

Nuovi sviluppi per la terapia cellulare nella distrofia muscolare della Duchenne

Uno nuovo studio guidato da Giulio Cossu dimostra come la rivascularizzazione ed il rimodellamento del tessuto muscolare possa potenziare la terapia cellulare per le fasi più avanzate della DMD.

Ad oggi, una cura per la distrofia muscolare di Duchenne e Becker non esiste. Da diversi anni, gli scienziati stanno procedendo su più fronti per sviluppare una terapia in grado di bloccare, o almeno rallentare, la degenerazione muscolare in corso. L'obiettivo più ambizioso della comunità scientifica è di riuscire a sostituire il gene difettoso della distrofina con uno completamente sano con tecniche di terapia genica, o di fornire direttamente il gene sano mediante l'utilizzo di cellule staminali, la cosiddetta terapia cellulare. In questo campo, uno degli studi più avanzati e promettenti a livello internazionale è quello portato avanti da Giulio Cossu, professore di Istologia dell'Università di Milano. La sua linea di ricerca è basata sull'utilizzo dei mesoangioblasti, particolari cellule staminali normalmente associate ai vasi sanguigni identificate dal team di Cossu nel 2002 come cellule capaci di rigenerare il tessuto muscolare danneggiato e ripristinare la sua funzionalità. Uno degli aspetti più interessanti dei mesoangioblasti è che se introdotte nella circolazione sanguigna sono in grado di migrare fuori dall'endotelio dei vasi e colonizzare i tessuti circostanti. Con due importanti lavori pubblicati nel 2003 su *Science* e nel 2006 su *Nature*, il gruppo italiano è riuscito a dimostrare l'effetto benefico di queste cellule staminali in studi condotti su due modelli, murini e canini di distrofia: i mesoangioblasti si fondono con le fibre muscolari esistenti, producono la distrofina sana e rigenerano così il tessuto muscolare.

Nonostante questi ottimi risultati, la distrofia muscolare serba ancora un ostacolo per la messa a punto di un'efficace terapia cellulare nell'uomo: l'efficienza di integrazione delle cellule staminali nei muscoli danneggiati. Innanzitutto, i muscoli scheletrici rappresentano il tessuto più abbondante del nostro organismo e sono composti da cellule multinucleate che non si dividono, caratteristiche che li rendono un difficile bersaglio per l'integrazione di cellule staminali e per una loro estesa diffusione all'intero tessuto. Inoltre, la degenerazione muscolare associata alla DMD è accompagnata da un processo d'infiammazione seguito da un tipo di cicatrizzazione che riduce l'apporto di sangue e ossigeno ai muscoli. Ciò scatena un meccanismo di degenerazione che con il tempo conduce alla sostituzione del tessuto muscolare con tessuto fibroso e adiposo. A questo punto i muscoli sono danneggiati in maniera irreversibile: le poche fibre muscolari rimaste non sono quasi più irrorate e sono circondate da tessuto connettivo, il che rende impossibile intervenire con strategie di terapia cellulare.

Questi meccanismi cellulari patologici si riflettono nel tipico progressivo avanzamento della malattia. Il che si traduce nella speranza di poter curare in futuro bambini affetti da DMD in uno stadio precoce ma non pazienti in uno stadio più avanzato.

Il nuovo studio coordinato da Giulio Cossu e condotto dal team del San Raffaele Biomedical Park Foundation di Castel Romano, pubblicato oggi (27 luglio) on-line su *Nature Medicine*, dimostra come l'induzione di rivascularizzazione e di rimodellamento del tessuto muscolare possa essere una nuova strategia per aggirare questo ostacolo e riuscire ad estendere la terapia cellulare con mesoangioblasti a tutti i pazienti.

I ricercatori hanno utilizzato fibroblasti dei tendini ingegnerizzati geneticamente in maniera tale da esprimere la metalloproteinasi 9 (MMP9), molecola in grado di degradare il collagene che si accumula nei muscoli durante il processo di degenerazione, ed il Fattore di Crescita derivato dalla Placenta (PIGF), noto per la sua capacità di indurre la formazione di nuovi vasi sanguigni. Esperimenti in cui i fibroblasti geneticamente modificate sono stati iniettati in muscoli di topi distrofici in età avanzata (12 mesi) hanno dimostrato una notevole riduzione del tessuto connettivo e adiposo, e la formazione di un esteso network di vasi sanguigni. Una condizione molto simile a quella che si osserva nei topi distrofici più giovani (2 mesi) in cui la degenerazione muscolare è ancora allo stadio iniziale.

A seguito del suddetto trattamento, è stato effettuato un trapianto di mesoangioblasti per via sistemica, ovvero mediante iniezione nella circolazione sanguigna, per saggiare l'efficienza d'impianto delle cellule

staminali nel tessuto muscolare danneggiato. I risultati si sono dimostrati molto interessanti: i mesoangioblasti sono in grado di migrare nel tessuto bersaglio e d'impiantarsi specificatamente nei muscoli

precedentemente trattati con i fibroblasti ingegnerizzati. Ulteriori dati riportati nello studio mostrano inoltre come questo processo d'integrazione sia comparabile a quello che si ottiene con esperimenti di terapia cellulare in topi giovani. Il trapianto di mesoangioblasti è infatti accompagnato da un notevole miglioramento dello stato istopatologico dei muscoli con una riduzione del numero di fibre in degenerazione e un aumento di quelle in rigenerazione.

Lo studio condotto dal gruppo italiano dimostra così come il rimodellamento e la rivascolarizzazione del tessuto muscolare, mediati dai fattori MMP9 E PlGF, possa essere l'elemento chiave per un benefico trapianto di mesoangioblasti anche in modelli animali "anziani". Questi risultati offrono la prospettiva di poter un giorno estendere le nuove terapie a soggetti che, per il progredire della malattia, oggi non sono elegibili. Tuttavia, occorre ricordare che parliamo di risultati ancora a livello pre-clinico in modelli animali e che ulteriori studi saranno necessari per estendere la strategia all'uomo. Ad esempio, nei topi, ma non negli umani, la rigenerazione muscolare continua anche nelle fasi avanzate della distrofia e questo potrebbe rendere più difficile l'approccio terapeutico nei pazienti. Bisogna inoltre prendere in considerazione le dimensioni dei muscoli umani, per i quali un'evoluzione della strategia presentata si rivelerà necessaria.

Francesca Ceradini