

L'assenza di TLR4 riduce la neuroinfiammazione in un modello sperimentale *in vivo* della malattia di Parkinson

R. Siracusa¹, I. Paterniti¹, M. Cordaro¹, D. Impellizzeri¹, R. Crupi¹, G. Bruschetta¹, E. Esposito¹, S. Cuzzocrea¹

¹Department of Biological and Environmental Sciences, University of Messina, Italy

Il morbo di Parkinson (MP), è una malattia neurodegenerativa progressiva invalidante. Essa è caratterizzata dalla perdita progressiva dei neuroni dopaminergici e dalla comparsa di disturbi motori e non. Al momento, non esiste alcuna terapia tale da permettere una completa guarigione dal MP. La neuroinfiammazione sembra essere uno dei principali fattori che incrementano il rischio di insorgenza del MP. Diversi studi hanno dimostrato che tra i Toll-like receptors (TLRs), il Toll-like 4 (TLR4) dei mammiferi, se attivato, induce una risposta di tipo infiammatorio. Pertanto, nel presente studio abbiamo voluto valutare come il recettore TLR4 interviene attivamente nei processi degenerativi che portano alla morte cellulare dei neuroni dopaminergici nigro-striali nel MP, in un modello sperimentale *in vivo* indotto con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in cui sono stati utilizzati sia topi wild type (WT), che topi geneticamente deleti del recettore TLR4 (TLR4 KO). I nostri esperimenti hanno evidenziato come nei topi C57/BL6 WT, la somministrazione di quattro dosi di MPTP (20 mg/Kg, i.p.) provochi un aumento dei livelli delle proteine coinvolte nel pathway del TLR4, quali MyD88 e TRAF6. L'espressione di queste proteine si riduce visibilmente nei topi TLR4 KO in seguito alla somministrazione di MPTP. Inoltre, l'assenza di TLR4 ha anche un impatto sui processi infiammatori e apoptotici. Infatti, attraverso l'analisi di Western Blot è stata dimostrata la diversa espressione di I κ B- α , NF κ B p65, iNOS e COX-2 nei topi WT e in quelli TLR4 KO dopo la somministrazione di MPTP. Anche l'espressione di GFAP, indice di attivazione astrocitaria, è risultata essere influenzata dalla mancanza di TLR4. Come prevedibile, i livelli di GFAP sono aumentati nei topi WT trattati con MPTP, mentre si riducono in assenza del TLR4. Infine, dai test comportamentali da noi eseguiti è emerso che nei topi WT si assiste ad una maggiore depressione dell'umore rispetto ai topi privi del recettore TLR4. Alla luce delle analisi condotte possiamo dedurre che TLR4 svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi del morbo di Parkinson e che quindi la sua assenza determina un minor danno flogistico e tissutale a livello mesencefalico. Tale recettore potrebbe quindi essere considerato un possibile target terapeutico nelle malattie neurodegenerative quale il morbo di Parkinson.