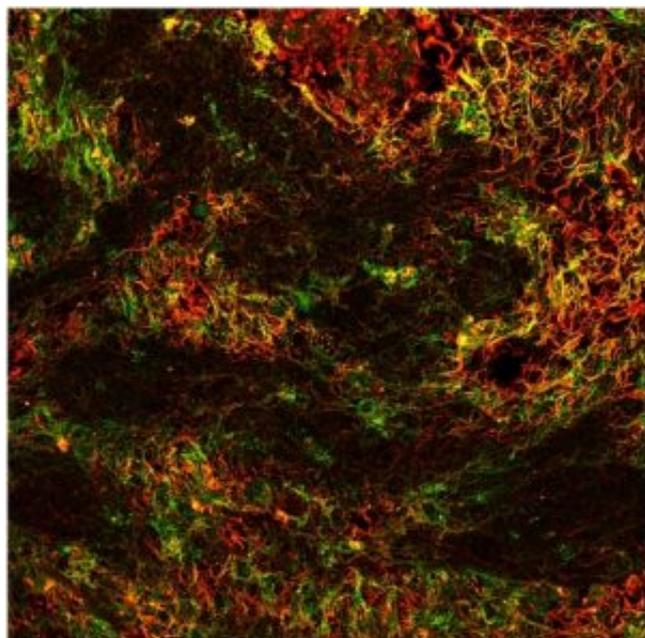


*La scoperta è stata pubblicata oggi sulla prestigiosa rivista PNAS. Prof.ssa Cinthia Farina, responsabile del laboratorio di Immunobiologia dei Disordini Neurologici, IRCCS San Raffaele di Milano: “I risultati della nostra ricerca sottolineano per la prima volta l’importanza dello studio del trasporto del rame nel sistema nervoso centrale dei pazienti affetti da sclerosi multipla”*



*Fig. 1*

Milano, 29 giugno 2021 - Un gruppo di ricercatori dell’IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano coordinati da Cinthia Farina, responsabile del laboratorio di Immunobiologia dei Disordini Neurologici, ha identificato nel malfunzionamento del trasporto del rame un nuovo processo patologico alla base della demielinizzazione a cui sono soggetti i pazienti con sclerosi multipla.

La scoperta, pubblicata oggi sulla prestigiosa rivista *PNAS*, riguarda in particolare il ruolo del recettore TrkB, che risulta espresso in modo anomalo dagli astrociti presenti nelle aree cerebrali colpite dalla malattia. È proprio questo recettore a governare il rilascio del rame nella materia bianca: come altri metalli pesanti - ad esempio il ferro o lo zinco - il rame può risultare tossico e promuovere la morte cellulare se presente in quantità eccessive.

I risultati gettano nuova luce sui meccanismi fisiopatologici alla base della sclerosi multipla e identificano nell'omeostasi del rame - e in particolare nel recettore TrkB, che gioca un ruolo chiave nel mantenerla - nuovi target terapeutici.

### **L'importanza del rame e il ruolo del recettore TrkB**

Il rame è un elemento fondamentale per la normale fisiologia del nostro organismo. Tra le sue funzioni, una delle principali è quella di legare le proteine che sono coinvolte nel metabolismo energetico e quelle ad azione antiossidante. Come accade per altri metalli però, il rame è altamente tossico se presente in quantità eccessiva e per questo va finemente regolato. Ecco perché l'omeostasi del rame richiede uno stretto controllo del suo trasporto, assorbimento, rilascio e stoccaggio all'interno delle cellule del sistema nervoso.

I ricercatori del San Raffaele hanno confermato, prima in vitro poi in vivo su modelli sperimentali di sclerosi multipla, che a essere coinvolti nella regolazione del rame nel sistema nervoso centrale (SNC) sono gli astrociti, e in particolare i recettori TrkB presenti sulla loro superficie. Questi recettori vengono solitamente attivati dalle neurotrofine - proteine ritenute benefiche perché promuovono la neuroprotezione e neurorigenerazione dei tessuti - che risultano però assenti nelle aree del cervello colpite dalla sclerosi multipla.

“Abbiamo dimostrato che i recettori TrkB possono essere attivati, nel contesto patologico della SM, anche in assenza di neurotrofine, perché rispondono ad altri segnali sia infiammatori sia tossici. La loro attivazione disfunzionale media il processo di demielinizzazione e sostiene le funzioni gliali necessarie per la formazione di cicatrici nella sostanza bianca”, specifica Emanuela Colombo, primo autore di questo lavoro.

“In particolare, ci siamo concentrati su una funzione del recettore TrkB particolarmente delicata: regolare il trasporto del rame fuori e dentro le cellule, attraverso l'attivazione di un cosiddetto trasportatore di membrana”.

### **La scoperta del meccanismo patologico e le implicazioni future**

I dati provenienti sia dagli astrociti coltivati in vitro sia dai modelli sperimentali, suggeriscono un chiaro collegamento tra l'eccessiva espressione di TrkB e l'eccessivo rilascio di rame fuori dalle cellule. Il rilascio di rame è stato poi correlato con la perdita di mielina, tipica del processo patologico della sclerosi multipla.

“I risultati della nostra ricerca sottolineano per la prima volta l'importanza dello studio del trasporto del rame nel sistema nervoso centrale dei pazienti affetti da sclerosi multipla. Ripristinare una corretta omeostasi del rame nella materia bianca - in particolare concentrandosi sui recettori TrkB - potrebbe rappresentare, nel prossimo futuro, una nuova strategia terapeutica per questa malattia” conclude Cinthia Farina.

Lo studio è stato possibile grazie ai finanziamenti del Ministero della Salute e della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM).

*Fig. 1 - Un esempio di lesione della sostanza bianca nella Sclerosi Multipla: in verde il trasportatore di membrana del rame, in rosso il recettore TrkB (Credits: Emanuela Colombo e Cinthia Farina)*