

10. settembre

La glia attraverso una rete di tunnel depuratori assicura l'integrità neuronale

*Adoro i tunnel; sono il simbolo della speranza:
prima o poi tutto sarà di nuovo luminoso. Sempre che non sia notte.*

Pascal Mercier

La microglia è parte integrante del sistema immunitario innato del cervello e svolge un ruolo cruciale nel suo **rimodellamento strutturale** e nella sua funzione. Mantiene la salute e l'integrità neuronale attraverso meccanismi quali il ridimensionamento e la potatura sinaptica, nonché rilasciando fattori neurotrofici.

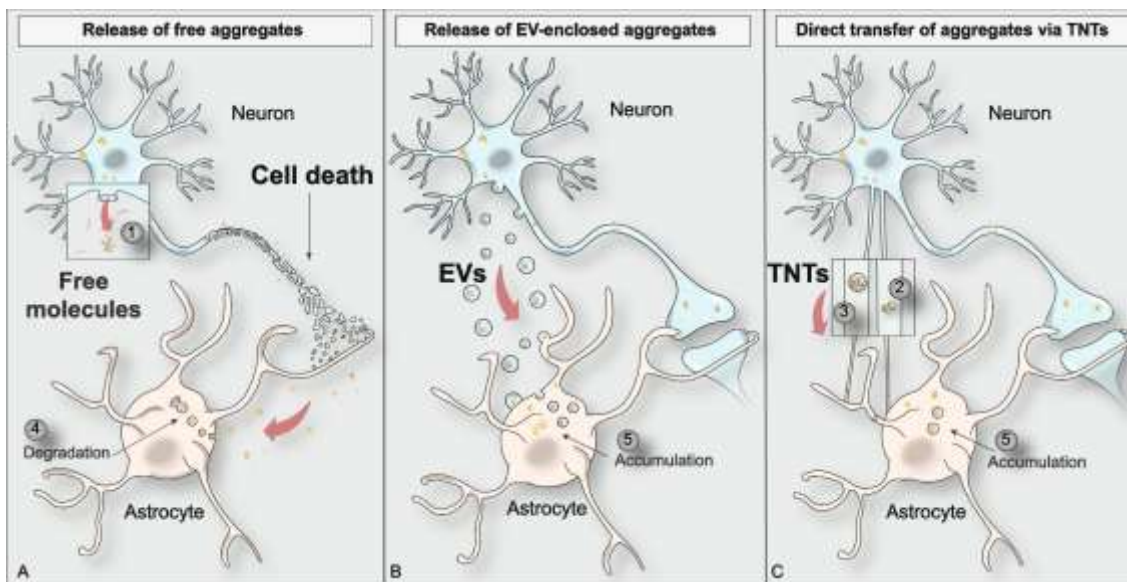
Colonna M et al. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. Annu Rev Immunol. 2017 Apr 26;35:441-468.

L'**equilibrio omeostatico** delle cellule microgliali viene interrotto quando i recettori di riconoscimento dei pattern vengono attivati da aggregati proteici patologici, come **α -sin o tau**, nelle malattie neurodegenerative.

Sengupta U et al. Tau, and α -Synuclein aggregates in the pathogenesis, prognosis, and therapeutics for neurodegenerative diseases. Prog Neurobiol. 2022 Jul;214:102270.

Questi stimoli immunitari sterili possono guidare la progressione della malattia rilasciando una moltitudine di fattori immunitari, tra cui **citochine, fattori del complemento e chemiochine**, che sopprimono la plasticità sinaptica e interrompono l'integrità dendritica e assonale.

Medana I et al. Transection of major histocompatibility complex class I-induced neurites by cytotoxic T lymphocytes. Am J Pathol. 2001 Sep;159(3):809-15.



Modalità di trasmissione delle proteine amiloidogeniche dai neuroni agli astrociti. La figura mostra diverse modalità con cui α -Syn e Tau possono essere trasferite dai neuroni agli astrociti. Nello specifico: le proteine amiloidi vengono rilasciate come molecole libere dai neuroni in seguito a degenerazione e rottura della membrana (1) (**A**). In alternativa, le proteine amiloidi possono essere trasferite all'interno di vescicole extracellulari (EV) (**B**) o tramite nanotubi a effetto tunnel (TNT), sia come aggregati liberi (2) sia all'interno di vescicole derivate dai lisosomi (3) (**C**). Le proteine internalizzate possono essere parzialmente degradate attraverso la via endolisosomiale (4) o accumularsi all'interno degli astrociti (5)

La microglia svolge un ruolo cruciale nell'eliminazione degli **aggregati proteici patologici** cruciali per la progressione delle malattie neurodegenerative, poiché mostra la più alta capacità tra tutte le cellule cerebrali di eliminare le proteine extracellulari. Tuttavia, gli eventi infiammatori possono compromettere significativamente il meccanismo di eliminazione delle proteine microgliali, il che può portare all'accumulo di **aggregati proteici nel cervello**.

Yamamoto M et al. T Cytokine-mediated inhibition of fibrillar amyloid-beta peptide degradation by human mononuclear phagocytes. J Immunol. 2008 Sep 15;181(6):3877-86.

Si ritiene tradizionalmente che la microglia incontri aggregati proteici intraneuronali patologici solo dopo il loro rilascio dovuto alla morte delle cellule neuronali.

Lee HJ et al. Intravesicular localization and exocytosis of alpha-synuclein and its aggregates. J Neurosci. 2005 Jun 22;25(25):6016-24.



team di Michael Heneka ha dimostrato

che la microglia forma TNT, estensioni cellulari che collegano cellule distanti, tra cui la microglia vicina, facilitando il trasferimento di aggregati proteici citotossici dalle cellule colpite a quelle non colpite e promuovendo la degradazione proteica.

Scheiblich H et al. Microglia jointly degrade fibrillar alpha-synuclein cargo by distribution through tunneling nanotubes. Cell. 2021 Sep 30;184(20):5089-5106.e21

Inoltre, abbiamo osservato che la microglia naive dona mitocondri sani per salvare le cellule gravate dall'infiammazione, migliorando così la sopravvivenza cellulare complessiva all'interno della popolazione microgliale. Questi risultati sollevano la questione se la microglia svolga un ruolo nel preservare l'integrità neuronale rimuovendo aggregati patogeni dai neuroni colpiti tramite la formazione di TNT. Studi recenti hanno esplorato lo scambio di carico, tra cui α -sin e mitocondri, tra linee cellulari simili a neuroni e microglia.

Chakraborty R et al. Tunnelling nanotubes between neuronal and microglial cells allow bi-directional transfer of α -Synuclein and mitochondria. Cell Death Dis. 2023 May 18;14(5):329.

Mentre questi esperimenti hanno dimostrato il trasferimento di α -sin e mitocondri tra cellule, non hanno chiarito le conseguenze funzionali di questo scambio per la salute cellulare. Di conseguenza, il nostro obiettivo è di ottenere una comprensione più approfondita del potenziale impatto di questo scambio sulle funzioni cellulari e sulla salute cellulare complessiva.

Recentemente nel report

Scheiblich H et al

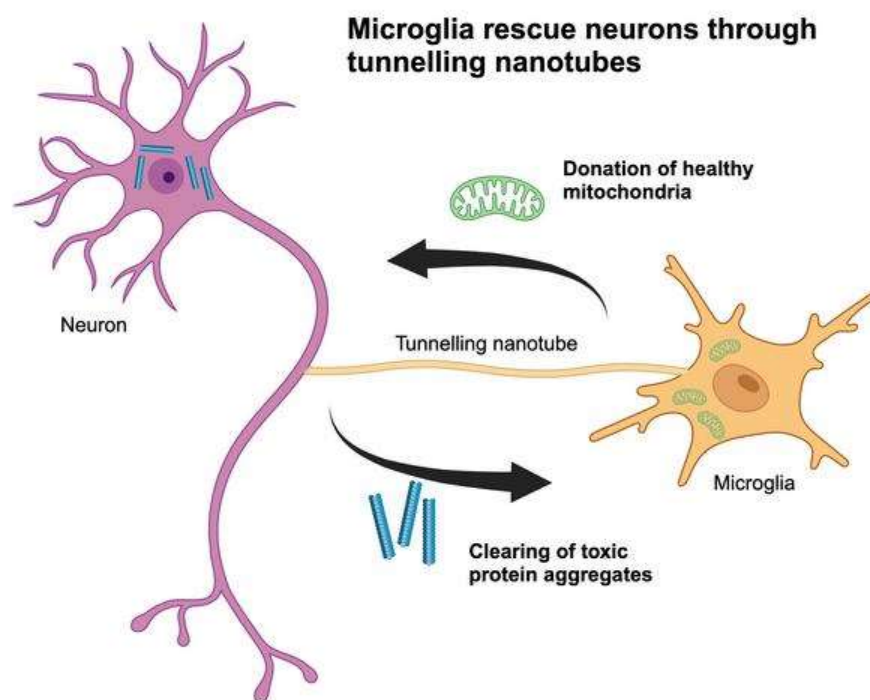
Microglia rescue neurons from aggregate-induced neuronal dysfunction and death through tunnelling nanotubes.

Neuron. 2024 Jul 23:S0896-6273(24)00491-4

Ha confermato che la microglia stabilisce connessioni con i neuroni utilizzando nanotubi tunnel (TNT) sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Questi TNT facilitano il rapido scambio di organelli, vescicole e proteine. Nelle malattie neurodegenerative come il Parkinson e l'Alzheimer, aggregati tossici di alfa-sinucleina (α -syn) e tau si accumulano all'interno dei neuroni.

In particolare la microglia utilizza i TNT per estrarre i neuroni da questi aggregati, ripristinando la salute neuronale. Inoltre, la microglia condivide i suoi mitocondri sani con i neuroni gravati, riducendo lo stress ossidativo e normalizzando l'espressione genica.

L'interruzione della funzione mitocondriale con antimicina A prima della formazione di TNT elimina questa neuroprotezione. Inoltre, la co-coltura di neuroni con microglia e la promozione della formazione di TNT salvano l'attività neuronale soppressa causata da aggregati di α -syn o tau.



In particolare, la co-coltura di neuroni gravati con la microglia ha rivelato il trasferimento di mitocondri intatti e funzionali dalla microglia ai neuroni, riducendo significativamente lo stress ossidativo e migliorando la salute neuronale senza danneggiare la microglia stessa.

Tuttavia, questo meccanismo protettivo è stato compromesso nella microglia portatrice di mutazioni modificatrici della malattia nella leucina-rich repeat kinase 2 (LRRK2) o nel recettore di attivazione espresso sulle cellule mieloidi 2 (TREM2).

Questi risultati sfidano la visione convenzionale della microglia principalmente come contributore alla neuroinfiammazione, suggerendo invece un ruolo fondamentale nella protezione e nel ripristino della funzione neuronale in mezzo all'aggregazione proteica patologica.

In sintesi

α -sin e tau innescano la formazione di nanotubi tunnel tra microglia e neurone

I nanotubi a tunnel facilitano la ricollocazione di α -sin e tau nella microglia

La microglia dona mitocondri sani ai neuroni carichi di α -sin e tau

Lo scambio di mitocondri salva i neuroni dallo stress ossidativo e dalla disfunzione



Cellule gliali e tunnel drenanti