
PP26 - IL BENZENE ED ALTRI INQUINANTI AMBIENTALI MODULANO LA PRODUZIONE DI GH E LE VIE DI SEGNALE IN CELLULE DI ADENOMA IPOFISARIO GH3

V. Zunino¹, M. G. Catalano¹, F. Guaraldi¹, V. D'Angelo¹, E. Arvat², N. Fortunati³

¹Scienze Mediche Torino, ²Scienze Mediche & SC Endocrinologia Oncologica DU Torino,

³SC Endocrinologia Oncologica DU Torino

Recenti studi epidemiologici hanno riportato un incremento dei casi di acromegalia in aree ad alto tasso d'inquinamento ed è stato ipotizzato che l'esposizione ad alte concentrazioni d'inquinanti possa aumentare l'aggressività degli adenomi ipofisari GH-secernenti ed indurre la resistenza alla terapia farmacologica con analoghi della somatostatina (SSA).

Lo scopo del presente lavoro è stato quello di valutare l'effetto di alcuni inquinanti ambientali sul comportamento di cellule di adenoma ipofisario GH-secernente di ratto (GH3); in particolare sono stati valutati gli effetti del benzene (BZ), del 2-etilesifalato (DEHP) e dei policlorobifenili (PCBs) sulla produzione dell'ormone della crescita (GH) e sulle vie di segnalazione della somatostatina e degli estrogeni. Il BZ si è dimostrato il più potente tra le sostanze in esame e l'unico in grado di modificare la produzione del GH. Infatti, abbiamo osservato un aumento dell'espressione del gene per GH e anche del suo livello proteico. Relativamente alla via di segnalazione della somatostatina, tutti e tre gli inquinanti modificano l'espressione di SSTR2 e di ZAC1. In particolare, il BZ, pur modulando positivamente l'espressione genica di SSTR2 a tempi precoci (24h), determina a livello proteico una riduzione significativa dei livelli di recettore che si mantiene nel tempo. Abbiamo osservato un importante aumento dell'espressione di ZAC1 e della proteina da esso codificata dopo 48h di trattamento con BZ, ma dopo 72h entrambi si riducono significativamente. L'espressione dei geni per SSTR2 e ZAC1 è risultata incrementata da entrambi DEHP e PCBs dopo 48h di esposizione, ma anche in questo caso dopo 72 ore i livelli si riducevano.

Relativamente al pathway estrogenico, tutti e tre gli inquinanti determinano un importante incremento dei livelli di espressione del fattore di trascrizione FOXA1; il BZ induce anche l'espressione del recettore per il progesterone dimostrando dunque anche un effetto di tipo estrogenico.

I nostri dati dimostrano per la prima volta che il benzene, uno degli inquinanti ambientali più rappresentati, modifica il comportamento di cellule GH-secernenti, aumentando la secrezione di GH e modulando l'espressione di SSTR2 e di alcuni fattori di trascrizione (e.g. ZAC1 e FOXA1) coinvolti nelle vie di segnalazione ormonali.

(Grant PRIN, AA 2010-2011 cod-DI112000360001)