

RELAZIONE DELL'ATTIVITÀ SCIENTIFICA DOTT.SSA MARIA SABRINA SPANO RELATIVA AL PERIODO MAGGIO 2004-LUGLIO 2004

(Dipartimento di Neuroscienze “B.B.Brodie”, Università degli Studi di Cagliari)

Come riportato dalla letteratura, negli animali da laboratorio i derivati della *Cannabis sativa* o cannabinoidi sono in grado di interessare lo sviluppo e la differenziazione del sistema nervoso centrale se assunti durante il periodo prenatale, in quanto vengono trasferiti dalla madre alla prole attraverso la barriera placentare oppure possono essere secreti nel latte materno. Numerosi autori suggeriscono l'esistenza di una interazione farmacologica fra cannabinoidi ed oppioidi; inoltre, gli oppioidi endogeni sono fra i neurotrasmettitori maggiormente interessati dall'esposizione prenatale ai cannabinoidi e quando gli animali divengono adulti producono cambiamenti nella sensibilità alla morfina in relazione ai suoi effetti analgesici (Vela et al., 1995) e alle sue proprietà di rinforzo (Vela et al., 1998).

Su queste basi, durante questo terzo trimestre, la mia attività di ricerca è stata focalizzata nel valutare ulteriormente le interazioni fra cannabinoidi ed oppioidi in ratti adulti esposti durante il periodo prenatale al composto naturale psicoattivo della *Cannabis*, il delta-9-tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC). A tale scopo ho studiato (I) la fase di acquisizione del comportamento operativo di rinforzo dell'eroina nei ratti maschi adulti esposti al Δ^9 -THC durante il periodo prenatale, in particolare se l'esposizione prenatale al Δ^9 -THC abbia avuto degli effetti sulle proprietà di rinforzo dell'eroina; (II) la risposta comportamentale a differenti dosi di eroina somministrate in giorni diversi; (III) l'effetto di un priming di eroina dopo aver estinto il comportamento di rinforzo della droga.

A tale scopo, ratte femmine del ceppo Long Evans sono state trattate con il Δ^9 -THC (0.15 mg/kg in vena una volta al giorno) dal 1°, 5° e 10° giorno di gestazione fino a 24^{ma} ora dalla nascita dei piccoli.

Un altro gruppo di animali (controllo) è stato invece trattato con il veicolo in cui è stato disciolto il Δ^9 -THC (soluzione salina e Tween 80) durante lo stesso intervallo di tempo.

I ratti maschi, una volta diventati adulti (60 giorni dopo la nascita) sono stati utilizzati per gli studi dell'autosomministrazione endovenosa spontanea di eroina (IVSA): tra tutti i modelli animali di comportamento di abuso, IVSA è quello che meglio di ogni altro permette di studiare le varie fasi del comportamento d'abuso, dall'iniziale contatto con la sostanza al suo costante abuso protratto nel tempo fino alla sua disintossicazione, incluse le successive ricadute occasionali dopo periodi anche lunghi di completa astinenza dalla droga.

A tale scopo, i ratti maschi adulti sono stati sottoposti all'inserzione di un catetere permanente in silastic nella vena giugulare destra, in condizioni sterili e sotto profonda anestesia. All'intervento chirurgico, è seguita una settimana di convalescenza post-operatoria sotto trattamento antibiotico (2 ml di Amplital in 2 ml di soluzione fisiologica eparinata all'1%) somministrato direttamente in vena attraverso il catetere. Superato il periodo di convalescenza post-operatoria, il ratto può iniziare le sessioni di autosomministrazione: il protocollo sperimentale adottato è del tipo “a rinforzo continuo” (FR1), ossia ad ogni *lever-press* dell'animale nella leva attiva consegue un'iniezione contingente di droga.

Come mostrato nella Figura 1, durante la fase di acquisizione (10 giorni), i ratti esposti al veicolo del cannabinoide mostrano un numero di richieste di eroina effettuate sulla leva attiva leggermente maggiore rispetto ai ratti esposti al Δ^9 -THC, ma questa differenza non è statisticamente significativa in nessuno dei giorni dell'acquisizione.

Una volta raggiunto un livello stabile di richieste sulla leva attiva, quando cioè le richieste di eroina sono stabili per almeno 3 sessioni giornaliere consecutive (con una variazione della media inferiore al 15%), ho considerato conclusa la fase di acquisizione.

Successivamente ho valutato la risposta comportamentale degli animali a diverse dosi di eroina (7.5, 15, 30, 60 e 100 µg/kg/iniezione di eroina). Come si può osservare nella Figura 2, i ratti esposti al Δ^9 -THC sono più sensibili alle basse dosi di eroina rispetto ai ratti esposti al veicolo ed infatti il loro numero di richieste sulla leva attiva è minore. In virtù di questi risultati, ho allora deciso di estinguere il comportamento di rinforzo della droga sostituendo l'eroina presente all'interno delle siringhe ad infusione con soluzione fisiologica, mantenendo invariate tutte le altre condizioni sperimentali. Dopo un periodo di estinzione di 10 giorni, ho valutato l'effetto del *priming* di eroina (0.1 i.v.) sul *reinstatement* del comportamento di ricerca compulsiva della droga, il cosiddetto "*heroin-seeking behaviour*". Come si osserva nella Figura 3, la somministrazione acuta di eroina ripristina il comportamento di *heroin-seeking* a livello del precedente basale di mantenimento.

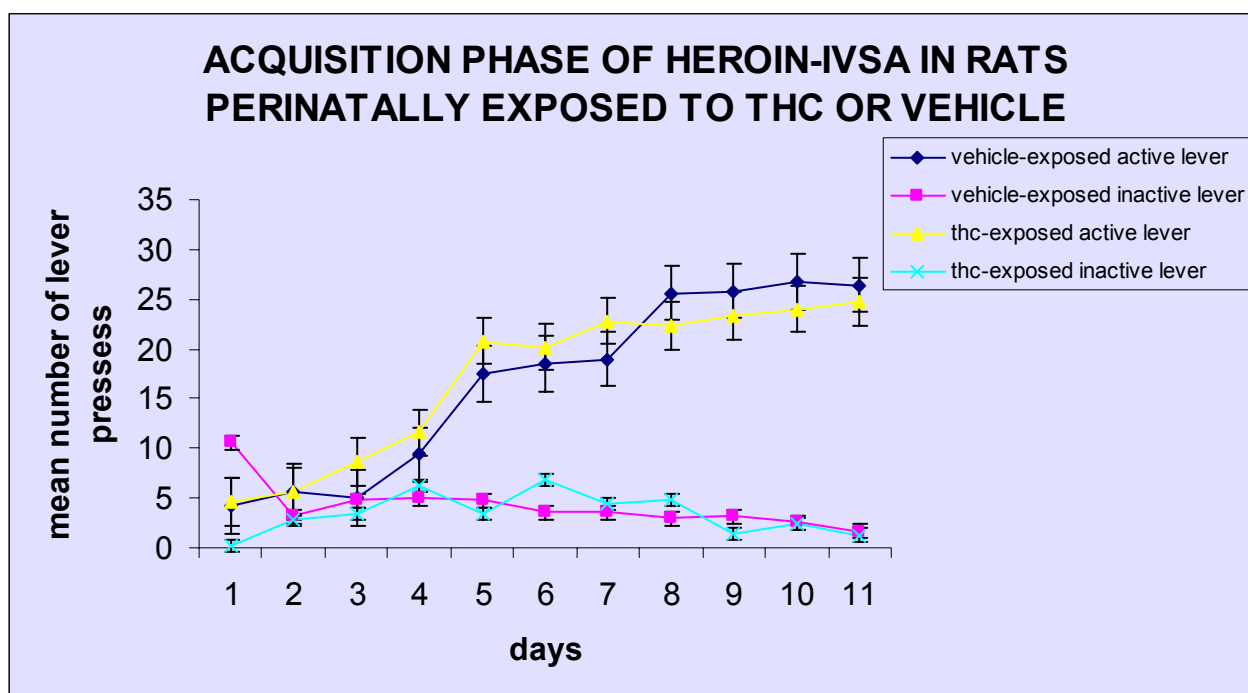


Fig. 1

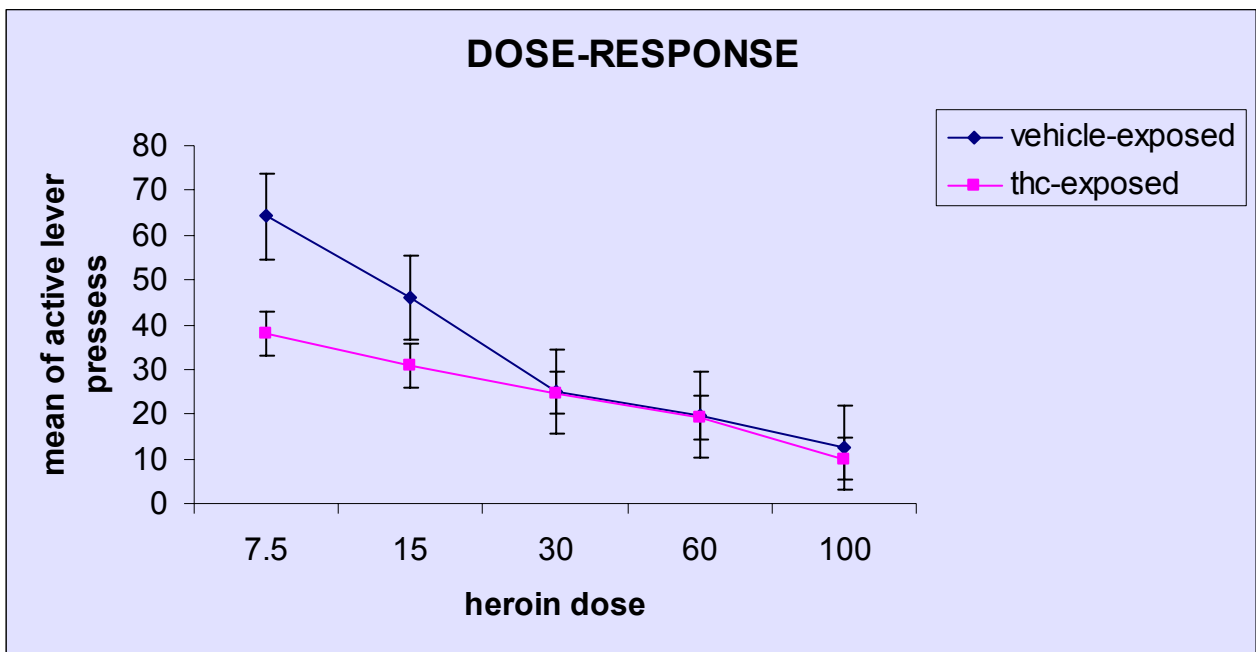


Fig. 2

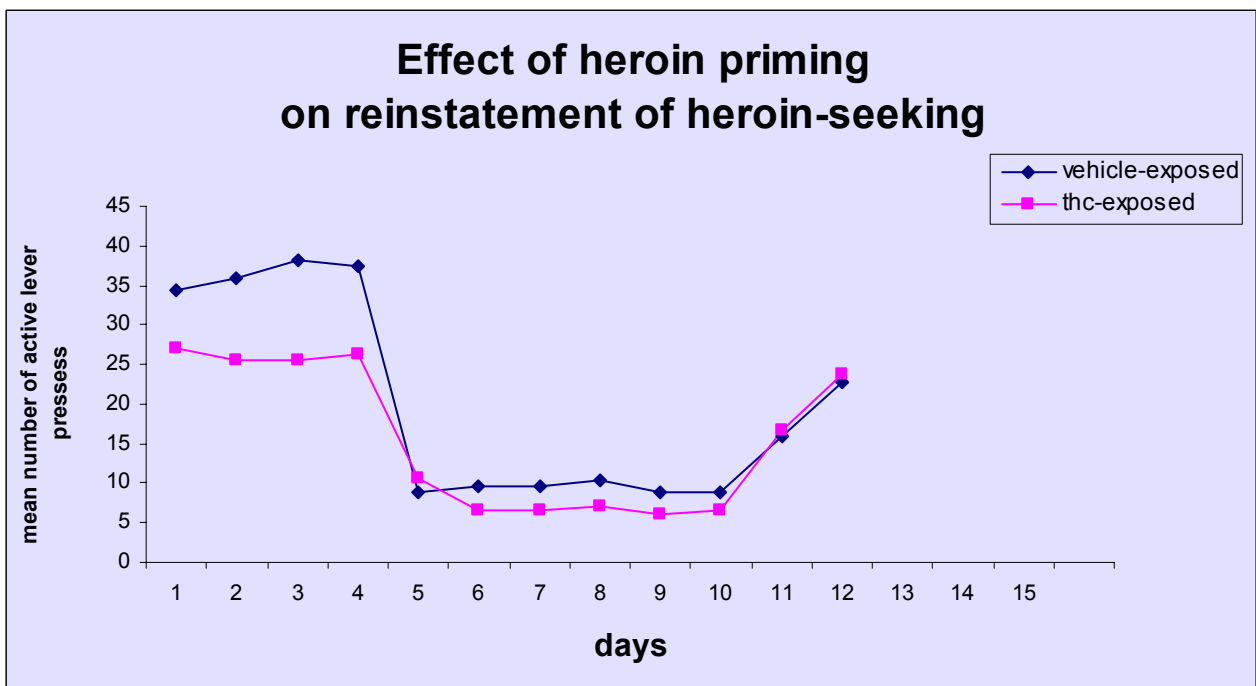


Fig. 3

Sabrina Spano
 Dipartimento di Neuroscienze “B.B.Brodie”
 Università di Cagliari
 SS 554, Km 4.5, 09042 Monserratu- Sestu(CA)