

Inquinanti Atmosferici e modificazioni delle vescicole extracellulari

V. Bollati

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, "Clinica del Lavoro L. Devoto", Milano

L'inquinamento atmosferico rappresenta un grave problema di salute pubblica che, secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2014), provoca ogni anno circa 3,7 milioni di decessi a livello mondiale. L'esposizione al particolato ambientale, sia acuta che cronica, è correlata all'incremento di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari. Il meccanismo biologico in grado di spiegare l'associazione esistente tra l'esposizione a PM e l'aumentato rischio di malattie cardiovascolari non è ancora stato chiarito.

Il particolato (PM) produce una forte reazione infiammatoria locale nell'ambiente polmonare, ma non vi è alcuna prova definitiva che il PM entri fisicamente e si depositi nei vasi sanguigni, aiutando a spiegare l'effetto a livello cardiovascolare. Le vescicole extracellulari potrebbero essere il candidato ideale per mediare gli effetti dell'inquinamento atmosferico, in quanto dopo essere state rilasciate dal sistema respiratorio nel torrente circolatorio, potrebbero raggiungere organi target, provocando a distanza la patologia.

Al loro interno, le vescicole extracellulari contengono molteplici molecole funzionali quali lipidi, proteine, DNA, RNA e miRNA. In particolare, i miRNA sono piccoli RNA endogeni e non codificanti, in grado di regolare l'espressione genica a livello post-trascrizionale. Un singolo miRNA può regolare centinaia di RNA messaggeri e un singolo RNA messaggero può essere bersaglio di diversi miRNA diversi, creando una rete di regolazione molto complessa. Inoltre, la presenza di miRNA associati a vescicole extracellulari è stata rilevata nel plasma di soggetti normali ed è stato ipotizzato un loro ruolo quali fattori prognostici di molteplici patologie umane.

Le vescicole extracellulari vengono classificate in base alla dimensione, alla complessità di membrana ed al meccanismo di rilascio. Gli esosomi hanno dimensioni comprese tra 30 e 100 nm e vengono rilasciate dalla cellula tramite un meccanismo di esocitosi. Le microvescicole (MVs), invece, hanno un diametro compreso tra 100 e 1000 nm, e sono vescicole derivate dalla membrana plasmatica cellulare attraverso un processo di budding. Entrambi, esosomi e MVs, sono stati rilevati in diversi fluidi biologici come il plasma, siero e latte materno, in condizioni sia fisiologiche che patologiche.

Studi in vitro hanno dimostrato che il lipopolisaccaride, aggiunto in campioni di sangue, stimola la produzione di MVs da parte delle cellule del sangue e dell'endotelio vascolare. Ciò mette in evidenza una possibile comunicazione e processo di feedback tra i vari fenotipi cellulari attivati, permettendo di ipotizzare che le MVs originate da un tipo cellulare, possano influenzare il rilascio di MVs da altri tipi cellulari, amplificando la risposta allo stimolo.

Le MVs svolgono, inoltre, un importante ruolo in condizioni infiammatorie e di danno tissutale; le specie reattive dell'ossigeno (ROS), determinando un danno alla struttura cellulare, potrebbero direttamente causare la produzione di MVs da parte della cellula. Inoltre è stato dimostrato che in soggetti affetti da malattie cardiovascolari si ha l'aumento delle MVs, soprattutto di origine piastrinica, mentre l'aumento di MVs endoteliali è associato alla disfunzione del tessuto stesso. A partire da queste osservazioni è possibile ipotizzare che anche gli inquinanti dell'aria, in particolare il PM, possano essere un potente stimolo per il rilascio di vescicole extracellulari, e che l'aumento della concentrazione di queste vescicole rappresenti l'interfaccia tra l'esposizione e lo sviluppo delle patologie cardiovascolari. Lo studio SPHERE ("Susceptibility to Particle Health Effects, miRNAs and Exosomes", ERC-2011-StG 282413) è stato finanziato dall'European Research Council nel 2011, con l'obiettivo di verificare tale ipotesi.