

Il ruolo della genetica nella predisposizione alla tossicodipendenza: evidenze sperimentali

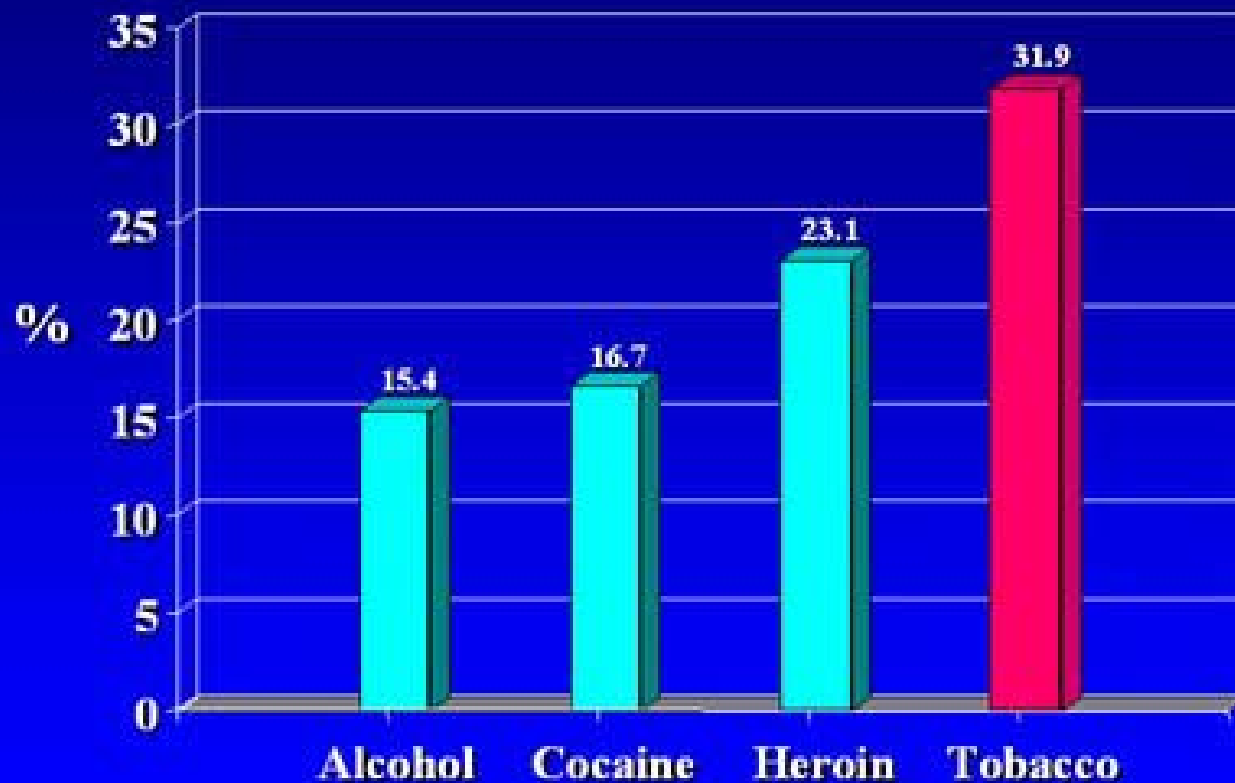
C. Chiamulera

Centro Ricerche GlaxoSmithKline

Verona



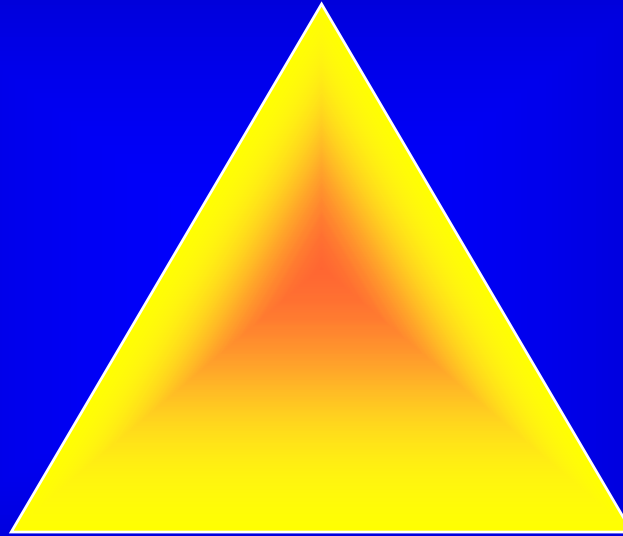
Percent of those ever using who become addicted



- Complessità genetica della tossicodipendenza
- Interazione gene vs. ambiente
- Modelli sperimentali
- Ceppi geneticamente selezionati
- Ricerca di *candidate gene*
- Tecnica transgenica
- Problematiche
- Validazione nell'uomo e sviluppi futuri

fattori genetici
personalita'

INDIVIDUO

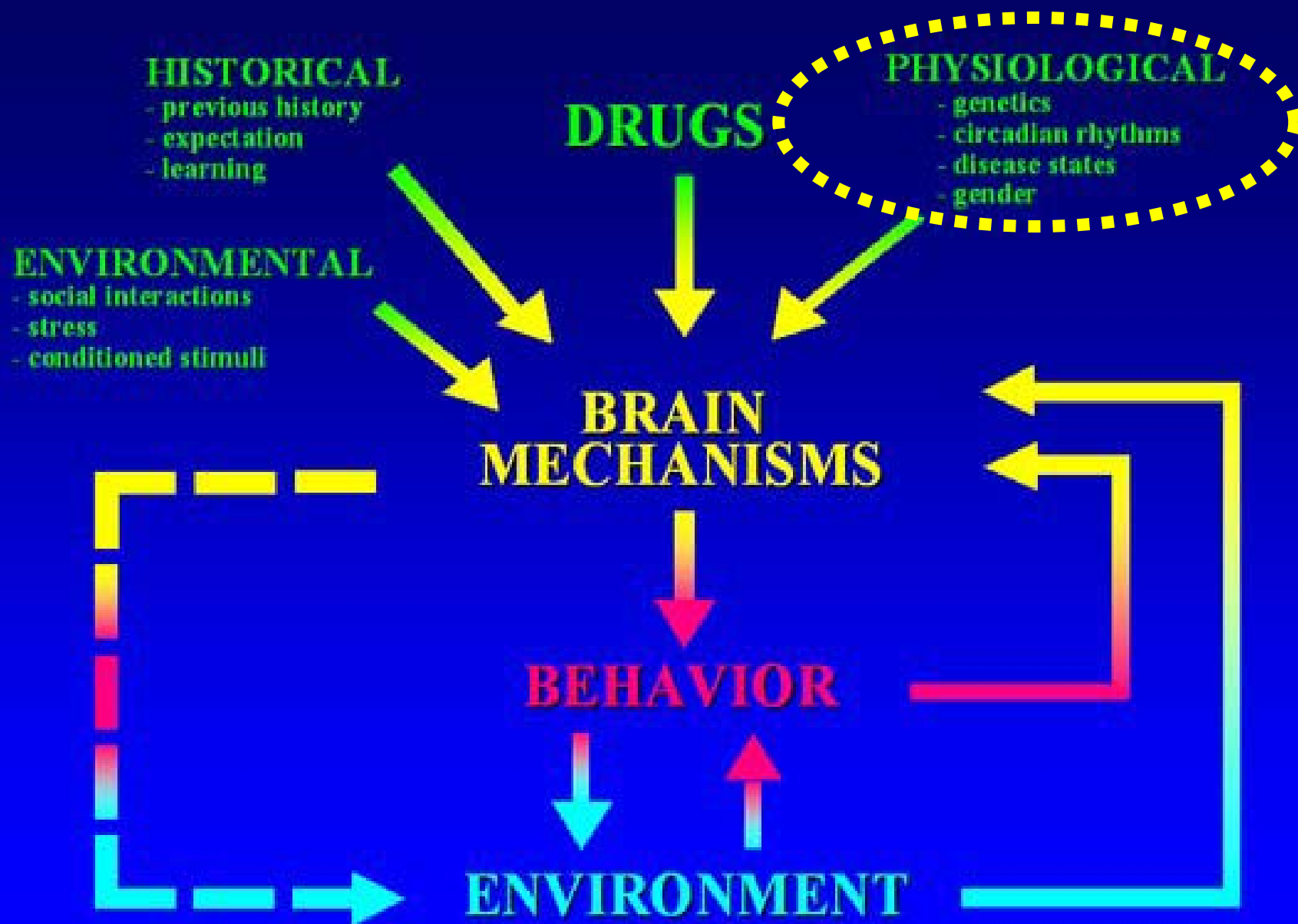


AMBIENTE

DROGA

societa'
famiglia

effetti acuti
effetti cronici



Geni e Patologie

- **Malattie Monogeniche**

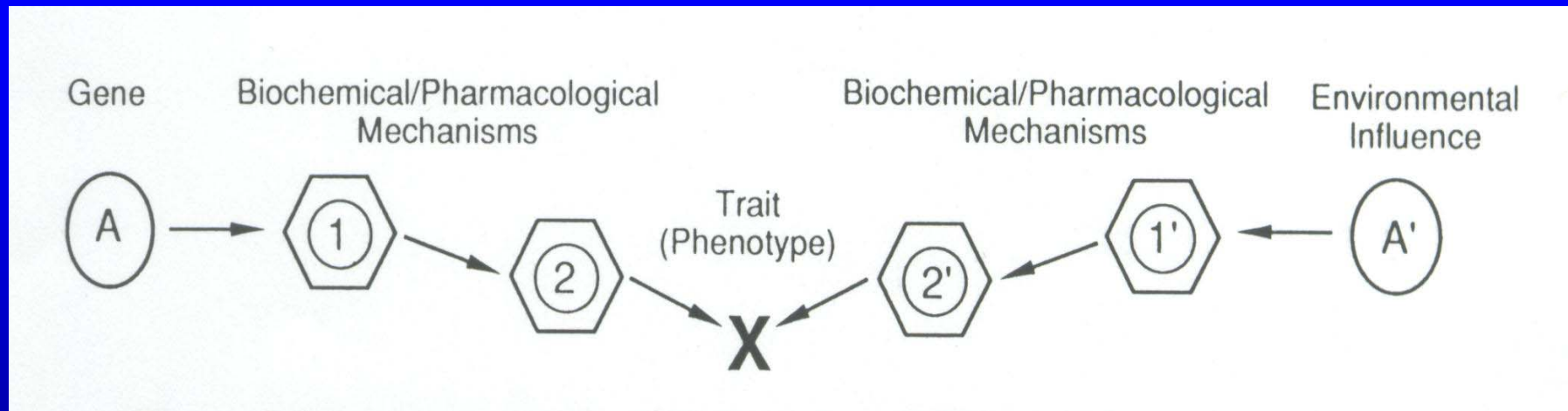
(>5000, rare, bassa penetranza, principalmente dovute alla mutazione di un singolo gene)

- **Malattie Monogeniche**

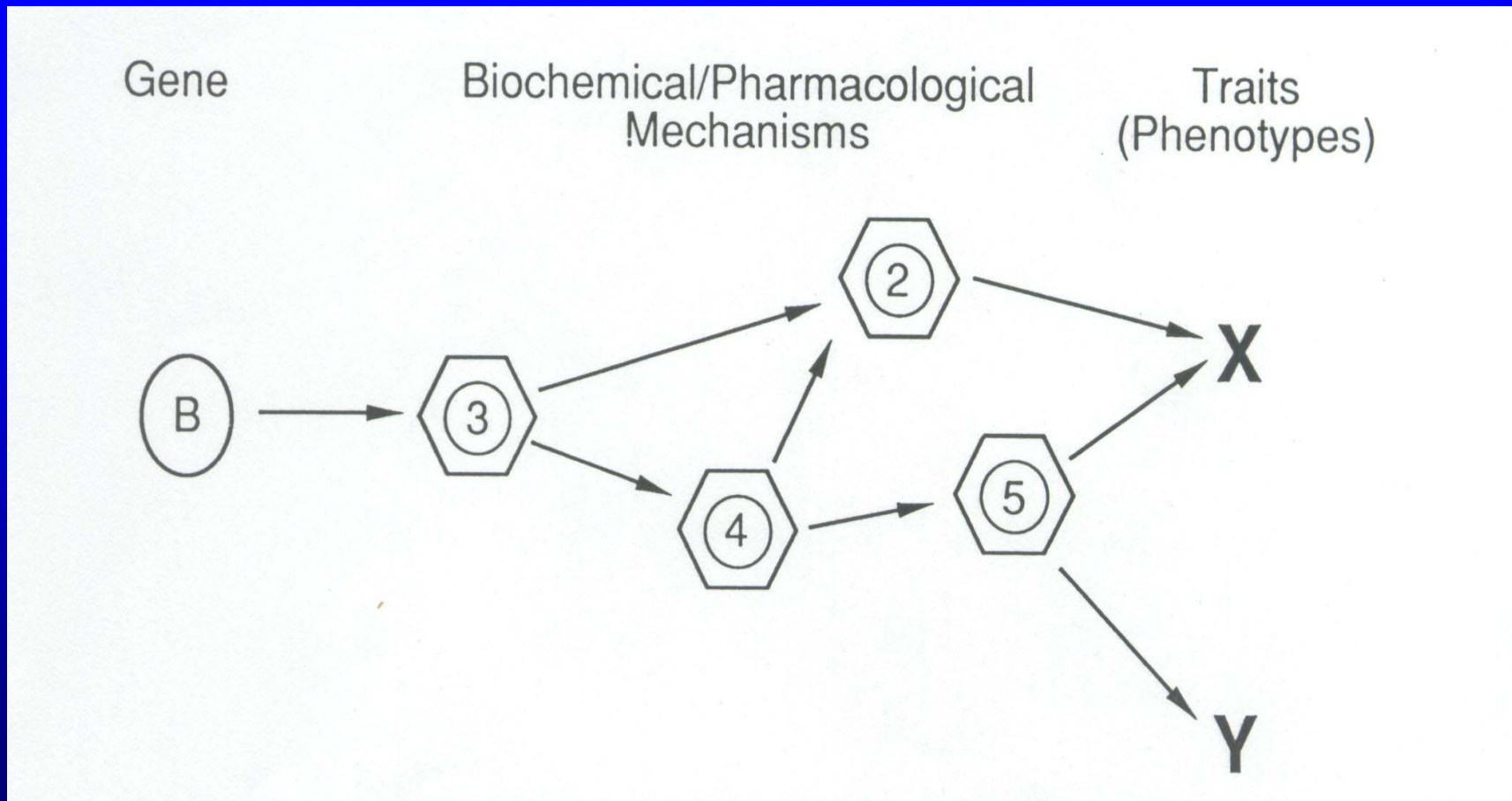
(comuni, coinvolgono più geni)

- alta penetranza
- bassa penetranza

Influenza di un gene sul fenotipo di risposta alla droga



Influenza di più geni sul fenotipo di risposta alla droga



Fenotipo di risposta alla droga

Comportamenti:

Assunzione, Deprivazione,
Self-Administration, Ricerca

Fenomeni:

Tolleranza, Crisi d'Astinenza,
Sensibilizzazione

Modelli Sperimentali

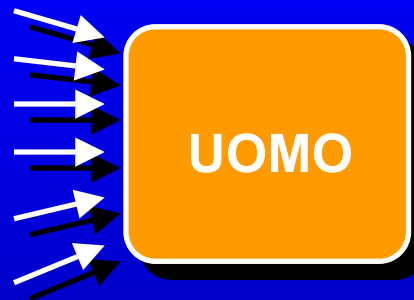
Criteri:

- Analogia
- Attendibilita',
 - Consistenza e Stabilita',
 - ridotta variabilita' intra- ed inter-soggetto
 - misura oggettiva
 - riproducibilita',
- Validita' predittiva

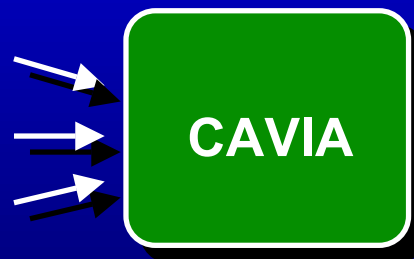
Modelli Sperimentali

variabili

Genetiche
Ambientali
Comportamentali
Farmacologiche



⇒ **Psicologia**
⇒ **Comportamento**

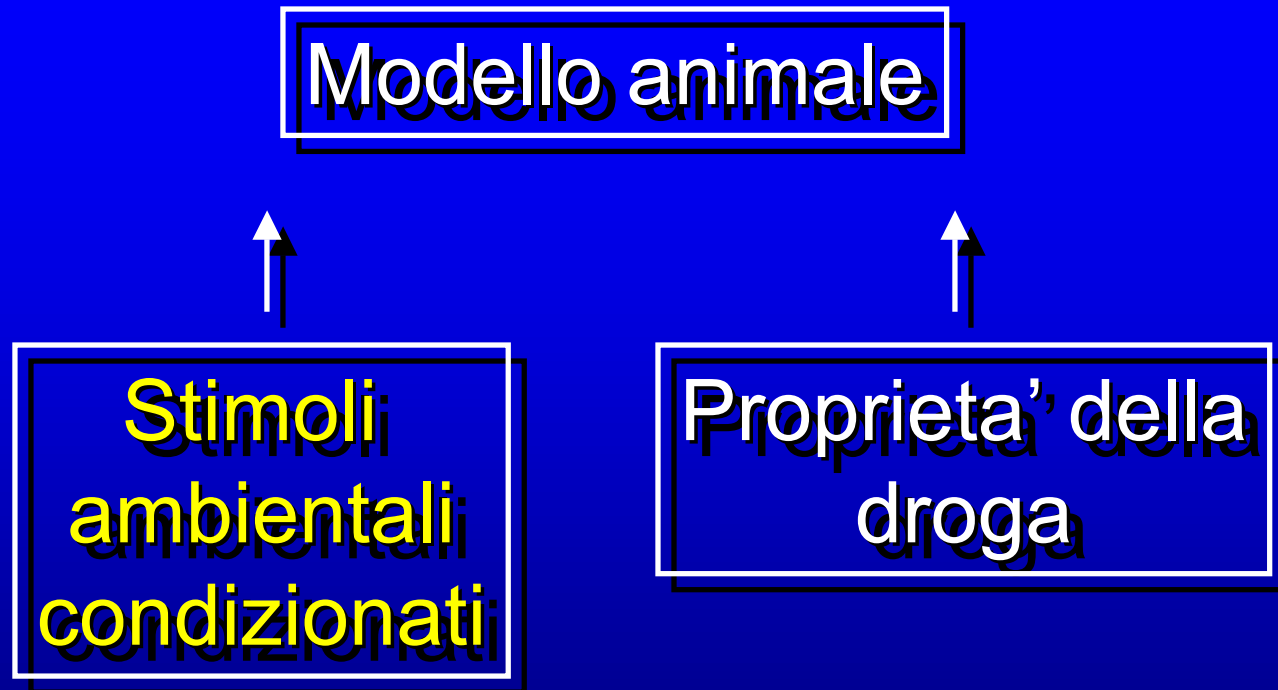


⇒ **Comportamento**

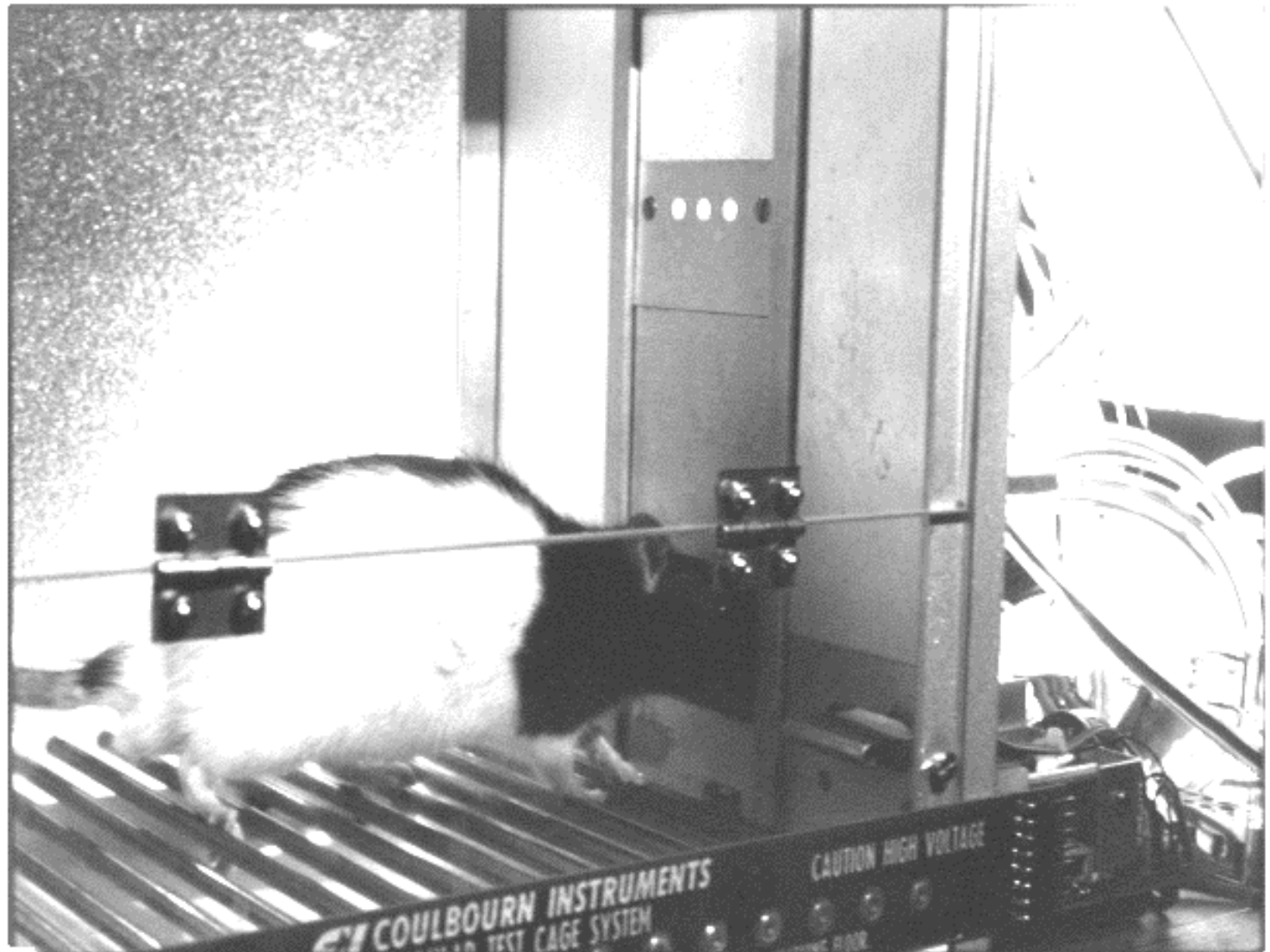
Studio del comportamento

- Free choice
 - Assunzione libera di droga per bevuta
- Conditioned Place Preference
 - Condizionamento ambientale all'effetto della droga
- Self-administration
 - Autosomministrazione endovena o orale della droga

Il modello animale



Self-Administration



Self-Administration

- E' possibile un controllo preciso degli stimoli a cui l'animale risponde (Rinforzo o Ricompensa)
- Gli animali si autosomministrano le stesse sostanze abusate dall'uomo
- Il modello e' stato caratterizzato in diverse specie animali, con la maggior parte delle sostanze d'abuso e delle vie di somministrazione

Self-Administration





Self-Administration

Ruolo centrale e' giocato dalle

- Proprieta' di rinforzo della droga (Fattori farmacologici)
- Circostanze di somministrazione (Fattori ambientali)

Prezzo:

lavoro richiesto per ottenere una somministrazione

Quantita':

la dose ottenibile

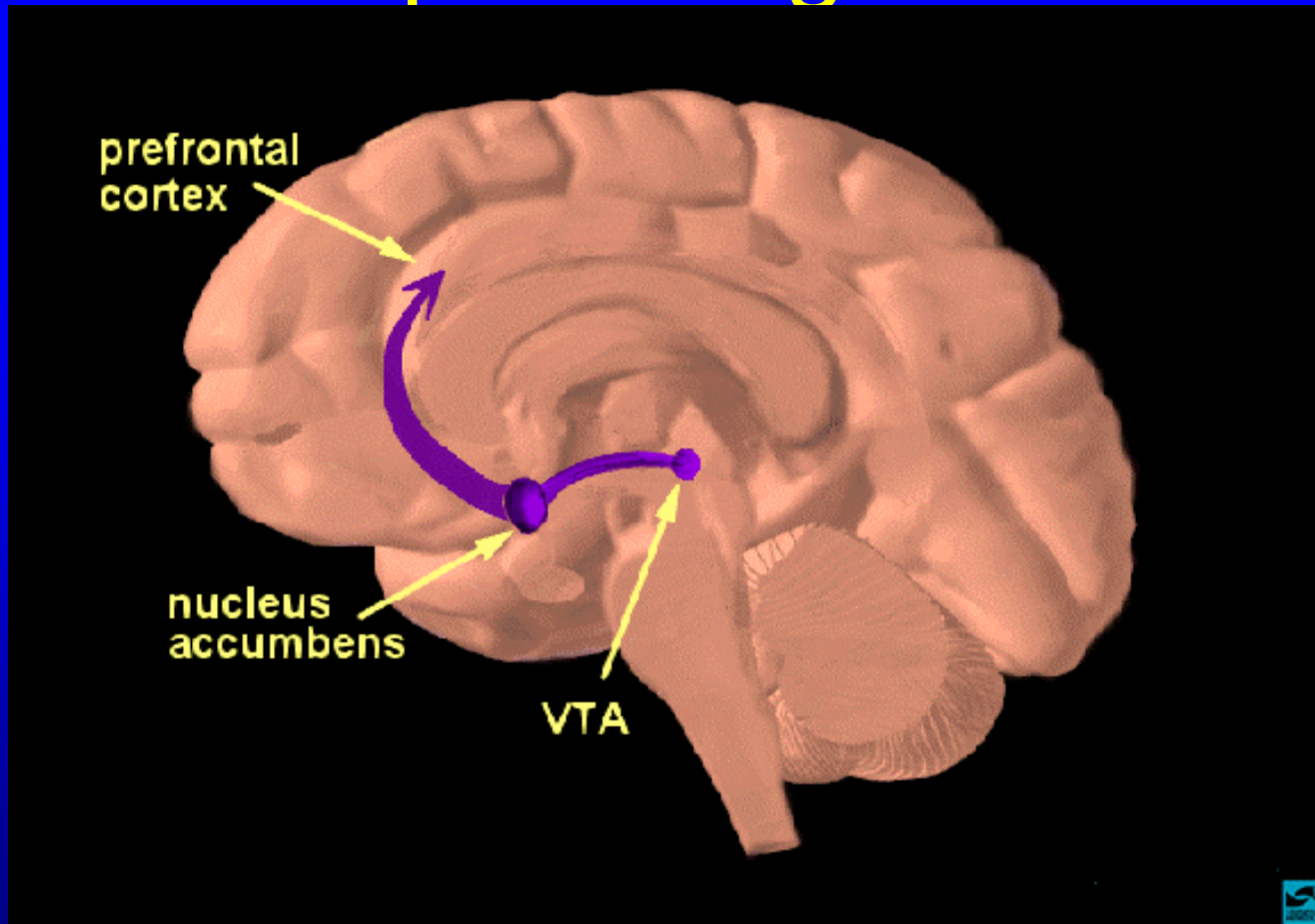
Modalita':

durata e via della somministrazione

Condizioni ambientali:

stimoli associati alla ricerca ed alla somministrazione

Sistema meso-limbico dopaminergico



Le droghe alterano le aree cerebrali che mediano le sensazioni di piacere e di ricompensa

Ceppi geneticamente selezionati

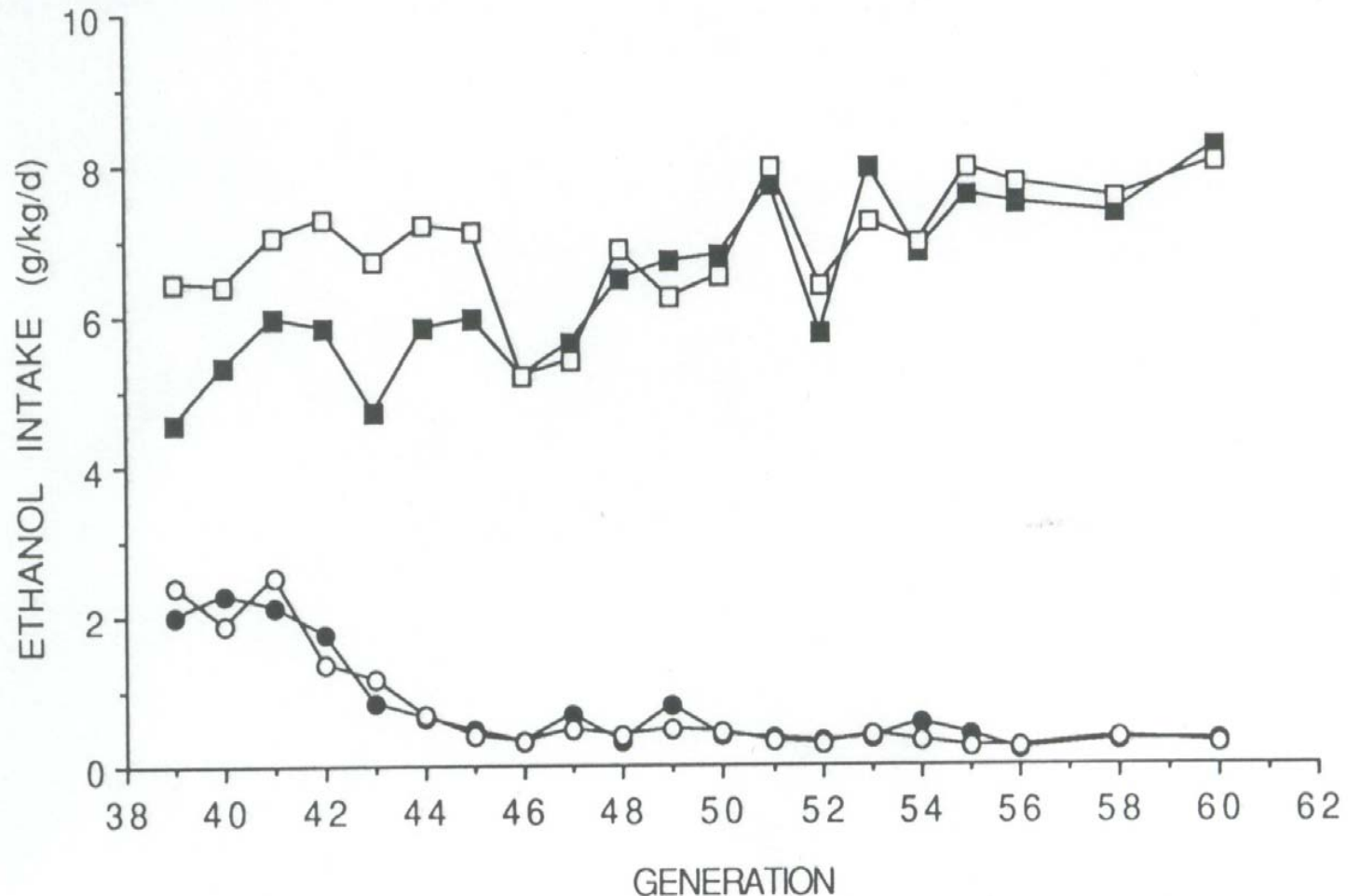
Ceppi selezionati per preferenza volontaria all'assunzione di etanolo

- SP: Sardinian Preferring (SNP)
- AA: Alko (ANA)
- P: Preferring (NP)
- HAD: High Alcohol Drinking (LAD)

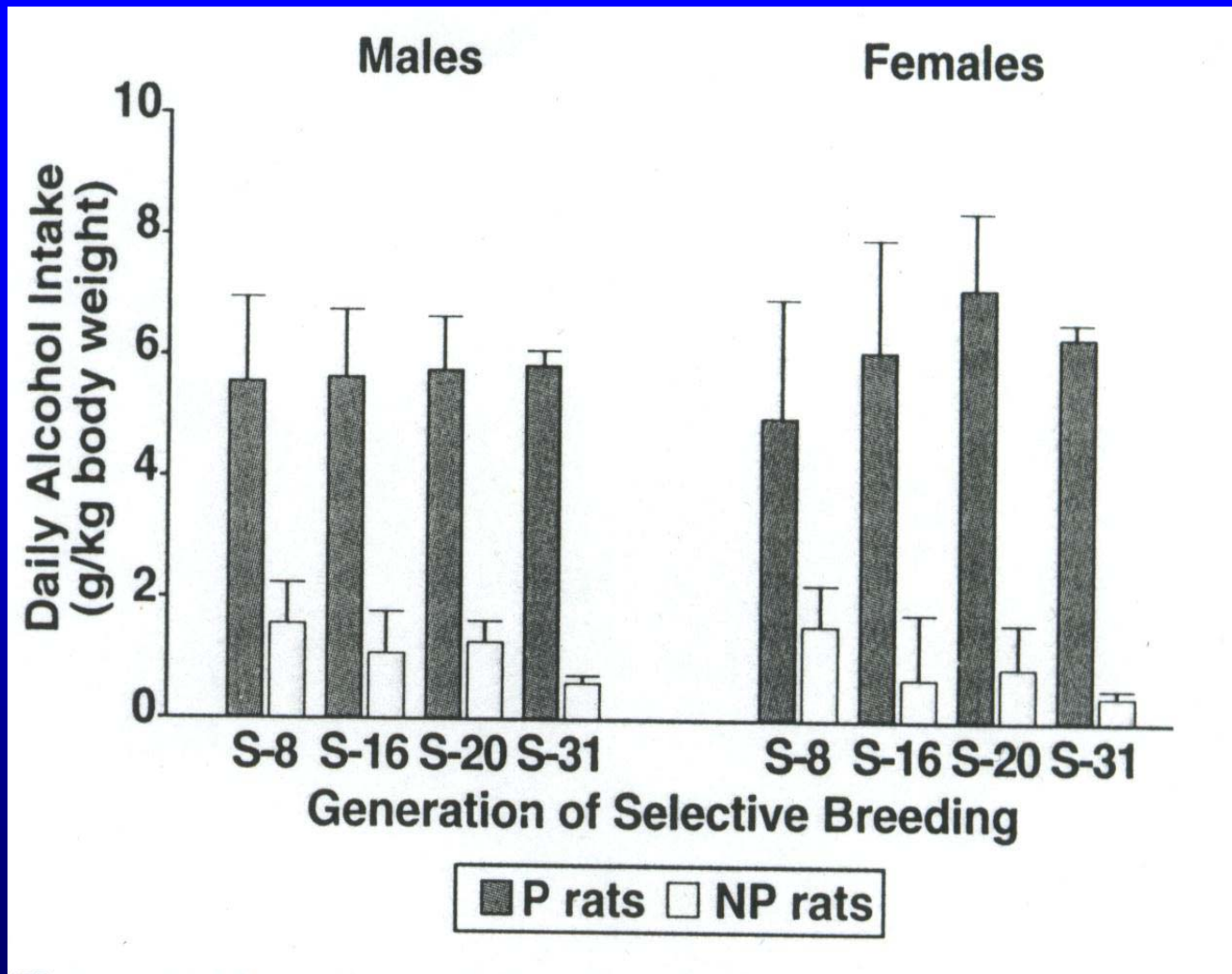
Ceppi selezionati per sensibilizzazione all'etanolo

- LS: Long Sleep (SS)
- FAST (SLOW)
- HOT (COLD)
- HAS: High Alcohol Sensitive (LAS)

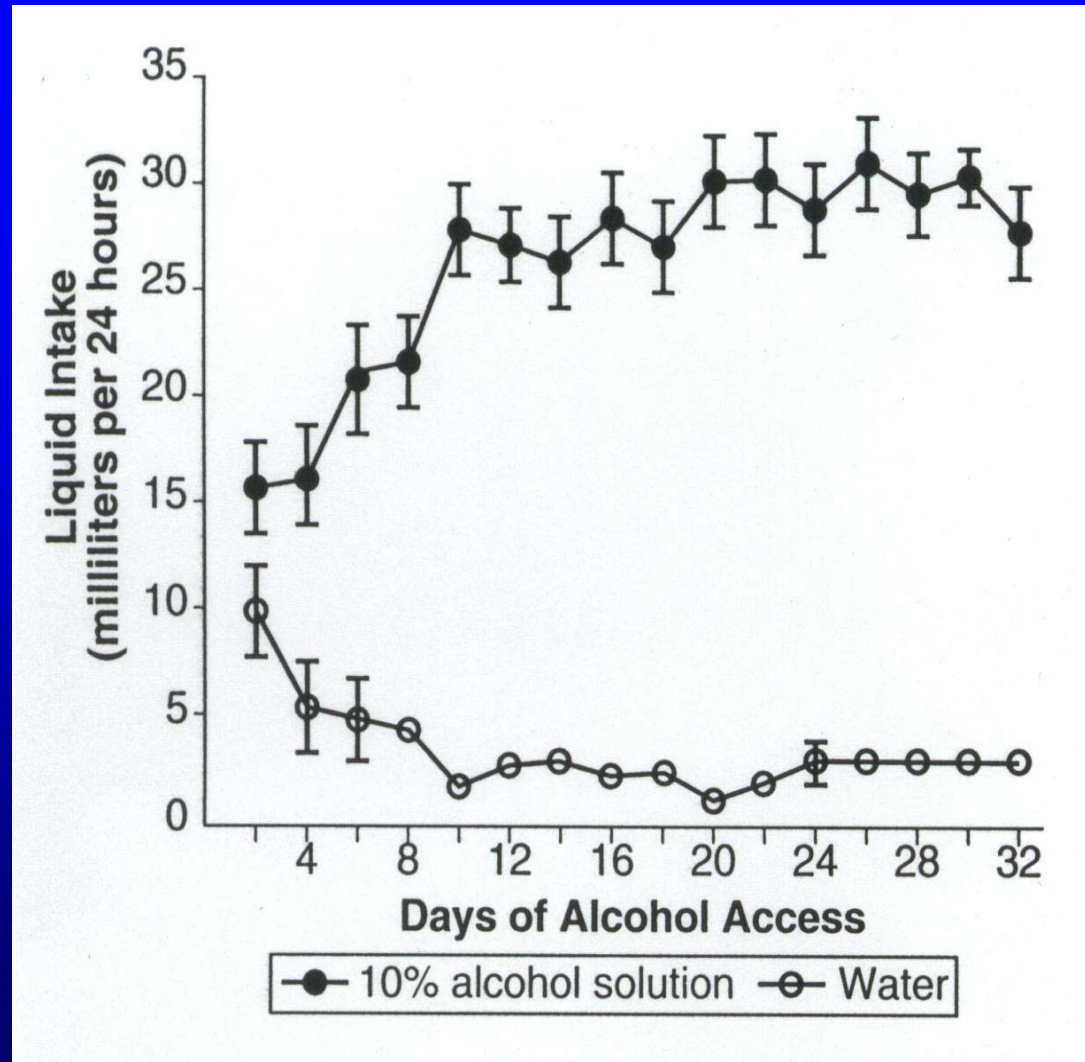
Consumo etanolo free-choice in ratti AA (ANA)



Consumo etanolo free-choice in ratti P (NP)



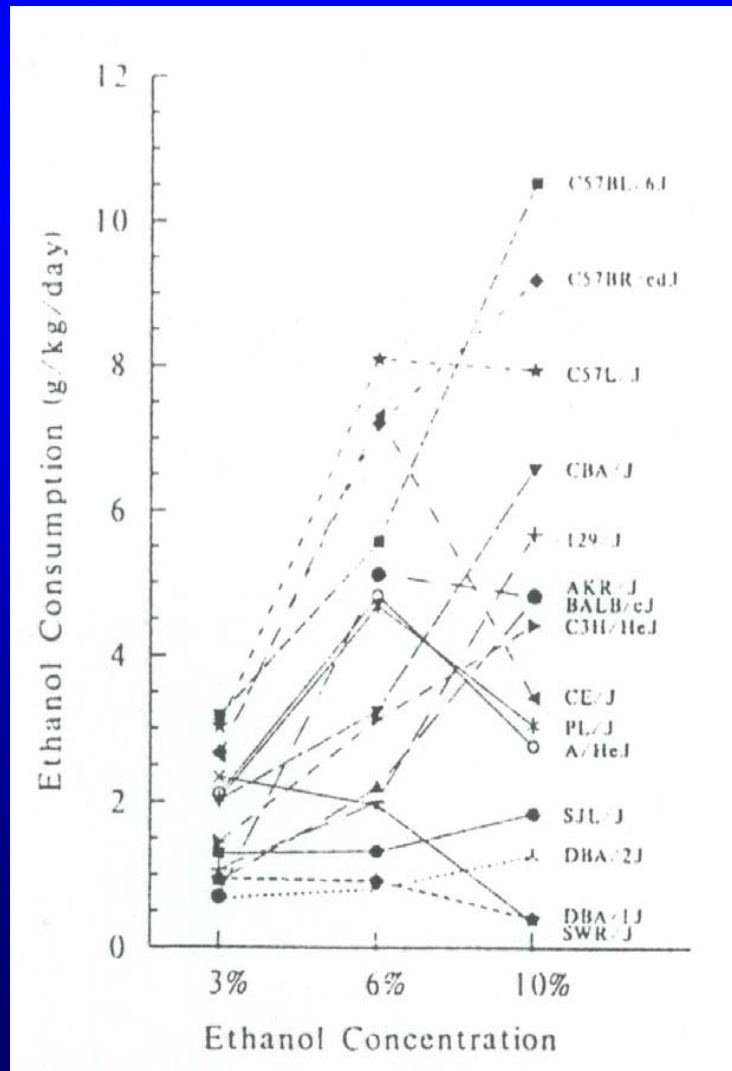
Volumi di etanolo free-choice in ratti P (NP)



Ceppi geneticamente selezionati *Inbred*

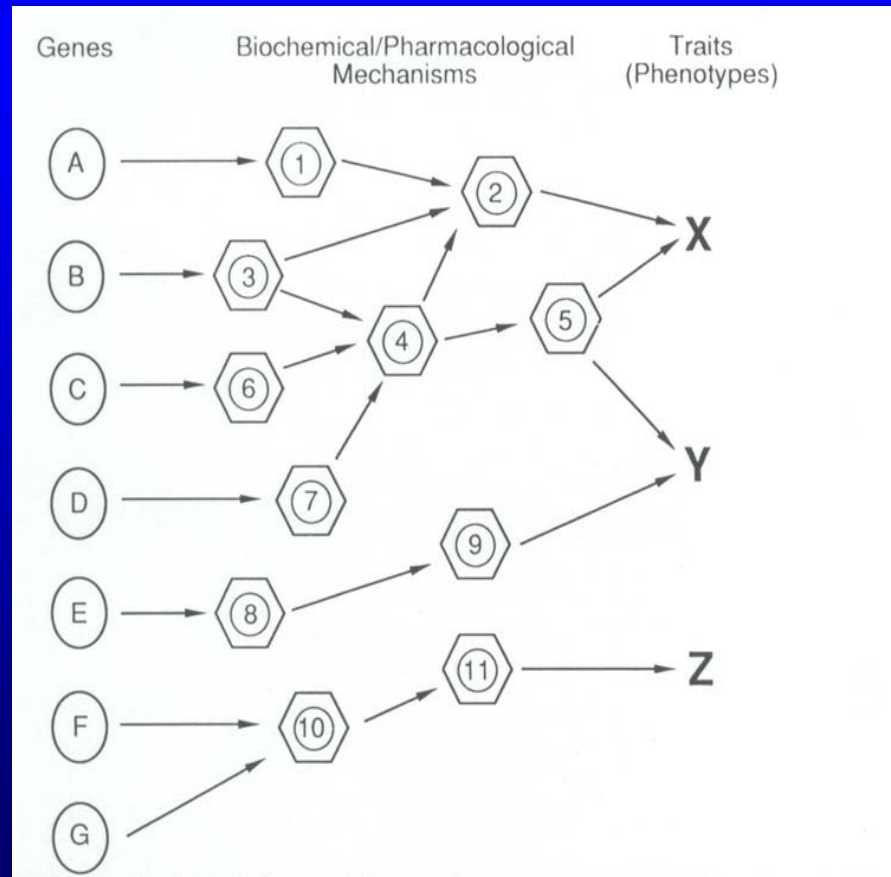
- Tutti i membri di un ceppo *inbred* sono geneticamente identici
- Alleli particolari sono omozigoti per un determinato gene
- Risultato del caso
- Segregato per accoppiamenti selettivi

Consumo etanolo free-choice in ceppi inbred di topi

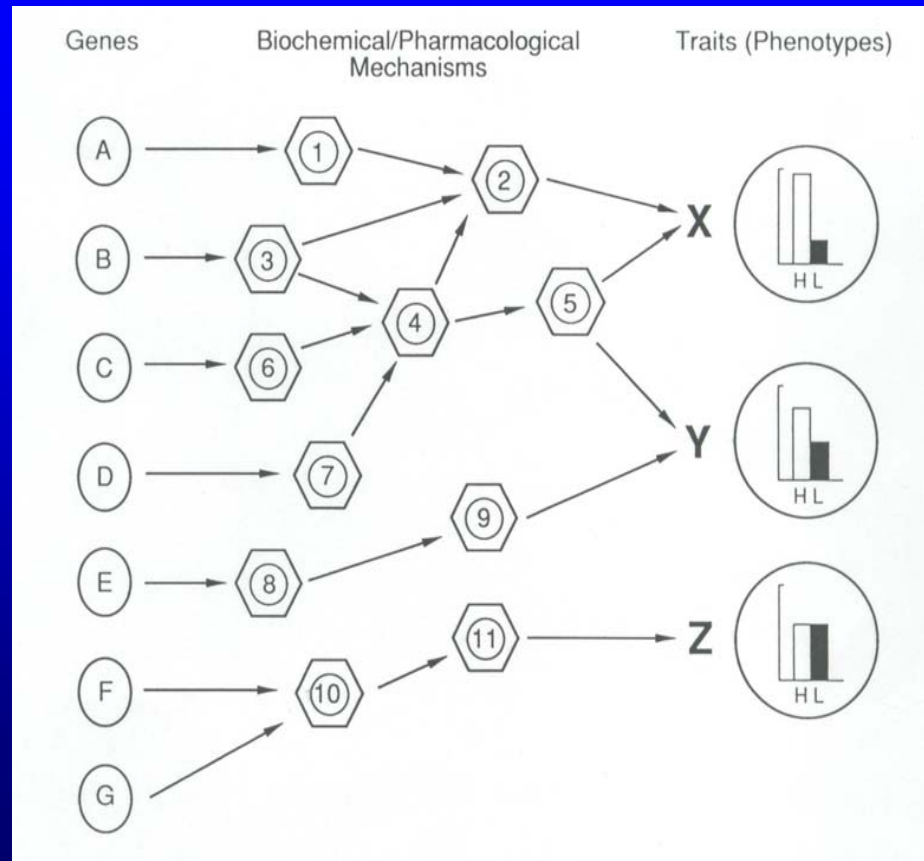


Belknap et al, 1993

Influenza di più geni su diversi fenotipi di risposta alla droga

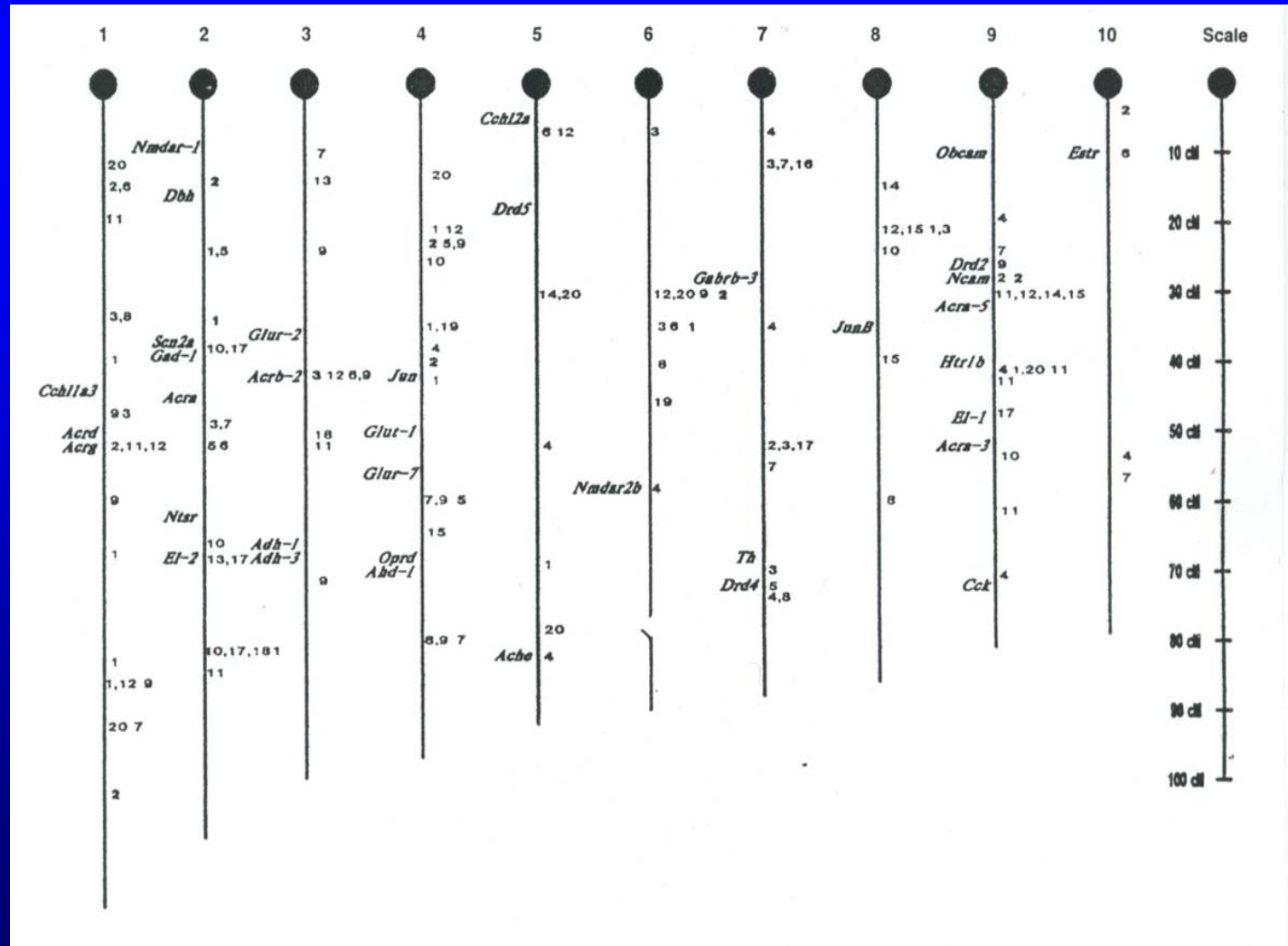


Influenza di più geni su diversi fenotipi di risposta alla droga



Harris & Crabbe, 1992

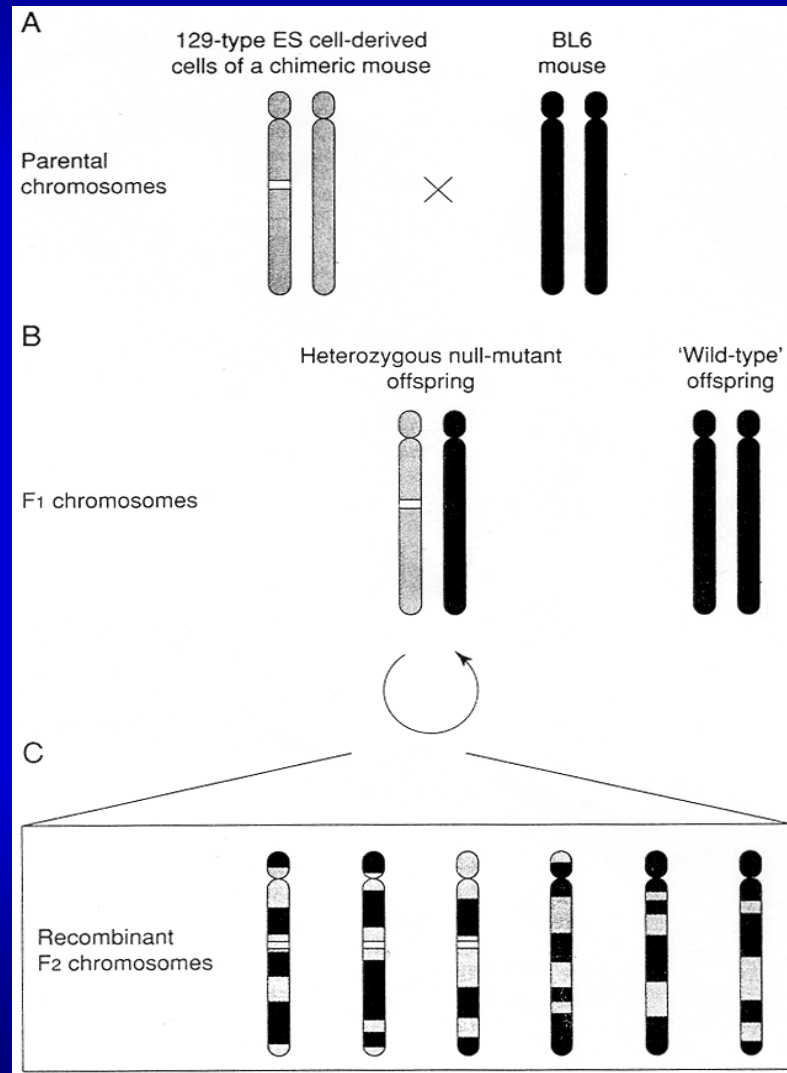
Mappatura, loci, candidate gene



Tecnica transgenica

- Delezione funzionale, sovraespressione gene
- Impianto in cellule staminali
- Organismo eterozigote
- Accoppiamento e generazione soggetti normali, etero- e omo-zigoti
- Caratterizzazione fenotipo

Tecnica transgenica



nature *neuroscience*



Figure/ground effects on neural selectivity

Protofibril formation and an Alzheimer's mutation

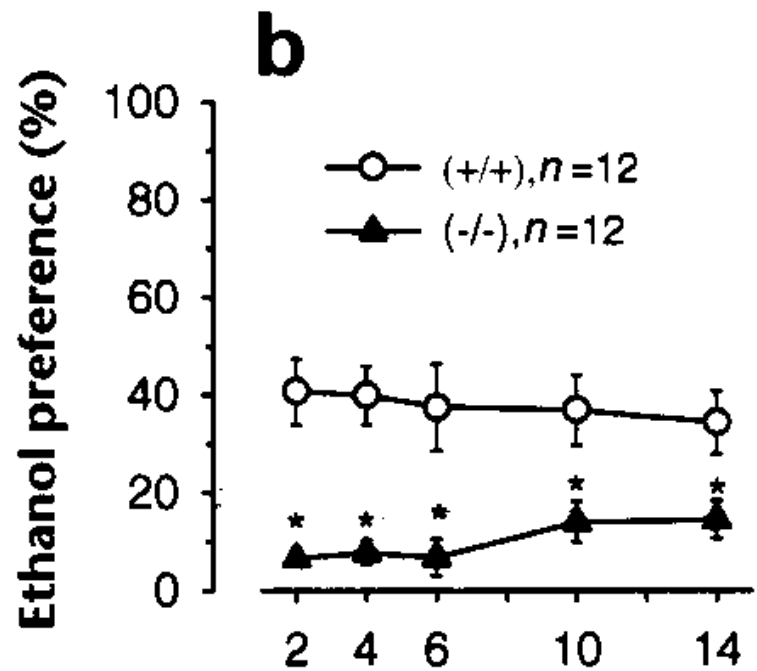
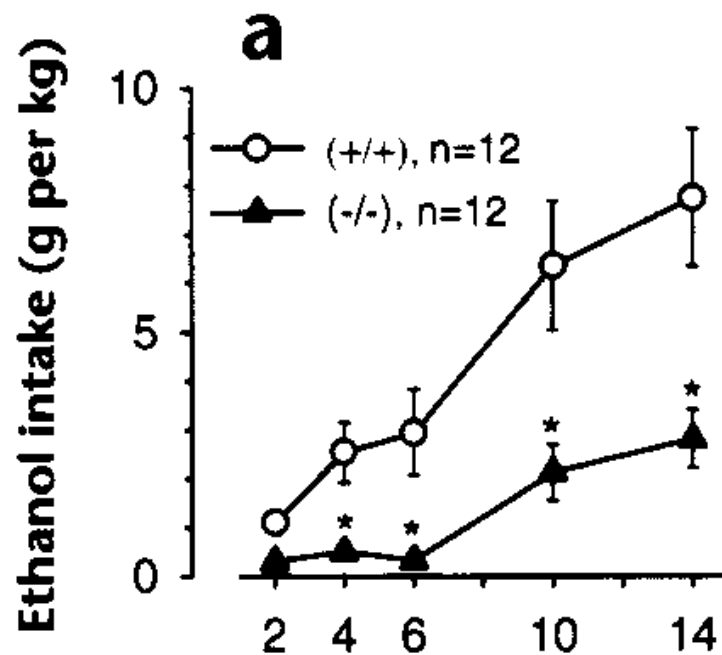
Human thalamic neurons from telencephalic precursors

No kick from cocaine without mGluR5

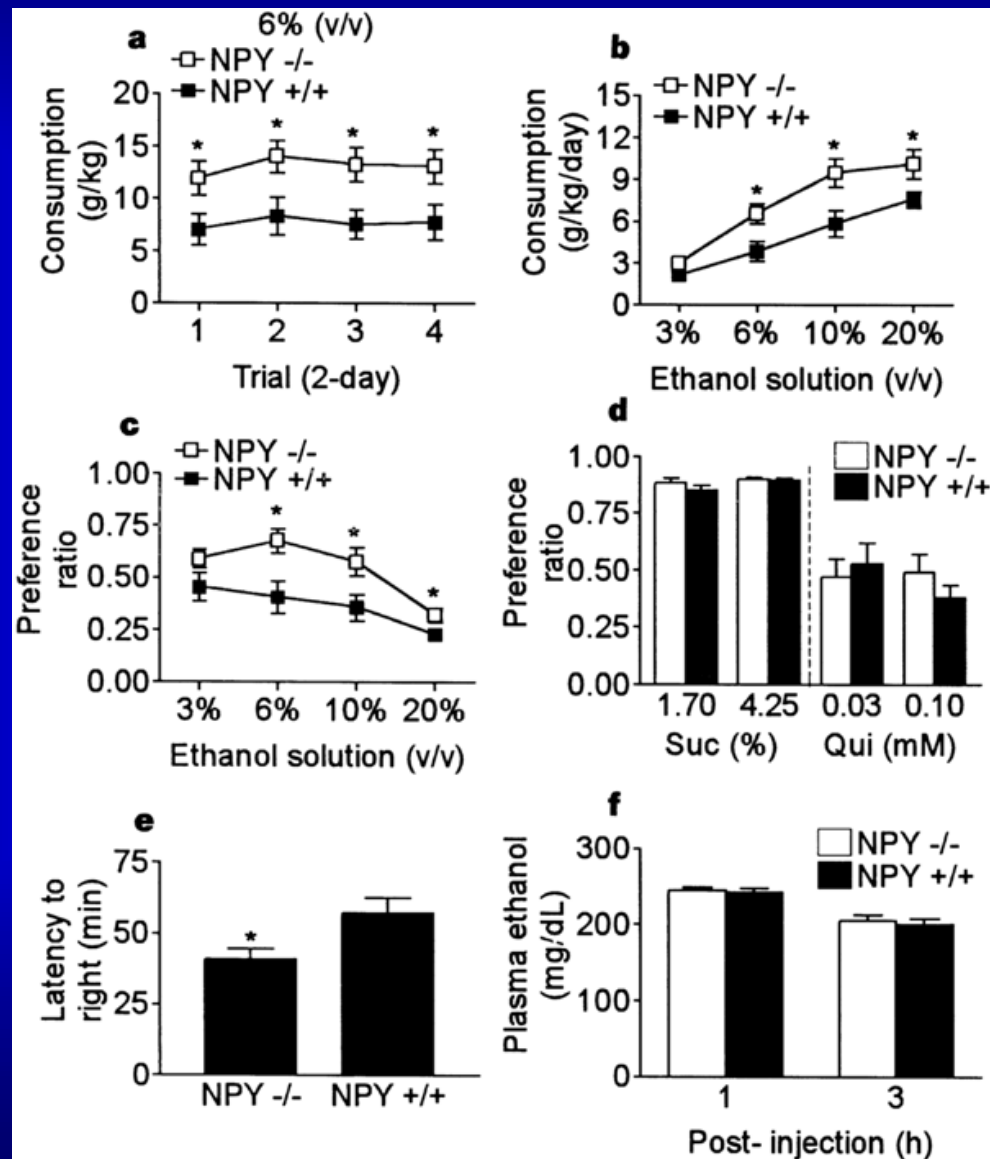
Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent
in mGluR5 null mutant mice.....873

*C Chiamulera, M P Epping-Jordan, A Zocchi¹, C Marcon, C Cottiny, S Tacconi,
M Corsi, F Orzi and F Conquet*

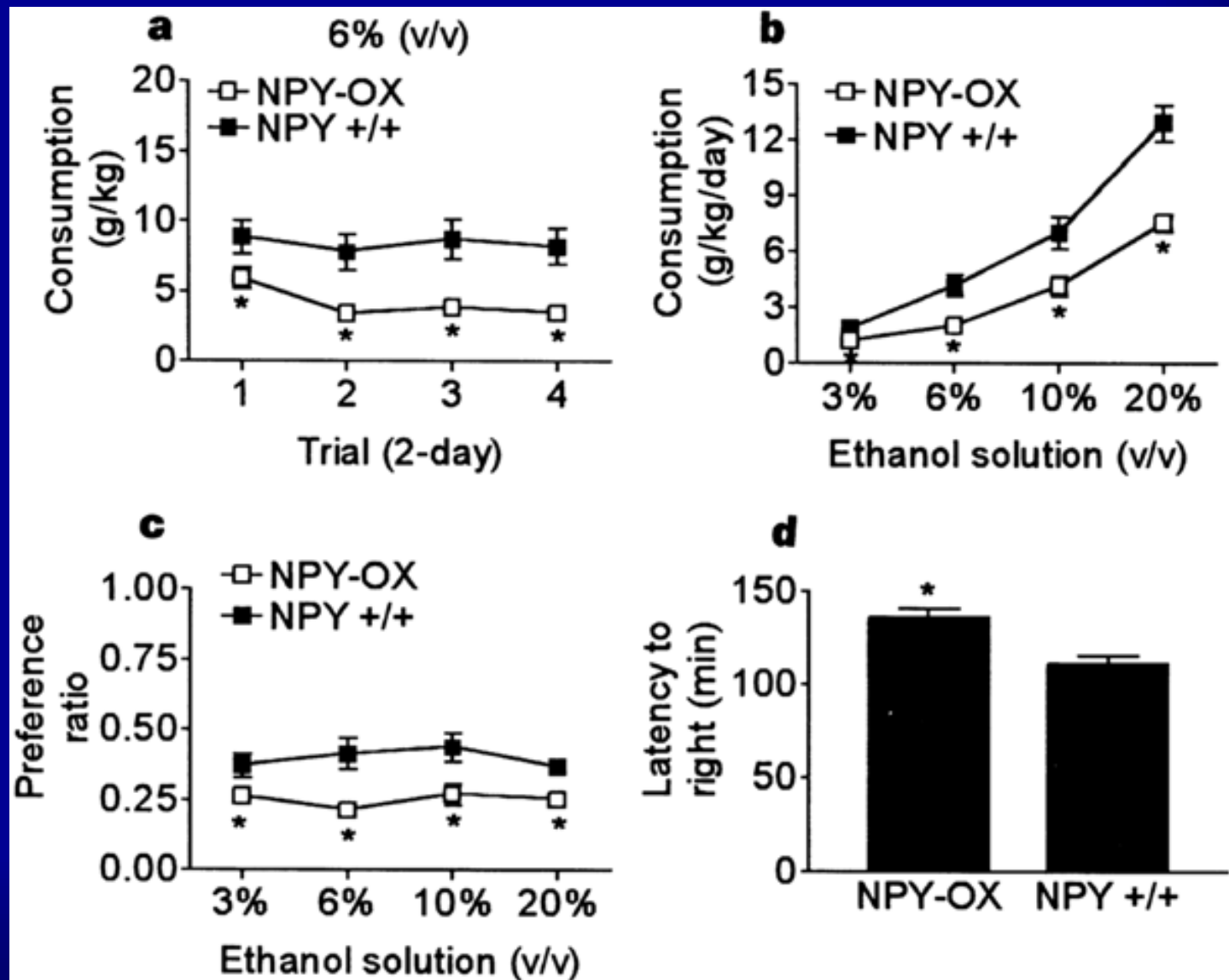
Delezione del gene per la Proteina Kinasi C ϵ



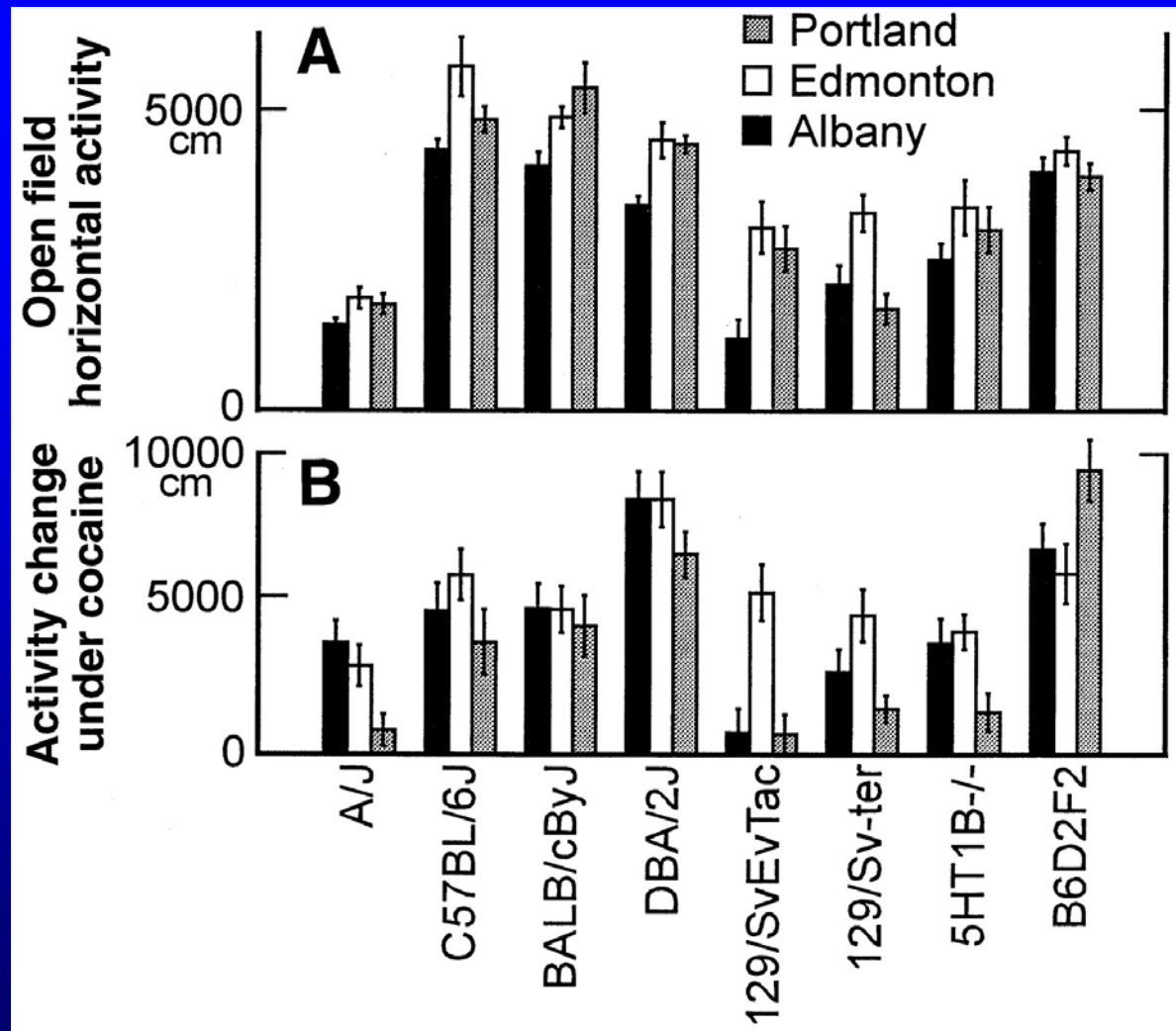
Delezione gene per il neuropeptide Y



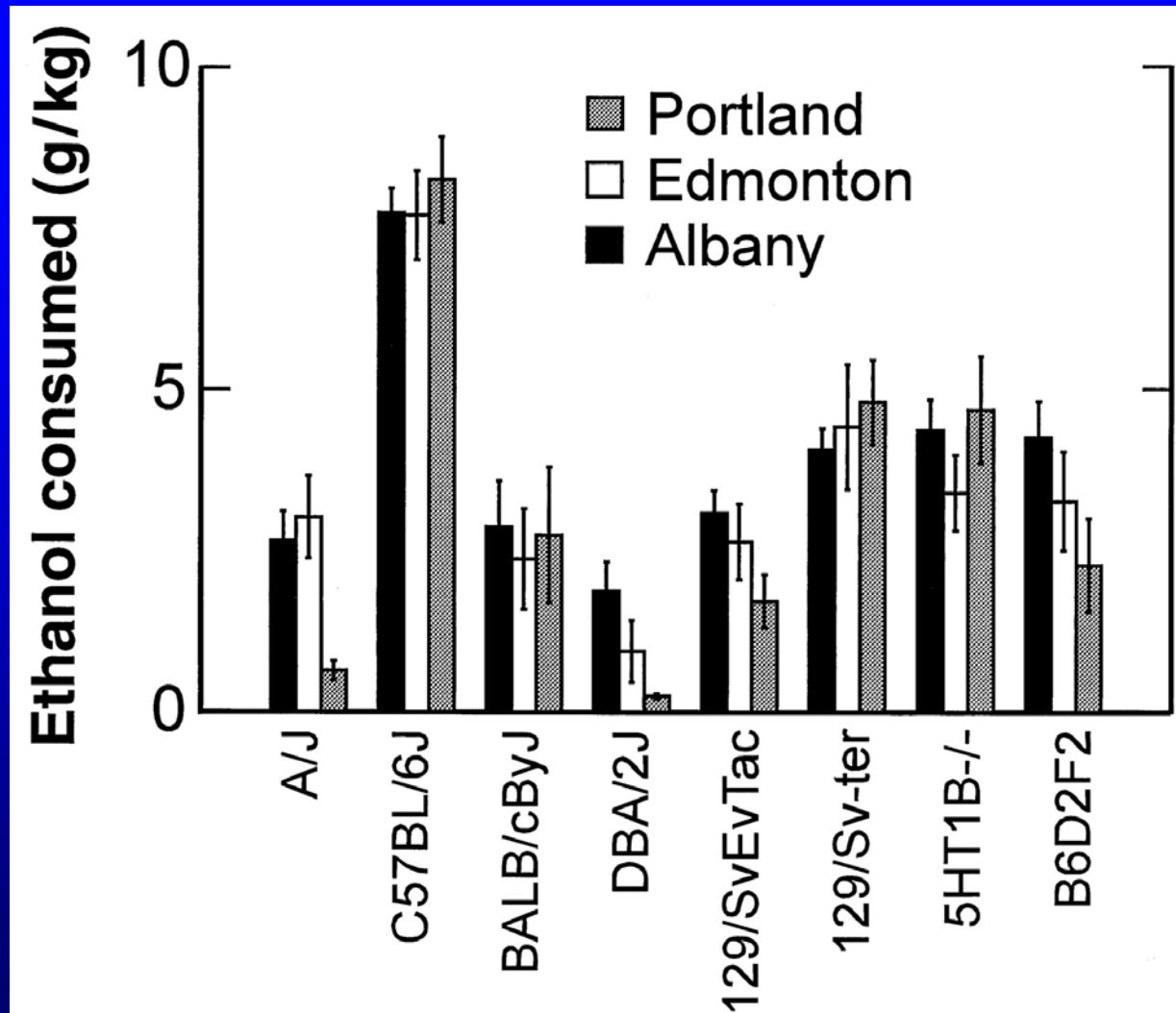
Delezione gene per il neuropeptide Y



Gene o Ambiente?



Gene o Ambiente?



These results support both optimistic and pessimistic interpretations.

*Seen **optimistically**, **genotype** was **highly significant for all behaviors studied**, accounting for **30 to 80%** of the **total variability**, and several historically documented strain differences were also seen here. In general, we conclude that **very large strain differences are robust** and are unlikely to be influenced in a major way by site-specific interactions.*

*However, a more cautious reading suggests that for **behaviors with smaller genetic effects** (...), there can be **important influences of environmental conditions** specific to individual laboratories, and **specific behavioral effects** should not be uncritically attributed to genetic **manipulations** such as targeted gene deletions.*

L'analisi del DNA

- **Geni Candidati** (sulla base di dati o ipotesi)
 - Geni dell' Assorbimento, Distribuzione
Metabolismo, Eliminazione
 - Geni correlati con il bersaglio del farmaco
(numero e morfologia)
- **Scanning dell'intero Genoma**
 - con centinaia di migliaia di marcatori

Fenotipo del fumatore

Behavioral domain

- Amount
- Age of onset
- Time to first cigarette
- Daily pattern
- Trajectory of initiation
- Situational specificity
- Relapse episodes

Biological domain

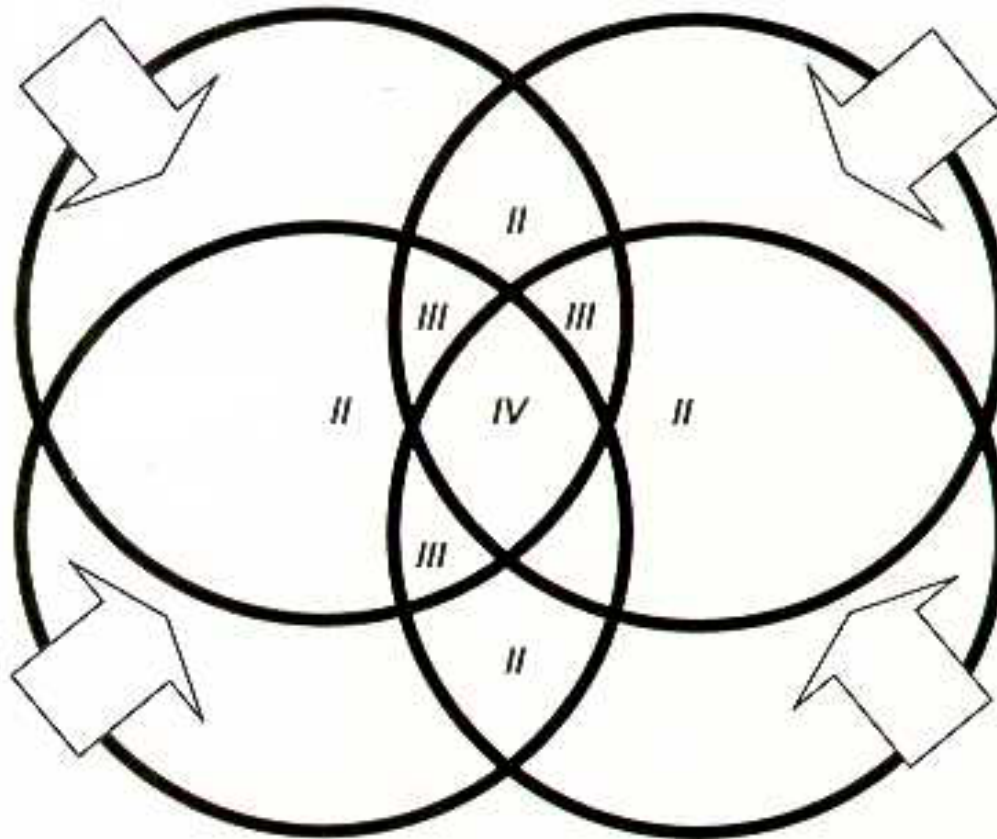
- Metabolism
- Obesity

Physiological domain

- Withdrawal
- Sensitivity

Psychological domain

- Sensation seeking
- Cognitive impairment



Validazione nell'uomo e sviluppi futuri

genetica molecolare

differential gene expression

- quali geni presentano diversi spettri di espressione nel soggetto malato?

genomica

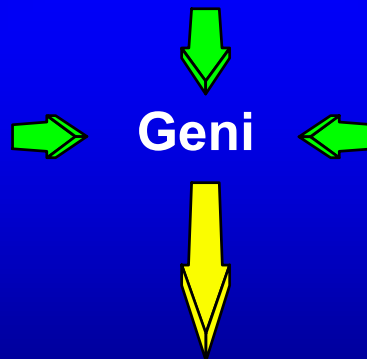
- quali regioni del cromosoma sono ereditate?

ricerca preclinica

- quali geni correlano con tratti comportamentali analoghi all'uomo?

genetica comportamentale

- quali geni correlano con tratti della personalità e del comportamento?



meccanismi