inadeguate. Due studi indipendenti, condotti da **Antonio Baldini** e **Gabriella Minchiotti**, rispettivamente direttore e ricercatrice dell'Istituto di genetica e biofisica 'Adriano Buzzati Traverso' (Igb-Cnr) di Napoli, aggiungono nuove conoscenze ai meccanismi della biologia delle cellule staminali cardiache.

Il primo lavoro, pubblicato sulla prestigiosa rivista **Circulation Research** (organo ufficiale dell'American Heart Association), riguarda la **proteina Cripto**. *"Una molecola",* spiega Gabriella Minchiotti, *"in grado di promuovere il differenziamento delle cellule staminali in cardiomiociti, agendo come interruttore molecolare nelle primissime fasi dello sviluppo embrionale dei mammiferi: se accesa determina il 'destino cardiaco' delle cellule; se spenta o assente blocca la cardiogenesi, promuovendo la formazione di neuroni"*. Ulteriori studi su questa proteina nelle cellule staminali embrionali del topo, "hanno portato all'identificazione di due nuove molecole: un recettore di membrana 'APJ' ed il suo 'ligando Apelina', entrambi bersagli dell'azione di Cripto nel processo molecolare che determina il destino cardiaco delle cellule staminali," prosegue la ricercatrice dell'Igb-Cnr. I risultati dimostrano che "esiste una relazione funzionale fra Cripto e sistema APJ/Apelina e che queste molecole svolgono una funzione fondamentale nel differenziamento cardiaco delle cellule staminali", continua la ricercatrice. Il lavoro apre nuovi orizzonti sia nella comprensione dei meccanismi molecolari della cardiogenesi sia nella ricerca sul cancro.

Il secondo studio, anch'esso pubblicato su *Circulation Research*, riguarda invece la proteina **Tbx1** ed è stato eseguito da Antonio Baldini, insieme al suo team. *"Il gene che codifica Tbx1",* afferma Baldini, *"è coinvolto nella sindrome di DiGeorge o Velocardiofaciale, una malattia genetica relativamente frequente che comporta anche difetti cardiaci"*. Studi precedenti avevano evidenziato una mutazione di Tbx1 nelle cardiopatie congenite, "ma solo oggi", chiarisce il direttore dell'Igb-Cnr, "sono certi i meccanismi regolatori. Esiste una popolazione di cellule 'tri-potenti' capaci di differenziare tre tipi cellulari diversi essenziali per la formazione del tessuto cardiaco: cardiomiociti, cellule endoteliali dei vasi e delle cavità cardiache, e cellule della muscolatura liscia che circondano i vasi all'interno del cuore".

Quando questa popolazione non produce più Tbx1, le cellule iniziano a differenziarsi. "I risultati della ricerca", prosegue Baldini, "dimostrano che Tbx1 è necessario per una proliferazione delle cellule tri-potenti sufficiente per il normale sviluppo del cuore. E allo stesso tempo ne impedisce il differenziamento precoce, affinché venga mantenuto un 'serbatoio' di cellule indifferenziate per la crescita del cuore". Motivo per cui "in topi ingegnerizzati in cui manca Tbx1, i progenitori cardiaci vanno incontro a differenziamento prematuro e il cuore presenta importanti difetti strutturali. Nei topi in cui si ha un eccesso di Tbx1, i progenitori cardiaci non differenziano normalmente o differenziano troppo tardi, causando comunque difetti cardiaci".

*"Cripto e Tbx1",* conclude il direttore dell'Igb-Cnr, *"pur agendo sullo stesso 'lineage' cellulare, sono due proteine distinte nelle fasi di sviluppo. La prima agisce a monte, durante la fase di 'decisione' del fato cellulare, la seconda a valle, quando il fato cellulare è già deciso ma le cellule sono ancora immature e in grado di differenziare i tipi cellulari del tessuto cardiaco"*.

Questa ricerca permette di iniziare a capire come si formino i cardiomiociti dalle cellule staminali e quindi di identificare i bersagli molecolari per sviluppare terapie per la **rigenerazione del tessuto cardiaco**. I laboratori dell'Igb sono impegnati a raggiungere tale obiettivo.

Roma, 28/01/2010