

IL METILCICLOPENTADIENIL MANGANESE TRICARBONIL ALTERA LO SVILUPPO DEI NEURONI DOPAMINERGICI IN ZEBRAFISH (DANIO RERIO)

Canzoniero L.M.¹, Fasano G.¹, Godoy R.S.², Angiulli E.³, Consalvo A.⁴, Franco C.¹, Ciavardelli D.⁵, Alleva E.⁶, Toni M.³, Ekker M.², Biffali E.⁷, Sordino P.⁸

¹ *Dipartimento di Science e Tecnologie, Università del Sannio, Benevento, Italia*

² *Department of Biology, University of Ottawa, Ottawa, Canada*

³ *Dipartimento di Biologia e Biotecnologie, Università la Sapienza, Roma, Italia*

⁴ *Dipartimento di Scienze Mediche Orali e Biotecnologie, Università di Chieti-Pescara, Chieti, Italia*

⁵ *Scuola di scienze umani e sociali, Università di enna "kore", Enna, Italia*

⁶ *Dipartimento di biologia cellulare e neuroscienze, Istituto superiore di sanità, Roma, Italia*

⁷ *Infrastrutture di ricerca per le risorse biologiche Marine, Stazione zoologica Anton Dohrn, Napoli, Italia*

⁸ *Biologia ed Evoluzione Organismi Marini, Stazione zoologica Anton Dohrn, Napoli, Italia*

I metalli svolgono un ruolo importante nella patogenesi di vari disturbi neurologici. L'alterazione dell'omeostasi del manganese nel cervello è stata collegata al parkinsonismo atipico, una patologia legata alla disfunzione del sistema dopaminergico. Recentemente, è stata espressa una forte preoccupazione per il Metilciclopentadienil Manganese Tricarbonil (MMT), un additivo della benzina a base di manganese organico, a causa del rischio per la salute umana derivante dall'esposizione cronica al manganese. Danio rerio, noto anche come zebrafish, è un utile modello animale per lo studio degli effetti di molecole neurotossiche, considerando le omologie del cervello del teleosteo con quella dei mammiferi. Nonostante l'evidenza di un danno strutturale e funzionale indotto dai composti a base di manganese sui neuroni dopaminergici, non sono stati studiati *in vivo* gli effetti sul differenziamento neuronale in seguito all'esposizione cronica a dosi sub-letali di MMT. L'obiettivo di questo studio è stato di indagare le alterazioni trascrizionali, morfologiche e comportamentali in seguito all'esposizione a dosi sub-letali di MMT durante il differenziamento neuronale in zebrafish. Inoltre, sono stati analizzati i profili cognitivi degli esemplari adulti in seguito all'esposizione di MMT durante lo sviluppo del cervello. Gli embrioni di zebrafish sono stati esposti all'MMT (10-300 μ M) per 5-72 ore dopo la fecondazione, stadi di sviluppo critici per il differenziamento dei neuroni dopaminergici. Abbiamo eseguito un'analisi trascrizionale dei geni coinvolti nel differenziamento dei neuroni dopaminergici in seguito al trattamento con MMT (10-300 μ M) durante lo sviluppo. In particolare, la concentrazione sub-letale di MMT (100 μ M) altera la trascrizione di un gene chiave del "commitment" dei progenitori neuronali (*Imx1b*), del differenziamento precoce (*otp*) e tardivo (*th*) dei neuroni dopaminergici. Il trattamento MMT (30-100 μ M) è anche in grado di alterare la morfologia dei neuroni dopaminergici aumentando sia il numero sia la dimensione delle cellule Th⁺ di un particolare cluster dopaminergico (cluster 2), anche confermato *in vivo* utilizzando la linea transgenica Tg(*dat:EGFP*). È interessante notare che il trattamento MMT (100 μ M) evoca un comportamento iperattivo negli embrioni a 72 ore dopo la fecondazione. Inoltre, gli esemplari adulti di zebrafish (5 mesi) trattati con MMT (100 μ M, 5-72 hpf)

mostrano alterazioni nelle capacità cognitive che riguardano l'attività di esplorazione, orientamento e memoria spaziale. Nell'insieme queste evidenze suggeriscono che l'esposizione cronica alle concentrazioni sub-letali di MMT durante il differenziamento neuronale possono alterare lo sviluppo dei neuroni dopaminergici e i tratti comportamentali a breve e lungo termine controllati dal sistema dopaminergico.