

# Tutta italiana la ricerca su Gpr17, il recettore di membrana che si attiva solo in presenza di danno

# Sulla via della neuroriparazione

## *Promuove pulizia dell'area lesa e recupero attivo*

Milano - CECILIA RANZA

**U**n recettore di membrana, il Gpr17, potrebbe presto confermarci l'interruttore in grado di governare il contenimento in acuto e la riparazione successiva dei danni midollari. Gli studi, tutti e solo italiani, procedono da otto anni in collaborazione tra il dipartimento di Scienze farmacologiche dell'Università di Milano e il Centro neurolesi "Bonino Pulejo" di Messina, diretto da Placido Bramanti. Ne è emerso che Gpr17, recettore ubiquitario, ma con una spiccata presenza nel sistema nervoso centrale, nel cuore e nei reni, si attiva in presenza di un fatto ischemico: «La sua funzione è però duplice» precisa Mariapia Abbracchio, coordinatrice milanese della ricerca. «Non si limita a segnalare il danno, attivando la classica reazione pro-infiammatoria che, richiamando le cosiddette cellule spazzine, ne tampona le conseguenze. Fa anche da successivo promotore della riparazione autologa».

Prima di arrivare al trauma spinale, queste osservazioni sono state raccolte in un modello animale di ictus: «Qui abbiamo visto che, dopo aver completato la fase di ripulitura delle scorie, Gpr17 si

attiva per stimolare la riparazione, risvegliando cellule simil-staminali, sempre presenti nel Snc adulto, ma in fase quiescente».

### Dall'ictus al trauma spinale

Ci si è accorti ben presto però che, quando il danno ischemico indotto era molto grave o esteso, il sistema si sregolava e l'iniziale vantaggio di eliminazione degli elementi danneggiati era soverchiato dall'eccesso di reazione infiammatoria. «Inoltre si è visto che lo stimolo riparativo era generoso, ma non sostenuto nel tempo, quindi non consentiva di raggiungere il risultato pieno». Veniamo all'oggi e agli ultimi dati: quelli sul trauma spinale, pubblicati nel giugno scorso su *Brain*, con la prima firma di Stefania Ceruti, dipartimento di Scienze farmacologiche dell'università di Milano: «Gpr17 è presente sui neuroni e sull'oligodendroglia, ma soprattutto sulle cellule ependimali, che foderano il canale midollare e che non hanno sola funzione di rivestimento. Anzi. Si sono rivelate vere e proprie cellule staminali, in grado di dare origine e nuovi neuroni e a nuova glia».

Il modello di trauma spinale su cui Ceruti e gli altri hanno lavorato è stato messo a punto a Messina, dal gruppo di Salvatore Cuzzocrea: «Gra-

zie a questo modello abbiamo confermato che le cellule danneggiate direttamente dalla lesione si perdono, ma che la propagazione del danno da eccesso di reattività infiammatoria si può limitare, bloccando l'attività di Gpr17. In questo caso abbiamo pre-trattato gli animali con un oligo-antisense, che blocca selettivamente il Gpr17. Ma è ovvio che si punta a una molecola più semplice e altrettanto selettiva».

Ma si sta anche lavorando per verificare se e quanto il blocco del Gpr17 funzioni anche a danno avvenuto, sia per disegnare in futuro eventuali farmaci. Ci stanno lavorando all'Università di Camerino e sembra ci siano già un paio di candidati validi».

### Stimolo alle staminali adulte

Seconda fase: dopo la lesione, le cellule ependimali iniziano a esprimere Gpr17 e a dare marker di staminalità, differenziano e proliferano: «Queste cellule quindi riacquistano la multi e totipotenza, oltre a moltiplicarsi» continua Ceruti. «Ecco il bersaglio successivo: cercare di guidare questo processo verso la crescita del tipo e della quantità giusta di cellule per riparare il danno. Bisogna capire quali sono le molecole che regolano questo self-repair». Ceruti e

Abbracchio guardano anche alla possibilità di intervenire nel danno cronico da infiammazione a livello del Snc, come nel caso della sclerosi multipla e segnalano gli studi, condotti a Torino da Annalisa Buffo, in modelli di Alzheimer: «Anche qui, vicino alle placche tipiche, si vede un chiaro reclutamento di cellule che esprimono Gpr17, anche se meno massiccio di quanto accade nella lesione acuta» precisano.

Ancora: Ceruti tiene a sottolineare come la ricerca condotta in collaborazione tra il San Raffaele di Milano e il Weizmann Institute di Rehovot (vedi *Corriere Medico* 17 settembre, pag. 13) vada nella stessa direzione: «La sottopopolazione di macrofagi in studio viene reclutata dal torrente ematico: limita l'infiammazione nella sede di lesione e stimola l'autoriparazione. A questo punto, sarebbe molto interessante poter verificare se questi macrofagi esprimono il Gpr17».

Infine: il fatto che Gpr17 sia iperespresso nei tessuti ad alta vascolarizzazione fa pensare a un suo possibile ruolo anche nella riparazione del danno ischemico cardiaco. Non a caso si collabora già in questo senso con l'Istituto Monzino.

## I CENTRI DI UNITÀ SPINALE IN ITALIA

<b>PIEMONTE</b> • Unità spinale "Maria Adelaide" - Via Zuretti, 29 - 10100 Torino Tel. 01169331 fax 0116933688 • Unità spinale - C.so Mazzini, 18 - 28100 Novara	<b>FRIULI VENEZIA GIULIA</b> • Unità spinale - P.le S.ta Maria della Misericordia, 11 - 33100 Udine	Fax 0542632805
<b>LOMBARDIA</b> • Unità spinale A.O. Niguarda Pzza Ospedale Maggiore, 3 20162 Milano - segreteria: tel. 0264443945 - ambulat.: tel. 0264443936 - 0264442081 • Unità spinale "E. Morelli" Via Zubiani, 33 - 23039 Sondalo (SO) Tel. 0342808449 - fax 0342808265 • Unità spinale "G. Salvini" Viale Forlanini, 121 20024 Garbagnate Mil.se (MI) • Unità spinale - Ospedale Civile Corso Sempione, 82 20025 Legnano (MI) • Unità spinale - Fondaz. Maugeri - Via per Montescano, 31 27040 Montescano (PV)	<b>VENETO</b> • Unità spinale - Via Ridolfi, 37 36100 Vicenza Tel.0444993604/0444993111 Fax 0444993969 • Unità spinale Osp. "Don Calabria" Via Semprebboni, 5 37024 Negrar (VR) tel. 0456013111 - fax 0457500480 • Unità spinale - A.O. - Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova	<b>TOSCANA</b> • Unità spinale di Firenze Viale Pieraccini, 17 50139 Firenze Tel. 055-4278054/4278146 Fax: 055-427830
<b>LIGURIA</b> • Unità spinale - A. O. Santa Corona Via XXV Aprile, 128 17027 Pietra Ligure (SV) Segret.: tutti i giorni 8,30-13,30 lunedì-giovedì: 8,30 - 17,30 Tel. 0196232470 fax 0196234847	<b>EMILIA ROMAGNA</b> • Montecatone Rehab. Institute Via Montecatone, 37 40026 Imola (BO) Tel. 0542632823	<b>UMBRIA</b> • Unità spinale - S. Andrea delle Fratte - S. Sisto - 06122 Perugia Tel. 075-5782258/5782726 fax 075-5782727
		<b>LAZIO</b> • Unità Spinale - Via San Nemesio, 21 - 00154 Roma Tel. 06-51003815 Fax 06-51003816
		<b>CALABRIA</b> • Unità spinale - Viale Pio X 88100 Catanzaro
		<b>SARDEGNA</b> • Unità Spinale - Lungomare Poetto 09100 Cagliari Tel. 070-6094328/070 6094413 fax 070 6094475

## QUI LA RIABILITAZIONE

<b>LOMBARDIA</b> • Div. Urologia - Via al Donatore di Sangue - 20013 Magenta (MI) • Centro di Riabilit. Area acuta e post-acuta - Via Settembrini, 1 20017 Rho (MI) • Centro di Riabilit. Area emerg. osped. - Via Candiani 20025 - Legnano (Milano) • U. O. Medullolesi - p.o. CTO Via Bignami, 1 - 20126 Milano	osp. - P.le S. M. Misericordia, 15 33100 Udine • Centro di Riabilitaz. Fase acuta e post-acuta - Via Gervasutta, 48 33100 Udine
<b>PIEMONTE</b> • Centro di Riabilit. - Fase Emerg. osp. - Via Zuretti, 29 - TO • Centro di Rieducaz. Funzionale Fase acuta e post-acuta - Strada San Vito - Revigliasco, 460 Colle Maddalena - 10100 TO	<b>LIGURIA</b> • U. Spinale unipol.- Osp. Santa Corona - Via XXV Aprile 38 - 17027 Pietra Ligure (SV) Tel 0196232629
<b>VENETO</b> • U. O. di Neurochir. Spinale Fase emerg. osped. P.le Stefani, 1 - 37126 Verona • Divis. di Riabilitaz. Intensiva Osp. Negrar- Via Semprebboni 37024 Negrar (VR)	<b>LAZIO</b> • Spinal Cord Unit IRCCS Fondaz. S. Lucia - Via Ardeatina 306 00179 Roma-Tel. 0651501604 - Fax 0651501679 - e-mail: g.scivoletto@hsantalucia.it
<b>FRIULI VENEZIA GIULIA</b> • Centro di Riabilitaz. - Fase emerg.	<b>SICILIA</b> • Centro reg. Villa delle Ginestre - A. O. Villa Sofia e CTO Via Castellana 145, Palermo Tel. 091674311 - Fax 0916743113 e-mail: centroregionalemedullolesi@asl6.org • Irccs Centro neurolesi "Bonino-Pulejo" - Via Provinciale Palermo 98100 Messina Tel. 090770850