



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

LA STATALE

Distrofie: proteggere il muscolo rendendolo più lento

RegeneratioNfix: uno studio dell'Università Statale di Milano, pubblicato su Nature Communications, propone una visione radicalmente innovativa nello studio – e anche nell'approccio terapeutico – delle Distrofie Muscolari.

<https://www.nature.com/articles/s41467-017-01098-y>

Milano, 20 ottobre 2017 - Il muscolo scheletrico è il tessuto responsabile della postura, della locomozione e della respirazione diaframmatica. I meccanismi molecolari che ne regolano sviluppo e rigenerazione in seguito a danno sono abbastanza caratterizzati. Il muscolo scheletrico è, infatti, un tessuto in grado di rigenerare in seguito a danno acuto o cronico ad opera di una popolazione di cellule staminali adulte chiamate Cellule Satelliti. Le **Distrofie Muscolari** sono patologie eterogenee sia dal punto di vista clinico che molecolare, caratterizzate da **atrofia primaria del muscolo scheletrico**, che compromette la mobilità dei pazienti e, nei casi più severi, le funzioni respiratorie e cardiache, portando a dipendenza dalla sedia a rotelle, insufficienza respiratoria e morte prematura. Le fibre danneggiate o morte possono essere riparate o sostituite dalle Cellule Satelliti. Tuttavia, le Cellule Satelliti distrofiche, avendo lo stesso difetto genico, producono fibre che sono a loro volta soggette a degenerazione. Nelle Distrofie Muscolari, la degenerazione del muscolo scheletrico è cronica e i continui tentativi di riparo e rigenerazione da parte delle Cellule Satelliti comportano il loro esaurimento e la sostituzione del muscolo con tessuto connettivo e adiposo.

Tra le varie terapie proposte per la distrofia muscolare, sono stati sviluppati molti tentativi volti ad aumentare la rigenerazione muscolare per rendere i muscoli distrofici ipertrofici e quindi più forti e per contrastarne la progressiva degenerazione. Questo risultato si è tuttavia ottenuto a spese della proliferazione e del differenziamento delle Cellule Satelliti, la cui riserva è peraltro più ampia nel topo che nell'uomo: effetti positivi infatti si sono avuti nella cura delle distrofie muscolari murine, mentre i pochi trials clinici si sono rivelati privi di successo, proprio a causa del rapido consumo del *pool* di Cellule Satelliti.

Il gruppo guidato dalla Prof.ssa **Graziella Messina del Dipartimento di Bioscienze dell'Università degli Studi di Milano** ha appena pubblicato sulla prestigiosa rivista *Nature Communications* uno studio finanziato dall'European Research Council (**ERC Starting Grant**) e durato 5 anni che ha del tutto scardinato la visione corrente nel campo delle distrofie muscolari.

“La comunità scientifica ha lavorato per anni per aumentare la rigenerazione del muscolo ma questa strada non ha dato buoni risultati: il muscolo distrofico è un tessuto strutturalmente fragile e forzarlo a rigenerare, e quindi a lavorare di più, lo porta, paradossalmente, ad una esacerbazione del fenotipo” spiega la Prof.ssa Messina. Diversi studi, rimasti a lungo dimenticati, avevano nel frattempo evidenziato come le fibre muscolari che si contraggono lentamente (fibre lente) fossero quelle che degeneravano più tardi nei pazienti.

Da qui l'idea: **riuscire a “rallentare” il muscolo distrofico, sia nella rigenerazione che nella contrazione**. La soluzione è arrivata da una proteina, molto studiata dal gruppo della Prof.ssa Messina: si chiama **Nfix, Nuclear Factor One e quando è assente nel muscolo scheletrico ne rallenta la rigenerazione, convertendo tutte le fibre muscolari a fibre a contrazione lenta**.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

LA STATALE

In questi cinque anni lavorando con modelli murini distrofici e incrociandoli con il topo privo di Nfix i ricercatori hanno dimostrato che **in assenza di questa proteina il muscolo distrofico è preservato dai diversi segni della patologia**, con netto miglioramento dei parametri morfologici, riduzione della fibrosi e dell'infiammazione, recupero della funzionalità muscolare.

Questi risultati hanno introdotto nella comunità scientifica una prospettiva molto innovativa, ponendo le basi per **una nuova strategia terapeutica per la cura delle Distrofie Muscolari**. Cordis ha anche pubblicato un articolo su questo studio consultabile al seguente link: http://cordis.europa.eu/result/rcn/202897_en.html