



Sclerosi multipla: una nuova via per ridurre il danno neurologico

Studio su [Cells](#) dell'Università Statale di Milano, finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, dimostra come l'espressione patologica del recettore GPR17 – associata a importanti disturbi neurodegenerativi tra cui la sclerosi multipla – causi il blocco della maturazione delle cellule deputate alla produzione di mielina, gli oligodendrociti, provocandone disfunzioni del metabolismo energetico e lipidico.

Milano, 13 settembre 2022. Nel cervello e nel midollo spinale esiste un tipo di cellule gliali chiamate **oligodendrociti, responsabili della produzione di mielina**, una struttura lipidica che avvolge i prolungamenti dei neuroni e che permette la corretta conduzione dell'impulso nervoso.

Da diversi anni, il gruppo di ricerca diretto dalla **Prof.ssa Maria Pia Abbracchio**, docente di Farmacologia del dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università degli Studi di Milano, **ha identificato GPR17, un recettore presente sulla superficie dei precursori degli oligodendrociti (OPC) cerebrali, come uno degli attori che, se sregolati, impediscono a queste cellule di completare il processo di differenziamento e diventare oligodendrociti maturi in grado di produrre mielina.** Studi precedenti del laboratorio avevano dimostrato che, nell'oligodendrocita immaturo, GPR17 è presente a livelli molto alti, ma che, dopo un certo stadio di differenziamento, il recettore viene spento spontaneamente; questo spegnimento fisiologico è indispensabile per completare correttamente la mielinizzazione. I ricercatori avevano anche dimostrato che la persistenza di livelli molto alti di GPR17 è costante comune a malattie in cui è presente un danno alla mielina, tra cui la **sclerosi multipla, dove un'augmentata espressione patologica del recettore GPR17 è responsabile dell'incapacità di riparare con successo le lesioni.**

"In pazienti con sclerosi multipla, in alcune aree del cervello apparentemente sane, ancora prive di lesioni ma già caratterizzate da un principio di infiammazione, il numero degli OPC esprimenti GPR17 è molto aumentato" spiega la Prof.ssa Abbracchio. *"Questo suggerisce che **lo spegnimento del recettore è fondamentale per reindirizzare la cellula alla maturazione** e che ogni fattore che interferisce con questo processo naturale possa interferire con i normali eventi riparativi della mielina"* ha commentato il **Dott. Davide Lecca**, del dipartimento di Scienze Farmaceutiche, *"Ma i meccanismi molecolari alterati dalla deregolazione del recettore, in particolare quelli metabolici ed energetici così importanti per una corretta mielinizzazione, sono rimasti fin ad ora sconosciuti"* conclude Lecca. Negli ultimi anni, numerosi studi hanno infatti dimostrato come **disfunzioni metaboliche svolgano un ruolo importante nei processi di differenziamento cellulare e nella progressione di vari disturbi neurodegenerativi, inclusa la sclerosi multipla.**

Nello studio appena pubblicato su [Cells](#), finanziato dalla **Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM)**, per comprendere il ruolo di GPR17 nel metabolismo degli OPC in corso di differenziamento, grazie ad una collaborazione proficua con il gruppo del **Prof. Nico Mitro** e della **Prof. Donatella Caruso** del dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, i ricercatori del laboratorio della prof.ssa Abbracchio hanno **riprodotto in vitro lo spegnimento fisiologico del recettore mediante approcci biotecnologici, e valutato le conseguenze sul profilo metabolico e lipidico ai diversi stadi di maturazione degli OPC.**



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

*“Lo spegnimento dell’espressione di GPR17 ha indotto un potente riarrangiamento del metabolismo del glucosio, che ha portato ad un **aumento dei livelli extra-cellulari di lattato**, un importante metabolita che può essere reso disponibile ai neuroni per sostenere il proprio metabolismo”* spiega il **Dott. Davide Marangon**, primo autore dello studio, che aggiunge: *“Inoltre, abbiamo osservato **cambiamenti nei livelli di molecole lipidiche particolarmente abbondanti nella mielina**, a supporto del ruolo chiave di GPR17 nel determinarne la composizione”*.

I risultati di questo studio suggeriscono quindi che lo spegnimento dell’espressione di GPR17 è indispensabile a promuovere i cambiamenti metabolici necessari all’oligodendrocita per completare il processo di maturazione, produrre correttamente la mielina e influenzare il metabolismo di altre cellule in maniera autocrina ed eterocrina attraverso la liberazione di lattato nello spazio extracellulare.

La modulazione farmacologica di **GPR17 in condizioni di malattia può quindi essere sfruttata per contrastare le disfunzioni metaboliche tipicamente associate a malattie demielinizzanti, e i meccanismi metabolici ed energetici regolati da GPR17 possono rappresentare ulteriori bersagli molecolari per implementare la riparazione delle lesioni nella sclerosi multipla.**

“Lo studio delle aberrazioni del metabolismo cellulare è un nuovo approccio promettente e in evoluzione per lo studio dei meccanismi coinvolti nella progressione della sclerosi multipla. I risultati di questa ricerca confermano l’impegno nazionale ed internazionale della Fondazione, insieme ai ricercatori, per trovare trattamenti per rallentare o fermare la progressione della malattia” commenta la dottoressa Paola Zaratini direttore della ricerca scientifica della Fondazione di AISM.