



Variabilità individuale in adolescenza e ruolo dello stress prenatale: il caso M.D.M.A.

Teodora Macchia (1) e Gianni Laviola (2)

(1) Dipartimento del Farmaco,

(2) Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

Note sullo studio:

Prenatal stress affects 3,4-methylenedioxymethamphetamine pharmacokinetics and drug-induced motor alterations.

S.Morley-Fletcher, M.Puopolo, S.Gentili, G.Gerra, T.Macchia, G.Laviola.

European Journal of Pharmacology 489 (2004) 89-92.

Nell'uomo, come nel modello animale, si riscontra una marcata variabilità individuale nella sensibilità agli psicostimolanti, quindi nei profili di risposta fisiologica e comportamentale a tali sostanze. Differenze farmacocinetiche possono dar conto di parte di tale variabilità.

La fase dell'adolescenza risulta particolarmente delicata in quanto caratterizzata da una ridotta sensibilità iniziale agli effetti delle sostanze (Laviola et al, 1995).

Ciò spesso può dar luogo a un incremento nell'uso per ogni occasione e ad un rischio più elevato di problemi correlati.

Approfondire la conoscenza sulle variabili biologiche potenzialmente responsabili della accresciuta vulnerabilità alla dipendenza nell'adolescente (Laviola et al, 1999; 2002) riveste di conseguenza un particolare interesse anche, e soprattutto, in termini preventivi.

Lavorare su un idoneo modello animale appare a tale riguardo non solo utile, ma spesso come l'unica strada praticabile.

Molto interessanti in questo modello sono le indicazioni circa il ruolo importante di fattori ambientali sul rischio in età evolutiva.

Evidenze sperimentali indicano infatti che una condizione di stress prenatale costituisce un fattore di rischio importante nel condizionare il grado di vulnerabilità dell'individuo adulto a successive condizioni di stress o alla risposta-sensibilità a sostanze suscettibili di abuso.

In particolare, è stato dimostrato che ratti stressati in stadio prenatale sono più propensi alla autosomministrazione di amfetamine in età adulta.

A questa condizione si associano anche modifiche importanti a livello di specifiche aree cerebrali che sottendono al rinforzo (area mesolimbica) (Piazza & Le Moal, 1996).

In questo contesto i risultati da noi ottenuti (Morley-Fletcher et al, 2004) hanno dimostrato nel ratto che una condizione di stress prenatale si associa in modo significativo anche a modifiche importanti nella farmacocinetica, quindi nel metabolismo della MDMA.

In particolare, (**figura 1**) il tasso ematico di MDMA, determinato con HS-SPME GC-MS (Gentili et al., 2002), presentava nel gruppo Stress Prenatale concentrazioni significativamente più elevate e persistenti nell'arco di oltre due ore dalla somministrazione.

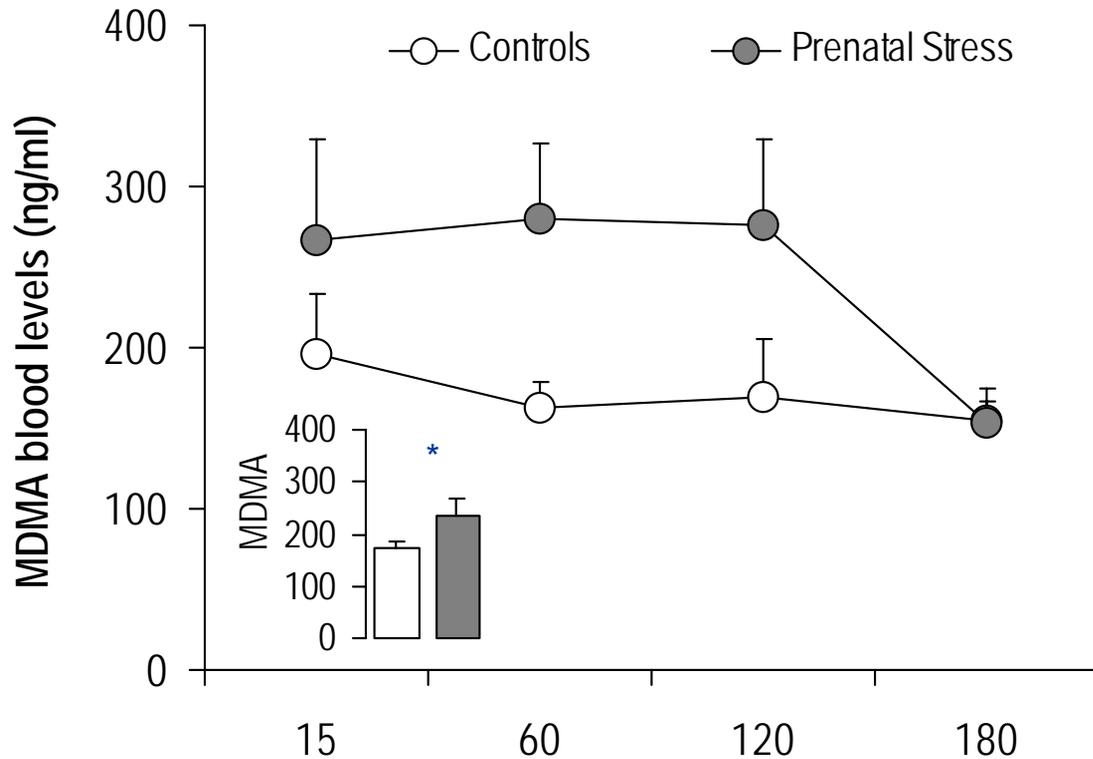


Figura 1. Livelli ematici di MDMA (ng/ml) misurati a vari tempi dalla somministrazione in ratti adolescenti, di circa 30 giorni di età. Gli animali sono andati incontro in utero a una condizione di stress ripetuto giornaliero durante la seconda metà della gravidanza (*Prenatal Stress*) e relativi controlli. Ogni punto rappresenta la media \pm S.E.M di sei animali.

Un'ipotesi di interpretazione riguardo la persistenza di tali livelli sembra puntare ad una inibizione del metabolismo della MDMA.

Differenze in tal senso sono state riportate anche nell'uomo oltre che in modelli sperimentali animali (Hiramatsu, 1990).

Una conseguenza diretta delle alterazioni osservate potrebbe essere la comparsa di una tossicità acuta a dosi anche moderate in conseguenza del fatto che la sostanza potrebbe andare incontro ad accumulo nell'organismo invece di essere metabolizzata e inattivata.

Altra ipotesi tiene conto del fatto che l'MDMA è stata dimostrata stimolare l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene determinando il conseguente rilascio di corticosterone.

Da ciò deriverebbe una mancanza di feedback e concentrazioni di corticosterone plasmatiche persistentemente elevate.

D'altra parte, la condizione di Stress Prenatale è nota dalla letteratura sui modelli animali per il determinare come conseguenza un alterato processo di feedback nell'asse ipotalamo-surrene.

Da ciò discende poi la presenza di aumentati e persistenti livelli di corticosterone in risposta ad uno stress acuto.

Si può quindi ipotizzare un'interazione tra questi due fattori che potrebbero spiegare l'accresciuta vulnerabilità nei soggetti che sono andati incontro a condizioni ambientali particolarmente severe durante fasi precoci dello sviluppo ontogenetico (Laviola & Andersen, 2003).

La condizione di Stress Prenatale (in questo modello) si è rivelata utile per la comprensione dei meccanismi che sono alla base della osservata variabilità individuale di risposta ad agenti psicoattivi, in particolare in soggetti adolescenti (Laviola et al, 2000).

Un altro aspetto interessante scaturito dallo studio riguarda il profilo di risposta comportamentale associato al pattern metabolico osservato.

Infatti, alterazioni motorie indotte dalla sostanza si presentavano significativamente più accentuate nei soggetti con Stress Prenatale rispetto a quelli di controllo.

A titolo esemplificativo si riportano alcuni fotogrammi, tratti dalle riprese effettuate nel corso dello studio, che mostrano aspetti caratteristici riscontrati negli animali di controllo (**cornice blu**) e con S.P. (**cornice rossa**) durante il test di coordinazione motoria.

Nelle figure 2-7 si manifestano evidenti difficoltà di coordinazione motoria e di equilibrio nello spazio quando gli animali “adolescenti” del gruppo Stress Prenatale trattati con MDMA dovevano percorrere un'asticella sollevata ad un metro da terra e percorrerla fino alla fine.

PERFORMANCE MOTORIA

controlli e *stressati*

Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5

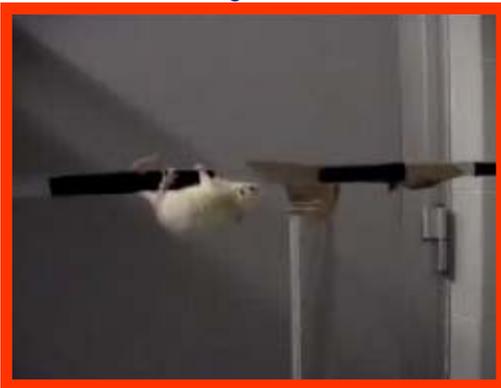


Figura 6

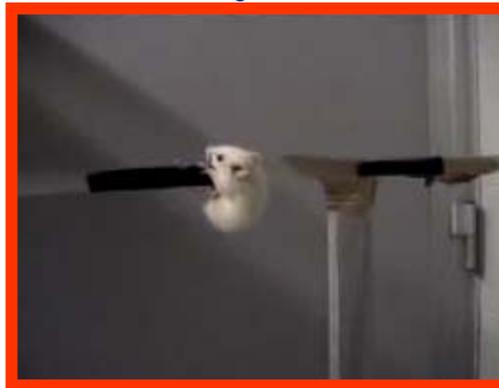
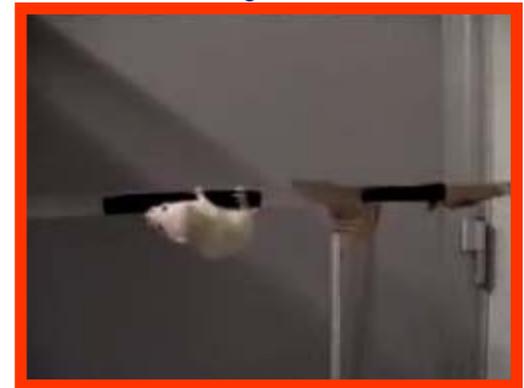


Figura 7



Venivano misurati il tempo di percorrenza ed il numero di scivolamenti. Tali difficoltà non erano riscontrabili negli animali di controllo. E' da sottolineare la mancanza di un effetto "trascinamento" indotto dal possibile "apprendimento del percorso" poiché gli animali trattati e i rispettivi controlli erano costituiti ciascuno da gruppi omogenei di sei elementi dove ciascun soggetto veniva monitorato una sola volta e al tempo prefissato. Di conseguenza i risultati ottenuti non sono condizionati da questo fattore di confondimento.

Considerazioni sui risultati dello studio ed implicazioni per la prevenzione:

I risultati prodotti dimostrano che lo stress prenatale amplifica la già marcata vulnerabilità dei soggetti adolescenti a sostanze stimolanti come la MDMA sia in termini comportamentali che farmacocinetici. Data l'importanza del metabolismo della sostanza nel determinare l'entità degli effetti anche nell'uomo (de la Torre et al., 2000), si può, per tali soggetti, prevedere una maggiore tossicità acuta della sostanza.

Questi aspetti appaiono particolarmente rilevanti per la sanità pubblica dal momento che condizioni di stress potrebbero affliggere un numero crescente di donne in gravidanza (quindi i nascituri) e che l'uso di sostanze interessa sempre più le fasce adolescenziali della popolazione (Macchia, 2004; Laviola et al., 1999; 2003), soggetti cioè nei quali lo sviluppo neuro-endocrino e psicologico non è ancora compiuto e che quindi, già di per sé, sono intrinsecamente più vulnerabili ai danni sanitari e comportamentali da droghe ed alcol sia a breve che a lungo termine.

Emerge, nel modello animale di adolescenza (Laviola et al, 1999; 2003; Morley-Fletcher et al, 2004), una suggestiva verosimiglianza con quanto succede nei giovani assuntori umani (Gerra et al, 2002) nei quali alle fasi di picco, per i livelli plasmatici di MDMA, si associano evidenti alterazioni comportamentali e motorie indotte dalla sostanza.

Tali alterazioni possono essere ulteriormente amplificate dalla componente allucinogena che caratterizza questo psicostimolante e che viene esaltata nelle situazioni prevalenti di consumo.

Estrapolando, infine, con le dovute cautele i risultati ottenuti dallo studio, le difficoltà riscontrate dagli animali S.P. trattati nel seguire traiettorie e rispettare percorsi potrebbero far immaginare analoghe difficoltà nel giovane uomo durante l'esecuzione di attività complesse come, ad esempio, la guida di un' autovettura.

Alla luce di queste ed altre considerazioni, il modello animale proposto nella recente ricerca condotta presso i laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con il *Laboratory of Perinatal Stress*, Università di Lille (Francia), si è dimostrato essenziale per affrontare lo studio della variabilità individuale alla risposta a psicostimolanti come l'MDMA nell'adolescenza.

Si ritiene infine che potrà essere utilmente impiegato per approfondire altri aspetti sanitari e comportamentali connessi al consumo di sostanze psicotrope nell'età evolutiva ai fini di individuare aspetti e momenti sui quali più specificamente ragionare in termini di prevenzione.

Riferimenti bibliografici

- De laTorre, R., Farre,M., Ortuno,J., Mas,M.,Brenneisen,R., Roset,P.N., Segura,J., Cami,J. Non-linear pharmacokinetics of MDMA (ecstasy) in human. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 49 (2000) 104-109.
- Gentili,S., Torresi,A., Marsili,R., Chiarotti,M., Macchia,T. Simultaneous detection of amphetamine-like drugs with headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal Chromatography B.*, 780 (2002) 183-192.
- Gerra G, Zaimovic A, Moi G, Laviola G, Macchia T. (2002). MDMA (ecstasy): aspetti neuroendocrini e comportamentali. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 38;271-278.
- Laviola G & Andersen S. (2003). Brain development, sex differences and stress: Implications for psychopathology. (Eds) *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 27:1-2.
- Laviola G, Macrì S, Adriani W, Morley-Fletcher S. (2003). Risk-taking behavior in adolescent mice: Psychobiological determinants and early epigenetic influence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 27:19-32.
- Laviola G, Wood RD, Kuhn C, Francis R and Spear LP (1995). Cocaine sensitization in periadolescent and adult rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 275: 345-357.
- Laviola G., Adriani W., Terranova M.L. and G. Gerra (1999). Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 23: 993-1010.
- Laviola G., Adriani W., Terranova M.L., G. Gerra (2000.) Fattori psicobiologici di rischio e vulnerabilità agli psicostimolanti in soggetti adolescenti e modelli animali. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 36:47-62.
- Laviola G, Macrì S, Adriani W, Morley-Fletcher S. (2002). Determinanti psicobiologiche dei comportamenti a rischio in età adolescenziale. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 38:279-288.
- Laviola G, Saso L, Azzaro R, Silvestrini B. (Eds) (2002). Aspetti etici, mentali, sperimentali e giuridici coinvolti nel fenomeno droga. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, pp. 70.
- Macchia,T. Donna e dipendenza crociata. *Ann Ist Super Sanità* 40 (1).(2004) 35-40
- Morley-Fletcher,S., Puopolo,M., Gentili,S., Gerra,G., Macchia,T., Laviola,G. Prenatal stress affects 3,4- methylenedioxymethamphetamine pharmacokinetics and drug-induced motor alterations. *European Journal of Pharmacology* 489 (2004) 89-92
- Piazza,P.V., Le Moal,M.L. Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 36 (1996) 359-378.



Sostanze stupefacenti e psicotrope

Staff:

Dott.ssa Teodora MACCHIA, Dott. Paolo BERRETTA, Dott.ssa Maria CORNETTA,
Sig. Stefano GENTILI, Dott. Franco Celeste GIANNOTTI, Sig.ra Giorgia IACONIANNI, Sig.ra Francesca PROIA