

*Individuato meccanismo molecolare che illustra uno specifico collegamento fra cellule staminali neurali e meccanismi di neuroinfiammazione cronica responsabili della progressione della malattia. Un passo avanti verso lo sviluppo di terapie personalizzate con cellule staminali per contrastare le forme progressive di sclerosi multipla (SM). Ricerca finanziata da FISM - Fondazione Italiana Sclerosi Multipla*



Da destra: Stefano Pluchino, Luca Peruzzotti-Jametti e Christian Frezza

Cambridge, 23 febbraio 2018 - Nei modelli animali di sclerosi multipla, il trapianto di cellule staminali neurali (NSCs) riesce a modificare diverse risposte immunitarie e a ridurre l'infiammazione a carico del sistema nervoso centrale.

Oggi uno studio coordinato dal dott. Stefano Pluchino del Wellcome Trust-MRC Stem Cell Institute dell'Università di Cambridge (UK) ha identificato un nuovo meccanismo molecolare che conferma l'azione di terapie con cellule staminali neurali sui meccanismi di neuroinfiammazione cronica in parte responsabili della progressione della malattia. La ricerca, che ha coinvolto un team di ricercatori in parte italiani, è disponibile online sulla prestigiosa rivista *Cell Stem Cell*.

Nelle malattie con infiammazione cronica, fra cui la sclerosi multipla, diverse risposte immunitarie sono alterate. Alcuni di questi meccanismi di infiammazione sono regolati da uno stato di attivazione protratta e persistente di cellule immunitarie che convenzionalmente svolgono funzioni di spazzini tissutali. Nelle forme progressive di sclerosi multipla, queste funzioni pro-infiammatorie sono svolte nel sistema nervoso centrale dai macrofagi provenienti dalla circolazione periferica e dalla microglia.

In corso di infiammazione, i macrofagi e la microglia producono e riutilizzano un prodotto del loro metabolismo cellulare chiamato succinato che è in grado di mantenerle in uno stato di attivazione persistente. Una produzione eccessiva di succinato, come osservato dopo ischemia cerebrale, può contribuire in maniera sostanziale al fenomeno di neuroinfiammazione cronica ed è nociva per il sistema nervoso centrale.

Il dott. Pluchino e i suoi collaboratori hanno sviluppato un approccio inter-disciplinare che ha permesso di caratterizzare i meccanismi di neuroinfiammazione cronica tipica delle forme progressive di sclerosi multipla, e analizzato le basi metaboliche della attivazione protratta e persistente dei macrofagi e della

microglia, sia in vitro che in vivo in modelli animali.

All'interno dello stesso studio, hanno poi cercato di capire se e in che modo le terapie cellulari con NSCs fossero in grado di interferire con i processi metabolici cellulari responsabili della neuroinfiammazione cronica.

I principali risultati di questo studio dimostrano che il metabolita infiammatorio succinato aumenta significativamente nel fluido cerebrospinale - ma non nel sangue periferico - di modelli con SM sperimentale cronica. Il trapianto per via intracerebroventricolare di NSCs adulte oppure ottenute tramite riprogrammazione da cellule della cute ha effetti terapeutici e anti-infiammatori sovrapponibili. A questi effetti anti-infiammatori si associa una riduzione rilevante del numero di macrofagi e microglia nel sistema nervoso centrale, e dei livelli di succinato nel fluido cerebrospinale.

Questo studio dimostra inoltre che le NSCs trapiantate riescono a 'sentire e rispondere' al succinato rilasciato dai macrofagi e dalla microglia tramite il recettore SUCNR1/GPR91. L'attivazione di SUCNR1/GPR91 sulle staminali neurali provoca il rilascio di una molecola ad azione anti-infiammatoria - la prostaglandina E2 - e rende le staminali ulteriormente avide di succinato.

Infine, tramite l'utilizzo di sofisticati tools genetici questo studio dimostra che SUCNR1/GPR91 è uno dei meccanismi principali con cui le terapie con staminali neurali riducono la neuroinfiammazione cronica in parte responsabile della progressione della malattia.

“L'originalità dello studio - spiega il dott. Luca Peruzzotti-Jametti, primo autore del lavoro e Research Training Fellow della Wellcome Trust - sta nell'aver guardato al metabolismo cellulare e ai meccanismi di competizione cellulare tipici del cancro, in un contesto sperimentale caratterizzato da neuroinfiammazione cronica e messo al servizio dei più moderni concetti di medicina rigenerativa. Siamo riusciti a sviluppare questo approccio innovativo anche grazie al supporto di FISM e all'ambiente davvero unico in cui ho svolto il mio dottorato di Ricerca in Neuroscienze Cliniche a Cambridge. Infatti, co-autori di questo lavoro sono leaders mondiali nel metabolismo del cancro (Frezza), biologia dei mitocondri (Murphy), infiammazione e stroke (Hallenbeck) e riprogrammazione cellulare (Edenhofer) senza il supporto dei quali molte delle mie intuizioni non sarebbero state possibili”.

Il dottor Luca Peruzzotti-Jametti continuerà a studiare le basi metaboliche della neuroinfiammazione cronica grazie ad una Borsa di studio FISM recentemente assegnata dal titolo: “Caratterizzazione e manipolazione in vivo del danno associato a succinato in condizioni di neuroinfiammazione”.

“Il nostro lavoro - commenta il Dott. Stefano Pluchino, Reader in Regenerative Neuroimmunology e ricercatore FISM da moltissimi anni - suggerisce un ruolo importante del metabolismo cellulare e del succinato nei processi infiammatori cronici del sistema nervoso centrale e inoltre identifica un meccanismo del tutto nuovo alla base della capacità di neuroprotezione delle terapie con NSCs, sia somatiche che riprogrammate. Non è pertanto irrealistico prospettare una nuova era di terapie molecolari personalizzate, anche a base di cellule staminali, che permettano di modificare in maniera specifica il metabolismo cellulare (sino a modificare i livelli di singoli metaboliti) e il decorso delle malattie infiammatorie croniche, fra cui le forme progressive di SM.

*Questo lavoro è stato finanziato da AISM e la sua Fondazione, insieme a European Research Council*

*(ERC), Medical Research Council (MRC), Congressionally-Directed Medical Research Programs (CDMRP), Evelyn Trust and the Bascule Charitable Trust.*