

## VIVERE O MORIRE? LO DECIDE UNA DEFOSFORILAZIONE



### Dr.ssa Mariarosa Arra

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

✉ e-mail: m.arra@libero.it

La rottura del DNA a doppio filamento è particolarmente critica per le cellule in quanto, se non corretta perfettamente, può generare instabilità genomica, carcinogenesi o morte cellulare. Un fine controllo del processo di riparazione risulta pertanto cruciale ai fini della sopravvivenza. Nonostante siano noti i *pathways* che conducono all'apoptosi, gli eventi a livello molecolare che determinano la decisione ultima della cellula di vivere o di morire non sono stati ancora chiariti. È noto che durante la risposta cellulare alla rottura del DNA, la cromatina venga sottoposta ad una fase di riorganizzazione, che è

contraddistinta dalla fosforilazione della serina 139 dell'istone H2AX ( $\gamma$ -H2AX). Questo processo consente la formazione di un *cluster* di proteine al sito del danno, e i complessi proteici, chiamati foci, si estendono per una lunghezza di diverse megabasi in corrispondenza della rottura del DNA e rappresentano una sorta di "piattaforma" per il reclutamento di molecole che sono coinvolte nella riparazione del doppio filamento. L'importanza di questo meccanismo di riparazione è provata dalla sua conservazione nel corso dell'evoluzione (1). Recentemente Cook et al. (2) hanno dimostrato, mediante il trattamento di cellule embrionali renali umane con radiazioni ionizzanti, che il destino delle cellule di riparare il DNA o di andare incontro all'apoptosi, dipende in modo specifico dalla relazione che intercorre tra il gene EYA e l'istone H2AX. EYA rappresenta il primo esempio di fattore di trascrizione con attività fosfatase intrinseca tra quelli sinora descritti, e risulta esercitare la sua attività di defosforilazione a livello della tirosina 142 dell'istone H2AX; inoltre, nei metazoi, EYA risulta coinvolto nello sviluppo di vari organi, tra cui il rene. Nel topo, la conseguenza fenotipica primaria della delezione di questo gene è costituita dall'aumento della morte cellulare per apoptosi nei tessuti primordiali, che come conseguenza dà luogo all'agenesia dei tessuti *target*. Cook et al. hanno dimostrato che l'aumento dell'apoptosi, osservato in assenza di questo gene, è dovuto almeno in parte, proprio alla persistente fosforilazione di questa tirosina istonica. In seguito al verificarsi di danni a carico del DNA (ad esempio in risposta a radiazioni ionizzanti), questo residuo tirosinico viene defosforilato, e permette così la comparsa della forma fosforilata della serina 139 ( $\gamma$ -H2AX) che consente la formazione dei foci di riparazione. Lo stato di fosforilazione di Tyr-142 di H2AX rappresenta quindi un importante *step* nella regolazione della risposta ai danni del DNA, che risulta attuarsi mediante il controllo della formazione dei foci a livello della serina 139 di questo istone. I dati prodotti da Cook et al. indicano che questa modificazione post-traduzionale, è decisiva nel far pendere l'ago della bilancia tra riparazione o apoptosi. La defosforilazione di Y142 dell'istone operata da EYA favorisce i legami dei fattori di riparazione alla serina 139 ( $\gamma$ -H2AX), mediati da MCD1 (DNA *damage checkpoint-1*); quando EYA non interviene con la defosforilazione, viene invece promosso il *recruitment* di fattori proapoptotici come JNK1 (2). Questa fosforilazione reversibile assume quindi un'importanza fondamentale nel contesto dei meccanismi di risposta cellulare, in quanto è in grado di modulare la decisione di sopravvivenza o di morte della cellula stessa. La comprensione precisa dei meccanismi molecolari che sottendono all'apoptosi risulta di primaria importanza, in quanto l'individuazione di un determinato meccanismo, o la rimozione di un gruppo fosfato da un istone potrebbero rivelarsi dei potenziali *target* terapeutici non solo nell'ambito della oncologia ma anche in nefrologia. È stato infatti dimostrato che la fosforilazione di H2AX viene modulata anche dalla ipossia che gioca un ruolo di primo piano nelle nefropatie vascolari e soprattutto nel danno renale da ischemia/riperfusion e che possa avere un ruolo di primo piano nel processo di neovascolarizzazione (3). Non è infine escluso che il meccanismo mediato da EYA sia valido anche per altri tipi di insulto cellulare e che tale *pathway* sia attivo in tutti i tipi cellulari (4).

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

### BIBLIOGRAFIA

1. Krishnan N, Jeong DG, Jung SK, et al. Dephosphorylation of the C-terminal tyrosyl residue of the DNA damage-related histone H2A.X is mediated by the protein phosphatase eyes absent. *J Biol Chem* 2009; 284: 16066-70.
2. Cook PJ, Ju BG, Telesse F, Wang X, Glass CK, Rosenfeld MG. Tyrosine dephosphorylation of H2AX modulates apoptosis and survival decisions. *Nature* 2009; 458: 591-6.
3. Vassilopoulos A, Deng CX, Chavakis T. Crosstalk between the DNA damage response, histone modifications and neovascularisation. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 193-7.
4. Fernandez-Capetillo O, Lee A, Nussenzweig M, Nussenzweig A. H2AX: the histone guardian of the genome. *DNA Repair* 2004; 3: 959-67.