

9. Settembre

## **Livelli elevati di proteina traslocatrice nel midollo osseo del cranio sono collegati al dolore cronico nell'uomo**

*Ogni tanto il dolore si deposita sul fondo,  
poi riaffiora per uno stimolo occasionale ma prepotente, poi torna sul fondo.  
Va su e giù ma non si altera né quando viene in superficie né quando scende in profondità.  
È il caso di ripetere che il tempo non è un medico sapiente  
ma un puntiglioso aguzzino che non risana ma infetta.  
(Luigi Pintor)*

*Un dolore autentico, indiscutibile, è capace di rendere talvolta serio e forte, sia pure per poco tempo, anche un uomo fenomenalmente leggero; non solo, ma per un dolore vero, sincero, anche gli imbecilli son diventati qualche volta intelligenti, pure, ben inteso, per qualche tempo.  
(Fëdor Dostoevskij)*

Le meningi sono strutture membranose che avvolgono il sistema nervoso centrale (SNC) e ospitano un ricco repertorio di cellule immunitarie che mediano la sorveglianza immunitaria del SNC.

Le meningi contengono un pool di monociti e neutrofili provenienti non dal sangue, ma dal midollo osseo del cranio e delle vertebre adiacenti. In condizioni patologiche, tra cui lesioni del midollo spinale e neuroinfiammazione, le cellule mieloidi che infiltrano il SNC possono originare dalle zone periferiche del cervello e mostrare profili trascrizionali distinti da quelli delle loro controparti derivate dal sangue.

Pertanto, le zone periferiche del SNC sono popolate da cellule mieloidi provenienti da nicchie di midollo osseo adiacenti, strategicamente posizionate per fornire cellule immunitarie innate in condizioni omeostatiche e patologiche

***Cugurra A et al . Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma. Science. 2021 Jul 23;373(6553):eabf7844.***

Decenni di ricerca hanno caratterizzato le diverse cellule immunitarie che sorvegliano il sistema nervoso centrale (SNC). Più recentemente, la scoperta di canali ossei (i cosiddetti "canali cranici") che collegano le meningi al midollo osseo del cranio e delle vertebre ha rivelato un nuovo livello di complessità nella nostra comprensione delle interazioni neuroimmunitarie.

***Mazzitelli JA et al. Skull bone marrow channels as immune gateways to the central nervous system. Nat Neurosci. 2023 Dec;26(12):2052-2062.***

**Il midollo osseo cranico (SBM) si sta rivelando un centro nevralgico per la segnalazione neuroimmunitaria, ma il suo ruolo nel dolore cronico è ancora sconosciuto.**

**uttavia** le cellule immunitarie innate reclutate nei siti infiammatori hanno una vita breve e originano dal midollo osseo, distribuito in tutte le ossa lunghe e piatte. Sebbene la produzione di leucociti da parte del midollo osseo aumenti dopo un ictus, non è attualmente noto se la sua attività aumenti in modo omogeneo in tutto il sistema ematopoietico.

Queste osservazioni indicano un'interazione locale diretta tra il cervello e il midollo osseo del cranio attraverso le meningi.

**Herisson F et al. Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration. Nat Neurosci. 2018 Sep;21(9):1209-1217.**

I ricercatori del prestigioso **Department of Radiology, Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital**, Harvard Medical School, Boston, MA 02129, USA.



nel report

*Koh Biet al*

**Adult skull bone marrow is an expanding  
and resilient haematopoietic reservoir.**

*Nature. 2024 Dec;636(8041):172-181.*

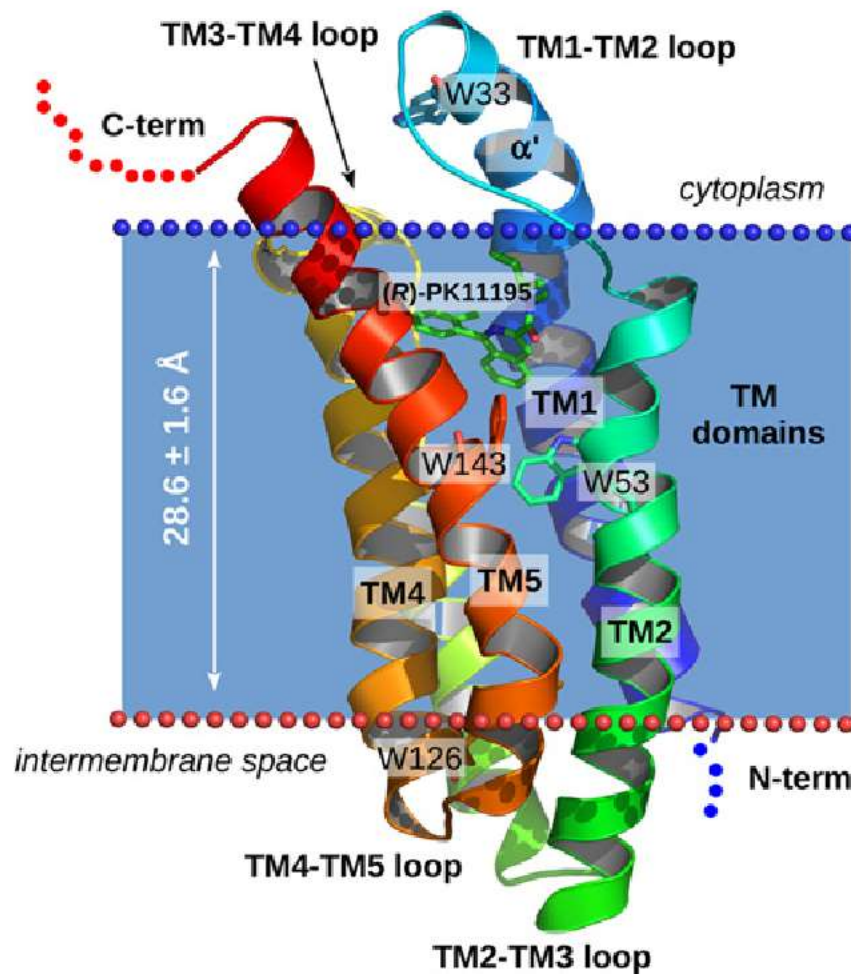
Utilizzando la tomografia a emissione di positroni/risonanza magnetica integrata, hanno dimostrato che i livelli della **proteina traslocatrice da 18 kilodalton (TSPO)**, un potenziale marcatore della densità delle cellule immunitarie, sono elevati:

**nel SBM di individui con dolore cronico  $n = 125$ ;  
lombalgia cronica (cLBP),  $n = 88$ ;  
osteoartrite del ginocchio (KOA),  $n = 37$ ]**

**rispetto a controlli sani ( $n = 22$ ).**

La TSPO

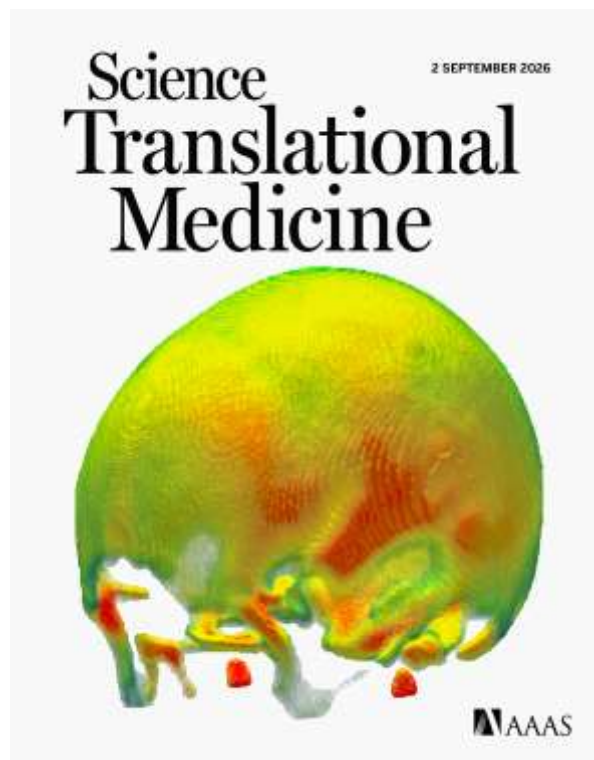
nota come **recettore periferico delle benzodiazepine (PBR)**, è una proteina altamente conservata localizzata principalmente nella membrana mitocondriale esterna delle cellule. Svolge compiti fondamentali nella regolazione delle funzioni cellulari e rappresenta uno dei principali **biomarcatori della neuroinfiammazione**



Questi aumenti erano diffusi, generalmente più pronunciati per la KOA rispetto alla cLBP, associati al dolore e ai sintomi comorbidi del dolore in modelli spaziali parzialmente segregati e supportati da evidenze immunoistochimiche preliminari in campioni di SBM umano provenienti da un donatore con una storia di dolore cronico (rispetto a un donatore sano).

Poiché la TSP1 è altamente espressa nelle cellule mieloidi, questi risultati collegano la disregolazione immunitaria della SBM al dolore cronico e alle relative compromissioni psicologiche e funzionali.

Questi risultati forniscono una solida base razionale per indagare questa struttura precedentemente trascurata, che rimane ampiamente inesplorata nel contesto del dolore.



Una connessione tra cranio e dolore cronico. L'immagine di copertina mostra una mappa del cranio con l'assorbimento medio del radioligando della proteina traslocatrice (TSPO) in una coorte di pazienti con dolore cronico (l'intensità del segnale è codificata a colori dal verde al rosso). Il midollo osseo del cranio è un centro nevralgico per la segnalazione neuroimmunitaria, ma il suo ruolo nel dolore cronico è sconosciuto. Mohammadian *et al.* hanno integrato la tomografia a emissione di positroni e la risonanza magnetica con una pipeline di analisi che ha permesso la quantificazione del segnale TSPO, un marker di neuroinfiammazione, attraverso il midollo osseo del cranio. L'assorbimento del radioligando TSPO è risultato elevato nel midollo osseo del cranio dei pazienti con dolore cronico ed è stato associato alla gravità del dolore e a sintomi comorbidi come ansia e depressione. Questi risultati indicano che l'aumentata attività immunitaria nel midollo osseo del cranio è collegata al dolore cronico e ai sintomi ad esso associati.

### Lettere consigliate

Hadjikhani N, Albrecht DS, Mainero C, Ichijo E, Ward N, Granziera C, Zürcher NR, Akeju O, Bonnier G, Price J, Hooker JM, Napadow V, Nahrendorf M, Loggia ML, Moskowitz MA. **Extra-Axial Inflammatory Signal in Parameninges in Migraine with Visual Aura.** *Ann Neurol.* 2020 Jun;87(6):939-949. doi: 10.1002/ana.25731. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32239542; PMCID: PMC7313427.

Kolabas ZI, Kuemmerle LB, Pernecky R, Förster B, Ulukaya S, Ali M, Kapoor S, Bartos LM, Büttner M, Caliskan OS, Rong Z, Mai H, Höher L, Jeridi D, Molbay M, Khalin I, Deligiannis IK, Negwer M, Roberts K, Simats A, Carofiglio O, Todorov MI, Horvath I, Ozturk F, Hummel S, Biechele G, Zatcepin A, Unterrainer M, Gnörich J, Roodselaar J, Shrouder J, Khosravani P, Tast B, Richter L, Díaz-Marugán L, Kaltenecker D, Lux L, Chen Y, Zhao S, Rauchmann BS, Sterr M, Kunze I, Stanic K, Kan VWY, Besson-Girard S, Katzdobler S, Palleis C, Schädler J, Paetzold JC, Liebscher S, Hauser AE, Gokce O, Lickert H, Steinke H, Benakis C, Braun C, Martinez-Jimenez CP, Buerger K, Albert NL, Höglinger G, Levin J, Haass C, Kopczak A, Dichgans M, Havla J, Kümpfel T, Kerschensteiner M, Schifferer M, Simons M, Liesz A, Krahmer N, Bayraktar OA, Franzmeier N, Plesnila N, Erener S, Puelles VG, Delbridge C, Bhatia HS, Hellal F, Elsner M, Bechmann I, Ondruschka B, Brendel M, Theis FJ, Erturk A. **Distinct molecular profiles of skull bone marrow in health and neurological disorders.**

**Cell. 2023 Aug 17;186(17):3706-3725.e29.** doi: 10.1016/j.cell.2023.07.009. Epub 2023 Aug 9. PMID: 37562402; PMCID: PMC10443631.

Liu L, Zhang X, Chai Y, Zhang J, Deng Q, Chen X. **Skull bone marrow and skull meninges channels: redefining the landscape of central nervous system immune surveillance.** Cell Death Dis. 2025 Jan 29;16(1):53. doi: 10.1038/s41419-025-07336-2. PMID: 39875352; PMCID: PMC11775313.

Zhou R, Ji B, Kong Y, Qin L, Ren W, Guan Y, Ni R. **PET Imaging of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease.** Front Immunol. 2021 Sep 16;12:739130. doi: 10.3389/fimmu.2021.739130. PMID: 34603323; PMCID: PMC8481830.

Koh BI, Mohanakrishnan V, Jeong HW, Park H, Kruse K, Choi YJ, Nieminen-Kelhä M, Kumar R, Pereira RS, Adams S, Lee HJ, Bixel MG, Vajkoczy P, Krause DS, Adams RH. **Adult skull bone marrow is an expanding and resilient haematopoietic reservoir.** Nature. 2024 Dec;636(8041):172-181. doi: 10.1038/s41586-024-08163-9. Epub 2024 Nov 13. PMID: 39537918; PMCID: PMC11618084.

Loggia ML. "Neuroinflammation": does it have a role in chronic pain? **Evidence from human imaging.** Pain. 2024 Nov 1;165(11S):S58-S67. doi: 10.1097/j.pain.0000000000003342. PMID: 39560416; PMCID: PMC11729497.