

Disturbo dello spettro fetale alcolico (FASD, “Fetal Alcohol Spectrum Disorders”): modelli sperimentali e epidemiologia clinica della Tossicologia Perinatale dell’AOU Careggi

D.E. Pellegrini-Giampietro¹, E. Gerace², E. Landucci¹, G. Mannaioni²

¹*Dipartimento di Scienze della Salute, Sezione di Oncologia e Farmacologia Clinica*

²*Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Università di Firenze*

In base ai dati del Centro di Riferimento Regionale della Tossicologia Perinatale di Firenze, l’esposizione prenatale all’etanolo, oltre ad essere la più importante causa di ritardo mentale fra quelle prevenibili, è un fattore di rischio anche in termini di aumento di abortività spontanea e di mortalità fetale e neonatale. Nella popolazione generale il 15% circa delle gravidanze esita in aborto spontaneo, con un incremento fino al 45% nelle forti bevitrice, nelle quali si osserva anche un significativo aumento delle morti fetali. Da un punto di vista patogenetico, il consumo cronico di alcol produce alterazioni molecolari persistenti dei circuiti neuronali che tuttavia ancora non sono stati chiariti completamente. Per studiare questi meccanismi, abbiamo esposto per 7 giorni a etanolo (100-300 mM) fettine organotipiche ippocampali di ratto immature (dopo 2 giorni in vitro) o mature (dopo 10 giorni in vitro), dopo di che abbiamo rimosso l’etanolo e 24 ore dopo abbiamo valutato la morte neuronale con il marcatore propidio ioduro. I nostri risultati dimostrano che la rimozione dell’etanolo produce un danno dose-dipendente nella regione piramidale CA1 nelle fettine mature, ma non in quelle immature. Per studiare i meccanismi di questa diversa risposta all’etanolo, abbiamo analizzato i livelli di espressione di proteine presinaptiche (vGlut1, vGlut2, recettore CB1, sinaptofisina) e postsinaptiche (GluA1, GluA2, NR2A, NR2B) nelle fettine immature e mature dopo incubazione cronica con etanolo e dopo la sua rimozione. In ambedue queste condizioni abbiamo osservato una diminuzione dell’espressione di GluA1, GluA2 e sinaptofisina nelle fettine immature e un aumento significativo del rapporto GluA1/GluA2 nelle fettine mature. Per mezzo di registrazioni voltage-clamp nella configurazione “whole cell” di cellule piramidali CA1 in fettine immature e mature abbiamo misurato la frequenza e l’ampiezza degli sEPSC 7 giorni dopo l’incubazione cronica con etanolo e 24 ore dopo la sua rimozione. I nostri dati elettrofisiologici dimostrano una riduzione della frequenza degli sEPSC nelle fettine immature e un aumento significativo della loro ampiezza nelle fettine mature. L’analisi al microscopio elettronico ha rivelato una disorganizzazione dei microtubuli dendritici nelle fettine immature e segni di morte apoptotica nelle fettine mature. Questi risultati indicano che nelle fettine immature l’etanolo produce una alterazione della trasmissione sinaptica eccitatoria simile a quella che si osserva nei FASD. Nelle fettine mature la rimozione dell’etanolo porta a morte delle cellule piramidali CA1 possibilmente mediati dalla neo-espressione di recettori AMPA permeabili al calcio.