

30. marzo

L'enigmatico ruolo della TREM2 nel cross talk astroglia sonno

I veri sognatori non dormono mai.

Edgar Allan Poe



È stato dimostrato che la perdita di sonno influenza il consolidamento della memoria

La privazione del sonno modula la segnalazione glutamatergica attraverso alterazioni nella composizione delle subunità del recettore NMDA e AMPA. Questa interruzione della funzione del recettore attenua le cascate di segnalazione molecolare attraverso un ridotto afflusso di calcio.

*Prince TM et al. [The impact of sleep loss on hippocampal function](#). *Learn Mem.* 2013 Sep 17;20(10):558-69.*

Riduce l'eliminazione dei rifiuti nel cervello

La funzione riparatrice del sonno può essere una conseguenza della maggiore rimozione di prodotti di scarto potenzialmente neurotossici che si accumulano nel sistema nervoso centrale sveglio.

*Xie L et al. [Sleep drives metabolite clearance from the adult brain](#). *Science.* 2013 Oct 18;342(6156):373-7.*

Induce cambiamenti nella morfologia gliale indicativi di infiammazione

La frammentazione cronica del sonno potrebbe avviare processi patogenetici simili allo stadio iniziale della neurodegenerazione, inclusa la disfunzione della via endosoma-autofagosoma-lisosoma e la neuroinfiammazione mediata dalla microglia anche in mancanza di predisposizione genetica.

*Xie Y et al. [Chronic sleep fragmentation shares similar pathogenesis with neurodegenerative diseases: Endosome-autophagosome-lysosome pathway dysfunction and microglia-mediated neuroinflammation](#). *CNS Neurosci Ther.* 2020 Feb;26(2):215-227.*

Inoltre, la privazione acuta del sonno nei topi e negli esseri umani si traduce in un rapido aumento, nel corso delle ore, sia nel liquido interstiziale cerebrale che nel liquido cerebrospinale (CSF), in due proteine che costituiscono i principali segni patologici della più comune demenza neurodegenerativa -Malattia di Alzheimer (AD) - in modo dipendente dall'attività neuronale

Holth JK, Fritschi SK et al [The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans.](#) *Science*. 2019 Feb 22;363(6429):880-884.

In particolare nei topi aumenta la placca amiloide- β ($A\beta$) e la patologia del groviglio di tau nel cervello

Kang Jeet et al [Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle.](#) *Science*. 2009 Nov 13;326(5955):1005-7.

Diversi studi hanno mostrato una correlazione diretta tra la perdita di sonno, in particolare il sonno con movimenti oculari non rapidi (NREM), e l'aumento dell' $A\beta$ del CSF negli adulti cognitivamente sani, supportando l'ipotesi che la perdita di sonno nel tempo aumenti in parte il rischio di AD. a causa dei cambiamenti nella produzione e nel rilascio di $A\beta$ così come dei cambiamenti nella clearance di $A\beta$. Il sonno nell'AD è compromesso dalla veglia prolungata, dalla riduzione del sonno REM e NREM, che sono tutti correlati al grado di deterioramento cognitivo

Lucey BP et al . [Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease.](#) *Sci Transl Med*. 2019 Jan 9;11(474):eaau6550.

In linea con questo, la deposizione di $A\beta$ nella fase preclinica dell'AD sembra essere associata a una peggiore qualità del sonno, con segnalazioni di una durata del sonno più breve in concomitanza con un maggiore carico di $A\beta$

Spira AP Et al . [Self-reported sleep and \$\beta\$ -amyloid deposition in community-dwelling older adults.](#) *JAMA Neurol*. 2013 Dec;70(12):1537-43.

Questi risultati suggeriscono che il sonno interrotto potrebbe portare a un effetto cumulativo sul metabolismo cellulare che interrompe progressivamente le funzioni che modificano la malattia, inclusa la promozione dell'accumulo di alcuni substrati cellulari e la diminuzione della loro degradazione proteolitica. Comprendere le conseguenze patologiche dei primi cambiamenti nel sonno potrebbe quindi non solo mappare il rischio alterato di sviluppare l'AD, ma anche aiutare nell'identificazione di interventi terapeutici efficaci all'inizio durante la progressione della malattia.

Astroglia e sonno

La ricerca che studia i substrati cellulari per il sonno/veglia o le conseguenze cellulari specifiche della perdita di sonno si è tradizionalmente concentrata sui neuroni

Lucey BP. [It's complicated: The relationship between sleep and Alzheimer's disease in humans.](#) *Neurobiol Dis*. 2020 Oct;144:105031.

Tuttavia, prove crescenti indicano il ruolo delle cellule gliali, in particolare degli astrociti come componente chiave del ciclo sonno/veglia, sebbene si sappia molto meno sul ruolo della microglia. Haydon PG. [Astrocytes and the modulation of sleep.](#) *Curr Opin Neurobiol*. 2017 Jun;44:28-33.

Oltre alle placche $A\beta$, la microgliosi è un noto fenomeno patologico generale caratteristico di diverse malattie neurodegenerative, tra cui l'AD, e svolge un ruolo cruciale nella modulazione della patogenesi precoce dell'AD La reattività microgliale è una risposta importante a lesioni cerebrali o aggregati proteici come le placche $A\beta$, che suscitano una risposta neuroinfiammatoria promuovendo un aumento di citochine, proteine del complemento, interleuchine e chemochine presumibilmente nel tentativo di riprendersi dallo stato di malattia

Long JM et al . [Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies.](#) *Cell*. 2019 Oct 3;179(2):312-339.

Tuttavia, periodi prolungati di reattività microgliale incontrollata provocano neuroinfiammazione cronica che può promuovere la disfunzione neuronale e la neurodegenerazione. A tal fine, è stato

dimostrato che la privazione acuta e cronica del sonno induce infiammazione sistemica con aumento della produzione di interleuchina-1 β (IL-1 β), IL-6 e fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α). Inoltre, l'iniezione diretta di TNF- α e IL-6 nei topi influenza direttamente la durata del sonno NREM.

Everson CA. *Clinical assessment of blood leukocytes, serum cytokines, and serum immunoglobulins as responses to sleep deprivation in laboratory rats.* *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005 Oct;289(4):R1054-63.

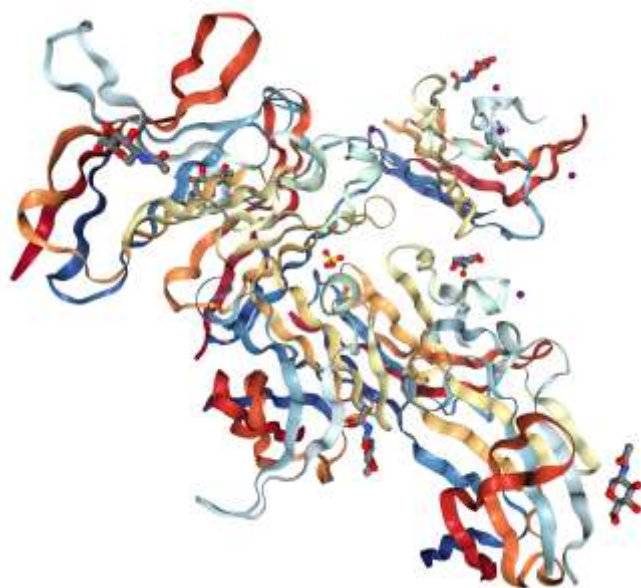
Questi studi suggeriscono che i cambiamenti nel sonno e nei processi infiammatori possono interagire tra loro in modo bidirezionale, il che evidenzia la necessità di ulteriori ricerche sulla relazione genetica tra microglia e sonno.

In un recente articolo apparso su *Science Translational Medicine* un gruppo di ricercatori ha dimostrato la correlazione tra l'attività di una proteina del sistema immunitario e la progressione della malattia d'Alzheimer, identificando tale proteina come possibile protagonista nello sviluppo di un farmaco anti-Alzheimer.

La proteina valutata dai ricercatori è la **Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-2** o **TREM2**, una proteina coinvolta nella risposta del sistema immunitario.

A livello del sistema nervoso centrale questa proteina è **espressa dalle cellule della microglia** ed è presente in quantità maggiori **in aree quali l'ippocampo, la sostanza bianca e il midollo spinale.**

L'associazione tra la molecola in questione e la malattia d'Alzheimer è emersa da studi di associazione genome-wide o GWAS, vale a dire studi estesi a tutti i geni di un individuo effettuati su un numero vasto di persone col fine di identificare un'associazione tra una specifica malattia e geni alterati.



Da tali studi è emerso che **mutazioni di TREM2 sono associate a un rischio da 2 a 4 volte maggiore di sviluppare la malattia d'Alzheimer**, un rischio assimilabile a quello associato all'ApoE-4, il maggior fattore di rischio genetico conosciuto per l'Alzheimer.

Partendo dall'evidenza che, nel modello animale, **TREM2 è attiva nella rimozione degli accumuli di amiloide**, i ricercatori si sono chiesti se un incremento dei livelli liquorali della proteina in esame in pazienti con Alzheimer si associasse a una progressione più lenta della malattia.

A tal fine i ricercatori hanno utilizzato la classificazione A/T/N, la più recente classificazione dei biomarker della malattia d'Alzheimer, per identificare i pazienti con alterazioni dell'amiloide (A) e della proteina tau (T), i due protagonisti della patogenesi dell'Alzheimer.

Una volta raggruppati i soggetti A+T+ i ricercatori li hanno quindi distinti in base alla clinica in soggetti cognitivamente sani (CN), con iniziale decadimento cognitivo (MCI) e già in fase di demenza (AD).

Dal confronto tra i pazienti cognitivamente sani A+T+ e quelli A-T- è innanzitutto emerso che i **pazienti con Alzheimer hanno livelli di TREM2 tendenzialmente più alti.**

Restringendo poi l'attenzione ai soli pazienti con Alzheimer è inoltre emerso che **maggiori livelli di TREM2 si associano a un declino della memoria episodica e delle funzioni cognitive globali più lento.**

Tali risultati suggeriscono dunque che nei pazienti con Alzheimer l'incremento di TREM2 testimonia una maggiore attivazione del sistema immunitario che tenta di far fronte ai danni causati dall'avanzare della malattia e tanto maggiore è l'attivazione tanto più lenta è la progressione dei sintomi.

Oltre a indagare la correlazione tra i livelli di TREM2 e i sintomi dei pazienti con Alzheimer i ricercatori hanno voluto analizzare anche l'associazione tra TREM2 e la perdita di neuroni in una regione chiave per la memoria, l'ippocampo.

Dalle analisi è emerso che a **maggiori livelli liquorali di TREM2 corrisponde una minore evoluzione dell'atrofia ippocampale** negli anni, dimostrando dunque che il rallentamento del declino cognitivo riconosce come base una più lenta perdita di neuroni a livello ippocampale.

Lo studio mette in evidenza l'importanza che la proteina TREM2 riveste nel rallentare la progressione della malattia d'Alzheimer, ciò propone tale proteina come possibile marker per classificare i pazienti in gruppi di rischio di declino cognitivo.

I risultati offrono inoltre spunti interessanti per un'eventuale modulazione dell'attività di TREM2 a scopi terapeutici: incrementare l'azione significherebbe infatti aumentare la rimozione dell'amiloide

Recentemente sono state identificate varianti in diversi geni immunomodulanti espressi nella **microglia**, incluso il recettore attivatore espresso sulle cellule mieloidi di tipo 2 (TREM2), per aumentare il rischio di sviluppare l'AD. Ad esempio, la mutazione con perdita di funzione R47H associata all'AD compromette la chemiotassi microgliale e il raggruppamento attorno alle placche. Suggestendo che la perdita della funzione TREM2 interrompe la capacità di immunosorveglianza della microglia di identificare e rimuovere le minacce patogene.

*Leyns CEG et al . **TREM2 function impedes tau seeding in neuritic plaques.** Nat Neurosci. 2019 Aug;22(8):1217-1222.*

Non è ancora noto se e come la microglia alteri il proprio profilo trascrizionale e funzionale per essere simile a quello osservato con la patologia AD in risposta ai cambiamenti nel sonno.

*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.*

Il team del *Department of Neurology, Hope Center for Neurological Disorders, Knight Alzheimer's Disease Research Center, Washington University School of Medicine*, coordinato da **Samira Parhizkar**



Considerando il ruolo cruciale dei geni immunomodulatori come quello che codifica il recettore scatenante espresso sulle cellule mieloidi di tipo 2 (TREM2) nella rimozione delle placche patogene di amiloide- β ($A\beta$) e nella regolazione della neurodegenerazione nel cervello, ha analizzato se **la perdita di sonno influenza la funzione microgliale nei topi**

In particolare se la privazione cronica del sonno influenzasse la funzione microgliale sia nei topi wild-type (WT) che nei topi 5xFAD con deposito di placca amiloide e, inoltre, se fosse richiesto TREM2, come componente immunomodulante chiave nella patologia AD.

La privazione del sonno non solo ha migliorato la deposizione di placche $A\beta$ dipendente da TREM2 rispetto ai topi 5xFAD con normali schemi di sonno, ma ha anche indotto una reattività microgliale che era indipendente dalla presenza di placche $A\beta$ parenchimali.

E' stata analizzata la morfologia lisosomiale utilizzando la microscopia elettronica a trasmissione e abbiamo trovato anomalie in particolare nei topi senza placche $A\beta$ e abbiamo anche osservato disturbi della maturazione lisosomiale in modo dipendente da TREM2 sia nella microglia che nei neuroni, suggerendo che i cambiamenti nel sonno modificano il cross-talk neuro-immunitario.

Il profilo imparziale del trascrittoma e del proteoma ha fornito approfondimenti meccanicistici sui percorsi funzionali innescati dalla privazione del sonno che erano unici per la patologia TREM2 e $A\beta$ e che convergevano sulla dishomeostasi metabolica. I nostri risultati evidenziano che la privazione del sonno influisce direttamente sulla reattività della microglia

Complessivamente i risultati dimostrano che la perdita cronica del sonno gioca un ruolo fondamentale nella modulazione delle risposte infiammatorie e metaboliche della microglia, nonché del carico di placca $A\beta$ nel cervello.

Questo studio è intrigante in quanto solleva importanti domande sulla tracciatura dei primi cambiamenti nella progressione della malattia e suggerisce un'interazione tra perdita di sonno, ***$A\beta$, TREM2 e reattività microgliale.***

Ulteriori studi meccanicistici possono valutare se l'aumento della funzione microgliale può prevenire la compromissione osservata in queste e in altre cellule a causa della perdita di sonno. Saranno tuttavia indispensabili studi prospettici sull'uomo per verificare se il miglioramento della qualità del sonno trattando i disturbi del sonno sottostanti può ridurre la reattività della microglia, il rischio a lungo termine di deposito di amiloide e la progressione verso il deterioramento cognitivo osservato nell'AD.

Allegato:
La Proteina TREM2
Per saperne di più

La proteina TREM2 si trova nelle cellule immunitarie denominate cellule mieloidi , che includono macrofagi , granulociti , monociti e cellule dendritiche. Le risposte infiammatorie mediate da monociti, macrofagi e neutrofili possono essere stimulate attraverso recettori 7-transmembrana legati a proteine G (ad es. FPR1), recettori Fc , CD14 , recettori toll-like (come TLR4) e recettori per citochine (ad esempio, IFNGR1). [24]L'impegno di questi recettori può anche innescare le cellule mieloidi per rispondere ad altri stimoli. Le cellule mieloidi esprimono recettori appartenenti alla superfamiglia delle immunoglobuline (Ig) , come TREM2, o alla superfamiglia delle lectine di tipo C. Sulle cellule mieloidi, TREM2 lega molecole anioniche, libere e legate alla membrana plasmatica, inclusi prodotti batterici, DNA, lipoproteine, fosfolipidi, glicoproteine, DNA e frammenti batterici.

Il legame TREM2 del ligando provoca la fosforilazione a 2 tirosine nel motivo di attivazione basato sulla tirosina dell'immunorecettore (ITAM) di DAP12 da parte delle tirosina chinasi SRC. La tirosina chinasi della milza (Syk) interagisce con questi siti di fosforilazione e attiva la via di segnalazione della fosfatidilinositolo-3 chinasi (PI3K), così come altre molecole di segnalazione come mTOR , MAPK e ERK . L'associazione di TREM2 con DAP10 attiva anche la via di segnalazione PI3K, che porta all'espressione di fattori di trascrizione che includono AP1 , NF-κB e NFAT . La via di segnalazione PI3K aumenta anche il contenuto di calcio intracellulare, che attiva le chinasi calcio-dipendenti. L'attivazione di TREM2 influisce anche sull'espressione di GAL1 , GAL3 , IL1RN e progranulina, che modulano la risposta immunitaria.

TREM2 è espresso dalla microglia e dagli osteoclasti ed è coinvolto nello sviluppo e/o nel mantenimento del cervello e delle ossa. Nei topi, TREM2 è coinvolto nella potatura sinaptica, un processo di modellamento dei circuiti neuronali mediante la rimozione mediata da microglia e astrociti di sinapsi in eccesso tramite la fagocitosi. Nel cervello, i livelli più alti di TREM2 si trovano nell'ippocampo , nella sostanza bianca e nel midollo spinale , e i livelli di TREM2 aumentano con l'età negli esseri umani e nei topi. TREM2 è espresso anche dai macrofagi del tessuto adiposo, della ghiandola surrenale e della placenta. I macrofagi immunosoppressivi associati al tumore (TAM) sono stati caratterizzati dall'espressione di TREM2. La segnalazione TREM2 porta alla trascrizione sottoregolata di geni che promuovono l'infiammazione (Tnf, Il1b e Nos2), così come il rilascio di citochine che impediscono l'attivazione delle cellule T CD8+ antitumorali. I TAM immunosoppressivi TREM2+ correlano con il livello di cellule T esauste nel microambiente tumorale umano (TME). Un TME ricco di TREM2 + TAM sembra quindi essere immunosoppressore e potrebbe promuovere la resistenza alle terapie contro il cancro, come inibitori del punto di controllo .

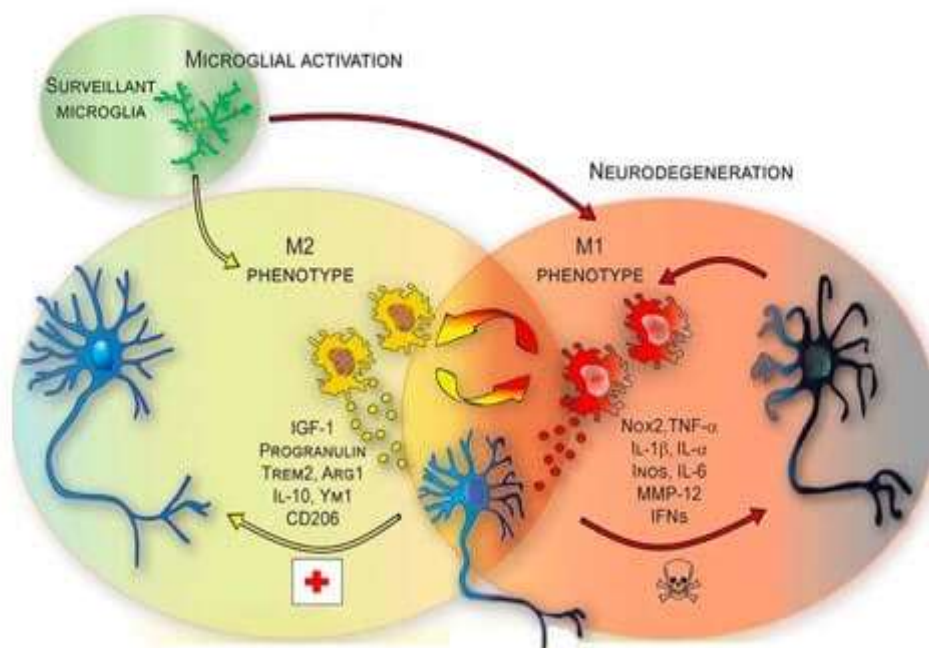
La segnalazione TREM2 può antagonizzare l'espressione e la segnalazione TLR , con conseguente riduzione della produzione di citochine infiammatorie da parte dei macrofagi di topo in coltura. Al contrario, l'espressione di TREM2 è ridotta in seguito all'induzione della segnalazione infiammatoria da parte del lipopolisaccaride (un ligando TLR4) o dell'interferone gamma (IFNG). Gli effetti neuroprotettivi di TREM2 coinvolgono non solo la produzione di citochine antinfiammatorie, ma anche la clearance di proteine anomale e la fagocitosi dei neuroni apoptotici.

Contrariamente agli effetti antinfiammatori nel cervello e nel cancro, è stato riportato che la segnalazione TREM2 contribuisce all'infiammazione intestinale e allo sviluppo di malattie infiammatorie intestinali (IBD) . Si ritiene che sTREM2 regoli negativamente la segnalazione TREM2 agendo come recettore esca. sTREM2 potrebbe quindi avere effetti pro-infiammatori. sTREM2 è stato indicato nell'attivazione di percorsi di segnalazione come PI3K e ERK attraverso un recettore non identificato. I livelli di sTREM2 sono aumentati nel liquido cerebrospinale dei pazienti con malattia di Alzheimer e sono correlati ai livelli liquorali dei biomarcatori della malattia, come t-tau e p-tau. Il recettore TREM2 è una proteina transmembrana costituita da una regione extracellulare (nota anche come ectodominio), il segmento che attraversa la

membrana e una componente intracellulare. La componente extracellulare di TREM2 può legare diversi ligandi anionici, in particolare glicoproteine e lipidi. Questo componente dell'ectodominio include un dominio di tipo V simile a Ig, dove i ligandi legano il recettore.

L'ectodominio TREM2 viene modificato dopo la traduzione proteica; queste modifiche influenzano l'affinità per i diversi ligandi. Il componente intracellulare di TREM2 non ha alcuna capacità di segnalazione da solo; piuttosto, segnala tramite le proteine attivatrici del DNAX 10 e 12 (DAP10 e DAP12). Una singola molecola TREM2 può interagire contemporaneamente con DAP10 e DAP12. Parte dell'ectodominio di TREM2 può essere processato dagli enzimi (ADAM10 , ADAM17) e rilasciato come versione solubile, chiamata TREM2 solubile (sTREM2). Questo frammento proteico viene rilasciato nei sieri e nel liquido cerebrospinale (CSF) e potrebbe fungere da biomarcatore per disturbi neurodegenerativi e di altro tipo, ma sono necessari ulteriori studi.

Il morbo di Le varianti di TREM2 sono state associate a disturbi neurodegenerativi, incluso il morbo di Alzheimer . TREM2 è coinvolto nella risposta microgliale alle placche amiloidi che sono caratteristiche dell'AD. La perdita della funzione TREM2 riduce le risposte della microglia alle placche, che poi sembrano assumere uno stato più tossico. L'espressione di TREM2 è associata a quella di CD33 . Zhong et al hanno riferito che, nei topi, l'iniezione stereotassica di sTREM2 o l'attivazione mediata da virus adeno-associato di sTREM2 ha ridotto il carico di placca amiloide e ridotto i deficit di memoria funzionale. Inoltre, sTREM2 ha stimolato la proliferazione microgliale e l'homing verso le placche amiloidi dove l'assorbimento e la degradazione dell'amiloide- β erano aumentati. È interessante notare che questi effetti erano specificamente mediati dalla microglia. Il livello di sTREM2 nel liquido cerebrospinale potrebbe essere un biomarcatore della malattia di Alzheimer e della risposta infiammatoria associata.



TRUMPandemia

Secondo quanto riportato dalla stampa e da fonti a conoscenza della situazione, Peter Marks, il funzionario di alto livello della FDA che supervisionava i vaccini, le terapie geniche e la fornitura di sangue, si è dimesso venerdì dopo che i funzionari dell'amministrazione Trump gli avevano comunicato che sarebbe stato licenziato se non si fosse dimesso.



Nella sua lettera di dimissioni, ottenuta da STAT, Marks ha affermato di aver tentato di rispondere alle preoccupazioni del Segretario della Salute e dei Servizi Umani Robert F. Kennedy Jr., in merito alla sicurezza delle vaccinazioni infantili comuni. *"Tuttavia, è diventato chiaro che il Segretario non desidera la verità e la trasparenza, ma piuttosto una conferma subordinata delle sue informazioni errate e delle sue bugie"*, ha scritto Marks.