



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

I ricercatori dell'Università Statale di Milano hanno approfondito lo studio dei meccanismi alla base del dolore trigeminale nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla: i sintomi iniziano a manifestarsi prima della comparsa dei sintomi motori della patologia. Identificati diversi possibili bersagli cellulari - le cellule della glia e i recettori per le purine - e molecolari all'interno del ganglio trigemino, per lo sviluppo di nuovi farmaci



Milano,

17 luglio 2020 - Accanto alle progressive difficoltà motorie e alla disabilità legate alla patologia, i pazienti affetti da Sclerosi Multipla (SM) sviluppano spesso una serie di altri sintomi che ne peggiorano ulteriormente la qualità di vita. Fra i sintomi 'secondari' più frequenti troviamo il dolore neuropatico trigeminale e attacchi ricorrenti di emicrania, forme di dolore fortemente invalidanti legate ai danni provocati dalla patologia ai nervi del cranio e ad altre aree del cervello, che in alcuni pazienti possono manifestarsi addirittura mesi prima della diagnosi di SM.

Entrambi

i tipi di dolore sono controllati male dagli analgesici in commercio e quindi

circa il 10% dei pazienti affetti da SM deve assumere altri farmaci, come gli antiepilettici, per controllare gli attacchi di dolore con il rischio di andare incontro a molti effetti collaterali.

Nonostante

ciò, sono ancora pochi i dati disponibili in letteratura che permettano di capire quali sono i meccanismi molecolari e cellulari che conducono allo sviluppo di dolore trigeminale nella SM.

Negli

ultimi anni il gruppo di ricerca di Stefania Ceruti dell'Università Statale di Milano, che si occupa da tempo di studiare i meccanismi alla base di varie forme di dolore trigeminale ed emicrania, si è dedicato a capire quali sono i meccanismi alla base dello sviluppo di dolore trigeminale nella SM per poter identificare in futuro nuove strategie terapeutiche per i pazienti.

I

primi risultati del lavoro, ottenuti dai ricercatori del dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari dell'ateneo grazie ad un progetto pilota finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), sono in corso di pubblicazione sulla rivista *Brain, Behaviour and Immunity*.

In

un modello animale di SM recidivante-remittente, la forma più diffusa fra i giovani adulti affetti da SM, è stato dimostrato che i sintomi di dolore trigeminale iniziano a manifestarsi entro un paio di giorni dall'induzione della patologia, ben prima della comparsa dei sintomi motori della SM che compaiono intorno ai giorni 8-11, in analogia con quanto si osserva in alcuni pazienti.

Inoltre,

è stato osservato che il dolore trigeminale peggiora costantemente durante il progredire della malattia, anche durante la fase di remissione dei sintomi

motori; questo suggerisce che esistano meccanismi diversi che controllano in parallelo lo sviluppo del dolore e la progressione della SM.

I dati hanno permesso di identificare due aree del sistema nervoso in cui sono presenti alterazioni cellulari e molecolari che potrebbero essere legate allo sviluppo del dolore trigeminale. Infatti, a partire dall'esordio della SM e fino a 3 settimane dall'induzione della patologia i ricercatori hanno osservato l'attivazione di cellule chiamate astrociti e microglia (collettivamente "cellule della glia"), che circondano i neuroni nel sistema nervoso centrale (tronco encefalico) e il cui ruolo chiave nello sviluppo del dolore e dell'emicrania è ormai noto; ciò avviene in assenza di segni di demielinizzazione, che sono la caratteristica peculiare della malattia, contribuendo a confermare l'esistenza di meccanismi diversi alla base delle diverse manifestazioni della patologia.

L'attivazione delle cellule della glia è accompagnata dall'aumentata espressione di diversi recettori di membrana per molecole di segnalazione chiamate purine che potrebbero quindi rappresentare importanti bersagli per lo sviluppo di nuovi farmaci. In parallelo, il gruppo ha studiato il ganglio e il nervo trigemino, strutture del sistema nervoso periferico fondamentali per lo sviluppo di dolore ed emicrania.

Mentre non sono evidenti alterazioni nel nervo trigemino, il lavoro dimostra per la prima volta attivazione delle cellule gliali residenti nel ganglio trigemino (chiamate cellule gliali satelliti) accompagnata da profonde modificazioni nello stato metabolico del tessuto come evidenziato dalle analisi di metabolomica e lipidomica del tessuto. Ciò potrebbe contribuire all'alterata comunicazione fra neuroni e glia nel sistema nervoso periferico che potrebbe essere responsabile dello sviluppo del dolore trigeminale.

Attraverso questo studio l'équipe dell'Università Statale di Milano ha quindi identificato diversi possibili bersagli cellulari (soprattutto le cellule della glia e i recettori per le purine da loro espressi nel sistema nervoso centrale) e molecolari all'interno del ganglio trigemino, che possono essere modulati da molecole già

disponibili per l'uso in laboratorio.

Gli

esperimenti futuri permetteranno quindi di verificare se alcune di queste molecole possono risultare efficaci per ridurre o eliminare la comparsa di dolore trigeminale negli animali affetti da SM sperimentale con l'obiettivo finale di identificare nuovi farmaci da poter rendere in futuro disponibili per i pazienti affetti da SM.

Titolo dell'articolo: Glial cell activation and altered metabolic profile in the spinal-trigeminal axis in a rat model of multiple sclerosis associated with the development of trigeminal sensitization

Autori: Giulia Magni, Silvia Pedretti, Matteo Audano, Donatella Caruso, Nico Mitro, Stefania Ceruti
Affiliazione: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari - Università degli Studi di Milano