

26. Febbraio

Il recettore TREM-2 : dal neurosviluppo alla neurodegenerazione

Che fai stasera?
Costruisco nuove reti sinaptiche
e connessioni neuronali.
Cioè?
Leggo un libro

Negli ultimi anni il concetto obsoleto secondo cui il cervello è un organo immunologicamente privilegiato è stato sostituito dall'osservazione che tra il sistema nervoso e il sistema immunitario si verifica una continua diafonia, soprattutto durante lo sviluppo e l'invecchiamento.

Le microglia, le principali cellule immunitarie residenti nel cervello, rappresentano l'attore protagonista di questi processi. Oltre a rappresentare una linea di difesa contro gli insulti patogeni, le microglia stanno emergendo anche come coinvolte in modo centrale nelle funzioni fisiologiche essenziali per *il corretto sviluppo e plasticità del sistema nervoso centrale, regolando l'apoptosi neuronale, la neurogenesi, la formazione di mielina e la rimozione delle sinapsi soprannumerarie durante lo sviluppo.*

Fungono da macrofagi cerebrali ma sono distinti dagli altri macrofagi tissutali a causa del loro fenotipo omeostatico unico e della stretta regolazione da parte del microambiente del sistema nervoso centrale (SNC). Sono responsabili dell'eliminazione di microbi, cellule morte, sinapsi ridondanti, aggregati proteici e altri antigeni particolati e solubili che possono mettere in pericolo il sistema nervoso centrale. Inoltre, in quanto fonte primaria di citochine proinfiammatorie, le microglia sono mediatori fondamentali della neuroinfiammazione e possono indurre o modulare un ampio spettro di risposte cellulari.

Colonna M et al *Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. Annu Rev Immunol. 2017 Apr 26;35:441-468.*

Durante lo sviluppo attraverso gli oligodendrociti contattano e avvolgono gli assoni neuronali con la mielina. Analogamente ai neuroni e alle sinapsi, le guaine mieliniche in eccesso vengono prodotte ed eliminate selettivamente, ma non è noto come avvenga l'eliminazione.



Alexandria Huges e Bruce Appel del dipartimento di pediatria dell'Università del Colorado nel report:

Hughes AN, Appel B.

Microglia phagocytose myelin sheaths to modify developmental myelination.
Nat Neurosci. 2020 Sep;23(9):1055-1066.

Hanno dimostrato che le microglia, le cellule immunitarie residenti del sistema nervoso centrale, “inghiottiscono” e che sono strettamente associate agli oligodendrociti e in particolare alle guaine mieliniche fagocitate.

Questi risultati collegano la sorveglianza della microglia alla maturazione sinaptica attraverso il “pruning” e suggeriscono che i deficit nella funzione della microglia possono contribuire alle anomalie sinaptiche osservate in alcuni disturbi dello sviluppo neurologico.

Paolicelli RC et al **Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development.** *Science.* 2011 Sep 9;333(6048):1456-8.

Nell'ippocampo adulto, le cellule neuroprogenitrici nella zona subgranulare (SGZ) del giro dentato danno origine a neuroblasti neonati. Tuttavia, solo un piccolo sottogruppo di queste cellule si integra nei circuiti dell'ippocampo come neuroni maturi alla fine di un periodo di 4 settimane.



Il team di **Amanda Sierra** del Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston nel report

Sierra A et al.

Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis.

Cell Stem Cell. 2010 Oct 8;7(4):483-95.

Ha dimostrato che la maggior parte delle cellule neonate subisce la morte per apoptosi nei primi 1-4 giorni della loro vita, durante la transizione dai neuroprogenitori amplificanti ai neuroblasti. Queste cellule neonate apoptotiche vengono rapidamente eliminate attraverso la fagocitosi da parte della microglia incontrastata presente nella nicchia SGZ adulta. La fagocitosi da parte della microglia è efficiente e imperterrita dall'aumento dell'età o dal problema infiammatorio.

I risultati suggeriscono che il principale periodo critico per la sopravvivenza delle cellule neonatali si verifica entro pochi giorni dalla nascita e rivelano un nuovo ruolo per la microglia nel mantenimento dell'omeostasi della cascata neurogenica di base.

Complessivamente le cellule microgliali sono cellule altamente dinamiche che pattugliano il parenchima cerebrale, rilevando l'attività neuronale e regolando le funzioni neuronali attraverso il rilascio di un ampio spettro di fattori immunoregolatori.

Attraverso processi secretori e mediati dal contatto cellula-cellula, la microglia regola dinamicamente lo sviluppo neuronale, la crescita, la formazione di sinapsi e le funzioni fisiologiche delle cellule cerebrali.

Il recettore trigger espresso sulle cellule mieloidi 2 (Trem2) è un recettore transmembrana della superfamiglia delle immunoglobuline,



Marco Colonna ed il suo team del *Department of Pathology and Immunology, Washington University School of Medicine* hanno dimostrato che è espresso nel cervello esclusivamente dalla microglia, che controlla il profilo funzionale delle microglia regolandone il metabolismo energetico.

Colonna M. The biology of TREM receptors. Nat Rev Immunol. 2023 Sep;23(9):580-594.

In seguito all'impegno con ligandi legati alla membrana o solubili, inclusi lipidi, lipoproteine, DNA e prodotti batterici, Trem2 attiva una segnalazione di trasduzione del segnale intracellulare tramite le proteine adattatrici DAP10 e DAP12 e migliora la fagocitosi microgliale di neuroni apoptotici, detriti cellulari, prodotti batterici e aggregati proteici, inclusi i peptidi neurotossici di β -amilioide.

Inoltre, Trem2 promuove la sopravvivenza e la proliferazione delle cellule mieloidi e modula la segnalazione infiammatoria, controllando il passaggio dallo stato omeostatico a quello della microglia associata alla malattia (DAM).

Scissione di Trem2 legato alla membrana da parte delle α -secretasi ADAM10 e ADAM17, o traduzione di una trascrizione Trem2 giuntata alternativa, porta al rilascio nell'ambiente extracellulare di Trem2 solubile (sTrem2), che mantiene la sua attività biologica.

Wang S et al. TREM2 drives microglia response to amyloid- β via SYK-dependent and -independent pathways. Cell. 2022 Oct 27;185(22):4153-4169.e19.

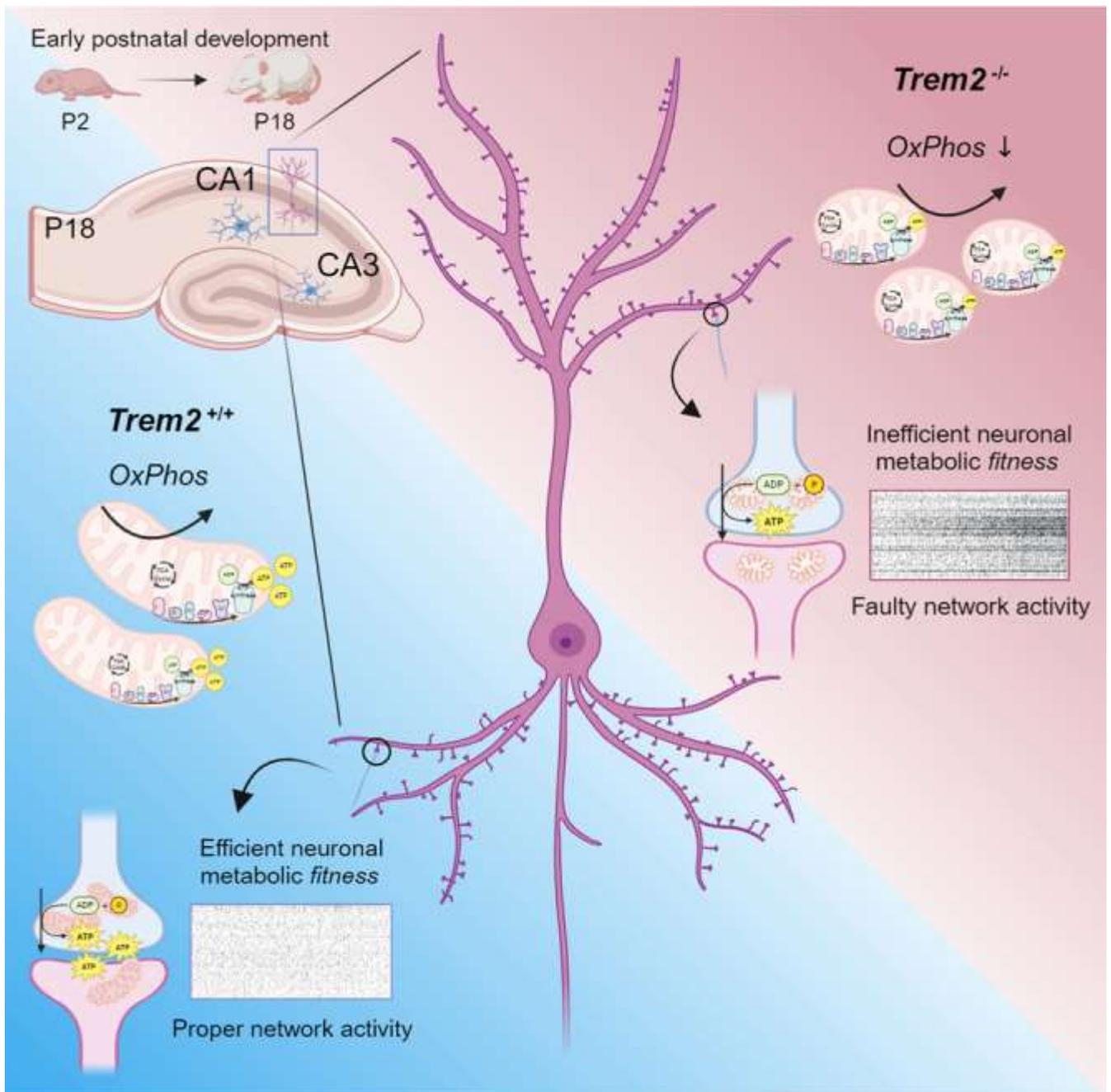
Studi di associazione sull'intero genoma hanno dimostrato che le varianti omozigoti ed eterozigoti missenso di *Trem2* si associano a malattie neurodegenerative, in particolare alla malattia di Alzheimer (AD).

Keren-Shaul H et al A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. Cell. 2017 Jun 15;169(7):1276-1290.e17.

Nello specifico, le varianti *Trem2* privano le microglia dei meccanismi sensoriali dedicati necessari per rilevare il danno all'interno del sistema nervoso centrale, impedendo loro anche di acquisire le firme trascrizionali e funzionali necessarie per combattere le condizioni patologiche.

Di conseguenza, nei modelli di AD o nei paradigmi di demielinizzazione, la mancanza di *Trem2* determina un aumento della distrofia neuritica e del danno assonale attorno alle placche amiloidi.

La possibilità che la microglia, attraverso Trem2, possa modellare il profilo molecolare neuronale e che la perdita di proteine possa costringere i neuroni ad acquisire profili trascrizionali e molecolari alterati non è mai stata affrontata. Trem2 svolge un ruolo chiave anche durante lo sviluppo neuronale, quando controlla il processo mediato dalla microglia di eliminazione delle sinapsi soprannumerarie, influenzando il cablaggio neuronale e la connettività cerebrale. In queste fasi la proteina è altamente espressa e aumenta solo modestamente in funzione dell'età.



Il team del RCCS Humanitas Research Hospital (milano) coordinato da **Michela Matteoli**



ha dimostrato che la mancanza del recettore immunitario Trem2 determina l'incapacità della microglia di eseguire correttamente l'eliminazione delle sinapsi soprannumerarie durante lo sviluppo del cervello. E che i topi adulti (P90) mostrano connettività cerebrale alterata e difetti comportamentali

Filipello F et al. The Microglial Innate Immune Receptor TREM2 Is Required for Synapse Elimination and Normal Brain Connectivity. Immunity. 2018 May 15;48(5):979-991.e8.

Scott-Hewitt N et al. Local externalization of phosphatidylserine mediates developmental synaptic pruning by microglia. EMBO J. 2020 Aug 17;39(16):e105380.

Zerbi V et al. Brain mapping across 16 autism mouse models reveals a spectrum of functional connectivity subtypes. Mol Psychiatry. 2021 Dec;26(12):7610-7620.

Recentemente nel report:

Tagliatti E et

Trem2 expression in microglia is required to maintain normal neuronal bioenergetics during development.

Immunity. 2024 Jan 9;57(1):86-105.e9.

Utilizzando una combinazione di approcci in vitro e in vivo, il team dell'Umanitas ha dimostrato che *Trem2* contribuisce al metabolismo dei neuroni piramidali nell'ippocampo del topo durante lo sviluppo. La mancanza di *Trem2* ha influenzato molte vie metaboliche, determinando infine profili trascrittomici ed eneiici neuronali anormali. Pertanto, un metabolismo neuronale compromesso durante lo sviluppo può determinare una maggiore suscettibilità alla neurodegenerazione più avanti nella vita.

Alcuni aspetti rilevanti del lavoro:

In questo studio, diverse linee di prova che indicano che le risorse mitocondriali ed energetiche dei neuroni CA1 sono profondamente alterate in assenza di Trem2 microgliale. Le microglia

reagiscono all'ambiente riprogrammando in modo flessibile le loro vie metaboliche, in un processo chiamato immunometabolismo.

Inoltre, Trem2 svolge un ruolo chiave nella modulazione del metabolismo biosintetico cellulare ed è coinvolto in modo centrale nell'indurre programmi trascrittomici e funzionali dei DAM, uno stato fagocitico rilevato nel cervello durante la neurodegenerazione.

Nel primo periodo postnatale le microglia si affidano in egual misura alla glicolisi e a OXPHOS per la fornitura di ATP. In linea con il ruolo centrale di Trem2 nel controllo del metabolismo della microglia, la mancanza del gene provoca, alla nascita, una riduzione della massa mitocondriale senza però importanti cambiamenti nell'OCR. Al contrario, i neuroni dell'ippocampo dei topi *Trem2* $-/-$ hanno mostrato un metabolismo mitocondriale compromesso, con deterioramento selettivo della respirazione basale, massimale e accoppiata ad ATP, accompagnato da una diminuzione della massa mitocondriale e da una ridotta lunghezza dei mitocondri. Pertanto, la mancanza di *Trem2* microgliale influenza prevalentemente le proprietà metaboliche neuronali.

A differenza della microglia, ai neuroni è consentito solo un limitato grado di flessibilità metabolica, necessaria per garantire la stabilità del destino e la funzionalità cellulare sostenuta. Durante lo sviluppo, un continuo ricablaggio glicolitico metabolico delle cellule staminali e precursori consente i processi di regolazione, proliferazione e differenziazione del destino cellulare. Al contrario, i neuroni maturi, per dare priorità al mantenimento della rete, si affidano principalmente a OXPHOS e ai mitocondri, con una percentuale molto minore della loro energia derivante da processi glicolitici deputati al controllo di processi come il traffico di vescicole sinaptiche

E' stato inoltre dimostrato che la maturazione ritardata dei neuroni piramidali CA1 nei topi *Trem2* $-/-$ è seguita a P18 dal potenziamento della neurotrasmissione eccitatoria.

Ampie prove hanno recentemente implicato i mitocondri nello sviluppo precoce del cervello. La funzione dei mitocondri è associata alla neurogenesi, alla differenziazione e alla maturazione dei neuroni. Durante la metà della corticogenesi, l'assemblaggio dei mitocondri, la fusione/fissione e le dinamiche di mobilità sono processi chiave che garantiscono la capacità di autorinnovamento e il mantenimento dei progenitori. Le alterazioni dei tempi nel paradigma fusione/fissione influenzano la neurogenesi e i difetti nella mobilità dei mitocondri e nel metabolismo energetico influiscono selettivamente sulla differenziazione neuronale e sulla migrazione degli interneuroni corticali. Inoltre, la biogenesi mitocondriale è fondamentale per la formazione e il mantenimento della colonna vertebrale in neuroni dell'ippocampo.

In sintesi:

La mancanza di *Trem2* nei topi compromette la bioenergetica neuronale dell'ippocampo durante lo sviluppo

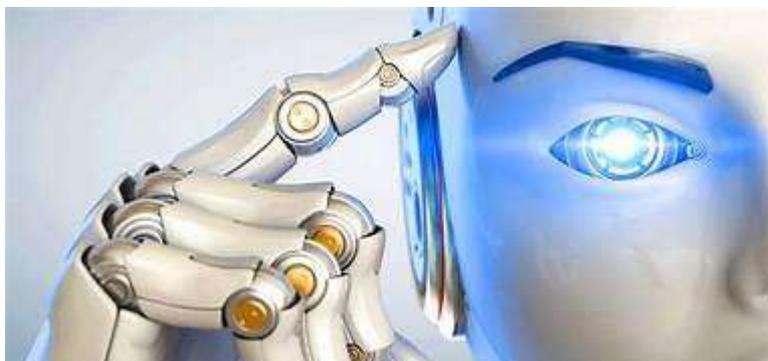
I neuroni CA1 ma non CA3 mostrano una massa mitocondriale e un metabolismo ridotti

La disfunzione metabolica di CA1 è successivamente accompagnata da alterazioni sinaptiche e di rete

Una riduzione parziale di Trem2 è sufficiente per alterare l'idoneità metabolica neuronale

Il giorno che ChatGPT è andato fuori di testa

Martedì 20 febbraio, dalle 18.40 in poi ChatGPT di OpenAI ha espresso parole senza senso per diverse ore presumibilmente a causa di un bug ed ha continuato a farlo per diverse ore fino a mercoledì mattina.



"Stiamo indagando sulle segnalazioni di risposte inaspettate da ChatGPT", ha affermato OpenAI nella sua pagina di stato alle 18:40 EST di martedì sera. "Continuiamo a monitorare la situazione", la società ha aggiornato la pagina alle 19:59



Gli utenti hanno pubblicato *screenshot* delle loro conversazioni ChatGPT piene di risposte selvagge e senza senso dal chatbot AI

"Chiaramente, c'è qualcosa che non va con ChatGPT in questo momento", ha pubblicato **un utente** sul subreddit ChatGPT. Il poster ha notato che le risposte iniziano normalmente, quindi *"si trasformano in sciocchezze"*.

"Il mio GPT ha un ictus?" ha detto **un altro utente**. *"Le risposte stanno diventando progressivamente più incomprensibili"*, seguita da una risposta senza senso da ChatGPT.

Molte risposte scioccanti e senza senso da ChatGPT sono state pubblicate su X e Reddit da martedì sera a mercoledì mattina.

Un **utente** ha pubblicato un video di ChatGPT che scrive **un lungo e maniacale saggio** in risposta a una semplice domanda

Le risposte di ChatGPT erano un mix di inglese, spagnolo e parole incomprensibili. C'erano anche alcuni emoji inseriti lì dentro.

In alcuni casi, ChatGPT ripeteva semplicemente la stessa frase più e più volte, fino a riempire lo schermo dell'utente.

Il bug ha colpito anche ChatGPT Enterprise, secondo il post di un utente su X.

Un **utente** ha pubblicato un video di ChatGPT che scrive ***un lungo e maniacale saggio*** in risposta a una semplice domanda

Al momento non è chiaro cosa stia causando questo **bug** con ChatGPT, ma sembra essere diffuso e diverso dalle tipiche interruzioni.

La pagina istituzionale di **OpenAI** viene generalmente utilizzata per segnalare interruzioni e traffico intenso, ma l'avviso di "**risposte impreviste**" è quanto meno insolito.

Da mercoledì continuano ad arrivare reclami di altri utenti. Il problema sembra essere attivo in maniera spradica sulla pagina di stato di OpenAI alle 8:45 fino ieri (25 febbraio)

