

Meccanismi molecolari della dipendenza e della sindrome astinenziale da etanolo in fettine ippocampali immature e mature di ratto

E. Gerace¹, D. Pellegrini Giampietro¹, G. Mannaioni²

¹Dipartimento di Scienze della Salute e ²Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia

Il consumo cronico di etanolo è causa di alterazioni molecolari della neurotrasmissione con meccanismi ancora non completamente chiariti. Abbiamo studiato i meccanismi della dipendenza da etanolo in colture di fettine organotipiche di ippocampo mature (10 giorni in coltura *in vitro*) o immature (2 giorni in coltura *in vitro*) esposte cronicamente all'alcol etilico (100-300 mM) per 7 giorni. Successivamente le fettine sono state private dall'etanolo per 24 ore e la morte cellulare valutata con propidio ioduro. I risultati da noi ottenuti hanno evidenziato che l'astinenza da etanolo determinava danno cellulare in maniera dose dipendente nelle cellule piramidali della regione CA1 in fettine mature ma non nelle immature. Per studiare questi diversi effetti indotti dall'etanolo abbiamo valutato l'espressione sia di proteine presinaptiche (vGlut1, vGlut2, recettore CB1, sinaptofisina) che di proteine postsinaptiche particolarmente implicate nella neurotrasmissione eccitatoria e nella morte cellulare (GluA1, GluA2, NR2A, NR2B) sia nel modello di dipendenza cronica che in quello di privazione di alcol etilico. I risultati hanno evidenziato una riduzione dei livelli di espressione di GluA1, GluA2 e delle sinaptofisina nelle fettine immature e un aumento del rapporto GluA1/GluA2 nelle fettine mature. Utilizzando registrazioni elettrofisiologiche abbiamo studiato la frequenza e l'ampiezza delle correnti eccitatorie postsinaptiche spontanee (sEPSCs) nelle cellule piramidali della regione CA1 sia durante la dipendenza da etanolo che dopo privazione. I risultati hanno confermato i dati ottenuti in precedenza evidenziando una riduzione della frequenza delle sEPSCs nelle cellule immature e un aumento di ampiezza nelle cellule mature. Osservazioni al microscopio elettronico hanno evidenziato disorganizzazione dei microtubuli dendritici nelle fettine immature e segni di morte apoptotica in quelle mature. In conclusione questi risultati hanno evidenziato che l'etanolo determina una alterazione della trasmissione sinaptica eccitatoria nelle cellule immature mentre nelle cellule mature la privazione (astinenza) da etanolo porta a morte cellulare delle cellule piramidali della regione CA1 dell'ippocampo per aumento della espressione del recettore AMPA permeabile al Ca^{2+} .