

EPIGENETICA E ISCHEMIA/RIPERFUSIONE: NUOVI APPROCCI PER VECCHI INTERROGATIVI



Dr.ssa Mariarosa Arra

Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Pavia

✉ e-mail: m.arra@libero.it

L'epigenetica (dal greco: ciò che sta sopra alla genetica) è lo studio di quei meccanismi in grado di alterare l'espressione genica senza coinvolgere la sequenza del DNA tra cui: 1) la metilazione del DNA sulle citosine dei dinucleotidi CpG; 2) i cambiamenti nel ripiegamento della cromatina mediante le modificazioni istoniche (acetilazioni-deacetilazioni); 3) i meccanismi di controllo che includono la regolazione per mezzo di RNA non codificanti, come i microRNA (1). Le malattie a eziologia multifattoriale, come le malattie croniche renali, le malattie cardiovascolari, il cancro, alcuni disordi-

ni psichiatrici e le malattie autoimmuni derivano dalla combinazione sia di fattori genetici che ambientali: le modificazioni epigenetiche costituiscono un legame plausibile tra l'ambiente e le alterazioni nell'espressione genica che potrebbero condurre alle malattie (2, 3). Ipotizzando un possibile coinvolgimento di alcuni meccanismi epigenetici nel danno ischemico renale, Marumo et al. (4) hanno indagato i cambiamenti nell'acetilazione degli istoni, regolata dagli enzimi istone-acetiltransferasi (HAT) e istone-deacetilasi (HDAC), nonché il loro coinvolgimento nella risposta rigenerativa. Gli Autori hanno utilizzato un modello di ischemia sia *in vivo* (il danno da ischemia/riperfusione nel topo) che *in vitro* (il danno ipossico ottenuto mediante l'inibizione farmacologica della fosforilazione ossidativa mitocondriale). Nel loro studio hanno dimostrato che l'ischemia induce un decremento transitorio dell'acetilazione degli istoni nelle cellule tubulari prossimali, sia *in vivo* che *in vitro*, seguito da un ripristino della normale acetilazione degli istoni dopo circa 24 ore. In particolare nel modello *in vitro* si osservava una ridotta attività dell'enzima HAT nella fase ischemica, seguito da un'inibizione dell'attività di HDAC ed in particolare dell'isoforma 5 (HDAC5). Per verificare se questo processo di deacetilazione/riacetilazione fosse solo un epifenomeno o potesse effettivamente avere effetti sul processo di riparazione gli Autori hanno analizzato l'espressione di BMP7 (*Bone morphogenic protein 7*) una proteina coinvolta nel processo riparativo (5). È risultato che non solo i livelli di BMP7 fossero inversamente correlati all'attività di HDAC5 ma che il silenziamento, mediante siRNA, dell'enzima nelle cellule in coltura, in assenza di danno ischemico, portasse ad un'incrementata espressione di BMP7. Questo mette in evidenza come HDAC5 sia un modulatore nella risposta rigenerativa dopo il danno ischemico, e suggerisce che la sua inibizione potrebbe essere una strategia terapeutica per aumentare l'espressione di BMP7. Deve essere, tuttavia, chiarito il cambiamento nella struttura della cromatina nella regione del promotore di BMP7, o l'eventuale coinvolgimento di altri fattori. Dato il ruolo critico dei meccanismi epigenetici nell'induzione e nel silenziamento dei geni, in qualche modo l'ischemia potrebbe agire sul rimodellamento della cromatina, anche se i precisi meccanismi molecolari restano ancora sconosciuti. La comprensione dei meccanismi che sottendono all'induzione di fattori protettivi dopo il danno ischemico è di grandissima importanza per poter sviluppare una strategia terapeutica volta alla riparazione tissutale. Molti inibitori di HDAC cominciano ad essere usati in clinica nel trattamento di alcuni tumori, e ne è stato riportato l'uso anche per malattie dei motoneuroni e nella demenza (1). Questo studio ha focalizzato l'attenzione sui meccanismi di acetilazione/deacetilazione delle proteine istoniche e sulla espressione di un fattore protettivo nel danno renale da ischemia/riperfusione. Alla luce dei risultati riportati è molto importante che vengano effettuati ulteriori studi per valutare altri meccanismi epigenetici (quali, ad esempio, lo stato di metilazione del DNA) che potrebbero essere coinvolti nell'induzione di quei segnali cellulari che causano la transizione epitelio-mesenchimale e quindi la fibrosi renale.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 253-62.
2. van Vliet J, Oates NA, Whitelaw E. Epigenetic mechanisms in the context of complex diseases. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1531-8.
3. Stenvinkel P, Ekström TJ. Epigenetics—a helpful tool to better understand processes in clinical nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1493-6. Epub 2008 Feb 28.
4. Marumo T, Hishikawa K, Yoshikawa M, Fujita T. Epigenetic regulation of BMP7 in the regenerative response to ischemia. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1311-20. Epub 2008 Mar 5.
5. Vukicevic S, Basic V, Rogic D, et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) reduces severity of injury after ischemic acute renal injury in rat. *J Clin Invest* 1998; 102: 202-14.