

## "Memoria molecolare' della risposta infiammatoria nel sistema nervoso centrale: ruolo della popolazione gliale

L. Minghetti, M.C. D'Urso, R. De Simone, M.A. Ajmone-Cat

Dipartimenti di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il processo di attivazione microgliale è un fenomeno complesso, caratterizzato dall'acquisizione di diversi fenotipi funzionali, schematicamente rappresentati dai fenotipi M1 e M2, associati rispettivamente a funzioni neurotossiche e neuroprotettive. L'acquisizione di tali fenotipi dipende da un insieme di fattori locali, associati a specifiche patologie o a specifici stadi della patologia. I meccanismi che sottendono l'acquisizione dei fenotipi M1 e M2 e che ne regolano l'equilibrio dinamico sono oggetto di intense ricerche in quanto la loro definizione può offrire nuove possibilità terapeutiche per limitare gli effetti negativi della neuroinfiammazione e per promuovere la neuroprotezione. Nel corso dell'ultimo decennio, utilizzando sistemi sperimentali *in vitro* quali colture primarie di microglia e colture organotipiche ippocampali, abbiamo dimostrato che una persistente stimolazione del recettore Toll like 4 (TLR4), uno dei principali recettori che mediano l'attivazione microgliale di tipo M1, induce uno stato di 'tolleranza infiammatoria', caratterizzata dalla riprogrammazione di queste cellule verso il fenotipo anti-infiammatorio M2. Abbiamo inoltre osservato che la stimolazione acuta o cronica della microglia induce dei meccanismi di 'memoria molecolare' specifici che modificano la capacità delle cellule ad uno stimolo successivo, ritardato nel tempo (Ajmone-Cat et al., 2013). L'enzima GSK3- $\beta$  (glycogen synthase kinase 3- $\beta$ ) è stato identificato come importante regolatore del *signalling* innescato dai recettori TLR. GSK3- $\beta$ , attraverso la regolazione di fattori di trascrizione importanti per l'espressione di gene coinvolti nell'infiammazione, è in grado di controllare l'equilibrio tra funzioni pro- e anti- infiammatorie sia nei tessuti periferici che nel sistema nervoso centrale. Le nostre osservazioni indicano che GSK3- $\beta$  è anche parte della macchina molecolare che controlla l'insorgenza della tolleranza infiammatoria nella microglia. Abbiamo infatti osservato che il Cloruro di Litio (LiCl), uno degli inibitori di GSK3 più usati e uno dei principali farmaci per il trattamento dei disordini bipolari, 'rinforza' l'acquisizione del fenotipo M2 in seguito a stimolazione cronica di TLR4, in linea con quanto riportato in studi simili condotti su astrociti di topo (Beurel and Jope, 2010). L'effetto M2-potenziante di LiCl in microglia è associato al potenziamento del segnale mediato da Wnt e l'inibizione farmacologica del pathway canonico Wnt/ $\beta$ -catenin previene completamente l'effetto di LiCl. Sono attualmente in corso studi atti a dimostrare quali proteine Wnt sono coinvolte nei meccanismi molecolari necessari all'acquisizione della 'memoria' di un precedente attivazione attraverso TLR4, e quali siano le loro interazioni con altri *signalling pathways* coinvolti nella risposta infiammatoria della microglia.