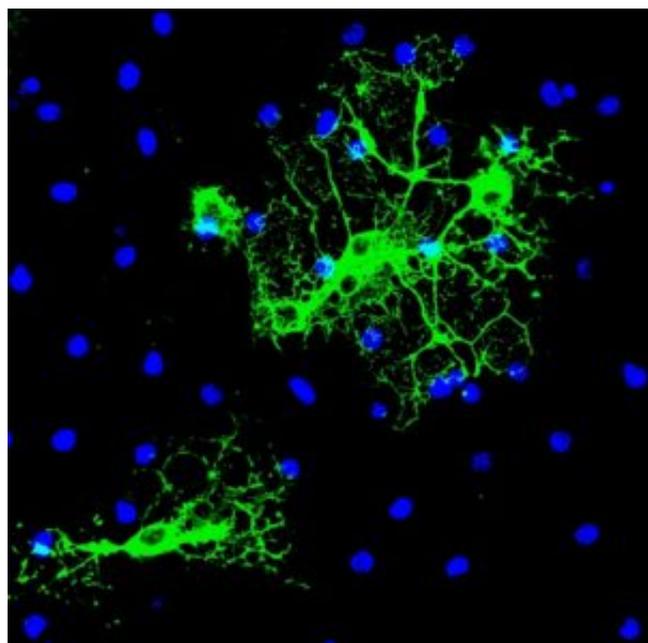




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

*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'aumentata 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”.

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.ssa 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.

“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 dott.ssa Paola Zaratin direttore della ricerca scientifica della Fondazione di AISM.

*(foto: immagine rappresentativa di oligodendrociti maturi. Fluorescenza verde: proteina basica della mielina (MBP). Fluorescenza blu: nuclei cellulari)*