

EFFETTI DI NANOPARTICELLE METALLICHE SULLA REGOLAZIONE DEL CICLO CELLULARE DI CELLULE DI CARCINOMA POLMONARE (A549)

Poli D.¹ Pinelli S.² Alinovi R.² Petix M.³ Iavicoli S.³ Banda I.² Goldoni M.² Mozzoni P.²

¹ *Dimeila - Sezione Cert, Inail, Parma, Italia*

² *Medicina e Chirurgia, Università, Parma, Italia*

³ *Dimeila, Inail, Monteporzio Catone, Italia*

La diffusione negli ambiente di vita e di lavoro di nanoparticelle (NPs) costituisce un rilevante problema sanitario per la loro capacità di penetrare nell'apparato respiratorio fino a raggiungere gli alveoli polmonari, con conseguente insorgenza o aggravamento di patologie respiratorie e cardiopolmonari. La tossicità di nanoparticelle di Co_3O_4 (CoNPs) è ampiamente accettata mentre quella delle nanoparticelle di TiO_2 (TiNPs) continua ad essere controversa.

In un precedente studio comparativo (1) degli effetti di queste due NPs di uso industriale su una linea cellulare di carcinoma polmonare umano (A549), si è osservato che lo stress ossidativo causato da Co_3O_4 NPs influisce sull'omeostasi energetica delle cellule e ostacola la capacità di disintossicazione, prevenendo l'induzione dell'autofagia, evidente invece durante il trattamento con TiNPs. Entrambe le NPs incorporate non hanno provocato né necrosi né apoptosi ma una riduzione tempo e dose-dipendente del numero di cellule. Abbiamo perciò approfondito gli effetti delle NPs sul ciclo cellulare.

L'analisi citofluorimetrica ha evidenziato alterazioni della progressione del ciclo cellulare per entrambe le NPs, con aumenti della percentuale di cellule in fase G0/G1 a discapito delle altre fasi. Il rallentamento del ciclo risulta significativo in particolare dopo esposizione a CoNPs.

Lo studio è stato completato dalla quantificazione dei trascritti delle cicline e delle cicline-chinasi dipendenti (CCD), implicate nel controllo del ciclo in fase G0/G1, e del gene della p21, la cui espressione è strettamente controllata dall'oncosoppressore p53 ed è in grado di portare all'arresto del ciclo cellulare in G1 in risposta a stimoli di varia natura. Il trattamento con CoNPs ha determinato una riduzione dell'espressione genica di tutte le cicline, con una maggiore riduzione a carico di CCNE1 e CDK2, cicline espresse negli stadi tardivi della fase G1. Contemporaneamente si è verificato un aumento significativo dell'espressione di p21. Un calo delle cicline che regolano sia gli eventi precoci che tardivi della fase G0/G1 è stato osservato anche nel corso di esposizione a TiNPs.

Questi effetti non devono essere sottovalutati perché la regolazione della progressione del ciclo è fondamentale per la sopravvivenza cellulare, garantendo l'individuazione e la riparazione di danni genetici, ed impedisce alle cellule di sfuggire ai meccanismi di controllo indispensabili per il mantenimento dell'omeostasi tissutale.

- (1) Titanium dioxide aggregating nanoparticles induce autophagy and under-expression of microRNA 21 and 30a in A549 cell line: A comparative study with cobalt(II, III) oxide nanoparticles.

Alinovi R, Goldoni M, Pinelli S, Ravanetti F, Galetti M, Pelosi G, De Palma G, Apostoli P, Cacchioli A, Mutti A, Mozzoni P.

Toxicol In Vitro. 2017 Aug;42:76-85. doi: 10.1016/j.tiv.2017.04.007