

## Cavernomi cerebrali, dall'IFOM una possibile terapia

È stato identificato per la prima volta, da un team di scienziati dell'[IFOM](#) e dell'Università degli Studi di Milano, un nuovo approccio terapeutico per curare i **cavernomi cerebrali**. La scoperta, pubblicata sulla prestigiosa rivista *Nature*, individua in una terapia antinfiammatoria e antitumorale la possibile cura per questa patologia.

I cavernomi cerebrali sono malformazioni vascolari del cervello, che colpiscono circa una persona ogni 1.000. In molti casi, la lesione può risultare asintomatica. La serietà e la tipologia dei sintomi dipende, infatti, sia dalla sede del cervello in cui si trova il cavernoma sia dalla sua dimensione, che va da pochi millimetri a diversi centimetri. Possono provocare crisi epilettiche, deficit neurologici (ad esempio un'insufficienza di forza agli arti, un disturbo del linguaggio) fino a emorragie cerebrali.

“La formazione di queste 'caverne' è dovuta alla trasformazione di tipo neoplastico del tessuto endoteliale che riveste i vasi sanguigni”, spiega **Elisabetta Dejana**, responsabile del programma di ricerca IFOM. “Il cavernoma è di fatto assimilabile a un tumore benigno, continua la ricercatrice, in cui la moltiplicazione incontrollata e progressiva delle cellule del tessuto rimane circoscritta a una determinata area. Dobbiamo immaginarlo come una calza che dopo numerosi lavaggi incomincia a dilatarsi e nelle sue maglie si vanno a creare dei piccoli buchi. Ecco la medesima cosa avviene in questa patologia, le cellule dell'endotelio in continua proliferazione rendono i vasi sanguigni abnormemente dilatati e fragili. La caratteristica forma a lampone è dovuta, inoltre, all'agglomerato di bolle gonfie di sangue che ostruiscono i vasi”.

Si stima che la probabilità di sviluppare cavernomi cerebrali riguardi più di una persona su 500, ma nella maggior parte dei casi (70-80%) possono rimanere silenti anche per tutta la vita, senza dare alcun sintomo.

Esistono due forme della malattia: una sporadica e l'altra familiare. Quest'ultima rappresenta circa il 20% dei casi e la trasmissione è autosomica dominante.

Le forme familiari possono colpire sia le femmine che i maschi; in media la metà dei figli delle persone affette portano il gene-malattia. Il trattamento consiste essenzialmente nella somministrazione di farmaci antiepilettici per le convulsioni e in un intervento neurochirurgico, quando indicato, per la rimozione delle lesioni responsabili dell'emorragia cerebrale. Intervenire chirurgicamente può però essere un rischio per eventuali danni involontariamente causati ai tessuti circostanti, soprattutto quando si interviene sui bambini. Negli ultimi anni, le ricerche di biologia molecolare hanno fatto molti passi avanti, riuscendo a identificare in 3 proteine, che formano il complesso CCM (Cerebral Cavernous Malformation), un ruolo chiave nell'insorgenza della patologia. Le proteine sono codificate dai geni CCM1, CCM2, CCM3. Una mutazione CCM1 provoca alterazione della proteina Krit,1 mentre anomalie genetiche su CCM2 e CCM3 portano alla formazione di proteine irregolari MGC 4607 e PDCD10.

Queste proteine fisiologicamente sembrerebbero interagire con proteine del citoscheletro e della giunzione cellulare. Ma fino ad oggi molte questioni erano ancora irrisolte: quali fattori molecolari danno origine alla malformazione? Quali sono i meccanismi di alterazione che determinano lo sviluppo abnorme dei vasi sanguigni? Lo studio italiano, finanziato dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro ([AIRC](#)) e da altri Enti tra cui la [Fondation Leducq](#), ha cercato di rispondere a queste domande.

“Utilizzando un modello animale, abbiamo concentrato le nostre ricerche sul gene CCM1, responsabile del 40% dell'insorgenza di cavernomi - continua Dejana - e abbiamo osservato che l'inattivazione di questo gene comportava nella cellula endoteliale la perdita delle sue caratteristiche funzionali specifiche e la trasformazione in cellula mesenchimale”. Questo processo, noto come “transizione endotelio-mesenchimale (EMT)”, è tipico nei tumori e in altre patologie infiammatorie. Durante la EMT, infatti, le cellule epiteliali perdono le giunzioni intercellulari, con conseguente distacco dalle altre cellule circostanti. Le cellule assumono una forma allungata, riorganizzano il citoscheletro, acquisiscono nuovi recettori per la matrice extracellulare ed esprimono le metalloproteasi, che permettono alle cellule di attraversare la membrana basale, invadere la matrice sottostante e migrare. “Nei cavernomi - spiegano **Luigi Maddaluno** e **Noemi Rudini**, i due primi

autori dello studio - abbiamo notato che questo cambio di funzione è mediato da due fattori cruciali proprio in molte patologie infiammatorie e nei tumori: BMP6 (*bone morphogenetic protein 6*) e TGF- $\beta$  (*transforming growth factor beta*). In assenza di CCM1, le cellule endoteliali producono in misura abnorme BMP6 e sono più sensibili a TGF- $\beta$  - presente in concentrazioni elevate nel cervello - acquisendo così proprietà mesenchimali. Abbiamo quindi sperimentato l'impiego di inibitori di BMP6 o di TGF- $\beta$  ed abbiamo osservato una riduzione molto significativa dello sviluppo delle lesioni vascolari cerebrali.”

Questi farmaci sono già esistenti e sono attualmente allo studio per bloccare la proliferazione tumorale o altre patologie infiammatorie. “Aver individuato un approccio terapeutico alternativo alla neurochirurgia, è una svolta importante per la ricerca, ma soprattutto per i pazienti. Il prossimo passo sarà l'inizio di un trials clinico. Abbiamo già individuato sia in Italia che in Francia una coorte di famiglie con evidenze di carattere ereditario sulle quali testare questi farmaci e capire meglio il loro meccanismo d'azione”, spiega la ricercatrice dell'IFOM. Per poter continuare con questi studi saranno necessari, però, ulteriori investimenti. “La ricerca in Italia è in grande difficoltà, c'è una grande penuria di fondi pubblici per poter fare degli studi di alto livello. Quando è iniziata la crisi economica, molti paesi, come Francia e Germania hanno capito che una possibile via di uscita poteva e doveva essere l'investimento in ricerca e sviluppo. Da noi è accaduto l'esatto contrario, si spende moltissimo per i corsi di dottorato e per la formazione dei nostri giovani ma poi non li mettiamo nelle condizioni di poter esprimere appieno il proprio potenziale. Non hanno possibilità di creare un proprio gruppo e sono costretti ad andare all'estero. I ricercatori italiani sono bravissimi ma senza finanziamenti pubblici non si può essere competitivi.” conclude Dejana.

20 giugno, 2013 da Francesco Aiello

**URL originale:**

<http://www.scienzainrete.it/contenuto/articolo/francesco-aiello/cevernomi-cerebrali-dallifom-possibile-terapia/giugno-2013>