



Società Italiana di Embriologia, Riproduzione e Ricerca

L'identificazione di un "organizer" dell'embriogenesi umana: il progresso si fonda sulla conoscenza dell'origine.

La comprensione di meccanismi molecolari conservati per milioni di anni apre prospettive conoscitive e terapeutiche inimmaginabili.



Dr. Danilo Cimadomo, Biologo molecolare, PhD
Coordinatore Scientifico dei centri G.en.e.r.a.
(Roma, Napoli, Umbertide e Marostica)

Per la Società Italiana di Embriologia Riproduzione e Ricerca (SIERR)

L'investigazione dei fattori che regolano il destino di una cellula, di un tessuto o addirittura di un individuo rappresenta uno dei misteri più affascinanti dell'embriologia moderna. La decifrazione dei complessi pathways molecolari alla base di questi processi è una sfida estremamente stimolante per molti ricercatori, in quanto aprirebbe prospettive conoscitive e terapeutiche ad oggi inimmaginabili. Ed è in questo contesto che si inserisce lo studio recentemente pubblicato da Martyn et al sulla prestigiosa rivista *Nature*: "*Self-organization of a human organizer by combined Wnt and Nodal signalling*".

Lo studio del gruppo di ricercatori della Rockefeller University si basa sulla definizione dei processi regolatori delle primissime fasi dell'embriogenesi umana: la gastrulazione. In molti modelli animali è stata definita in precedenza l'esistenza di un "organizer", ovvero un gruppo di cellule embrionali implicato nella regia di questo delicato processo, il quale contribuisce autonomamente al mesoderma assiale e parassiale e induce in maniera non-autonoma lo sviluppo neuronale nelle aree prossime ad esso. La potenza regolatrice dell'"organizer" è tale per cui, qualora trapiantato in un embrione anche appartenente ad una specie differente, esso determina la formazione di una colonna vertebrale secondaria e di un sistema nervoso centrale, completo di midollo spinale e cervello. Questa evidenza suggerisce che l'"organizer" sia stato conservato abbastanza fedelmente nel corso dell'evoluzione delle specie. Ciò nonostante, nei primati, uomo incluso, un "organizer" non è mai



Società Italiana di Embriologia, Riproduzione e Ricerca

stato identificato, un gap conoscitivo principalmente imputabile alle ragioni etiche che limitano la sperimentazione su embrioni umani.

In passato, BMP4 si è rivelato un gene-chiave per innescare in cellule staminali embrionali umane un processo di organizzazione cellulare simile alla gastrulazione, in un pathway che coinvolge Wnt fino alla regolazione di Activin e Nodal. Martyn et al hanno investigato nel dettaglio questa cascata di segnali. BMP4 inequivocabilmente induce l'attivazione di WNT3, che a sua volta promuove l'espressione di NODAL, il quale, mediante un feedback positivo, auto-promuove la sua espressione. Questo pathway risulta essere fondamentale per l'induzione della formazione del mesoderma e dell'endoderma, in quanto in assenza di BMP4, o in presenza di inibitori di quest'ultimo e/o di Wnt, il processo non sussiste.

Gli autori si sono spinti oltre nella caratterizzazione di questi processi, fino alla produzione di prove concrete a testimonianza che il Wnt signalling pathway è necessario e sufficiente ad indurre la formazione della stria primitiva, mentre l'Activin-Nodal signalling pathway agisce principalmente come modulatore della transizione epitelio-mesenchimale.

Tali evidenze sono state ulteriormente confermate dall'incremento nell'espressione di una serie di molecole normalmente localizzate nella stria primitiva murina, nonché della formazione di uno spesso strato di collagene IV a dividere la stria primitiva dall'epiblasto. Ma la prova definitiva della sinergia tra WNT3A e Activin nell'indurre la creazione di un asse secondario che potesse candidare ulteriormente questo pathway come "organizer" dell'embrione umano, è emersa da un elegantissimo esperimento funzionale: cellule staminali embrionali umane trattate con WNT3A e Activin per 24 e 48 ore sono state trapiantate nella zona marginale di embrioni di pollo. A seguito del trapianto, le fasi successive di migrazione dei foglietti embrionali avvenivano fedelmente, mentre le cellule derivanti dal trapianto si disponevano in strutture centrali simili alla notocorda. Entrambe queste evidenze soddisfano i presupposti teorici alla base della definizione di un "organizer".

In sintesi, l'insieme di queste evidenze morfologiche, cellulari, molecolari e funzionali convergono nella definizione di questo pathway come il possibile induttore dell'"organizer" umano.

Le cellule del possibile "organizer" umano non solo sopravvivevano al trapianto in un embrione di pollo, ma addirittura originavano delle strutture perfettamente organizzate. Ma l'evidenza più sbalorditiva risiede nella popolazione cellulare che componeva tali strutture: i progenitori della cartilagine e del tessuto osseo da cui originerebbe una colonna vertebrale secondaria erano esclusivamente di natura umana, mentre le cellule del tessuto nervoso da cui originerebbe il midollo spinale e il cervello era esclusivamente di natura aviaria, sotto il controllo dell'"organizer" umano. In altre parole, il linguaggio che guida l'embriogenesi umana e del pollo è comparabile. Una scoperta sensazionale che ricollega i meccanismi umani a quelli di



Società Italiana di Embriologia, Riproduzione e Ricerca

una specie assolutamente lontana dal punto di vista filogenetico e delinea dei meccanismi conservati in milioni di anni di evoluzione.

Quasi 100 anni fa questo campo della ricerca è stato inaugurato dagli esperimenti pionieristici di Spemann e Mangold, i quali avevano dimostrato che un piccolo gruppo di cellule presenti sulla zona dorsale di un embrione di anfibio potevano indurre e "organizzare" un asse secondario completo quando trapiantati nella zona ventrale di un altro embrione. Oggi, questo lavoro chiude il cerchio con la prova tangibile di un "organizer" umano, nonché la caratterizzazione molecolare dei protagonisti principali di questa fase critica dell'embriogenesi. Per usare un concetto espresso dal dr. Brivanlou, co-autore del lavoro, Spemann e Mangold con i loro studi, inaugurarono una importantissima transizione nella concezione dell'embriologia non solo come una scienza descrittiva, bensì come una scienza che fa da anticamera alla morfogenesi e all'ingegneria tissutale. Questo studio aggiunge un tassello fondamentale nella ricerca di una profonda comprensione dei processi che guidano l'embriogenesi umana, con evidenti risvolti applicativi futuri. Decodificare l'origine di un meccanismo è la *condicio sine qua non* per poterlo comprendere. Il progresso deriva dalla conoscenza del passato "sapere è potere": l'aforisma di Francis Bacon non potrebbe essere più attuale in questo contesto; l'intima conoscenza dei processi embriogenetici potrebbe consentirne la manipolazione in futuro, e aprirebbe una serie di prospettive terapeutiche che, un tassello per volta, possono estendersi fino alla medicina rigenerativa.