

## **Scoperto il meccanismo che blocca la riparazione del danno della mielina nelle malattie neurodegenerative come la Sclerosi Multipla**

***La scoperta, condotta da un gruppo di studiosi dell'Università degli Studi di Milano e cofinanziato da FISM, apre la strada a nuove strategie terapeutiche***

Milano, 25 marzo 2016 - Pubblicato su ***Cell Signalling***, uno studio che ha identificato un nuovo comportamento promiscuo di GPR17, un recettore capace di contrastare la perdita di mielina nel sistema nervoso centrale.

In questo lavoro, svolto **dall'Università degli Studi di Milano e cofinanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM)**, i ricercatori hanno identificato un meccanismo comune che collega GPR17 e il recettore per le chemochine CXCR4, mostrando per la prima volta che SDF-1, ligando specifico di CXCR4, è in grado di attivare in modo promiscuo anche GPR17. **L'osservazione spiega il ruolo chiave di GPR17, capace di rispondere a differenti segnali, tra cui quelli infiammatori come SDF-1, che sono una componente rilevante di numerose malattie neurodegenerative, tra cui la sclerosi multipla.**

Il ruolo di SDF-1 e GPR17 nel correlare il processo infiammatorio con quello neurodegenerativo, evidenza chiave di questo lavoro, potrebbe contribuire a chiarire meccanismi importanti per prevenire la progressione della Sclerosi Multipla

Questi risultati suggeriscono, inoltre, che sia proprio l'accumulo eccessivo di SDF-1 ai siti delle lesioni demielinizzanti ad attivare in maniera abnorme GPR17, causando il blocco degli oligodendrociti ad uno stadio immaturo. **I risultati aprono quindi la strada a nuove strategie terapeutiche, mirate da un lato a sinergizzare la riparazione della mielina, e dall'altro a contrastare l'eccessiva attivazione di GPR17 nelle fasi dell'infiammazione acuta**, attraverso la modulazione contemporanea, con un unico approccio molecolare, delle vie attivate da questo recettore e da CXCR4, ripristinando così la corretta maturazione dei precursori oligodendrogliali.

La sclerosi multipla danneggia la guaina mielinica che avvolge i neuroni e che permette la conduzione veloce degli impulsi nervosi, causando l'interruzione della trasmissione alla base dei deficit neurologici presenti nella malattia. La guaina è costituita da oligodendrociti, un tipo di cellula nervosa che avvolge i prolungamenti dei neuroni rivestendoli di mielina, proteggendoli e rendendoli funzionali. Una nuova strategia farmacologica riparativa per la SM, non ancora attuabile a causa della mancanza di

farmaci adatti, consiste nel promuovere la maturazione dei precursori degli oligodendrociti ancora presenti nel cervello adulto, permettendo così la sostituzione di quelli danneggiati dalla malattia. Sui precursori oligodendrocitari, sono presenti alcuni recettori, che, una volta attivati, hanno proprio la capacità di favorire la maturazione di queste cellule. Due di questi recettori, vicini dal punto di vista evolutivo e strutturale, GPR17 e CXCR4, quando attivati dai propri ligandi, sono in grado di aumentare il numero di oligodendrociti maturi e quindi rappresentano nuovi potenziali bersagli per terapie rimielinizzanti in malattie quali la sclerosi multipla.

Da diverso tempo il gruppo di biochimica e biofisica computazionale coordinato dal dott. **Ivano Eberini della Statale di Milano** si sta dedicando alla modellazione della struttura di GPR17 e, in collaborazione con il gruppo della prof.ssa **Maria Pia Abbraccio** dello stesso ateneo, e della prof.sse **Claudia Martini e Maria Letizia Trincavelli dell'Università degli Studi di Pisa**, a sviluppare nuove molecole in grado di attivare, proprio attraverso GPR17, la produzione di nuova mielina (Eberini et al., 2011). Negli ultimi anni, la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM) finanzia e partecipa attivamente a questa ricerca.

Studi precedenti del gruppo avevano dimostrato che, benché necessario per iniziare il differenziamento oligodendrogliale, ad un certo stadio della maturazione GPR17 deve essere spento, affinché possa iniziare la formazione della guaina mielinica (Daniele et al., Cell Signal 2014; Fumagalli et al., Glia 2015). Inoltre, l'attivazione patologica protratta nel tempo del recettore (e il suo mancato silenziamento), condizione riscontrata in molte malattie neurodegenerative, porta al blocco dei precursori ad uno stadio immaturo. Tuttavia, nulla era noto sui segnali endogeni responsabili della sovra-attivazione di GPR17 in condizioni di danno.

*A promiscuous recognition mechanism between GPR17 and SDF-1: Molecular insights.*

*Parravicini C, Daniele S, Palazzolo L, Trincavelli ML, Martini C, Zaratini P, Primi R, Coppolino G, Gianazza E, Abbraccio MP, Eberini I. Cell Signal. 2016 Mar 10. pii: S0898-6568(16)30055-9. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.03.001. [Epub ahead of print]*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.03.001>

**Ufficio Stampa FISM Onlus:**

Barbara Erba – 347.758.18.58 [barbaraerba@gmail.com](mailto:barbaraerba@gmail.com)

Enrica Marcenaro – 010 2713414 [enrica.marcenaro@aism.it](mailto:enrica.marcenaro@aism.it)

**Responsabile Comunicazione e Ufficio Stampa FISM Onlus:**

Paola Lustro – tel. 010 2713834 [paola.lustro@aism.it](mailto:paola.lustro@aism.it)

**Ufficio Stampa Università degli Studi di Milano:**

Anna Cavagna – Glenda Mereghetti

02.50312983-2025 [ufficiostampa@unimi.it](mailto:ufficiostampa@unimi.it)