



RICERCA TUMORI RARI



Cavernomi cerebrali, individuato meccanismo che determina la fragilità dei vasi sanguigni

Sono neoplasie benigne che di solito si manifestano nei 30-40enni. Ancora difficili da curare, nei casi peggiori, possono provocare ictus emorragico. Ricercatori italiani hanno scoperto il tipo di cellule endoteliali alla base della loro formazione

di Vera Martinella



I cavernomi sono **tumori cerebrali benigni** che possono però avere conseguenze serie per i pazienti. Sono molto difficili da trattare e hanno cause genetiche, ma un gruppo di scienziati italiani ha scoperto qual è il tipo di cellule endoteliali alla base della loro formazione. [I dati raccolti nel nuovo studio, condotto dai ricercatori dell'OMe dell'Università degli Studi di Milano](#), rappresentano una miniera d'informazioni molto importante perché avere a disposizione **il profilo genico delle cellule potenzialmente responsabili della formazione delle lesioni** può tradursi in nuove possibilità di cura, orientando lo sviluppo di terapie mirate che potrebbero essere particolarmente efficaci.

Cavernomi: cosa sono e quali sono i sintomi

I cavernomi cerebrali sono delle malformazioni dei vasi sanguigni del cervello e del midollo spinale. Hanno una forma a grappolo (simile ai lamponi e gli «acini» pieni di sangue sono chiamati «caverne») e **la loro parete esterna è particolarmente fragile e permeabile**, a differenza della parete dei vasi sanguigni normali. La conseguenza patologica di questa anomalia anatomica è che i cavernomi sanguinano facilmente, provocando nei pazienti **deficit neurologici, crisi epilettiche, mal di**



La [Newsletter Coronavirus del Corriere](#), due volte a settimana dati, approfondimenti, interviste.

Ricevi via mail il quadro sulla pandemia

ISCRIVITI



CORRIERE TV I PIÙ VISTI



Corriere della Sera



Mi piace

Piace a 2,8 mln persone. [Iscriviti](#) per vedere cosa piace ai tuoi amici.

testa ricorrenti e, nei casi peggiori, ictus emorragico. I sintomi sono neurologici e svariati, si presentano spesso singolarmente: mal di testa, difficoltà di parola o movimento, formicolii, difficoltà di attenzione, problemi visivi, uditivi, crisi epilettiche. L'evento clinico più grave è la rottura con conseguente **emorragia cerebrale**, ma a volte i cavernomi sono asintomatici e vengono diagnosticati incidentalmente seguito a TAC o risonanza eseguita per altri motivi.

Come si curano

Una volta effettuata la diagnosi tramite risonanza magnetica e analisi genetica delle mutazioni responsabili della malattia, l'unico trattamento possibile oggi è la **rimozione chirurgica tramite craniotomia**, una procedura invasiva e particolarmente critica se il paziente è un bambino o se il cavernoma è ubicato in zone critiche del sistema nervoso centrale (quali il tronco encefalico e il midollo spinale). «Oppure si possono trattare con radio-chirurgia — spiega **Elisabetta Dejana**, autrice principale della ricerca e direttore [all'IFOM \(Istituto FIRC di Oncologia Molecolare\)](#) di Milano dell'Unità di ricerca che si occupa dello sviluppo del Sistema vascolare del cancro —. Al momento non esistono terapie curative, ma solo sintomatiche. **Sono però in corso due studi clinici** su pazienti con mutazione genetica CCM per misurare l'effetto di due farmaci già in uso per altre patologie: uno negli Stati Uniti sta valutando una statina, [l'altro in Italia sta sperimentando il propranololo](#) (si tratta dello [studio clinico Treat CCM](#), organizzato [dall'IFOM](#) e dall'Istituto Mario Negri con la collaborazione di sei centri clinici italiani coordinati dal Policlinico di Milano)».

Sono più frequenti attorno ai 30-40 anni

Le malformazioni cavernose cerebrali sono causate da **una mutazione in uno di tre geni chiamati CCM1, CCM2 o CCM3**: la mutazione, che ha luogo nelle cellule endoteliali (un componente fondamentale della parete dei vasi del sangue), provoca l'assenza di una delle tre proteine rispettivamente codificate e che formano il complesso CCM (dall'inglese, *cerebral cavernous malformation*). «È sufficiente la **mutazione di uno di questi geni per provocare la patologia** — spiega Dejana, biologa cellulare esperta nello studio dei meccanismi che regolano lo sviluppo del sistema vascolare che è anche professore ordinario presso il dipartimento di Immunologia Genetica e Patologia all'Università di Uppsala, in Svezia —. La malattia si manifesta sia **in forma familiare ereditaria** (ovvero la mutazione in uno dei genitori portatori viene trasmessa ai figli), ma accade raramente (meno di 5 individui ogni 10.000), sia che **in forma sporadica**, quando cioè la mutazione si verifica spontaneamente in una cellula endoteliale dei vasi del sistema nervoso centrale (una forma relativamente frequente: si verifica in un individuo ogni 200)». Quante siano le nuove diagnosi ogni anno in Italia non si sa di preciso, perché **occorrerebbe la creazione di un registro nazionale che ad oggi non esiste**, ma si tratta comunque di malattie abbastanza rare, che sono più frequenti con l'avanzare dell'età. Anche le dimensioni dei cavernomi aumentano con gli anni. E se i sintomi si possono manifestare anche in età infantile, in dipendenza dalla dimensione e localizzazione nel sistema nervoso centrale del tumore, **il picco di incidenza si osserva nei 30-40enni**.

I precedenti dello studio

Nel 2013, in un articolo pubblicato sulla rivista *Nature*, il gruppo di ricerca [IFOM](#) e Università degli Studi di Milano guidato da Dejana ha definito i cavernomi come **tumori benigni formati da cellule endoteliali trasformate** che perdono le caratteristiche molecolari delle cellule endoteliali mature, diventano più mobili, invasive, che vanno incontro a una crescita incontrollata. Nel 2019, poi, con un articolo pubblicato su *Nature Communications*, gli stessi scienziati hanno chiarito un importante aspetto della genesi dei cavernomi indicando che **originano da progenitori endoteliali che, in assenza di uno dei geni CCM, intraprendono un percorso di espansione** caratterizzato da una vigorosa

proliferazione e dalla formazione di vasi sanguigni anomali. Molte questioni rimangono tuttavia irrisolte. **Quali sono i meccanismi molecolari che determinano la struttura anomala dei cavernomi?** Quali quelli che ne determinano la fragilità e il sanguinamento? Potrebbero alcune modificazioni molecolari essere simili a quelle osservate nella crescita tumorale? Il nostro corpo contiene diversi tipi di vasi sanguigni (**vene, arterie e capillari**) composti in buona parte da cellule endoteliali che costituiscono la parete interna del vaso esposta al sangue e presentano una grande eterogeneità molecolare che dipende dal tipo di vaso e di organo in cui risiedono.

La nuova ricerca

Le recenti tecnologie genomiche a singola cellula permettono di **determinare la sequenza delle molecole di RNA che la singola cellula contiene** e, in questo caso, hanno contribuito di studiare l'eterogeneità delle cellule endoteliali dei vasi cerebrali patologici rispetto a quelli normali. «Questa è la prima volta in cui questa tecnica viene applicata in un animale di laboratorio in cui è stata riprodotta una forma di CCM — spiega **Fabrizio Orsenigo**, coautore dell'articolo pubblicato sulla rivista scientifica *eLife* —. Questa innovativa tecnologia ci ha permesso di determinare quali cellule endoteliali siano potenzialmente responsabili della formazione delle lesioni». [La nuova ricerca](#) (resa possibile grazie al sostegno di Fondazione AIRC e dell'European Research Council, oltre che di Aifa e Fondazione Telethon e condotta in stretta collaborazione con l'Università svedese di Uppsala) ha mostrato, a livello molecolare, che **la formazione delle lesioni CCM indotta dalla perdita di CCM3 origina selettivamente dalle cellule endoteliali delle vene**: in pratica l'assenza di CCM3 in queste cellule ne induce una massiccia proliferazione e ne ritarda la maturazione, dando così origine alle lesioni caratteristiche della patologia CCM. «Un ulteriore importante risultato di questo studio — continua **Maria Grazia Lampugnani**, *senior investigator* presso il gruppo di Elisabetta Dejana — è che le cellule endoteliali arteriose sono invece refrattarie alla perdita di CCM3. In altre parole, nonostante CCM3 sia assente, come nelle “cugine” venose, **le cellule endoteliali arteriose non cambiano il loro assetto di molecole di RNA**, come accade invece nelle endoteliali venose, e non contribuiscono allo sviluppo delle lesioni. Sarà importante identificare quali meccanismi blocchino la risposta alla mutazione nelle cellule endoteliali arteriose allo scopo di una potenziale applicazione terapeutica».

1 dicembre 2020 (modifica il 1 dicembre 2020 | 18:37)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

ANNUNCI PREMIUM PUBLISHER NETWORK



ARRIVA IL BLACK FRIDAY
Approfitta del 30% di sconto, scegli Enel Energia
[Scopri di più](#)



Promo Solo ONLINE
TIM SUPER FIBRA con Modem, TIM VISION e chiamate illimitate!
[ATTIVA ORA](#)



Passa a Link gas e luce.
E anche a Natale risparmi fino a 430€ in due anni.
[Scopri di più](#)

[ALTRE NOTIZIE SU CORRIERE.IT](#)

I PIÙ LETTI