

13. ottobre

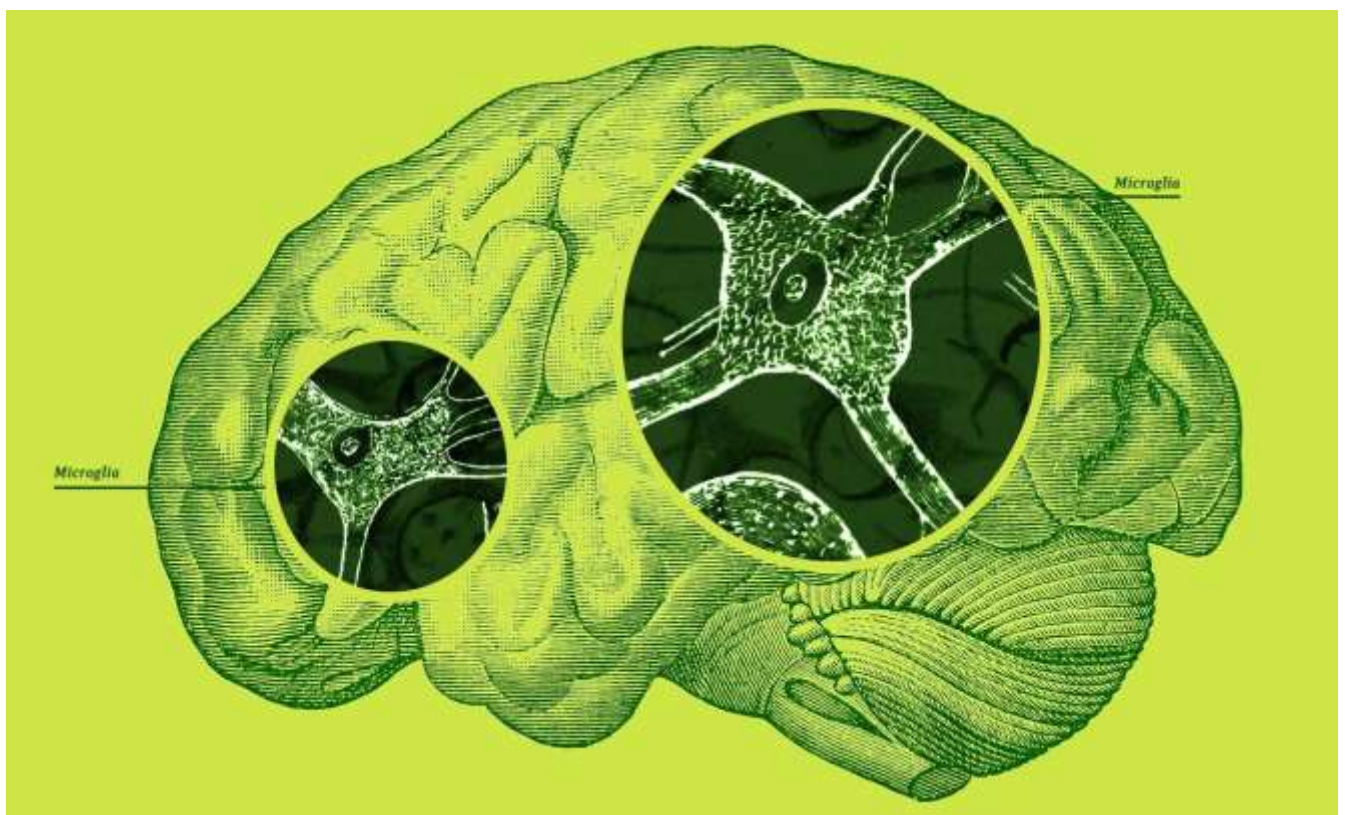
La microglia secondo le opinioni di Paolo e Linda

*Se tutti avessimo opinioni chiare,
non esisterebbe conversazione.*

Benjamin Disraeli

Le cellule che proteggono il cervello dalle infezioni potrebbero essere alla base di alcune malattie croniche. Le microglia sono le cellule immunitarie residenti nel cervello. Il loro compito è pattugliare i vasi sanguigni del cervello alla ricerca di patogeni invasori da fagocitare.

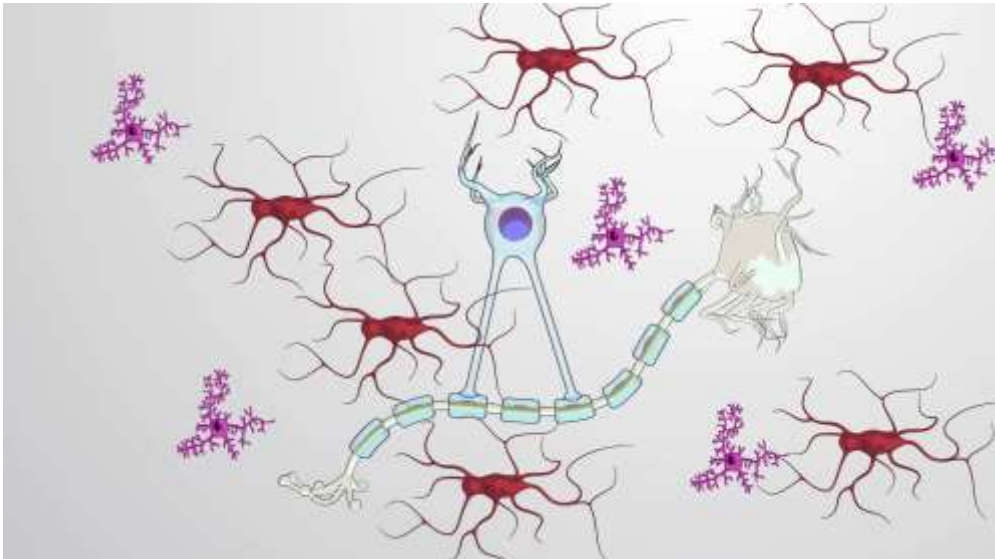
Ma cosa succede quando diventano ribelli?



Storicamente sono stati trascurati, visti come semplici soldati di fanteria del sistema immunitario. Eppure, sempre più scienziati credono che la microglia possa avere un ruolo più direttivo, controllando fenomeni che vanno dalla dipendenza al dolore.

Alcuni credono che possano persino svolgere un ruolo chiave in condizioni come il morbo di Alzheimer, la depressione, l'ansia, il ***Covid lungo e l'encefalomielite mialgica (ME), nota anche come sindrome da stanchezza cronica.***

Ci sono due tipi di cellule che compongono il cervello. I neuroni, noti anche come cellule nervose, sono i messaggeri del cervello, che inviano informazioni in tutto il corpo tramite impulsi elettrici. L'altro tipo, la glia, costituisce il resto.



La microglia è il membro più piccolo della famiglia della glia e rappresenta circa il 10% di tutte le cellule cerebrali. Le piccole cellule hanno un "corpo" centrale di forma ovale da cui emergono sottili braccia simili a viticci.



"Hanno molti rami che muovono continuamente per esaminare l'ambiente circostante", afferma Paolo d'Errico, neuroscienziato presso l'Università di Friburgo, in Germania. "In condizioni normali, estendono e ritraggono questi processi per percepire cosa accade intorno a loro".

Quando funzionano bene, le microglia sono essenziali per una sana funzionalità cerebrale. Durante i nostri primi anni, controllano il modo in cui il nostro cervello si sviluppa, potando le connessioni sinaptiche non necessarie tra i neuroni. Influenzano quali cellule si trasformano in neuroni e riparano e mantengono la mielina, uno strato protettivo di isolamento che racchiude i neuroni, senza il quale la trasmissione degli impulsi elettrici sarebbe impossibile.

Il loro ruolo non finisce qui. Per tutta la vita, la microglia protegge il nostro cervello dalle infezioni, cercando e distruggendo batteri e virus. Ripuliscono i detriti che si accumulano tra le cellule nervose e sradicano e distruggono proteine deformi tossiche come le **placche amiloidi**, gli ammassi di proteine che si pensa svolgano un ruolo nella progressione del morbo di Alzheimer. Tuttavia, in certe circostanze, possono anche scatenare una rivolta.



*"La microglia ha due lati: uno buono e uno cattivo", afferma **Linda Watkins**, neuroscienziata presso l'Università del Colorado a Boulder.*

Esaminano i problemi, cercando attività neurali insolite e danni . Sono all'erta per qualsiasi tipo di problema nel cervello, ma quando si eccitano troppo, si trasformano da buoni vigili in cattivi patologici".

Cosa li fa diventare ribelli? Quando la microglia percepisce che c'è qualcosa che non va nel cervello, come un'infezione o una grande presenza di placche amiloidi , passa a uno stato super-reattivo .

"Diventano molto più grandi, quasi come grandi palloncini, e ritirano le loro appendici e cominciano a muoversi, infliggendo danni come piccoli Pac-Man", afferma Watkins.

La microglia attivata rilascia anche sostanze note come citochine infiammatorie , che fungono da faro, richiamando all'azione altre cellule immunitarie e la microglia. Tale risposta è necessaria per aiutare il corpo a combattere invasori e minacce. Di solito, dopo un certo periodo di tempo, la microglia torna al suo stato *"buono"*.

Tuttavia, a quanto pare a volte la microglia può rimanere in questo stato di supereccitazione molto tempo dopo che l'agente infettivo è scomparso. Si pensa ora che questa microglia fuori controllo sia alla base di una varietà di malattie e condizioni moderne.

Prendiamo la dipendenza. Questa condizione è stata storicamente considerata un disturbo del sistema neurotrasmettitore della dopamina, con squilibri della dopamina che sono da biasimare per il comportamento sempre più incentrato sulla droga dei malati.

Ma **Watkins** ha una teoria diversa.

In un recente articolo accademico, Watkins e scienziati della **Seres Academia scientiarum** sostengono che quando una persona assume un farmaco, la sua microglia vede la sostanza come un "invasore" estraneo.

"Quello che abbiamo scoperto attraverso la nostra ricerca e che diversi oppiacei attivano le cellule microgliali e lo fanno almeno in parte attraverso il cosiddetto "recettore toll-similis" (TLR)", afferma Watkins.

"I recettori Toll-like sono recettori molto antichi progettati per riconoscere oggetti estranei. Dovrebbero essere lì per rilevare funghi, batteri e virus. Sono i recettori 'non io, non va bene, non va bene'."

Quando la microglia rileva droghe come oppiacei, cocaina o metanfetamina, rilascia citochine, che fanno sì che i neuroni attivi al momento dell'assunzione diventino più eccitabili. Fondamentalmente, questo porta alla formazione di nuove e più forti connessioni tra i neuroni e al rilascio di più dopamina, rafforzando il desiderio e la brama di droghe. La microglia modifica l'architettura stessa dei neuroni del cervello, portando ad abitudini di assunzione di droghe che possono durare tutta la vita.

Le prove a sostegno di questa teoria sono convincenti. Per prima cosa, i tossicodipendenti hanno aumentato l'infiammazione e le citochine infiammatorie nel cervello. Ridurre l'infiammazione negli animali riduce anche il comportamento di ricerca di droghe. Il team di Watkin ha anche dimostrato che è

possibile impedire ai topi di cercare continuamente droghe come la cocaina bloccando il recettore TLR e prevenendo l'attivazione della microglia.

La microglia potrebbe svolgere un ruolo importante anche nel dolore cronico, definito come dolore che dura più di 12 settimane. Il laboratorio di Watkins ha dimostrato che dopo una lesione, la microglia nel midollo spinale si attiva, rilasciando citochine infiammatorie che sensibilizzano i neuroni del dolore.

"Se si blocca l'attivazione della microglia o dei suoi prodotti pro-infiammatori, si blocca anche il dolore", afferma Watkins.

Secondo Watkins, la microglia potrebbe persino spiegare un altro fenomeno; perché le persone anziane sperimentano un forte declino delle loro capacità cognitive dopo un intervento chirurgico o un'infezione. L'intervento chirurgico o l'infezione servono come primo colpo che "innesca" la microglia, rendendola più incline ad adottare il suo status di cattivo. Dopo l'intervento chirurgico, ai pazienti vengono spesso somministrati oppioidi come antidolorifici, che purtroppo attivano di nuovo la microglia, causando una tempesta di infiammazione che alla fine causa la distruzione dei neuroni.

Questo campo di ricerca è ancora agli inizi, quindi queste prime scoperte devono essere prese con cautela, ma alcuni studi hanno dimostrato che è possibile prevenire il declino della memoria post-operatorio nei topi bloccando la microglia.

"Se mi avvicino a te e, senza alcun preavviso, ti do uno schiaffo in faccia, la faccio franca la prima volta. Ma tu non me la fai franca la seconda volta perché sei preparato, sei pronto, sei in guardia", dice Watkins.

"Le cellule gliali sono uguali. Con l'invecchiamento, le cellule gliali diventano sempre più preparate e pronte a rispondere in modo eccessivo con il passare degli anni. E così ora che sono in questo stato ottimale, una seconda sfida come l'intervento chirurgico le fa esplodere in azione molto più forti di prima. Poi arrivano gli oppioidi, che sono un terzo colpo."

Questo "innesco" della microglia potrebbe persino essere alla base della malattia di Alzheimer (AD). Il principale fattore di rischio per l'AD è l'età e se la microglia diventa più pronta a rispondere man mano che invecchiamo, potrebbe essere un fattore. Allo stesso tempo, uno dei principali tratti distintivi dell'AD è l'accumulo di grumi di proteina amiloide nel cervello. Questo processo inizia decenni prima che i sintomi di confusione e perdita di memoria diventino rilevabili. Uno dei compiti della microglia è quello di dare la caccia e rimuovere queste placche, quindi è possibile che nel tempo, l'attivazione ripetuta faccia sì che la microglia passi permanentemente in modalità canaglia.

"L'accumulo di amiloide nel cervello induce la microglia a diventare più reattiva", afferma D'Errico.

"Cominciano a rilasciare tutti questi segnali infiammatori, ma il punto è che poiché queste placche amiloidi continuano a essere prodotte, c'è una costante infiammazione cronica che non si ferma mai. Questo è davvero tossico per i neuroni."

La microglia attivata cronicamente può fagocitare e uccidere direttamente i neuroni, rilasciare specie reattive tossiche che li danneggiano o iniziare a "potaturare eccessivamente" le sinapsi, distruggendo la connessione tra le cellule nervose. Tutti questi processi potrebbero infine portare alla confusione, alla perdita di memoria e alla perdita delle funzioni cognitive che caratterizzano la malattia.

in uno studio del 2021 , *d'Errico ha addirittura scoperto che la microglia può contribuire alla diffusione del morbo di Alzheimer trasportando le placche amiloidi tossiche nel cervello.*

"Nelle fasi iniziali dell'Alzheimer ci sono regioni specifiche del cervello in cui sembrano accumularsi placche, come la corteccia, l'ippocampo e il bulbo olfattivo", afferma d'Errico.

"Nelle fasi avanzate della malattia ci sono molte più regioni colpite. Abbiamo scoperto che la microglia è in grado di internalizzare la proteina amiloide e poi spostarsi in un'altra regione prima di rilasciarla di nuovo."

Alcuni dei sintomi dell'Alzheimer, come la smemoratezza e la perdita delle funzioni cognitive, sono simili a quelli del **Covid lungo**, ed è possibile che anche la microglia vagante possa essere alla base della "nebbia cerebrale". Ad esempio, uno dei principali fattori che causano la trasformazione della microglia in una vagante è la presenza di un'infezione virale.



"La microglia attivata in modo anomalo può dare inizio a una potatura delle sinapsi nel cervello, e questo può portare a declino cognitivo, perdita di memoria e tutti quei sintomi correlati alla sindrome della nebbia cerebrale", afferma **Claudio Alberto Serfaty**, neurobiologo presso l'Università Federale Fluminense di Rio de Janeiro, in Brasile, che ha riassunto le prove a sostegno di questa teoria in un recente articoli attualmente in revisione

Ad esempio, sono attualmente in corso sperimentazioni cliniche per nuovi farmaci per l'Alzheimer che mirano a potenziare la capacità della microglia di distruggere l'amiloide. Tuttavia, come per tutti i farmaci per l'Alzheimer, tale strategia funzionerebbe meglio nelle fasi iniziali della malattia, prima che si verifichi una significativa morte neurale.

Per la dipendenza, un'idea è quella di sostituire la microglia errante che è andata male con la microglia "normale" presente nel cervello dei non tossicodipendenti. Questo concetto, noto sostituzione della microglia, prevede l'innesto della microglia nelle regioni specifiche del cervello tramite trapianto di midollo osseo.

Tuttavia, un simile approccio si rivelerebbe difficile. Dopo tutto, la microglia attiva è necessaria per combattere le infezioni; in effetti, è vitale per la funzione cerebrale.

"In teoria, sì, potrebbe funzionare, ma tieni presente che non vuoi distruggere la microglia in tutto il cervello, dovrebbe essere localizzata", afferma **Watkins**. *"La microiniezione di microglia in aree specifiche del cervello sarebbe molto invasiva. Quindi, penso che dobbiamo cercare qualcosa di sicuro per quel tipo di trattamento".*

To be continued...