

J.A.M. Maier



RIASSUNTO

Caratterizzato più di cinquant'anni fa per la sua azione antivirale, Interferon- γ si è rivelato un importante modulatore dell'immunità innata e acquisita. Potente attivatore dei macrofagi, è fondamentale nella difesa contro i patogeni intracellulari, attiva i linfociti T *helper* 1 e inibisce i T *helper* 2, stimola la funzione dei T regolatori e contribuisce al differenziamento dei linfociti B.

– Alcuni studi *in vivo* ed *ex vivo* dimostrano che dosi molto basse di SKA-Interferon- γ sono efficaci nel modulare la risposta del Sistema Immunitario. Utilizzando cellule Jurkat, un modello molto usato *in vitro* per studiare la funzione dei linfociti T, abbiamo dimostrato che femtogrammi di SKA-Interferon- γ modulano l'espressione genica e interferiscono con la trasduzione del segnale attivata da nanogrammi di citochina, aprendo – così – nuovi orizzonti nei meccanismi di immunomodulazione.

PAROLE CHIAVE

INTERFERONE- γ , CELLULE JURKAT, MEDICINA DELLE BASSE DOSI, TRASDUZIONE DEL SEGNALE

SUMMARY: Described as an antiviral agent more than five decades ago, it is now clear that Interferon- γ is one of the most important endogenous mediators of immunity and inflammation. It is crucial in macrophage activation, host defense against intracellular pathogens, T helper 1 cell responses, tumor surveillance and immunoeediting.

Despite its ability to tune innate and adaptive immune systems thus maintaining immune homeostasis, Interferon- γ has a limited clinical use because of its dose-dependent side effects.

On the basis of recent advances in the so-called Low Dose Medicine, it is feasible to anticipate that femtograms of kinetically activated Interferon- γ might modulate the function of inflammatory and immune cells without generating adverse effects. Working on this hypothesis, we performed *in vitro* experiments on Jurkat cells, a widely used model that importantly contributed to characterize signaling events in T cell activation. Our studies demonstrate that low doses of kinetically activated Interferon- γ modulate signal transduction and gene expression in Jurkat cells, thus paving the way to novel therapeutic approaches in immunomodulation.

KEY WORDS: INTERFERON- γ , JURKAT CELLS, LOW DOSE MEDICINE, SIGNAL TRANSDUCTION

XXIX CONGRESSO NAZIONALE A.M.I.O.T.

La sostenibile efficacia della Medicina delle Basse Dosi – Evidenza vs Pregiudizio – Bologna, 30 Giugno 2018

UNO SGUARDO AGLI EVENTI MOLECOLARI ATTIVATI DA FEMTOGRAMMI DI SKA-INTERFERON- γ IN LINFOCITI T *IN VITRO* – RISULTATI, IPOTESI E PROSPETTIVE

CONSIDERATIONS ON MOLECULAR EVENTS ACTIVATED BY FEMTOGRAMS OF SEQUENTIAL KINETICALLY-ACTIVATED INTERFERON- γ IN *IN VITRO* LYMPHOCYTES – RESULTS, HYPOTHESES AND PERSPECTIVES

INTERFERON- γ , MOLTO DI PIÙ DI UN ANTIVIRALE

L'interferone (IFN)- γ è una citochina pleiotropica sintetizzata principalmente dalle cellule *Natural Killer* (NK) e dai linfociti T attivati da virus, batteri intracellulari e trapianti d'organo (1).

– Descritto alla fine degli anni Sessanta

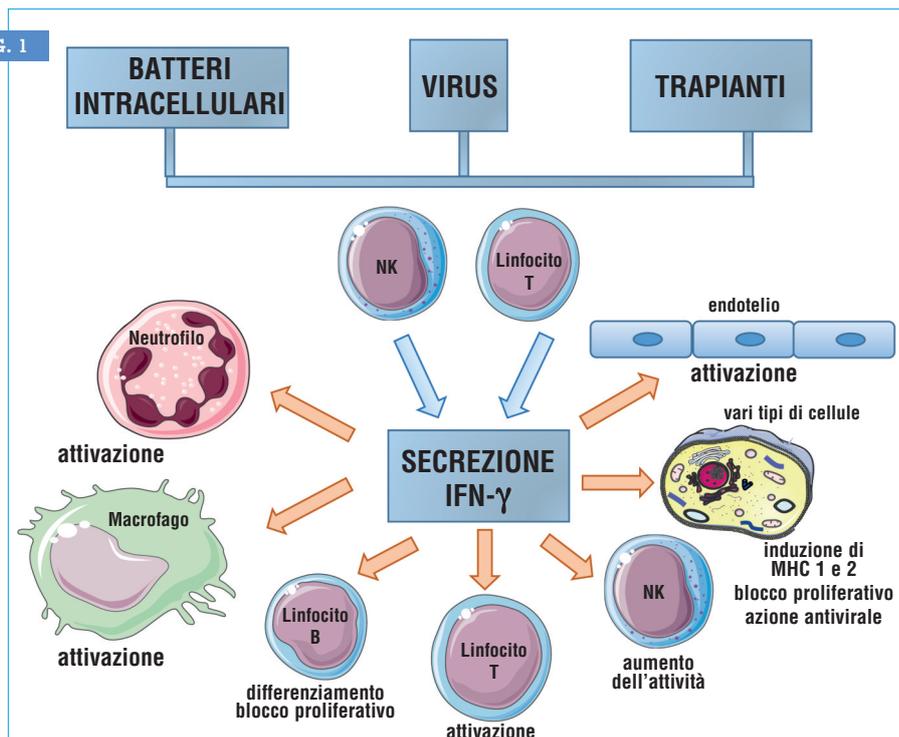
del secolo scorso per la sua funzione antivirale, IFN- γ si è rivelato un potente immunomodulatore, capace di sintonizzare le funzioni dei Sistemi Immunitari innato e acquisito.

Infatti, IFN- γ attiva i macrofagi, contribuisce al differenziamento dei linfociti T *helper* (Th)1 e T reg, mentre inibisce quello dei Th2 (2) (FIG. 1).

FIG. 1

Attività biologica di IFN- γ .

– Secreto principalmente dalle cellule NK e dai linfociti T in risposta a vari stimoli, IFN- γ è un potente immunomodulatore che agisce su cellule del Sistema Immunitario innato e acquisito. Oltre alla sua azione antivirale, inibisce la proliferazione di vari tipi cellulari e ne stimola l'espressione degli antigeni del Sistema Maggiore di Istocompatibilità (MHC) 1 e 2. Inoltre, attiva l'endotelio vascolare.



Che IFN- γ sia cruciale per il mantenimento dell'omeostasi immunitaria è dimostrato dal fatto che inappropriati alti livelli di questa citochina contribuiscono alla patogenesi di alcune malattie autoimmuni, tra cui il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), la nefrite autoimmune e la sclerosi multipla (3).

Ad ulteriore conferma del ruolo di IFN- γ nella difesa immunitaria, si rilevi che i bambini che non sintetizzano livelli sufficienti di IFN- γ o i rari soggetti portatori di mutazioni a carico del recettore per IFN- γ sono suscettibili di gravi infezioni da micobatteri (4). Nel modello sperimentale del topo

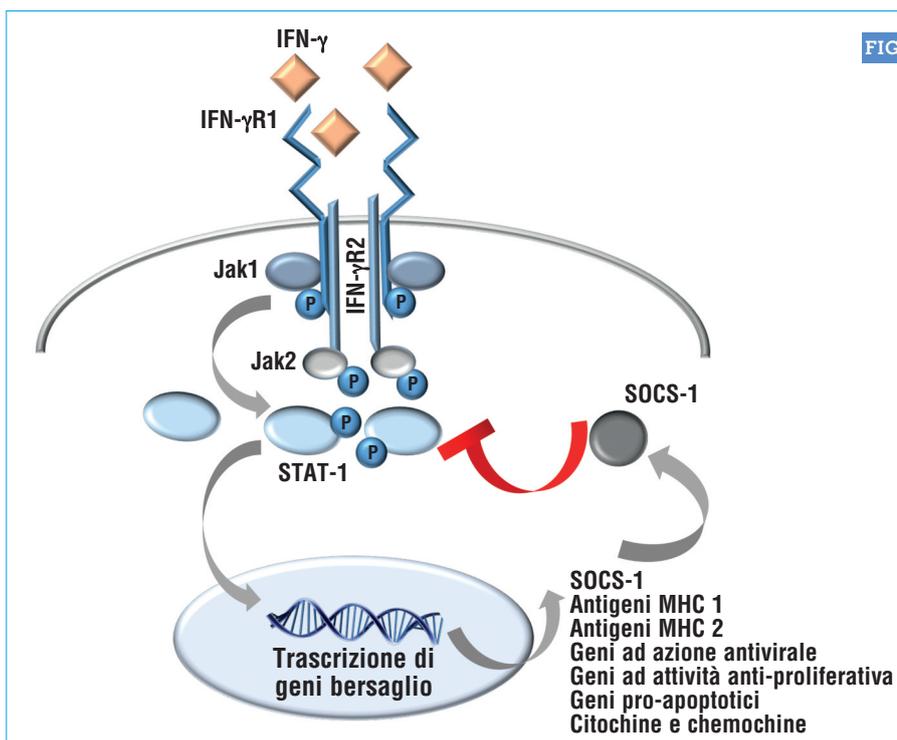
knock-out in cui è stato deleto il gene codificante la subunità 1 del recettore di IFN- γ , aumenta il rischio di sviluppare neoplasie (5).

– Infatti, IFN- γ , oltre a potenziare l'attività delle cellule immunitarie e soprattutto delle NK in un processo noto co-

FIG. 2

Meccanismo d'azione di IFN- γ .

– La classica via di trasduzione del segnale stimolata dall'interazione di IFN- γ con il suo recettore vede l'attivazione delle chinasi Jak1 e Jak2 e la fosforilazione di STAT-1. Fosfo-STAT-1 trasloca nel nucleo e modula la trascrizione di molti geni, tra cui citochine, chemochine, MHC 1 e 2, geni che controllano proliferazione e apoptosi. Viene anche indotto SOCS-1 che, con meccanismo di retro-azione negativa, blocca l'attività di IFN- γ .



me immunosorveglianza, è un potente fattore citostatico, pro-apoptotico ed antiangiogenico (FIG. 1), in grado di inibire la crescita e lo sviluppo delle neoplasie nelle fasi precoci.

Con il progredire della malattia, IFN- γ modula il profilo immunogenico della neoplasia fino a favorirne la crescita e la metastatizzazione (6).

In ambito oncologico, pertanto, IFN- γ gioca ruoli contrastanti, combattendo ed eliminando le cellule trasformate all'inizio della lunga storia di una neoplasia e promuovendone la crescita e la diffusione nelle fasi più tardive (7).

COME FUNZIONA IFN- γ

Le molteplici funzioni di IFN- γ sono il risultato della sua interazione con un recettore specifico, evento che attiva segnali intracellulari che rapidamente arrivano al nucleo, con conseguente modulazione dell'espressione genica (1,2).

– Il recettore di IFN- γ è un complesso in cui le subunità IFN- γ R1 legano la citochina e reclutano le catene IFN- γ R2: ha così inizio la trasduzione del segnale intracellulare (1).

In pochi secondi IFN- γ R1 e R2 si associano con le rispettive Janus chinasi (Jak1 e 2) e il tutto culmina, in meno di un minuto, nella fosforilazione ed attivazione di *Signal Transducers and Activators of Transcription* (STAT)-1 che migra nel nucleo, lega i promotori di geni bersaglio di IFN- γ e, nell'arco di 15-30 min., ne modula la trascrizione (FIG. 2) (1).

Si tratta principalmente di geni i cui prodotti sono coinvolti nell'infiammazione, nella presentazione dell'antigene, nell'inibizione della replicazione virale e della proliferazione cellulare.

Tra i molti geni indotti da IFN- γ , *Suppressor of Cytokine Signaling* (SOCS)-1 merita un'attenzione particolare perché codifica per un potente inibitore del *signaling* indotto da IFN- γ (8).

IFN- γ – QUALE UTILIZZO IN CLINICA?

Alla luce della sua potente attività immunomodulante, la possibilità di utilizzare IFN- γ nella terapia di alcune malattie infettive e delle neoplasie ha suscitato grande entusiasmo, tradito poi dal fallimento di molti *trial* clinici e gravato dalla comparsa di gravi effetti collaterali (9).

Al momento, IFN- γ è indicato nel trattamento di due rare malattie geneticamente trasmesse: **1.** la malattia granulomatosa cronica (10), caratterizzata da infezioni ricorrenti, e **2.** l'osteopetrosi maligna, caratterizzata da un aumento della densità ossea per deficit funzionale degli osteoclasti (11).

Stupisce che la dose ottimale di IFN- γ da somministrare non sia ancora definita; unica indicazione disponibile è di non superare i 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 3 volte/settimana.

Per molti farmaci è in corso una rivalutazione della somministrazione.

L'esempio più eclatante viene dall'oncologia: la chemioterapia metronomica,

ovvero la somministrazione quotidiana di chemioterapici a dosi marcatamente al di sotto della dose massima tollerata, è efficace nell'inibire la crescita neoplastica, perché agisce non solo sulle cellule tumorali ma anche sul microambiente e, in più, stimola la risposta immunitaria (12).

– Si può ipotizzare che i chemioterapici a basse concentrazioni siano capaci di attivare risposte "diverse", secondarie quando si utilizzano alte dosi, ma che diventano preponderanti con basse dosi con il fine di indurre la dormienza della neoplasia.

Seppure basata su principi diversi, la cosiddetta Medicina delle Basse Dosi ha il fine di recuperare e mantenere l'omeostasi, riequilibrando i livelli delle molecole che veicolano messaggi tra le cellule, tra cui citochine, ormoni, neuromodulatori e fattori di crescita, utilizzando concentrazioni vicine a quelle fisiologicamente rilevabili *in vivo* (13).

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia e l'assenza di effetti collaterali di citochine a basso dosaggio previa dinamizzazione con una particolare tecnologia nota come *Sequential Kinetic Activation* (SKA) (13).

– Questo approccio apre nuove prospettive per l'utilizzo terapeutico di IFN- γ , che deve essere sostenuto da un'attenta e rigorosa sperimentazione *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*.

– Un primo studio ha dimostrato che basse concentrazioni di SKA-IFN- γ pro-

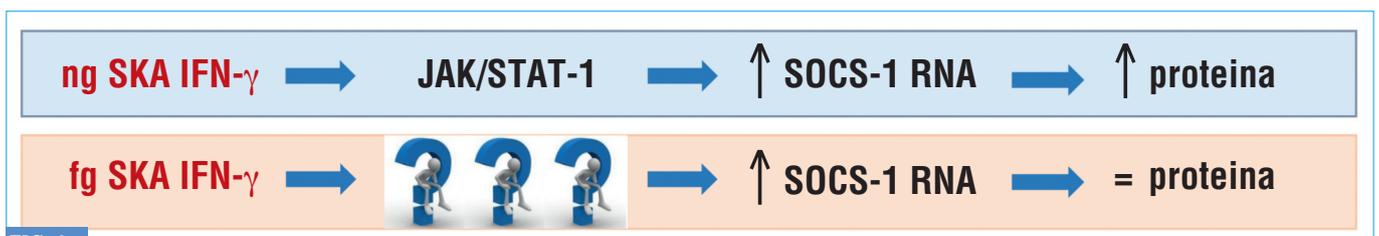


FIG. 3

SKA-IFN- γ induce l'espressione di SOCS.

– Nanogrammi di SKA-IFN- γ inducono la fosforilazione di STAT-1 che modula la trascrizione del gene SOCS-1. L'aumento dell'RNA si traduce in un aumento della proteina. Femtogrammi di SKA-IFN- γ attivano vie alternative di trasduzione del segnale non Jak/STAT-1-dipendenti che aumentano l'RNA di SOCS-1, ma non la proteina.

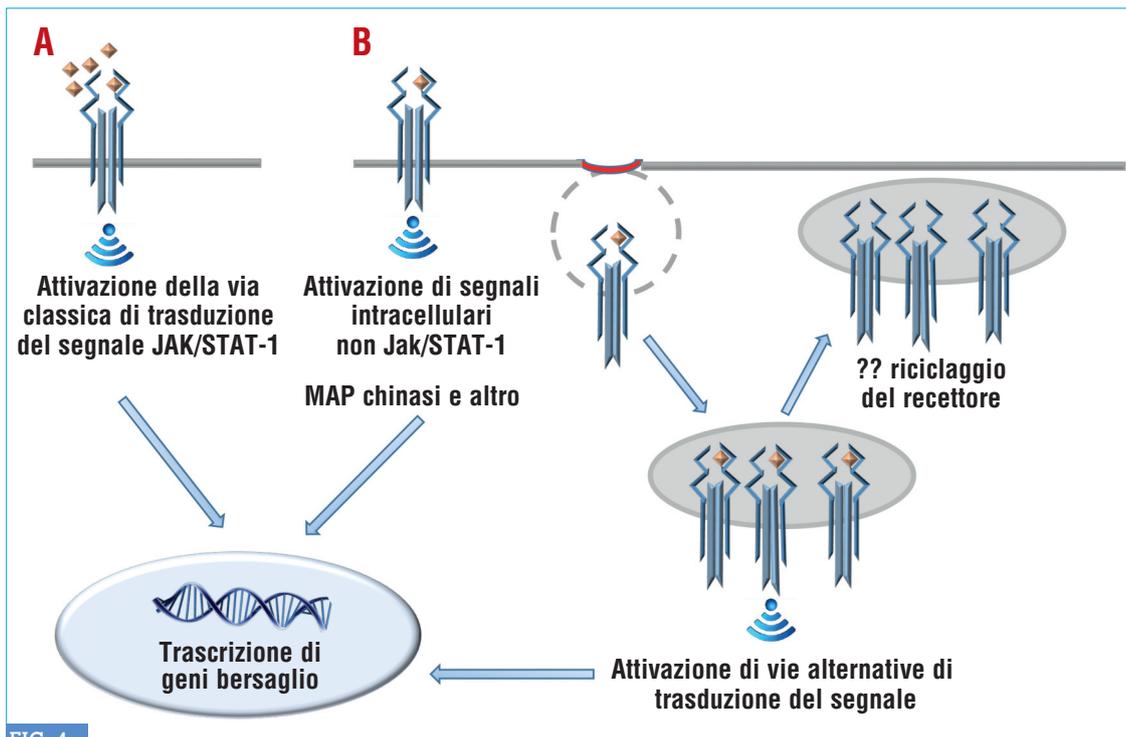


FIG. 4

Femtogrammi di SKA-IFN- γ potrebbero attivare vie di trasduzione del segnale diverse rispetto a nanogrammi di citochina.

A. Nanogrammi di IFN- γ attivano la trasduzione del segnale mediata da Jak/STAT-1.

B. Femtogrammi di SKA-IFN- γ potrebbero attivare altri segnali intracellulari, tra cui le MAP chinasi, che trasducono il segnale dal recettore di membrana al nucleo per modulare la trascrizione.

– Inoltre, o in alternativa, il complesso SKA-IFN- γ /recettore potrebbe essere internalizzato. Dall'endosoma così formatosi verrebbero attivati segnali che portano l'informazione al nucleo.

muovono l'attività citotossica di cellule NK isolate da soggetti con carcinoma del colon (14).

In un modello murino, l'associazione di basse dosi di SKA-IFN- γ e SKA-Interleucina-12 inibisce l'iper-reattività bronchiale riequilibrando il numero di Th1 e Th2 (15).

– Questi studi preclinici hanno suscitato la nostra curiosità e ci hanno ispirato a studiare i meccanismi molecolari attivati da basse dosi di SKA-IFN- γ *in vitro*.

FEMTOGRAMMI DI SKA-IFN- γ INDUCONO L'ESPRESSIONE DI SOCS-1: IPOTESI E PROSPETTIVE

I linfociti T sono uno dei bersagli di IFN- γ .

– Per standardizzare il nostro approccio sperimentale abbiamo utilizzato una linea ben caratterizzata di linfociti T, le cel-

lule Jurkat, che negli ultimi quarant'anni hanno permesso grandi avanzamenti nella conoscenza dei meccanismi di attivazione del recettore dei linfociti T (16).

Le cellule Jurkat esprimono le due catene del recettore di IFN- γ e, trattate con dosi farmacologiche (1 ng/ml) di IFN- γ ricombinante, attivano la via di trasduzione del segnale mediata da Jak/STAT-1 che culmina con la modulazione dell'espressione di geni inducibili da IFN- γ , tra cui SOCS-1 (17).

Risultati sovrapponibili si ottengono con le stesse concentrazioni di SKA-IFN- γ , dimostrando che la tecnologia SKA non altera l'attività biologica di IFN- γ (FIG. 3). Fin qui, i nostri risultati confermano e ampliano quanto descritto in letteratura (1,2).

– Sorprendenti ed inattesi, invece, i risultati ottenuti con basse dosi di SKA-IFN- γ : femtogrammi di SKA-IFN- γ (10 fg/ml)

aumentano l'espressione di SOCS-1 senza, però, attivare STAT-1 (FIG. 3) (17).

– La stessa concentrazione di IFN- γ ricombinante non sottoposta a tecnologia SKA non produce alcun effetto. Anche se non sono noti i meccanismi mediante i quali la sollecitazione meccanica potenzia l'effetto di basse dosi di citochina, si può supporre che le forze applicate modellino la struttura molecolare di IFN- γ ottimizzandone l'interazione con il suo recettore.

– Per spiegare la modulazione dell'RNA di SOCS-1 senza l'intervento di STAT-1, si ipotizza che femtogrammi di SKA-IFN- γ attivino vie di trasduzione del segnale che sono marginali quando si utilizzano alte concentrazioni di IFN- γ .

In effetti è noto che IFN- γ modula l'espressione genica in macrofagi in cui STAT-1 è stato deletato (18), in parte attivando le MAP chinasi (19,20).

Queste serin-treonin chinasi regolano la trascrizione genica e, pertanto, il fenotipo cellulare.

Si può quindi proporre che Jak/STAT-1 sia il segnale intracellulare predominante attivato da nanogrammi di IFN- γ , mentre altre vie di trasduzione del segnale, tra cui quello operato dalle MAP chinasi forse più sensibili all'azione di dosi minime di citochina, diventano cruciali nel mediare l'effetto di femtogrammi di SKA-IFN- γ (FIG. 4).

– Un'altra possibilità è che SKA-IFN- γ a basse concentrazioni venga internalizzato in complesso con il suo recettore. Si forma quindi un endosoma sulla cui superficie possono assemblarsi vari effettori capaci di indirizzare il fato delle cellule (FIG. 4) (21).

Anche se femtogrammi di SKA-IFN- γ aumentano l'RNA di SOCS-1, questo non si traduce in un aumento dei livelli della proteina. È possibile che l'incremento dell'RNA

non raggiunga un livello soglia sufficiente a permettere l'aumento della sintesi di SOCS-1 a livello dei ribosomi.

– Altra opzione è che i segnali intracellulari attivati dalle basse dosi di SKA-IFN- γ compromettano la stabilità dell'RNA e/o della proteina.

Il messaggio fondamentale rimane: femtogrammi di SKA-IFN- γ sono sufficienti per indirizzare segnali al nucleo tali da modulare la trascrizione genica.

Le nuove tecniche di trascrittomica potrebbero riservare interessanti sorprese sull'intero profilo degli RNA trascritti in cellule Jurkat trattate con basse dosi di SKA-IFN- γ ; studi di proteomica potrebbero identificare una complessa modulazione del quadro citochinico capace di interferire con l'attività di SKA-IFN- γ .

FEMTOGRAMMI DI SKA-IFN- γ PROLUNGANO L'ATTIVITÀ DI DOSI FARMACOLOGICHE DI IFN- γ – IPOTESI E PROSPETTIVE

Laddove è presente un focolaio o uno stato infiammatorio è molto probabile che vengano secrete e si accumulino alte concentrazioni di IFN- γ .

È logico, quindi, chiedersi quale sia l'effetto di femtogrammi di SKA-IFN- γ in cellule Jurkat precedentemente esposte ad alte dosi di IFN- γ (1 ng/ml).

Quando le cellule sono trattate con nanogrammi di IFN- γ , l'attivazione di STAT-1 è transiente, ha un picco dopo 30 min. e si attenua fino a scomparire nell'arco di 3 h (17).

Sorprendentemente, trattare le cellule prima con nanogrammi di citochina per 30 min. e poi con femtogrammi di SKA-IFN- γ per 90 min. riduce i livelli di SOCS1 e mantiene l'attivazione di STAT1 più a lungo (FIG. 5).

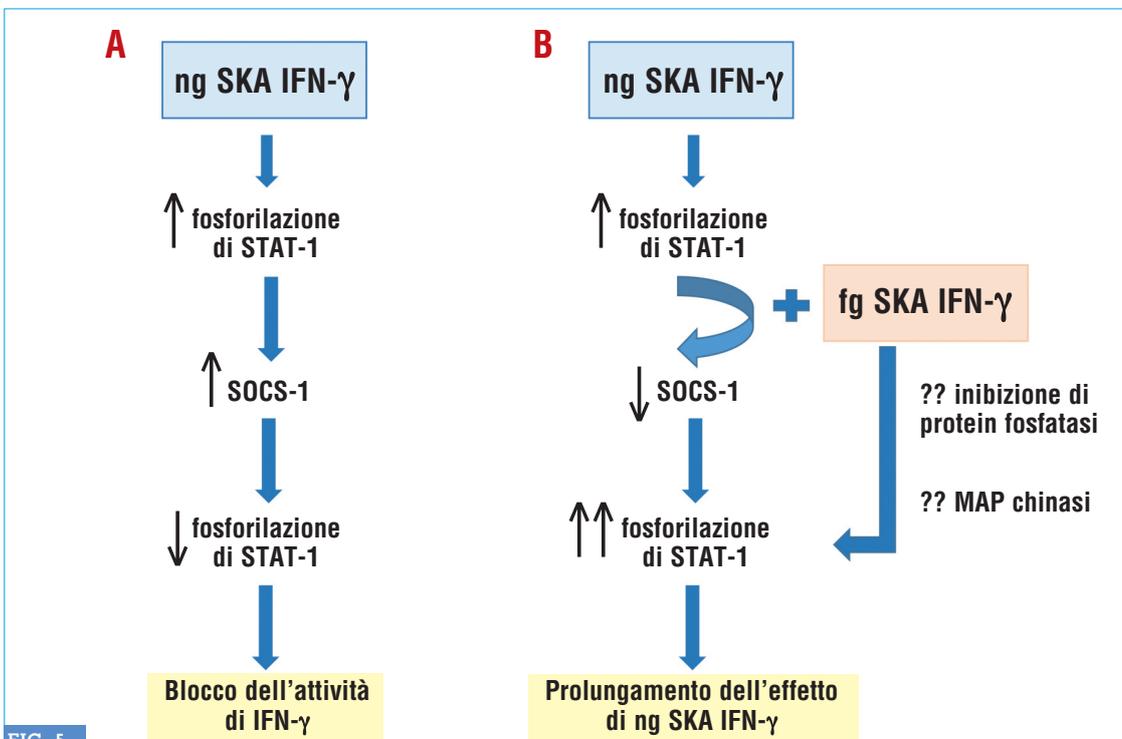


FIG. 5

Femtogrammi di SKA-IFN- γ prolungano l'attivazione di STAT-1 indotta da nanogrammi di citochina.

– Le cellule Jurkat sono state incubate con 1 ng/ml SKA-IFN- γ per 30 min. Dopo rimozione del medium di coltura e ripetuti lavaggi, si è proseguita l'incubazione delle cellule con 10 fg/ml di SKA-IFN- γ per 90 min. Mentre nelle cellule esposte solo ad alte dosi di SKA-IFN- γ (A) l'attivazione di STAT-1 declina dopo 120 min., l'aggiunta di femtogrammi di SKA-IFN- γ riduce, con meccanismi al momento ignoti, i livelli di SOCS-1 e prolunga l'attivazione di STAT-1.

In termini semplici, si può affermare che le cellule aggredite da alte dosi di IFN- γ rimangono sensibili a pochi femtogrammi della stessa citochina, probabilmente perché basse dosi di SKA-IFN- γ reclutano altri effettori intracellulari capaci di inibire la trascrizione di SOCS-1 o di aumentarne la degradazione, con la conseguenza di mantenere STAT-1 attivato.

Questi stessi effettori intracellulari potrebbero anche contribuire a mantenere STAT-1 attivo.

Che le MAP chinasi abbiano un ruolo nell'attivazione di STAT-1 è stato dimostrato in alcuni tipi cellulari (22-24).

In alternativa, basse dosi di SKA-IFN- γ potrebbero inibire quelle protein-fosfatasi che inattivano STAT-1.

– Rimangono molti studi da completare per raffinare le nostre conoscenze sull'azione di femtogrammi di SKA-IFN- γ a livello molecolare.

Nel tentativo di spostare l'attenzione in un contesto clinico, si può suggerire che femtogrammi di SKA-IFN- γ mantengano più a lungo l'effetto antivirale o antitumorale della citochina.

CONCLUSIONI

Femtogrammi di SKA-IFN- γ hanno un'azione immunomodulante in cellule Jurkat.

– I nostri risultati, dimostrando per la prima volta che basse dosi di SKA-IFN- γ modulano l'espressione genica di cellule umane *in vitro*, suggeriscono un approccio nuovo: per "educare" le cellule non sempre servono metodi violenti; può bastare una "guida gentile", ispirata da quanto, nel corso dell'evoluzione, la natura ha selezionato come ottimale per mantenere l'omeostasi. ■

Bibliografia

- Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. – Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* **2004**, 75: 163-89.
- Lin F.C., Young H.A. – The talented interferon-gamma. *Advances in Bioscience and Biotechnology* **2013**, 4: 6-13.
- Lees J.R. – Interferon gamma in autoimmunity: A complicated player on a complex stage. *Cytokine* **2015**, 74: 18-26.
- van de Vosse E., van Dissel J.T. – IFN- γ R1 defects: Mutation update and description of the IFNGR1 variation database. *Hum. Mutat.* **2017**, 38: 1286-1296.
- Zhang C., Hou D., Wei H., Zhao M., Yang L., Liu Q., Zhang X., Gong Y., Shao C. – Lack of interferon- γ receptor results in a microenvironment favorable for intestinal tumorigenesis. *Oncotarget* **2016**, 7: 42099-42109.
- Zaidi M.R., Merlino G. – The two faces of interferon- γ in cancer. *Clin. Cancer Res.* **2011**, 17, 6118-6124.
- Kursunel M.A., Esendagli G. – The untold story of IFN- γ in cancer biology. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2016**, 31: 73-81.
- Alexander W.S., Starr R., Fenner J.E., Scott C.L., Handman E., Sprigg N.S., Corbin J.E., Cornish A.L., Darwiche R., Owczarek C.M., Kay T.W., Nicola N.A., Hertzog P.J., Metcalf D., Hilton D.J. – SOCS1 is a critical inhibitor of interferon gamma signaling and prevents the potentially fatal neonatal actions of this cytokine. *Cell* **1999**, 98: 597-608.
- Miller C.H.T., Maher S.G., Young H.A. – Clinical Use of Interferon- γ . *Cytokine Therapies: Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2009**, 1182, 69-79.
- Marciano B.E., Wesley R., De Carlo E.S., Anderson V.L., Barnhart L.A., Darnell D., Malech H.L., Gallin J.I., Holland S.M. – Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, 39:692-699.
- Key L.L. Jr., Rodriguez R.M., Willi S.M., Wright N.M., Hatcher H.C., Eyre D.R., Cure J.K., Griffin P.P., Ries W.L. – Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma. *N. Engl. J. Med.* **1995**, 332: 1594-1599.
- André N., Tsai K., Carré M., Pasquier E. – Metronomic Chemotherapy: Direct Targeting of Cancer Cells after all? *Trends Cancer* **2017**, 3, 319-325.
- Bernasconi S. – Low Dose Medicine: theoretical background and scientific evidence. *It. J. Pediatrics* **2018**, 44: 23-27.
- Radice E., Miranda V., Bellone G. – Low-doses of sequential-kinetic-activated interferon- γ enhance the *ex vivo* cytotoxicity of peripheral blood natural killer cells from subjects with early-stage colorectal cancer. A preliminary study. *Int. Immunopharmacol.* **2014**, 19: 66-73.
- Gariboldi S., Palazzo M., Zanobbio L., Dusio G.F., Mauro V., Solimene U., Cardani D., Mantovani M., Rumio C. – Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **2009**, 22: 497-510.
- Abraham R.T., Weiss A. – Jurkat T cells and development of the T-cell receptor signalling paradigm. *Nat. Rev. Immunol.* **2004**, 4: 301-8.
- Castiglioni S., Miranda V., Cazzaniga A., Campanella M., Nichelatti M., Andena M., Maier J.A. – Femtograms of Interferon- γ Suffice to Modulate the Behavior of Jurkat Cells: A New Light in Immunomodulation. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, 18 (12).
- Ramana C. V., Gil M. P., Schreiber R. D., Stark G. R. – Stat1-dependent and -independent pathways in IFN-gamma-dependent signaling. *Trends Immunol.* **2002**, 23: 96-101.
- Halfter U.M., Derbyshire Z.E., Vaillancourt R.R. – Interferon-gamma-dependent tyrosine phosphorylation of MEKK4 via Pyk2 is regulated by annexin II and SHP2 in keratinocytes. *Biochem J.* **2005**, 388: 17-28.
- Roy S.K., Hu J., Meng Q., Xia Y., Shapiro P.S., Reddy S.P., Plataniias L.C., Lindner D.J., Johnson P.F., Pritchard C., Pagés G., Pouyssegur J., Kalvakolanu D.V. – MEKK1 plays a critical role in activating the transcription factor C/EBP-beta-dependent gene expression in response to IFN-gamma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, 99: 7945-50.
- Cendrowski J., Mamińska A., Miaczynska M. – Endocytic regulation of cytokine receptor signaling. *Cytokine & Growth Factor Rev.* **2016**, 32: 63-73.
- Fang Y., Zhong L., Lin M., Zhou X., Jing H., Ying M., Luo P., Yang B., He O. – MEK/ERK Dependent Activation of STAT1 Mediates Dasatinib-Induced Differentiation of Acute Myeloid Leukemia. *PLoS One* **2013**, 8: e66915.
- Goh K.C., Haque S.J., Williams B.R. – p38 MAP kinase is required for STAT1 serine phosphorylation and transcriptional activation induced by interferons. *EMBO J.* **1999**, 18(20):5601-5608.
- Herrera-Molina R., Flores B., Orellana J.A., von Bernhardt R. – Modulation of interferon- γ -induced glial cell activation by transforming growth factor β 1: a role for STAT1 and MAPK pathways. *J Neurochem.* **2012**, 123:113-122.

Riferimento bibliografico

MAIER J.A.M. – Uno sguardo agli eventi molecolari attivati da femtogrammi di SKA-Interferon- γ in linfociti T *in vitro*.

– Risultati, ipotesi e prospettive. *La Med. Biol.*, **2018**/4; 31-36.

autore

Prof.ssa Jeanette A.M. Maier

– Professore ordinario di Patologia Generale

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco

Università degli Studi di Milano

Via G.B. Grassi, 74

I – 20157 Milano