

COINVOLGIMENTO DELL'ESPRESSIONE GENICA DEI RECETTORI OPIOIDI NELLA NEUROTOSSICITÀ INDOTTA DA MDMA.

P. Romualdi, L. Rullo, F.F. Caputi, S. Stamatakos, S. Candeletti

Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Italia.

La 3,4-metilendiossimetamfetamina (MDMA, ecstasy), usata come sostanza d'abuso a scopo ricreativo, ha dimostrato la capacità di indurre danni neurotossici e alterazioni a lungo termine in diverse aree del sistema nervoso centrale. Tali alterazioni inducono complessi adattamenti a livello molecolare e cellulare. I potenti effetti della MDMA sono principalmente dovuti alla sua azione sul trasportatore della serotonina (SERT) con un blocco della sua ricaptazione (1). Oltre all'effetto sul sistema serotonergico, la MDMA aumenta rapidamente il rilascio di dopamina (DA) in modo dose-dipendente nel nucleo accumbens, nello striato, nel caudato putamen e nell'ippocampo, similmente ad altre sostanze d'abuso (2).

Recenti evidenze hanno suggerito il coinvolgimento del sistema oppioide endogeno negli effetti indotti dalla MDMA (3, 4). Questo studio ha lo scopo di indagare gli effetti indotti dall'esposizione a MDMA sull'espressione genica dei recettori oppioidi ed è stato effettuato impiegando la linea cellulare di neuroblastoma SH-SY5Y che esprime costitutivamente il recettore oppioide μ (MOP), il recettore δ (DOP), il recettore κ (KOP) e il recettore per la nocicettina (NOP).

Le cellule sono state esposte a concentrazioni crescenti di MDMA (0.3, 0.6 e 1.2 mM) per 24 ore. L'analisi dell'espressione genica è stata valutata mediante *real time* qPCR e i risultati sono stati analizzati con il metodo del Delta-Delta Ct (DDCt).

I risultati hanno evidenziato una riduzione dell'espressione genica dei recettori NOP e MOP dopo esposizione a MDMA alle dosi di 0.3 e 0.6 mM; al contrario è stato evidenziato un aumento dell'espressione di tali geni alla dose più elevata di 1.2 mM. Il trattamento con MDMA non ha indotto cambiamenti di espressione genica a carico dei geni che codificano per i recettori KOP e DOP.

Il pretrattamento con l'antagonista del recettore NOP, J113397 annulla l'effetto della MDMA sull'espressione genica del NOP alle dosi più basse, mentre aumenta ulteriormente la *up-regulation* del NOP indotta dall'esposizione a MDMA 1.2 mM. Il pretrattamento con J113397 è risultato anche in grado di contrastare le alterazioni dell'espressione genica del MOP osservate alle concentrazioni di MDMA più alte. Il pretrattamento con l'antagonista del recettore MOP naloxone contrasta l'effetto osservato di *down-regulation* sull'espressione genica del MOP e contrasta le variazioni di espressione genica del NOP indotte dalle due dosi più alte di MDMA.

I dati qui riportati hanno dimostrato che l'esposizione a MDMA induce una significativa alterazione dell'espressione genica dei recettori NOP e MOP, mentre non vengono evidenziate alterazioni a carico del KOP e del DOP.

Questi risultati suggeriscono che i recettori oppioidi sono influenzati in modo differenziato dall'esposizione a MDMA. Inoltre, i dati ottenuti dal pretrattamento con gli antagonisti suggeriscono la possibilità di una interazione funzionale o di un *cross-talk* tra i recettori MOP e NOP, che potrebbe mediare i meccanismi cellulari alla base della neurotossicità indotta da questa sostanza d'abuso.