

Ambiente e "Memoria molecolare" della risposta infiammatoria nel sistema nervoso centrale: ricadute sulla funzionalità neuronale

B. Viviani, N. Marchetti, M. Boraso

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Un numero crescente di studi epidemiologici, clinici e sperimentali suggeriscono un'associazione tra esposizione a sostanze tossiche durante il periodo perinatale e disturbi dello sviluppo, che possono determinare una maggiore suscettibilità all'insorgenza di patologie a carico del sistema nervoso (SN) nell'adulto. Queste osservazioni sono alla base del concetto emergente dell'origine evolutiva della salute e della malattia (DOHaD).

Studi condotti su roditori in via di sviluppo hanno dimostrato come un aumento transitorio a livello del SN di citochine pro-infiammatorie, quali intereluchina-1 β (IL-1 β) e fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α), durante una ristretta finestra temporale risulti nell'insorgenza di modificazioni a lungo termine della fisiologia cerebrale correlabili alla comparsa di deficit cognitivi e comportamentali nell'animale adulto. Inoltre, in alcuni di questi modelli si riscontra una concomitante alterazione dei livelli di alcune subunità dei recettori glutammatergici. Numerose sostanze neurotossiche sono in grado di modulare il loro effetto attraverso la produzione di IL-1 β e TNF- α . Utilizzando neuroni primari di ippocampo abbiamo osservato come il processo fisiologico di sviluppo e strutturazione del sistema glutammatergico che avviene in vivo sia riproducibile anche in un sistema in vitro e come una breve esposizione (30 min) ad IL-1 β sia in grado di interferire con questo a lungo termine, alterando l'espressione ed il rapporto delle subunità GluN2B e GluN2A del recettore NMDA. Questo effetto si osserva (1) a maturazione completa del neurone, (2) dopo due settimane dall'esposizione, (3) solo se l'esposizione alla citochina avviene al 7° giorno di differenziazione. L'alterato rapporto recettoriale osservato sfocia in una modificata omeostasi del calcio intracellulare ed in un'aumentata vulnerabilità al danno neuronale, suggerendo una compromissione funzionale del neurone ippocampale e fornendo una possibile interpretazione meccanicistica del ruolo di IL-1 β nelle modificazioni a lungo termine della fisiologia di un'area cerebrale coinvolta nei processi di memoria ed apprendimento.