

I monociti derivati dal midollo osseo cranico promuovono la neuroinfiammazione nelle lesioni cerebrali traumatiche croniche.

ZHICHAO LU _____, CHENXING WANG _____, PEIPEI GONG _____, QIANQIAN LIU _____, XING

Cranial bone marrow–derived monocytes promote neuroinflammation in chronic traumatic brain injury

I pazienti con trauma cranico cronico (cTBI) presentano un declino neurologico esacerbato a lungo termine, ancora più grave nei pazienti anziani, ma i meccanismi sottostanti rimangono poco chiari. Il midollo osseo cranico (CBM) è stato recentemente riconosciuto come un organo di sorveglianza immunitaria adiacente al cervello, che risponde rapidamente al danno cerebrale acuto. Abbiamo studiato se le cellule immunitarie derivate dal CBM contribuiscano alla neuroinfiammazione cronica dopo cTBI, integrando campioni clinici, strategie di tracciamento cellulare, profilazione multiomica, test su animali transgenici, trasferimento cellulare adottivo e uno studio clinico randomizzato di prova di concetto. Abbiamo scoperto che il cTBI induce una mielopoiesi aberrante persistente nel CBM, caratterizzata dall'espansione di monociti/macrofagi infiammatori (Mo/Mac), che si aggrava con l'invecchiamento. Questi Mo/Mac derivati dal CBM migrano attivamente nel parenchima cerebrale, dove alimentano la neuroinfiammazione cronica e causano deficit neurologici. Dal punto di vista meccanicistico, la carenza del recettore α attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR α) correlata all'età ha causato una disfunzione del metabolismo lipidico in questi monociti/macrofagi, potenziando la regolazione mediata da H3K4me3 degli stati infiammatori della cromatina e promuovendo così la neuroinfiammazione. L'attivazione del PPAR α tramite fenofibrato ha corretto il metabolismo lipidico dei monociti/macrofagi e ridotto l'infiltrazione infiammatoria di monociti/macrofagi nel cervello. In uno studio clinico randomizzato di prova di concetto che ha arruolato 40 pazienti anziani con trauma cranico lieve (cTBI), il trattamento con fenofibrato ha ridotto i livelli plasmatici di catena leggera del neurofilamento e migliorato le funzioni cognitive. Nel complesso, questi risultati dimostrano che i monociti/macrofagi infiammatori di origine cerebrale possono fungere da fattori infiammatori chiave nel cTBI e mostrano inoltre che il fenofibrato rappresenta una potenziale strategia terapeutica per il trattamento del cTBI negli anziani.