

Comunicato stampa

Individuato nuovo bersaglio per la terapia cellulare delle distrofie muscolari

Una ricerca condotta dall'IFOM e dall'Università Statale in collaborazione con l'University College di Londra e il San Raffaele di Milano, sottolinea l'importante ruolo di JAM-A, una proteina di adesione contenuta nelle cellule che rivestono la parete interna dei vasi sanguigni, nell'aumentare l'efficacia del trapianto con cellule staminali per il trattamento delle distrofie muscolari. I risultati della ricerca sono stati pubblicati in questi giorni sulla prestigiosa rivista internazionale *EMBO MOLECULAR MEDICINE*, che le dedica anche la copertina.

Convogliare le cellule giuste nel posto giusto per aumentare le possibilità di cura delle distrofie muscolari. Si può riassumere così lo scopo dello studio condotto dal team di Elisabetta Dejana dell'IFOM (Istituto FIRCA di Oncologia Molecolare) e dell'Università degli Studi di Milano in stretta collaborazione con Giulio Cossu del San Raffaele di Milano e dell'University College di Londra.

Lo studio, pubblicato su *EMBO Molecular Medicine*, descrive un meccanismo d'azione finora sconosciuto che permette ai mesoangioblasti, particolari cellule staminali progenitrici del muscolo scheletrico, di raggiungere il muscolo danneggiato con maggiore efficienza e dunque di riparare con migliore efficienza il danno causato da queste gravi patologie.

Le distrofie muscolari sono una classe di malattie genetiche neuromuscolari che portano a una progressiva e inesorabile degenerazione del tessuto muscolare scheletrico. Tra queste, una delle forme più comuni e severe è la distrofia muscolare di Duchenne (DMD). La DMD colpisce 1 bambino maschio ogni 3500 nati e i piccoli soggetti affetti da tale patologia manifestano fin dalla prima infanzia difficoltà nel camminare che si aggravano progressivamente fino all'immobilità e a una prematura morte per complicanze cardiorespiratorie.

Ad oggi sfortunatamente non esistono terapie risolutive per queste fatali patologie. Tuttavia sono attualmente in corso numerosi studi pre-clinici e clinici per la messa a punto di nuovi approcci sperimentali, come quello condotto dal Prof. Giulio Cossu presso l'Ospedale San Raffaele di Milano e basato sul trapianto di mesoangioblasti: queste cellule vengono isolate dai muscoli di donatori compatibili e iniettate nella circolazione sanguigna di pazienti DMD. Ma questo approccio sperimentale incontra molti ostacoli che ne diminuiscono l'efficacia: uno dei principali consiste nella necessità per i mesoangioblasti di superare le pareti endoteliali dei vasi sanguigni per raggiungere il muscolo distrofico malato e generare così nuove e funzionali fibre muscolari. In questo passaggio solo un limitato numero di cellule riescono a raggiungere il tessuto danneggiato. "Proprio per superare questo limite – spiega Elisabetta Dejana – il nostro studio ha identificato in laboratorio un nuovo meccanismo d'azione in grado di aumentare il flusso di mesoangioblasti attraverso le pareti dei vasi sanguigni, garantendo quindi il raggiungimento del muscolo danneggiato." Questo aumentato flusso viene finemente regolato da particolari "passaggi a livello", chiamati giunzioni endoteliali, che selezionano accuratamente cosa lasciar passare e quando. Agendo dunque sulle molecole che regolano l'azione di tali "passaggi a livello" si può aumentare il numero di mesoangioblasti capaci di raggiungere il muscolo distrofico. "Modulando l'attività di JAM-A, proteina altamente coinvolta nelle giunzioni endoteliali, in un modello animale affetto da distrofia muscolare il numero di cellule staminali che ripopolano e rigenerano il muscolo danneggiato aumenta" spiegano le ricercatrici Monica Giannotta e Sara Benedetti, prime autrici della ricerca "e l'aumentata rigenerazione muscolare corrisponde di fatto ad un significativo

miglioramento della funzionalità muscolare dei topi distrofici che mantengono e a volte perfino migliorano la loro capacità di correre.”

Lo studio condotto all'IFOM di Milano ha permesso quindi di identificare delle molecole che potrebbero essere utilizzate in futuro per migliorare l'efficacia delle terapie cellulari per il trattamento delle distrofie muscolari. “Ovviamente siamo ancora lontani dalla prospettiva di una sperimentazione a livello clinico – precisa Elisabetta Dejana - ma i risultati sono incoraggianti e lo studio è un chiaro esempio di come la ricerca di base sia fondamentale per il miglioramento delle strategie terapeutiche.” Lo sviluppo di questi risultati – continua la ricercatrice – potranno fornirci anche degli elementi conoscitivi preziosi anche per lo studio delle patologie tumorali, in particolare per le metastasi. La modulazione di JAM-A si potrebbe rivelare strategica nel bloccare la disseminazione tumorale attraverso le pareti dei vasi sanguigni”

Lo studio condotto da IFOM è stato possibile grazie al sostegno, tra gli altri, dei programmi Optistem ed Endostem della Comunità Europea e dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro.

Dettagli editoriali

Titolo: *Targeting endothelial junctional adhesion molecule-A/ EPAC/ Rap-1 axis as a novel strategy to increase stem cell engraftment in dystrophic muscles.*

Data di pubblicazione: Embo Molecular Medicine, 8 gennaio 2014

DOI: 10.1002/emmm.201302520

Autori: Monica Giannotta, Sara Benedetti, Francesco Saverio Tedesco, Monica Corada, Marianna Trani, Rocco D'Antuono, Queensta Millet, Fabrizio Orsenigo, Beatriz G Gálvez, Giulio Cossu, Elisabetta Dejana