

28. Settembre

Un fattore trascrizionale regola l'omeostasi vascolare cerebrale

*L'omeostasi è la saggezza del corpo,
il modo in cui la biologia sussurra che
ogni tempesta esterna può essere superata
trovando il proprio centro.
La vita è una costante oscillazione
tra il caos esterno
e il disperato tentativo del corpo
di rimanere fedele a se stesso.*

I macrofagi associati alla membrana cellulare (BAM) che esprimono il recettore scavenger CD163 sono localizzati negli spazi perivascolari e contribuiscono a regolare il flusso del liquido cerebrospinale (CSF) e il flusso sanguigno cerebrale (CBF).

Brioschi S et al. Brain perivascular macrophages regulate endothelial cell function via a cMAF-dependent transcriptional program in mouse and human. Cell. 2026 Aug 14:S0092-8674(26)00875-5.

I ricercatori del **Department of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine in Saint Louis,**



nel report

Brioschi S et al.

Brain perivascular macrophages regulate endothelial cell function via a cMAF-dependent transcriptional program in mouse and human.

Cell. 2026 Aug 14:S0092-8674(26)00875-5.

hanno scoperto che il **fattore di trascrizione cMAF** è fondamentale per la specificazione e il mantenimento dei **BAM CD163 +**.

Questo studio identifica il **cMAF** come un fattore di trascrizione chiave che orchestra la comunicazione molecolare tra i macrofagi perivascolari cerebrali e le arterie, sostenendo così la funzione cerebrovascolare in condizioni di salute e di malattia.

I macrofagi cerebrali sono implicati nel mantenimento dell'omeostasi del SNC e nella difesa immunitaria. La microglia all'interno del parenchima del SNC supporta lo sviluppo cerebrale, promuove il consolidamento dei circuiti neuronali ed elimina le cellule apoptotiche

Lawrence AR et al. Microglia maintain structural integrity during fetal brain morphogenesis. Cell. 2024 Feb 15;187(4):962-980.e19.

Le regioni di confine del cervello ospitano un repertorio diversificato di macrofagi denominati macrofagi associati al confine (BAM) o macrofagi associati al SNC (CAM)

I BAM regolano le comunicazioni neurovascolari, orchestrano le risposte immunitarie del SNC e la riparazione dei tessuti durante la neuroinfiammazione sono stati implicati nel danno vascolare durante l'ipertensione β -amiloidosi e l'immunoterapia anti-A β .

Taylor X et al. Amyloid- β (A β) immunotherapy induced microhemorrhages are associated with activated perivascular macrophages and peripheral monocyte recruitment in Alzheimer's disease mice. Mol Neurodegener. 2023 Aug 30;18(1):59.

I BAM comprendono almeno due sottotipi trascrizionalmente distinti, definiti dall'espressione di MHCII o CD163 costantemente riportati in numerosi studi vista dello sviluppo, i BAM MHCII⁺ derivano in gran parte dall'emopoiesi definitiva, mentre i **BAM CD163⁺**, come la microglia, originano principalmente dall'emopoiesi del sacco vitellino

Dal punto di vista spaziale, le popolazioni MHCII⁺ e CD163⁺ occupano nicchie distinte: i BAM MHCII arricchiscono la dura madre e il plesso coroideo, mentre i **BAM CD163⁺** predominano nelle leptomeningi e negli spazi perivascolari

Masuda T et al. LSpecification of CNS macrophage subsets occurs postnatally in defined niches. Nature. 2022 Apr;604(7907):740-748

Studi di deplezione BAM hanno dimostrato che il profilo **BAM CD163⁺** è fortemente influenzato dalla loro ontogenesi embrionale, poiché i macrofagi derivati dal midollo osseo non sono in grado di riprodurre completamente questo fenotipo. A differenza della microglia, tuttavia, i programmi trascrizionali ed epigenetici che determinano le identità BAM specifiche della nicchia rimangono poco compresi.

È necessaria una profilazione trascrittomico ed epigenetica completa dei BAM per scoprirne le basi molecolari in condizioni di salute e malattia

Brioschi S et al. Drivers and shapers of macrophages specification in the developing brain. Curr Opin Immunol. 2025 Jun;94:102558.

Utilizzando l'epigenomica e la trascrittomico a singola cellula, in combinazione con analisi del legame dei fattori di trascrizione, abbiamo identificato cMAF (codificato da *Maf*) come il principale regolatore del fenotipo dei macrofagi CD163⁺.

La delezione condizionale di cMAF nei macrofagi cerebrali ha indotto una notevole conversione fenotipica delle cellule CD163⁺ in cellule simili a MHCII⁺, associata a un'alterazione della circolazione dei fluidi all'interno del SNC, con conseguente riduzione del flusso del liquido cerebrospinale (CSF) e compromissione delle risposte emodinamiche cerebrali all'ipercapnia.

Dal punto di vista meccanicistico, abbiamo scoperto che la perturbazione del fenotipo CD163⁺ influenzava l'espressione genica e la vasodilatazione nelle arterie cerebrali. I macrofagi associati al cervello (BAM) CD163⁺ orchestravano la comunicazione con le cellule vascolari tramite molecole angiogeniche, tra cui il fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF1).

Coerentemente, la delezione condizionale di IGF1 nei macrofagi cerebrali riproduceva i difetti vascolari osservati nei topi knockout per cMAF.

Inoltre, il cMAF è emerso come il fattore di trascrizione centrale nei **BAM CD163⁺ umani**, rivelando un programma trascrizionale conservato.

I **BAM CD163⁺** nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer (AD) hanno mostrato un'attività cMAF aumentata e una segnalazione IGF1-IGF1R con le arterie cerebrali. Questa induzione, tuttavia, non è stata osservata nei pazienti portatori dell'allele *APOE4*, il principale fattore di rischio per l'AD.

E' stato anche identificato e caratterizzato un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) protettivo contro l'AD all'interno del locus *MAF* associato a un'elevata espressione di *MAF* e *IGF1* nei **BAM CD163⁺**.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che il **programma cMAF nei BAM CD163⁺** svolge un ruolo protettivo nella neurodegenerazione e potrebbe rappresentare un bersaglio promettente per l'intervento terapeutico.

La delezione di *Maf* (che codifica per cMAF) nei **BAM CD163⁺** ha eliminato questa popolazione di macrofagi nei topi e ha compromesso il flusso del CSF e il CBF in risposta ad alti livelli di CO₂, una condizione chiamata ipercapnia che induce iperemia cerebrale.

Analisi bioinformatiche hanno identificato un arricchimento della via di segnalazione IGF1 a livello di mRNA nei **BAM CD163⁺**, e la delezione di *Igf1* nei **BAM CD163⁺** ha riprodotto i deficit di flusso del CBF e del CSF osservati con la delezione di *Maf* in queste cellule.

Gli autori hanno proposto che i **BAM CD163⁺** comunichino con le cellule endoteliali attraverso il rilascio di IGF1, poiché la fosforilazione del recettore IGF1 risultava diminuita nelle cellule endoteliali del sangue di topi con deficit condizionale di *Maf*.

I **BAM CD163⁺ umani** hanno mostrato l'espressione dei geni caratteristici del cMAF e l'espressione di *MAF* è risultata aumentata nei BAM CD163⁺ di pazienti affetti da malattia di Alzheimer (AD), una malattia neurodegenerativa associata a disfunzione vascolare cerebrale.

Un polimorfismo a singolo nucleotide nel gene *MAF* ha determinato una maggiore espressione ed è risultato negativamente associato al rischio di AD, giustificando un'analisi più approfondita di questo meccanismo nella malattia.

I risultati rivelano un fattore trascrizionale che regola il ruolo dei **BAM CD163⁺** nell'omeostasi vascolare cerebrale.