

COMUNICATO STAMPA 102/2023

La sorprendente plasticità delle cellule staminali muscolari

*Una ricerca internazionale coordinata dall'Istituto di genetica e biofisica "A. Buzzati-Traverso" del Cnr e pubblicata sulla rivista *Developmental Cell* ha individuato in una piccola proteina la chiave che porta le cellule staminali adulte presenti nelle fibre muscolari a differenziarsi così da rigenerare il tessuto danneggiato o ad autorinnovarsi. Lo studio, condotto in collaborazione con l'Istituto Sanford Burnham di La Jolla (California), l'Università degli Studi di Napoli Federico II e l'IRCCS Fondazione Santa Lucia di Roma, fornisce un importante contributo alla comprensione dei processi di rigenerazione dei muscoli*

Una ricerca internazionale coordinata dall'Istituto di genetica e biofisica "A. Buzzati-Traverso" del Consiglio nazionale delle ricerche di Napoli, condotta in collaborazione con l'Istituto Sanford Burnham di La Jolla (California), l'Università degli Studi di Napoli Federico II e l'IRCCS Fondazione Santa Lucia di Roma, ha individuato in una piccola proteina la chiave che guida le cellule staminali adulte, presenti nelle fibre muscolari, a differenziarsi, rigenerando così il tessuto muscolare danneggiato o ad autorinnovarsi, mantenendo una riserva pronta per futuri cicli rigenerativi.

Lo studio, pubblicato sulla rivista *Developmental Cell*, aggiunge un importante tassello alla comprensione dei processi di rigenerazione muscolare. Tali processi risultano particolarmente compromessi durante l'invecchiamento o in presenza di patologie degenerative, come la distrofia di Duchenne. La ricerca si focalizza sul ruolo delle cosiddette "cellule satellite", cioè cellule staminali adulte posizionate sulla superficie esterna delle fibre muscolari che svolgono un ruolo chiave nel mantenimento dell'integrità muscolare.

"I muscoli forniscono sostegno strutturale al corpo, consentono il movimento e contribuiscono attivamente al metabolismo basale. Il tessuto muscolare scheletrico costituisce circa il 40% del peso corporeo di un individuo adulto: Comprendere i meccanismi alla base dei processi di rigenerazione dei tessuti in condizioni fisiologiche e nella patologia è di fondamentale importanza", spiega Gabriella Minchiotti (Cnr-Igb), coordinatrice dello studio. "Il mantenimento dell'integrità muscolare dipende principalmente da un gruppo di cellule staminali dette cellule satellite: quando il muscolo è a riposo, esse si trovano in uno stato inattivo/dormiente, denominato "quiescenza". Viceversa, in risposta a danni muscolari, si attivano e manifestano la straordinaria capacità di compiere due azioni cruciali: esse sono in grado di differenziarsi, cioè trasformarsi in nuove cellule muscolari (mioblasti) che contribuiscono a rigenerare il tessuto danneggiato e, parallelamente, hanno la capacità di autorinnovarsi, cioè dare origine a nuove cellule quiescenti, assicurando il mantenimento di una "riserva" di cellule staminali pronta per i successivi cicli rigenerativi".

La ricerca ha chiarito che ciò che consente alle cellule satellite attivate di scegliere se procedere "in avanti" verso il differenziamento in cellule muscolari o "tornare indietro" e ripopolare la riserva di cellule staminali quiescenti dipende da una particolare proteina, denominata CRIPTO.

"Abbiamo scoperto che le cellule satellite attivate non sono tutte uguali: si distinguono, infatti, per la presenza di quantità diverse sulla loro superficie di una piccola proteina che si chiama CRIPTO", aggiunge Minchiotti. "In seguito a un danno muscolare, le cellule staminali si "svegliano" rivestendo

la loro superficie con la proteina CRIPTO. Quando il rivestimento diventa sufficiente, le cellule CRIPTO positive vanno incontro a differenziamento. Al contrario, le cellule con livelli più bassi o assenti di CRIPTO - o CRIPTO negative- ritornano allo stato quiescente e ripopolano la “riserva” di cellule satellite. Quantità diverse di CRIPTO sulla superficie delle cellule creano una micro-eterogeneità, cioè una sorta di 'mappa' che cambia rapidamente sulla loro superficie”.

Un aspetto sorprendente e inaspettato è la dinamicità di queste cellule, che possono rapidamente intercambiarsi: “Le cellule CRIPTO positive diventano CRIPTO negative e viceversa e questo avviene eliminando la proteina in eccesso dalla superficie cellulare o rivestendo la superficie con la proteina che è immagazzinata internamente alla cellula”, evidenzia Ombretta Guardiola (CNR-IGB) autrice principale del lavoro. “Questa plasticità consente alle cellule satellite di adattarsi rapidamente ai cambiamenti dell’ambiente circostante che avvengono durante la rigenerazione muscolare. Infatti, CRIPTO agisce sulla superficie cellulare come “sensore” molecolare che “legge” le variazioni dell’ambiente, inclusa la presenza di molecole infiammatorie che si accumulano in seguito ad un danno muscolare”.

Nonostante richieda ulteriori studi, prima di poter essere applicata all’uomo, questa ricerca fornisce informazioni importanti sui meccanismi che regolano l’equilibrio fra differenziamento e autorinnovamento delle cellule staminali muscolari. “Le perturbazioni di questo equilibrio sono state associate alla degenerazione muscolare legata all’età, e il nostro studio identifica un nuovo meccanismo in grado di controllare questo equilibrio”, conclude Minchiotti. “In futuro, riuscire a controllare l’espressione e la localizzazione della proteina CRIPTO nelle cellule staminali muscolari delle persone anziane potrebbe migliorare l’efficienza della rigenerazione muscolare”.

Il lavoro è sostenuto dal progetto EU H2020 Marie Curie-ITN RENOIR e dal PNRR Investment PE8 – Project Age-It “Ageing Well in an Aging Society”.

Roma, 11 dicembre 2023

Didascalia immagine (*disponibile in alta risoluzione su richiesta*): Due cellule satellite isolate dal muscolo danneggiato, colorate con anticorpi che riconoscono CRIPTO (in rosso) e un marcatore della superficie cellulare (EBL, in verde). Il nucleo delle cellule è visualizzato in blu, mentre la sovrapposizione dei segnali fluorescenti verde e rosso viene visualizzato in giallo. L'immagine è stata acquisita mediante microscopio confocale.

La scheda

Chi: Istituto di genetica e biofisica “A. Buzzati-Traverso” del Cnr di Napoli, Istituto Sanford Burnham di La Jolla (California), Università degli Studi di Napoli Federico II, IRCCS Fondazione Santa Lucia di Roma

Che cosa: articolo “CRIPTO-based micro-heterogeneity of mouse muscle satellite cells enables adaptive response to regenerative micro-environment” *Developmental Cell*
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2023.11.009>

Per informazioni: Gabriella Minchiotti, Cnr-Igb, gabriella.minchiotti@igb.cnr.it@cnr.it, cell. 333.3677716; Ombretta Guardiola, Cnr-Igb, ombretta.guardiola@igb.cnr.it@cnr.it cell 347.5758260 (*recapiti per uso professionale da non pubblicare*).

Seguici su

Ufficio stampa Cnr: Francesca Gorini, francesca.gorini@cnr.it; cell. 329.3178725 **Responsabile:** Emanuele Guerrini, emanuele.guerrini@cnr.it, cell. 339.2108895; **Segreteria:** ufficiostampa@cnr.it, tel. 06.4993.3383 - P.le Aldo Moro 7, Roma



#CNR100



ALMANACCO
DELLA SCIENZA

Ufficio stampa Cnr: Francesca Gorini, francesca.gorini@cnr.it; cell. 329.3178725 **Responsabile:** Emanuele Guerrini, emanuele.guerrini@cnr.it, cell. 339.2108895; **Segreteria:** ufficiostampa@cnr.it, tel. 06.4993.3383 - P.le Aldo Moro 7, Roma