



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

LA STATALE

**SCLE
ROSI
MULT
IPLA**
ONLUS
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM

Sclerosi multipla: le cellule “riparatrici” della mielina che agiscono solo quando l’infiammazione cerebrale lo permette

Publicato su GLIA uno studio dell’Università Statale di Milano che identificando il meccanismo che permette l’azione riparatrice di una popolazione di cellule progenitrici ancora presente nel cervello adulto apre la via alla possibile associazione di nuove molecole pro-mielinizzanti con farmaci immunomodulanti e anti-infiammatori attualmente usati per tenere sotto controllo i sintomi della sclerosi multipla.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/glia.23305/full>

Milano, 20 febbraio 2018 – Uno studio guidato da **Maria Pia Abbraccio dell’Università Statale di Milano** identifica una popolazione di cellule progenitrici ancora presenti nel cervello adulto, che, se attivate da un danno neurodegenerativo, possono contribuire alla riparazione del tessuto cerebrale. Tuttavia, la loro potenzialità riparativa è completamente abolita se il tessuto circostante è fortemente infiammatorio. La ricerca svolta in collaborazione con il Centro Cardiologico Monzino, l’Istituto Scientifico San Raffaele e l’Università di Ulm in Germania, è stata finanziata da **AISM e la sua Fondazione**, e dalla **Fondazione Cariplo**.

Nel cervello adulto sono ancora presenti cellule progenitrici (i precursori oligodendrocitari) capaci di differenziarsi ad oligodendrociti maturi che producono la guaina mielinica, la quale, avvolgendo strettamente i prolungamenti dei neuroni, permette di fatto la propagazione degli impulsi nervosi da una cellula all’altra “*Nostri studi precedenti avevano dimostrato che una sottopopolazione di questi progenitori porta sulla superficie della membrana un recettore, GPR17, capace di promuovere la loro maturazione a cellule produttrici di mielina, permettendo così la ricostruzione della guaina in malattie neurodegenerative caratterizzate da disfunzioni della stessa e demielinizzazione, quali, ad esempio, la sclerosi multipla, ma non solo*”, raccontano **Giusy Coppolino e Davide Marangon**, co-primi autori dello studio.

In questo studio, si dimostra per la prima volta in maniera inequivocabile che **i progenitori esprimenti GPR17 possono generare *in vivo* cellule mature mielinizzanti, e che questa loro capacità dipende dalla “permissività” dell’ambiente circostante**. Se nel tessuto cerebrale sono presenti molecole proinfiammatorie in grande quantità, allora il processo di maturazione di queste cellule è completamente inibito.

Per dimostrare questo, gli autori hanno utilizzato due modelli diversi *in vivo* di sclerosi multipla nel roditore: il modello dell’EAE (encefalomielite autoimmune sperimentale) caratterizzato da potente demielinizzazione associata a forte infiammazione sia a carico del cervello che del midollo spinale, e il modello del cuprizonone, dove la demielinizzazione viene indotta localmente all’interno del cervello con un agente tossico producendo un grado di infiammazione molto minore. In entrambi i casi, la demielinizzazione è stata indotta in una linea di roditore sviluppata nel laboratorio della professoressa Abbraccio, dove i progenitori esprimenti GPR17 sono fluorescenti, permettendo così di seguirne l’evoluzione all’interno del sistema nervoso centrale.

In questo modo, i ricercatori hanno visto che, sia nel modello di EAE che in quello del cuprizone, i **progenitori fluorescenti venivano reclutati al sito del danno, ma che solo nel modello caratterizzato da minore o assente infiammazione, questi progenitori riuscivano a maturare, diventando cellule mielinizzanti in grado di riparare le lesione.**

“Questi risultati confermano nostri studi precedenti che dimostrano come i progenitori esprimenti GPR17 rappresentino un serbatoio di cellule deputate a riparare le lesioni cerebrali durante la vita adulta”, commenta Davide Lecca, co-ultimo autore dello studio e titolare di un finanziamento Cariplo Ricerca biomedica condotta da giovani ricercatori. “Tuttavia, queste cellule non riescono a completare la loro maturazione in presenza di eccessiva infiammazione, come succede nel modello di EAE. La dimostrazione che, abbassando il livello di infiammazione (modello del cuprizone), questi progenitori diventano cellule mielinizzanti, apre la strada a terapie combinate, dove ligandi selettivi di GPR17 potranno essere impiegati insieme a molecole anti-infiammatorie per potenziarne le capacità riparative”, conclude Davide Lecca.

Negli ultimi vent’anni, sono stati sviluppati diversi farmaci immunomodulanti e anti-infiammatori che riescono a tenere sotto controllo i sintomi della **sclerosi multipla**, senza però riuscire a curare le lesioni della mielina. **La combinazione di questi farmaci con molecole pro-mielinizzanti selettive per GPR17**, attualmente già in sviluppo nel Laboratorio della prof.ssa Abbraccio grazie ad una partnership e ad un brevetto internazionale congiunto fra l’Università Statale e FISM, permetterà **di combattere in maniera più efficace non solo questa malattia ma anche altre sindromi neurodegenerative dove le disfunzioni della mielina giocano un ruolo fondamentale.**

*Differential local tissue permissiveness influences the final fate of GPR17-expressing oligodendrocyte precursors in two distinct models of demyelination. Coppolino GT, Marangon D, Negri C, Menichetti G, Fumagalli M, Gelosa P, Dimou L, Furlan R, Lecca D, Abbraccio MP. *Glia*. 2018; doi: 10.1002/glia.23305.*

Bibliografia:

Phenotypic changes, signaling pathway, and functional correlates of GPR17-expressing neural precursor cells during oligodendrocyte differentiation. Fumagalli M, et al. *J Biol Chem*. 2011; 286(12):10593-604. doi: 10.1074/jbc.M110.162867..

CNS remyelination as a novel reparative approach to neurodegenerative diseases: The roles of purinergic signaling and the P2Y-like receptor GPR17. Fumagalli M, et al. *Neuropharmacology*. 2016;104: 82-93

GPR17 expressing NG2-Glia: Oligodendrocyte progenitors serving as a reserve pool after injury. Viganò F, et al. *L. Glia*. 2016;64(2):287-99. doi: 10.1002/glia.22929.

The role of oligodendrocyte precursor cells expressing the GPR17 receptor in brain remodeling after stroke. Bonfanti E, et al. *Cell Death & Disease*. 2017; 8:e2871.doi:10.1038/cddis.2017.256.

Ufficio Stampa Università Statale di Milano
Anna Cavagna - Glenda Mereghetti
tel. 02.5031.2983 – 2025
ufficiostampa@unimi.it

Ufficio Stampa AISM Onlus:
Barbara Erba – 347.758.18.58 barbaraerba@gmail.com
Enrica Marcenaro – 010 2713 414 enrica.marcenaro@aism.it

Responsabile Comunicazione e Ufficio Stampa AISM Onlus:
Paola Lustro – 010 2713834 paola.lustro@aism.it