

EFFETTI ORGANIZZAZIONALI DEL BISFENOLO-A SULL'ESPRESSIONE DELLA KISSPEPTINA E DELLA NOS NELL'IPOTALAMO DI TOPI CD-1

Dèsirée Miceli (a), Mariangela Martini (a), Isabelle Franceschini (b), Paola Palanza (c), Carla Viglietti-Panzica (a), Giancarlo Panzica (a)

(a) *Laboratorio di Neuroendocrinologia, Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università di Torino*

(b) *UMR 6175 INRA/CNRS/ Tours University, Tours, Francia*

(c) *Dipartimento di Biologia Evolutiva e Funzionale, Università di Parma*

Tra i diversi distruttori endocrini (EDs), il bisfenolo-A (BPA) è stato ampiamente studiato per la sua capacità di indurre, anche a basse concentrazioni, numerosi effetti biologici negativi quale l'alterazione del normale processo di differenziazione sessuale a livello encefalico e comportamentale. In particolare, topi esposti durante il periodo perinatale al BPA presentano, da adulti, alterazioni nei comportamenti di esplorazione e nelle risposte emotive, oltre che un anticipo della pubertà (1). Recentemente, numerosi studi hanno cercato di chiarire le basi morfofunzionali delle alterazioni comportamentali indotte dall'esposizione a EDs (2). Visti gli effetti comportamentali, tra i bersagli potenziali del BPA si possono annoverare i circuiti a kisspeptina (un peptide considerato oggi la molecola chiave per l'induzione della pubertà) e quelli a monossido di azoto (NO), un neurotrasmettitore profondamente coinvolto nella regolazione di diversi comportamenti estrogeno-dipendenti. Entrambi questi sistemi, giocano poi un ruolo chiave nella regolazione centrale della fertilità in quanto regolano direttamente i neuroni produttori di GnRH.

Tre differenti concentrazioni di BPA (10, 20, 40 µg/kg/die) sono state somministrate per via orale a femmine di topo CD1 a partire dal giorno 11 di gestazione fino al giorno 8 post parto. Nella prole adulta di entrambi i sessi abbiamo analizzato, con tecniche immunoistochimiche, la distribuzione del sistema a kisspeptina e a NO-sintasi (NOS) in alcune aree chiave quali i nuclei della stria terminale (BST), arcuato (Arc), periventricolare (PeN), anteroventrale periventricolare (AVPe) e preottico mediale (POM). L'analisi quantitativa dell'espressione della kisspeptina in AVPV, PeN e Arc degli animali di controllo, dimostra in tutti i nuclei la presenza di uno spiccato dimorfismo sessuale con una maggiore immunoreattività nelle femmine sia per il numero di cellule sia per la densità di fibre. Nei maschi trattati con BPA si è osservato che, in tutti i nuclei, è presente un notevole incremento del segnale con una tendenza alla scomparsa del dimorfismo. Per quanto riguarda il sistema a NOS, effetti significativi del trattamento sono stati riscontrati solo nel POM e nella porzione ventrale del BST. Nel POM, le dosi più alte di BPA inducono una riduzione del numero di cellule nei maschi e un aumento nelle femmine. Nel BSTv, le dosi intermedie determinano, solo nei maschi, una significativa riduzione delle cellule a NOS (3).

In conclusione, i nostri dati suggeriscono un significativo effetto organizzazionale del BPA su specifici *pathways* neuronali quali i circuiti a kisspeptina e NOS, potenzialmente in grado di controllare il circuito a GnRH e lo sviluppo della pubertà.

Ringraziamenti. Questa ricerca è stata finanziata dalla Regione Piemonte (GCP, CVP).

Bibliografia

1. Gioiosa L, Fissore E, Ghirardelli G, Parmigiani S, Palanza P. Developmental exposure to low-dose estrogenic endocrine disruptors alters sex differences in exploration and emotional responses in mice. *Horm Behav* 2007;52:307-16.
2. Panzica GC, Viglietti-Panzica C, Mura E, Quinn MJ Jr, Palanza P, Ottinger MA. Effects of xenoestrogens on the differentiation of behaviorally-relevant neural circuits. *Front Neuroendocr* 2007;28(4):179-200.
3. Panzica GC, Mura E, Miceli D, Martini M, Gotti S, Viglietti-Panzica C. Behavioral and Neural action of xenoestrogens in birds and mammals. *Ann N York Acad Sci*, 2009; in press