

La classificazione meccanicistica delle sostanze che danno dipendenza

Christian Lüscher^{1, *}
Mark A. Ungless²

¹ Dipartimento di Neuroscienze e Clinica di Neurologia, Università di Ginevra Svizzera

² Medical Research Council Clinical Sciences Centre, Imperial College Faculty of Medicine, Hammersmith Hospital, London, Regno Unito

Il consumo di molteplici sostanze, naturali e sintetiche, può portare alla dipendenza, che è comunemente definita dalla mancanza di controllo e dal consumo compulsivo nonostante le conseguenze negative. Sebbene le sostanze che danno dipendenza hanno diverse target molecolari nel cervello, tutte condividono l'effetto iniziale di aumentare la concentrazione della dopamina rilasciata dalle proiezioni meso-corticolimbiche.

In questo articolo viene rivista la recente ricerca che ha portato alla comprensione dei meccanismi molecolari che sono responsabili dell'aumento della dopamina. Basandosi su queste ricerche si propone una nuova classificazione per le sostanze additive, ciò con lo scopo di direzionare la ricerca verso trattamenti più efficaci della dipendenza (vedi tabella e Figura 1).

L'INDUZIONE DELLA DIPENDENZA

Il sistema dopaminergico mesocortico- limbico origina nell'area tegmentale ventrale (VTA) che proietta al più noto nucleo accumbens (NAc) e alla corteccia prefrontale (PFC).

È una caratteristica definita di tutte le sostanze additive quella di aumentare le concentrazioni di dopamina nelle strutture target delle proiezioni mesocortico- limbiche. Si ritiene che il rilascio della dopamina da queste proiezioni giochi un ruolo cruciale nell'induzione dei comportamenti additivi compulsivi (1,2). Il preciso ruolo della dopamina nel rinforzare e modulare il comportamento collegato alla ricompensa è controverso (3). La maggior parte degli esperti in questo campo concorda che alcuni aspetti della ricompensa (come ad es. l'euforia/il piacere) sono dopamina- indipendenti (4). Nei ratti ad esempio il blocco della dopamina mesolimbica sia sistemico che con un pretrattamento intra-NAc aumenta la sensibilità verso le proprietà rinforzanti della nicotina (5). Si segnala anche che i topi con una deficienza di dopamina mostrano una place-preference per la morfina (6).

Inoltre è importante sottolineare che, quando un uso compulsivo è stato stabilito, la dipendenza è ampiamente dopamina-indipendente. Ciononostante è ampiamente accettato che l'induzione della dipendenza coinvolga in maniera cruciale la dopamina mesocortico- limbica.

Complessivamente questi risultati suggeriscono che può essere possibile dissociare il valore edonistico di una sostanza dalle sue proprietà additive usando i moderni strumenti molecolari.

Tali esperimenti, che possono avere importanti conseguenze cliniche, dipendono, naturalmente, dall'idea meccanicista dell'azione delle sostanze stupefacenti. Si ritiene che la classificazione qui presentata, basata sui meccanismi molecolari e cellulari, mediante i quali le sostanze additive aumentano la dopamina mesocortico- limbica, fornirà la struttura concettuale richiesta per facilitare la ricerca per risolvere questi e i relativi argomenti.

* L'indirizzo al quale dovrebbe essere inviata la corrispondenza è: christian.luscher@medecine.unige.ch

Titolo originale:
 "The mechanistic classification of addictive drugs" - PLoS Med 3(11): e437. doi: 10.1371/journal.pmed.0030437

Traduzione a cura di:
 Addiction & Neuroscience Verona Group.

Classe delle Sostanze	Nome	Principale target molecolare	Farmacologia	Effetto sui neuroni dopaminergici	RR
Sostanze che attivano i recettori accoppiati a proteine G	Oppioidi	MOR ($G_{i/o}$)	Agonista	Disinibizione	4
	Cannabinoidi	CB1R ($G_{i/o}$)	Agonista	Disinibizione	2
	GHB	GABA _B R($G_{i/o}$)	Debole agonista	Disinibizione	NA
	LSD, mescalina, psilocibina	5-HT _{2A} R (G_q)	Agonista parziale	-	1
Sostanze che attivano i recettori ionotropici e canali ionici	Nicotina	nAChR ($\alpha 4\beta 2$)	Agonista	Eccitazione, disinibizione, modula il rilascio	4
	Alcol	GABA _A R, 5-HT ₃ R, nAChR, NMDAR, canali Kir3	-	Eccitazione	3
	Benzodiazepine	GABAAR	Modulatore positivo	Disinibizione	3
	PCP, Ketamina	NMDAR	Antagonista	Disinibizione ^a	1
Sostanze che attivano ai trasportatori delle amine biogeniche	Cocaina	DAT, SERT, and NET	Inibitorio	Blocco uptake DA	5
	Amfetamine	DAT, NET and SERT, VMAT	Trasporto inverso	Blocco uptake DA, deplezione sinaptica, eccitazione	5
	Ectasy	SERT>DAT, NET	Trasporto inverso	Blocco uptake DA, deplezione sinaptica	NA

Tabella 1. La classificazione meccanicistica delle sostanze d'abuso

Le sostanze si suddividono in una delle tre categorie che si legano ai recettori accoppiati a proteine G, i recettori ionotropici e canali ionici o ai trasportatori delle amine biogeniche. Da notare che le sostanze con RR=1 (46) possono determinare abuso ma non dipendenza

^aNon ancora supportata da prova sperimentale

5-HT₃R, recettore della serotonina; GABA_AR, recettore acido γ -amminobutirrico; canali Kir3, proteine che aprono internamente i canali K; LSD, dietilamide dell'acido lisergico; NET, trasportatore della norepinefrina; NMDAR:recettore N-metil-D-aspartato; RR, rischio relativo di dipendenza (46); VMAT trasportatore delle monoamine vescicolari

LA CLASSIFICAZIONE

Le sostanze additive sono un gruppo chimicamente eterogeneo con target molecolari ben distinti. Inoltre una singola sostanza può avere più di un target molecolare. Ci si focalizzerà su quei meccanismi che sono direttamente responsabili dell'aumento della concentrazione di dopamina. Vengono distinti tre gruppi di sostanze: 1) le sostanze che si legano a specifici recettori accoppiati a proteine G eterotrimeriche (GPCRs), queste sostanze includono gli oppioidi, i cannabinoidi e il Gamma-idrossibutirrato (GHB); 2) le sostanze che interagiscono con i recettori ionotropici o con i *canali ionici ad apertura ligando-dipendente*, questo gruppo comprende la nicotina, l'alcol e le benzodiazepine; 3) le sostanze che trasportano

monoamine, questo gruppo comprende la cocaina, amfetamina e l'MDMA (MetilDiossiMetaAnfetamina) (vedi Tabella e Figura 1).

I GPCRs che appartengono alla famiglia dei $G_{i/o}$ inibiscono i neuroni attraverso un'iperpolarizzazione post sinaptica e una regolazione presinaptica del rilascio del trasmettitore. Nell'area tegmentale ventrale (VTA) l'azione di queste sostanze avviene preferenzialmente sui neuroni gabaergici (GABA acido γ -amminobutirrico) che agiscono localmente come interneuroni inibitori. Essi inibiscono anche il rilascio del glutammato (7) ma nell'area VTA il meccanismo dominante dell'azione è l'inibizione dei neuroni gabaergici che portano ad una netta disinibizione dei neuroni dopaminergici ed un aumento della dopamina. Le sostanze che interagiscono

con i recettori ionotropici o con i *canali ionici* possono avere effetti combinati sui neuroni gabaergici e dopaminergici, portando alla fine ad un maggior rilascio di dopamina. Infine le sostanze additive che interferiscono con il trasporto delle monoamine bloccano il re-uptake (riassorbimento) della dopamina o stimolano il rilascio non vescicolare della dopamina causando un accumulo della dopamina extracellulare nelle strutture target. Verranno presentati ora degli esempi per ogni tipo di meccanismo in dettaglio.

CLASSE I: LE SOSTANZE CON RECETTORI ACCOPPIATI A PROTEINE G _{1/0}

Morfina e altri oppioidi: Questi aumentano in modo intenso il rilascio della dopamina mesolimbica mediante la loro azione sui recettori degli oppioidi (MORs), che si manifestano inibendo gli interneuroni gabaergici della VTA (8). I MORs hanno una doppia azione: essi iperpolarizzano i neuroni gabaergici e diminuiscono il rilascio del neuromodulatore GABA. L'iperpolarizzazione post sinaptica è mediata dalla proteina Kir3/G, che si lega ai canali uniti ai MORs sul corpo cellulare (o soma) e i dendriti in analogia ad altri parti del corpo (9), mentre i MORs espressi sui terminali presinaptici diminuiscono

il rilascio mediante l'inibizione dei canali del Ca²⁺ o attivando i canali K⁺ voltaggio dipendente. I MORs nei due compartimenti cellulari si esplicano su due compartimenti cellulari che insieme portano ad una forte inibizione dei neuroni gabaergici e ad una disinibizione dei neuroni della dopamina (11).

Delta-9-tetraidrocannabinolo. Il Delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) si lega ai recettori dei cannabinoidi di tipo 1 (CB1Rs) nel cervello. Nell'area VTA questi recettori sono espressi sui neuroni gabaergici e sui terminali delle sinapsi glutamatergiche sui neuroni della dopamina (12). Le applicazioni farmacologiche del THC causano una netta disinibizione diminuendo il rilascio del neurotrasmettitore GABA nelle sezioni del mesencefalo (13). Ad oggi non c'è alcuna evidenza che suggerisca che i CB1Rs attivino anche i canali Kir3/GIRK in questi neuroni.

GHB Questa è una droga di gruppo che sta diventando sempre più popolare, nei modelli animali induce velocemente l'auto-somministrazione e una preferenza per il luogo della somministrazione (vedi glossario), negli esseri umani porta alla dipendenza (14). Il GHB ha due siti dove si lega ma i suoi effetti farmacologici sono assenti nei topi dove sono stati tolti i recettori GABA_B (15, 16), ciò suggerisce che questi sono completamente mediati da questi recettori. Sebbene i recettori GABA_B esprimono la loro funzione sia sui neuroni gabaergici che quelli sulla dopamina nell'area VTA, il GHB influenza quasi esclusivamente i neuroni gabaergici alle concentrazioni ottenute tipicamente con un uso ricreazionale. Questo si verifica grazie all'efficienza nel legarsi dei canali Kir3/GIRK nei neuroni dopaminergici che è molto bassa (l'EC₅₀ differisce di un ordine di grandezza tra i neuroni gabaergici e della dopamina) che a sua volta è dovuta ad un'espressione di tipo specifico della cellula dei canali Kir3/GIRK (17). I neuroni della dopamina mancano di GIRK₁, ma presentano GIRK₂ e GIRK₃, che quando sono uniti hanno un'affinità più bassa per il βγ-dimero della proteina G i/o comparata ai canali che contengono GIRK₁. Come conseguenza solo i neuroni gabaergici sono iperpolarizzati a concentrazioni più basse di 1 mM, determinando una disinibizione dei neuroni della dopamina.

Alcuni degli articoli chiave sugli effetti cellulari delle sostanze additive

Johnson e North, 1992 (11): Un articolo classico che dimostra gli effetti disinibitori degli oppioidi sui neuroni dopaminergici

Cruz et al., 2004 (17): Un attuale modello che spiega come una comune sostanza di gruppo, il GHB, attiva i neuroni dell'area ventrotetmetnale (VTA) attraverso la sua azione sui recettori GABA_B

Maskos et al., 2005 (21): Un elegante studio che mostra come nei topi, a cui è stato sezionato la subunità β2 del recettore dell'acetilcolina, le proprietà gratificanti della nicotina possono essere ristabilite da una selettiva ri-espressione nei neuroni della VTA

Chen et al., 2006 (39): Un recente articolo che dimostra come le proprietà gratificanti della cocaina siano assenti nei topi che presentano un trasportatore insensibile alla cocaina

Ungless et al., 2001 (56): Il primo di una serie di articoli che analizza una forma di plasticità a lungo termine delle sinapsi glutamatergiche nella VTA come risposta alle sostanze additive. Questo e altri cambiamenti adattivi di parecchie sostanze d'abuso a valle dell'aumento di dopamina sono il focus di molta attuale ricerca

Saal et al., 2003 (57): In questo articolo gli autori osservano una forma di plasticità a lungo termine delle sinapsi glutamatergiche nella VTA in risposta a parecchie sostanze additive. Questo e altri cambiamenti adattivi a valle dell'aumento di dopamina sono il focus di molta attuale ricerca

CLASSE II: SOSTANZE CHE MEDIANO I LORO EFFETTI ATTRAVERSO I RECETTORI IONOTROPICI

Nicotina. Questa sostanza va a colpire i recettori nicotini dell'acetilcolina (nAChRs) nel cervello. Quando la nicotina si unisce ai recettori nAChRs essi diventano cationi permeabili e depolarizzano la cellula. La nicotina aumenta il rilascio della dopamina attraverso una complessa interazione di azioni ai recettori ionotropici dei neuroni gabaergici e della dopamina, e stimola i neuroni

glutamergici a quelli della dopamina (18). Brevi applicazioni di nicotina a questi neuroni nei ratti causano una depolarizzazione e un aumento del potenziale sebbene una prolungata esposizione porta ad una rapida desensibilizzazione dei recettori (19). In aggiunta, in conseguenza della desensibilizzazione di $\beta 2$ contenente nAChRs sui neuroni gabaergici, il rilascio di GABA è diminuito (i.e. l'effetto eccitatorio dell'acetilcolina endogena è ridotto), ciò determina una più prolungata disinibizione dei neuroni dopaminergici (20). È evidente che i $\beta 2$ contenente nAChRs sono responsabili degli effetti gratificanti della nicotina in quanto nei topi, in cui sono stati tagliati tali recettori, non presentano l'auto-somministrazione della sostanza e non mostrano un rilascio di dopamina indotto dalla nicotina (21). Questi deficit possono essere recuperati mediante di un trasferimento in vivo di sottounità $\beta 2$ nell'area VTA (22).

Questa via è ulteriormente complicata da due ulteriori azioni della nicotina. Omomeriche $\alpha 7$ - contenente nAChRs, che sono principalmente espresse sui terminali sinaptici delle terminazioni eccitatorie glutamatergiche sui neuroni dopaminergici nella VTA che facilitano il rilascio del glutamato (20). Questo effetto può anche contribuire al rilascio della dopamina indotto dalla nicotina e/o sui cambiamenti a lungo termine indotti dalle sostanze che portano alla dipendenza (ad es. l'incremento sinaptico a lungo termine degli stimoli eccitatori). Inoltre, recenti evidenze suggeriscono che la nicotina modula direttamente il rilascio della dopamina nei NAc (23, 24).

Benzodiazepine. Le benzodiazepine (BZD) aumentano la dopamina meso-corticolimbica e possono portare alla dipendenza. Le BZD sono modulatori positivi dei recettori GABA_A. Quando sono iniettate nell'area VTA i recettori agonisti GABA_A sembrano inibire gli interneuroni molto più efficacemente rispetto ai neuroni dopaminergici, che possono portare ad una netta disinibizione dei neuroni dopaminergici (25). Questa selettività può essere correlata ad un'espressione specifica di tipo cellulare. Per esempio quando i neuroni dopaminergici venivano isolati dall'area VTA nei topi transgenici che presentano una proteina fluorescente verde sotto il controllo del gene della tiroxina idrossilasi l'analisi della trascrittasi inversa (PCR) rilevava la presenza di $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 4$ sub-unità. Contrariamente $\alpha 1$ era la principale sub-unità espressa nei neuroni gabaergici (26).

Etanolo. Questa sostanza ha una farmacologia complessa. Nessun singolo recettore media tutti gli effetti dell'alcol (27). D'altra parte l'alcol altera le funzioni di un discreto numero di funzioni e recettori cellulari, includendo i recettori GABA_A (28), Kir3/GIRK (29,30) e altri canali k (31), I_h (32), i recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) (33), i nAChRs (34) e i recettori 5-HT₃ (35).

In aggiunta l'etanolo interferisce anche con il re-uptake dell'adenosina inibendo il trasporto del nucleoside ENT1, sebbene non sia chiaro se questo gioca un ruolo

nel rilascio della dopamina etanolo-indotta (36). Come l'etanolo causi l'aumento della dopamina non è chiaro. Le possibilità includono una netta disinibizione simile a quella proposta per le benzodiazepine o a una diretta depolarizzazione per esempio l'inibizione di un canale K (31).

CLASSE III: SOSTANZE CHE SI LEGANO AI TRASPORTATORI DELLE AMINE BIOGENICHE

Cocaina. Nel Sistema Nervoso Centrale la cocaina blocca la dopamina, la noradrenalina e l'uptake della serotonina attraverso l'inibizione dei rispettivi trasportatori. Il blocco del trasporto della dopamina (DAT) porta ad un aumento della concentrazione della dopamina nel nucleo accumbens. Il livello dei neuroni della dopamina dell'area VTA diminuisce realmente con l'applicazione della cocaina, che è dovuto agli effetti della dopamina sugli autorecettori D2 sui neuroni della dopamina (DA) (37). Nei topi che mancano dei DAT, la dopamina aumenta ancora in risposta alla cocaina (38), che potrebbe essere il risultato dell'inibizione dell'uptake della dopamina mediante il trasporto delle monoamine. Coerentemente con questa ipotesi i topi nei quali sono stati tagliati i DAT si auto-somministrano ancora cocaina e questo comportamento viene interrotto nei topi in cui vengono sezionati sia i DAT che i SERT (39). Il re-uptake mediato dai SERT si verifica solo nelle situazioni dove i livelli della dopamina sono già alti come nei topi in cui sono stati sezionati i DAT. Questo è confermato da uno studio che usava una sonda impiantata nel cervello dei topi che trasportava un DAT funzionale che era insensibile alla cocaina. In questi topi la cocaina non aumentava la dopamina extracellulare nel nucleo accumbens e non produceva gratificazione come misurato dalla place-preference (40). Infine è importante sottolineare che l'inibizione selettiva dei SERT negli umani (ad es. la fluoxetina per trattare la depressione) non comporta in modo obbligatorio dipendenza.

Amfetamina, metamphetamine e loro derivati. Questi esercitano i loro effetti invertendo l'azione delle amine biogeniche alla membrana plasmatica (41). Le amfetamine sono il substrato di questi trasportatori e sono portate all'interno della cellula. Ogni molecola che viene portata genera una corrente che causa una depolarizzazione dei neuroni della dopamina che potrebbe contribuire ad un aumento del rilascio della dopamina (42). In aggiunta una volta all'interno della cellula le amfetamine interferiscono con il trasporto delle monoamine vescicolare, svuotando le vescicole sinaptiche. Come conseguenza, la dopamina aumenta nel citoplasma da dove è prodotta dai trasportatori della membrana cellulare lavorando in senso contrario. In altre parole il normale rilascio vescicolare della dopamina diminuisce (cioè le vescicole sinaptiche contengono meno trasmettitore, il con-

tenuto quantal diventa perciò minore) mentre il rilascio non vescicolare aumenta. Meccanismi simili si applicano per altre amine biogeniche come la serotonina e la norepinefrina.

Metildirossiamfetamina (ecstasy). Come per le amfetamine l'MDMA determina il rilascio delle amine biogeniche invertendo l'azione dei loro rispettivi trasportatori. Sebbene l'MDMA abbia un'affinità preferenziale per i SERTs e perciò aumenta la concentrazione extracellulare della serotonina, aumenta anche in modo deciso la dopamina (43).

SOSTANZE DI ABUSO NON ANCORA CLASSIFICATE

Ci sono una serie di droghe d'abuso rispetto alle quali non c'è un chiaro consenso sulle loro proprietà additive (ad es. gli allucinogeni e gli anestetici dissociativi). Per esempio l'LSD che è ampiamente usato non sembra creare dipendenza. Gli animali non si auto-somministrano allucinogeni, ciò suggerisce che non hanno proprietà gratificanti (44). È importante ribadire che queste droghe falliscono nell'indurre il rilascio della dopamina, supportando ulteriormente l'idea che solo le sostanze che attivano il sistema mesolimbico dopaminergico siano additive. Invece l'azione critica degli allucinogeni può essere quella di aumentare il rilascio del glutammato nella corteccia, presumibilmente attraverso un effetto presinaptico sui recettori 5-HT_{2A} che esprimono il loro effetto sulle afferenze eccitatorie dal talamo (45).

La fenciclidina funziona principalmente come un antagonista dei recettori NMDA inibendo il loro funzionamento, il principale effetto della PCP e della ketamina sono sentimenti di separazione della mente e del corpo e, a dosi più alte, lo stupore e il coma, motivo per cui sono detti anestetici dissociativi. Basandosi sulle prime analisi gli antagonisti dei recettori NMDA sono stati classificati come sostanze di abuso non additive (46). Questa classificazione è stata recentemente posta in discussione per la PCP. Per esempio la PCP ha qualche proprietà rinforzante nei roditori quando applicata direttamente nel NAc e nella PFC (47). Per esempio gli aumentati livelli di dopamina venivano misurati in vivo con tecniche di microdialisi dopo sistematiche iniezioni nella corteccia prefrontale di PCP nei ratti liberi di muoversi. Risultati simili si presentavano anche con iniezioni locali di MK-801, un'antagonista dei recettori NMDA del PCP, che sostiene la conclusione che l'effetto della

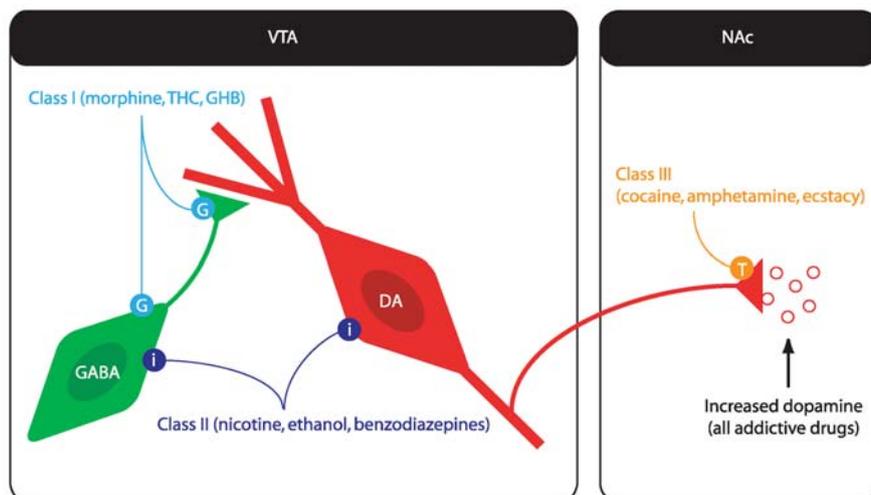


Figura 1: I principali target coinvolti nell'aumento di dopamina per le principali sostanze addictive

PCP sulla dopamina sia mediato dall'inibizione dei recettori NMDA (48). In questo caso la PCP dovrebbe essere classificata secondo lo schema proposto in questo articolo nella Classe II.

L'abuso di inalanti viene definito dall'esposizione di tipo ricreativo a sostanze chimiche, come i nitrati, i chetoni e gli idrocarburi aromatici e alifatici. In alcuni paesi è particolarmente comune tra i ragazzi e qualche sostanza chimica induce la dipendenza (49). Il meccanismo dell'azione rimane sconosciuto per molte delle sostanze volatili. Una letteratura molto limitata fornisce evidenza che qualche inalante altera la funzione dei recettori ionotropici e dei canali ionici attraverso il sistema nervoso centrale (50). L'ossido nitrico per esempio si lega ai recettori NMDA (51, 52) e l'additivo per carburanti aumenta la funzione recettoriale GABA_A (53). Il toluene aumenta l'attività dei neuroni nella VTA (54) e causa la place-preference (55). Altri come il nitrito di amile (poppers) induce principalmente dilatazione nella muscolatura liscia e aumenta l'erezione ma non è additiva. Mentre questa letteratura suggerisce che alcuni inalanti possano appartenere alla Classe II delle sostanze addictive, maggiori ricerche saranno necessarie per confermare chiaramente questa scelta.

IMPLICAZIONE PER LA RICERCA

È stata presentato un nuovo sistema di classificazione meccanicistico per le sostanze addictive. Ci sono una serie di caratteristiche chiave in questo sistema: primo ci sono tre tipi di meccanismi. Secondo ogni sostanza additiva attiva solamente il sistema della dopamina attraverso un singolo meccanismo (con la possibile eccezione dell'etanolo, che ha più target molecolari, i cui relativi contributi alla dipendenza non sono chiari). Terzo, all'interno di ogni tipo di meccanismo l'effetto sul sistema dopaminergico è simile (ad es. nella Classe I tutte le so-

Glossario

Preferenza condizionata del posto: Si tratta di un test comportamentale usato per indagare gli effetti gratificanti delle sostanze. La preferenza di un particolare posto associato all'esposizione di sostanza viene misurato confrontando il tempo che l'animale trascorre nel posto dove in precedenza veniva data la sostanza confrontato con un posto di controllo

Efficienza di accoppiamento: L'efficienza con la quale un dato recettore della proteina G può attivare un effetto

DARP32: Dopamina e cAMP-regolata fosfoproteina. Un proteina target chiave per l'aumento della dopamina che gioca un ruolo nel segnalare gli effetti di molte sostanze additive.

DeltaFosB: Un fattore di trascrizione che è indotto nelle aree come il NAc in risposta a molte sostanze additive e si ritiene sia coinvolto nel mantenimento a lungo termine dei comportamenti additivi

EC₅₀: Concentrazione effettiva del 50%, cioè la concentrazione di un agonista che produce il 50% dell'effetto massimo

Trasportatore equilibrativi della nucleoside ENT1: Trasportatore responsabile del re-uptake dell'adenosina

Omomero $\alpha 7$ contenente nAChRs: Recettori nicotinici dell'acetilcolina formati da cinque subunità del tipo $\alpha 7$

Canali Kir3/GIRK: Una classe di canali del potassio che si equilibrano internamente; KIR3 sono anche chiamati

Contenuto quantal: La quantità di neurotrasmettitore rilasciato da una singola vescicola

stanze attivano i neuroni dopaminergici attraverso la disinibizione). Sebbene sostanziali progressi siano stati fatti nello sbrogliare le basi neurobiologiche della dipendenza, rimangono molte questioni aperte e pochi trattamenti efficaci sono disponibili attualmente. Molta dell'attuale ricerca è perciò finalizzata alla comprensione dei cambiamenti neuroadattivi indotte dalle sostanze additive come l'aumentata espressione di deltaFosB e DARP32 (1) o degli effetti sulla trasmissione eccitatoria del glutammato (56-58). La classificazione rappresenta uno schema che faciliterà la ricerca finalizzata alla comprensione di come ogni sostanza induca i cambiamenti descritti e preveda che sostanze dello stesso gruppo condividano meccanismi simili.

IMPLICAZIONI PER SVILUPPARE MIGLIORI TRATTAMENTI PER LA DIPENDENZA

Comprendere le fasi precoci dei processi adattivi sarà importante anche per la scoperta di nuove strategie farmacologiche di trattamento. Se l'attivazione del sistema do-

paminergico è infatti cruciale per lo sviluppo della dipendenza, allora un interessante strategia può essere l'inibizione del sistema DA meso-corticolimbico (sia farmacologicamente sia attraverso una diretta stimolazione). Quest'idea è, inoltre, supportata dall'osservazione che gli aumenti nella dopamina giocano un ruolo importante nella recidiva, particolarmente in quella indotta dalla sostanza (59, 60). In questo contesto la presente classificazione potrebbe anche servire per identificare e organizzare i trattamenti a livello del VTA.

I trattamenti in uso, o allo stadio di sviluppo preclinico, sono entrambi droga-specifici (ad es. vaccini o antagonisti che bloccano direttamente l'azione della sostanza, o agonisti come sostituti della sostanza d'abuso) o colpiscono un meccanismo che è comune a parecchie sostanze (ad es. farmaci che riducono il craving in molte forme di dipendenza) (57). Molti nuovi trattamenti della dipendenza (per una lista esauriente dei trattamenti approvati e sperimentali vedi (61)) sembrano operare a valle dei meccanismi iniziali (ad es. naltrexone o acamprosato per la dipendenza da oppiacei e alcol), sebbene i loro precisi meccanismi d'azione non siano completamente chiari.

La classificazione qui presentata enfatizza un terzo approccio per sviluppare trattamenti per differenti classi di sostanze basandosi sui meccanismi attraverso i quali aumenta la dopamina. Per esempio colpire il DAT dovrebbe essere utile per trattare la dipendenza di qualsiasi sostanza della Classe III. Lo stesso può essere vero per i futuri trattamenti che interferiscono recettori le proteine G come trattamenti utili per tutte le sostanze della Classe I.

Infine gli autori sperano che la classificazione meccanicistica qui presentata, sorprendentemente semplice, fornisca ai ricercatori e ai clinici un utile schema concettuale per la comprensione della letteratura, diversa e spesso complessa, su questo importante aspetto medico.

ABBREVIAZIONI

CB1R, recettore dei cannabinoidi di tipo 1; DA, dopamina; DAT, trasportatore della dopamina, GABA, acido γ -aminobutirrico; GHB, Gamma-idrossibutirrico; GIRK, proteine che aprono internamente i canali K; GPCR; recettori accoppiati alle proteine G; MDMA, metilenediossimetamfetamina; MOR, recettori μ -oppioidi; NAc, nucleo accumbens; nAChR, recettore nicotinico dell'acetilcolina, NMDA, N-Metil-D-Aspartato; PCP, fenciclidina; PFC, corteccia prefrontale; SERT trasportatore della serotonina; THC, Delta-9-Tetraidrocannabinolo; VTA area ventrotalgamentale

BIBLIOGRAFIA

1. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci.* 2005;8:1445–1449.
2. Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30:215–238.
3. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev.* 1998;28:309–369.
4. Bechara A, Nader K, van der Kooy D. A two-separate-motivational-systems hypothesis of opioid addiction. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;59:1–17.
5. Laviolette SR, van der Kooy D. Blockade of mesolimbic dopamine transmission dramatically increases sensitivity to the rewarding effects of nicotine in the ventral tegmental area. *Mol Psychiatry.* 2003;8:50–59.
6. Hnasko TS, Sotak BN, Palmiter RD. Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature.* 2005;438:854–857.
7. Meir A, Ginsburg S, Butkevich A, Kachalsky SG, Kaiserman I, et al. Ion channels in presynaptic nerve terminals and control of transmitter release. *Physiol Rev.* 1999;79:1019–1088.
8. Pickel VM, Garzon M, Mengual E. Electron microscopic immunolabeling of transporters and receptors identifies transmitter-specific functional sites envisioned in Cajal's neuron. *Prog Brain Res.* 2002;136:145–155.
9. Lüscher C, Jan LY, Stoffel M, Malenka RC, Nicoll RA. G protein-coupled inwardly rectifying K⁺ channels (GIRKs) mediate postsynaptic but not presynaptic transmitter actions in hippocampal neurons. *Neuron.* 1997;19:687–695.
10. Vaughan CW, Ingram SL, Connor MA, Christie MJ. How opioids inhibit GABA-mediated neurotransmission. *Nature.* 1997;390:611–614.
11. Johnson SW, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci.* 1992;12:483–488. [
12. Melis M, Pistis M, Perra S, Muntoni AL, Pillolla G, et al. Endocannabinoids mediate presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons through activation of CB1 receptors. *J Neurosci.* 2004;24:53–62.
13. Szabo B, Siemes S, Wallmichrath I. Inhibition of GABAergic neurotransmission in the ventral tegmental area by cannabinoids. *Eur J Neurosci.* 2002;15:2057–2061.
14. Snead OC 3rd, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med.* 2005;352:2721–2732.
15. Quéva C, Bremmer-Danielsen M, Edlund A, Ekstrand AJ, Elg S, et al. Effects of GABA agonists on body temperature regulation in GABA(B(1))-/- mice. *Br J Pharmacol.* 2003;140:315–322.
16. Kaupmann K, Cryan JF, Wellendorph P, Mombereau C, Sansig G, et al. Specific gamma-hydroxybutyrate-binding sites but loss of pharmacological effects of gamma-hydroxybutyrate in GABA(B)(1)-deficient mice. *Eur J Neurosci.* 2003;18:2722–2730. [
17. Cruz HG, Ivanova T, Lunn ML, Stoffel M, Slesinger PA, et al. Bi-directional effects of GABA(B) receptor agonists on the mesolimbic dopamine system. *Nat Neurosci.* 2004;7:153–159.
18. Fagen ZM, Mansvelder HD, Keath JR, McGehee DS. Short- and long-term modulation of synaptic inputs to brain reward areas by nicotine. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;1003:185–195.
19. Pidoplichko VI, DeBiasi M, Williams JT, Dani JA. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature.* 1997;390:401–404.
20. Mansvelder HD, Keath JR, McGehee DS. Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron.* 2002;33:905–919.
21. Picciotto MR, Zoli M, Rimondini R, Lena C, Marubio LM, et al. Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature.* 1998;391:173–177.
22. Maskos U, Molles BE, Pons S, Besson M, Guiard BP, et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. *Nature.* 2005;436:103–107.
23. Rice ME, Cragg SJ. Nicotine amplifies reward-related dopamine signals in striatum. *Nat Neurosci.* 2004;7:583–584.
24. Zhang H, Sulzer D. Frequency-dependent modulation of dopamine release by nicotine. *Nat Neurosci.* 2004;7:581–582.
25. Kalivas PW, Duffy P, Eberhardt H. Modulation of A10 dopamine neurons by gamma-aminobutyric acid agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;253:858–866.
26. Okada H, Matsushita N, Kobayashi K, Kobayashi K. Identification of GABAA receptor subunit variants in midbrain dopaminergic neurons. *J Neurochem.* 2004;89:7–14.
27. Koob GF, Roberts AJ, Schulteis G, Parsons LH, Heyser CJ, et al. Neurocircuitry targets in ethanol reward and dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998;22:3–9.
28. Morrow AL. Regulation of GABAA receptor function and gene expression in the central nervous system. *Int Rev Neurobiol.* 1995;38:1–41.
29. Kobayashi T, Ikeda K, Kojima H, Niki H, Yano R, et al. Ethanol opens G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels. *Nat Neurosci.* 1999;2:1091–1097.
30. Lewohl JM, Wilson WR, Mayfield RD, Brozowski SJ, Morrisett RA, et al. G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channels are targets of alcohol action. *Nat Neurosci.* 1999;2:1084–1090.
31. Appel SB, Liu Z, McElvain MA, Brodie MS. Ethanol excitation of dopaminergic ventral tegmental area neurons is blocked by quinidine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306:437–446.
32. Okamoto T, Harnett MT, Morikawa H. Hyperpolarization-activated cation current (I_h) is an ethanol target in midbrain dopamine neurons of mice. *J Neurophysiol.* 2005;95: 619–626.
33. Krystal JH, Petrakis IL, Mason G, Trevisan L, D'Souza DC. N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and alcoholism: Reward, dependence, treatment, and vulnerability. *Pharmacol Ther.* 2003;99:79–94.
34. Soderpalm B, Ericson M, Olausson P, Blomqvist O, Engel JA. Nicotinic mechanisms involved in the dopamine activating and reinforcing properties of ethanol. *Behav Brain Res.* 2000;113:85–96.
35. Lovinger DM. 5-HT₃ receptors and the neural actions of alcohols: An increasingly exciting topic. *Neurochem Int.* 1999;35:125–130.
36. Choi DS, Cascini MG, Mailliard W, Young H, Paredes P, et al. The type 1 equilibrative nucleoside transporter regulates ethanol intoxication and preference. *Nat Neurosci.* 2004;7:855–861.
37. Brodie MS, Dunwiddie TV. Cocaine effects in the ventral tegmental area: Evidence for an indirect dopaminergic mechanism of action.

- Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1990;342:660–665.
38. Rocha BA, Fumagalli F, Gainetdinov RR, Jones SR, Ator R, et al. Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. *Nat Neurosci.* 1998;1:132–137.
 39. Rocha BA. Stimulant and reinforcing effects of cocaine in monoamine transporter knockout mice. *Eur J Pharmacol.* 2003;479:107–115.
 40. Chen R, Tilley MR, Wei H, Zhou F, Zhou FM, et al. Abolished cocaine reward in mice with a cocaine-insensitive dopamine transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:9333–9338.
 41. Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: A review. *Prog Neurobiol.* 2005;75:406–433.
 42. Ingram SL, Prasad BM, Amara SG. Dopamine transporter-mediated conductances increase excitability of midbrain dopamine neurons. *Nat Neurosci.* 2002;5:971–978.
 43. Morton J. Ecstasy: Pharmacology and neurotoxicity. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:79–86.
 44. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther.* 2004;101:131–181.
 45. Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology.* 1999;21:16S–23S.
 46. Goldstein A, Kalant H. Drug policy: Striking the right balance. *Science.* 1990;249:1513–1521.
 47. Carlezon WA Jr, Wise RA. Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex. *J Neurosci.* 1996;16:3112–3122.
 48. Hondo H, Yonezawa Y, Nakahara T, Nakamura K, Hirano M, et al. Effect of phencyclidine on dopamine release in the rat prefrontal cortex: An in vivo microdialysis study. *Brain Res.* 1994;633:337–342.
 49. Ridenour TA. Inhalants: Not to be taken lightly anymore. *Curr Opin Psychiatry.* 2005;18:243–247.
 50. Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med.* 2003;348:2110–2124.
 51. Mennerick S, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Shen W, Olney JW, et al. Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *J Neurosci.* 1998;18:9716–9726.
 52. Nagele P, Metz LB, Crowder CM. Nitrous oxide (N₂O) requires the N-methyl-D-aspartate receptor for its action in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:8791–8796.
 53. Martin JV, Iyer SV, McIlroy PJ, Iba MM. Influence of oxygenated fuel additives and their metabolites on gamma-aminobutyric acidA (GABA) receptor function in rat brain synaptoneurosomes. *Toxicol Lett.* 2004;147:209–217.
 54. Riegel AC, French ED. Abused inhalants and central reward pathways: Electrophysiological and behavioral studies in the rat. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;965:281–291.
 55. Gerasimov MR, Collier L, Ferrieri A, Alexoff D, Lee D, et al. Toluene inhalation produces a conditioned place preference in rats. *Eur J Pharmacol.* 2003;477:45–52.
 56. Ungless MA, Whistler JL, Malenka RC, Bonci A. Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature.* 2001;411:583–587.
 57. Saal D, Dong Y, Bonci A, Malenka RC. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron.* 2003;37:577–582.
 58. Bellone C, Lüscher C. Cocaine triggered AMPA receptor redistribution is reversed in vivo by mGluR-dependent long-term depression. *Nat Neurosci.* 2006;9:636–641.
 59. Phillips PE, Stuber GD, Heien ML, Wightman RM, Carelli RM. Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature.* 2003;422:614–618.
 60. Kalivas PW, McFarland K. Brain circuitry and the reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;168:44–56.
 61. Volkow ND, Li TK. Drug addiction: The neurobiology of behaviour gone awry. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:963–970.