

# **NEUROBIOLOGIA DELLE TOSSICODIPENDENZE: ESEMPIO DI ABNORME PLASTICITA' NEURONALE INDOTTA DA FARMACI.**

**Marco Diana.**

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Sassari, Via Muroni 23/a, 07100 Sassari, Italia.

La percezione sociale dell'abuso di sostanze è transitato da una condizione unanimemente riconosciuta come "vizio" o debolezza morale ad una classificazione più realistica di malattia o stato patologico. Questo comporta che il tossicodipendente non sia più oggetto di studio esclusivo da parte dei sacerdoti o degli esorcisti ma sia diventato ufficialmente un "paziente". *Ergo*, oggetto di studio, anche se non esclusivo, da parte della classe medica.

Su questa prima classificazione si fonda l'intero capitolo. Essendo riconosciuto che l'abuso protratto di sostanze chimiche comporta una modificazione del comportamento, ed essendo il comportamento riconosciuto affondare le sue radici nel sistema nervoso centrale, da qui la necessità di studiare, descrivere e curare la tossicodipendenza come malattia del cervello.

## **Neurobiologia**

La neurobiologia delle tossicodipendenze si propone di studiare e descrivere gli effetti prodotti a vari livelli (comportamentale, di sistema, cellulare, molecolare) dalle sostanze da abuso (i.e. eroina, alcool, cocaina, cannabis, nicotina etc.) sul sistema nervoso centrale. Essendo le sostanze così eterogenee da un punto di vista farmacologico, una trattazione esaustiva dei loro effetti come sostanze singole, va oltre lo scopo del presente capitolo. Ci si limiterà a descrivere i fenomeni generali prodotti dalla somministrazione cronica di sostanze da abuso sul cervello di mammiferi.

## ***Comportamento***

Tutte le sostanze da abuso hanno la caratteristica di stimolare l'attività motoria nell'animale da esperimento. Anche le sostanze considerate come depressori (alcool, oppiacei) del sistema nervoso centrale sono, quando somministrate in dosi opportune (basse), degli stimolanti comportamentali nel senso che potenziano l'attività motoria dopo somministrazione acuta. La somministrazione protratta, invece, modifica questa proprietà a seconda delle sostanze somministrate. Per esempio, gli stimolanti classici (i.e. amfetamina, cocaina, ecstasy) vanno incontro

alla cosiddetta *sensitization* che equivarrebbe ad un potenziamento dell'attività stimolante. I depressori classici (i.e. alcool, oppiacei) non mostrano questo fenomeno in modo evidente, ma anzi mostrano *tolleranza* e cioè una progressiva riduzione dell'effetto.

### *Sistemi*

I sistemi neuronali che più frequentemente vengono implicati nelle azioni delle sostanze da abuso sono essenzialmente tre. Due classici: i sistemi oppioidi endogeni con i loro neurotrasmettitori fisiologici come le enkefaline, dinorfine ed endorfine ed i sistemi dopaminergici mesolimbici che utilizzano come neurotrasmettitore la dopamina. Quest'ultimo è il principale candidato alla mediazione dell'effetto gratificante delle sostanze da abuso ed è implicato profondamente anche negli effetti della somministrazione a lungo termine delle sostanze da abuso. Un terzo sistema, di recente scoperta, è rappresentato dai sistemi cannabinoidi endogeni dei quali si sono già dimostrati i recettori ed un putativo neurotrasmettitore endogeno: l'anandamide (ananda è un termine sanscrito che significa beatitudine) o amide della beatitudine. Quest'ultimo sistema sembrerebbe mediare non solo gli effetti della Cannabis ma anche taluni degli oppioidi.

### *Cellulare*

Anche le singole cellule che compongono i sistemi neuronali vengono influenzate dalla somministrazione di sostanze da abuso. A livello cellulare sono stati infatti recentemente descritti effetti precedentemente insospettati. La somministrazione cronica di eroina produce un rimpicciolimento delle cellule dopaminergiche che sta a significare una profonda modifica strutturale della cellula nervosa nella sua componente proteica di sostegno, con ovvie conseguenze sulla "robustezza" e longevità della cellula. Anche le cellule dell'ippocampo (struttura cerebrale deputata alle funzioni mnemoniche) mostrano risposte modificate dopo somministrazione di cannabinoidi ed altri farmaci da abuso come alcool.

### *Molecolare*

A livello molecolare le sostanze da abuso producono tutta una serie di effetti i cui risvolti si traducono in una modificazione genica sia in senso eccitatorio che in senso inibitorio. Le modifiche dunque interessano il codice genetico con una derepressione di determinati geni (che normalmente dovrebbero essere repressi) e/o una disattivazione di altri che dovrebbero essere espressi. L'effetto è dato dalla somma algebrica di una costellazione di questi effetti che contribuiscono all'effetto finale a livello comportamentale.

I fenomeni generali qui descritti, come causati dalla somministrazione protratta di sostanze, vengono oggi interpretati come manifestazione del fenomeno della *“plasticità neuronale”*.

La plasticità neuronale è una proprietà delle cellule nervose che sottende la loro capacità di adattamento a diversi stimoli (fisici, chimici, sensoriali) di natura esogena. In altre parole, la plasticità neuronale enfatizza la peculiare capacità dei neuroni (rispetto ad altre cellule dell'organismo) di adattarsi ad un nuovo status ambientale. Esempio paradigmatico di questo è la memoria. Il cervello apprende, incamera e restituisce le informazioni dietro richiesta. Tutto questo comporta una modifica delle sue proprietà fisiologiche indotta dalla nuova informazione appresa. Nel caso della tossicodipendenza, lo stimolo esogeno ripetuto è rappresentato dalla sostanza (eroina, cocaina etc.) somministrata cronicamente, alla presenza della quale, il cervello si adatta e, per così dire, tenta di convivere con essa modificando la propria fisiologia.

Quest'ultimo concetto è di fondamentale importanza nell'acquisire la tossicodipendenza come malattia del cervello e non come vizio.

## **Psicobiologia**

La psicobiologia, contrariamente alla neurobiologia che si ripromette di evidenziare fenomeni oggettivi ascrivibili alla somministrazione di farmaci da abuso, si occupa di studiare aspetti più soggettivi e più direttamente correlabili con la specie umana.

Perché ci si droga? La droga piace o no? Perché a dispetto di tante conseguenze avverse gli individui perseguono questa pratica, apparentemente autolesionistica? Tutte queste domande fanno parte degli aspetti psicobiologici delle tossicodipendenze e sono le domande chiave alle quali si cerca di dare una risposta.

Molte teorie sono state proposte per poter spiegare, in modo univoco, questi vari aspetti e tutte contengono aspetti positivi e negativi.

Ne descriverò brevemente due che, a vario titolo, sono le più rappresentative del pensiero dominante fra i ricercatori del campo.

**Robinson and Berridge (1993)** sostengono che la base della tossicodipendenza è da ricercarsi nel fenomeno della sensitization (vedi sopra). Secondo gli autori, in seguito a somministrazione protratta di farmaci da abuso, si avrebbe una sensitizzazione (potenziamento) degli effetti di desiderio (wanting) con una

concomitante tolleranza (riduzione) agli effetti gratificanti (liking). Questo squilibrio porterebbe ad una progressiva riduzione del piacere dovuto alla somministrazione della sostanza con un incremento patologico del desiderio della stessa. Questo circolo vizioso sarebbe alla base del comportamento stereotipato e monotematico del tossicodipendente, che attraverso la somministrazione continua di farmaco assolverebbe al desiderio aumentato, senza però ottenere l'effetto gratificante ricercato, il che lo indurrebbe all'abuso cronico. Mentre la teoria si applica bene agli effetti degli stimolanti, (amfetamine, cocaina, ecstasy) che in effetti mostrano questo tipo di *pattern* comportamentale di assunzione, altrettanto non si può dire per sostanze come eroina, alcool etc. nell'abuso delle quali non si rileva un simile tipo di abuso.

**Koob e Le Moal (1997)** descrivono invece la tossicodipendenza come uno stato nel quale l'omeostasi edonica viene alterata dalla continua presenza del farmaco. La sindrome da astinenza, per esempio, è vista come un momento cruciale nello sviluppo della tossicodipendenza. Durante questa fase della malattia si ha un innalzamento della soglia edonistica per cui gli animali (fra cui l'uomo) hanno necessità per raggiungere la gratificazione di stimoli più robusti (dosi più alte di farmaci) i quali accelerando il processo della plasticità neuronale favorirebbero l'instaurarsi di una condizione di dipendenza dalla sostanza stessa.

Queste ed altre teorie hanno come obiettivo di concettualizzare il fenomeno della tossicodipendenza ed ambiscono alla identificazione dei sistemi cerebrali implicati negli effetti prodotti dalla somministrazione continuativa di sostanze da abuso. La chiarificazione e l'identificazione della alterata funzionalità cerebrale è il primo e più importante passo verso l'approntamento di nuove strategie terapeutiche (farmacologiche e non) volte all'ottenimento della guarigione dalla malattia. Anche quest'ultimo aspetto non è di secondaria importanza e merita essere sottolineato. Per tanto tempo, erroneamente, si è pensato che la tossicodipendenza fosse una condizione dalla quale si poteva uscire solo con la morte dell'individuo. A ciò hanno anche contribuito le concezioni moralistiche della malattia, sino a non molto tempo fa, dominanti. Una miriade di evidenze scientifiche hanno invece dimostrato che i "danni" cerebrali prodotti dall'abuso cronico di sostanze chimiche, hanno sì una lunga durata, che varia in relazione a molti fattori (età, stato di salute, sintomo etc.), ma sono anche reversibili anche se con tempi variabilmente lunghi.

Il *craving* (bramosia irrefrenabile per la sostanza abusata), per esempio, che viene considerato come il problema principale nella "ricaduta" del tossicodipendente è un comportamento soggetto ad estinzione, anche se dopo lungo tempo. In altre

parole e, d'altra parte come succede per altri comportamenti a rinforzo positivo, se si elimina la gratificazione data dall'assunzione di sostanza da abuso e si attende a sufficienza (si facilita la dimenticanza dell'effetto della sostanza), lo stesso desiderio per la droga verrà a cessare. Si ambisce all'eliminazione della gratificazione con l'uso di farmaci "antagonisti" o antidoti che bloccano gli effetti della droga stessa. Una terapia sufficientemente lunga con questi farmaci, associata a della psicoterapia mirata, volta soprattutto alla eliminazione di quei condizionamenti (persone, luoghi, cose associate con la droga) che sono per il tossicodipendente una vera schiavitù, sta ottenendo vantaggi sempre più evidenti. Un altro tipo di terapia di recente introduzione ed ancora alla studio sperimentale è l'approntamento di "vaccini" contro le droghe. Similmente a quanto ottenuto per malattie come la poliomielite ed il vaiolo, si cerca di far produrre all'organismo tossicodipendente delle molecole (anticorpi) che abbiano come funzione quella di denaturare (distruggere) le molecole di stupefacente. Questo rappresenta un modo nuovo di intendere la terapia contro l'abuso di sostanze che classicamente si è adattato all'uso di farmaci con attività simile alla sostanza abusata (metadone-eroina). Anche se tanto rimane da fare visto che queste terapie sono ancora in fase sperimentale in laboratorio, la ricerca in questo campo ha ottenuto grandi risultati e grandi, ulteriori progressi è ragionevole aspettarsi dal futuro.

### **LETTURE SUGGERITE:**

Robinson T.E. and Berridge K.C. (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Rev.* 18(3):247-291.

Koob G.F. and Le Moal M. (1997) Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278(5335): 52-58.

Diana M. (1996) Dopaminergic neurotransmission and drug withdrawal: relevance to drug craving. *The basal ganglia V* (Ohye, Kimura and McKenzie eds.) Plenum Press, New York pp. 123-130.