

## CORRELAZIONE TRA LA FORMAZIONE DI INCLUSIONI CELLULARI E MORTE CELLULARE INDOTTA DALL'INIBIZIONE DEL PROTEASOMA IN CELLULE PC12

<sup>1</sup>G. Lazzeri, <sup>1</sup>M. Gesi, <sup>1</sup>F. Fulceri, <sup>1</sup>P. Lenzi, <sup>1</sup>M. Ferrucci, <sup>2</sup>A. De Blasi, <sup>1</sup>, <sup>2</sup>F. Fornai

<sup>1</sup>Dipartimento di Morfologia Umana e Biologia Applicata, Università di Pisa

<sup>2</sup>IRCCS Neuromed – Pozzilli (IS)

### Obiettivi

L'alterazione del sistema ubiquitina-proteasoma (UP) è in relazione alla formazione di aggregati intracellulari, i quali sono presenti in molte malattie neurodegenerative caratterizzate da disturbi del movimento.

Abbiamo recentemente descritto che gli inibitori del proteasoma inducono una degenerazione selettiva del sistema nigrostriatale e, determinano la formazione di corpi multilamellari all'interno dei neuroni nigrali.

La presenza di inclusioni simili dopo la somministrazione di anfetamine (MA e MDMA), suggerisce che la neurotossicità prodotta da queste sostanze d'abuso, coinvolga il sistema UP.

### Metodi

Per testare questa ipotesi, abbiamo utilizzato un semplice modello sperimentale "in vitro" usando cellule PC12.

Abbiamo misurato l'attività del sistema ubiquitina-proteasoma sia dopo inibitori specifici (lactacistina 0.1-1  $\mu$ M, epoxomicina 0,001-1  $\mu$ M) che dopo somministrazione di derivati anfetaminici e dopo MPP+ attraverso un metodo fluorimetrico.

La curva di inibizione del proteasoma è stata poi correlata alla curva dose-risposta relativa alla formazione di inclusi intracellulari e di morte cellulare.

### Risultati

Le neurotossine per il sistema dopaminergico utilizzate nello studio, determinano formazione di inclusi e morte cellulare con una diversa curva dose-risposta che a sua volta è correlata a gradi diversi di inibizione del sistema ubiquitina-proteasoma.

In particolare, per dosi più basse di neurotossina si assiste alla formazione di inclusi senza che si verificano fenomeni significativi di morte cellulare.

Dosi più elevate di neurotossina (lactacistina 1-50  $\mu$ M) sono necessarie per indurre fenomeni letali prevalentemente di tipo apoptotico.

Questi dati confermano una dissociazione tra formazione di inclusi e morte neuronali suggerendo però che si tratti di gradi diversi di un simile fenomeno qualitativo che consiste nella compromissione del sistema ubiquitina proteasoma.