

Integrazione di dati “omici” e strutturali per lo studio della neurotossicità della micotossina ocratossina A

Alessandra Mezzelani¹, Francesca Anna Cupaioli¹, Maria Elisabetta Raggi², Carlo Brera³, Barbara De Santis³, Luciano Milanese¹

¹Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Tecnologie Biomediche (CNR-ITB), Segrate (MI)

²Istituto Scientifico, IRCCS, Eugenio Medea, Bosisio Parini (LC)

³Unità di OGM e Micotossine, Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Nutrizione e, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'ocratossina A (OTA) è una micotossina prodotta da funghi ubiquitari dei generi *Aspergillus* e *Penicillium* che contamina prodotti alimentari e mangimi in tutto il mondo.

In un recente studio pilota, l'OTA è risultata associata all'autismo, un disturbo del neurosviluppo che colpisce prevalentemente i maschi e caratterizzato da difficoltà nell'interazione sociale, interessi ristretti e comportamenti ripetitivi. L'autismo è spesso associato ad altri disturbi come infiammazione e aumento dello stress ossidativo.

L'OTA è nefrotossica, epatotossica e neurotossica soprattutto nei maschi che sono carenti dell'enzima CYP4A3 che la metabolizza. Essa esercita la sua tossicità inducendo stress ossidativo, infiammazione e fibrosi attraverso meccanismi epigenetici e aumentando il rapporto fenilalanina/tirosina. L'OTA è infatti composta da una molecola di isocumarina e da una di fenilalanina (phe). Quest'ultima compete con la phe libera come substrato per la phe-idrossilasi (che idrolizza la phe in tirosina, il precursore della L-DOPA) con conseguente accumulo di phe e riduzione di L-DOPA e dei neurotrasmettitori catecolaminergici che ne derivano. Inoltre, un accumulo di phe nel cervello forma fibrille simil-amilode.

A livello epigenetico, l'OTA modula l'espressione di alcuni microRNA: diminuisce il mir-29b, inibitore della produzione del collagene, che si traduce in un aumento di quest'ultimo, alterazione fibrotica e nefropatia. Una diminuzione del mir-29b inoltre aumenta l'espressione della β -secretase (BACE1), l'enzima coinvolto nella produzione di β amiloide, il cui accumulo causa amiloidosi compreso l'Alzheimer.

L'OTA stimola anche la sintesi di mir-132 come si verifica in alcune condizioni neuro-psichiatriche compreso l'autismo e nello stress ossidativo. Il mir-132 agisce nella regolazione reciproca dei geni correlati all'autismo *MECP2* e *PTEN* e diminuisce l'antiossidante Nrf2 aumentando i livelli di ossidanti (ROS). I ROS, a loro volta, aumentano l'espressione del mir-200c che altera ulteriormente i meccanismi antiossidativi e la plasticità sinaptica attraverso la inibizione dell'eme ossigenasi e della neuroligina4X (NLGN4X). Sia *MECP2* che *NLGN4X* sono coinvolti in disordini dello sviluppo neurologico, incluso l'autismo, e sono mappati sul cromosoma X cosa che potrebbe spiegare la prevalenza maschile di questo disturbo.

Sono necessari ulteriori studi *in vitro* e *in vivo*, da condurre separatamente nei due sessi, per ottenere un quadro completo degli effetti epigenetici dell'OTA e per prevenirli o contrastarli.

Fondi: Interomix-OTANEXT-AUT

Referenze

1. Mezzelani A. Ochratoxin A and Epigenetics. In: Patel V., Preedy V. (eds) Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics. (2017) Springer, Cham. doi.org/10.1007/978-3-319-31143-2_33-1.
2. Adler-Abramovich L, Vaks L, Carny O, Trudler D, Magno A, Caflich A, Frenkel D and Gazit E. Phenylalanine assembly into toxic fibrils suggests amyloid etiology in phenylketonuria. *Nat Chem Biol.* 2012; 8(8):701-706. doi: 10.1038/nchembio.1002.