

## Ricerca sulla rigenerazione muscolare nella FSHD

Aggiornamento sullo stato dell'arte — marzo 2026

*Documento a uso interno e divulgativo*

### 1. Introduzione

---

Le terapie sperimentali in sviluppo per la FSHD si articolano in due categorie complementari:

- **terapie disease-modifying:** mirano a silenziare o inibire la causa primaria del danno;
- **terapie rigenerative:** mirano a riparare o sostituire le fibre muscolari già danneggiate, indipendentemente dalla causa.

Questo documento si concentra sulla seconda categoria, e in particolare attenzione sugli studi preclinici in corso o recentemente pubblicati.

### 2. Perché la rigenerazione muscolare?

---

Le terapie disease-modifying agiscono sulla causa a monte del danno, ma non recuperano il muscolo già perso. Per i pazienti con compromissione muscolare significativa, la sola inibizione di DUX4 potrebbe bloccare la progressione senza però restituire funzione.

La rigenerazione muscolare mira invece a:

- Sostituire le fibre muscolari degenerate con cellule funzionali
- Ripristinare la forza e la funzione nei muscoli già compromessi
- Ridurre la fibrosi (cicatrici nel tessuto muscolare)
- Agire come terapia complementare alle strategie disease-modifying

Un'analogia utile: le terapie disease-modifying "tappano il buco", la rigenerazione muscolare "sostituisce il legno marcio". Entrambe potrebbero essere necessarie nei pazienti con malattia avanzata.

### 3. Approcci alla rigenerazione muscolare — studi preclinici e clinici

---

Questa sezione raccoglie gli approcci alla rigenerazione muscolare nella FSHD, includendo studi preclinici (su modelli cellulari e animali), uno studio clinico proof-of-concept già completato (STARFiSH) e un trial clinico attivo (Restem). La distinzione è indicata per ciascuna voce.

#### 3.1 Terapia Cellulare con iPSC (Vita Therapeutics / I Peace)

Vita Therapeutics, in collaborazione con la società I Peace (luglio 2025), ha avviato un programma per la generazione di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) di tipo "universale", progettate per essere accettate dal sistema immunitario di qualsiasi paziente (cellule ipoimmunogene).

- Approccio: Differenziazione di iPSC in progenitori miogenici (cellule muscolari precursori) da trapiantare nei muscoli danneggiati.
- Vantaggio rispetto all'approccio autologico: una singola linea cellulare può essere prodotta in grandi quantità e distribuita come farmaco "off-the-shelf".
- Stato: Preclinico attivo — il programma VTA-120 è in fase di validazione su modelli animali FSHD.
- Contesto accademico parallelo: Il laboratorio Perlingeiro (Università del Minnesota) studia lo stesso approccio con iPSC e ha pubblicato risultati promettenti su modelli murini.

### 3.2 Trapianto di progenitori PSC — Studio su modello murino FSHD

Uno studio pubblicato su *npj Regenerative Medicine* (2022) ha dimostrato l'efficacia del trapianto di progenitori miogenici derivati da cellule staminali pluripotenti nel modello murino iDUX4pA-HSA (un modello che simula l'espressione di DUX4 nel muscolo scheletrico).

- Risultato principale: Riduzione significativa della fibrosi nel muscolo trattato.
- Risultato principale: Aumento misurabile della forza contrattile rispetto ai controlli non trapiantati.
- Significato: Prima dimostrazione che cellule staminali derivate da PSC riescono a colonizzare efficacemente il tessuto muscolare in degenerazione attiva DUX4-mediata.

### 3.3 Satellos Biosciences — SAT-3247 (Piccola molecola)

Satellos Biosciences ha presentato dati preclinici sulla molecola SAT-3247 (inibitore di AAK1) alla conferenza MDA 2024, con risultati specifici per FSHD.

- Meccanismo d'azione: SAT-3247 agisce sulla polarità delle cellule staminali muscolari satellite, favorendo la rigenerazione. Il meccanismo è DUX4-indipendente, il che lo rende applicabile a diversi stadi e genotipi della malattia.
- Risultato: Miglioramento significativo della forza muscolare nel modello FLExDUX4 di FSHD (topi).
- Vantaggio clinico potenziale: Essendo una piccola molecola (non una terapia cellulare), potrebbe essere somministrata per via orale, semplificando enormemente la logistica terapeutica.
- Stato: Preclinico — dati presentati a MDA 2024, studi in corso.

### 3.4 Matrice Extracellulare e nanovesicole (Università di Pittsburgh — Badylak Lab)

Il gruppo di ricerca del Prof. Badylak dell'Università di Pittsburgh studia l'utilizzo della matrice extracellulare (ECM) come scaffolding biologico per promuovere la rigenerazione muscolare.

- Approccio: ECM decellularizzata + nanovesicole leganti alla matrice (MBV) — vescicole biologicamente attive rilasciate dalla matrice.

- Risultati preliminari: Miglioramento della funzione muscolare in topi FSHD, con evidenza di modulazione del microambiente immunitario nel tessuto muscolare.
- Significato: La matrice extracellulare potrebbe creare un microambiente favorevole alla rigenerazione, anche in assenza di trasferimento cellulare.
- Stato: Preclinico — ricerca finanziata da FSHD Society.

### 3.5 Ruolo degli ormoni sessuali nella rigenerazione (2025)

Uno studio pubblicato su *Cell Death & Disease* (luglio 2025) ha indagato l'effetto del 17beta-estradiolo (E2) e del 3beta-androstenediolo (3beta-diol) sulla rigenerazione muscolare alterata da DUX4, utilizzando un modello di xenotrapianto umanizzato (cellule umane in topi immunocompromessi).

- Risultato principale: Il 17beta-estradiolo recupera parzialmente la rigenerazione muscolare bloccata dall'espressione di DUX4.
- Ipotesi meccanicistica: E2 potrebbe agire sulle cellule satellite muscolari proteggendole dall'effetto citotossico di DUX4.
- Rilevanza clinica: Potrebbe aiutare a spiegare differenze di sesso nell'espressività della FSHD; apre un filone di ricerca su modulatori ormonali come co-terapia.
- Stato: Preclinico — pubblicato luglio 2025, necessita replicazione.

### 3.6 Restem LLC — Cellule staminali da cordone ombelicale (ULSC)

**Restem LLC ha avviato il primo trial clinico (fase 1/2a)** con Restem-L, una terapia basata su cellule staminali derivate dal rivestimento interno del cordone ombelicale (ULSC — Umbilical cord Lining Stem Cells). Il primo paziente è stato trattato l'8 dicembre 2025 presso la Stanford University (Principal Investigator: Prof. John Day, M.D., Ph.D.), con finanziamento di SOLVE FSHD (NCT07086521).

- Meccanismo d'azione: Restem-L è classificata come terapia immunomodulatoria — agisce modulando i fattori infiammatori chiave nelle patologie muscolari, collocandosi a metà strada tra terapia anti-degenerativa e rigenerativa.
- Stato: fase 1/2a avviata — primo paziente trattato l'8 dicembre 2025 a Stanford; 16 pazienti previsti, disegno in doppio cieco randomizzato con crossover, follow-up fino a 21 mesi.
- Finanziamento: SOLVE FSHD, organizzazione filantropica fondata da Chip Wilson (fondatore di Lululemon) con impegno di 100 milioni di dollari e obiettivo dichiarato di trovare una cura entro il 2027.

### 3.7 Studio STARFiSH — Testosterone + rHGH (Università di Rochester)

Lo studio STARFiSH (Study of Testosterone and rHGH in FSHD), pubblicato su *Neurology: Genetics* nell'ottobre 2025 (Heatwole et al., NCT03123913), è un trial clinico proof-of-concept a braccio singolo condotto presso l'Università di Rochester su 20 uomini adulti con FSHD1 confermata geneticamente. I partecipanti hanno ricevuto rHGH (Genotropin, Pfizer) in iniezione sottocutanea giornaliera combinato con testosterone enantato in iniezione intramuscolare ogni 2 settimane per 24 settimane, seguite da 12 settimane di washout.

- Sicurezza: 19/20 partecipanti hanno completato lo studio senza eventi avversi seri; l'evento più comune è stata una reazione lieve al sito di iniezione (35% dei partecipanti).
- Risultati principali a 24 settimane (statisticamente significativi): massa magra (LBM) +2,21 kg ( $p < 0,0001$ ); massa grassa -1,30 kg ( $p = 0,04$ ); distanza al 6-minute walk test +37,3 m ( $p = 0,001$ ); forza muscolare complessiva (QMT) +3% del predetto normale ( $p = 0,03$ ); punteggio FSHD-COM (funzione clinica) migliorato di 2,4 punti ( $p = 0,006$ ); carico di malattia (FSHD-HI) ridotto di 6,1 punti ( $p = 0,04$ ).
- Washout: al termine delle 12 settimane di sospensione i miglioramenti tendevano a ridursi, ma rimanevano significativi per distanza al 6MWT, FSHD-COM, forza degli arti inferiori e FSHD-HI.
- Limitazioni: studio a braccio singolo (assenza di controllo placebo), campione limitato (20 uomini), condotto in parte durante la pandemia COVID-19. Necessario un trial randomizzato controllato in doppio cieco per confermare l'efficacia.
- Prospettive future: gli autori ipotizzano che la terapia combinata possa essere estesa alle donne (con dosaggi di testosterone adattati) e integrata con terapie gene-specifiche in un approccio multimodale, analogamente a quanto avviene nell'HIV e in oncologia.

#### 4. Tabella riassuntiva degli studi

Sponsor / Istituzione	Terapia	Fase	Descrizione
Vita Therapeutics / I Peace	VTA-120 (iPSC ipoimmunogene)	Preclinico	iPSC universali → progenitori miogenici; programma lanciato lug. 2025
Lab. Perlingeiro (Univ. Minnesota)	PSC → progenitori miogenici	Preclinico	↓ fibrosi, ↑ forza contrattile su topi iDUX4pA-HSA (npj Regen. Med. 2022)
Satellos Biosciences	SAT-3247 (inibitore AAK1)	Preclinico	↑ forza su modello FLExDUX4; meccanismo DUX4-indipendente; MDA 2024
Univ. Pittsburgh (Badylak lab)	ECM + MBV (nanovesicicole)	Preclinico	↑ funzione muscolare in topi FSHD; modulazione immunitaria
Studio internazionale (2025)	17beta-estradiolo / 3beta-diol	Preclinico	Recupero parziale rigenerazione bloccata da DUX4 (Cell Death & Disease, lug. 2025)
Restem LLC	ULSC (cordone ombelicale)	Fase 1/2a	Fase 1/2a avviata dic. 2025 (Stanford, NCT07086521); immunomodulazione; 16 pazienti; finanziato da SOLVE FSHD
Univ. Rochester	STARFiSH:	Completato	Proof-of-concept completato (Neurol.

Sponsor / Istituzione	Terapia	Fase	Descrizione
(Heatwole et al.)	Testosterone + rHGH		Genet. 2025); 20 uomini FSHD1; +2,21 kg LBM, +37 m 6MWT, ↑ forza; nessun evento avverso serio. Necessario RCT.

## 5. Messaggi chiave per i pazienti e le famiglie

I dati complessivi al marzo 2026 delineano un panorama in rapida evoluzione, con risultati significativi già disponibili e diversi studi in corso:

- **Il primo risultato clinico sulla rigenerazione è già disponibile.** Lo studio STARFiSH (Heatwole et al., 2025) ha dimostrato che la terapia combinata con testosterone e ormone della crescita ricombinante è sicura e ben tollerata in uomini con FSHD, con miglioramenti significativi di massa muscolare, forza, capacità di cammino e qualità della vita. Si tratta del primo studio clinico completato specificamente orientato al recupero muscolare nella FSHD, e i risultati supportano l'avvio di un trial randomizzato controllato.
- **La fase clinica sulla terapia cellulare è iniziata.** Restem ha somministrato il trattamento al primo paziente nell'8 dicembre 2025 presso la Stanford University (NCT07086521). È il primo trial clinico di terapia cellulare rigenerativa/immunomodulatoria per la FSHD. Lo studio è randomizzato, in doppio cieco, con crossover e punta ad arruolare 16 pazienti.
- **Diversi approcci preclinici promettenti alimentano la pipeline futura.** Le iPSC ipoinmunogene (Vita Therapeutics / I Peace), la piccola molecola SAT-3247 di Satellos, la matrice extracellulare del gruppo Badylak e gli studi sugli ormoni sessuali rappresentano filoni distinti e complementari, aumentando le probabilità che almeno una strategia raggiunga la clinica nel medio termine. SAT-3247 è particolarmente rilevante perché agisce in modo DUX4-indipendente e potrebbe beneficiare tutti i pazienti, indipendentemente dal genotipo.
- **Le terapie rigenerative e disease-modifying non si escludono, si completano.** Gli stessi ricercatori di STARFiSH ipotizzano esplicitamente un approccio multimodale futuro, che abbinati terapie gene-specifiche (come EPI-321 o AOC 1020) a trattamenti rigenerativi, analogamente a quanto avviene in oncologia e nell'HIV. Per i pazienti più gravemente colpiti, le terapie rigenerative potrebbero essere determinanti anche in caso di successo dei farmaci anti-DUX4.
- **I tempi rimangono sfidanti, ma il panorama è cambiato.** Fino a pochi anni fa nessuno studio di rigenerazione muscolare specifica per FSHD aveva raggiunto la fase clinica. Oggi due studi sono attivi o appena completati. I pazienti interessati a partecipare a trial dovrebbero monitorare i registri [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) e lo [FSHD Society Clinical Trial Finder](https://www.fshdsociety.org/clinical-trial-finder).

Documento preparato da FSHD Italia APS — Marzo 2026

Le informazioni contenute sono a scopo divulgativo e non costituiscono parere medico.