

VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DEL SESSO SULLA NEUROTOSSICITÀ INDOTTA DALL'ESPOSIZIONE PERINATALE A PIOMBO

Gerosa L.¹, Mancino S.¹, Tartaglione AM.², Marchetti N.¹, Scalfari A.², Ricceri L.², Locatelli N.¹, Catelli V.¹, Cubadda F.³, Raggi A.³, Minghetti L.⁴, Calamandrei G.², Viviani B.¹

¹*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano*

²*Centro del comportamento e la salute mentale- Istituto superiore di sanità*

³*Dipartimento di sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria - Istituto superiore di sanità*

⁴*Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto alla ricerca- Istituto superiore di sanità*

Benché dagli anni '70 in Europa siano state adottate diverse misure per regolamentare i livelli di piombo (Pb), l'esposizione a questo metallo attraverso l'alimentazione può rappresentare un fattore di rischio per la popolazione pediatrica in relazione all'effetto sullo sviluppo neurologico. A questo riguardo, non è stata ancora definita una soglia al di sotto della quale possano essere esclusi effetti avversi. Nel presente studio sono stati approfonditi gli effetti di dosi di Pb inferiori a quelle comunemente studiate *in vivo* valutando diversi markers di neuroplasticità e correlandoli con la comparsa di deficit comportamentali e cognitivi.

Ratti femmina sono stati esposti continuativamente a 0, 25 e 100 mg/kg di Pb acetato nell'acqua (ca. 12,5 e 50 mg Pb/kg bw) a partire da un mese prima dell'accoppiamento, durante tutto il periodo di gestazione ed allattamento fino allo svezzamento della prole. La prole è stata quindi suddivisa in maschi e femmine ed analizzata per ciascuna dose di Pb al 23° ed al 70° giorno dopo la nascita (PND). In particolare sono stati valutati: (i) l'espressione totale e post-sinaptica delle subunità GluN2A e GluN2B del recettore NMDA e GluA1 e GluA2 per il recettore AMPA nell'ippocampo, (ii) le capacità cognitive sia in test di apprendimento e memoria spaziale che non spaziale (alternanza spontanea nel Y-maze al giorno 28; riconoscimento di oggetti e labirinto acquatico di Morris tra il giorno postnatale 60 e 70).

L'esposizione a Pb ha determinato al PND 23 un aumento dose-dipendente dei livelli nel sangue pari a $59 \pm 14 \mu\text{g/L}$ e $252 \pm 35 \mu\text{g/L}$ rispettivamente per la dose inferiore e superiore (controlli $7 \pm 7 \mu\text{g/L}$). A livello ippocampale si osserva un'aumentata espressione della subunità GluN2A e GluA1 nelle femmine al 23PND, evidente ad entrambe le dosi. L'effetto è confinato alla componente post-sinaptica e non è associato ad una diversa espressione di queste subunità nell'ippocampo in toto, a suggerire un effetto sulla distribuzione dei recettori in spina con possibili ricadute sulla plasticità e connettività neuronale. GluN2A e GluA1 non si modificano nei maschi a 23PND o in entrambi i sessi a 70 PND. Parallelamente, a 2 mesi di età le femmine esposte ad entrambe le dosi di Pb mostravano un deficit significativo nella discriminazione tra un oggetto nuovo ed uno familiare. Nel test di memoria spaziale alla stessa età, i ratti esposti al Pb apprendevano la posizione della piattaforma sommersa nel corso dei successivi trial comparabilmente ai ratti di controllo. Tuttavia alla dose più elevata gli animali di entrambi i sessi 24 ore dopo il termine del training impiegavano un tempo più lungo degli altri gruppi per raggiungere il quadrante dove era originariamente localizzata la piattaforma, mostrando un deficit nel recupero della memoria a lungo termine.

L'insieme di questi dati suggerisce una maggiore sensibilità delle femmine al Pb con effetti di modulazione dell'organizzazione sinaptica, evidenti già nelle prime fasi dello sviluppo, che

possono rappresentare una base molecolare per il consolidamento di alterazioni comportamentali nella sfera cognitiva in età adulta.

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