



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

## Medicina rigenerativa: una nuova potenziale terapia stimola la rigenerazione della mucosa intestinale in corso di infiammazione

*Uno studio internazionale del Centro di Ricerca Pediatrica Romeo ed Enrica Invernizzi dell'Università Statale di Milano e dell'Ospedale Fatebenefratelli-Sacco di Milano, in collaborazione con la Harvard Medical School, identifica un meccanismo che previene la rigenerazione intestinale in corso di infiammazione cronica. La scoperta apre la via ad una opzione terapeutica di grande rilevanza clinica. Il lavoro è stato pubblicato sul [Journal of Clinical Investigation](#).*

Milano, 16 maggio 2025 - Una ricerca sviluppata dai ricercatori del **Centro di Ricerca Clinica Pediatrica Romeo ed Enrica Invernizzi dell'Università Statale di Milano**, in collaborazione con altri centri tra cui l'Università dell'Insubria, l'Università di Parma e la Harvard Medical School di Boston, sostenuta dal contributo della start-up Enthera Pharmaceuticals Srl, ha dimostrato che **esiste un nuovo meccanismo di malattia nella patologia infiammatoria cronica intestinale mediato dal recettore TMEM219 espresso sulle cellule staminali intestinali**. L'attivazione del recettore TMEM219 che si ritrova espresso a livelli molto elevati nell'intestino di pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale, induce la morte della cellula target attraverso un meccanismo mediato dalla Caspasi 8, mentre **il blocco farmacologico o genetico di TMEM219 sono in grado di prevenire il danno e proteggere la mucosa intestinale. In modelli animali, l'inibizione di TMEM219 ha confermato un effetto protettivo sulla colite**. Anche l'inibizione genetica selettiva di TMEM219 sulle cellule staminali intestinali è risultata di grande beneficio nel preservare la capacità rigenerativa intestinale in corso di malattia infiammatoria intestinale. **Si delinea quindi una nuova terapia farmacologica che bloccando l'attivazione di TMEM219 è in grado di stimolare la rigenerazione della mucosa intestinale in corso di infiammazione**. I risultati sono stati appena pubblicati sulla rivista internazionale [Journal of Clinical Investigation](#), una delle più prestigiose in ambito di medicina sperimentale con applicazione clinica.

*“La morte indotta tramite l'attivazione di TMEM219 sulle cellule staminali intestinali aggrava il danno intestinale e ne impedisce la guarigione”, afferma **Paolo Fiorina**, professore di endocrinologia all'Università Statale di Milano, direttore del centro di ricerca internazionale sul Diabete di tipo 1 presso il Centro di Ricerca Pediatrico Romeo ed Enrica Invernizzi e direttore Endocrinologia all'ASST Fatebenefratelli-Sacco. “Lo studio mostra come l'aumento dell'espressione di TMEM219 sia soprattutto evidente in corso di malattia attiva e di scarsa risposta alla terapia, mentre si riduce nella fase di remissione. Questo conferma che il segnale di morte è attivo soprattutto nelle cellule staminali intestinale e, quando alterato, riduce la rigenerazione della mucosa in risposta al danno. Il fatto che l'inibizione del meccanismo, sia farmacologico che genetico, sia in grado di ripristinare lo sviluppo degli organoidi intestinali in vitro e di preservare la capacità rigenerativa in modelli preclinici, conferma l'importanza che questo meccanismo ha nel controllare il turnover della mucosa intestinale. Questo è rilevante anche in altre condizioni patologiche in cui la funzione delle cellule staminali dell'adulto è compromessa”.*

Gli studi precedenti condotti sempre dallo stesso gruppo di ricercatori avevano messo in luce l'importanza del *signaling* di TMEM219 nel contesto della malattia diabetica come controllore del ciclo vitale della beta cellula. Questo studio va oltre e identifica il recettore TMEM219 e la sua



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

attivazione come un nuovo meccanismo di malattia che controlla le capacità rigenerative di tessuti come l'intestino in prima linea nella difesa contro gli agenti esterni. *“La scoperta di questo nuovo meccanismo di malattia rende ancora più interessante pensare a TMEM219 come target terapeutico per promuovere la rigenerazione della mucosa intestinale in corso di malattia e infiammazione”* continua Fiorina. *“Il recupero funzionale delle cellule staminali intestinali e la concomitante e significativa riduzione dell'infiltrato infiammatorio soprattutto negli animali in cui l'attivazione di TMEM219 è stata inibita suggeriscono effetti molto positivi sulla risposta al danno anche immunologico soprattutto nei modelli sperimentali più complessi e con un grande potenziale traslazionale”* aggiunge la professoressa **Francesca D'Addio**, **prima autrice dello studio** e ricercatrice al Centro di Ricerca Internazionale sul Diabete di Tipo 1 presso il Centro di Ricerca Pediatrico Romeo ed Enrica Invernizzi e il dipartimento di Scienze biomediche e cliniche dell'ateneo.

*“Il grande risultato e merito di questo studio è quello di aver individuato un nuovo target per la terapia delle malattie infiammatorie croniche intestinali. La possibilità di disporre di terapie mirate ad ottenere la rigenerazione della mucosa danneggiata, **apre nuove strategie terapeutiche per pazienti affetti da malattia di Crohn e colite ulcerosa**, in particolare per quelli con malattia più severa che non rispondono alla terapia gold-standard con farmaci immunomodulanti”* spiega il professor **Giovanni Maconi** dell'Università Statale di Milano, direttore della Gastroenterologia della ASST FBF-Sacco.

Commentando l'importanza dello studio il professor **Emilio Clementi**, direttore del dipartimento di Scienze biomediche e cliniche dell'ateneo, aggiunge che *“Questo lavoro conferma la capacità del nostro Dipartimento di portare avanti progetti di interazione tra le varie discipline nel campo delle malattie immuno-mediate, che ci contraddistinguono da sempre”*.

*“Questo è l'ennesimo successo del Centro di Ricerca Pediatrica-Romeo ed Enrica Invernizzi che si aggiunge a quanto già prodotto nel corso dei 9 anni ormai trascorsi dalla sua istituzione”* commenta il professor **Gian Vincenzo Zuccotti**, **coordinatore del Centro**. *“Senza la collaborazione tra l'Università di Milano e il Polo Ospedaliero Luigi Sacco questo sarebbe stato difficile, impossibile senza il sostegno fondamentale della Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi”* prosegue Zuccotti.

Paolo Fiorina conclude ringraziando la **Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi** per aver reso possibile la ricerca e per il continuo **supporto** straordinario.

Ufficio Stampa Università Statale di Milano

Chiara Vimercati, cell. 331.6599310

Glenda Mereghetti, cell. 334.6217253

Federica Baroni, cell. 334.6561233 – tel. 02.50312567

Laura Zanetti, tel. 02.50312983

[ufficiostampa@unimi.it](mailto:ufficiostampa@unimi.it)