

## **ALTERAZIONE DEI MECCANISMI DI RISPOSTA ALLO STRESS IN UN MODELLO SPERIMENTALE DI ANORESSIA NERVOSA**

Francesca Mottarlini, Fabrizia Bonacina, Francesca Telese, Patrizia Uboldi, Giuseppe Danilo Norata, Fabio Fumagalli, Lucia Caffino

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

L'anoressia nervosa (AN) è una patologia psichiatrica complessa, multifattoriale, che colpisce prevalentemente adolescenti di sesso femminile, caratterizzata da ridotta assunzione di cibo, paura di acquisire peso ed intensa attività fisica. Nonostante l'eziologia della patologia è ancora in gran parte sconosciuta, le pazienti anoressiche mostrano una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), il sistema responsabile per il mantenimento delle normali funzioni dei meccanismi responsivi allo stress e di numerose funzioni metaboliche.

Lo scopo del nostro lavoro è stato valutare se l'esposizione alla combinazione di restrizione calorica ed attività fisica fosse in grado di indurre un'alterazione periferica e centrale dell'asse HPA nel modello sperimentale di anoressia nervosa noto come ABA (*activity-based anorexia*).

Ratte femmine adolescenti sono state esposte dal giorno postnatale [PND] 38 al PND42 ad un programma nutrizionale restrittivo (2 ore al giorno per 5 giorni) ed accesso libero ad una ruota di attività. Un gruppo di animali è stato sacrificato al PND42 (fase acuta della patologia), mentre i rimanenti sono stati sacrificati dopo 7 giorni, al recupero del peso corporeo (PND 49).

Dopo tre giorni dall'induzione del fenotipo anoressico, il gruppo ABA mostra una riduzione del peso corporeo significativamente maggiore rispetto agli animali esposti alla sola restrizione calorica (FR). Inoltre, diversamente dagli animali esposti al solo esercizio fisico (EXE) che mostrano un'attività fisica costante, gli animali ABA aumentano gradualmente la distanza percorsa sulla ruota.

Nella fase acuta, le ratte ABA mostrano una marcata riduzione dei livelli di trigliceridi, colesterolo e leptina plasmatica, alterazione che viene recuperata al PND49.

Il gruppo ABA mostra un aumento dei livelli plasmatici di corticosterone in fase acuta, che sono invece ridotti quando misurati dopo il recupero del peso corporeo. In parallelo, in ippocampo il protocollo ABA altera la traslocazione del recettore dei glucocorticoidi verso il nucleo ad entrambi i tempi di sacrificio.

In conclusione, questi dati suggeriscono che la possibile connessione fra alterazioni molecolari a livello plasmatico e disfunzioni nella plasticità cerebrale indotte dal fenotipo anoressico sia in grado di ridurre la capacità delle ratte ABA di rispondere a stimoli esterni in maniera adeguata, contribuendo ad alterare l'omeostasi energetica e i meccanismi di ricompensa che alimentano il fenotipo anoressico.

Progetto Cariplo: 2017-0865. Unveiling the role of the Irisin-BDNF axis in controlling muscle to brain metabolic crosstalk in anorexia nervosa