

IL TRATTAMENTO DI CELLULE SH-SY5Y CON ALCOOL ETILICO E B-NAFTOFLAVONE PROMUOVE L'INDUZIONE DI CITOCROMO P450 E PROTEGGE DALLA TOSSICITA' PROMOSSA DA MPP+

Fernandez abascal J., Leone C., Ripullone M., Valoti M.

Dipartimento Scienze della vita, Università di Siena, Siena, Italia

Il citocromo P450 (CYP) è uno dei principali enzimi coinvolti nella clearance degli xenobiotici negli organismi viventi. La sua funzione è principalmente svolta nel fegato, tuttavia può giocare un ruolo importante nei meccanismi di detossificazione e/o attivazione tossica anche in altri tessuti. Nel cervello, gli isoenzimi CYP variano la loro espressione a seconda dell'area e della tipologia cellulare, e il loro ruolo non è ancora ben definito. Per meglio caratterizzare la loro azione, abbiamo promosso l'induzione di alcune isoforme in un modello *in vitro* utilizzando colture cellulari di neuroblastoma umano SH-SY5Y. Le cellule erano trattate con noti induttori di CYP(s), β -naftoflavone (β -NF), etanolo (EtOH) per 48 ore. L'espressione di alcune isoforme era caratterizzata tramite PCR, Western Blotting e microscopia confocale. L'analisi ha confermato l'induzione promossa dai due composti delle isoforme 2D6 e 2E1, ma non delle isoforme 1A e 3A4. L'indagine immunostochimica ha confermato questi risultati e ha mostrato una co-localizzazione preferenziale di CYP2D6 nei mitocondri.

L'esposizione delle colture cellulari a 600 μ M MPP⁺ promuoveva una riduzione di circa il 40% della vitalità. Il trattamento con β -NF e ETOH era in grado di revertire parzialmente la tossicità promossa da MPP⁺ (+30%). L'effetto protettivo sembra essere dovuto ad un aumento della funzionalità mitocondriale. Infatti, l'inibizione complesso mitocondriale I da parte di MPP⁺ risultava minore in cellule pretrattate con i due composti.

Questi risultati suggeriscono che alcuni isoenzimi del CYP, possano svolgere un ruolo importante, anche a livello del Sistema Nervoso Centrale, nei confronti di xenobiotici neurotossici.