



Sclerosi Multipla: nuovi bersagli cellulari per il dolore neuropatico trigeminale

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

Ufficio Stampa Università Statale di Milano

Anna Cavagna - Glenda Mereghetti – Chiara Vimercati

tel. 02.5031.2983 – 2025 - 2982

ufficiostampa@unimi.it