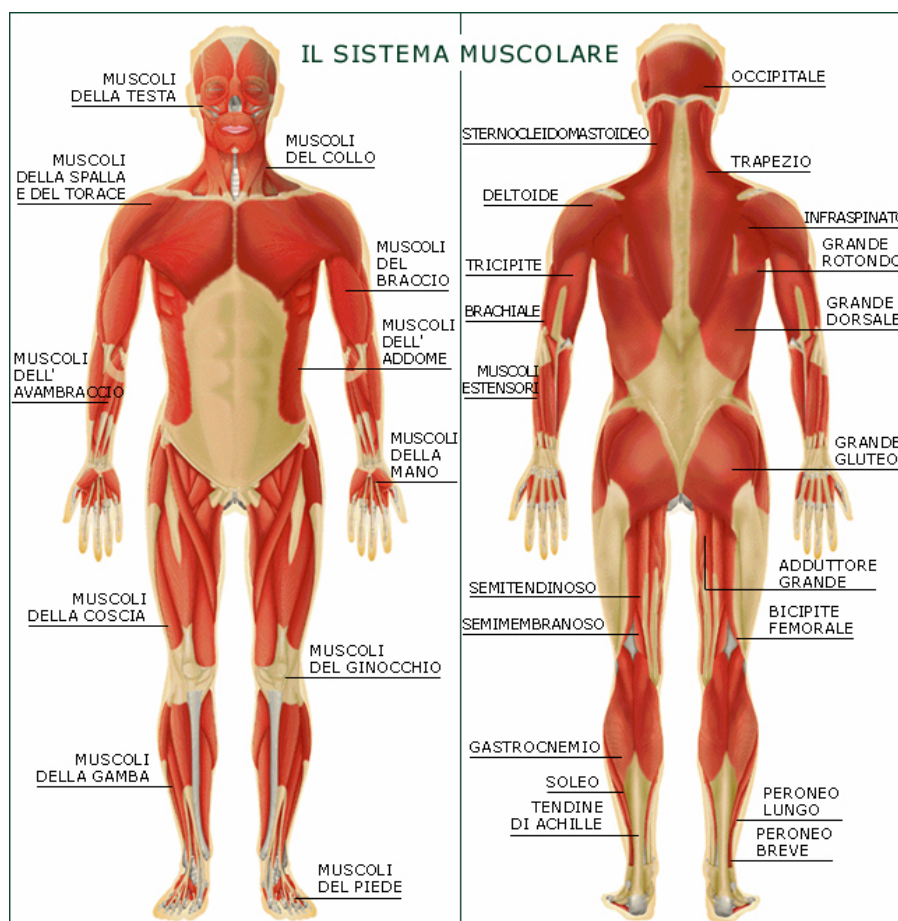


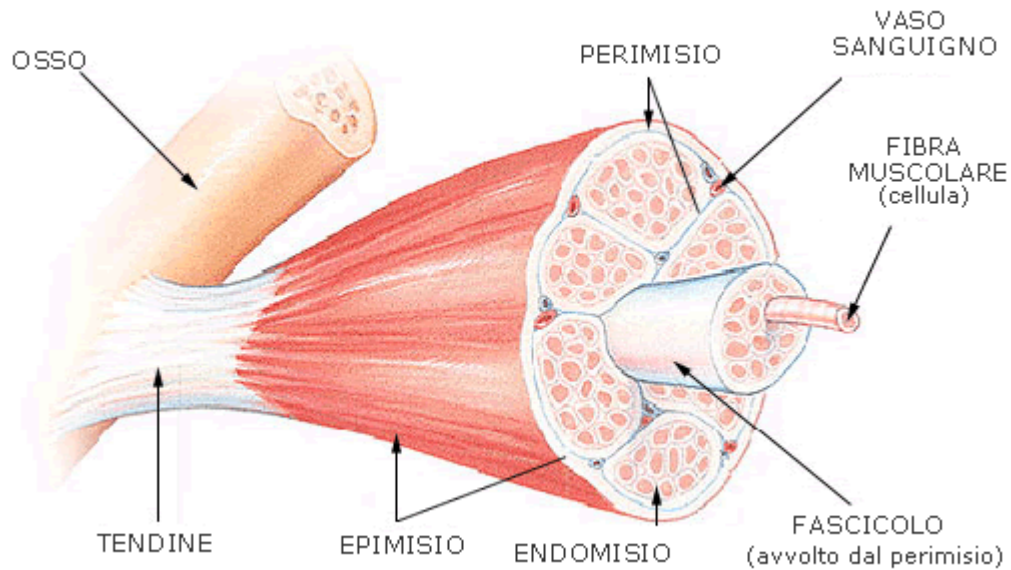
IL MUSCOLO SCHELETRICO

Il muscolo scheletrico è formato da tessuto muscolare striato sotto controllo volontario e svolge un ruolo chiave in numerose attività, come il mantenimento della postura, la locomozione, il linguaggio e la respirazione. Anche il cuore è un muscolo striato ma le cellule cardiache di cui è composto sono sotto controllo involontario e modulate dal sistema nervoso autonomo.



Il tessuto muscolare striato rappresenta circa il 40% del peso totale di un adulto ed è costituito da cellule muscolari contrattili multinucleate, chiamate fibre muscolari o **miofibre**, formate dalla fusione dei **mioblasti**. Ogni miofibrilla è circondata dall'endomisio o **lamina basale**; a sua volta i fasci di miofibre sono circondate dal **perimisio**, mentre l'intero muscolo è contenuto all'interno dell'**epimisio**. Ogni miofibrilla è poi attaccata alle proprie estremità ai tendini grazie alle giunzioni miotendinee. Le miofibre sono composte da miofibrille di **miosina** ed **actina** ripetute a formare il **sarcomero**, l'unità base funzionale del muscolo scheletrico.

Nello stadio neonatale, il numero di miofibre rimane costante ma ogni miofibrilla cresce di dimensioni grazie alla fusione di cellule staminali muscolari, chiamate **cellule satellite**.



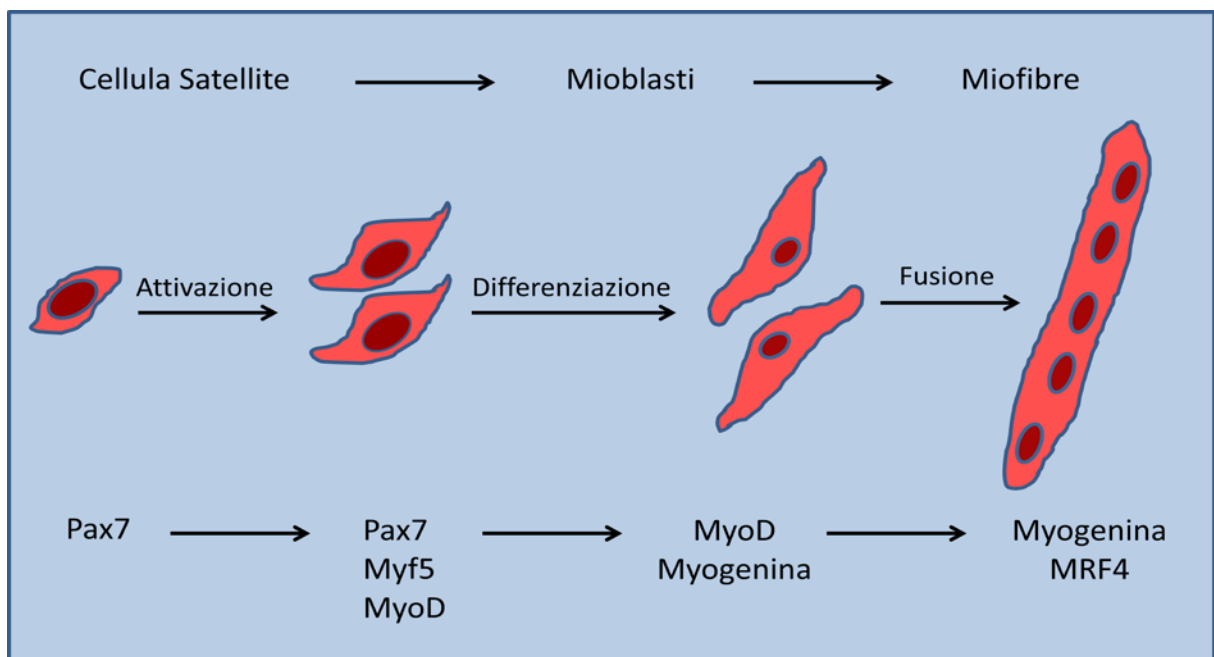
IL PROCESSO DI RIGENERAZIONE MUSCOLARE: RUOLO CHIAVE DELLE CELLULE SATELLITE

Il muscolo scheletrico di mammifero adulto mostra una straordinaria capacità di adattamento ai cambiamenti fisiologici, quali crescita, esercizio fisico e danno tissutale. I processi grazie ai quali queste modifiche sono possibili, sono ampiamente attribuiti ad una piccola popolazione di cellule situate nel muscolo scheletrico e definite **cellule satellite**.

Tali cellule vengono chiamate satellite poiché si localizzano tra la lamina basale e la membrana plasmatica della miofibra, chiamata **sarcolemma**, e sono morfologicamente caratterizzate da un alto rapporto nucleo/citoplasma, piccolo nucleo e pochi organelli. In condizioni di salute muscolare, le cellule satellite si trovano in uno stato quiescente, ossia non-proliferativo. Le cellule satellite quiescenti esprimono particolari fattori, utili per identificarle e caratterizzarle; alcuni marcatori, infatti, sono utili per l'isolamento e la purificazione della popolazione cellulare. Tra questi, il più importante è il fattore di trascrizione **Pax7**, il quale risulta essenziale per la sopravvivenza delle cellule satellite.

In risposta a differenti stimoli, quali i traumi muscolari, le cellule satellite si attivano, incominciano a proliferare ed esprimono specifici marcatori miogenici. La progressione delle cellule satellite attivate verso la differenziazione miogenica è controllata principalmente dai fattori **Myf5** e **MyoD** e si conclude con l'espressione di **miogenina** che guida la fusione di queste cellule i) alle fibre muscolari esistenti ii) tra di loro per formare nuove miofibre con lo scopo di rigenerare il muscolo scheletrico danneggiato. Myf5, MyoD e miogenina comprendono il così detto gruppo dei **fattori miogenici regolatori**, e rappresentano i principali geni responsabili del commissionamento delle cellule satellite per la rigenerazione muscolare.

Durante il processo di rigenerazione muscolare, le cellule satellite possono andare incontro a differenti destini: una parte delle cellule viene indotta a differenziare (80%) , l'altra ritorna allo stato quiescente per mantenere il pool progenitore (20%), il tutto regolato finemente dall'espressione genica nel tempo degli opportuni fattori.



Rappresentazione schematica della rigenerazione muscolare nell'adulto

MALATTIE MUSCOLARI

La comunità scientifica sta facendo numerosi sforzi per comprendere al meglio i meccanismi cellulari e molecolari che avvengono durante la rigenerazione muscolare poiché tale conoscenza potrebbe aiutare a sviluppare nuove terapie per quelle malattie caratterizzate dalla degenerazione del muscolo scheletrico. Malattie muscolari geneticamente determinate, quali la distrofia muscolare, o involutive, quali la sarcopenia, compromettono notevolmente la qualità di vita e sono associate ad aumentata morbilità e mortalità.

1) DISTROFIA MUSCOLARE

La distrofia muscolare è caratterizzata dalla progressiva degenerazione muscolare e dal successivo indebolimento dei muscoli volontari che porta alla limitazione della mobilità del soggetto, fino al confinamento nella sedia a rotelle e, nelle forme più severe, ad insufficienza cardiaca e respiratoria. La distrofia muscolare rappresenta un gruppo di malattie ereditarie che, in genere, sono causate dalla mutazione di un gene codificante proteine del citoscheletro o della membrana.

La forma più comune e severa di queste malattie è la distrofia muscolare di Duchenne (DMD), la quale è causata dalla mutazione del gene che codifica la **distrofina**, una parte integrante del complesso che lega il citoscheletro intracellulare con la matrice extracellulare nel muscolo. Tale malattia colpisce i bambini fin dai primi anni di vita, portandoli all'immobilità totale entro i trent'anni e causando notevoli difficoltà nella funzione respiratoria e cardiaca.

La distrofia muscolare è una delle malattie più difficili da trattare poiché il muscolo scheletrico è formato da lunghe fibre multinucleate i cui nuclei non possono dividersi; di conseguenza, la comunità scientifica sta cercando di indirizzare la ricerca verso una terapia cellulare per ripristinare la corretta espressione del gene mutati.

2) SARCOPENIA

La sarcopenia è una sindrome caratterizzata dalla perdita progressiva e generalizzata della massa muscolare e della forza, con il rischio di serie conseguenze negative come disabilità fisica, peggioramento della qualità di vita e decesso.

La perdita di massa muscolare è un fattore naturale correlato all'età, spesso causato da un'alimentazione non equilibrata, dalla riduzione della sintesi proteica, dall'inattività fisica, dal rallentamento del metabolismo basale e dall'infiltrazione di grasso nel tessuto muscolare.

La sarcopenia inizia a comparire intorno ai 40 anni con la progressiva riduzione del numero e della dimensione delle fibre muscolari e con l'aumento della componente grassa e connettiva. Tale sindrome colpisce circa il 30% degli adulti sopra i 60 anni ed il 50% sopra gli 80 anni ed è la principale causa di invalidità e debolezza dell'anziano, con una seria compromissione della qualità della vita.

Lo stesso potenziale rigenerativo del muscolo scheletrico diminuisce con l'invecchiamento e questo è correlato al declino dell'attività delle cellule satellite. La riduzione della funzione delle cellule satellite, come fonte per le nuove miofibre, può essere collegata ad una diminuzione della riserva di tali cellule; infatti, è stato dimostrato che l'abbondanza delle cellule satellite residenti nelle miofibre tende a diminuire con l'aumentare dell'età.



CELLULE STAMINALI COME PROSPETTIVA FUTURA PER LA RIGENERAZIONE MUSCOLARE

La terapia cellulare rappresenta un entusiasmante approccio per la rigenerazione del tessuto muscolare affetto dalle patologie degenerative. Tale metodica ha come obiettivo l'utilizzo di cellule staminali che possano differenziare in muscolo scheletrico, ripristinandone la funzionalità.

Grazie alle loro caratteristiche e al loro potenziale miogenico, le cellule satellite sono considerate tra le candidate per l'approccio terapeutico nel trattamento delle distrofie muscolari. Studi pionieristici in letteratura hanno dimostrato che l'iniezione intramuscolo di tali cellule, nel topo affetto da distrofia, porta alla fusione di queste con le fibre esistenti ed a una effettiva produzione di distrofina. Nonostante ciò, negli anni '80, numerosi studi clinici sono falliti per varie ragioni, inclusa la bassa sopravvivenza e migrazione delle cellule donatrici dopo il trapianto e il rigetto di tali cellule, dovuto alla risposta immunitaria dei pazienti.

Alla luce di questi fatti, oggi, molti studi preclinici, sono indirizzati ad aumentare la sopravvivenza, la proliferazione e la differenziazione delle cellule staminali dopo il trapianto. Inoltre, per particolari miopatie, come la distrofia muscolare di Duchenne, nonostante di potenziale beneficio, l'uso nella pratica delle cellule satellite è limitato principalmente a causa della scarsa disponibilità, poiché le cellule devono essere ottenute dal tessuto muscolare del paziente, e della diminuzione del loro potenziale auto-rigenerativo con l'aumentare dell'età.

Una risorsa alternativa alle cellule satellite è rappresentata dalle cellule staminali mesenchimali derivate dal tessuto adiposo. E' stato infatti dimostrato che le cellule staminali derivate dal tessuto adiposo possono differenziare *in vitro* in differenti tipi cellulari (adipogenico, osteogenico, condrogenico) ed il commissionamento di queste cellule può essere determinato dalla semplice aggiunta, nel terreno di coltura, di specifici fattori differenzianti. Questa popolazione cellulare può rappresentare, quindi, una risorsa promettente di cellule staminali per molte strategie di rigenerazione tissutale, grazie al fatto di essere disponibile in grandi quantità, facilmente ottenibile per semplice lipoaspirazione, con minima morbidità e disagio per il paziente. Tutte queste caratteristiche unite al fatto di avere anche un'elevata capacità di espansione *ex vivo* ed un comportamento immunogenico molto basso, fanno sì che le cellule staminali derivate dal tessuto adiposo rappresentino un importante strumento nella terapia cellulare per il trattamento delle malattie muscolari degenerative.

MUSCOLO COME ORGANO ENDOCRINO

Il muscolo scheletrico è principalmente caratterizzato per la sua funzione meccanica, essenziale per mantenere la postura, il movimento e la respirazione, i cui processi dipendono dalla contrazione delle fibre muscolari. Tuttavia, il muscolo scheletrico non è solo una componente del nostro sistema locomotore. Recenti evidenze hanno, infatti, identificato il muscolo scheletrico come un organo secretore, capace di produrre e rilasciare in circolo particolari proteine, dette **miochine**, in risposta alla contrazione, le quali possono influenzare il metabolismo e la funzione sia del tessuto muscolare stesso che di altri organi o tessuti, come il fegato, il cervello, il tessuto adiposo, il sistema cardiovascolare.

Il muscolo scheletrico, in seguito alla richiesta da parte dell'organismo, può adattarsi aumentando la taglia delle fibre muscolari e non c'è da stupirsi se molti dei fattori secreti dal muscolo in contrazione, agiscono regolando l'ipertrofia e la riparazione muscolare. In tal senso, le miochine permettono al muscolo di regolare la crescita e la propria rigenerazione, per esempio, come conseguente adattamento all'esercizio fisico. La miochine possono così regolare la miogenesi scheletrica in numerosi modi, incluso il processo che coinvolge l'attivazione e la migrazione delle cellule satellite, la successiva proliferazione e differenziazione in mioblasti e la loro fusione nelle fibre muscolari.

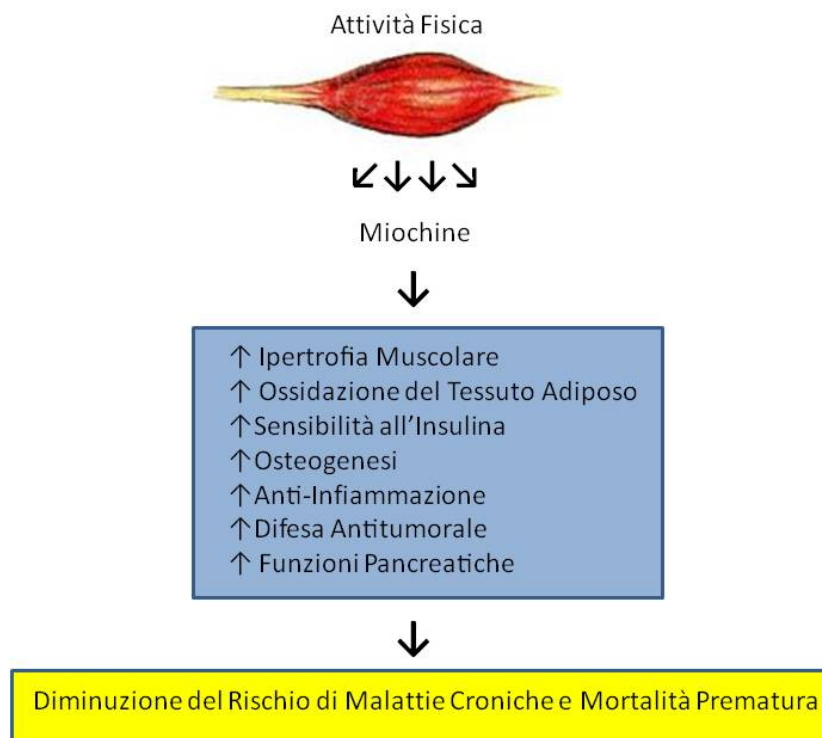
Finora, solamente per alcune miochine identificate è stato studiato l'effetto biologico. Risulta comunque evidente che, tali sostanze potranno servire in futuro come potenziali target terapeutici per il trattamento di quelle patologie che influenzano la crescita e la rigenerazione muscolare e potranno fornire una spiegazione sul perché un regolare esercizio fisico ritardi il processo di invecchiamento. Ci si aspetta così di poter migliorare i sintomi di quelle malattie muscolari degenerative e della sarcopenia associata all'età.

E' ipotizzabile, infatti, che l'inattività fisica possa portare ad un'alterazione o alla compromissione della produzione di miochine e/o ad una resistenza dei loro effetti, spiegando quindi come la mancanza dell'attività fisica incrementi il rischio di un'intera serie di patologie, quali il cancro, le malattie cardiovascolari, il diabete di tipo 2, la demenza e l'osteoporosi.

Caratteristiche delle miochine

- citochine prodotte, espresse e rilasciate dalle fibre muscolari
- possono esercitare un effetto autocrino (la sostanza agisce sulla cellula che l'ha prodotta), paracrino (la sostanza agisce su cellule circostanti), o endocrino (la sostanza agisce su cellule lontane in modo simile agli ormoni)

- parecchie centinaia di miochine secrete, non ancora identificate, costituiscono il **secretoma** della cellula muscolare
- tra le miochine identificate si trovano miostatina, interleuchina-6 (IL-6) , interleuchina-7 (IL-7), leukemia inhibitory factor (LIF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), fibroblast growth factor-2 (FGF-2), follistatin-like-1 (FSTL-1) e l'irisina
- possono bilanciare e contrastare l'effetto delle adipochine (sostanze prodotte dal tessuto adiposo)
- possono mediare l'effetto protettivo dell'esercizio muscolare per quelle patologie associate ad uno stile di vita inattivo



PROGETTO MUSKENDO

Endocrinologia del Muscolo: Caratterizzazione del Muscolo Scheletrico come Organo Bersaglio ed Effettore nel Sistema Endocrino-Metabolico

Il progetto **MUSKENDO**, recentemente cofinanziato dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, si propone di caratterizzare l'endocrinologia del muscolo striato umano, sia come organo secretore che come organo bersaglio di vari ormoni.

Lo specifico apparato endocrino muscolare, ed in particolare l'espressione di recettori ormonali, di secondi messaggeri e di sostanze secrete, le modificazioni del secretoma (mRNA, microRNA, proteine) causate dalla somministrazione di ormoni, come l'insulina e gli ormoni tiroidei, saranno analizzate *in vitro* in colture primarie di cellule muscolari mature umane. Per sviluppare modelli di rigenerazione muscolare *in vitro*, saranno contemporaneamente allestite colture primarie di cellule staminali mesenchimali derivate dal tessuto adiposo, in cui sarà analizzata la specifica plasticità dell'apparato endocrino. Saranno condotti in parallelo studi elettrofisiologici al fine di caratterizzare l'attività coordinata dei diversi segnali di modulazione e canali ionici nel plasmalemma al fine di definire l'acquisizione della competenza funzionale nel differenziamento mioblastico da cellule staminali. Stabilite le vie di trasduzione principali, verrà esaminata la risposta a ormoni specifici come proliferazione, differenziamento e proteine secrete. Saranno effettuate analisi *ex vivo* in biopsie di muscolo scheletrico in soggetti sani (durante interventi chirurgico in elezione), soggetti obesi con obesità sarcopenica e soggetti ipotiroidei/ipertiroidei. Il profilo di espressione generale (trascrittoma, miRNoma), l'espressione di recettori ormonali specifici, specifiche risposte evocate da ormoni in termini di secondi messaggeri, citochine/ormoni secreti) e l'espressione della proteina mutata nell'ataxia-teleangectasia (ATM), una chinasi espressa nel muscolo scheletrico e coinvolta nel signaling, IGF-1, saranno analizzate anche in colture primarie ottenute dalle biopsie muscolari dei soggetti sani e patologici.

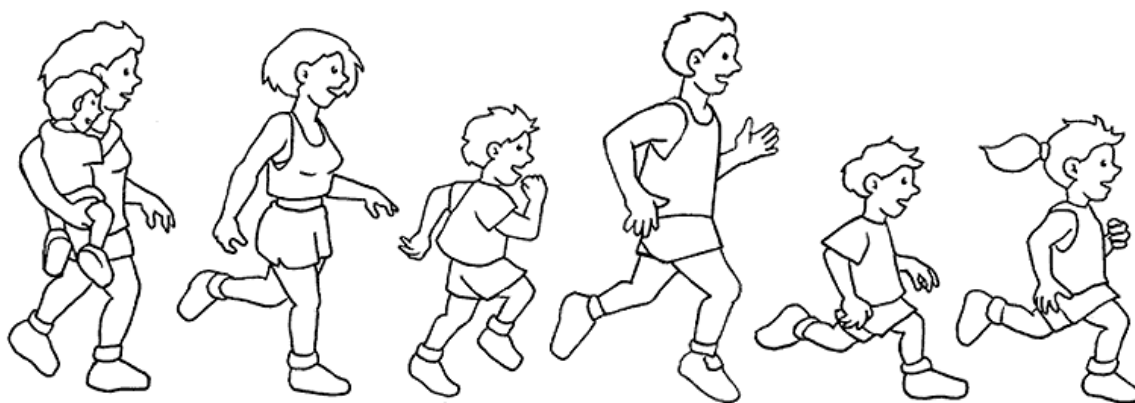
(Ampliamento futuro con vari link)

CONSIGLI PER MANTENERE UNA BUONA MASSA MUSCOLARE

Mantenere la massa muscolare è essenziale per sostenere il metabolismo, le difese immunitarie, la forza fisica e la vitalità. La massa muscolare può essere preservata da un rapporto appropriato di equilibrio tra sintesi e degradazione di proteine nelle cellule muscolari.

Una nutrizione bilanciata, che includa un adeguato apporto proteico e un'attività fisica costante, soprattutto sport di resistenza, possono aiutare a mantenere o ricostruire la massa muscolare e favorire una vita attiva e indipendente.

Due millenni fa, **Ippocrate** osservò che “**camminare è la miglior medicina per gli uomini**”. Da allora, i benefici dell'attività fisica sulla salute sono universalmente riconosciuti e l'effettiva riduzione del rischio di morte e l'aumento della longevità sono stati ben documentati in letteratura.



DOMANDE E RISPOSTE

Sezione uguale a quella di OsteoRare con possibilità di registrazione al sito della FIRMO