

Il ruolo delle cellule staminali del muscolo scheletrico nella patologia delle distrofie muscolari

Date: 25-27 Gennaio 2019

Convegno Numero: 240

Citta: Hoofddorp, Olanda

Organizzatori: Prof. Gillian Butler-Browne, Prof. Jennifer Morgan, Prof. Francesco Muntoni e Prof. Ketan Patel

Informazioni Generali e obiettivi del convegno

Le distrofie muscolari sono un gruppo di malattie ereditarie caratterizzate dalla perdita di forza e massa muscolare. Generalmente, sono causate da difetti nei geni che codificano proteine appartenenti alla membrana della fibra muscolare che svolgono un ruolo strutturale o fattori espressi all'interno della fibra muscolare o nel tessuto connettivo circostante. A causa di questi difetti genetici le fibre risultano più fragili e tendono a rompersi. Questo attiva le cellule staminali muscolari (cellule satelliti) che risiedono tra la fibra muscolare e il tessuto connettivo. Queste cellule una volta attivate proliferano e la loro progenie rigenera nuove fibre muscolari. Con il tempo questo processo di rigenerazione muscolare diventa meno efficiente e, nel muscolo distrofico, le fibre possono essere sostituite da tessuto grasso o fibrotico. Precedentemente si riteneva che nelle distrofie muscolari le satelliti non fossero interessate direttamente dal difetto genico ma che la loro capacità rigenerativa fosse limitata a causa della presenza di tessuto adiposo e cicatriziale. Tuttavia è stato recentemente dimostrato che in alcune distrofie muscolari il difetto genetico può influenzare le cellule satelliti in maniera diretta.

Gli obiettivi del convegno erano di comprendere e approfondire i seguenti argomenti:

1. Il ruolo delle cellule satelliti nelle distrofie muscolari.
2. L'evoluzione e la biologia delle cellule satelliti durante l'invecchiamento e nel muscolo distrofico.
3. Il ruolo delle cellule satelliti nello sviluppo della patologia muscolare nelle differenti distrofie muscolari.
4. La prova che cellule satelliti o precursori muscolari difettosi sono la causa primaria di alcune distrofie.
5. L'efficacia delle strategie terapeutiche per correggere le disfunzioni delle cellule satelliti nelle distrofie muscolari.

Partecipanti

Helge Amthor (Paris, France), Carmen Birchmeier-Kohler (Berlin, Germany), Paolo Bonaldo (Padova, Italy), Carsten Bönnemann (Bethesda, USA), Gillian Butler Browne (Paris, France), Dhananjay Chaturvedi (Bangalore, India), Richard Davenport (Portsmouth, UK), Ana Ferreira (Paris, France), Denis Furling (Paris, France), Lorenzo Giordani (Paris, France), Miranda Grounds (Perth, Australia), Heinz Jungbluth (London, UK), Pura Manoz Canoves (Barcelona and Madrid, Spain), Prasant Mishra (Dallas, USA), Jennifer Morgan (London, UK), Francesco Muntoni (London, UK), George Padberg (Nijmegen, The Netherlands), Carmen Paradas (Seville, Spain), Terry Partridge (Washington, USA), Ketan Patel (Reading, UK), Frederic Relaix (Paris, France), Markus Rüegg (Basel, Switzerland), Alison Stevenson (London, UK), Maaïke Van Putten (Leiden, The Netherlands), Alasdair Wood (Monash, Australia), Peter Zammit (London, UK).

Cosa è stato discusso

Lo sviluppo di terapie efficaci per le distrofie muscolari dipenderà dalla nostra capacità di agire sui tessuti corretti. Per lungo tempo si è pensato che poiché le fibre muscolari sono frequentemente danneggiate nelle distrofie muscolari dovessero essere le sole a essere colpite. Tuttavia alcuni studi recenti hanno dimostrato che la lesione primaria può verificarsi anche nelle satelliti come nel caso della distrofia di Duchenne (DMD). Per comprendere il ruolo delle cellule satelliti nelle differenti distrofie muscolari, esperti in specifiche patologie hanno presentato e discusso i loro dati. Abbiamo esaminato differenti modelli per lo studio della funzione delle cellule satelliti nelle distrofie muscolari come il topo, il pesce zebra e la drosofila (moscerino della frutta) e come questi modelli possano contribuire alla nostra comprensione delle distrofie muscolari. Abbiamo inoltre discusso come gli effetti dell'ambiente muscolare circostante comprese le variazioni nei diversi componenti del tessuto connettivo o nel metabolismo delle cellule satelliti possano influenzare la rigenerazione. E' stato altresì discusso come le funzioni delle cellule satelliti siano regolate e come queste funzioni possano essere perturbate nelle distrofie muscolari. Abbiamo esaminato le possibili ragioni per cui in alcuni tipi di distrofie specifici gruppi muscolari vengano colpiti e altri risparmiati. In aggiunta, ci siamo chiesti se sia utile oltre che possibile agire direttamente sulle cellule satelliti piuttosto che sulle fibre muscolari per trattare le distrofie. Abbiamo ascoltato la prospettiva di un'organizzazione di pazienti e l'esperienza di un paziente affetto da distrofia muscolare. Questi due interventi hanno messo in luce l'importanza dei sistemi di sostegno psicologico e dell'assistenza medica nella gestione della malattia ma anche il ruolo che deve essere svolto da medici e scienziati nel comunicare i progressi della ricerca per alleviare le paure e gestire le aspettative.

Quali sono stati i risultati e come ne beneficeranno i pazienti.

Delle definizioni per mettere fine alla confusione possibile in termini di quello che la comunità intende come cellule staminali (una cellula in grado di auto-rinnovarsi per generare altre cellule staminali e cellule più specializzate), progenitore (discendenti delle cellule staminali che non sono in grado di ri-generare altre cellule staminali) e cellule muscolari differenziate (cellule allungate che si generano dalle cellule progenitrici e sono specializzate per la contrazione muscolare. Questo tipo di cellule non è in grado di tornare indietro ne allo stato di progenitore ne allo stato di cellula staminale).

Identificazione delle forme di distrofia muscolare che a seguito della discussione tenutasi al convegno potrebbero essere causate da difetti delle cellule satelliti.

Siamo giunti ad alcune conclusioni riguardo a quale sia la ragione per la quale muscoli affetti da tipi diversi di distrofia muscolare presentino caratteristiche patologiche differenti.

Delle procedure operative standard dovranno essere messe in pratica per l'analisi dei modelli di distrofia muscolare nei pesci zebra.

Pianificare lo sviluppo dell'utilizzo della drosofila come sistema modello per lo studio del contributo delle cellule satelliti e delle fibre muscolari nei processi patologici delle distrofie muscolari.

Queste conclusioni, sebbene a breve termine non siano di beneficio per i pazienti, potrebbero portare attraverso una migliore comprensione del ruolo delle cellule satelliti e del loro ambiente nelle distrofie muscolari, a nuovi approcci terapeutici mirati alle cellule satelliti stesse o a modificarne l'ambiente.

Principali risultati ottenuti.

- Abbiamo raggiunto un consenso per il ruolo delle cellule satelliti nella patologia di certe forme di distrofie muscolari.

- Abbiamo individuato le proprietà principali delle cellule satelliti che potrebbero contribuire alla patologia muscolare.
- Sono state poste le basi per dei progetti collaborativi per rispondere a specifiche domande sulle cellule satelliti che ancora rimangono senza risposta in diversi tipi di distrofie muscolari.

Quali piani per il futuro?

- Pianifichiamo di esaminare il materiale già in nostro possesso (biopsie muscolari di pazienti affetti da diversi tipi di distrofia muscolare) utilizzando strumenti e anticorpi di ultima generazione per comprendere il ruolo delle cellule satelliti in diverse condizioni.
- Stabiliremo dei criteri comuni per determinare il ruolo delle cellule satelliti in una specifica distrofia e per determinare se il difetto primario in una specifica distrofia dipenda dalle cellule satelliti.
- Utilizzeremo i modelli di pesce zebra e di drosofila per studiare il ruolo delle satelliti nelle diverse distrofie muscolari.

Tempistica per l'attuazione dei piani futuri e ripartizione delle responsabilità.

Saranno sviluppate tre principali piattaforme di ricerca:

1. Sviluppare una comunità che studi il ruolo delle cellule satelliti nello sviluppo della patologia in un ampio spettro di distrofie muscolari. **Responsabili:** Gillian Bulter-Brown, Ana Ferreira, Francesco Muntoni, Jenny Morgan. **Tempo previsto:** 2 anni
2. Sviluppare un programma per valutare sistematicamente il ruolo delle cellule satelliti e delle fibre muscolari nello spettro delle distrofie muscolari usando come modello il pesce zebra. **Responsabili:** Alasdair Wood. **Tempo previsto:** 2 anni
3. Sviluppare un programma per valutare sistematicamente il ruolo delle cellule satelliti e delle fibre muscolari nello spettro delle distrofie muscolari usando come modello la drosofila. **Responsabili:** Dhananjay Chaturvedi. **Tempo previsto:** 2 anni

Il gruppo di partecipanti al 240esimo convegno ENMC dal titolo “Il ruolo delle cellule staminali del muscolo scheletrico nella patologia delle distrofie muscolari” svoltosi a Hoofddorp dal 25 al 27 gennaio 2019.

Ringraziamo MDUK per aver co-patrocinato questo convegno.