

Distrofie muscolari: verso la cura con cellule staminali

Trovata una proteina che regola il passaggio di staminali attraverso i vasi sanguigni

Cristina Tognaccini

Immaginate una lunga parete impenetrabile o quasi, e di aver trovato a un certo punto un “pulsante” che permette di aprire le porte e fare entrare quello che volete. È in un certo senso quello che hanno fatto i ricercatori dell’Ifom (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) guidati da Elisabetta Dejana, identificando una proteina, JAM-A che, come un lucchetto quando viene aperto, è in grado di creare un varco tra i vasi sanguigni e consentire il passaggio delle cellule staminali muscolari all’interno dei muscoli distrofici. Da anni Giulio Cossu, prima al San Raffaele di Milano e ora all’Institute of Inflammation and Repair della Università di Manchester, studia i mesoangioblasti (cellule staminali derivate dai vasi sanguigni che possono differenziarsi in diverse altre cellule, come quelle muscolari) come possibile terapia per la distrofie muscolari, e l’approccio sperimentale messo a punto dal suo gruppo di ricerca, sembra promettente. Se non fosse che il primo studio clinico concluso l’anno scorso su cinque bambini affetti da distrofia muscolare di Duchenne (DMD), aveva mostrato che solo alcune delle cellule staminali iniettate riuscivano ad arrivare a destinazione, non in quantità sufficiente per consentire una rigenerazione ottimale del muscolo. È qui che entra in gioco Elisabetta Dejana, che studia lo sviluppo del sistema vascolare nel cancro, e Monica Giannotta del suo gruppo, che hanno messo le proprie competenze a disposizione di questa ricerca. **I risultati della ricerca sono stati pubblicati su EMBO Molecular Medicine.**

Facciamo un passo indietro. Le distrofie muscolari sono malattie genetiche neuromuscolari che portano a una progressiva e inesorabile degenerazione del tessuto muscolare scheletrico. Una delle forme più gravi è la distrofia muscolare di Duchenne, che colpisce un bambino maschio ogni 3500 nati. «Il primo studio è stato fatto su bambini affetti da DMD, proprio perché sono loro a sviluppare questa malattia congenita – spiega a *Linkiesta* Elisabetta Dejana – in cui i muscoli vanno incontro a una progressiva degenerazione. Fin da piccoli hanno difficoltà nel camminare fino ad arrivare a problemi cardiorespiratori che causano morte prematura, perché anche il cuore e il diaframma, che regola la respirazione, si danneggiano progressivamente come gli altri muscoli del corpo. È una malattia molto grave per cui per ora non c’è una cura».

L'approccio sperimentale messo a punto da Giulio Cossu presso l'Ospedale San Raffaele di Milano, già testato con studi pre-clinici e clinici, prevede di isolare mesoangioblasti dai muscoli di donatori sani e compatibili con il malato, e iniettarli nella circolazione sanguigna di pazienti affetti da DMD. Lo scopo è dirigere le cellule staminali impiantate, nel muscolo distrofico malato e indurre la rigenerazione di nuove fibre muscolari. Un problema importante però è che solo alcune delle cellule iniettate arrivano poi nel muscolo danneggiato. «Un grosso limite – afferma Dejana – perché se le cellule staminali che arrivano a destinazione sono poche, la rigenerazione del tessuto è insufficiente. Il nostro obiettivo era proprio quello di trovare un sistema per aumentare il flusso di cellule staminali. Per farlo abbiamo studiato il meccanismo attraverso cui queste cellule attraversano la parete dei vasi. Questo è regolato da giunzioni che tengono unite le cellule endoteliali del vaso e selezionano accuratamente cosa lasciar passare e quando. Grazie a tutte le nostre conoscenze abbiamo scoperto che la *junction adhesion molecule*, JAM-A, è una delle proteine più coinvolte in questo processo, e quando questa viene inibita, è come se si aprisse un varco, che permette un passaggio molto più efficace di cellule staminali».

La “chiave” per aprire “la porta” sono dei farmaci, per ora non ancora disponibili sull'uomo, in grado di inibire questa proteina, permettendo, in maniera reversibile, un passaggio più ampio di cellule staminali. I ricercatori dell'Ifom li hanno testati in modelli sperimentali *in-vivo* su topini portatori della malattia. I risultati hanno mostrato che questi farmaci non solo aumentano il numero di cellule staminali impiantate, ma anche migliorano la rigenerazione muscolare e la capacità di movimento dei topolini.

Da molto tempo Giulio Cossu lavora per migliorare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con cellule staminali muscolari prima su modelli animali e ora sui pazienti. È lui il vero esperto della patologia, che la studia da oltre trenta anni. «Lo studio condotto da Cossu e concluso lo scorso anno – racconta Dejana – ha seguito un iter complesso che comprende l'approvazione della comunità europea e delle autorità regolatorie italiane. Ora il prossimo passo sarà testare l'impianto di staminali in aggiunta a farmaci in grado di disattivare JAM-A. A questo proposito sarà importante estendere lo studio a farmaci utilizzabili non solo nei modelli animali ma anche sull'uomo».

L'Ifom però nasce come centro di ricerca sul cancro e ogni scoperta se possibile deve trovare un'applicazione anche per questa patologia. E come spesso accade nella ricerca di base, in cui si parte da un'idea e non si sa mai che strada si prenderà e dove questa ci porterà, anche in questo caso i risultati potrebbero avere diverse applicazioni. La scoperta di Dejana e collaboratori infatti potrebbe rivelarsi molto utile anche per il trattamento delle metastasi. L'intervento, in questo caso, ha un scopo esattamente contrario. Se per l'impianto delle cellule staminali era necessario aprire un varco per consentirne il passaggio, nel caso delle metastasi è necessario “chiudere” le porte impedendo alla cellule tumorali di arrivare in altri organi.

«Le metastasi nascono da cellule tumorali che si staccano dal tumore primario ed entrano in circolo raggiungendo diversi organi» continua Dejana. «Quando la cellula tumorale entra in un nuovo tessuto ed è in grado di proliferare in maniera efficace crea una metastasi. È ovvio che, da questo studio appena pubblicato, derivano anche delle informazioni molto importanti per limitare il passaggio delle cellule metastatiche dal circolo sanguigno agli organi bersaglio. Nel caso del tumore della mammella, per esempio, le cellule tumorali possono disseminare al cervello. Il tumore primario può essere asportato, ma se ha già mandato in circolo le cellule tumorali figlie queste ricreeranno il tumore nel cervello o in altri organi. Se si riuscisse a

bloccare la capacità delle cellule metastatiche di attraversare il vaso e infiltrarsi in altri organi, sarebbe un grosso passo avanti per impedire ricadute».

«La comunità europea ha deciso di investire molte risorse nella ricerca applicata alla clinica – conclude Elisabetta Dejana – ma senza la ricerca di base, il lavoro diventa solo ripetitivo e manca di innovazione ». Per questo è importante sostenere e spingere anche la ricerca di base, perché può aprire possibilità inattese anche quando le applicazioni immediate sembrano lontane.

<http://www.linkiesta.it/distrofie-muscolari-ifom-staminali>