



EFFETTI DELL'USO E ABUSO DELLE DROGHE SUL CERVELLO E SUL COMPORTAMENTO

Mara Fabri

Dipartimento della Vita e dell'Ambiente

Università Politecnica delle Marche

SOSTANZA PSICOATTIVA

= sostanza chimica farmacologicamente attiva, con azione psicotropa (capace di modificare lo stato psico-fisico di un soggetto agendo su emozioni, ricordi, attenzione, percezione, umore, coscienza, comportamento, abilità intellettive, capacità motorie, ecc.

Per via dei loro potenziali effetti, le sostanze psicoattive sono impiegate in tutti i continenti da millenni per fini rituali, religiosi, spirituali, culturali, medico-terapeutici, ricreativi (Wikipedia).



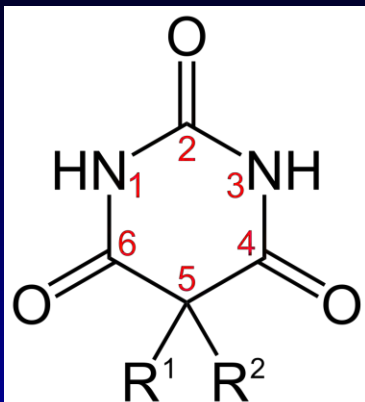
SOSTANZA PSICOATTIVA

L'azione di una sostanza psicoattiva sull'uomo dipende anche dalle caratteristiche genetiche che rendono gli individui più o meno suscettibili al suo effetto. Sebbene le principali interazioni siano riscontrabili sul **sistema nervoso centrale**, ogni sostanza psicoattiva può avere delle ripercussioni anche sul sistema nervoso periferico e su altri organi, inclusi il sistema cardiovascolare, il sistema respiratorio, il sistema muscoloscheletrico e gli organi riproduttivi.

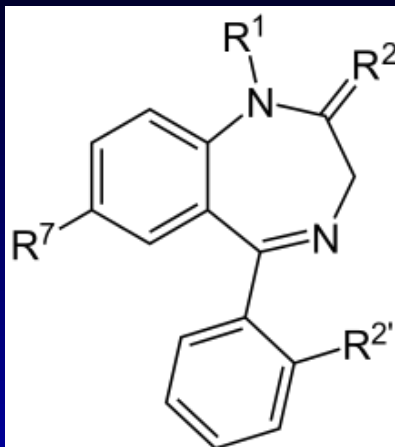
Sostanze **psicoattive più diffuse** (legali o illegali, a seconda del paese)

NATURALI	SINTETICHE
Caffeina	Barbiturici
Cannabinoidi (cannabis)	Benzodiazepine (es. Roipnol)
Cocaina	Eroina
Etanolo	Fenciclidina (polvere d'angelo)
Mescalina (peyote)	LSD
Nicotina (tabacco)	MDMA (Ecstasy)
Oppiacei (dall'oppio)	Metanfetamina
Psilocibina (funghi)	Fentanyl
Protossido di azoto	
Teofillina	
Teobromina	

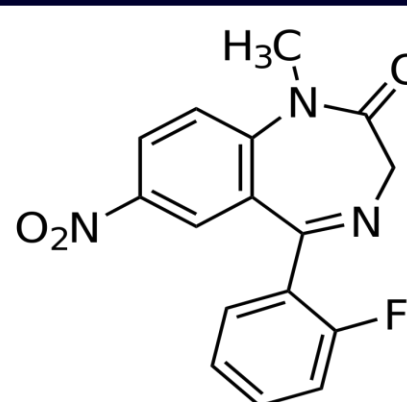
SOSTANZE PSICOATTIVE



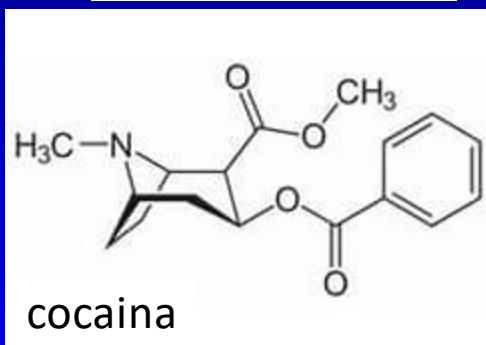
barbiturico



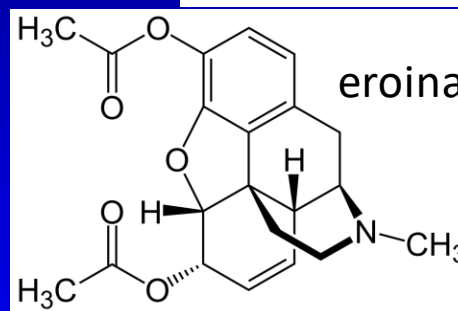
benzodiazepina



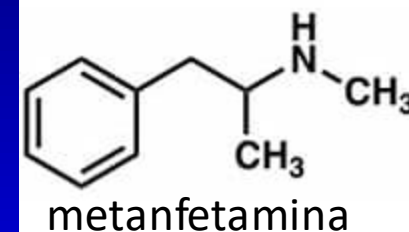
flunitrazepam (Roipnol, benzodiazepina)



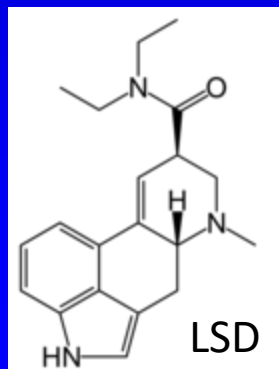
cocaina



eroina



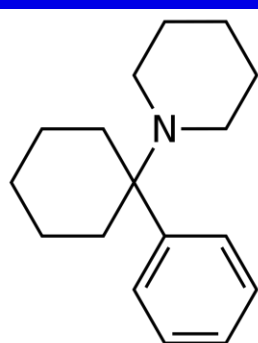
metanfetamina



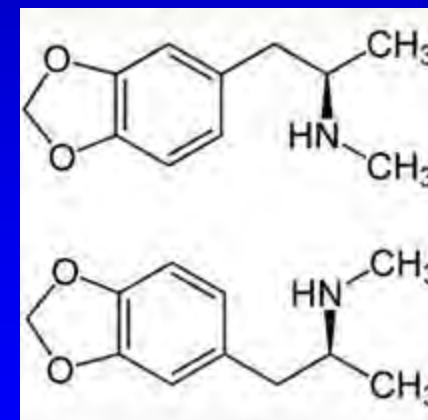
LSD



ketamina



fenciclidina



3,4-metilenediossimetanfetamina, nota come **MDMA** o **ecstasy**

Molte sostanze psicoattive sono capaci di indurre, in diverso grado, fenomeni di

- **dipendenza** = ricerca esagerata e patologica della sostanza
- **tolleranza** (assuefazione) = necessaria assunzione di dosi sempre più elevate
- **astinenza** = sintomi opposti a quelli prodotti dalla sostanza, all'interruzione della sua assunzione

Altre invece non creano dipendenza ma possono comunque essere "sostanze da abuso".

La psicoattività di una sostanza non implica necessariamente la produzione di dipendenza.

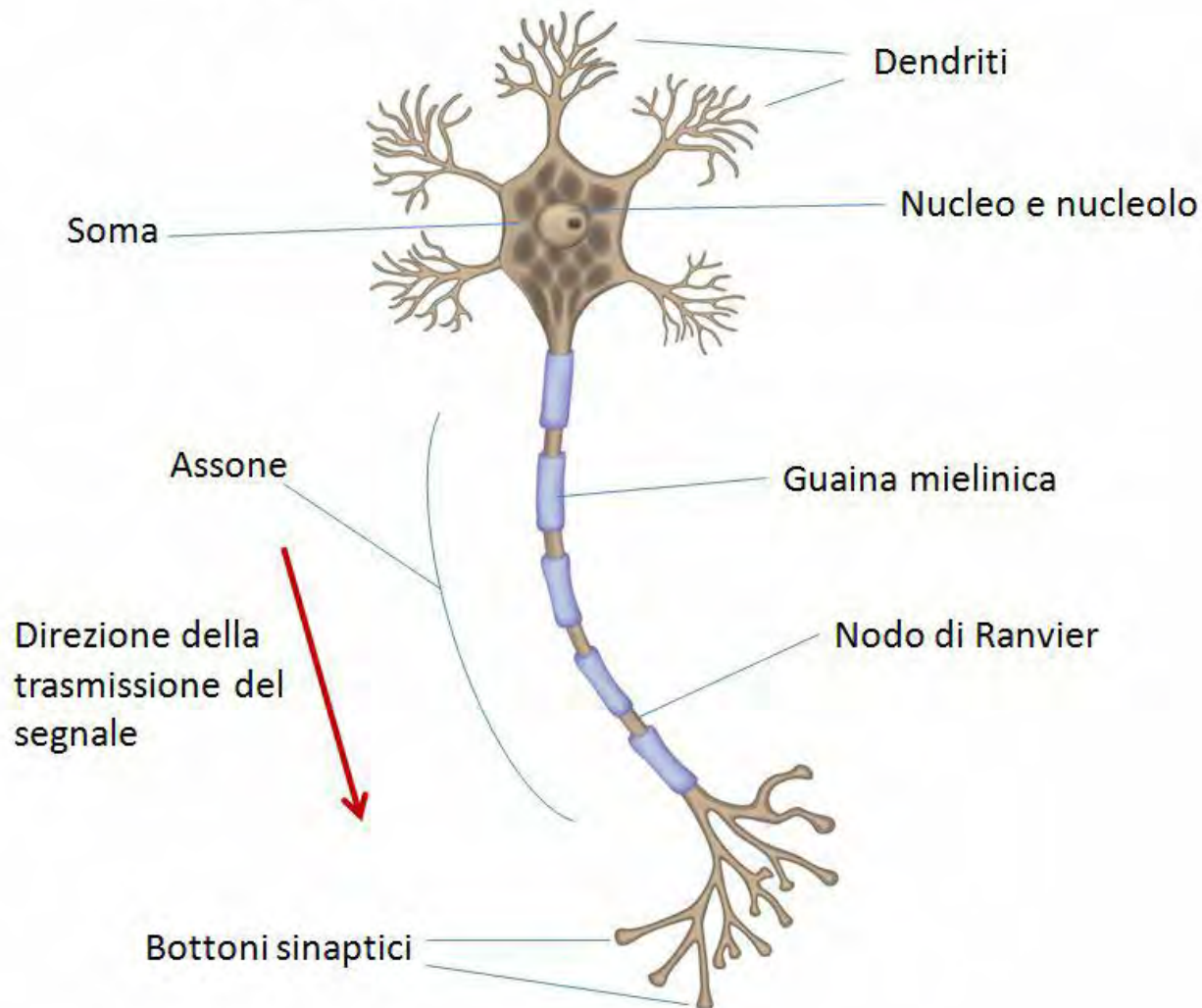
Le sostanze psicoattive possono essere classificate:

- per **assetto legale** in base ai controlli e restrizioni sulla loro produzione e utilizzo: legali o illegali;
- per **struttura chimica** e derivazione: oppiacei, oppioidi, barbiturici, benzodiazepine, ecc.;
- per effetti **psichiatrici** ovvero sulla psiche in cui (anche se le diverse sostanze hanno in genere effetti complessi e dai confini sfumati) l'azione psicotropa può essere classificata come:
 - **psicolettica**: depressoria dell'attività mentale
 - (es. oppioidi, barbiturici, benzodiazepine, etanolo);
 - **psicoanalettica**: eccitatoria, stimolante, dell'attività mentale
 - (es. anfetamine, caffeina, cocaina, nicotina);
 - **psicodislettica**: capace di modificare la percezione, lo stato di coscienza, il comportamento (es. cannabinoidi, psichedelici).
- per azione **farmacologica** secondo i principali effetti o i principali neurotrasmettitori interessati

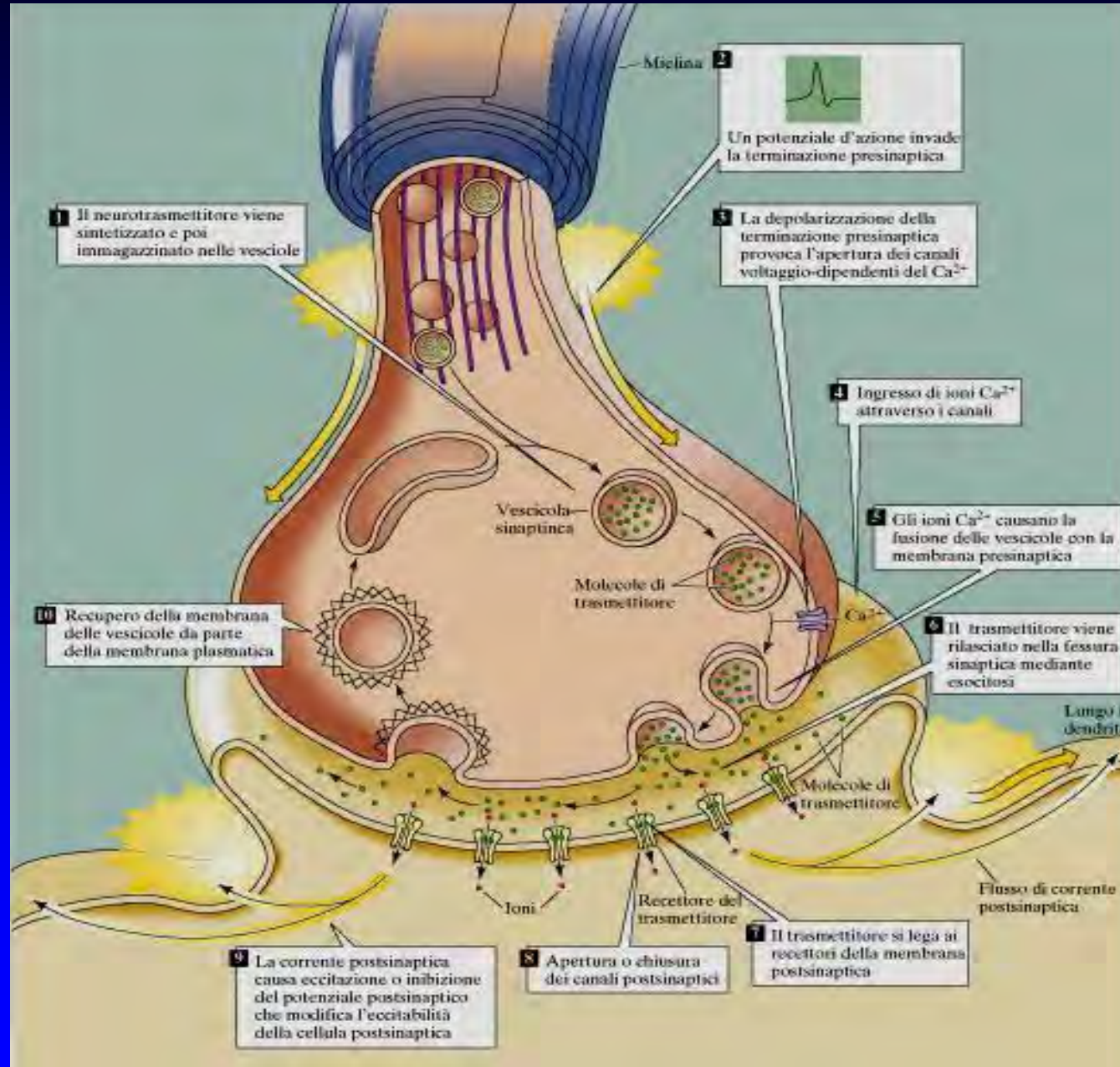
Elementi del neurone



NEURONE

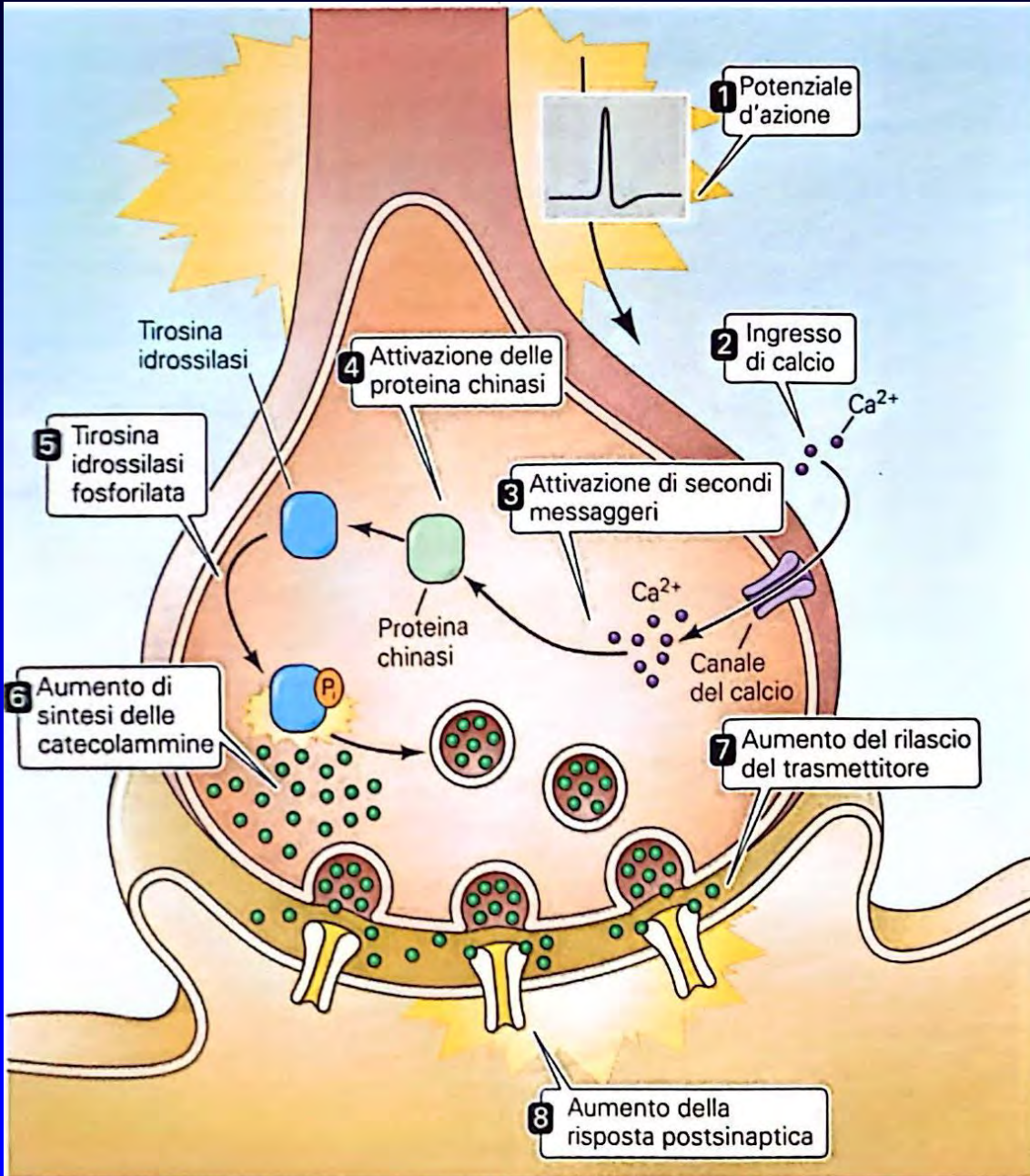


SINAPSI



SINAPSI

Figura 7.14 Regolazione della tirosina idrossilasi attraverso la fosforilazione della proteina. Questo enzima regola la sintesi delle catecolammine ed è stimolato da un certo numero di molecole segnale intracellulari. Nell'esempio qui mostrato, l'attività elettrica neuronale (1) causa l'ingresso di Ca^{2+} (2). Il conseguente aumento della concentrazione intracellulare di Ca^{2+} (3) attiva le proteina chinasi (4), che fosforilano la tirosina idrossilasi (5) stimolando la sintesi delle catecolammine (6). Questo, a sua volta, aumenta il rilascio di catecolammine (7) e aumenta la risposta postsinaptica prodotta dalla sinapsi (8).



SINAPSI

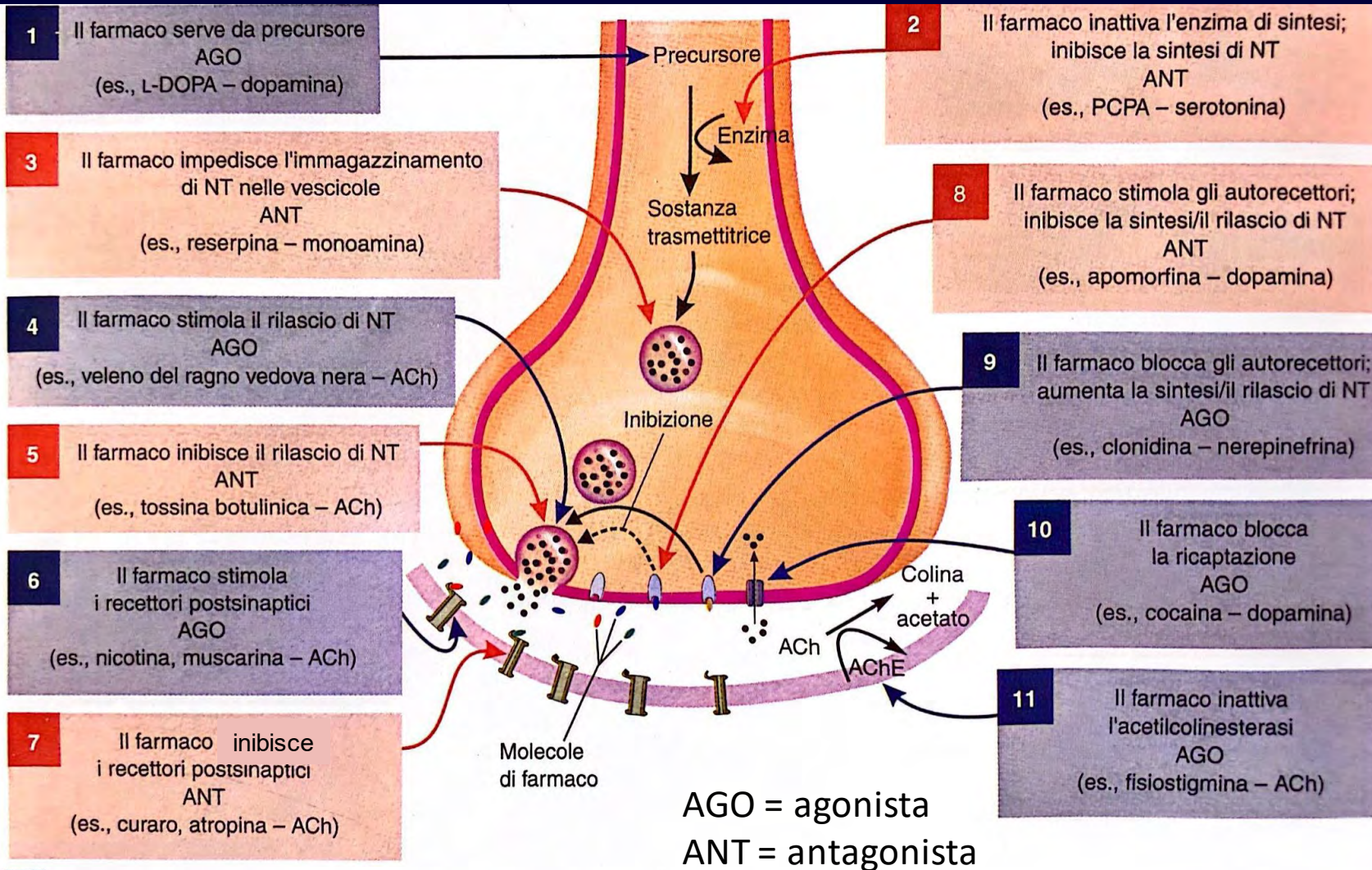


Figura 4.6

Riepilogo dei modi in cui i farmaci possono agire sulla trasmissione sinaptica (AGO = agonista; ANT = antagonista; NT = neurotrasmettitore). I farmaci che agiscono come agonisti sono segnati in blu; i farmaci che agiscono come antagonisti sono segnati in rosso.



NEUROTRASMETTITORI

Una sostanza può essere considerata **neurotrasmettitore** quando soddisfa i seguenti criteri:

- **viene sintetizzata** nel neurone
- **è presente nella terminazione sinaptica** e viene liberata in quantità sufficiente per esercitare un'azione sull'elemento postsinaptico
- se **applicata dall'esterno, riproduce** l'azione del neurotrasmettitore endogeno
- esiste una **via specifica per la sua demolizione** nel luogo dove esercita la sua azione

NEUROTRASMETTITORI PEPTIDICI

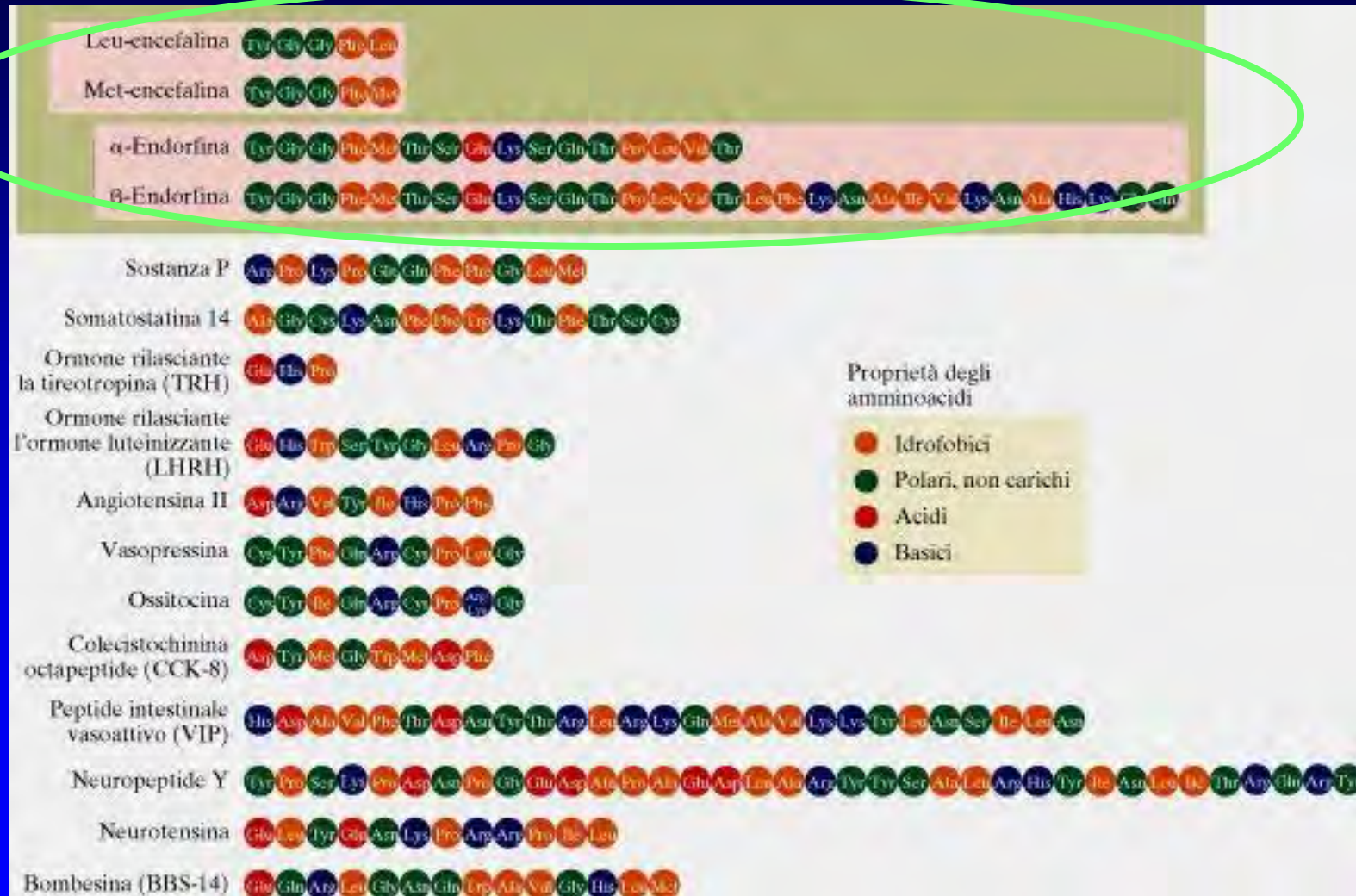


TABELLA 5-1
Principali caratteristiche dei più noti neurotrasmettitori

Neurotrasmettitore	Effetto postsinaptico*	Precursore(i)	Meccanismo di rimozione	Tipo di vescicole
<i>Acetilcolina</i>	Eccitatorio o inibitorio	Colina + acetil-CoA	ACh esterasi	Piccole, chiare
<i>Aminoacidi</i> Glutammato GABA Glicina	Eccitatorio Inibitorio Inibitorio	Glutamina Glutammato Serina	Ricaptazione Ricaptazione Ricaptazione	Piccole, chiare Piccole, chiare Piccole, chiare
<i>Monoamine</i> Catecolamine** Serotonina (5-HT) Istamina	Eccitatorio o inibitorio Eccitatorio Eccitatorio	Tirosina Tryptofano Istidina	Ricaptazione, MAO, COMT Ricaptazione, MAO Ricaptazione	Piccole, a nucleo denso Medie, a nucleo denso (contorni irregolari) <i>Idem</i>
<i>Neuropeptidi</i>	Eccitatorio o inibitorio	Aminoacidi (sintesi proteica)	Peptidasi	Grandi, a nucleo denso
<i>Altri</i> ATP e purine	Eccitatorio	ADP	Idrolisi	Piccole, chiare

* È indicato l'effetto più comune (lo stesso neurotrasmettitore può produrre eccitazione o inibizione postsinaptica a seconda del tipo di canali ionici di cui determina l'apertura o la chiusura).

** Dopamina, noradrenalina, adrenalina.

Tabella 5-1

Glossario dei termini relativi ai recettori

<i>Recettore</i> (proteina recettrice)	Una proteina specifica, situata nella membrana plasmatica o all'interno di una cellula bersaglio, alla quale si lega un messaggero chimico, evocando quindi una risposta biologicamente rilevante in quella stessa cellula
<i>Specificità</i>	La capacità di un recettore di legare solo un tipo o un numero limitato di tipi strutturalmente correlati fra loro di messaggeri chimici
<i>Saturazione</i>	Il grado di occupazione dei recettori da parte dei messaggeri. Se sono tutti occupati, i recettori sono completamente saturati; se ne è occupata la metà, la saturazione è al 50% e così via
<i>Affinità</i>	La forza con cui un messaggero chimico si lega al suo recettore
<i>Competizione</i>	La capacità di molecole differenti di competere con un ligando per legarsi al suo recettore. I competitori hanno generalmente una struttura simile al ligando naturale
<i>Antagonista</i>	Una molecola che compete con un ligando per legarsi al suo recettore, ma non attiva segnali normalmente associati al ligando naturale. Di conseguenza, un antagonista impedisce l'azione del ligando naturale. Gli antistaminici sono esempi di antagonisti
<i>Agonista</i>	Un messaggero chimico che si lega a un recettore e innesca la risposta della cellula; spesso riferito a un farmaco che mima la normale azione di un messaggero. I decongestionanti sono esempi di agonisti
<i>Down-regulation</i>	Una riduzione del numero totale di recettori della cellula bersaglio per un determinato messaggero; può attuarsi come risposta a un'elevata concentrazione cronica extracellulare del messaggero
<i>Up-regulation</i>	Un aumento del numero totale di recettori della cellula bersaglio per un determinato messaggero; può attuarsi come risposta a una bassa concentrazione cronica extracellulare del messaggero
<i>Ipersensibilità</i>	L'aumento di reattività di una cellula bersaglio a un determinato messaggero; può essere conseguente a <i>up-regulation</i> dei recettori

EFFETTI SUI RECETTORI

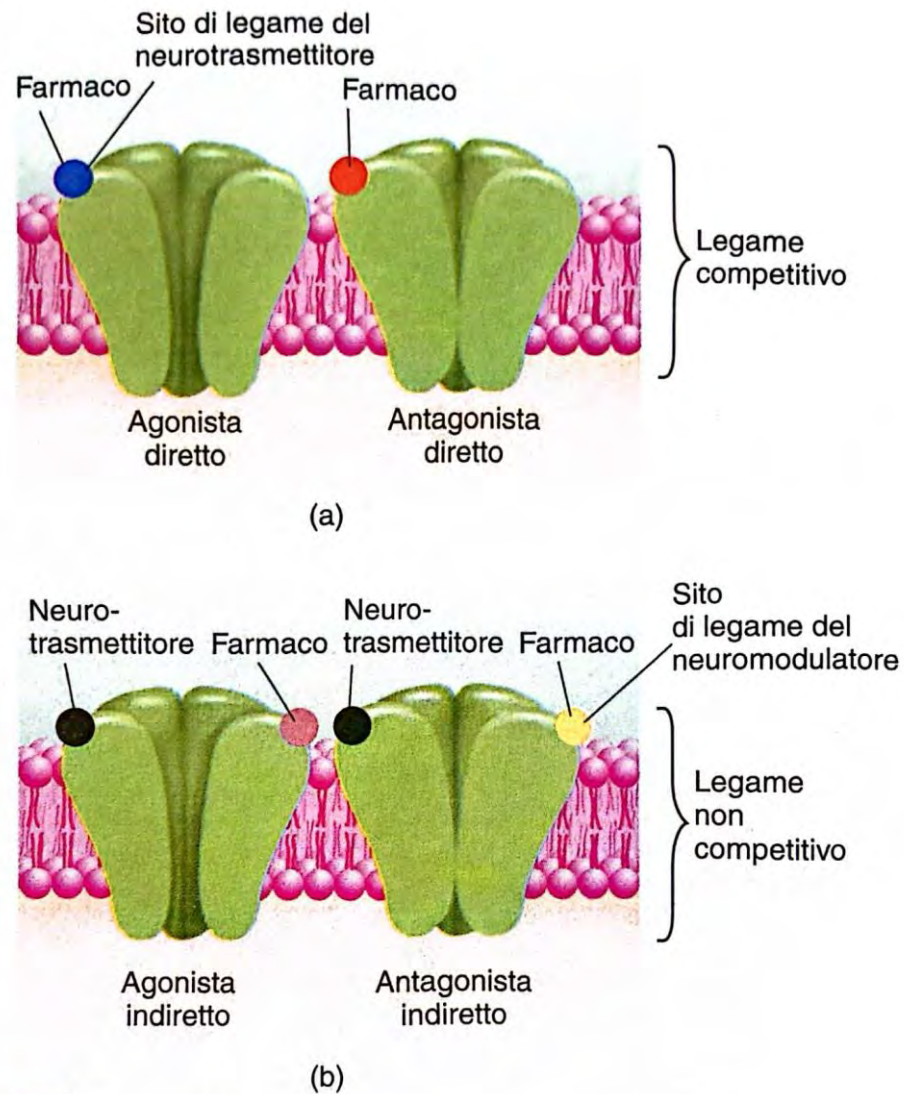


Figura 4.7

Azioni dei farmaci sui siti di legame dei recettori. (a) Legame competitivo. Agonisti e antagonisti diretti agiscono direttamente sul sito di legame del neurotrasmettitore. (b) Legame non competitivo. Agonisti e antagonisti indiretti agiscono su un sito di legame alternativo e modificano gli effetti del neurotrasmettitore sull'apertura del canale ionico.

EFFETTI SUI RECETTORI

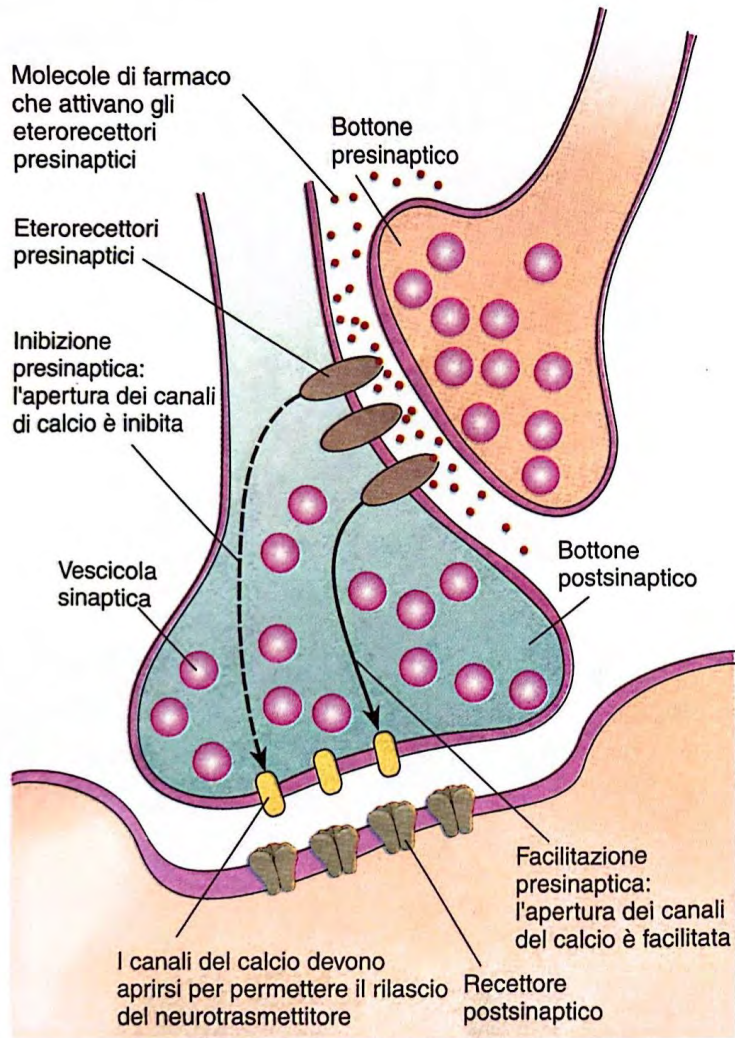


Figura 4.8

Eterorecettori presinaptici. La facilitazione presinaptica è causata dall'attivazione dei recettori che facilitano l'apertura dei canali del calcio vicini alla zona attiva del bottone postsinaptico, il quale induce il rilascio del neurotrasmettitore. L'inibizione presinaptica è causata dall'attivazione dei recettori che inibiscono l'apertura di questi canali del calcio.

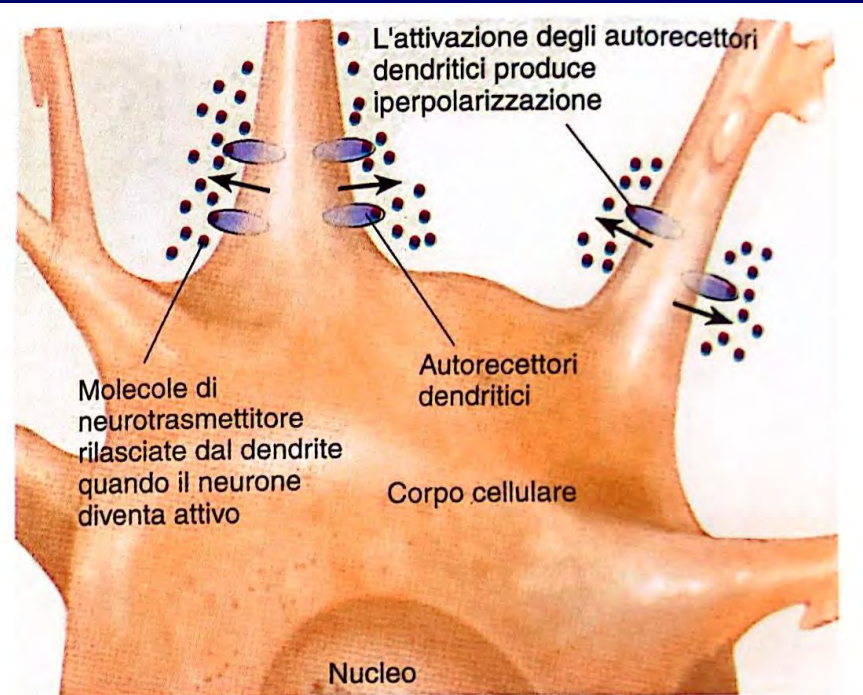


Figura 4.9

Autorecettori dendritici. I dendriti di alcuni neuroni rilasciano un po' di neurotrasmettitore quando la cellula è attiva. L'attivazione degli autorecettori dendritici da parte del neurotrasmettitore (o da parte di un farmaco che si lega con questi recettori) iperpolarizza la membrana, riducendo la frequenza di scarica del neurone. Il blocco degli autorecettori dendritici per mezzo di un farmaco, impedisce questi effetti.

EFFETTI SUI RECETTORI

Tabella 4.1

Effetti dei farmaci che si legano con i recettori

Sito d'azione	Effetto sul recettore	Effetto sul recettore attivato	Effetto sulla trasmissione sinaptica
Recettore postsinaptico	Stimola	Aprire il canale ionico postsinaptico	Agonista
Recettore postsinaptico	Blocca	Chiude il canale ionico postsinaptico	Antagonista
Autorecettore presinaptico	Stimola	Diminuisce la sintesi di neurotrasmettitore	Antagonista
Autorecettore presinaptico	Blocca	Aumenta la sintesi di neurotrasmettitore	Agonista
Eterorecettore presinaptico	Stimola	Facilita il rilascio di neurotrasmettitore	Agonista
Eterorecettore presinaptico	Blocca	Inibisce il rilascio di neurotrasmettitore	Antagonista
Eterorecettore presinaptico	Stimola	Inibisce il rilascio di neurotrasmettitore	Antagonista
Eterorecettore presinaptico	Blocca	Facilita il rilascio di neurotrasmettitore	Agonista
Autorecettore dendritico	Stimola	Iperpolarizza la membrana	Antagonista
Autorecettore dendritico	Blocca	Depolarizza la membrana	Agonista

GLUTAMMATO

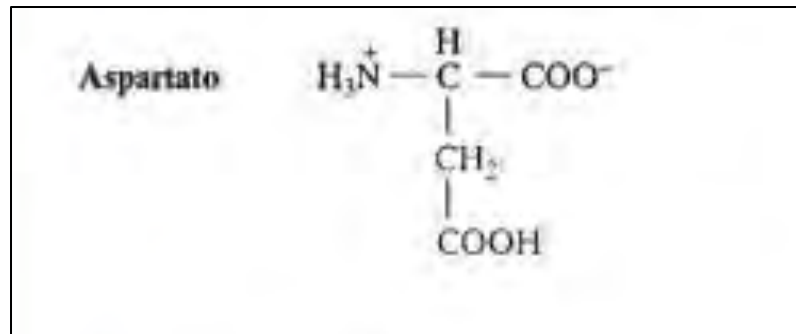
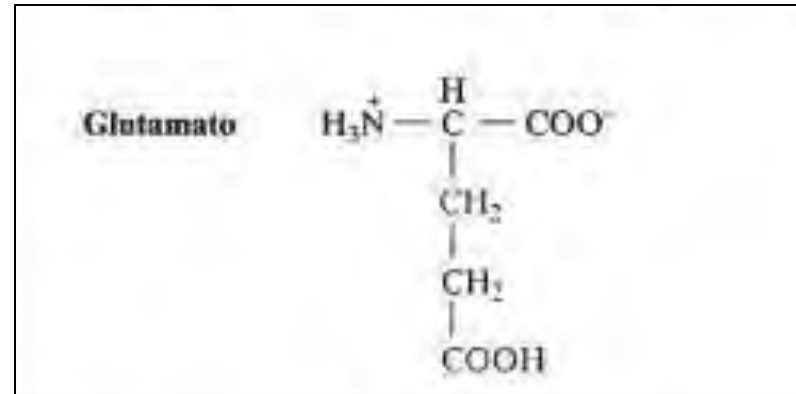
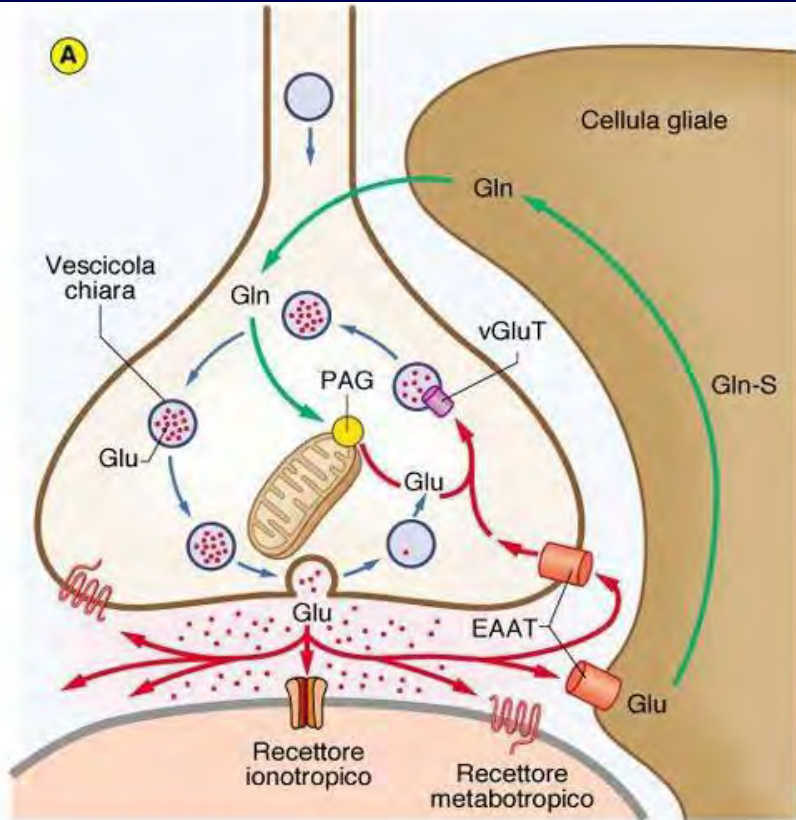


FIGURA 5-22 Schema di una sinapsi glutamatergica (A) e di una sinapsi GABAergica (B). Glu: acido glutammico; Gln: glutamina; Gln-S: glutamina sintetasi; PAG: *phosphate-activated glutaminase*; EAAT: *excitatory amino acid transporter*; vGluT: *vesicular glutamate transporter*; vIAT: *vesicular inhibitory amino acid transporter*; GAD: *glutamic acid decarboxylase*; GAT: *GABA transporter*; GABA-T: *GABA transaminasi*.

GLUTAMMATO

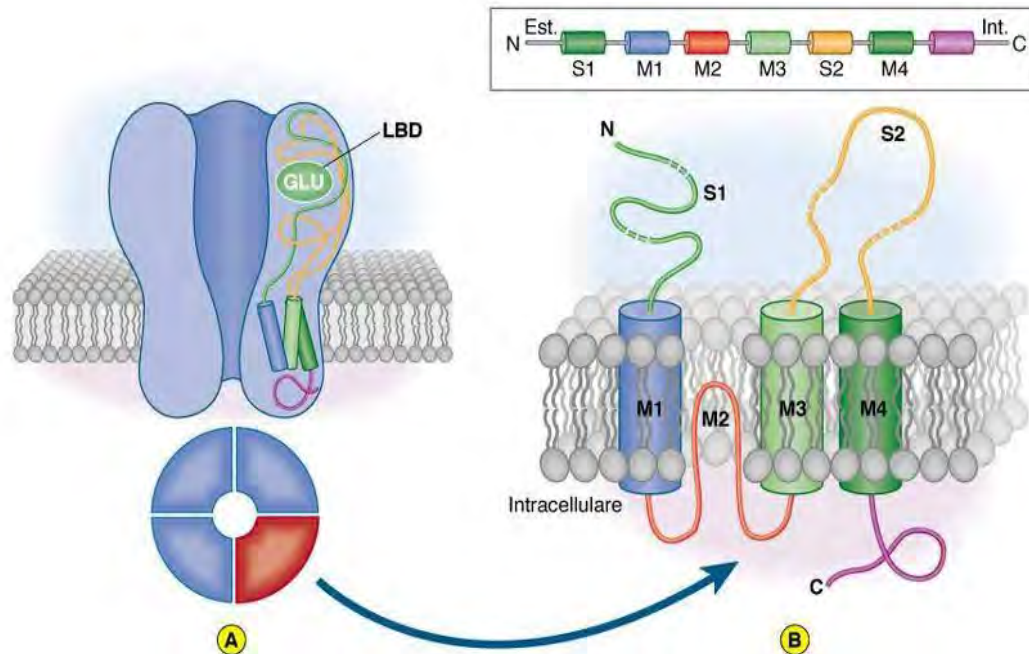


FIGURA 5-35 **A:** Rappresentazione idealizzata di un generico recettore ionotropico per il glutammato, che illustra come la sua struttura quaternaria comprenda soltanto quattro subunità. **B:** Rappresentazione della struttura di una generica subunità di un recettore ionotropico del glutammato (es. la subunità GluR₂ di un recettore AMPA), che comprende quattro domini idrofobici (di cui solo tre sono transmembranari; il quarto, indicato in rosso, è detto *dominio M₂* o *regione P*) ed i domini idrofilici S1 e S2, che concorrono a formare il sito di legame per il glutammato (LBD).

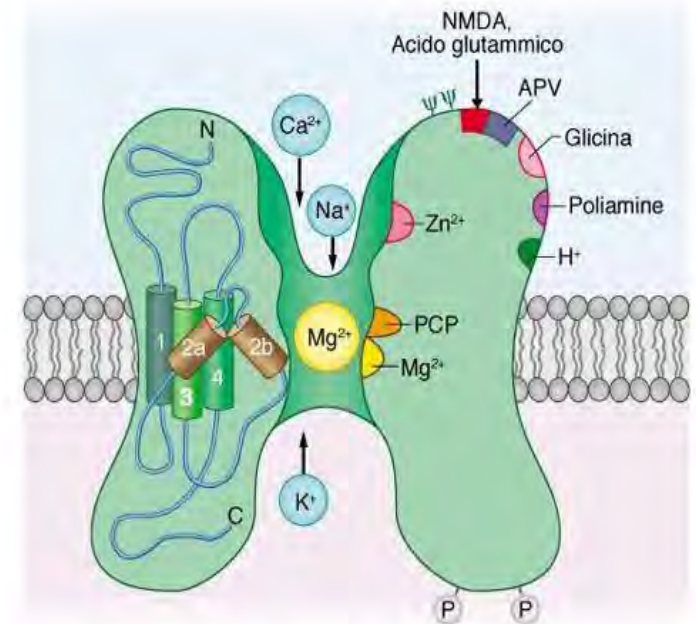


FIGURA 5-36 Rappresentazione schematica (in sezione verticale) di un recettore NMDA e dei siti di legame per vari agenti regolatori di cui esso è dotato. Questi comprendono il sito di legame per il glutammato (e per l'NMDA, agonista del neurotrasmettitore naturale in questa famiglia di iGluR), per il bloccante specifico APV, per le *poliamine* e per gli *idrogenioni*. All'interno del canale: sito per lo Zn²⁺, per la *fenciclidina* (PCP, un allucinogeno detto *polvere degli angeli*) e, particolarmente importante, quello per lo ione Mg²⁺ (responsabile del blocco voltaggio-dipendente del canale). La localizzazione di questi siti nell'edificio molecolare è solo indicativa.

GLUTAMMATO

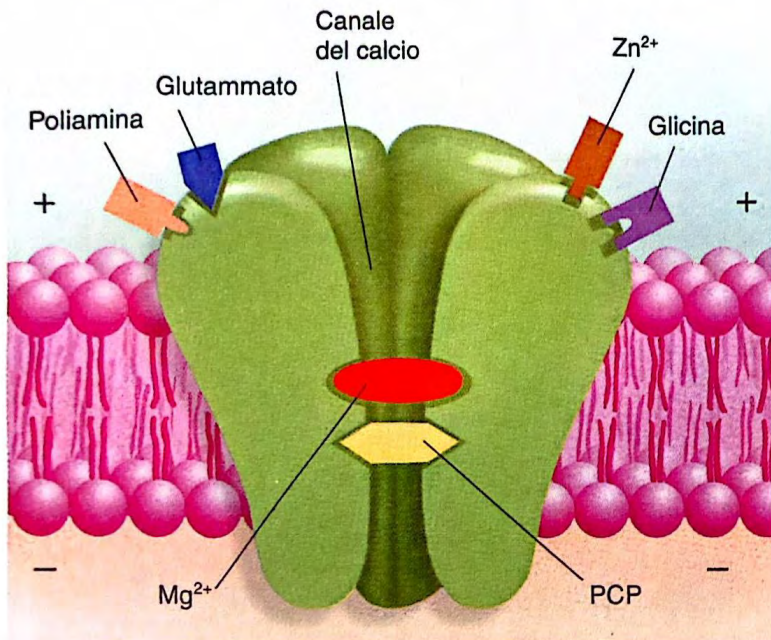


Figura 4.21

Illustrazione schematica di un recettore NMDA, con i suoi siti di legame.

Tabella 4.7

Sintomi comportamentali da uso di fenciclidina (PCP)

Alterazione dell'immagine corporea

Sentimenti di isolamento e solitudine

Disorganizzazione cognitiva

Sonnolenza e apatia

Negativismo e ostilità

Sentimenti di euforia e inebriazione

Stati di simil-sogno

Fonte: Adattato da Feldman, Meyer and Quenzer, 1977.

GLUTAMMATO



Tabella 4.8

Farmaci che agiscono sui recettori del glutammato

Effetto del farmaco	Nome del farmaco	Effetto sulla trasmissione sinaptica
Stimola il recettore AMPA	AMPA	Agonista
Blocca il recettore AMPA	CNQX	Antagonista
Stimola il recettore cainato	Acido cainico	Agonista
Blocca il recettore cainato	CNQX	Antagonista
Stimola il recettore NMDA	NMDA	Agonista
Blocca il recettore NMDA	AP5	Antagonista
Stimola il recettore metabotropico	<i>trans</i> -ACPD	Agonista
Blocca il recettore metabotropico	α -metil-4-carbossifeniglicina	Agonista

GABA = acido γ amino-butirrico

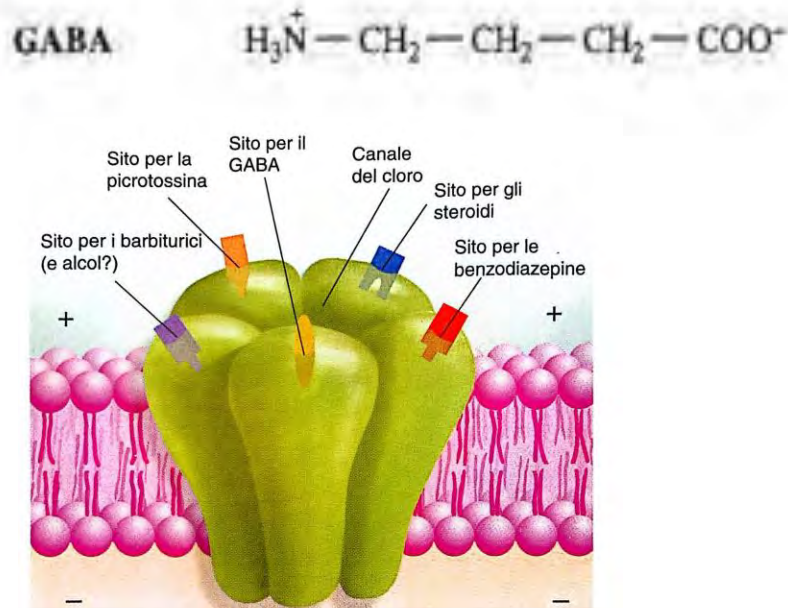


Figura 4.22

Illustrazione schematica del recettore GABA_A , con i suoi siti di legame.

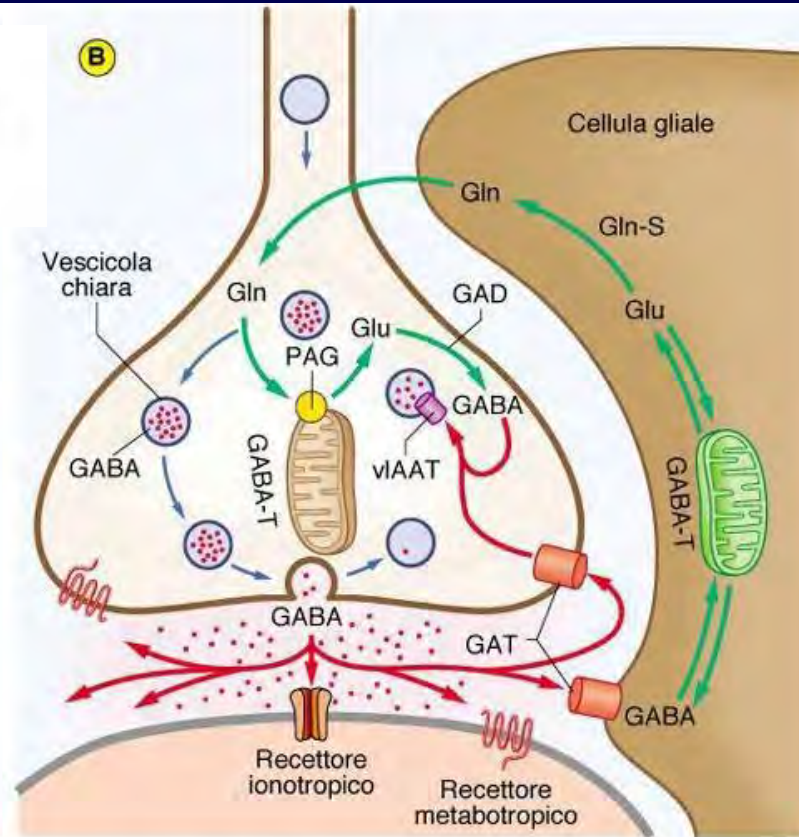


FIGURA 5-22 Schema di una sinapsi glutammatergica (A) e di una sinapsi GABAergica (B). Glu: acido glutammico; Gln: glutamina; Gln-S: glutamina sintetasi; PAG: phosphate-activated glutaminase; EAAT: excitatory amino acid transporter; vGluT: vesicular glutamate transporter; vIAAT: vesicular inhibitory amino acid transporter; GAD: glutamic acid decarboxylase; GAT: GABA transporter; GABA-T: GABA transaminasi.

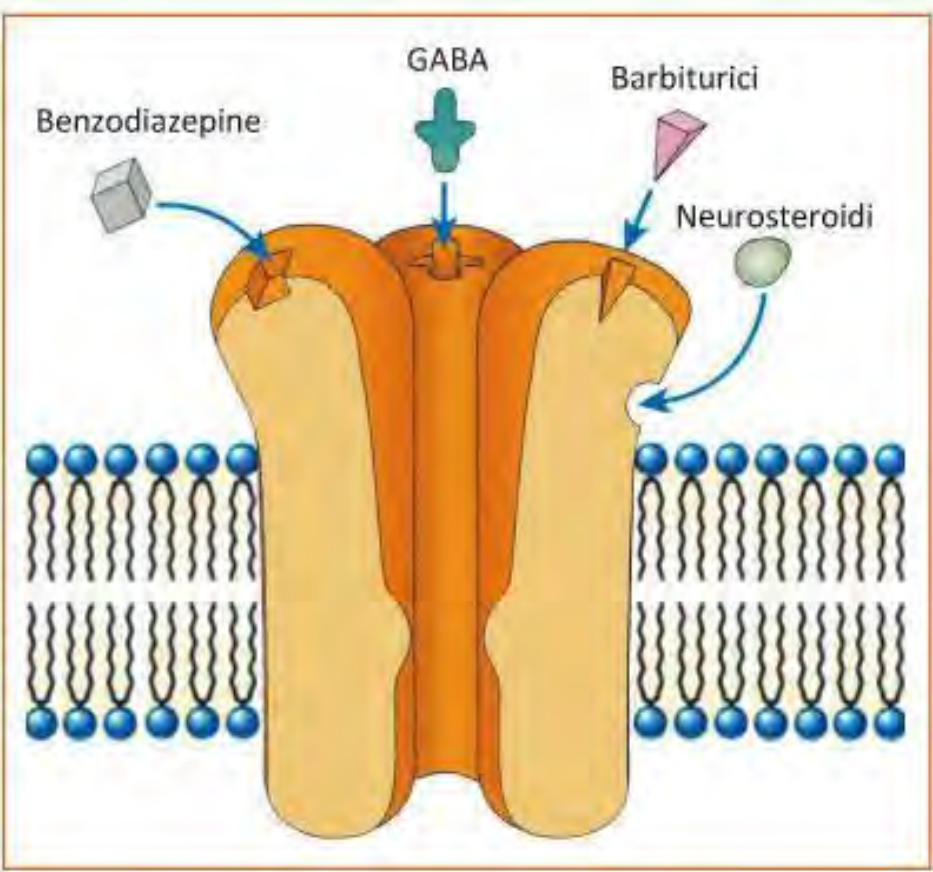


FIGURA 2.11 I recettori ionotropi del GABA contengono un sito di legame per il GABA e un canale specifico per gli ioni Cl^- . Quando il GABA si lega al recettore, il canale del Cl^- si apre e fa entrare ioni Cl^- che iperpolarizzano la membrana. Il recettore per il GABA è regolato da numerose sostanze di importanza farmacologica, quali benzodiazepine, barbiturici e neurosteroidi.

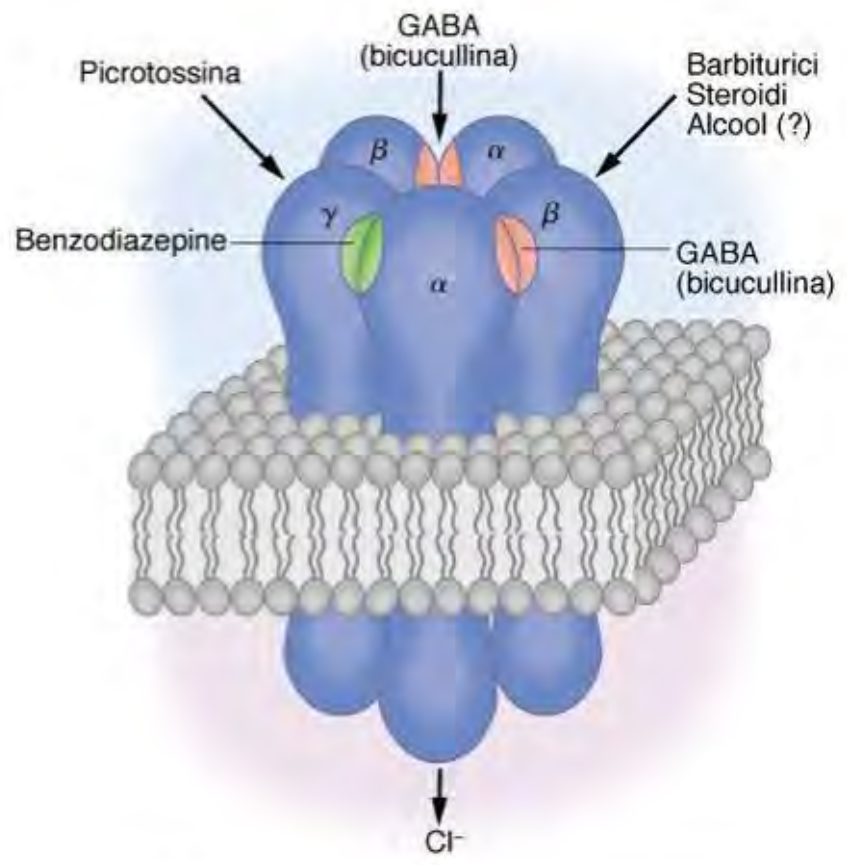


FIGURA 5-34 A: Rappresentazione schematica della molecola del recettore GABA_A , dei siti di legame per il neurotrasmettitore naturale (in rosa) e per alcune delle numerose molecole che ne facilitano (*barbiturici, benzodiazepine*) o ne inibiscono (*picrotossina, bicucullina*) l'azione.

ACETILCOLINA

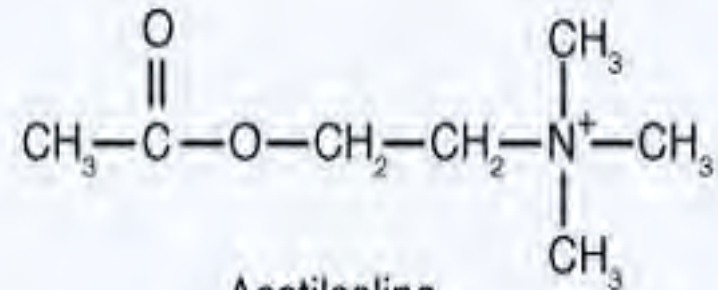
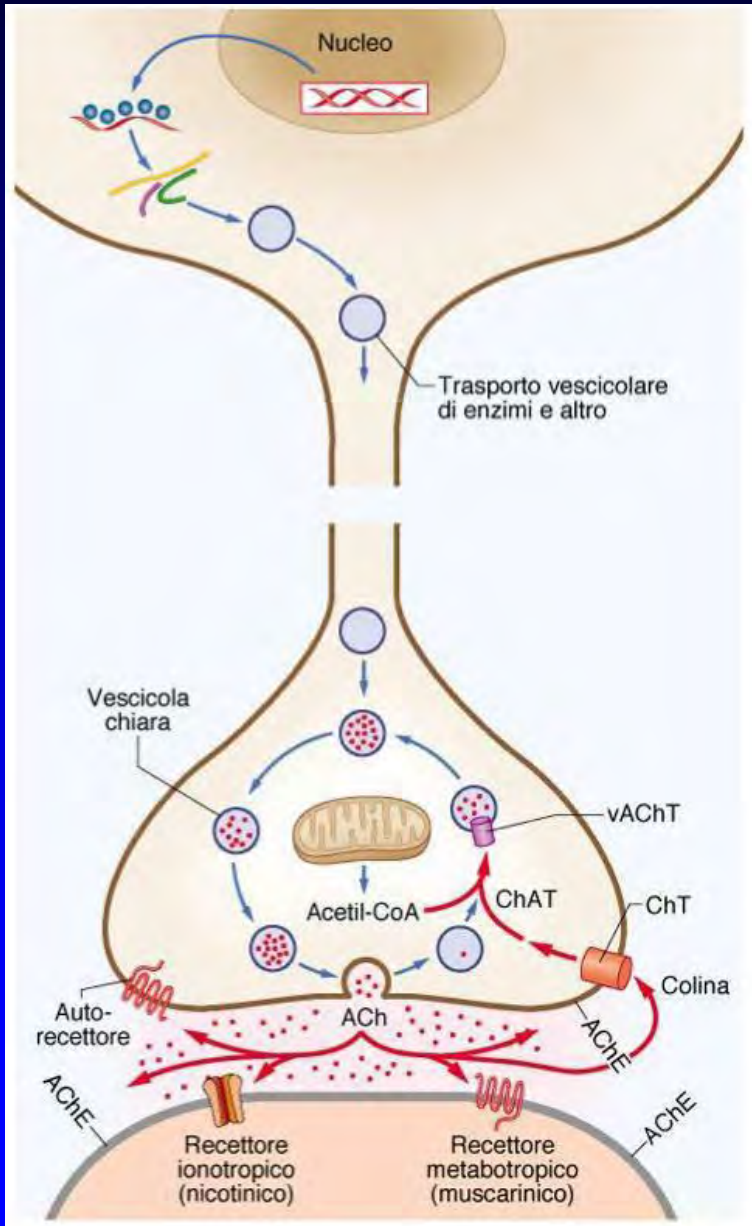


FIGURA 5-20 Rappresentazione schematica di un neurone colinergico e del ciclo operativo dell'acetilcolina (ACh). ChAT: cholin acetyl transferase; vAChT: vesicular ACh transporter; AChE: ACh-esterase; ChT: choline transporter.



V. Taglietti

Fondamenti di Fisiologia generale e integrata

EdiSES

ACETILCOLINA

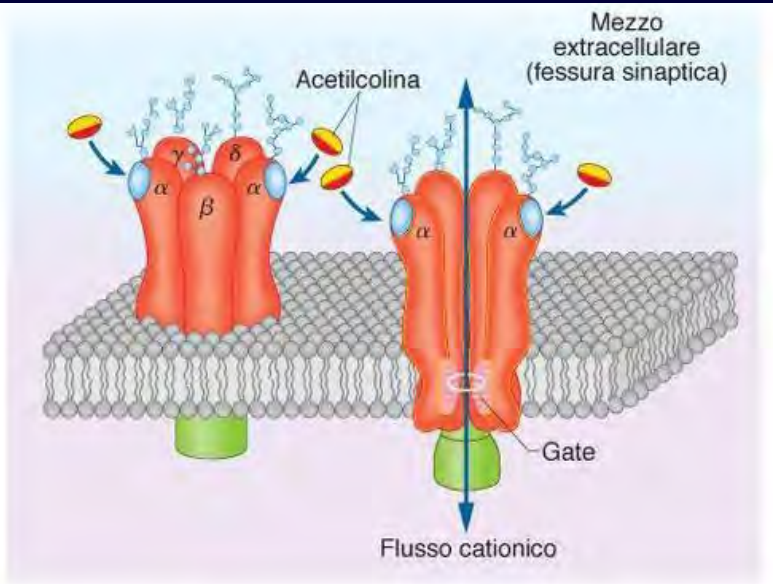


FIGURA 3-5 Organizzazione molecolare del recettore-canale nicotino per l'acetilcolina.



V. Taglietti
Fondamenti di Fisiologia generale e integrata
EdiSES

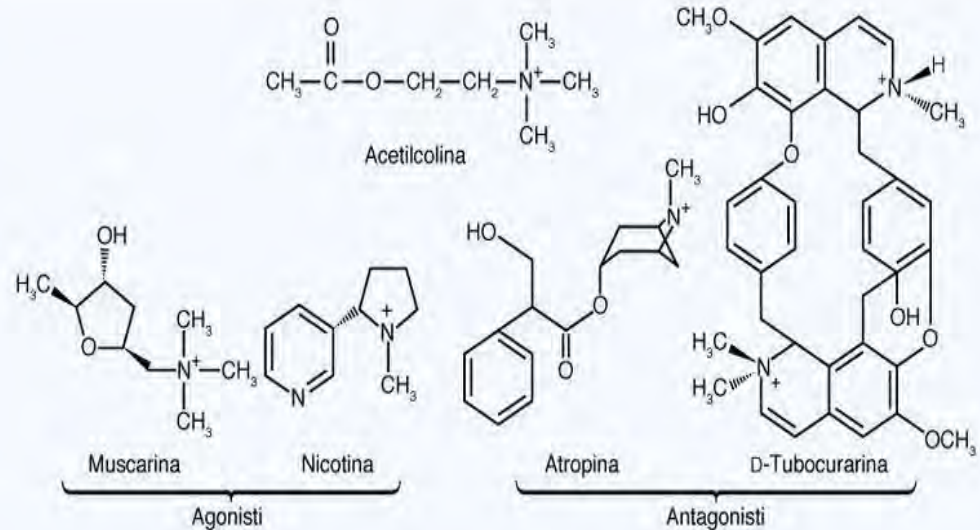


FIGURA 5-21 Formule di struttura dell'acetilcolina e dei più noti farmaci ad azione mimetica (agonisti) e bloccante (antagonisti) sui recettori colinergici nicotinici e muscarinici.



V. Taglietti
Fondamenti di Fisiologia generale e integrata
EdiSES

ACETILCOLINA



Tabella 4.2

Alcuni farmaci che agiscono sulle sinapsi acetilcolinergiche

Effetto del farmaco	Nome del farmaco	Effetto sulla trasmissione sinaptica
Blocca il rilascio di ACh	Tossina botulinica	Antagonista
Stimola il rilascio di ACh	Veleno del ragno vedova nera	Agonista
Stimola i recettori nicotinici	Nicotina	Agonista
Blocca i recettori nicotinici	Curaro	Antagonista
Stimola i recettori muscarinici	Muscarina	Agonista
Blocca i recettori muscarinici	Atropina	Antagonista
Inibisce l'acetilcolinesterasi	Neostigmina	Agonista
Inibisce la ricaptazione della colina	Emicolinio	Antagonista

Sistema colinergico: funzione cognitiva

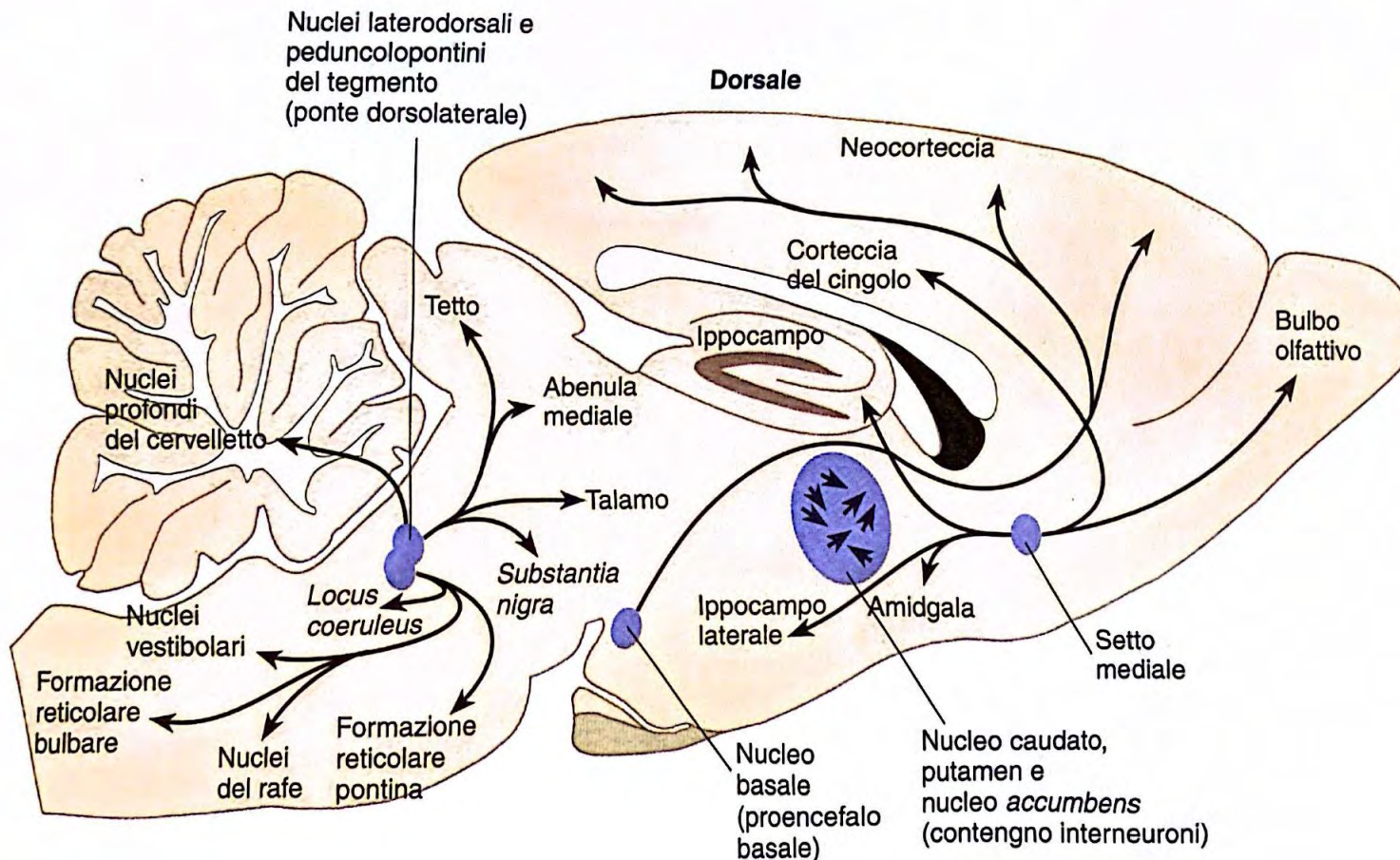


Figura 4.10

Sezione mediosagittale schematica del cervello di ratto, che indica le localizzazioni dei più importanti gruppi di neuroni acetilcolinergici e la distribuzione dei loro assoni e bottoni sinaptici.

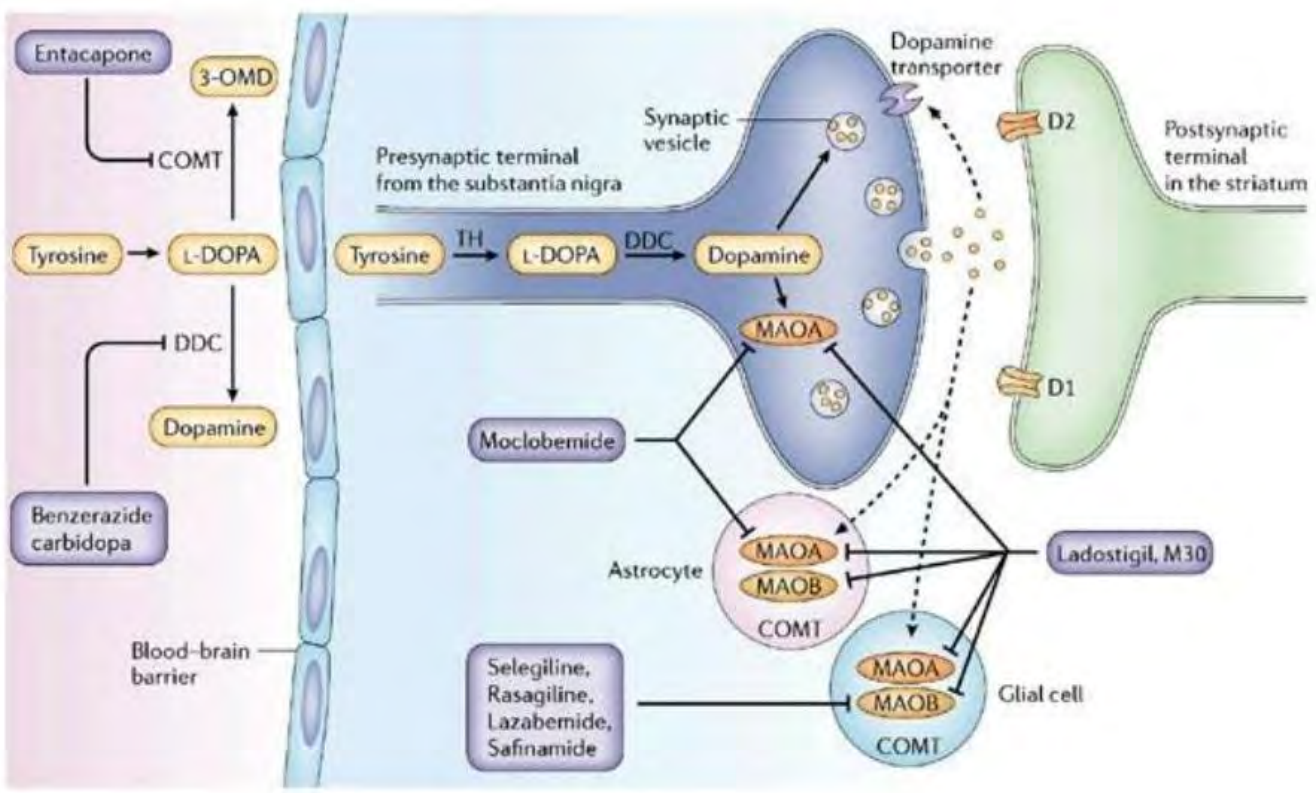
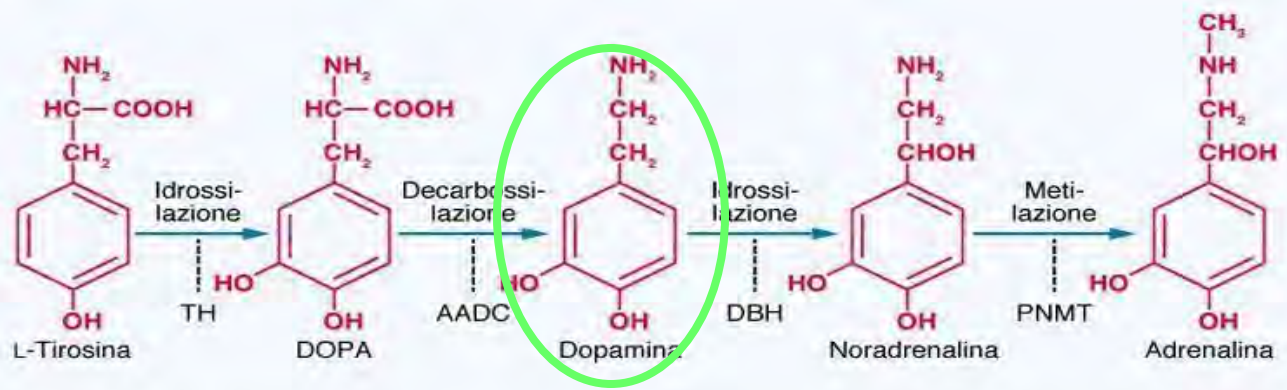
(Adattata da Woolf, 1991.)

CATECOLAMINE



FIGURA 5-24 Biosintesi delle catecolamine (dopamina, noradrenalina e adrenalina). TH: tirosina idrossilasi; AADC: aminoacido decarbossilasi; DBH: dopamina β -idrossilasi; PNMT: fenilamino-*N*-metiltransferasi. L'attività di ciascun enzima richiede la presenza di vari cofattori e può essere oggetto di complessi sistemi di regolazione. Ad esempio, l'enzima TH necessita di una *biopterina* (BH_4), di Fe^{2+} e dell'intervento di diverse protein-chinasi che provvedono ad attivare l'enzima fosforilando 4 residui di serina situati vicino all'estremità *N*-terminale. L'enzima AADC, prodotto in due isoforme, di cui una sola è espressa nel sistema nervoso, richiede come cofattore il *piridossal-fosfato* (vitamina B_6); esso è caratterizzato da un'altissima velocità operativa, finalizzata ad impedire l'accumulo intracellulare di L-DOPA. L'enzima DBH (una glicoproteina contenente rame) richiede la presenza di *acido ascorbico* (vitamina C) come donatore di elettroni; la sua attività è stimolata dall'*acido fusarico*.

DOPAMINA



DOPAMINA



Tabella 4.4

Alcuni farmaci che agiscono sulle sinapsi dopaminergiche

Effetto del farmaco	Nome del farmaco	Effetto sulla trasmissione sinaptica
Facilita la sintesi di DA	L-DOPA	Agonista
Inibisce la sintesi di DA	AMPT	Antagonista
Inibisce l'immagazzinamento di DA	Reserpina	Antagonista
Stimola i recettori D ₁	Diidrexidine	Agonista
Blocca i recettori D ₁	SCH 23390	Antagonista
Stimola i recettori D ₂	Bromocriptina	Agonista
Blocca i recettori D ₂	Spiroperidolo	Antagonista
Stimola i recettori D ₃	7-OH-DPAT	Agonista
Blocca recettori D ₃	(+)-S 14297	Antagonista
Blocca i recettori D ₄	Clozapina	Antagonista
Blocca la ricaptazione della dopamina	Cocaina	Agonista
Blocca MAO-B	Deprenil	Agonista

Sistema dopaminergico: sistema ricompensa

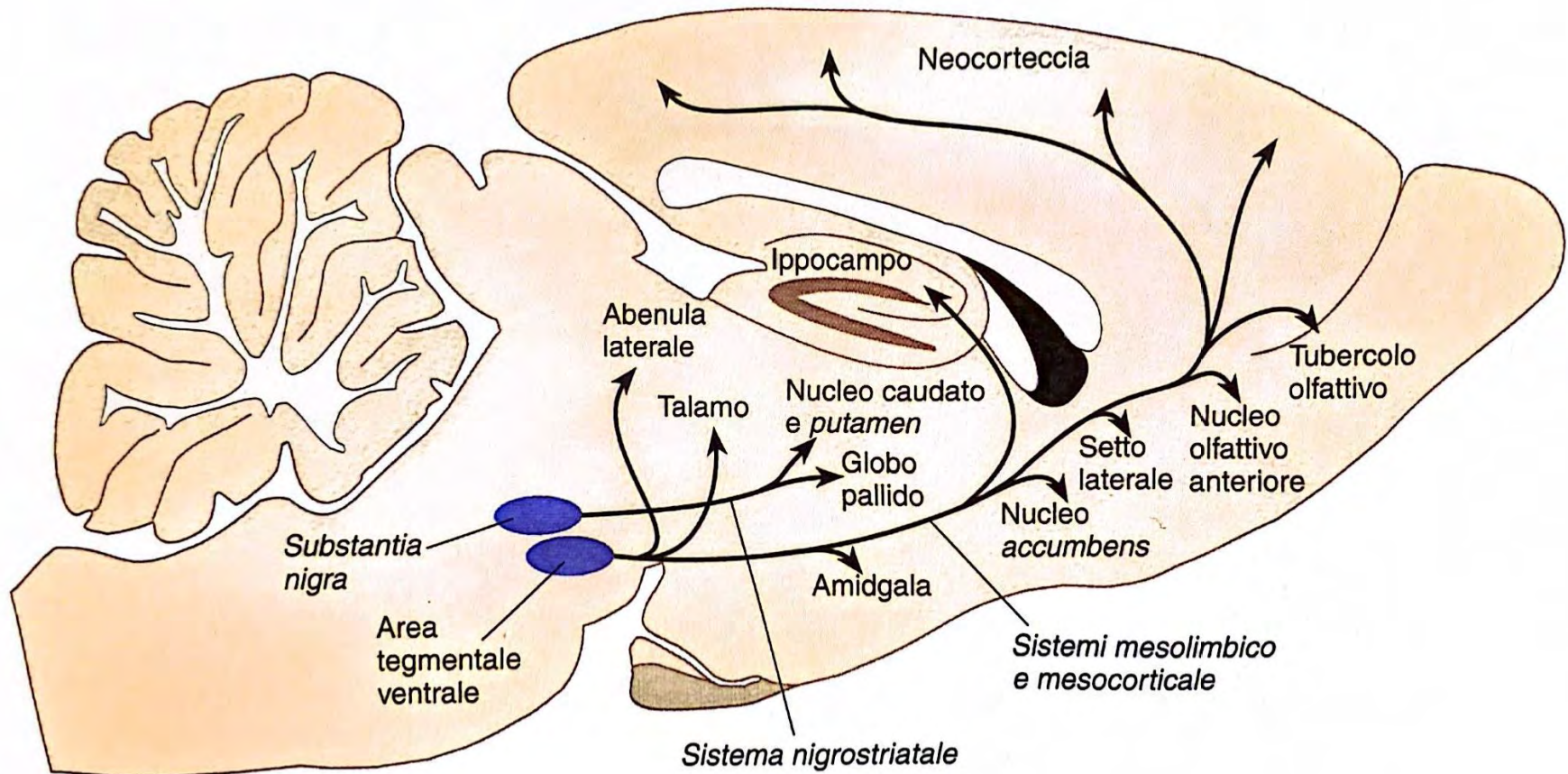


Figura 4.14

Una sezione mediosagittale schematica del cervello di ratto, che indica le localizzazioni dei più importanti gruppi di neuroni dopaminergici e la distribuzione dei loro assoni e terminali sinaptici.

(Adattata da Fuxe et al., 1985.)

NORADRENALINA

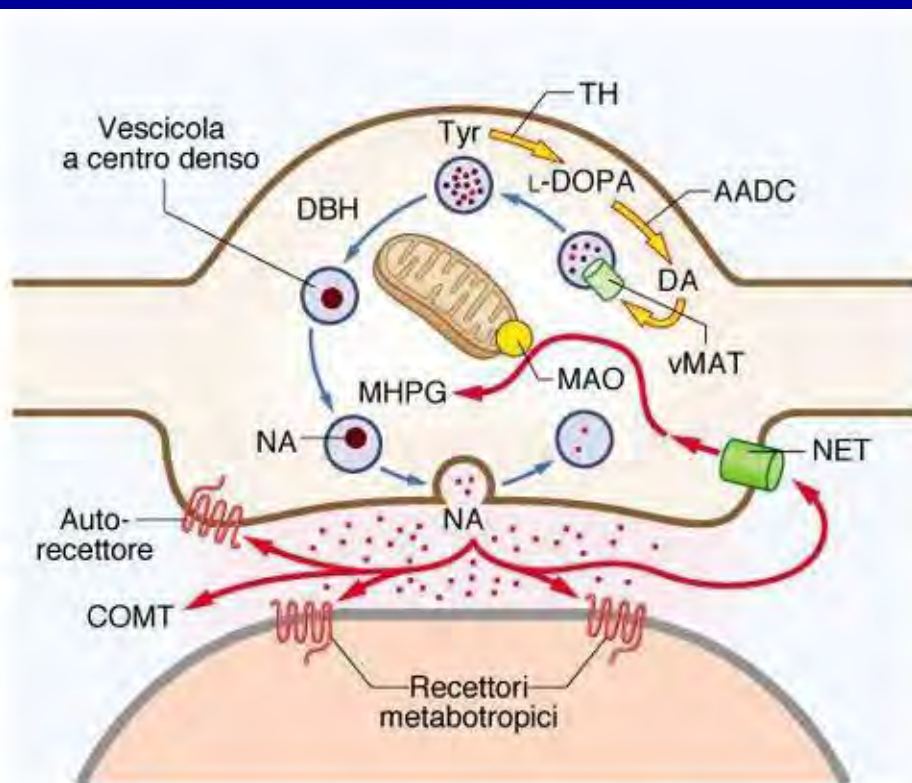
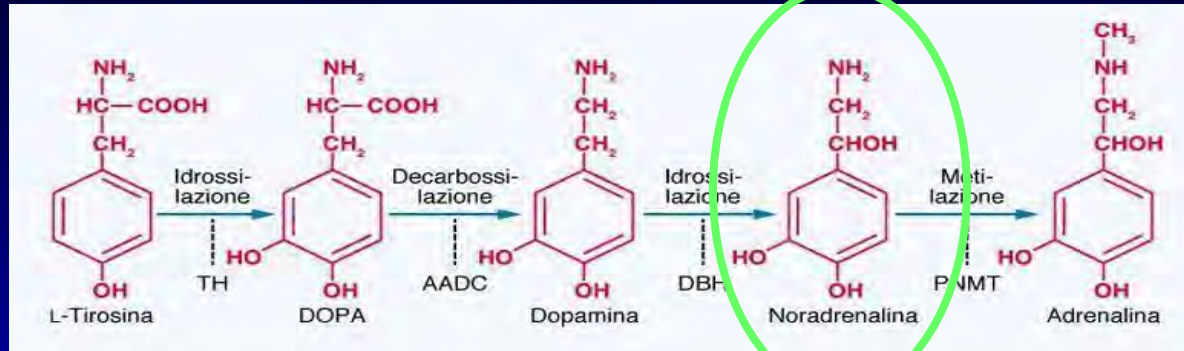


FIGURA 5-25 Varicosità "en passant" di un neurone noradrenergico, quale tipico esempio di neurone catecolaminergico. DBH: dopamina β -idrossilasi (enzima contenuto nelle vescicole); NA: noradrenalina; NET: norepinephrine transporter; Tyr: tirosina; DA: dopamina; vMAT: vesicular monoamine transporter; MAO: monoamino ossidasi; MHPG: metossi-idrossi-fenilglicole, esempio di prodotto di demolizione delle catecolamine; COMT: catecol-orto-metiltransferasi.

Sistema noradrenergico: sistema vigilanza

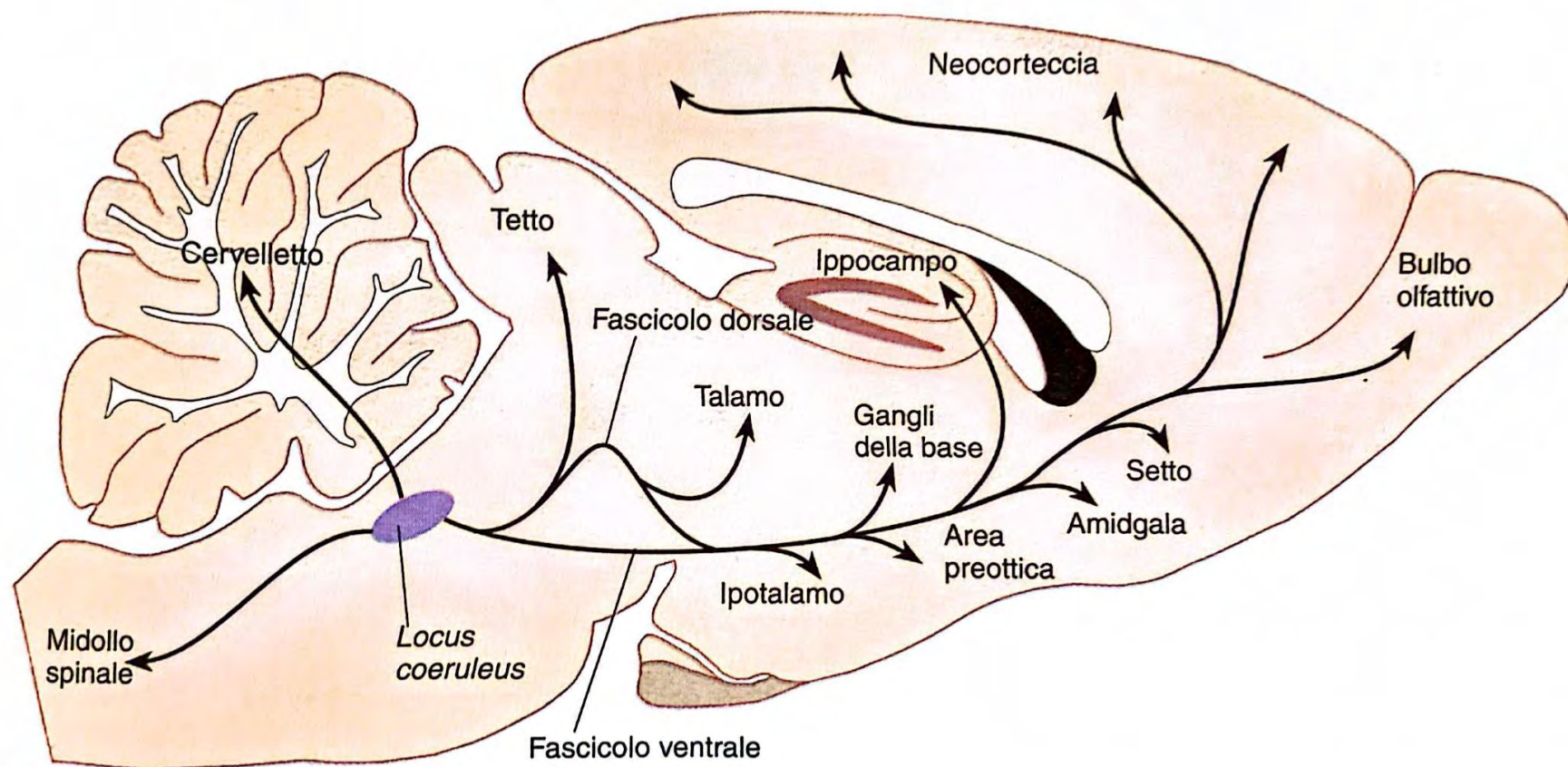


Figura 4.17

Sezione mediosagittale schematica del cervello di ratto, che indica le localizzazioni dei gruppi di neuroni noradrenergici più importanti e la distribuzione dei loro assoni e bottoni sinaptici.

(Adattata da Cotman and McGaugh, 1980.)

SEROTONINA

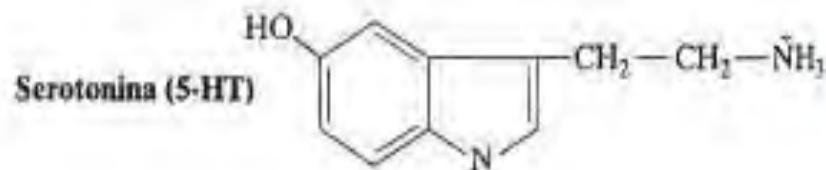
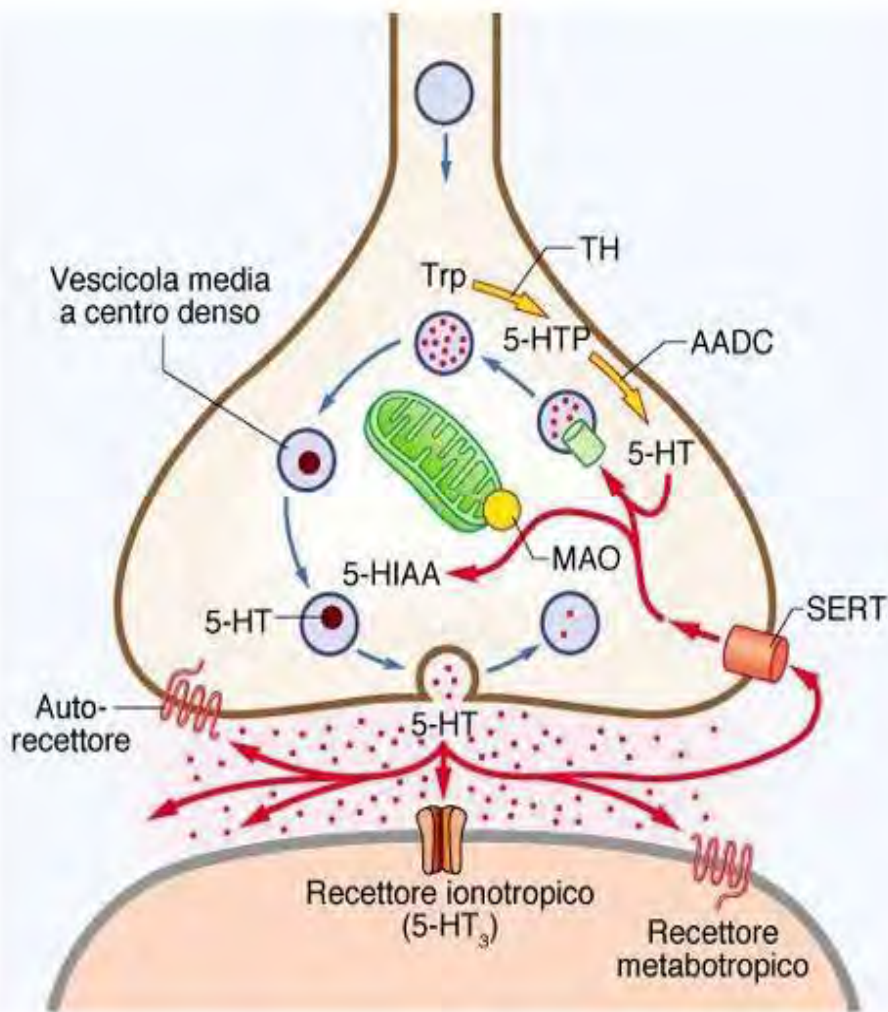


FIGURA 5-26 Schema di una sinapsi serotoninergica. Trp: triptofano; 5-HTP: 5-idrossi-triptofano; 5-HT: 5-idrossi-triptamina; TH: triptofano idrossilasi; AADC: aminoacido decarbossilasi; MAO: monoamino ossidasi; 5-HIAA: acido 5-idrossi-indolacetico; SERT: serotonin transporter.

SEROTONINA

Tabella 4.6

Farmaci che agiscono sulle sinapsi serotoninergiche

Effetto del farmaco	Nome del farmaco	Effetto sulla trasmissione sinaptica
Inibisce la sintesi di 5-HT	PCPA	Antagonista
Inibisce l'immagazzinamento di 5-HT nelle vescicole sinaptiche	Reserpina	Antagonista
Stimola il rilascio di 5-HT	Fenfluramina	Agonista
Stimola i recettori 5-HT _{1A}	8-OH-DPAT	Agonista
Blocca i recettori 5-HT _{1A}	SDZ 216-5254	Antagonista
Stimola i recettori 5-HT _{1B}	CP-93,129	Agonista
Stimola i recettori 5-HT _{1D}	Sumatripano	Agonista
Stimola i recettori 5-HT _{2A}	α -metil-5-HT	Agonista
Blocca i recettori 5-HT _{2A}	Ketanserin	Antagonista
Stimola i recettori 5-HT _{2B}	α -metil-5-HT	Agonista
Blocca i recettori 5-HT _{2B}	SB 200646A	Antagonista
Stimola i recettori 5-HT _{2C}	α -metil-5-HT	Agonista
Blocca i recettori 5-HT _{2C}	SB 200646A	Antagonista
Stimola i recettori 5-HT ₃	2-metil-5-HT	Agonista
Blocca i recettori 5-HT ₃	Tropisetrono	Antagonista
Inibisce la ricaptazione di 5-HT	Fluoxetina	Agonista

Sistema serotonnergico: tono dell'umore e modulazione del dolore

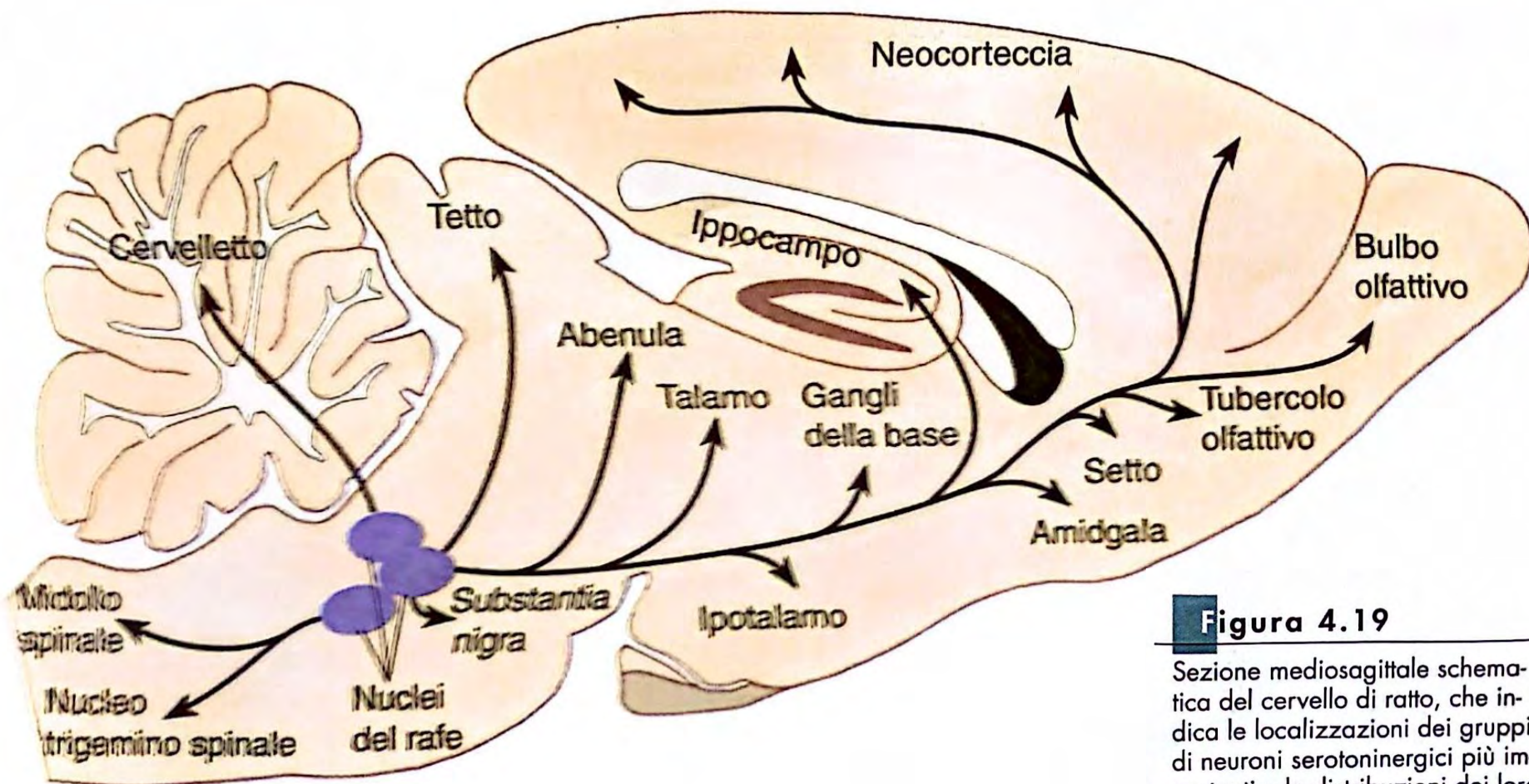


Figura 4.19

Sezione mediosagittale schematica del cervello di ratto, che indica le localizzazioni dei gruppi di neuroni serotonnergici più importanti e le distribuzioni dei loro assoni e bottoni sinaptici.

(Adattata da Consolazione and Cuello, 1982.)

Oppioidi (endogeni): analgesia e modulazione del dolore



Tabella 4.9

Alcuni importanti peptidi del sistema nervoso centrale

Colecistochinina (CCK)

Fattore di rilascio della corticotropina (CRF)

Neuropeptide Y

Neuropeptide YY

Neurotensina

Ossitocina

Somatostatina

Sostanza P

Ormone rilasciante dell'ormone tireotropo (TRH)

Peptide vasoattivo intestinale (VIP)

Vasopressina

Oppioidi endogeni

Dinorfina

β -Endorfina

Enkefalina

Sistemi neurotrasmettitoriali nel cervello umano

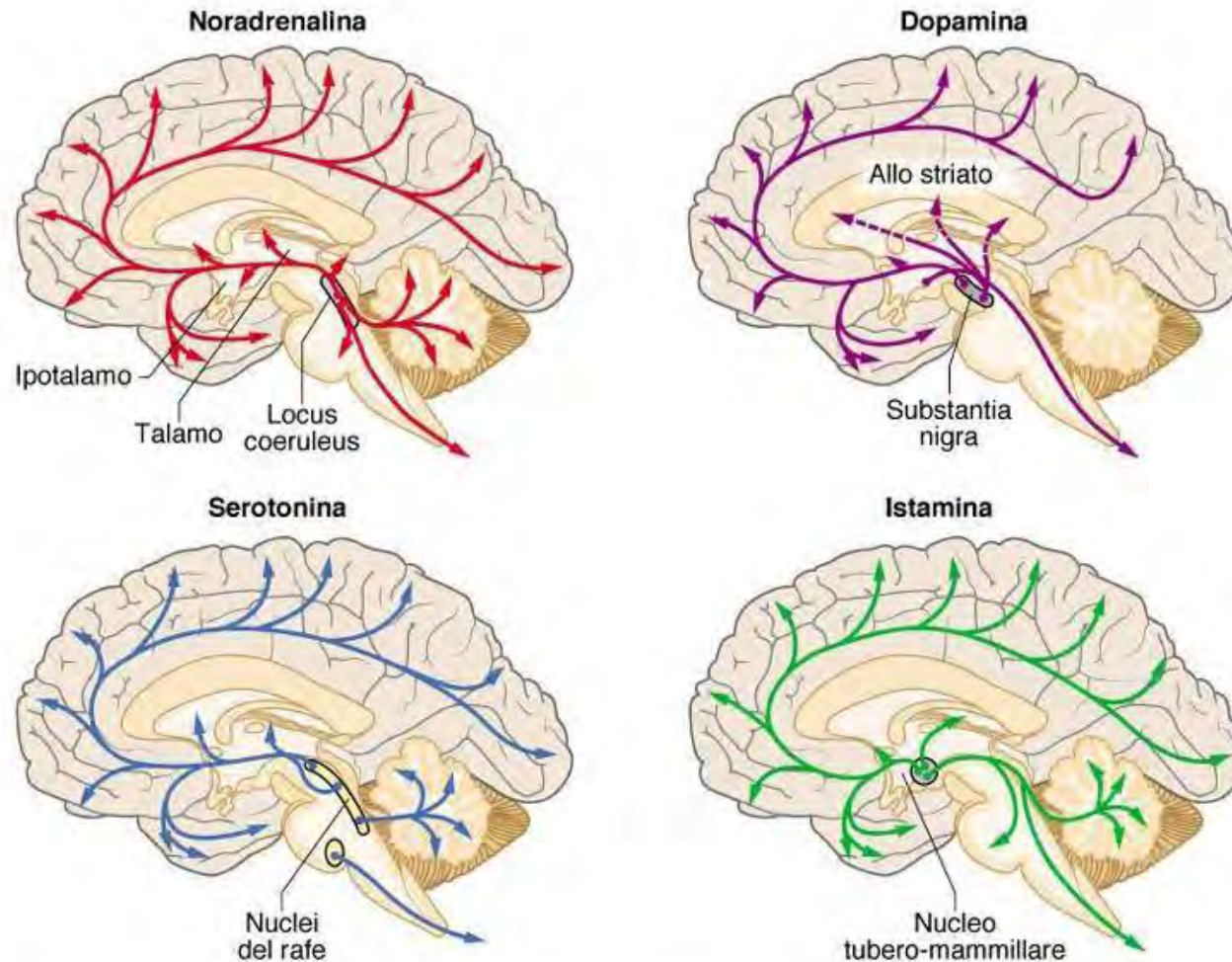


FIGURA 5-23 Localizzazione e proiezioni, nell'encefalo umano, dei neuroni che utilizzano come neurotrasmettitore una delle 4 principali *monoamine*, costituendo altrettanti *sistemi neurochimici*. La figura presenta solo una sezione sagittale dell'encefalo, ma è ovvio che le proiezioni dei neuroni monoaminergici si estendono anche alle parti più laterali degli emisferi. Si noti che, dei quattro sistemi monoaminergici, solo quello della dopamina non proietta al cervelletto e al lobo occipitale.

Sistemi neurotrasmettitoriali



Tabella 2.1 Alcuni neurotrasmettitori tipici

Neurotrasmettitori	Funzioni
Acetilcolina	Trasmettitore a livello muscolare; nel cervello, è coinvolta nell'apprendimento, ecc.
Monoammine	
Serotonina	Coinvolta nell'umore, sonno, attenzione fisiologica, aggressività, depressione, disturbi ossessivo-compulsivi e alcolismo.
Dopamina	Contribuisce al controllo della locomozione e promuove gli effetti rinforzanti dell'abuso di droghe, del cibo e del sesso; coinvolta nella schizofrenia e nel morbo di Parkinson.
Noradrenalina (o norepinefrina)	Ormone rilasciato durante lo stress. Nel cervello agisce come neurotrasmettitore aumentando lo stato di veglia e l'attenzione verso l'ambiente; coinvolta nella depressione.
Adrenalina (o epinefrina)	Ormone dello stress affine alla noradrenalina; nel cervello svolge un ruolo minore come neurotrasmettitore.
Aminoacidi	
Glutammato	Il principale neurotrasmettitore eccitatorio nel cervello e nel midollo spinale. Fondamentale nell'apprendimento e coinvolto nella schizofrenia.
Acido gamma-amminobutirrico (<i>gamma-aminobutyric acid</i> , GABA)	Il neurotrasmettitore inibitorio più importante. I suoi recettori sono sensibili all'alcol e a una classe di tranquillanti chiamati benzodiazepine. Le carenze di GABA o dei suoi recettori sono tra le cause responsabili dell'epilessia.
Glicina	Trasmettitore inibitorio nel midollo spinale e nel tronco dell'encefalo. La stricnina è un veleno che causa convulsioni e morte modificando l'attività della glicina.

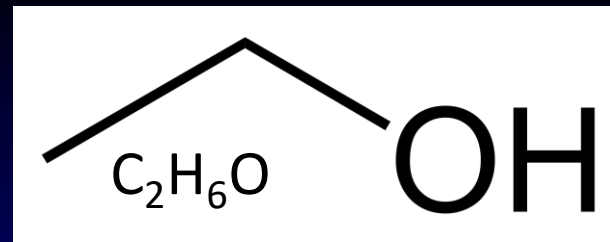
Tabella 2.1 Alcuni neurotrasmettitori tipici

Neurotrasmettitori	Funzioni
Peptidi	
Endorfine	Neuromodulatori che riducono il dolore e aumentano gli effetti rinforzanti.
Sostanza P Neuropeptide Y	Trasmittitore nei neuroni sensibili agli stimoli dolorifici. Avvia l'assunzione di cibo e produce cambiamenti metabolici.
Gas	
Monossido d'azoto	Assieme al monossido di carbonio, è uno dei due trasmettitori gassosi noti. Controlla l'attività dei muscoli intestinali, dilata i vasi sanguigni cerebrali e può essere coinvolto nell'apprendimento. Può agire come trasmettitore a livello retrogrado, permettendo al neurone postsinaptico di influenzare il rilascio del neurotrasmettitore da parte del neurone presinaptico.

Sostanze **psicoattive più diffuse** (legali o illegali, a seconda del paese)

NATURALI	SINTETICHE
Caffeina	Barbiturici
Cannabinoidi (cannabis)	Benzodiazepine (es. Roipnol)
Cocaina	Eroina
Etanolo	Fenciclidina (polvere d'angelo)
Mescalina (peyote)	LSD
Nicotina (tabacco)	MDMA (Ecstasy)
Oppiacei (dall'oppio)	Metanfetamina
Psilocibina (funghi)	Phentanyl
Protossido di azoto	
Teofillina	
Teobromina	

Alcol etilico = etanolo



L'etanolo ha un effetto di depressione del sistema nervoso centrale e, come i barbiturici o le benzodiazepine, ha un effetto ansiolitico e provoca disinibizione comportamentale.

Il meccanismo non è completamente chiaro. Sebbene l'etanolo, a concentrazioni efficaci, produca un aumento misurabile del disordine strutturale di membrana, la sua azione dipende principalmente dai suoi effetti sui canali ionici di membrana e su recettori specifici.

Le principali attività sono:

1. aumento dell'azione del GABA sui recettori GABA_A in modo analogo alle benzodiazepine: l'antagonista benzodiazepinico flumazenil, reverte l'azione depressoria etilica; l'effetto sembra sia dovuto a competizione per il recettore.
2. inibizione dell'ingresso del calcio attraverso i canali del calcio voltaggio-dipendenti: di conseguenza, l'etanolo inibisce il rilascio dei neurotrasmettitori.
3. inibizione della funzione dei recettori NMDA.

Altre attività dell'etanolo, la cui importanza non è ancora ben chiara, sono l'aumento degli effetti eccitatori prodotti dai recettori colinergici nicotinici, dalla dopamina, dalle endorfine e dai recettori serotoninergici 5-HT₃.

Alcol etilico = etanolo

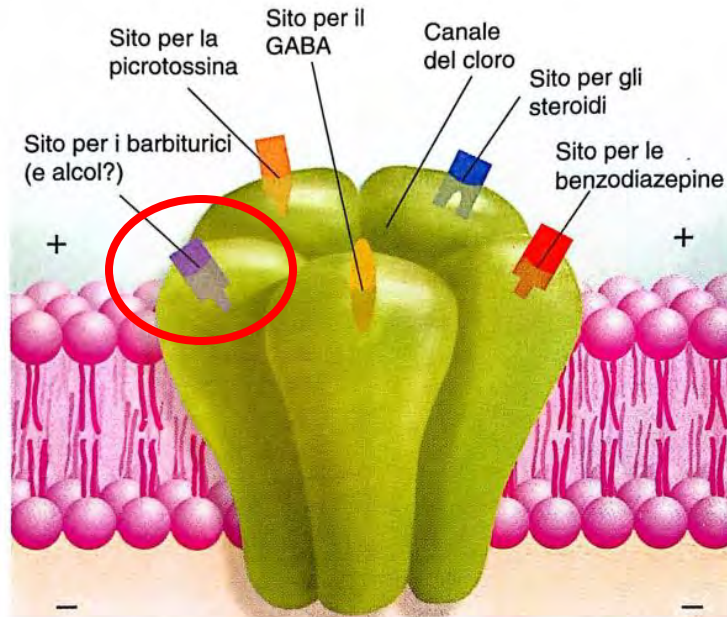


Figura 4.22

Illustrazione schematica del recettore $GABA_A$, con i suoi siti di legame.

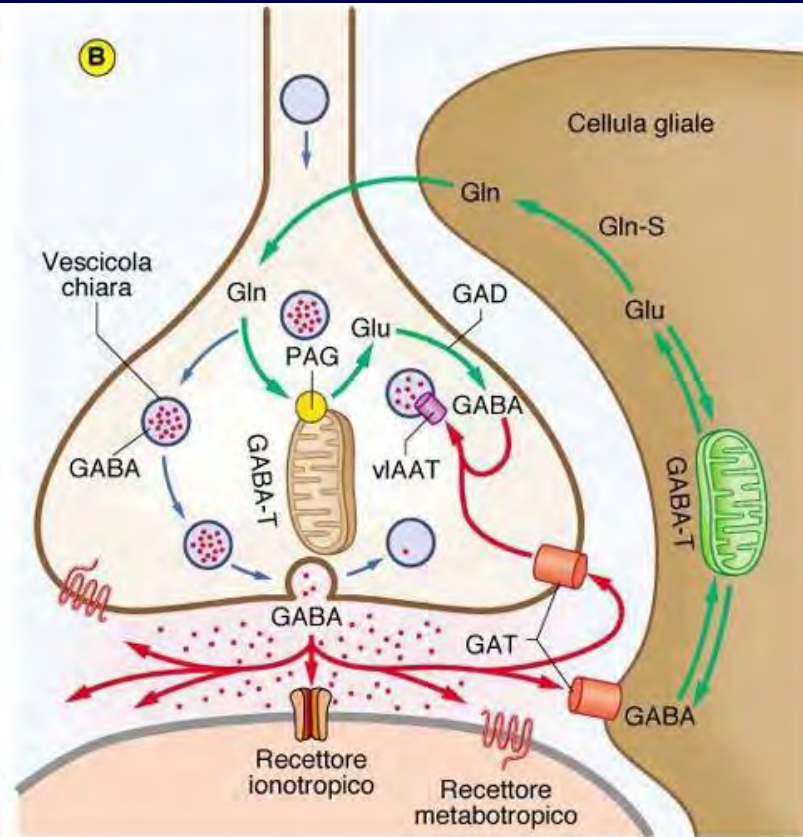
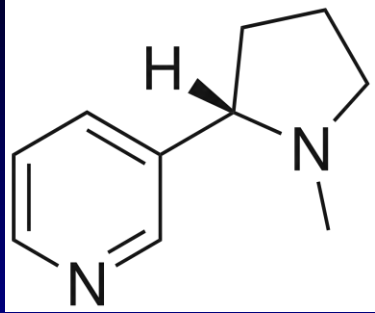


FIGURA 5-22 Schema di una sinapsi glutammatergica (A) e di una sinapsi GABAergica (B). Glu: acido glutammico; Gln: glutamina; Gln-S: glutamina sintetasi; PAG: *phosphate-activated glutaminase*; EAAT: *excitatory amino acid transporter*; vGluT: *vesicular glutamate transporter*; vIAAT: *vesicular inhibitory amino acid transporter*; GAD: *glutamic acid decarboxylase*; GAT: GABA transporter; GABA-T: GABA transaminasi.

Nicotina



La nicotina è un composto organico, un alcaloide tossico (30–60 mg=0,5-1,0 mg/kg possono essere fatali per l'uomo) che agisce come un agonista per il recettore nicotinico dell'acetilcolina; è presente nella pianta del tabacco e in altre solanacee, ed è biologicamente connesso alla difesa del vegetale dagli organismi erbivori.



Assunta in piccole dosi, la nicotina stimola il rilascio di dopamina, serotonina, vasopressina e adrenalina. Tutto questo genera senso di euforia nel consumatore. La dose letale LD50 è 0,5 – 1 mg/kg per l'uomo e 50 µg/kg per il ratto.

La nicotina è una sostanza stupefacente. Provoca una forte dipendenza psichica, simile a quella generata dall'eroina e dalla cocaina, alla quale si aggiunge una dipendenza fisica. Benché la quantità di nicotina inalata tramite il fumo di tabacco sia piuttosto piccola (la maggior parte della sostanza è distrutta dal calore) è comunque sufficiente a creare dipendenza.

Non appena la nicotina entra in circolo, si diffonde rapidamente tramite il sangue tramite al sistema nervoso, data la sua capacità di attraversare la barriera ematoencefalica, dove agisce sui recettori dell'acetilcolina. A basse concentrazioni aumenta l'attività di questi recettori.

A concentrazioni elevate la nicotina blocca i recettori nicotinici dell'acetilcolina, causando paralisi dei muscoli scheletrici, tra i quali anche quelli respiratori. Questa è la ragione della sua tossicità e del suo impiego come insetticida.

Nicotina



La nicotina, come gli altri agonisti, agisce anche sugli eterorecettori nicotinici che si trovano sulle fibre pre-sinaptiche dei neuroni dopaminergici, con un effetto di modulazione positiva, provocando cioè un aumento del rilascio di dopamina.

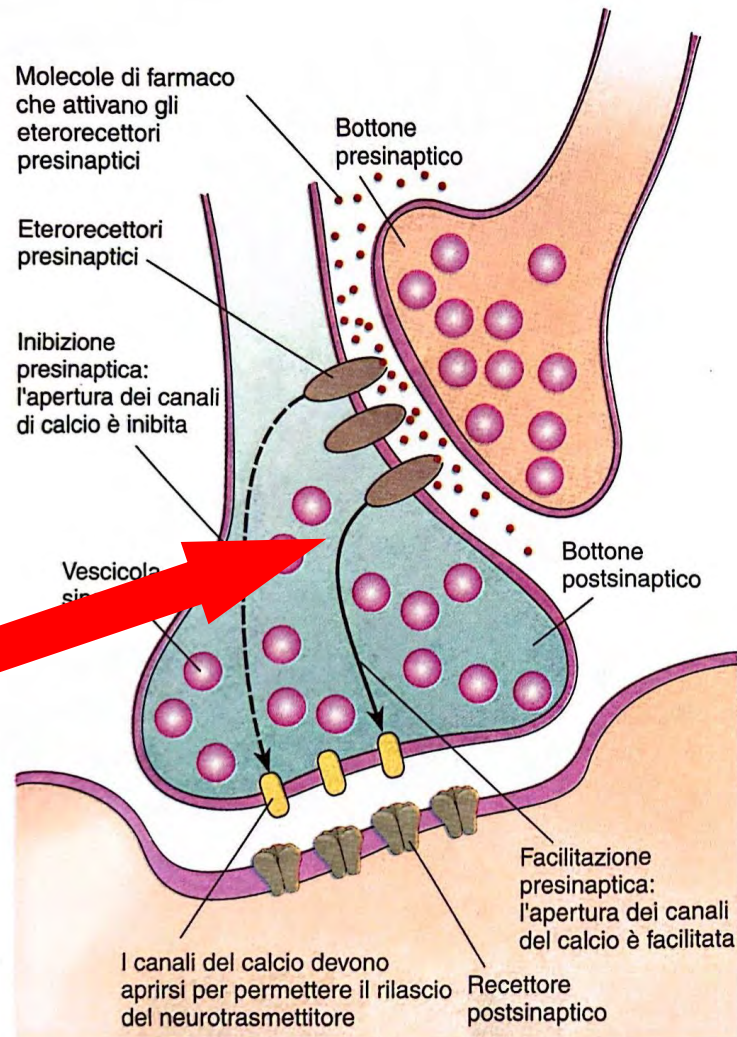
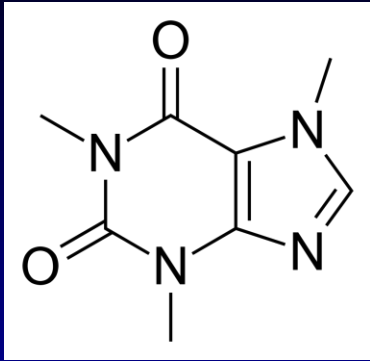


Figura 4.8

Eterorecettori presinaptici. La facilitazione presinaptica è causata dall'attivazione dei recettori che facilitano l'apertura dei canali del calcio vicini alla zona attiva del bottone postsinaptico, il quale induce il rilascio del neurotrasmettitore. L'inibizione presinaptica è causata dall'attivazione dei recettori che inibiscono l'apertura di questi canali del calcio.

Caffeina



alcaloide naturale presente nelle piante di caffè, cacao, tè, cola, guaranà e mate e nelle bevande da esse ottenute

È la sostanza psicoattiva più diffusa e la più consumata nel mondo, venendo utilizzata sia a scopo ricreativo sia medicalmente. La caffeina è legale in tutti i paesi.

Blocca i recettori dell'adenosina, trasmettitore endogeno, e stimola il rilascio di noradrenalina e adrenalina

L'overdose di caffeina può causare una sovrastimolazione del sistema nervoso centrale, chiamata intossicazione da caffeina, comunemente conosciuta come "tremori da caffeina". I sintomi dell'intossicazione da caffeina sono comparabili ai sintomi da overdose di altri farmaci stimolanti: questi includono irrequietezza, agitazione, ansia, eccitazione, insonnia, vampate di calore al viso, aumento della minzione, disturbi gastrointestinali, contrazioni muscolari, un flusso sconnesso di pensiero e di parola, irritabilità, battito cardiaco irregolare o rapido, e agitazione psicomotoria. Nei casi di overdose massiccia possono verificarsi stato maniacale, depressione, mancanza di giudizio, disorientamento, disinibizione, illusioni, allucinazioni o psicosi, e può provocarsi rabdomiolisi.

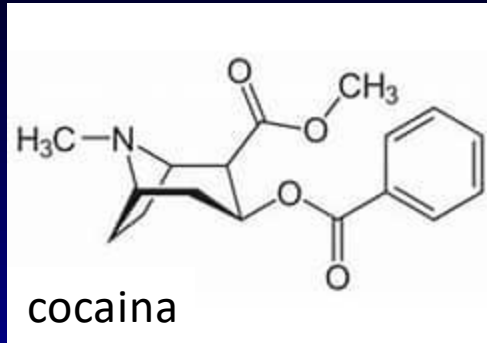
Tabella 4.10

Tipico contenuto in caffeina di cioccolato e altre bevande (milligrammi per oncia)

Alimento	Contenuto in caffeina
Cioccolato	
Dolci al cioccolato	35 mg/~30 g
Cioccolato al latte	6 mg/~30 g
Bevande	
Caffè	85 mg/tazza da ~15 cl
Caffè decaffeinato	3 mg/tazza da ~15 cl
Tè (infuso per 3 minuti)	28 mg/tazza da ~15 cl
Cacao o cioccolato caldo	30 mg/tazza da ~15 cl
Coca Cola	30-46 mg/lattina da 33 cl

Fonte: dati basati sul lavoro di Somani e Gupta, 1988.

Cocaina

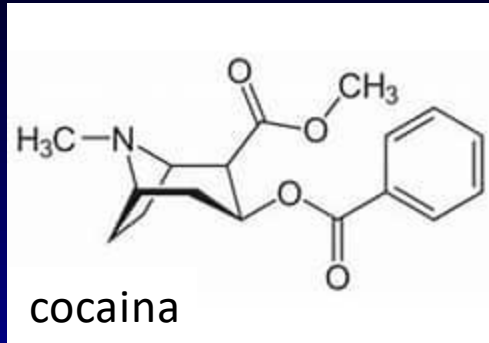


La cocaina (benzoilmetilecgonina) è una sostanza stupefacente che agisce come potente stimolante del sistema nervoso centrale, vasocostrittore e anestetico.

È un alcaloide che si ottiene dalle foglie della coca (*Erythroxylum coca*), pianta originaria del Sud America, principalmente del Perù, della Colombia e della Bolivia.

La cocaina crea dipendenza, è la seconda droga illegale più utilizzata a livello globale, dopo la cannabis. I sintomi principali sono perdita di contatto con la realtà e sensazioni di felicità o agitazione. I sintomi fisici possono includere battito cardiaco accelerato, sudorazione aumentata e dilatazione delle pupille.

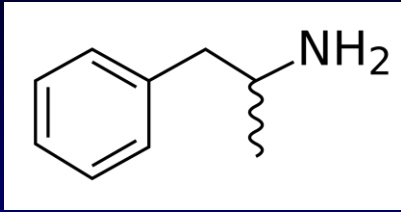
Cocaina



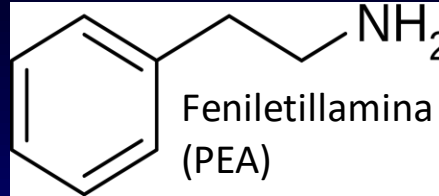
La cocaina agisce principalmente come inibitore del recupero delle monoamine (dopamina in primis ma anche serotonina e noradrenalina), ciò provoca un loro aumento di concentrazione a livello cerebrale che è causa dei suoi effetti psicoattivi (il rapporto di potenza di inibizione delle monoamine nel cervello di ratti è circa serotonina:dopamina= 2:3, serotonina:norepinefrina= 2:5). Agisce inoltre come antagonista dei canali del sodio (in analogia ad altri anestetici) e a ciò sono dovute le sue proprietà anestetiche.

Si è vista interagire anche con i recettori 5-HT₃ e 5-HT₂ della serotonina, in particolare l'antagonismo ai primi e l'agonismo ai secondi sembrano essere coinvolti nella disinibizione motoria; i recettori sigma su cui agisce da agonista (e che sembra giocare un ruolo nella immunosoppressione indotta dalla sostanza) ma anche i recettori NMDA e i D₁ e D₂ della dopamina.

Anfetamine



Ligando naturale



è un farmaco con proprietà anoressizzanti e psicostimolanti.

Ha inoltre uso ricreativo per via delle sue proprietà euforizzanti e stimolanti e rappresenta perciò una sostanza psicotropa in grado di indurre dipendenza.

E' un agonista indiretto dei sistemi neurotrasmettitoriali monoamine (dopamina e noradrenalina, in misura minore) soprattutto a livello centrale:

- agisce sul trasportatore della dopamina (DAT), con la quale compete per il trasporto dallo spazio sinaptico al citoplasma, aumentandone quindi la concentrazione nel vallo sinaptico;
- è inibitore del trasportatore vescicolare delle monoammine (VMAT), impedendo il riempimento delle vescicole sinaptiche mediante l'inversione della direzione di trasporto dei suddetti trasportatori, induce il rilascio di neurotrasmettitori, in particolare dopamina e noradrenalina.

Questo causa un aumento della concentrazione citoplasmatica.

Ha una discreta capacità inibitoria nei confronti delle monoammino ossidasi (MAO).

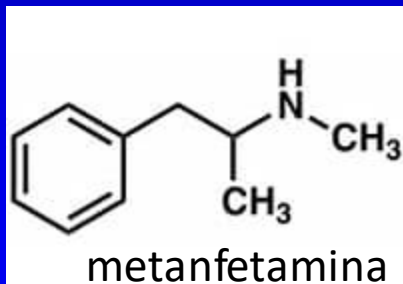
Anfetamine

L'anfetamina è uno stimolante sintetico usato per:

- sopprimere l'appetito;
- controllare il peso;
- trattamento di disturbi mentali e comportamentali compresi narcolessia e ADHD (disturbo da deficit di attenzione/ iperattività).

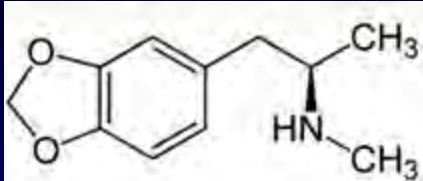
È inoltre usata come stupefacente e per l'aumento di prestazioni fisiche (doping). Questi usi sono illegali nella maggior parte dei paesi.

Metanfetamina

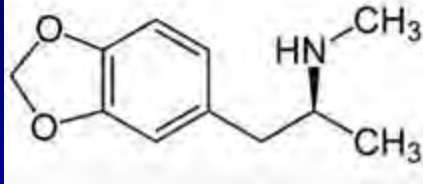


N -metil omologo dell'amfetamina; è un simpaticomimetico con una attività centrale. Ha un uso limitato come psicostimolante, ed è oggetto di abuso soprattutto in alcuni Paesi (Stati Uniti, Australia, Filippine). Condivide con l'amfetamina il meccanismo d'azione, basato sul rilascio delle catecolamine a livello sinaptico, in particolare la dopamina.

MDMA o ECSTASY



**3,4-
metilenediossimetanfetamina,
nota come MDMA o ecstasy**



sintetizzata per la prima volta nel 1912

L'MDMA aumenta il rilascio della serotonina, noradrenalina e dopamina. L'elevato e rapido aumento della loro concentrazione nel vallo sinaptico, in particolare della serotonina, è responsabile dei suoi effetti psicoattivi.

L'MDMA è un substrato dei trasportatori delle monoamine (SERT, DAT, NET) che lo trasportano all'interno del neurone dove agisce da agonista nei confronti del recettore associato alle monoamine (TAAR1) mentre inibisce l'azione del trasportatore vescicolare per le monoamine di tipo 2 (VMAT2).

L'inibizione del suddetto trasportatore blocca il trasporto dei neurotrasmettitori serotonina, noradrenalina e dopamina all'interno delle vescicole, aumentando di conseguenza la loro concentrazione nel citosol. L'azione agonista al TAAR1 attiva il signalling mediato dalle protein chinasi A e protein chinasi C che portano alla fosforilazione dei trasportatori delle monoamine (SERT, DAT, NET) e quindi inversione della direzione del trasporto delle monoamine (la cui concentrazione era aumentata per inibizione del VMAT2), che quindi vengono prelevate dal citosol e immesse nel vallo sinaptico.

MDMA o ECSTASY



In genere gli effetti della sostanza si instaurano entro 30-60 minuti dall'assunzione, raggiungendo il picco entro 70-120 minuti che persiste, in genere, per 3,5 ore. Gli effetti psicoattivi a breve termine desiderati includono:

- Sensazione di felicità ed euforia, senso di generale benessere e rilassamento, ansiolisi;
- Elevati livelli di energia, con relativa diminuzione della sensazione fatica;
- Aumento dell'empatia, senso di vicinanza e legame emotivo con cose e persone, aumento della socialità, dell'emotività e della fiducia in se stessi;
- Alterazione della percezione dello scorrere del tempo;
- Leggere allucinazioni (specie a dosi elevate).

Gli effetti collaterali a breve termine possono invece includere:

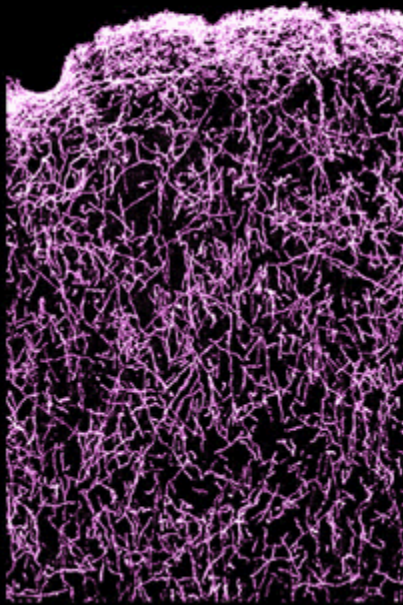
- movimenti involontari: nistagmo, bruxismo, iperriflessia, mioclono;
- sintomi psicologici: irrequietezza, confusione, panico, insonnia;
- risposte autonome: piloerezione, aumento della sudorazione, ipertermia, aumento della pressione e della frequenza cardiaca, midriasi;
- diminuzione dell'appetito e della diuresi, scarsa salivazione, disidratazione;
- disturbi gastrointestinali come reflusso ed acidità di stomaco, diarrea e nausea.

MDMA o ECSTASY

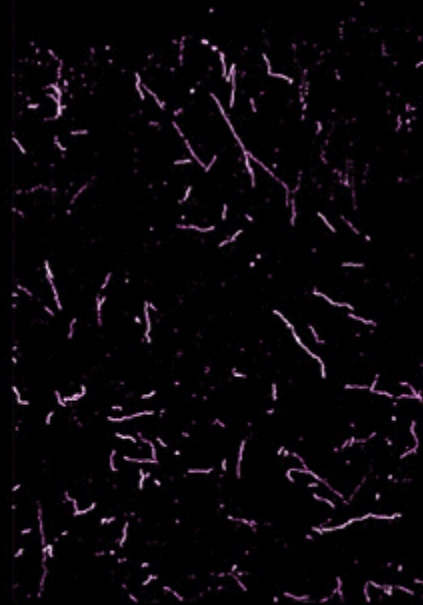


Serotonin Present in Cerebral Cortex Neurons

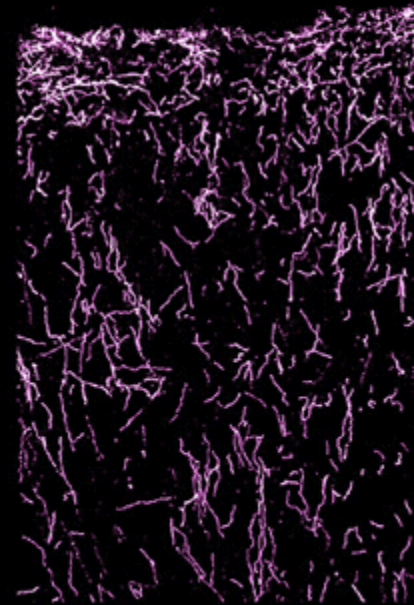
Control



2 weeks after Ecstasy



7 years after Ecstasy



Sezione di cervello di primati non umani trattati ripetutamente con dosi molto elevate di MDMA. La prima immagine si riferisce al cervello non esposto alla sostanza, la seconda al cervello due settimane dopo l'esposizione alla sostanza mentre la terza mostra il cervello dopo sette anni dall'esposizione.

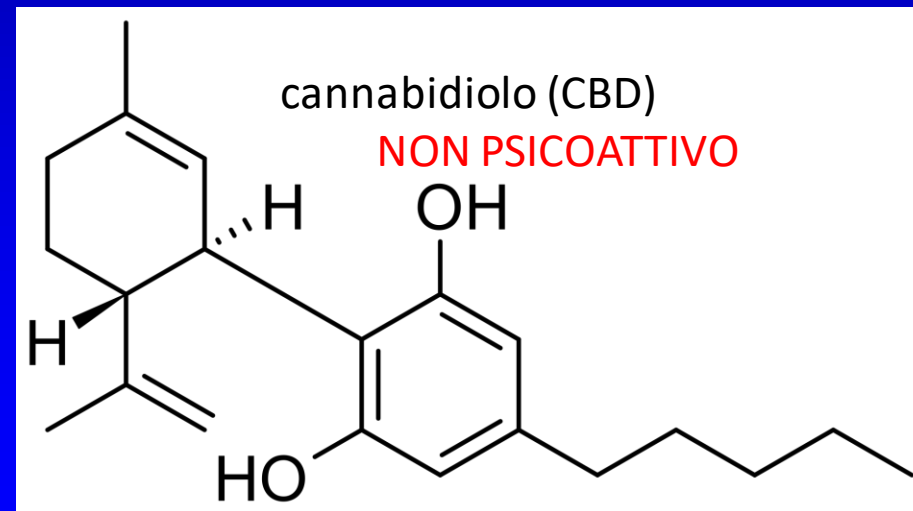
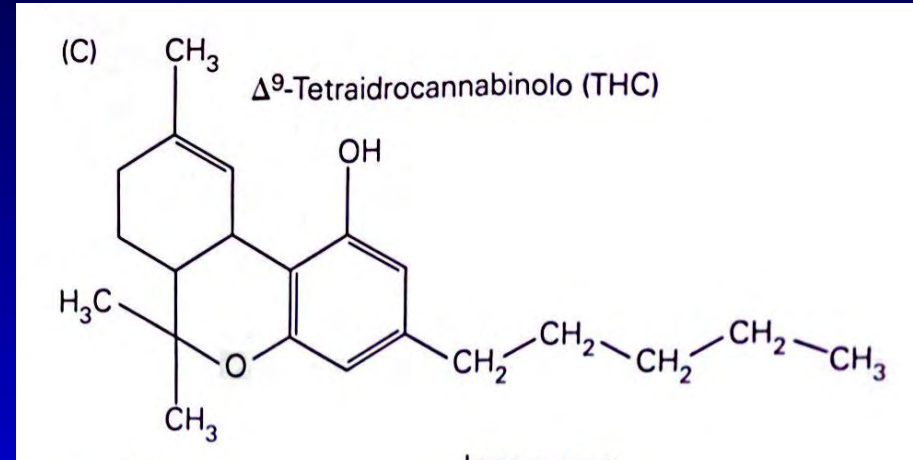
Cannabis sativa



La **marijuana** (chiamata colloquialmente erba o anche gangia, dal termine hindi गांजा, gānjā) è una sostanza psicoattiva che si ottiene dalle infiorescenze essiccate delle piante femminili di cannabis.

L'**hashish**, in italiano chiamata anche fumo, è una sostanza stupefacente psicotropa derivata dalle infiorescenze femminili della pianta di Cannabis (canapa indiana è il nome comune) i cui effetti sono dovuti principalmente al Δ^9 -THC in essa contenuto (in quantità maggiore rispetto alla marijuana).

Principi attivi



Cannabis sativa



Distribuzione dei recettori per il THC

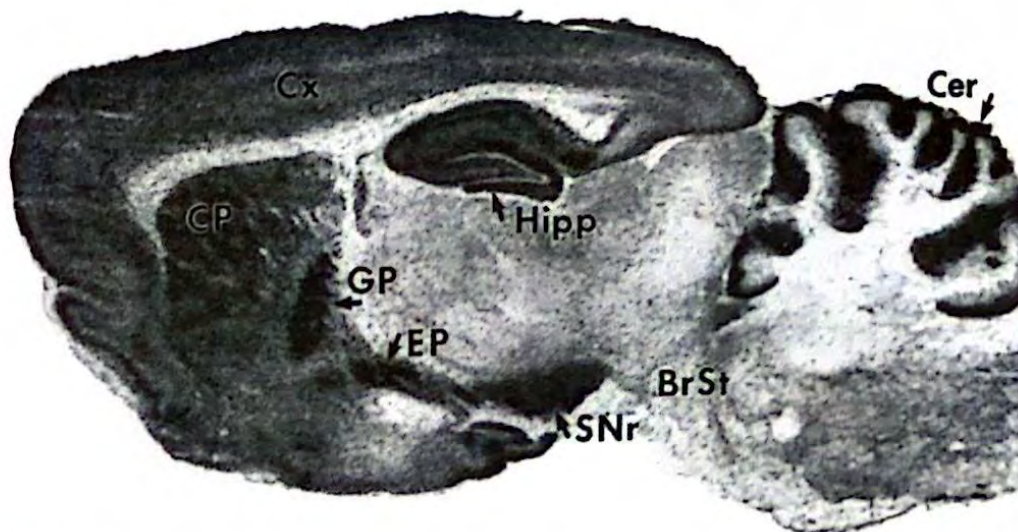
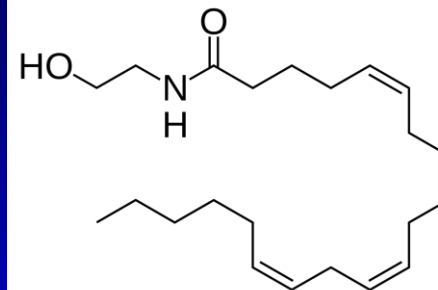


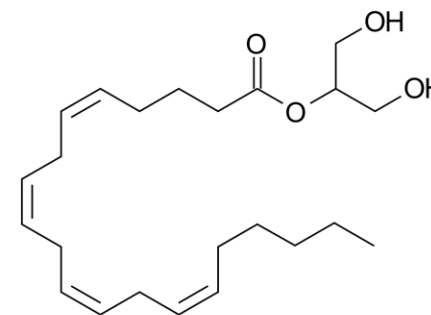
Figura 4.23

Autoradiogramma di una sezione sagittale di cervello di ratto, precedentemente incubato in una soluzione contenente un ligando radioattivo per i recettori THC. I recettori sono indicati dalle aree scure (l'autoradiografia è descritta nel Capitolo 5). (TE = tronco encefalico, Cer = cervelletto, CP = nucleo caudato/putamen, Ct = corteccia, EP = nucleo entopeduncolare, GP = globo pallido, Hipp = Ippocampo, SNr = *Substantia nigra*). (Per gentile concessione di Miles Herkenham, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD.)

Ligandi naturali



Anandamide (AEA) =
endocannabinoide (1992)



2-Arachidonoylglycerol (2-AG) 1993?

I principali effetti sono:

Cannabis sativa



- Analgesia e diminuzione del dolore fisico
- Sensazione generale di rilassamento e benessere (soggettivo)
- Euforia (dipende dal contesto)
- Amplificazione delle percezioni sensoriali (soggettivo)
- Sonnolenza
- Aumento dell'appetito, detto comunemente fame chimica
- Azione anti-emetica
- Riduzione della pressione sanguigna
- Leggero aumento del battito cardiaco (Tachicardia)
- Vasodilatazione
- Riduzione pressione oculare (motivo per cui, insieme alla vasodilatazione, gli occhi si arrossano)
- Secchezza delle fauci

È importante sottolineare che gli effetti della marijuana possono diventare positivi o negativi a seconda del soggetto che l'assume, dalla tipologia (qualità, valori di THC e CBD, quantità assunta), dal contesto sociale e dalle attività svolte sotto gli effetti della sostanza.

Un uso eccessivo può portare ad un'intossicazione acuta, i cui sintomi sono:

Forte stato ansioso, con possibili attacchi d'ansia\panico

Paranoia

Allucinazioni ricorrenti (dovute all'alterazione o distorsione delle percezioni sensoriali)

Nausea e vertigini

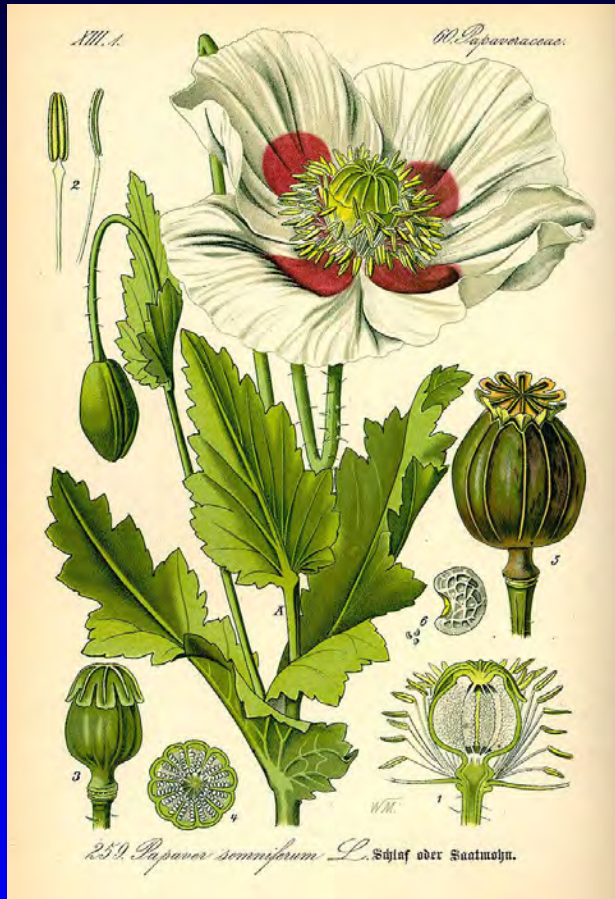
Cannabis sativa



Particolare attenzione è stata posta ai consumatori adolescenti e di giovane età. Infatti, in uno studio pubblicato nel luglio 2012, sono stati evidenziati **problemi cerebrali e scompensi nell'attività neurale di alcune zone del cervello**, nei consumatori più **giovani**. Questo studio, della durata di 35 anni e pubblicato dalla *National Academy of Sciences*, ha fornito evidenza oggettiva **nei consumatori cronici adolescenti, di danni irreversibili sull'apprendimento, e persistenti all'intelligenza, alla capacità cognitiva e di memoria nei minori di 18 anni**. Danni analoghi non erano evidenziati in soggetti che avevano cominciato a fumare in età adulta. Non è stato registrato nessun caso di morte da overdose fatale di sola marijuana. Non sono emerse relazioni dirette tra l'uso di cannabis e i tumori associati al fumo di sigarette, come quello al polmone, e con altri tipi di tumori, asma o malattie cardiovascolari.

Di contro l'utilizzo della cannabis già in età adolescenziale potrebbe portare a delle alterazioni nello sviluppo cognitivo e della delicata morfologia sinaptica del cervello, anche se i fattori in gioco non sono tutti noti.

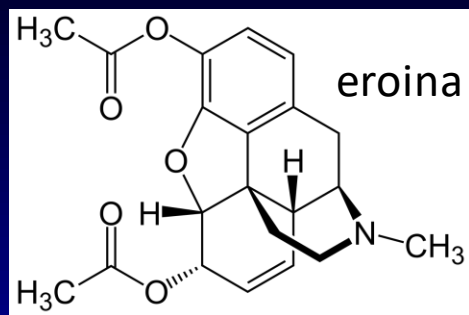
Opiacei (esogeni, derivati dall'oppio)



Opiacei: il termine “oppiacei” si riferisce alle sostanze che sono naturali o derivate dal papavero da oppio, una pianta nota scientificamente come *Papaver somniferum*. Gli oppiacei includono sostanze come la **morfina** e la **codeina**, che sono naturalmente presenti nell'oppio, così come alcune sostanze semi-sintetiche che sono ottenute dalla modifica chimica degli oppiacei naturali, es. **eroina**. In sintesi, gli oppiacei sono una classe di sostanze psicoattive con proprietà analgesiche e sedative che derivano direttamente o indirettamente dal papavero da oppio.

Opioidi: il termine “oppioidi” è più ampio e fa riferimento a tutte le sostanze, naturali o sintetiche, che interagiscono con i recettori oppioidi nel sistema nervoso centrale. Gli oppioidi possono essere derivati dai papaveri da oppio, come le morfine e la codeina, ma possono anche essere completamente sintetici, come il **fentanil** e il **tramadolo**. Inoltre, alcune sostanze oppioidi possono essere sviluppate in laboratorio per avere un'azione specifica sui recettori oppioidi senza essere derivate dal papavero da oppio.

Eroina

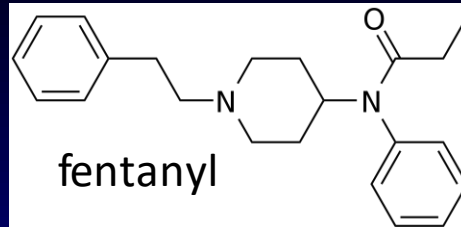


L'**eroina** è un derivato della morfina, alcaloide principe dell'oppio (assieme a tebaina e codeina), nota anche come diacetilmorfina o diamorfina.

È una sostanza semisintetica ottenuta per reazione della morfina con l'anidride acetica. La sostanza pura si può trovare di colore bianco cristallino, che sarebbe poi il sale cloridrato diamorfina, oppure marrone scuro e molto appiccicosa (*brown sugar*). Per le sue proprietà sedative e analgesiche è stata molto usata in medicina, prima di essere proibita a causa della dipendenza piuttosto marcata instauratasi in certi consumatori (anche se ancora oggi è usata in vari paesi del mondo in campo medico). La dipendenza da eroina è identica a quella della morfina, ma si instaura più in fretta e con quantitativi di sostanza più bassi.

Anche le dosi letali sono più basse, per cui il rischio di overdose è maggiore che per la morfina. 1 mg di eroina può equivalere da 2,5 mg a 4,9 mg di morfina.

Fentanyl



Il fentanyl, noto anche come fentanil o fentanile, è un analgesico, appartenente alla classe delle 4-anilidopiperidine, **oppioidi** prodotto da sintesi chimica.

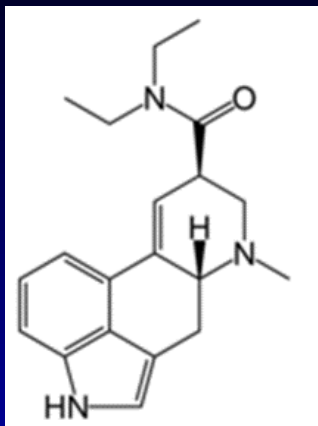
Si tratta di un agonista forte del recettore μ per gli oppioidi; per contrastare i suoi effetti viene utilizzato il naloxone o il suboxone. Il fentanyl è circa 100 volte più potente della morfina: 100 μg di fentanyl equivalgono in attività analgesica approssimativamente a 30 mg di eroina, con una rapida insorgenza e breve durata d'azione.

Storicamente è stato utilizzato per trattare il dolore cronico ed è comunemente usato come anestetico prima di interventi chirurgici o manovre invasive.

Il fentanyl è una delle droghe più acquistate sul mercato clandestino delle droghe nel dark web.

Puro o mescolato con Xilazina è noto come Droga degli Zombie.

LSD



sintetizzato per la prima volta il 16 novembre 1938 nei Laboratori Sandoz di Basilea

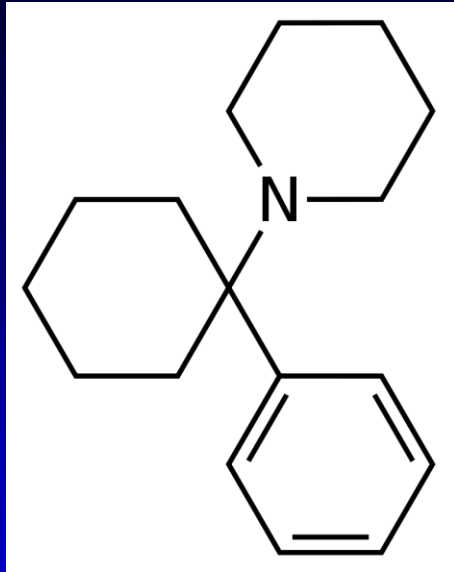
L'LSD (diethylamide dell'acido lisergico) è una tra le più potenti sostanze psichedeliche conosciute.

Anche una dose di appena 25 µg può causare alterazioni della percezione e dell'umore per più di 10 ore. Tipicamente non causa "allucinazioni" ma amplificazione sensoriale ed emotiva, esperienze mistiche e spirituali, cambiamenti nella percezione di sé e della realtà.

Negli ultimi anni è stato considerato sufficientemente sicuro per riaprire le ricerche e la sperimentazione in ambito psichiatrico e psicoterapeutico, in particolare nel trattamento di depressione, dipendenze e nell'alleviare la condizione dei malati terminali, ma anche nel trattamento di cefalea a grappolo, anche se a tutt'oggi non ha ancora alcun uso medico approvato. È attualmente una sostanza illegale e controllata al pari di altre sostanze psicotrope

L'LSD agisce su un ampio numero di recettori, in particolare sui recettori post sinaptici per la serotonina (con l'eccezione del sottotipo 5-HT3 e 5-HT4), per la dopamina, per il glutammato e gli adrenoecettori. La maggior parte degli psichedelici serotoninergici deve la sua azione essenzialmente alla sola attivazione del recettore 5-HT2A della serotonina (o probabilmente dei suoi eteromeri): l'azione del LSD sugli altri recettori, in particolare i D2 della dopamina, lo rendono sotto questo punto di vista uno psichedelico atipico e ciò rende conto dei suoi caratteristici effetti psicoattivi. La maggior parte di questi recettori viene tuttavia attivata in maniera non significativa.

Fenciclidina



La fenciclidina (PCP) è una sostanza allucinogena di sintesi a base di piperidina, il principale precursore di alcune droghe ad azione oppiomimetica particolarmente diffusa negli anni settanta e ottanta, soprattutto negli Stati Uniti. È chiamata in gergo "polvere d'angelo".

È una potente sostanza dall'effetto psichedelico e dissociativo. Venne brevettata nel 1950 dalla compagnia farmaceutica Parke-Davis e inizialmente usata come anestetico. Successivamente il suo uso come tale fu interrotto a causa di effetti collaterali molto pronunciati (effetti allucinogeni e neurotossici). Viene anche usata come sostanza ricreativa.

La fenciclidina funziona principalmente come un **antagonista dei recettori NMDA** inibendo il loro funzionamento. Altre sostanze che bloccano questi recettori sono la ketamina, l'alcol e il destrometorfano. Nonostante gli effetti principali di questa droga durino solo poche ore, ci possono volere alcune settimane per eliminarla totalmente dal corpo.

PROTOSSIDO DI AZOTO



Protossido di azoto (gas esilarante)

Ha effetti euforizzanti e dissociativi; trova impiego medico come analgesico e anestetico.

Gli effetti più comuni nell'uso ricreativo includono: leggerezza corporea, cambiamenti nelle percezioni tattili, visive e uditive, disorientamento, vertigini, diminuzione dei livelli d'ansia, aumento del senso dell'umorismo, distacco da se stessi e dall'ambiente attorno.

Il gas esilarante può essere pericoloso se assunto in grandi quantità; gli effetti collaterali al sovradosaggio sono: perdita di coscienza, calo di pressione, aritmia o morte per arresto respiratorio. È pericoloso inalare il gas direttamente dalla capsula o dalla bomboletta in quanto può congelare la laringe ed i bronchi. L'inalazione del gas sopprime il bisogno d'aria, pertanto se l'assunzione non è alternata con inspirazioni ricche d'ossigeno può portare all'asfissia.

L'utilizzo regolare del gas esilarante può provocare dipendenza psichica, polineuropatia, degenerazioni delle cellule nervose e serie carenze di vitamina B12.

Principali bersagli delle varie classi di sostanze d'abuso



Table 1. Pharmacological targets of main classes of drugs of abuse

Drug Class	NT Mediators	Mechanism
Opioids	MOR → GABA ↓ → DA ↑	Opioids, like morphine, heroin, or fentanyl, are agonists at MOR (214). Opioid stimulation of MOR in the VTA increases striatal DA release.
Alcohol	EtOH → MOR ↑, NMDA ↓, DA ↑, GABA ↑, ECS ↑	Unlike most addictive drugs that target specific receptors and transporters, EtOH affects a wide range of targets and indirectly increases DA in NAc (354).
Nicotine	nAChRs → DA ↑	Nicotine's interaction with specific nAChRs (i.e., $\alpha 4\beta 2$) leads to NAc DA release directly by increasing neuronal activity in VTA DA neurons (13, 24) or indirectly by activating modulatory (i.e., GABA or Glu) neurons in VTA (76, 114).
Stimulants	DAT/VMAT2 → DA ↑	Amphetamines block DAT and the VMAT2 (11, 96, 111), which increase synaptic levels of extracellular DA by DAT reversal and depletion of vesicular DA stores, which promotes DA release. Cocaine and methylphenidate block DAT inhibiting DA reuptake, thus increasing DA in NAc (171).

MOR, mu opioid receptors; VTA, ventral tegmental area; DA, dopamine; NMDA, *N*-methyl-D-aspartate; ECS, endogenous cannabinoid system; NAc, nucleus accumbens; nAChRs, nicotinic acetylcholine receptors; DAT, dopamine transporter; VMAT2, vesicular monoamine transporter 2; THC, tetrahydrocannabinol.

Principali bersagli delle varie classi di sostanze d'abuso

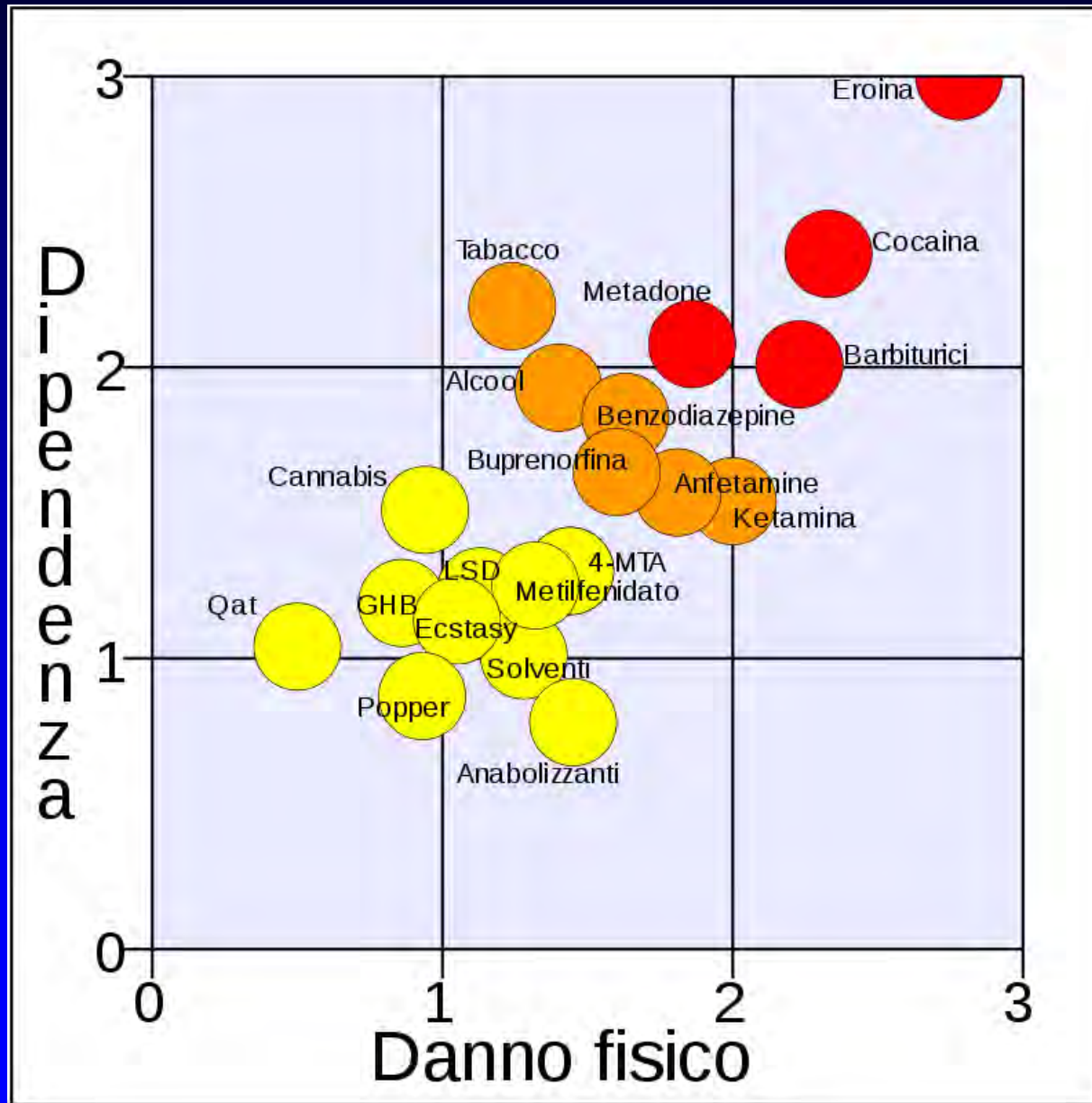


Table 1. Pharmacological targets of main classes of drugs of abuse

Drug Class	NT Mediators	Mechanism
Cannabis	THC → Glu/GABA → DA ↑ ↓	THC activation of CB1 receptors regulates the presynaptic release of both GABA and glutamate, influencing the activity states of the mesolimbic DA system (92, 299) (see FIGURE 1)
Classic hallucinogens	5-HT _{2A} Rs > DA ↑ ; 5-HT _{2C} Rs > DA ↓	Indolamines (e.g., psilocybin, LSD, Mescaline) that display high-affinity agonist activity at serotonin 5-HT ₂ G protein-coupled receptor subtypes (5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , and 5-HT _{2C}) (51). These drugs do not trigger compulsive drug taking and are therefore not considered addictive. Instead, these drugs are predominantly used to alter mental state.
Inhalants	Multiple agents and targets, including volatile substances like toluene, which modulates NMDA ↓, 5-HT ₃ ↑, Gly ↑, GABA _A ↑, nACh ↓, and DA ↑ (39, 119, 249)	Abused inhalants (other than nitrites) have a wide range of effects on neurotransmitter release and receptors, with a few similar actions as those of benzodiazepines, alcohol, and barbiturates (15) and have been shown to enhance striatal DA release and have direct reinforcing effects (166).
Benzodiazepines and barbiturates	GABA ↑ > DA ↑	Benzodiazepines and barbiturates enhance GABA by increasing the frequency or the duration of the chloride ion channel opening at the GABA _A receptor, respectively. Both drugs can increase the firing rate of DA neurons in VTA through disinhibition (86, 318).

MOR, mu opioid receptors; VTA, ventral tegmental area; DA, dopamine; NMDA, N-methyl-D-aspartate; ECS, endogenous cannabinoid system; NAc, nucleus accumbens; nAChRs, nicotinic acetylcholine receptors; DAT, dopamine transporter; VMAT2, vesicular monoamine transporter 2; THC, tetrahydrocannabinol.

Grafico comparativo dei possibili effetti negativi delle droghe (da The Lancet)



Sviluppo della dipendenza

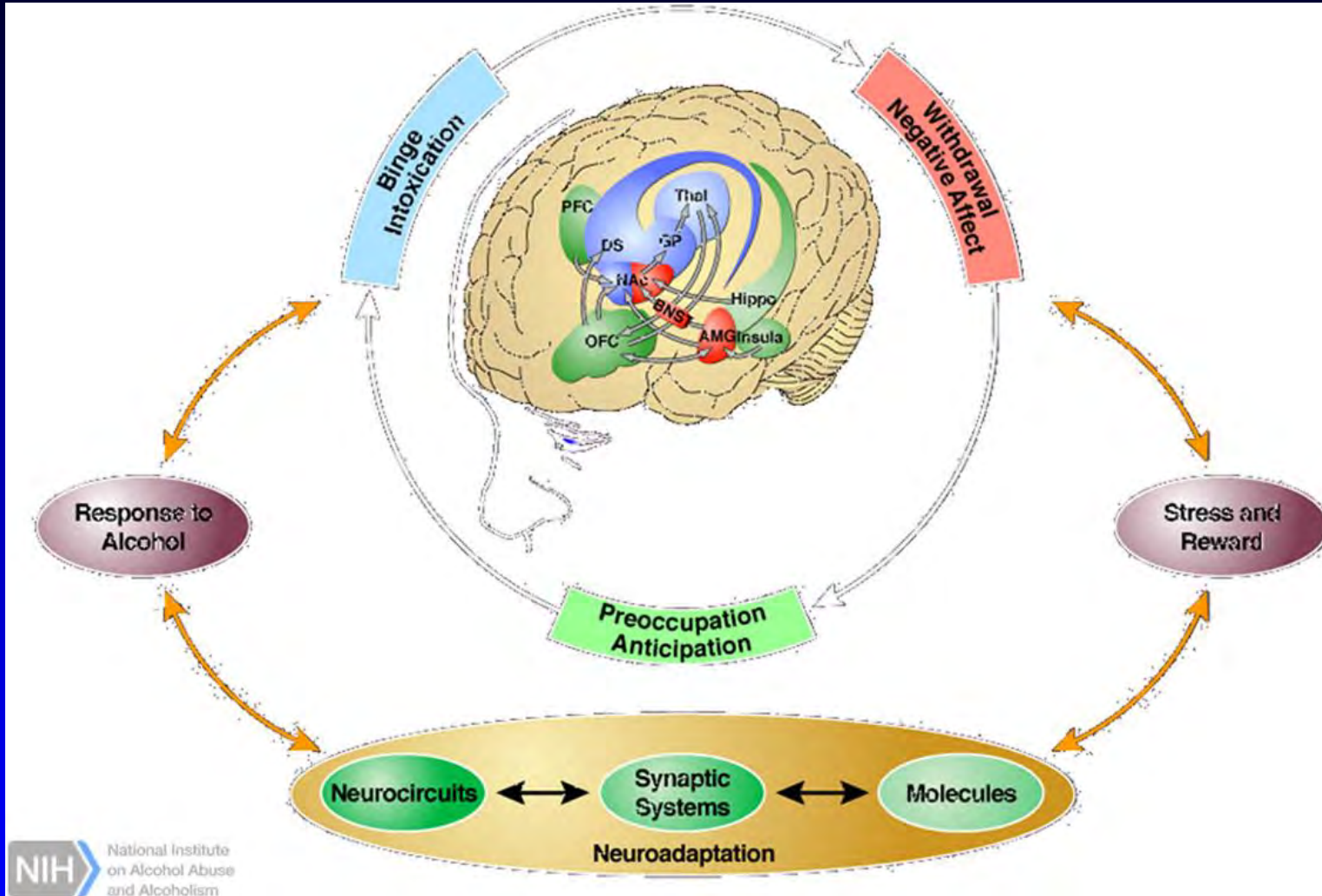


Figure 1. Conceptual framework for neurobiological bases of the transition to substance use disorders. PFC, prefrontal cortex; DS, dorsal striatum; GP, globus pallidus; NAc, nucleus accumbens; Hippo, hippocampus; Thal, thalamus; BNST, bed nucleus of the stria terminalis; AMG, amygdala; OFC, orbitofrontal cortex. Reproduced with permission from **Wise and Koob. 2014. The development and maintenance of drug addiction. Neuropsychopharmacology 39: 254–262.**

Sistema dopaminergico mesolimbico

coinvolto nell'effetto ricompensa

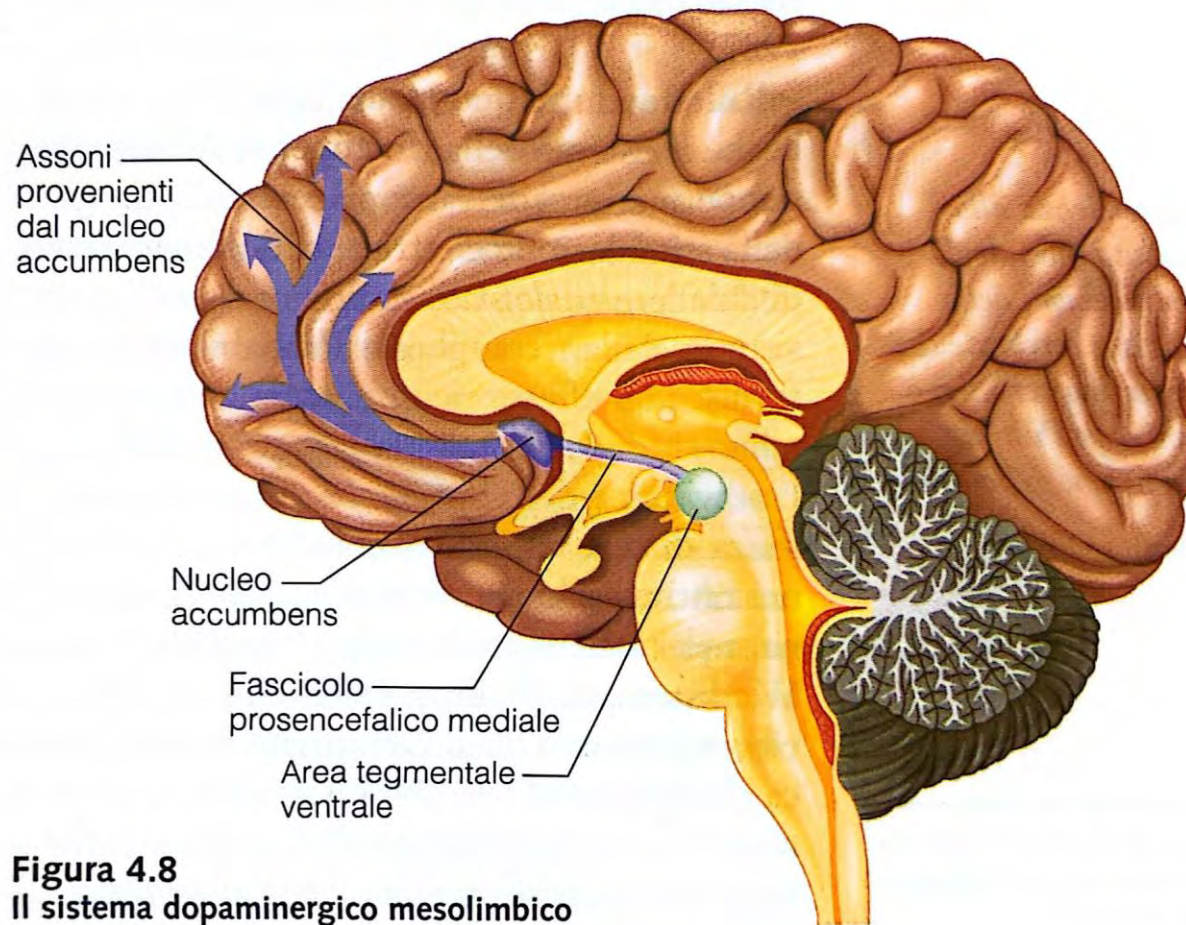


Figura 4.8

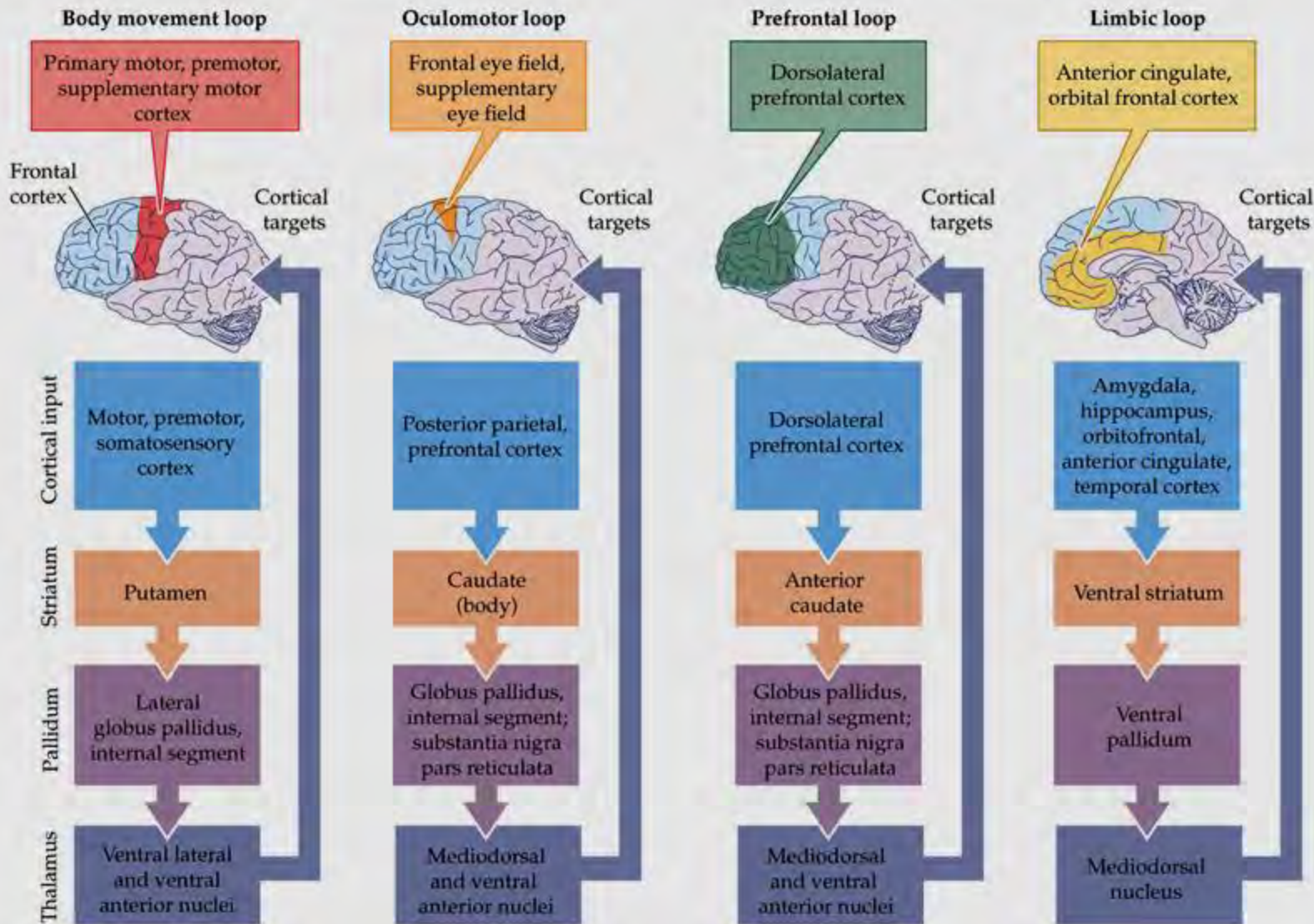
Il sistema dopaminergico mesolimbico

Da *Clinical Symposia*, vol. 48, n. 1, 1996.

Circuiti dei gangli della base e funzioni cerebrali non-motorie

MOTOR LOOPS

NON-MOTOR LOOPS



Sviluppo della dipendenza

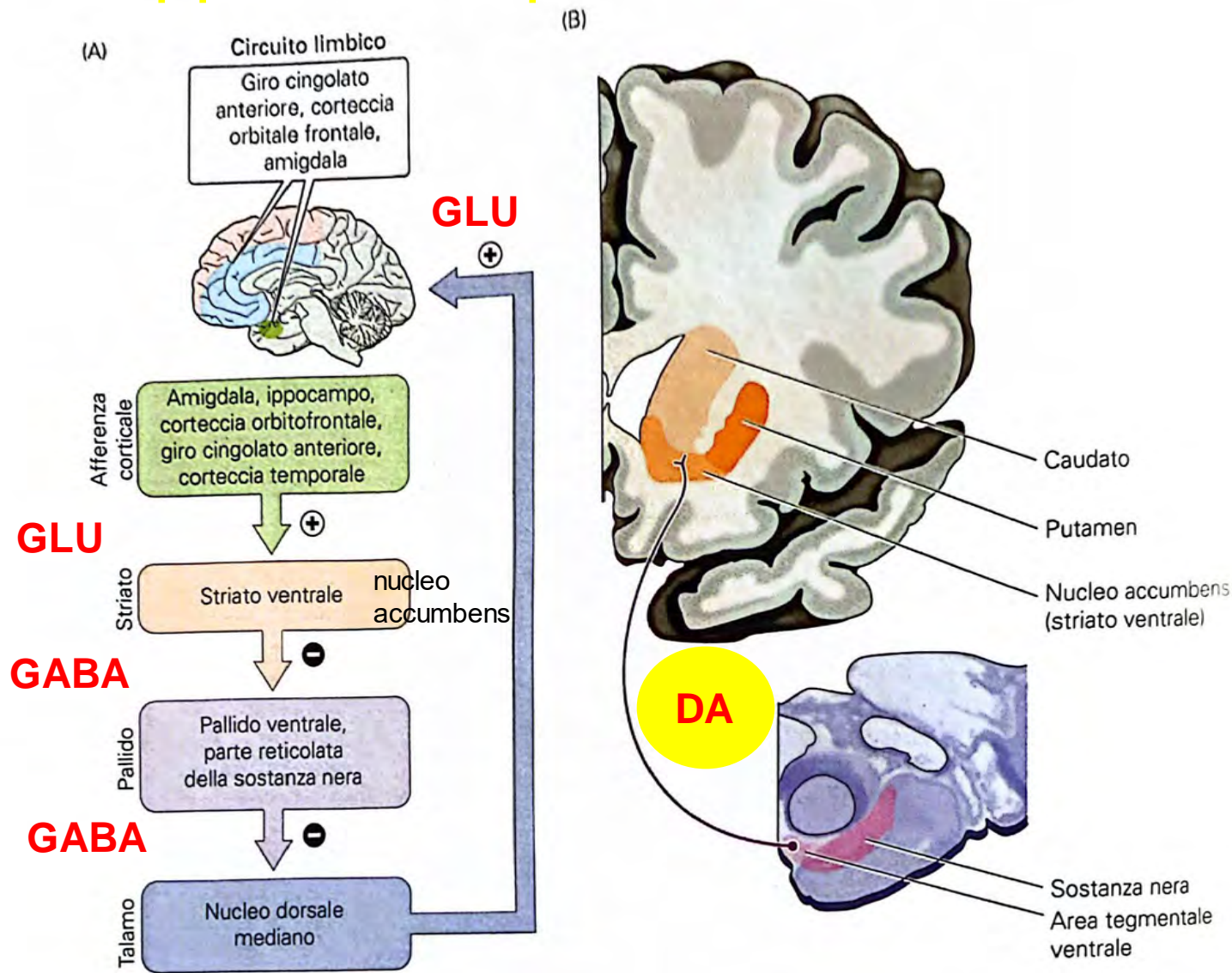


Figura 29.10 Organizzazione anatomica e funzionale del circuito limbico attraverso i gangli della base
(A) Questo circuito comprende afferenze corticali allo striato, proiezioni internucleari dallo striato al pallido, efferenze pallidali al talamo e proiezioni talamiche alla corteccia. (B) Sezione frontale del prosencefalo rostrale. Sono visibili le strutture dei gangli della base rappresentati in (A) e le proiezioni dopaminergiche dall'area tegmentale ventrale del mesencefalo al nucleo accumbens, la componente principale dello striato ventrale.

Sviluppo della dipendenza

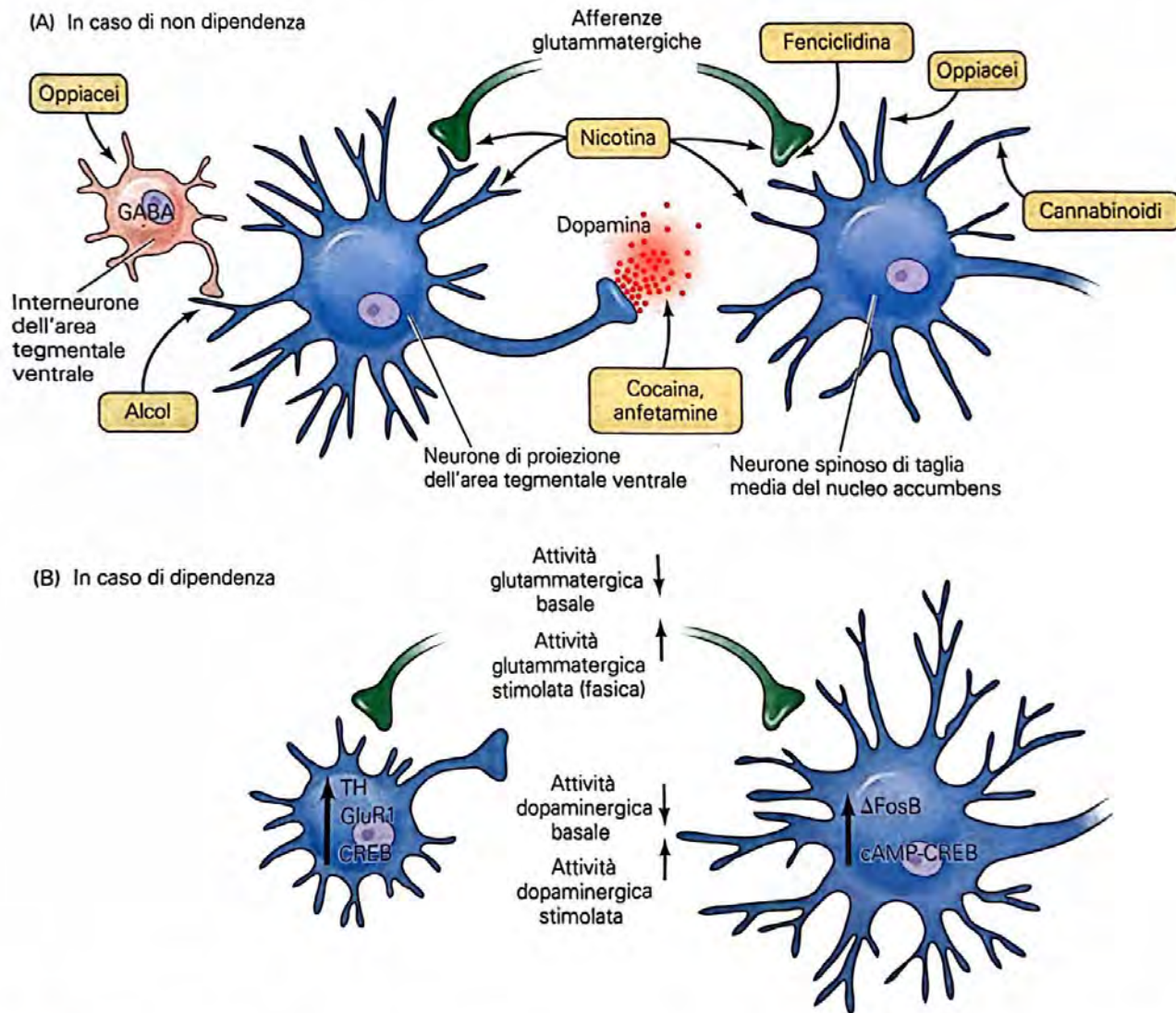
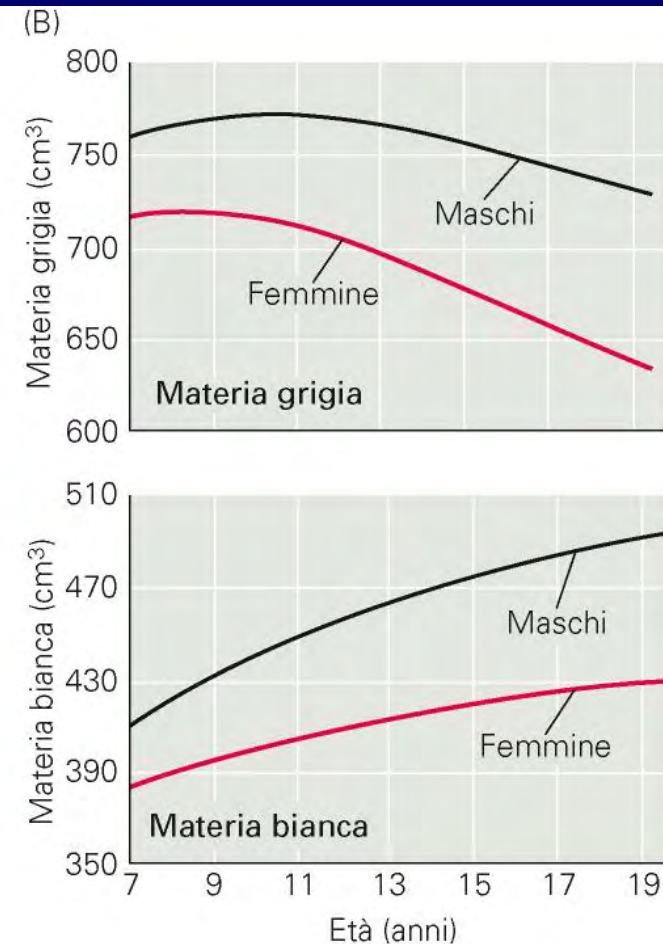
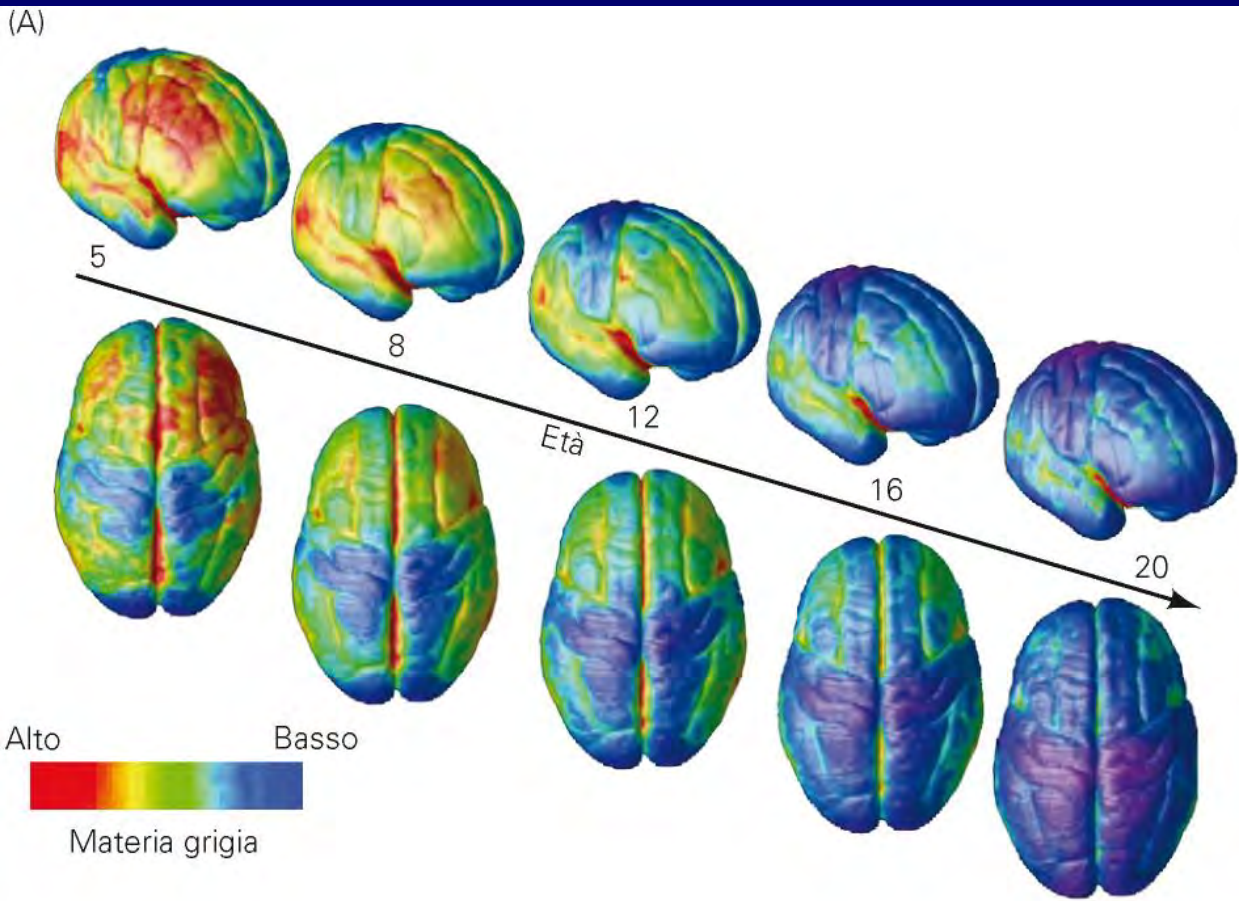


Figura 29.11 Le droghe d'abuso influenzano le proiezioni dopaminergiche dall'area tegmentale ventrale al nucleo accumbens (A) La maggior parte delle sostanze potenziano l'attività della dopamina direttamente, interagendo con le sinapsi dopaminergiche nel nucleo accumbens, o indirettamente, modulando l'attività dei neuroni nell'area tegmentale ventrale (VTA). Altre sostanze potrebbero agire direttamente sui neuroni del nucleo accumbens per aumentarne la sensibilità agli input telencefalici. (B) La tossicodipendenza è associata ad adattamenti cellulari e molecolari nel circuito (per i dettagli, vedi il testo). L'effetto netto della dipendenza è un calo cronico dell'attività basale e un aumento di intensità dell'attività fasica durante il consumo di droghe d'abuso. [Fonte: Nestler, 2005.]

Aumento del numero dei neuroni e delle sinapsi (materia grigia) e delle fibre nervose (materia bianca) e successiva modulazione



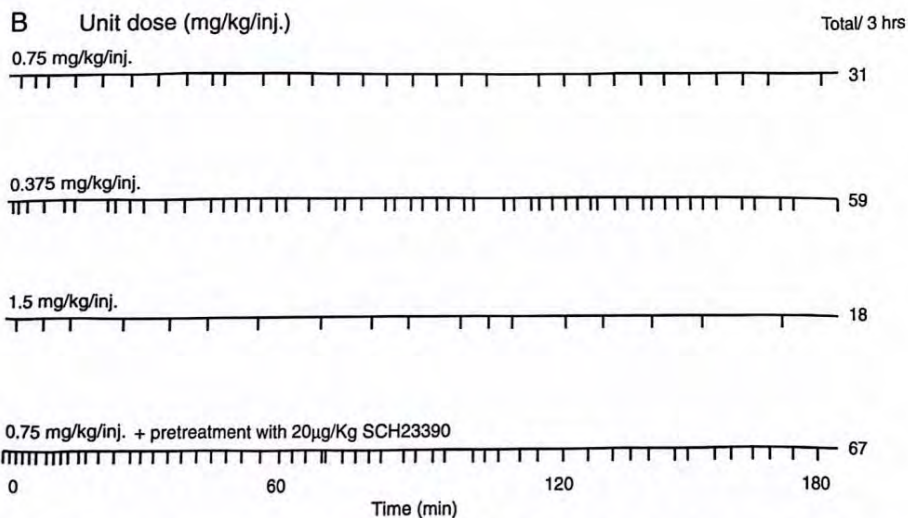
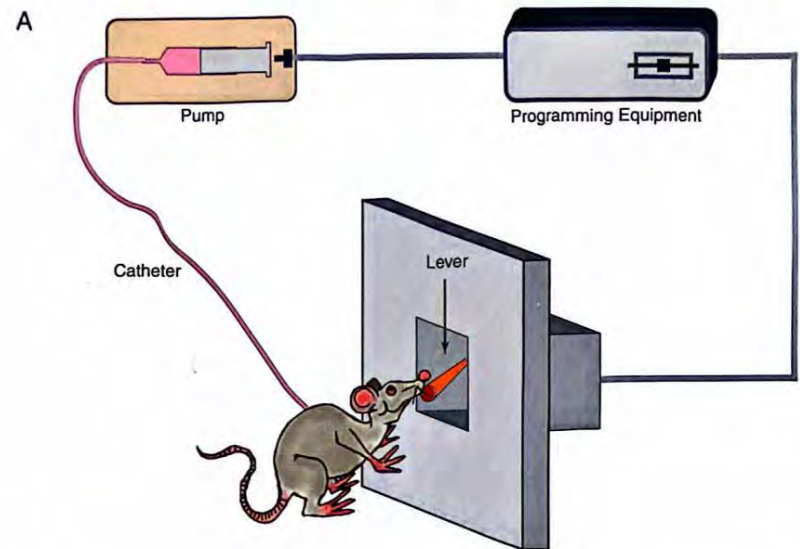


FIGURE 44.1 Intravenous self-administration by rats. (A) Drawing illustrating the setup for intravenous self-administration of cocaine by rats. (B) Event records for different unit doses of cocaine show a dose-response relationship relating dose of cocaine to number of infusions. Rats implanted with intravenous catheters and trained to self-administer cocaine with limited access (3 h per day) show stable and regular drug intake over each daily session. No obvious tolerance or dependence develops. Rats generally are maintained on a fixed ratio (FR) schedule of drug infusion, such as FR-1 or FR-5. In an FR-1 schedule, one lever press is required to deliver an intravenous infusion of cocaine; in an FR-5 schedule, five lever presses are required to deliver an infusion of cocaine, and so on. With an FR schedule, rats appear to regulate the amount of drug self-administered. Lowering the dose from the training level of 0.75 mg/kg per injection increases the number of self-administered infusions; raising the unit dose decreases the number of infusions. Pretreatment with the dopamine antagonist SCH23390 also increases the number of self-administered infusions. Reprinted with permission from Caine *et al.* (1993).

Siti consultati

https://it.wikipedia.org/wiki/Sostanza_psicoattiva

<https://www.slideshare.net/VInSekhar/neurobiology-of-addiction-70415221>

<https://it.wikipedia.org/wiki/Etanolo>

<https://www.dnaexpress.it/salute/oppiacei/>

<https://it.wikipedia.org/wiki/Fentanyl>

<https://it.wikipedia.org/wiki/Anandamide>

<https://en.wikipedia.org/wiki/2-Arachidonoylglycerol>

<https://it.wikipedia.org/wiki/Barbiturici#Storia>

<https://it.wikipedia.org/wiki/Benzodiazepine>

<https://it.wikipedia.org/wiki/LSD>

<https://it.wikipedia.org/wiki/Fenciclidina>

https://it.wikipedia.org/wiki/Ossido_di_diazoto

<https://it.wikipedia.org/wiki/Caffeina>

<https://it.wikipedia.org/wiki/Marijuana>

<https://it.wikipedia.org/wiki/Hashish>

<https://it.wikipedia.org/wiki/LSD>

<https://it.wikipedia.org/wiki/Cocaina>





Physiol Rev 99: 2115–2140, 2019
Published September 11, 2019; doi:10.1152/physrev.00014.2018

THE NEUROSCIENCE OF DRUG REWARD AND ADDICTION

Nora D. Volkow, Michael Michaelides, and Ruben Baler

Ann. N.Y. Acad. Sci. ISSN 0077-8923

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

Special Issue: *Addiction Reviews*

COMMENTARY

The neurobiology of addiction

George R. Uhl,¹ George F. Koob,² and Jennifer Cable³

¹New Mexico VA Healthcare System, Albuquerque, New Mexico. ²NIH/NIAAA, Bethesda, Maryland. ³jennicable@gmail.com

Address for correspondence: George Uhl, New Mexico VA Healthcare System, Albuquerque, NM 87108, George.Uhl@va.gov

Wise and Jordan
Journal of Biomedical Science (2021) 28:83
<https://doi.org/10.1186/s12929-021-00779-7>




Journal of Biomedical Science

REVIEW

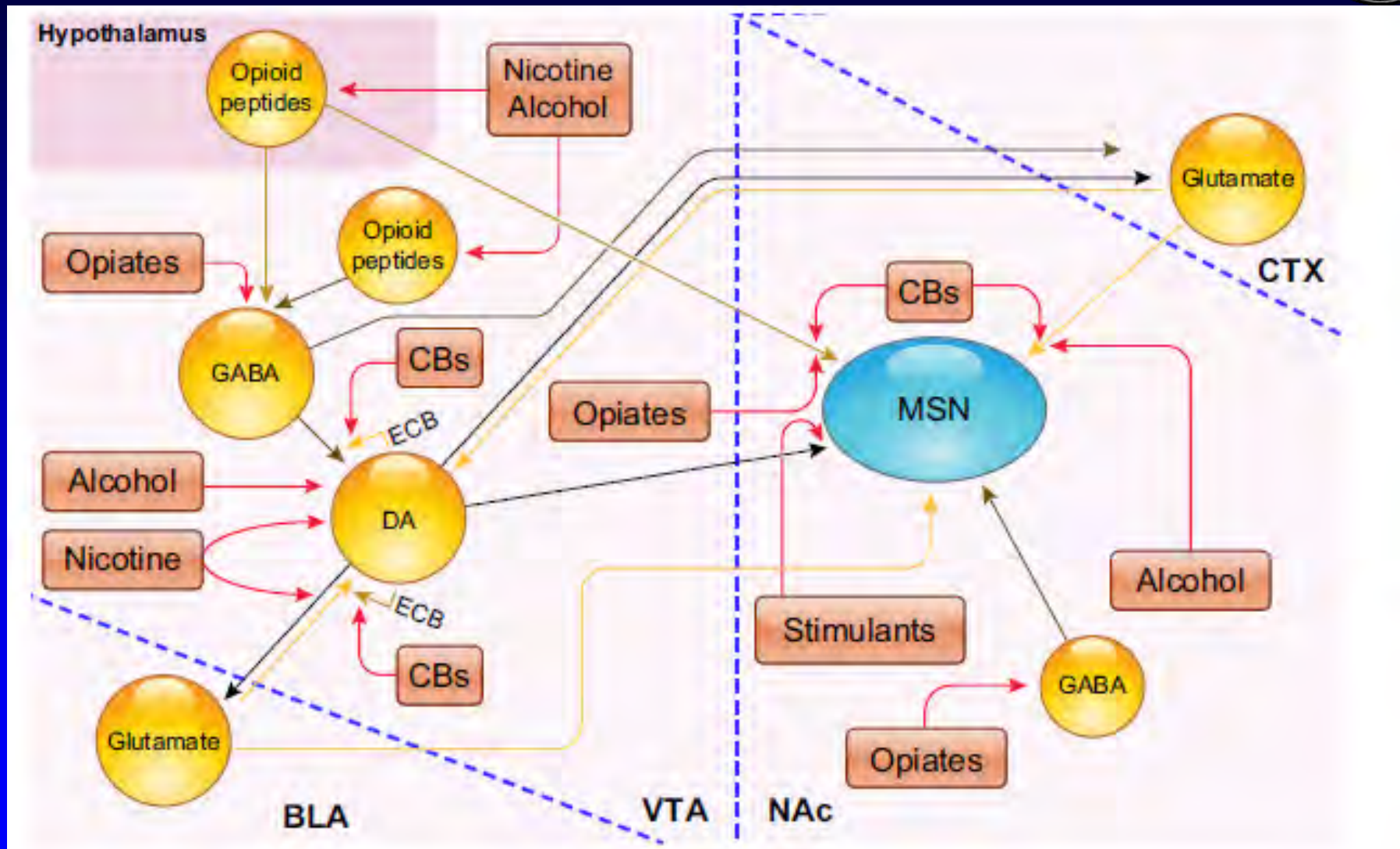
Open Access

Dopamine, behavior, and addiction

Roy A. Wise^{1,2*}  and Chloe J. Jordan³



Rappresentazione schematica dei principali siti di azione delle varie sostanze psicoattive



Rappresentazione schematica dei principali siti di azione delle varie sostanze psicoattive



FIGURE 1. Schematic representation of key target sites for various drugs of abuse across the reward circuitry. Ventral tegmental area (VTA) dopamine (DA)ergic neurons project to forebrain targets such as the basolateral amygdala (BLA), medial prefrontal area of the cortex (CTX) or mPFC, and nucleus accumbens (NAc). These neurons receive excitatory synaptic inputs from the mPFC (but also from lateral hypothalamus and pedunculopontine tegmental nucleus/dorsolateral tegmental nucleus; not shown). GABAergic neurons in the VTA target neighboring DAergic neurons as well as projecting to the mPFC and NAc (other inhibitory inputs to these DAergic neurons are likely to arise from extended amygdala output structures; not shown). GABAergic medium spiny neurons (MSNs) in the NAc, which project to either the globus pallidus externus/ventral pallidum (VP) predominantly via D2R-expressing but also D1R-expressing neurons or to the VTA/SN via D1R-expressing neurons, receive dopaminergic input from the VTA. They also receive excitatory inputs from the mPFC and the basolateral amygdala (BLA) (but also from the hippocampus and thalamus). The activity of MSNs is modulated by both cholinergic and fast-spiking GABAergic interneurons (not shown) (312). Drugs of abuse, despite diverse initial actions, produce some common effects on the VTA and NAc. Stimulants directly increase dopaminergic transmission in the NAc. Opiates increase DA indirectly by inhibiting GABAergic interneurons in the VTA, disinhibiting them and by stimulating mu opioid receptors (MOR) on NAc neurons (244). Nicotine stimulates DA neuron firing by its effects on ionotropic (nicotinic) acetylcholine receptors (314). Alcohol, among other effects, increases the firing of VTA DA neurons projecting to NAc via their disinhibition through the inhibition of GABA neurons (238). Cannabinoids (CBs) disrupt the normal endocannabinoid (ECB) signaling—from DAergic neurons on nearby glutamatergic (via retrograde suppression of excitation) and GABAergic (via retrograde suppression of inhibition) terminals—that is responsible for fine-tuning the activity of mesolimbic dopamine projections (31). [Modified from Nestler (244), with permission from Springer Nature.]

Rappresentazione schematica dei principali siti di azione delle varie sostanze psicoattive



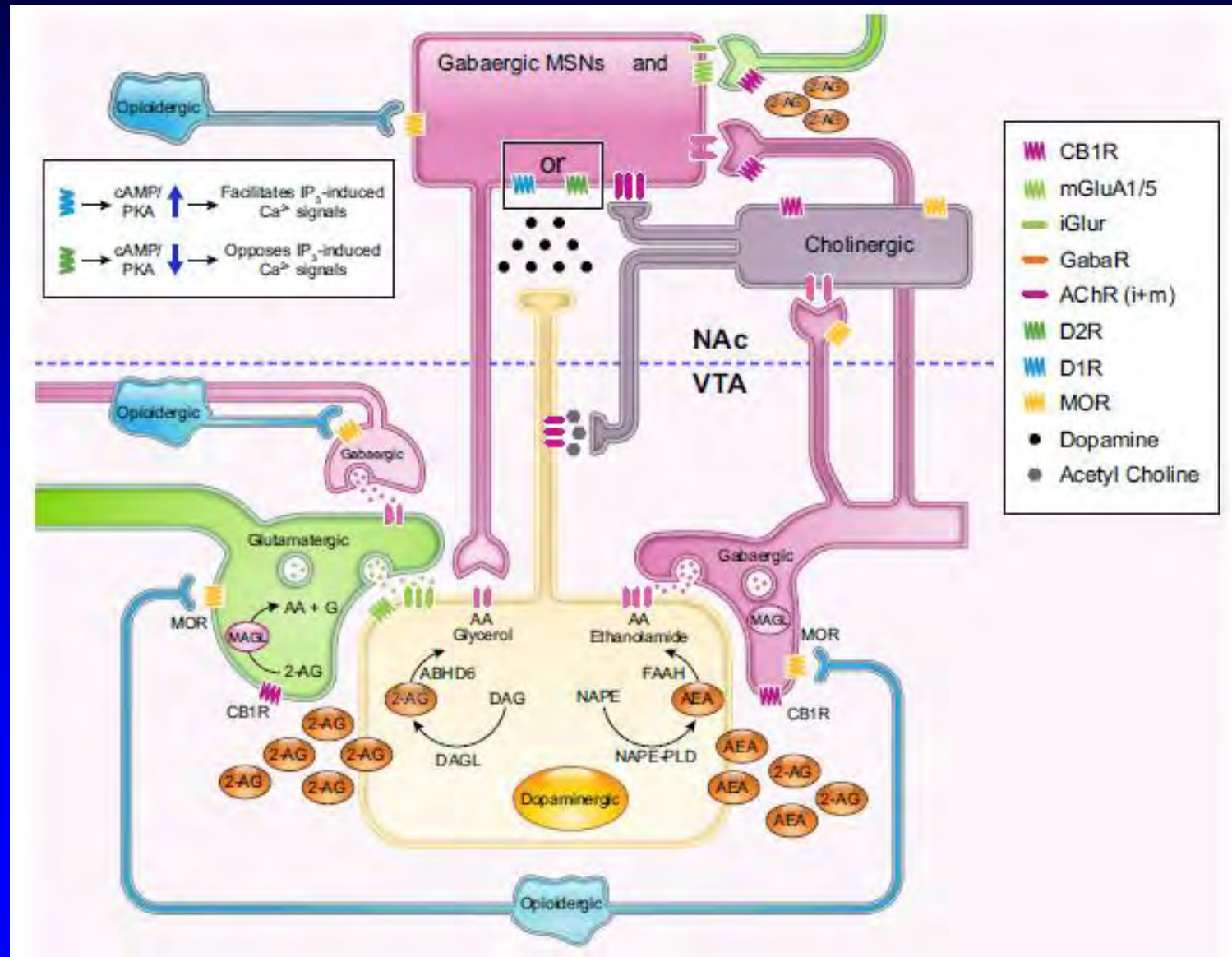
Schematic representation of key target sites for various drugs of abuse across the reward circuitry. Ventral tegmental area (VTA) dopamine (DA)ergic neurons project to forebrain targets such as the basolateral amygdala (BLA), medial prefrontal area of the cortex (CTX) or mPFC, and nucleus accumbens (NAc). These neurons receive excitatory synaptic inputs from the mPFC (but also from lateral hypothalamus and pedunculopontine tegmental nucleus/dorsolateral tegmental nucleus; not shown). GABAergic neurons in the VTA target neighboring DAergic neurons as well as projecting to the mPFC and NAc (other inhibitory inputs to these DAergic neurons are likely to arise from extended amygdala output structures; not shown). GABAergic medium spiny neurons (MSNs) in the NAc, which project to either the globus pallidus externus/ventral pallidum (VP) predominantly via D2R-expressing but also D1R-expressing neurons or to the VTA/SN via D1R-expressing neurons, receive dopaminergic input from the VTA. They also receive excitatory inputs from the mPFC and the basolateral amygdala (BLA) (but also from the hippocampus and thalamus). The activity of MSNs is modulated by both cholinergic and fast-spiking GABAergic interneurons (not shown) (312).

Rappresentazione schematica dei principali siti di azione delle varie sostanze psicoattive



Drugs of abuse, despite diverse initial actions, produce some common effects on the VTA and NAc. Stimulants directly increase dopaminergic transmission in the NAc. Opiates increase DA indirectly by inhibiting GABAergic interneurons in the VTA, disinhibiting them and by stimulating mu opioid receptors (MOR) on NAc neurons (244). Nicotine stimulates DA neuron firing by its effects on ionotropic (nicotinic) acetylcholine receptors (314). Alcohol, among other effects, increases the firing of VTA DA neurons projecting to NAc via their disinhibition through the inhibition of GABA neurons (238). Cannabinoids (CBs) disrupt the normal endocannabinoid (ECB) signaling—from DAergic neurons on nearby glutamatergic (via retrograde suppression of excitation) and GABAergic (via retrograde suppression of inhibition) terminals—that is responsible for fine-tuning the activity of mesolimbic dopamine projections (31). [Modified from Nestler (244), with permission from Springer Nature.]

Rappresentazione schematica dei principali siti di azione delle varie sostanze psicoattive



Rappresentazione schematica dei principali siti di azione delle varie sostanze psicoattive



FIGURE 2. Schematic simplified cartoon showing some of the indirect modulatory effects of midbrain (ventral tegmental area, VTA) opioid and endocannabinoid signals on dopaminergic transmission in nucleus accumbens (NAc). Reward-related stimuli conveyed through glutamatergic afferents (green) promote burst firing of dopamine (DA) neurons (yellow) mainly driven by ionotropic glutamate receptor (iGluR) binding activation at the dopaminergic cell. The level of activation is normally kept in check by GABAergic counterbalancing inputs (pink), but also by direct inhibitory GABAergic input inhibiting presynaptic glutamate release (66). Endogenous [released from opioidergic neurons (light blue), mostly projecting from the hypothalamus] or exogenous (natural or synthetic opioid like molecules) opioids activate endogenous mu opioid receptors (MOR) on GABAergic interneurons. The MOR is coupled to inhibitory G proteins, whose activation (by an endogenous peptide like endorphin or exogenous agonists like morphine and fentanyl) leads to a dissociation between the $G\alpha$ and $G\beta\gamma$ subunits and the activation of intracellular effector pathways. One such pathway leads to the inhibition of GABA release as a result of increased conduction of potassium ions, which hyperpolarizes the cell making it less responsive to depolarizing inputs and inhibiting calcium influx (123). In addition, activation of MOR increases mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling while their phosphorylation activates the arrestin pathway (5), which has the ability to desensitize, activate, and control the trafficking of G protein-coupled receptors (GPCR) (140). A drop in GABAergic tone causes a net disinhibition of the neighboring dopaminergic neuron and the release of excess dopamine (black dots) onto direct and indirect medium spiny neurons [pink medium spiny neuron (MSN)], which reinforces the euphorigenic effects of opioids. Ionotropic GluR-mediated activation of the DA neuron leads to Ca^{2+} influx (via voltage-gated calcium channels), which is either facilitated or hampered in D1R vs D2R expressing MSN populations, respectively (317) (*inset*), leading to their differential roles in plasticity. At the same time, the Ca^{2+} influx, combined with activation of mGluA1/5, triggers the "on demand" production of 2-arachidonoylglycerol (2-AG) from diacylglycerol (DAG) [or anandamide (AEA) from *N*-acyl-phosphatidylethanolamines (NAPE)]. Retrograde 2-AG transmission through CB1 receptor binding on monoacylglycerol lipase (MAGL) containing afferent (GABA and Glu) neurons has the net effect of disinhibiting dopamine neurons and facilitating phasic DA release (63). This is because cannabinoids (e.g., tetrahydrocannabinol, 2-AG) operate as full agonists at GABA terminals [that display a high CB1R to vesicles ratio (188)] but as partial agonists at Glu terminals [where the CB1R-to-vesicles ratio is much lower (295, 296)]. As shown, AEA is assumed to be retrograde in spite of data showing that FAAH is predominately postsynaptic while NAPE PLD is presynaptic. The true nature of AEA neurotransmission remains unclear partly because there are other pathways for AEA synthesis. In the NAc, GABAergic projections, sent by the VTA, also synapse onto cholinergic interneurons (dark gray), thus inhibiting their excitatory input onto DA terminals. Activation of either CB1 or MOR on these GABA neurons can stimulate DA terminals (independently of VTA DA neuron activation) by disinhibiting ACh release while activation of these receptors, which are also expressed on ACh interneurons, could in theory have the opposite effect on DA levels in the accumbens (351). GABAergic and glutamatergic terminals in the NAc also have the capacity to modulate accumbal DA activity onto MSNs directly. Since these neurons also express MOR [but some also CB1R (226, 361)], their activation on GABA inputs could enhance DA release, while their inhibitory effects on glutamatergic inputs could reduce accumbal release of DA.