

IMPATTO DELL'ESPOSIZIONE A BASSE DOSI DI PIOMBO SULLA MATURAZIONE DEL SISTEMA GLUTAMMATERGICO IN NEURONI PRIMARI DI IPPOCAMPO

Gerosa L. , Marchetti N., Catelli V., Locatelli N., Galli C.L., Marinovich M., Viviani B.

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

L'esposizione ambientale al piombo (Pb) nell'età dello sviluppo causa una serie di effetti neurotossici, tra cui un ridotto quoziente intellettivo, disordini del comportamento, ridotte capacità di apprendimento e memorizzazione, funzioni queste sotto il controllo glutammatergico. Numerose evidenze sperimentali dimostrano che il piombo è in grado di modulare il recettore NMDA, alterandone l'espressione e la funzionalità. Utilizzando un modello di maturazione neuronale composto da neuroni primari di ippocampo di ratto, abbiamo valutato se una breve esposizione a dosi non citotossiche di piombo, durante la maturazione neuronale, fosse in grado di modificare lo sviluppo del sistema glutammatergico in neuroni maturi. A questo scopo, neuroni al 7° giorno di coltura (7 DIV) sono stati esposti a dosi crescenti di Pb per 24 h o 5 giorni (7-12 DIV) ed analizzati a piena maturazione (21 DIV) per l'espressione delle subunità GluN2A e GluN2B del recettore NMDA e le subunità GluA1 e GluA2 del recettore AMPA.

L'esposizione di neuroni primari di ippocampo al 7° DIV a Pb (0.01–100 μ M) per 24 ore causa una significativa mortalità dei neuroni al 21° DIV a concentrazioni \geq 50 μ M. La soglia di citotossicità del Pb si abbassa a 10 μ M con l'aumentare del tempo di esposizione a 5 giorni. Dosi non citotossiche di piombo (0.01 e 1 μ M), somministrate a neuroni di ippocampo al 7° DIV per 24, sono in grado di diminuire l'espressione della subunità GluN2A del recettore NMDA al 21° DIV, senza alcun effetto sulla subunità GluN2B e sulle subunità GluA1 e GluA2 del recettore AMPA. Questo risulta in un aumentato rapporto GluN2B/GluN2A, caratteristico di neuroni immaturi. La ridotta espressione della subunità GluN2A ed il conseguente sbilanciamento del rapporto GluN2A/GluN2B non si osservano in neuroni di ippocampo al 21° DIV esposti a Pb 0.01 e 1 μ M dal 7 al 12 DIV.

Questi dati mettono in evidenza come una breve esposizione a concentrazioni sub-tossiche di Pb durante lo sviluppo del sistema nervoso possa causare un'alterazione della composizione dei recettori NMDA ed opporsi al processo di maturazione del sistema glutammatergico.

Finanziamenti: JPI "A Healthy Diet for a Healthy Life- Joint Action Nutrition and Cognitive Function- Progetto SELENIUS