

5. settembre

Cannabis legalizzata: rischi invisibili, potenziali e reali.

La lezione di Yasmin Hurd

*Ovunque ci sia pericolo, si cela l'opportunità;
dovunque c'è un'opportunità, si cela il pericolo.
I due sono inseparabili. Vanno insieme.*
Earl Nightingale

Yasmin Hurd docente di Neuroscienze traslazionali e direttrice dell'*Istituto per le dipendenze del Monte Sinai*. E' riconosciuta a livello mondiale per la sua ricerca traslazionale sui meccanismi sottostanti neurobiologia dei disturbi da uso di sostanze e disturbi psichiatrici in comorbidità .



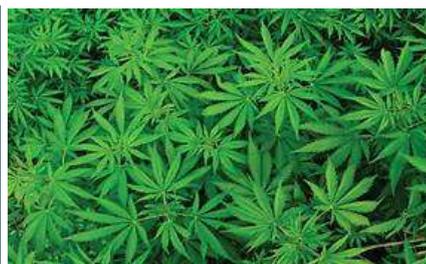
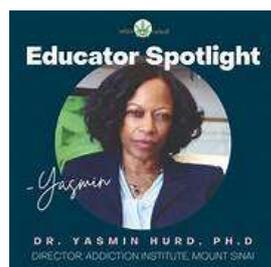
La ricerca di Hurd sugli effetti transgenerazionali dell'esposizione precoce alla cannabis sullo sviluppo del cervello e del comportamento e sulle proprietà terapeutiche della marijuana ha attirato una notevole attenzione da parte dei media.

E' stata eletta nel 2017 all'**Accademia nazionale di medicina** e, nel 2022, all'**Accademia nazionale delle scienze (NAS)**

La ricerca di Hurd si concentra sugli effetti della cannabis e dell'eroina sul cervello. La sua ricerca preclinica è integrata da indagini cliniche di laboratorio che valutano il potenziale terapeutico di farmaci come l'uso dei fitocannabinoidi nel trattamento dei disturbi psichiatrici.

Una mattina del 5 giugno...

Una mattina di giugno, appena 5 mesi dopo l'apertura del primo dispensario per la cannabis ricreativa nello stato di New York, **Yasmin Hurd** ha parlato tramite Zoom a un pubblico di educatori e specialisti che lavorano o gestiscono programmi per bambini.



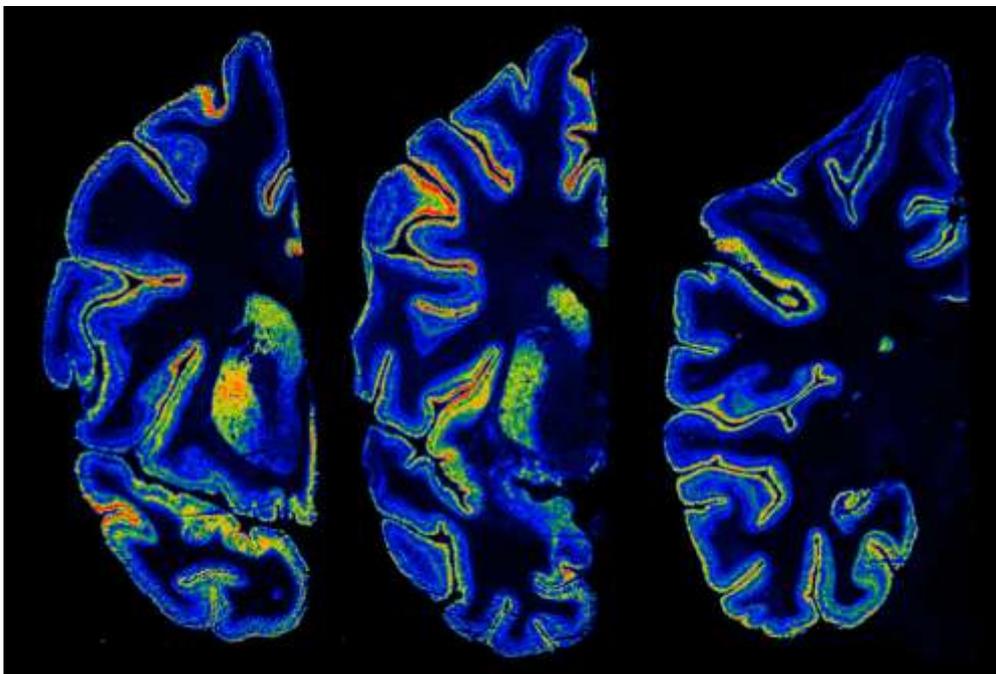
Gli organizzatori della sessione, allarmati dal numero di bambini nella loro comunità del **South Bronx** che ora mettevano le mani sulla cannabis, avevano richiesto 'esperienza di Hurd sugli effetti della droga.

Hurd ha mostrato ai bambini e adolescenti presenti una diapositiva del cervello umano, con le sue protuberanze e solchi tinti di blu, verde, giallo e rosso per indicare la distribuzione dei recettori a cui si lega il **tetraidrocannabinolo (THC)**, l'ingrediente psicoattivo della **cannabis**.



Ha mostrato come esistono in tutto il cervello: nelle *pieghe della corteccia cerebrale*, dove si trova gran parte della cognizione; nel **cervelletto** sede della *coordinazione motoria*; **nell'ippocampo**, Gran Centrale della memoria; e **l'amigdala**, un snodo cruciale per la regolazione emotiva.

I recettori, sono “davvero fondamentali per tanti processi nel cervello”. E quando una persona usa la **cannabis – in una qualsiasi delle sue forme commestibili, dabable e da fumare** – la droga la sopraffà e interrompe la sua capacità di calibrare l'attività neuronale.



Il recettore dei cannabinoidi di tipo 1, un bersaglio per l'ingrediente psicoattivo della cannabis, si trova in tutto il cervello umano adulto (i colori caldi rappresentano concentrazioni più elevate).

Ciò, a sua volta, può essere profondamente problematico per il cervello in via di sviluppo, Secondo lei, sul campo sono sempre più evidenti le prove che l'uso di cannabis mette i bambini e gli adolescenti a rischio di una serie di problemi psichiatrici, dalla dipendenza da quella droga e da altre alla schizofrenia.

L'esposizione in utero, secondo lei, può innescare problemi di salute mentale durante l'infanzia e oltre.

Negli studi con ratti, tessuto fetale umano e bambini, il suo laboratorio ha iniziato a scoprire cambiamenti *nell'espressione genetica*, nonché alterazioni nei sistemi e nei cablaggi di comunicazione chimica del cervello, che potrebbero essere alla base di alcuni di questi effetti.

Il suo lavoro è diventato sempre più rilevante, da quando gli stati americani, finora 23, più Washington, DC, **hanno legalizzato la cannabis per uso ricreativo da parte degli adulti**.



Allo stesso tempo, la potenza dei prodotti offerti è aumentata notevolmente ed è regolamentata solo in modo approssimativo dagli Stati.

I clienti "non hanno idea delle sostanze che consumano", afferma Hurd. Ha visto le conseguenze in prima persona: oltre a gestire il suo laboratorio, dirige l'Istituto per le dipendenze del Monte Sinai, Sebbene Hurd si opponga alla criminalizzazione dell'uso e del possesso di cannabis, crede che la legalizzazione abbia comportato aspetti negativi sottovalutati.

È preoccupata che ciò abbia alimentato una cultura permissiva e la percezione che il farmaco sia generalmente sicuro. "Sono preoccupata per quanto stiamo diventando sprezzanti e per il fatto che ora ci sia un negozio di fumo di cannabis praticamente, in alcuni posti, in ogni altro isolato", dice. "Mi sento frustrato dal fatto che le persone siano disposte a sacrificare bambini e giovani per il loro diritto, senza virgolette, di sballarsi." La sua scienza, spera, favorirà una maggiore consapevolezza dei potenziali danni.

PARLANDO AL PUBBLICO degli educatori lo scorso giugno, Hurd ha dipinto la dipendenza dalla cannabis come una condizione biologica. "Molte persone pensano: 'Oh, non puoi diventare dipendente dalla cannabis'", dice, "ma se guardi i numeri là fuori, il disturbo da uso di cannabis è

in realtà abbastanza comune." Le stime variano ampiamente, ma secondo il National Institute on Drug Abuse, fino al 30% dei consumatori non riesce a smettere di usare il farmaco nonostante gli effetti negativi sulla propria salute e sul proprio benessere.

Cannabis e adolescenti

Gli adolescenti sono particolarmente vulnerabili, ha detto Hurd al pubblico di Zoom, perché il sistema endocannabinoide – una rete di molecole di segnalazione naturali strutturalmente simili al THC, insieme ai loro recettori – svolge un ruolo centrale nello sviluppo del cervello. Ottimizza la maturazione della corteccia prefrontale, un'area del cervello coinvolta nell'autocontrollo e nel processo decisionale.

Nel 2019, Hurd e i suoi colleghi hanno riferito che l'esposizione ripetuta al THC durante l'adolescenza nei ratti ha cambiato la forma e la funzione dei neuroni nella corteccia prefrontale degli animali. Nella sua presentazione, Hurd ha mostrato un neurone verde e giallo neon con rami radi e rachitici accanto alla sua controparte normale, molto più folta. La struttura più semplice, ha spiegato Hurd, significa meno contatti con altri neuroni.

Il suo studio ha anche rivelato un *modello di espressione genetica* nei neuroni dei ratti esposti al THC che si sovrapponeva in modo significativo ai profili di espressione genetica osservati nelle persone affette da schizofrenia. Era un indizio del fatto che l'uso precoce di cannabis potrebbe talvolta aprire la strada a questo disturbo psichiatrico, come hanno suggerito studi epidemiologici.

Gli studi sull'uomo supportano anche le preoccupazioni secondo cui un uso precoce potrebbe avere effetti duraturi. Uno studio longitudinale su **799 adolescenti europei** pubblicato nel 2021 ha collegato l'uso di cannabis con un assottigliamento della *corteccia prefrontale* nelle regioni in cui sono espressi i recettori dei cannabinoidi e con livelli più elevati di impulsività.

Eppure non si sa molto sul rischio adolescenziale, Aggiunge che uno sguardo longitudinale su quasi 12.000 bambini statunitensi chiamato **Adolescent Brain Cognitive Development Study**,



lanciato nel 2016, dovrebbe fornire dati critici su come l'uso di cannabis interagisce con caratteristiche come la genetica di una persona, la storia di traumi, lo stress e la salute mentale della famiglia. storia. Tuttavia, tali fattori spostano l'equilibrio, ma la crescente potenza della cannabis probabilmente aumenta i rischi.



In un articolo del 2022 pubblicato su *Molecular Psychiatry*, Hurd insieme a **Jacqueline-Marie Ferland**, una neuroscienziata del suo laboratorio, hanno riferito che l'esposizione a dosi elevate di THC (equivalente a una forte dose umana ricreativa di circa 20 milligrammi, o quattro caramelle gommosi tipiche), ma non a basse dosi (equivalenti a un commestibile da 5 milligrammi), una volta ogni 3 giorni, hanno reso i ratti insolitamente sensibili ai fattori di stress ambientale come l'isolamento. Dopo tale stress, i ratti tendevano ad evitare gli altri animali – un segno di ansia sociale – e a consumare più zucchero rispetto ai controlli, indicando una maggiore sensibilità alla ricompensa.

All'inizio di quest'anno, Ferland, Hurd e i loro colleghi hanno riferito su *JAMA Psychiatry* che alte dosi di THC hanno anche indotto i ratti a prendere decisioni rischiose in un "compito di gioco d'azzardo sui ratti", in cui un ratto deve scegliere tra strategie rischiose e sicure per vincere palline di zucchero, un comportamento simile a quello osservato nei partecipanti allo studio umano con disturbo da uso di cannabis gioco d'azzardo per soldi.

In questo report hanno dimostrato che il THC ad alte e basse dosi ha effetti distinti anche sul cervello dei ratti. Dosi elevate hanno alterato la forma delle cellule di supporto neuronale chiamate astrociti e hanno causato cambiamenti nell'espressione genetica che suggeriscono interruzioni nella segnalazione da parte del neurotrasmettitore inibitorio GABA. Il consumo a basse dosi, d'altro canto, ha principalmente distorto la forma e i modelli di espressione genetica dei neuroni e ha stimolato cambiamenti nel sistema oppioide. Non è ancora noto se tali cambiamenti avvengano anche nel cervello umano, ma Hurd ritiene che gli studi sui ratti suggeriscano preoccupanti connessioni biologiche tra l'uso di cannabis e i sistemi di neurotrasmettitori coinvolti in un'ampia gamma di comportamenti.

IN UNO STUDIO DEL 2019, il 7% delle ragazze e delle donne di età compresa tra 12 e 44 anni ha riferito di utilizzare cannabis durante la gravidanza. Questa percentuale è raddoppiata tra il 2002 e il 2017, hanno scoperto i ricercatori, e oggi potrebbe essere ancora più elevata. Il feto, inevitabilmente, viene esposto: il THC passa facilmente attraverso la placenta fino al cervello fetale. Per cercare possibili effetti, Hurd ha iniziato una collaborazione all'inizio degli anni 2000 con **Diana Dow-Edwards**,



Diana Dow-Edwards, una neurofarmacologa presso la SUNY Downstate Health Sciences University. A quel tempo, la Dow-Edwards aveva accesso al tessuto fetale di donne con una storia di uso di droghe che avevano scelto di abortire. Nelle donne che avevano fumato cannabis, Hurd e Dow-Edwards hanno riscontrato alterazioni nel sistema dopaminergico del cervello fetale, inclusa una ridotta espressione dei recettori della dopamina nell'amigdala e nel nucleo accumbens, un centro di ricompensa. La scoperta suggerisce che l'esposizione alla cannabis in utero potrebbe interferire con la regolazione emotiva e aumentare la vulnerabilità alla dipendenza.

È solo una parte del caos che i due ricercatori hanno scoperto nel cervello del feto. Il THC ha rimescolato l'espressione genetica nel suo sistema oppioide naturale. Ha inoltre manomesso il citoscheletro, o impalcatura interna, dei neuroni in via di sviluppo, rimodellandone le lunghe estensioni e alterando così il cablaggio neuronale in alcune parti della corteccia cerebrale fetale.

Quando il gruppo di Hurd ha provato a ricreare gli effetti dell'uso materno di cannabis nei roditori, ha visto conseguenze comportamentali. I ratti maschi esposti al THC nell'utero si autosomministravano più facilmente eroina da adulti rispetto ai controlli. E in un lavoro pubblicato proprio l'anno scorso su *Biological Psychiatry*, i ratti esposti al THC in utero hanno mostrato bassa motivazione, tratti simili alla depressione e una maggiore sensibilità allo stress da adulti.

Subito dopo il suo arrivo al Monte Sinai, Hurd ha avuto l'opportunità di scoprire se succede qualcosa di simile nei bambini esposti alla cannabis nell'utero. Una giovane assistente professore



Yoko Nomura, aveva avviato un ambizioso studio longitudinale sulle donne incinte per esaminare come vari aspetti dell'ambiente prenatale come lo stress, le tossine e l'obesità materna influenzano i bambini.

Nomura continuava a imbattersi in Hurd alle riunioni e fu immediatamente attratta dalla sua personalità affabile. Nomura, ora professore di psicologia al Queens College della City University di New York decise di iniziare a lavorare con Yasmine

Per 15 anni Nomura, Hurd e i loro colleghi hanno seguito le donne e i loro 724 figli, valutandoli ogni anno. Hanno anche sequenziato l'mRNA nella placenta per monitorare l'attività di migliaia di geni. In un articolo pubblicato nel 2021 negli *Atti della National Academy of Sciences*, Hurd, Nomura e i loro colleghi hanno riferito che l'uso di cannabis da parte delle madri era associato a iperattività e aumento di ansia e aggressività tra i loro bambini di età compresa tra 3 e 6 anni, insieme a un aumento di cortisolo, un ormone dello stress, nei campioni di capelli. Ha anche ridotto l'espressione dei geni placentari coinvolti nella funzione immunitaria, che il sistema endocannabinoide aiuta a regolare. Questi cambiamenti erano correlati ai futuri livelli di ansia e iperattività dei bambini.



La **super tempesta Sandy**, che ha colpito l'area metropolitana di New York nel 2012, ha consentito a Hurd e Nomura di dimostrare che lo stress esacerba questi effetti prenatali. Le donne incinte durante la tempesta hanno utilizzato cannabis in quantità elevate, probabilmente come meccanismo di coping, e negli anni successivi i loro figli hanno mostrato segni di difficoltà. All'età di 2-5 anni, **Hurd** e **Nomura** hanno riferito a maggio, questi bambini avevano 31 volte più probabilità di soddisfare i criteri per i disturbi da comportamento dirompente e sette volte più probabilità di avere un disturbo d'ansia rispetto ai bambini esposti né alla cannabis né a Sandy in utero. *"Si tratta di un drastico aumento sinergico", afferma Nomura.*

Questo lavoro suggerisce che gli effetti della cannabis sui bambini potrebbero essere amplificati anche nelle comunità e nelle famiglie con *"sfide psicosociali molto maggiori"*, afferma Hurd. Questi potrebbero includere quartieri di colore afflitti da povertà, violenza e un numero sproporzionato di arresti, dice.

Alla luce di tutti questi rischi la Hurd non è favorevole alla revoca della legalizzazione. Criminalizzare il possesso di cannabis, osserva, ha comportato costi sproporzionati per le comunità di colore. Fa male anche alle persone alle prese con la dipendenza dalla droga. *"È assurdo in una società civile pensare che rinchiudere le persone per uso di sostanze possa risolvere il problema. In realtà peggiora il problema"*, afferma.

È invece a favore di regolamenti che limitino la potenza e che utilizzino le entrate fiscali derivanti dalla vendita di cannabis per educare le persone sui rischi e per il trattamento e la ricerca per aiutare coloro che sono danneggiati dal suo uso.

Hurd trascorre gran parte del suo tempo lottando per lo spazio per i centri di trattamento delle dipendenze del Monte Sinai. È una battaglia costante e deprimente contro lo stigma dei disturbi legati all'uso di sostanze, dice, nonostante un'epidemia di overdose che ha colpito la nazione. Gran parte del problema sono i soldi. *"Le dipendenze non sono una specialità clinicamente redditizia"*, afferma.

Ma è determinata a continuare a combattere. *"Ci sono molte persone che soffrono di un disturbo da uso di sostanze e che darebbero tutto per tornare a una vita normale. Tutto"*, dice Hurd. *"Ecco perché sono così impegnata in questa carriera. È per aiutare a restituire alle persone la loro vita."*

Yasmin Hurd ha trascorso gran parte della sua carriera documentando i danni causati dal composto psicoattivo della cannabis, il **tetraidrocannabinolo (THC)**.

Ironicamente, crede che un altro ingrediente della cannabis, il **cannabidiolo (CBD)**, potrebbe aiutare a spezzare la dipendenza dalla cannabis. Il suo obiettivo iniziale, però, è testarlo per aiutare i consumatori di eroina.

In uno studio fondamentale pubblicato nel 2009, ha dimostrato che il **CBD** potrebbe ridurre il comportamento di ricerca della droga nei ratti precedentemente esposti all'eroina, forse riducendo il desiderio innescato da segnali che avevano associato alla droga. "Il CBD potrebbe effettivamente fare l'opposto del THC", afferma Hurd, che dirige un laboratorio di ricerca sulla dipendenza presso la Icahn School of Medicine del Monte Sinai. Nel 2019, lei e il suo team clinico hanno riferito che, rispetto a un placebo, una capsula di CBD assunta una volta al giorno per 3 giorni ha ridotto il desiderio di droga e l'ansia in 45 consumatori di eroina umana.

Il team clinico in continua crescita di Hurd si sta preparando per studi più ampi. Il primo è uno studio sul CBD su 200 persone con disturbo da uso di oppioidi, seguito da studi su scala più ampia con follow-up a lungo termine che non esamineranno solo l'abuso di sostanze e l'ansia, ma anche i risultati generali della vita come l'occupazione, la genitorialità e la salute. evitando problemi con la legge.



La neuroscienziata del Monte Sinai ed ex assistente sociale **Keren Bachi**, che aiuta a dirigere questo sforzo, è colpita dalla capacità di Hurd di pensare come un medico. *"La sua visione è quella di progettare gli studi in modo da vedere se questo intervento potrebbe fare una differenza significativa nella vita delle persone", afferma Bachi.*

Cosa pensano gli esperti del lavoro sperimentale di **Yasmin Hurd**



Susan Tapert, ricercatrice sulle dipendenze presso l'Università della California, a San Diego. "ritiene il lavoro della Hurd particolarmente avvincente perché è stata in grado di collegare i risultati tra le specie, dicono i colleghi. *"È così difficile riuscire ad andare avanti e indietro tra i modelli animali e gli effetti sugli esseri umani", È davvero uno dei leader nel settore perché riesce a mettere insieme questi tipi di studi molto diversi.*" Tapert concorda che le prove degli effetti dannosi sul cervello in via di sviluppo sono preoccupanti, anche se afferma che il

danno probabilmente varia ampiamente da un individuo all'altro. I rischi per gli adulti sono minori, dice, poiché gli effetti del farmaco su memoria, umore, sonno e motivazione tendono a svanire entro circa un mese dalla sospensione dell'uso.



Miriam Melis, neuroscienziata dell'Università di Cagliari ritiene che la Hurd ha aperto la strada nella ricerca degli effetti della Cannabis inoltre ha dovuto anche dimostrare di essere una donna nera in una disciplina allora dominata da uomini bianchi per il che è l'ispirazione di una donna nella scienza."



Eric Nestler, ricercatore sulle dipendenze e direttore del Friedman Brain Institute, di cui fa parte il laboratorio di Hurd. *La legalizzazione "non è una decisione libera. È una decisione che, secondo i dati di Yasmin e sono d'accordo con i suoi dati comporterà dei costi".*

Alcuni adulti potrebbero essere in grado di usare la cannabis in tutta sicurezza, dicono gli esperti, ma la tendenza alla legalizzazione ha reso la droga sempre più accessibile alle donne incinte e anche ai bambini, che possono chiedere agli adulti di comprarla, di prenderla dai genitori o di usare documenti d'identità falsi per ottenere Esso.



secondo **Davon Russell**, presidente della Women's Housing and Economic Development Corporation, Nel Bronx, i bambini di 11 o 12 anni sanno quali negozi venderanno ai minorenni, un'organizzazione per lo sviluppo della comunità del Bronx, che ha invitato Hurd a parlare.

Biografia (non autorizzata) di Yasmin Hurd



Il suo suo primo esperimento scientifico: All'età di circa *6 anni*, ha installato delle pentole di latta con il riso fuori dalla sua casa in Giamaica, variando la quantità di acqua e ombra per vedere come l'uso della luce solare per cuocere il riso in condizioni diverse ne influenzava la qualità. Era una bambina curiosa a cui piaceva mettere in discussione le regole. Perché, ricorda di aver chiesto ai suoi genitori, doveva bere latte? Sapevano che gli esseri umani sono l'unica specie che beve il latte di altre specie?

All'inizio degli anni '70, quando Hurd aveva circa *10 anni*, i suoi genitori divorziarono e lei si trasferì a New York con la madre e i fratelli.

Alla South Shore High School di Brooklyn, era l'unica persona di colore nella sua classe con lode. Eccelleva nelle lezioni di scienze e studiava il tedesco per poter leggere gli esperimenti classici nella loro lingua originale. Hurd dice che la sua famiglia apprezzava l'istruzione e le loro grandi aspettative l'hanno aiutata a spingerla al college.

Alla Binghamton University, convinse gli amministratori a creare una nuova laurea per lei: una laurea in biochimica e comportamento. Doveva unire i suoi due interessi principali, la chimica e il comportamento, ma ora scherza dicendo che si trattava essenzialmente di una specializzazione in neuroscienze prima che diventasse realtà.

Durante la scuola di specializzazione presso il Karolinska Institute di Stoccolma, i suoi colleghi le hanno dato un'altra lezione sulle aspettative, questa volta non basata sul colore della sua pelle.

Le loro grandi aspettative l'hanno motivata a mettersi all'altezza.

All'università, Hurd ha contribuito a sviluppare tecniche per misurare i neurotrasmettitori nel cervello dei ratti. In alcuni dei suoi esperimenti, ha usato anfetamine o cocaina per aumentare artificialmente i livelli di dopamina. Era affascinata nel vedere un ratto dai modi miti diventare improvvisamente iperattivo e, a dosi più elevate, aggressivo e pronto a balzare.

Come postdoc presso il National Institute of Mental Health all'inizio degli anni '90, ha imparato alcuni degli allora nuovi strumenti di biologia molecolare per studiare come la cocaina influenzava le cellule e i recettori nel cervello dei roditori. Ma non era soddisfatta. "Avevo bisogno che avesse una rilevanza umana", ricorda Hurd.

Dopo aver trovato un patologo del National Institutes of Health che aveva avviato una banca del cervello che includeva consumatori di cocaina, ha deciso di misurare le trascrizioni dell'RNA messaggero (mRNA) persistenti nei tessuti dopo la morte, sperando di misurare l'espressione genetica nel cervello dei consumatori.

Altri scienziati le dissero che stava facendo una commissione stupida perché, dicevano, l'mRNA diventa instabile dopo la morte. Ma lei ha dimostrato che si sbagliavano ed è stata in grado di identificare cambiamenti molecolari negli esseri umani che corrispondevano ai risultati ottenuti nei ratti esposti alla cocaina, così come alcune differenze chiave tra le specie nelle regioni della ricompensa del cervello.

Quando Hurd tornò a Karolinska come assistente professore all'inizio degli anni '90, creò la propria banca del cervello, composta principalmente da consumatori di anfetamine ed eroina. *"È stata davvero una pioniera nell'utilizzo del tessuto cerebrale umano per comprendere la neurobiologia della tossicodipendenza"*, afferma Nestler direttore del dipartimento in cui lavorava. La sua collezione di cervelli, che ha ampliato sul Monte Sinai, *"ha fornito la garanzia che i meccanismi studiati dagli scienziati in laboratorio, ad esempio nei modelli di roditori, si concentrassero davvero su cose che avevano rilevanza umana"*.

Sono stati però solo i roditori a consentire alla Hurd di lasciare il suo primo segno nel più ampio dibattito sulla cannabis. Studi epidemiologici avevano suggerito che le persone che fanno uso di cannabis nei primi anni di vita hanno maggiori probabilità di diventare successivamente dipendenti da droghe come la cocaina e l'eroina, ispirando la cosiddetta ipotesi gateway.

Molti scienziati e profani credevano che l'effetto fosse strettamente ambientale: vale a dire che l'uso della cannabis potrebbe introdurre le persone a un gruppo di consumatori di droga e a uno spacciatore che vende anche droghe più pesanti.

Ma Hurd pensava che potesse esserci anche una connessione biologica. E se, pensava, la cannabis cambiasse lo sviluppo del cervello in un modo tale da rendere alcune persone vulnerabili alle sostanze che creano dipendenza, più in generale?

Per indagare, il team di Hurd ha esposto ratti adolescenti al THC e ha scoperto che i roditori in seguito si auto-somministravano eroina a ritmi crescenti, raggiungendo dosaggi molto più alti rispetto ai controlli. Hanno scoperto che l'esposizione precoce al THC alterava anche l'espressione genetica in un centro di ricompensa del cervello, suggerendo che il farmaco può alterare il sistema oppioide endogeno del cervello, che è coinvolto nella percezione della ricompensa, dello stress e del dolore.

I revisori erano scettici, dice Hurd, ma il manoscritto è finalmente uscito nel 2007 su *Neuropsychopharmacology*, l'anno dopo che lei era diventata professoressa al Monte Sinai.

È stato uno dei primi forti supporti biologici all'ipotesi della porta d'ingresso, dice Nestler, aiutando a convincere ricercatori, educatori e politici che la biologia era parte del quadro.



Azione pro-rigenerativa dell'acido ialuronico nella repair muscolare

Il muscolo scheletrico si rigenera attraverso l'attivazione delle cellule staminali residenti. Chiamate cellule satellite, queste cellule normalmente quiescenti sono indotte a proliferare da segnali derivati dalla ferita

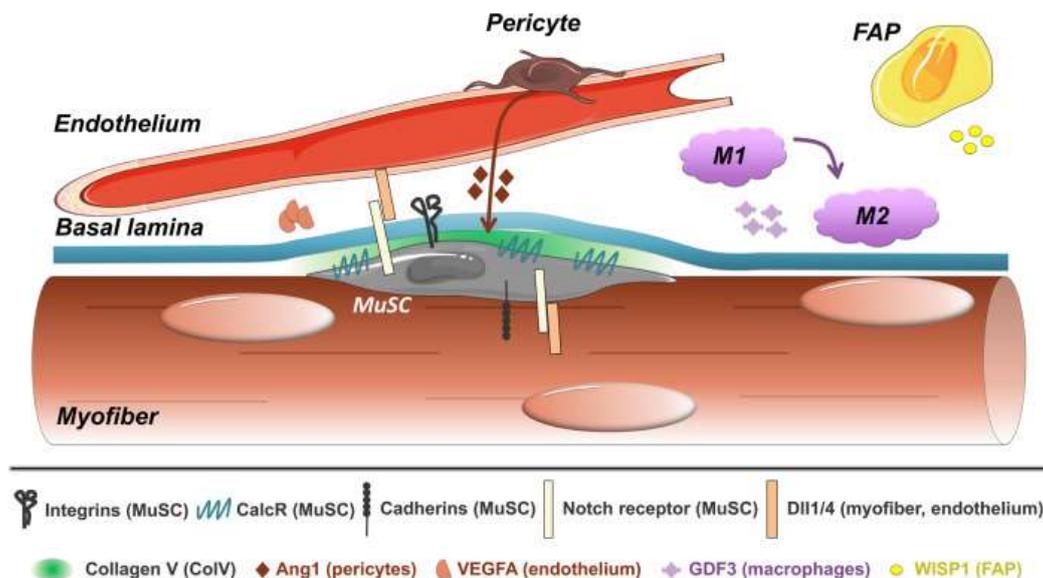
Dopo una lesione muscolare, le **cellule staminali muscolari (MuSC)** devono coordinarsi con le cellule immunitarie nel tessuto infiammato per garantire una riparazione efficiente.

Le cellule staminali muscolari risiedono in una nicchia specializzata che ne garantisce la capacità rigenerativa. Sebbene è noto che le cellule immunitarie innate si infiltrano nella nicchia in risposta al danno, non è chiaro come le MuSC si adattino a questo ambiente alterato per avviare la riparazione

Dopo l'infortunio, il processo rigenerativo viene avviato dalla necrosi delle miofibre danneggiate e dal rilascio di **miocchine** che istruiscono il reclutamento di vari tipi di cellule residenti e infiltranti nei tessuti che coordinano la riparazione muscolare

Relaix F et al. Perspectives on skeletal muscle stem cells. Nat Commun. 2021 Jan 29;12(1):692.

Interazione tra il MuSC e il suo microambiente.



Il MuSC si attacca alla lamina basale attraverso le integrine, che preservano la quiescenza, sebbene integrine specifiche possano anche promuovere la differenziazione. Le proteine della caderina attaccano il MuSC alla fibra, che esprime i ligandi Delta necessari per mantenere uno stato Notch-ON nel MuSC, necessario per la quiescenza. Notch stimola la produzione di collagene V, che lega e attiva il recettore della calcitonina, fornendo un terzo asse di controllo della quiescenza. Dll4 dell'endotelio sostiene anche la quiescenza delle MuSC attraverso la segnalazione di Notch, che a sua volta porta alla produzione di VEGFA dalle MuSC. L'angiopoietina-1, secreta dai periciti, contribuisce ulteriormente alla quiescenza delle MuSC. In caso di lesione, GDF3 dei macrofagi e WISP1 dei FAP stimolano la differenziazione e la fusione per garantire una rigenerazione efficiente.

Lo stretto controllo dell'integrazione del segnale proveniente dall'ambiente rigenerativo promuove l'espansione dei progenitori muscolari per mediare sia la riparazione delle miofibre che il ripopolamento della nicchia delle cellule staminali

Robinson DCL et al *Negative elongation factor regulates muscle progenitor expansion for efficient myofiber repair and stem cell pool repopulation.* *Dev Cell.* 2021 Apr 5;56(7):1014-1029.e7.

Nel 2021 I ricercatori del Australian Regenerative Medicine Institute, Monash University di Victoria (Australia) hanno identificato una popolazione di macrofagi infiltranti che stabiliscono una nicchia transitoria necessaria affinché le MuSC quiescenti rientrino nel ciclo cellulare Tuttavia, non è noto come i MuSC si adattino a questa nicchia modificata per avviare la rigenerazione.

Ratnayake D et al. *Macrophages provide a transient muscle stem cell niche via NAMPT secretion.* *Nature.* 2021 Mar;591(7849):281-287.

I ricercatori dello *Sprott Center for Stem Cell Research, Regenerative Medicine Program, Ottawa Hospital Research Institute* Diretto da **Jeffrey Dilworth**



hanno pubblicato nel mese di agosto il report

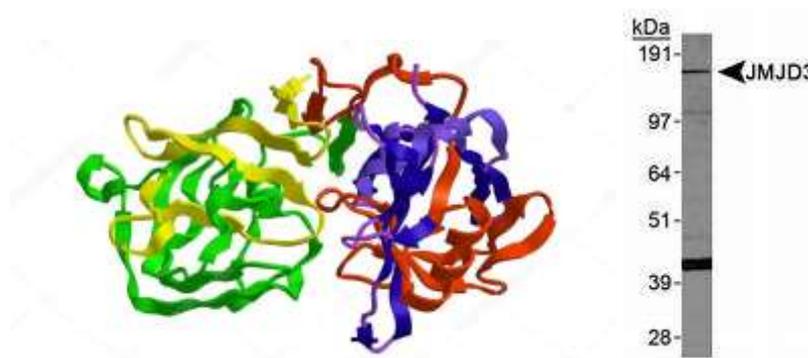
Nakka K et al.

JMJD3 activated hyaluronan synthesis drives muscle regeneration in an inflammatory environment.

Science. 2022 Aug 5;377(6606):666-669.

Ed hanno identificato un ruolo essenziale per

l'enzima epigenetico KDM6B/JMJD3



nello stabilire la comunicazione tra le cellule staminali muscolari e le cellule immunitarie infiltranti durante la riparazione muscolare

Hanno scoperto che, in risposta alla lesione, la rimozione della modificazione dell'istone H3K27me3 trascrizionalmente repressivo da parte di KDM6B/JMJD3 consente alle cellule staminali muscolari di produrre **acido ialuronico** che viene poi incorporato nella matrice extracellulare.

Questo rimodellamento della matrice extracellulare consente alla cellula staminale muscolare di ricevere segnali dalle cellule immunitarie infiltranti che avviano la rigenerazione.

Pertanto, **la sintesi dell'acido ialuronico** guidata da JMJD3 svolge un ruolo prorigenerativo che consente l'adattamento delle MuSC all'infiammazione e l'avvio della riparazione muscolare.