

Plasticita' neuronale e drug addiction

La presente relazione ha lo scopo di dare un breve sommario ai partecipanti degli argomenti che verranno sviluppati durante la presentazione, al fine di orientare i colleghi che parteciperanno al convegno.

Prego gli iscritti interessati di sentirsi liberi di contattarmi attraverso e-mail, qualora desiderassero ricevere del materiale piu' specifico riguardo l'argomento.

Definizione di plasticita' neuronale

(Figura 1). Il termine plasticita' neuronale (o sinaptica) e' usato comunemente per definire vari tipi di modificazioni a livello neuronale:

- a) Modificazione a lungo termine di sinapsi preesistenti
- b) Formazione di nuove sinapsi,

Innanzitutto, cosa intendiamo in un neurone per modificazione a lungo termine?

I tempi neuronali sono molto diversi dai nostri, basti pensare che lo scambio di informazioni a livello sinaptico avviene in pochi millisecondi!

Durante la presentazione, mi riferirò a plasticita' sinaptica per descrivere un cambiamento di funzione a livello sinaptico che puo' perdurare per ore, giorni, o anche mesi.

Quali tecniche usiamo per studiare la plasticita' neuronale?

(Fig. 2) La piu' diffusa attualmente e' la tecnica del "patch-clamp recording".

Brevemente, la sezione di cervello contenente il neurone viene mantenuta in vita per molte ore (fino a uno-due giorni), sommersa in una soluzione contenente liquido cerebro-spinale artificiale. Durante questo periodo, e' possibile registrare l'attivita' bioelettrica dei neuroni (potenziali d'azione, potenziali post-sinaptici eccitatori o inibitori come se fossero nel cervello intatto, l'unica differenza consiste nella incompletezza delle afferenze ed efferenze nervose.

I neuroni nella sezione vengono visualizzati su un monitor collegato ad un microscopio ad infrarossi, e attraverso un elettrodo piccolissimo si entra in contatto con il neurone da cui si vuole registrare l'attivita' elettrica.

Quali sono le regioni cerebrali che subiscono cambiamenti plastici neuronali dopo esposizione a droghe di abuso?

Il mio laboratorio e' interessato a capire se nei neuroni che determinano il comportamento dei tossicodipendenti, ci sono stati dei cambiamenti a livello sinaptico che possono spiegare tali comportamenti. E' un approccio superminimalista che non pretende di spiegare il *perche'* il tossicodipendente si droga, ma semplicemente *cosa succede* a livello delle sinapsi neuronali quando si droga. Il modello usato e' ovviamente una semplificazione di quello che

accade nell'essere umano, se pensiamo a tutti i fattori che entrano in gioco nel determinare il comportamento del tossicodipendente.

Quali neuroni studiare? Quali sono le regioni del cervello coinvolte nel “creare” il tossicodipendente?

Area Ventrale Tegmentale, Nucleus Accumbens, Corteccia Prefrontale, Amigdala.

(Fig. 3) Potete notare che queste regioni fanno parte del sistema limbico, che è quel gruppo di nuclei cerebrali che controllano il comportamento emozionale.

Area Ventrale Tegmentale (VTA): origine delle cellule dopaminergiche che innervano le aree coinvolte nella tossicodipendenza (nucleus accumbens, amigdala, corteccia prefrontale).

Gioca un ruolo fondamentale nelle fasi iniziali della tossicodipendenza, sembra sia la regione “iniziatrice” del complesso insieme di comportamenti legati alla tossicodipendenza.

Nucleus Accumbens: Parte dei gangli della base, riveste un ruolo unico tra le regioni coinvolte nella drug addiction, perché riceve fibre nervose sia dalle regioni limbiche (amigdala, VTA) che dalla corteccia limbica. Si pensa che sia la regione del cervello che filtra e coordina stimoli sensitivi e motori, per rendere effettive le sequenze motorie che portano all'acquisizione della droga.

Corteccia prefrontale:

Livello di integrazione superiore delle informazioni motorie ed emozionali, serve a pianificare il comportamento che porta alla ricerca e al ritrovamento della droga.

Per esempio, lesioni della corteccia frontale negli esseri umani producono perseverazione.

Amigdala. L' amigdala si occupa di elaborare le informazioni sensitive con un contenuto emozionale (cibo, sesso, nicotina, alcool, eroina etc.) e di comunicarne la “valenza” emozionale alle regioni effettrici quali il nucleus accumbens e la corteccia prefrontale.

Modelli animali di studio della plasticità neuronale.

Come studiare la plasticità sinaptica nel campo della tossicodipendenza? Usando in combinazione tecniche elettrofisiologiche e modelli animali di abuso.

Modelli comportamentali

a) Behavioral sensitization (sensitizzazione comportamentale)

Comunque venga definita la plasticita' sinaptica, per poterla studiare nel campo del drug addiction abbiamo bisogno di un modello comportamentale che ci dimostri che l'animale ha percepito l'arrivo della droga. Uno dei modelli piu' studiati e' quello della behavioral sensitization (BS) (sensitizzazione comportamentale).

Per definizione, la BS e' un aumento dell'attivita' locomotoria in seguito all'esposizione ripetuta ad una certa droga. E' stato dimostrato inoltre che la somministrazione di una droga (es. morfina) puo' produrre BS per un'altra droga (cocaina). Questo fenomeno e' chiamato "cross-sensitization".

b) Self-administration (auto-somministrazione)

Un altro modello molto usato e' quello della self-administration. Molti anni fa, e' stato dimostrato che un elettrodo situato nella median forebrain bundle (MFB) (dove passano le fibre dopaminergiche per la corteccia frontale), produce autostimolazione nel ratto, e questo perche' provoca piacere. Da allora la teoria "dopaminergica" della tossicodipendenza.

Ancora molti punti interrogativi aperti.

c) Acute withdrawal (astinenza acuta)

Una teoria ipotizza che l'astinenza da una certa droga sia di per se' uno stimolo fortissimo a cercare altra droga. Marco Diana ad esempio ha dimostrato che durante l'astinenza da cocaina, morfina e alcool, i livelli di dopamina nel nucleus accumbens sono diminuiti. George Koob ha dimostrato in seguito che ai bassi livelli di dopamina e' associato un aumento di autosomministrazione della droga. Da qui un'ulteriore prova che le fluttuazioni dei livelli di dopamina sono legati ai vari comportamenti sperimentati dal drogato durante l'assunzione e l'astinenza che ne consegue.

Esempi di plasticita' a livello neuronale in seguito ad esposizione a cocaina e a morfina.

E' stato dimostrato che avvengono una serie di cambiamenti plastici a livello delle sinapsi, in seguito ad esposizione a varie droghe di abuso. Tali cambiamenti sono stati descritti sia in VTA che in nucleus accumbens. I sistemi neurotrasmettitoriali dopaminergico, GABAergico e glutamatergico sembrano coinvolti in tali cambiamenti.

Chi fosse interessato ad approfondire il problema prima della presentazione puo' leggere gli articoli in allegato. Durante l'ultima parte della presentazione verranno dati esempi pratici di come viene pianificato e svolto un progetto di ricerca sulla plasticita' sinaptica, e quali sono le nostre conoscenze ad oggi su questo fenomeno.

