

DIPENDENZA DA COCAINA: ASPETTI GENETICI E DELLA VULNERABILITÀ

Gilberto Gerra*, Amir Zaimovic**

**International Narcotics Control Board ONU – Osservatorio Nazionale Tossicodipendenze,
Dipartimento Nazionale Politiche Antidroga – Roma;*

*** Centro Studi Farmacotossicodipendenze e Disturbi del Comportamento – Servizio
Tossicodipendenze Azienda ULS Parma- A*

INTRODUZIONE

Come accade per tutte le altre patologie del comportamento e della psiche, ad essere affetti dai disturbi da uso di sostanze sono individui con una specifica vulnerabilità nei quali una serie di fattori concomitanti, e disposti in concatenazioni eziopatogenetiche nella storia clinica, hanno contribuito all'instaurarsi dell'uso problematico, dell'abuso e della dipendenza.

Affrontando il complesso argomento della relazione tra genetica e disturbi addittivi, occorre precisare che i disturbi da uso di sostanze non si possono certo spiegare puramente sulla base della genetica. Una stretta interazione tra varianti geniche a rischio, problematiche ambientali e alterazioni neurobiologiche indotte dall'esposizione alle sostanze concorrono alla suscettibilità per la malattia (Merikangas et al., 2000; Vanyukov and Tarter, 2000).

Allo stesso modo, appare sempre più chiaro che la componente genetica della vulnerabilità, proprio in relazione alla complessità della malattia addittiva, non può attribuirsi ad un singolo gene, ma verosimilmente ad una molteplicità di alterazioni geneticamente trasmesse che agiscono sinergicamente (Uhl et al., 2002).

È necessario ammettere, inoltre, che lo studio del rischio geneticamente trasmesso in relazione alla dipendenza da una singola sostanza risulta alquanto difficile, se si considera la propensione di gran parte dei soggetti affetti dai disturbi addittivi a sviluppare dipendenza da più di una sostanza (Uhl et al., 2001).

I caratteri ereditari (cioè trasmessi geneticamente) possono influire sulla funzione delle principali monoamine cerebrali, sul GABA e sui peptici oppioidi, e di conseguenza sul temperamento e sui tratti della personalità espressi sin dai primi anni di vita (Auerbach et al., 1999): queste caratteristiche personali possono a loro volta contribuire a determinare i rapporti interpersonali, in particolare quelli così essenziali con i genitori in età precoce (Maccoby, 2000), il tono dell'umore, la propensione al comportamento impulsivo/aggressivo o piuttosto la tendenza all'autocontrollo e alla progettualità (Twitchell et al., 2001; Cadoret et al., 2003; Gerra et al., 2005a), la stabilità e la sicurezza dell'identità o una tendenza ai disturbi d'ansia (Zai et al., 2005).

Per queste ragioni, la suscettibilità individuale geneticamente determinata può favorire, da un lato, il rischio di esporsi precocemente alle sostanze psicotrope d'abuso, mediante una mo-

dulazione dei tratti del temperamento (Gerra et al., 2005b). Dall'altro, dopo il primo contatto con l'alcool e con le droghe, il genotipo può incrementare le probabilità di rimanere impigliati nella dipendenza, per ragioni studiate dalla farmacogenetica (Mattay et al., 2003). Dunque le varianti geniche individuali influiscono sia sulla possibilità di assumere le sostanze d'abuso per la prima volta, sia sulle risposte psichiche e comportamentali all'assunzione dei farmaci psicotropi, inducendo reazioni vantaggiose o avverse che rispettivamente facilitano la dipendenza o proteggono dal rischio della stessa.

Come si è detto, lo stato di vulnerabilità risente in modo cruciale delle possibili interazioni gene-ambiente, con una relazione biunivoca capace di produrre risultati misurabili dal punto di vista neuro-biologico. Evidenze nell'animale da esperimento mostrano, ad esempio, come la separazione dalla madre in età precoce sia un fattore di rischio per lo sviluppo sociale e comportamentale, capace di alterare la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), ma tale danno, prodotto da una condizione ambientale e relazionale, si manifesti con maggior intensità in soggetti caratterizzati da uno specifico allele (Barr et al., 2004). Analogamente, il genotipo del bambino, e quindi il suo temperamento, interferirebbe significativamente sullo stile educativo adottato inconsapevolmente dai genitori (O'Connor et al., 1998).

I fattori ambientali e sociali, in particolare le esperienze avverse durante la gravidanza, l'infanzia e l'adolescenza, sarebbero capaci di imprimere tracce neurobiologiche stabili di per sé, persistenti nella vita adulta (Roy, 2002, Morley-Fletcher et al., 2004), e significative anch'esse, come i fattori geneticamente trasmessi, nel contribuire a modulare la reattività comportamentale e i tratti del temperamento (Wadhwa et al., 2001).

In analogia a quanto si è accennato per le sostanze psicotrope in generale, se si vuol considerare l'insieme di fattori che possono determinare una maggior suscettibilità a sviluppare la dipendenza dalla cocaina, occorre tener presente elementi genetici e ambientali assieme, e definire possibili tipologie di cocainomani, sia in relazione alle caratteristiche della personalità, sia per ciò che concerne le aspettative individuali nei confronti della sostanza.

EPIDEMIOLOGIA GENETICA E VULNERABILITÀ PER LA DIPENDENZA DA COCAINA

Il ruolo della genetica e più in generale di una vulnerabilità familiare per i disturbi addittivi può essere studiato dall'epidemiologia genetica, che misura la prevalenza del disturbo nei cluster familiari, negli adottivi e nei gemelli. Gli studi sulle famiglie, che verificano la prevalenza del disturbo addittivo tra i parenti di primo grado di soggetti affetti, hanno indicato che in una popolazione di parenti di tossicodipendenti il rischio di dipendenza da sostanze in generale è di 8 volte più elevato di quello che si può rilevare tra i soggetti controllo che non hanno congiunti affetti da disturbi addittivi (Merikangas et al., 1998).

Se si considerano negli studi sulle famiglie specifici sottogruppi di cocainomani, quando alla dipendenza dalla cocaina si associa quella da eroina il pattern ereditario sarebbe più evidente, con il 38% dei parenti affetti da problemi droga-correlati, rispetto a percentuali molto più esigue tra i parenti di quei cocainomani che associano la dipendenza da alcool all'assunzione di psicostimolanti (Compton et al., 2002).

È evidente che questi studi sulle famiglie non consentono di dirimere tra fattori di vulnerabilità genetica e ambientale, essendo i parenti di primo grado esposti alle stesse condizioni socio-relazionali, a interferenze culturali ed esperienze avverse spesso sovrapponibili.

Gli studi gemellari hanno meglio evidenziato il ruolo dell'ereditarietà e dei fattori genetici riguardo all'instaurarsi dei disturbi da uso di cocaina, verificando il comportamento di soggetti

che condividono l'intero patrimonio genico (monozigoti) rispetto a coloro che ne hanno in comune solo una parte (dizigoti). Negli studi di Kendler, ad esempio, la quota di concordanza per la dipendenza da cocaina tra gemelli monozigoti era dello 0.41, mentre quella nei gemelli dizigoti era soltanto dello 0.13. Questi risultati suggeriscono che il 79% della variabilità per la suscettibilità alla dipendenza da cocaina sia attribuibile ai fattori genetici, e solo il 21% a quelli ambientali (Kendler et al., 2000).

Occorre ammettere a questo proposito che, secondo gli studi gemellari dello stesso gruppo, tesi a verificare se la componente genetica della vulnerabilità sia specifica per sostanza, sia i fattori ereditari che quelli ambientali appaiono aspecifici, e cioè capaci di condizionare la propensione all'addiction in generale e non per la cocaina in sé (Kendler et al., 2000).

DETERMINANTI GENETICI DELLA DIPENDENZA DA COCAINA

Gli studi di "linkage", oggi possibili studiando l'intero genoma, consentono di verificare se uno specifico fenotipo e un determinato marker genetico (locus) siano ereditati insieme all'interno di una famiglia, in modo non indipendente: la spiegazione più ovvia di questa ereditarietà associata è che essi siano fisicamente vicini, cioè "linked" sullo stesso gene. Tali studi, piuttosto che riferirsi al meccanismo biologico ed etiopatogenetico sotteso al disturbo, studiano in modo estensivo e randomizzato il patrimonio genico, identificando il linkage nella trasmissione. Appare ovvio come questo approccio, che offre una prova sicura della ereditarietà di un carattere studiato, richieda l'accesso a dati multigenerazionali e possa risentire di variazioni nella penetranza di un carattere, in particolare per un disturbo complesso come la dipendenza da sostanze.

Il fatto che il rischio dell'instaurarsi della dipendenza da cocaina sia significativamente influenzato dalla genetica è oggi sufficientemente provato grazie a uno studio di linkage realizzato da Gelernter e collaboratori (Gelernter et al., 2005). In questo studio è stato determinato, in gruppi familiari di due diverse origini etniche, caucasici-americani ed afro-americani, se il fenotipo "cocaina-dipendenza" o tratti correlati, come "paranoia indotta da cocaina" si trovino associati o meno a 409 marcatori genetici polimorfici che coprono l'intero genoma. L'analisi statistica dei risultati ottenuti ha permesso di mappare geni che rappresentano suggestivi o significativi fattori di rischio per la dipendenza dalla cocaina o per tratti di personalità ad essa associati nella intera popolazione (cromosoma 10: dipendenza dalla dipendenza; cromosoma 9: paranoia) o nelle singole sotto-popolazioni (cromosoma 3: caucasici-americani). Questi risultati rappresentano la base per la identificazione di specifici geni che contribuiscono al rischio per i fenotipi in esame.

GENETICA E METABOLISMO DELLA COCAINA

Le varianti geniche possono influenzare la dipendenza dalla cocaina a partire dalla capacità di metabolizzare la sostanza. La farmacocinetica della cocaina risente dei livelli degli enzimi coinvolti nel suo metabolismo: un'eccessiva concentrazione della sostanza, connessa a una disfunzione ereditaria nel metabolismo della stessa, può assumere un ruolo protettivo, inducendo esperienze avverse, effetti eccessivi e indesiderati.

In particolare, le esterasi dei microsomi epatici, le colinesterasi plasmatiche e il citocromo P450 3A, i cui livelli sono determinati geneticamente, potrebbero influire sul rischio di sviluppare la dipendenza dalla cocaina, modulandone la concentrazione circolante (Warner et al.,

2000; Ladona et al., 2000), anche se ad oggi non sono state evidenziate associazioni con i polimorfismi dei geni deputati al controllo enzimatico. In questo ambito, i polimorfismi del gene che modulano la trascrizione della glutatione-S-transferasi (GST), implicata nel metabolismo della cocaina e dei suoi cataboliti, influirebbero sulla possibilità di assunzione protratta e quindi sul rischio di dipendenza dalla sostanza (Guindalini et al., 2005). In particolare, l'allele ad alta attività Ile105 GST-Pi sarebbe coinvolto nell'eziologia della dipendenza dalla cocaina, rendendo più intensivo il metabolismo della stessa e meno problematici gli effetti indesiderati.

GENETICA E SISTEMA DOPAMINERGICO

Considerando il meccanismo d'azione della cocaina, che si basa principalmente sull'attivazione del sistema della gratificazione e delle aree deputate alla memoria emozionale mediante una specifica azione sulla dopamina, è facile attendersi che alterazioni della funzione dopaminergica geneticamente trasmesse possano assumere un ruolo cruciale nella suscettibilità all'uso continuativo e alla dipendenza (Saxon et al., 2005). Individui che per ragioni genetiche sarebbero meno capaci di fruire delle gratificazioni del quotidiano, affetti da una sorta di sindrome da "deficit della percezione del piacere" (Blum et al., 1991; Comings et al., 1991), verosimilmente in relazione ad alterazioni del sistema dopaminergico pre-esistenti all'esposizione alle sostanze, sarebbero particolarmente attratti dagli psicostimolanti e maggiormente vulnerabili per l'instaurarsi della dipendenza.

Proprio in riferimento ai correlati biologici delle condizioni psichiche e comportamentali a rischio che sembrano coinvolgere le alterazioni recettoriali post-sinaptiche del sistema dopaminergico, i polimorfismi dei recettori D2 della dopamina sono stati chiamati in causa per la vulnerabilità alla dipendenza da cocaina (Persico et al., 1996). L'associazione tra dipendenza dalla cocaina e varianti geniche che influiscono sulla funzione dei recettori dopaminergici D2 e D3 è stata evidenziata da Comings e collaboratori (1999) e confermata, per quanto riguarda l'allele A1 sul recettore D2, da studi più recenti (Noble et al., 2003). Peraltro, la disomogeneità dei campioni studiati, le differenze etniche e le interferenze di possibili fattori di confondimento connessi con la variabilità individuale portano in questo ambito a risultati molto discordanti. A questo proposito, risultati negativi mettono in dubbio che l'azione della dopamina a livello post-sinaptico possa contribuire alla vulnerabilità per la dipendenza dalla cocaina: secondo queste evidenze, l'allele A1 sul DRD2 non sarebbe associato con i disturbi da uso di cocaina (Gelenter et al., 1999) e in un campione della popolazione brasiliana i polimorfismi per i D2 e i D3 non rappresenterebbero un rischio, né per la dipendenza dalla cocaina, né per la severità della stessa (Messas et al., 2005).

Al contrario, secondo recenti studi con tecniche di "brain imaging" in un modello animale, la predisposizione a sviluppare la dipendenza da cocaina sarebbe correlata proprio alla concentrazione dei recettori D2 (Nader and Czoty, 2005). Da un lato, una elevata concentrazione dei D2, geneticamente determinata, avrebbe un ruolo protettivo rispetto alla suscettibilità per l'addiction alla cocaina. Dall'altro, l'esposizione alla cocaina stessa indurrebbe una riduzione della concentrazione dei recettori dopaminergici, forse spiegando in parte il meccanismo che induce alla reiterazione dell'assunzione e alla dipendenza.

Sempre in relazione alla funzione dopaminergica, specifici alleli del gene che codifica per la dopamina-beta-idrossilasi, enzima implicato nel metabolismo della dopamina, si presentano in associazione con ridotti livelli dell'enzima a livello plasmatico e con la propensione alla paranoia in risposta all'assunzione di cocaina (Cubells et al., 2000), suggerendo che risposte dopa-

minergiche eccessive all'assunzione della cocaina possano indurre effetti avversi e indesiderati, forse protettivi rispetto al rischio di uso continuativo e di dipendenza.

Se appare difficile sostenere che i polimorfismi per i recettori della dopamina abbiano un ruolo specifico nella vulnerabilità per la dipendenza da psicostimolanti, certamente esistono evidenze indirette del fatto che, nella popolazione generale, i tratti del temperamento come la tendenza alla ricerca del nuovo e delle emozioni forti, particolarmente a rischio per la sperimentazione di amfetamine e cocaina, siano correlati ad alterazioni del tono dopaminergico (Gerra et al., 2000; Siever 1994).

Considerando ancora più specificamente l'azione neuro-farmacologica della cocaina, che è quella di bloccare il transporter della dopamina (DAT), riducendo il reuptake della dopamina stessa a livello pre-sinaptico, risulta del tutto plausibile che proprio le varianti geniche implicate nel determinare la concentrazione delle strutture deputate al reuptake siano coinvolte nella vulnerabilità per la dipendenza da cocaina. In accordo con questa ipotesi, l'associazione di un polimorfismo del transporter della dopamina con la dipendenza da cocaina è stata evidenziata in un campione della popolazione brasiliana (Guindalini et al., 2006). Le varianti geniche del DAT potrebbero svolgere un ruolo specifico nel sostenere i meccanismi di automedicazione con la cocaina. L'allele 9 del DAT, che si tradurrebbe in un'elevata concentrazione delle molecole di trasporto, sarebbe associato infatti ai comportamenti esternalizzanti nel bambino e nell'adolescente, al disturbo della condotta e al deficit di attenzione con iperattività (Cadoret et al., 2003), tutte condizioni psichiche ad elevato rischio per l'assunzione di psicostimolanti. Una eccessiva attività del DAT condurrebbe a una sostanziale riduzione della dopamina intra-sinaptica, che andrebbe incontro al reuptake in modo così rapido da compromettere la possibilità di legame con i recettori post-sinaptici (Volkow and Fowler, 2000): in questi individui geneticamente vulnerabili il blocco del reuptake indotto dalla cocaina rivestirebbe un ruolo di apparente auto-cura con iniziali vantaggi comportamentali che consolidano lo stato di dipendenza.

GENETICA E SISTEMA SEROTONINERGICO

Diversi studi hanno investigato anche le relazioni tra varianti geniche che possono modulare il tono del sistema serotoninergico e la vulnerabilità per la dipendenza dalla cocaina. L'azione della sostanza infatti è mediata anche dalla serotonina che concorre con il sistema dopaminergico nel produrre gli effetti gratificanti (McMahon et al., 2001, Parson et al., 1996).

La ricerca in campo neuroendocrino sembra aver individuato una disfunzione del sistema serotoninergico soltanto in un sottogruppo di cocainomani caratterizzati dalla tendenza al comportamento antisociale e dalla familiarità per i disturbi da uso di sostanze (alcolismo e tossicodipendenza paterni) (Buyden-Branchey et al, 1999), lasciando immaginare l'esistenza di una componente ereditaria capace di interferire con i livelli di serotonina almeno in una tipologia di cocainomani. Al contrario, i polimorfismi del gene che codifica per i recettori della serotonina 5HT1b non mostrerebbero alcuna associazione con la dipendenza da cocaina (Cigler et al., 2001) e analogamente la frequenza delle varianti geniche che controllano l'attività del promoter del transporter della serotonina (5-HTT) non presenterebbe differenze significative tra cocainomani e controlli (Patkar et al., 2004). Come vedremo in seguito, il coinvolgimento di fattori genetici capaci di influire sul transporter della serotonina nella vulnerabilità per la dipendenza dalla cocaina potrebbe essere mediato da fattori ambientali e da esperienze avverse nella storia clinica individuale, con una possibile difficoltà alla misurazione degli aspetti puramente neurobiologici ed ereditari.

GENETICA E SISTEMA OPIOIDE

L'ipotesi che il sistema oppioide sia coinvolto nell'indurre la propensione alla dipendenza dalla cocaina è stata anch'essa considerata. I polimorfismi dei recettori oppioidi μ sembrano non prendere parte ai meccanismi sottesi alla vulnerabilità (Luo et al., 2003), mentre evidenze significative ricondurrebbero la dipendenza dalla cocaina alla funzione del sistema oppioide κ . Come è noto, i recettori oppioidi κ , e il loro ligando endogeno dinorfina, sarebbero deputati alla modulazione inibitoria della secrezione di dopamina, contro-bilanciando l'azione euforizzante e gratificante del sistema oppioide μ (Chefer et al., 2005; Yuferov et al. 2004). Diviene comprensibile, a questo proposito, come una aumentata trascrizione del gene per la prodinorfina possa svolgere un ruolo protettivo rispetto al rischio di sviluppare dipendenza dalla cocaina. Una iperattività del sistema oppioide κ , capace di ridurre l'attività dopaminergica nell'accumbens, potrebbe essere responsabile di una alterata percezione degli effetti attesi della cocaina (Chen et al., 2002).

GENETICA E SISTEMA CANNABINOIDE

Anche i recettori per i cannabinoidi (CB1), e i polimorfismi del gene che possono modularne la funzione, sono stati studiati in relazione al rischio della dipendenza dalla cocaina, ma con risultati del tutto contrastanti: uno studio mostra l'associazione tra polimorfismi del CB1 e vulnerabilità per la cocaina ((Comings et al., 1997), mentre una ricerca successiva non sembra confermare le precedenti evidenze (Covault et al., 2001).

GENETICA E SISTEMA NMDA

Da ultimo, occorre ricordare che l'attivazione del sistema dopaminergico in risposta agli psicostimolanti sarebbe mediata anche dai recettori NMDA per il glutammato posti sulle stesse cellule dei recettori D2. Risultati ottenuti nell'animale da esperimento mostrano una ridotta preferenza per la cocaina in soggetti con mutazioni che interferiscono sulla funzione NMDA (Heuener and Palmiter, 2005) e suggeriscono un possibile ruolo di queste varianti geniche nel determinare il rischio per l'addiction alla cocaina.

INTERAZIONI GENE-AMBIENTE PER LA VULNERABILITÀ PER LA DIPENDENZA DALLA COCAINA

Secondo evidenze ottenute nell'animale da esperimento, la separazione dalla madre attuata per poche ore al giorno durante i primi 14 giorni di vita sarebbe capace di sensibilizzare alla cocaina l'animale divenuto adulto. Se da un lato le risposte psicomotorie alla cocaina appaiono incentivate nei ratti che hanno subito questa parziale deprivazione delle cure parentali, dall'altro, in associazione alle differenze indotte in ambito comportamentale, la separazione dalla madre induce un incremento misurabile del release di dopamina nell'accumbens in risposta alla somministrazione della cocaina stessa (Brake et al., 2004). Questi risultati, per quanto non estrapolabili all'uomo in modo semplicistico, suggeriscono che la relazione di attaccamento genitore-bambino possa assumere un ruolo specifico nel modulare le risposte agli psicostimolanti nell'adulto, determinando concrete alterazioni nella funzione delle principali monoamine cere-

brali, in aggiunta o in alternativa alle alterazioni geneticamente trasmesse. È sempre più evidente dunque che siano le interazioni gene-ambiente a definire i livelli di vulnerabilità per il comportamento addittivo in generale, e verosimilmente anche per la suscettibilità per la dipendenza da cocaina.

Nei primati non umani, le esperienze di separazione dalla madre in età precoce comportano una iper-attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA axis) che può accompagnare le alterazioni comportamentali e socio-relazionali, ma che si verifica in modo più consistente nei soggetti con l'allele short (S) del gene che codifica per il transporter della serotonina (Barr et al., 2004). Sarebbero dunque le alterazioni geneticamente trasmesse del sistema serotonergico a mettere a rischio o a proteggere rispetto all'eventuale disregolazione dell'asse HPA, originata da un'esperienza avversa nell'ambito delle relazioni parentali, e coinvolta nella patogenesi dei disturbi affettivi e dell'umore (Rao et al., 1999). Peraltro una iperattivazione di base dell'asse HPA e un'incapacità a rispondere agli stimoli stressanti sono più volte stati documentati in consumatori di psicostimolanti (Gerra et al., 2003) e in eroinomani drug-free (Gerra et al., 2004). Se si considera il meccanismo d'azione della cocaina, capace di stimolare selettivamente la secrezione di ACTH e cortisolo sull'asse HPA (Sarnyai et al., 1996; 2001), appare plausibile che proprio la disregolazione di tale funzione neuroendocrina, indotta da difficoltà ambientali e relazionali in soggetti geneticamente a rischio, possa spiegare i tentativi di automedicazione con la cocaina.

A questo proposito, non sembra essere casuale il fatto che, tra i pazienti in metadone, coloro che continuano a utilizzare la cocaina, forse nel tentativo inconsapevole di medicare una condizione depressiva, presentino al test al metopirone una eccessiva risposta di ACTH e manifestino una iperattività dell'asse HPA (Schluger et al., 2001).

In ogni caso, le monoamine cerebrali più coinvolte dall'azione della cocaina, quali la dopamina e la serotonina, sarebbero stabilmente modificate nell'adulto in relazione alle esperienze avverse sofferte durante l'infanzia. In un gruppo di cocainomani, i livelli dei cataboliti liquorali della serotonina e della dopamina, l'acido 5-idrossi-indol-acetico e omovanillico (5-HIA e HVA) sarebbero inversamente correlate ai punteggi di negligenza emozionale e di abuso valutati retrospettivamente (Roy et al., 2002). Come si può intuire, queste alterazioni indotte da problematiche socio-ambientali sul cervello possono contribuire in modo sinergico, insieme con i fattori genetici, al rischio per la addiction alla cocaina.

Considerando i dati ottenuti in un nostro recente studio, si può osservare un'associazione significativa del genotipo SS, che codifica per il transporter della serotonina, con la propensione all'uso e la dipendenza dalla cocaina. La frequenza del genotipo che influisce sulla funzione del transporter della serotonina appare più che doppia tra i consumatori di cocaina a confronto con i soggetti controllo che non si sono mai esposti all'assunzione di sostanze illegali o all'abuso di alcool (Gerra et al., in press). In questi stessi pazienti cocainomani, una maggior aggressività e una ridotta percezione delle cure parentali è stata rilevata in generale, con una accentuazione particolare nel sottogruppo di soggetti caratterizzati dal genotipo SS, verosimilmente affetti da problematiche della trasmissione serotonergica.

Quel che sembra estremamente interessante in questo nostro studio è la relazione tra elementi socio-relazionali e rischio di sviluppare la dipendenza dalla cocaina, in una significativa interazione con gli elementi genetici. Infatti, per l'incremento di ogni punto della scala psicometrica che manifesta la percezione delle cure genitoriali (Parental Bonding Instrument – PBI) il rischio di sviluppare la dipendenza dalla cocaina si riduce di circa il 10%, indicando l'importanza dell'attaccamento come fattore protettivo, e per i livelli più consistenti di percezione di una buona relazione con i genitori l'associazione tra genotipo SS e rischio per la dipendenza

perde la sua significatività. Una condizione di attaccamento sicura e un forte senso di appartenenza alla famiglia sembrano vanificare del tutto il rischio di dipendenza dalla cocaina costituito da una variante genica e ottenere un risultato protettivo, a dispetto di condizioni neurobiologiche problematiche.

VULNERABILITÀ NEURO-BIOLOGICA PER DIPENDENZA DALLA COCAINA E CONSEGUENZE PRATICHE

In conclusione, la consapevolezza riguardo alle possibili varianti psico-biologiche che possono contribuire alla vulnerabilità per la dipendenza dalla cocaina suggerisce la necessità di politiche di prevenzione selettive e mirate: occorre formare genitori e insegnanti a saper interagire con le condizioni temperamentali problematiche, investire specifiche risorse sugli individui caratterizzati da tratti della personalità a rischio, raggiungere i nuclei familiari che presentano disfunzioni socio-relazionali, implementare programmi formativi ed educativi appropriati e personalizzati. Sempre crescenti evidenze sulla plasticità neuronale indicano che gli interventi di prevenzione selettiva, indirizzati intensivamente su soggetti e gruppi problematici, possono giungere a modulare l'assetto dei neurotrasmettitori cerebrali e indirizzare in senso positivo le pulsioni del comportamento, riducendo sia il rischio dell'esposizione alle sostanze, e agli psicotrofici in particolare, sia le probabilità dell'instaurarsi dell'assunzione continua e della dipendenza.

Allo stesso modo, nell'ambito di una generica addiction alla cocaina dai caratteri apparentemente omogenei, la specificità delle relazioni che gli individui instaurano con la sostanza indica quanto gli interventi terapeutici debbano essere "tagliati su misura" e non riconducibili a protocolli standard. Le aspettative nei confronti del farmaco d'abuso, sostenute dalla varietà delle alterazioni neuro-chimiche di cui si è detto, sono estremamente differenziate e riflettono di volta in volta tentativi di auto-cura, attitudini individuali alla ricerca del rischio e forme di compensazione psicosociale.

Gli individui che chiedono alla cocaina un effetto psico-stimolante e un sollievo dalla depressione, modulando con la sostanza l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, non possono essere trattati come coloro che utilizzano la cocaina per calmarsi, concentrarsi e imbrigliare i propri impulsi, in relazione a una eccessiva concentrazione del transporter della dopamina. Chi ottiene con la cocaina esperienze di gratificazione, non fruibili mediante le esperienze ordinarie nell'ambito di una condizione anedonica, forse connessa a un impairment recettoriale D2, richiede un percorso terapeutico diverso da chi, affetto da un disturbo di personalità narcisistico-istriónico utilizza la sostanza per dare corpo ai suoi sogni di "grandiosità".

Sia sul piano farmacologico che su quello delle terapie psicosociali, le conoscenze inerenti la vulnerabilità psicobiologica e gli elementi eziopatogenetici della dipendenza dalla cocaina indirizzano a programmi di cura mirati e differenziati, così come richiesto dalle buone pratiche e da un approccio clinico specialistico.

BIBLIOGRAFIA

1. Barr CS, Newman TK, Lindell S, Shannon C, Champoux M, Lesch KP, Suomi SJ, Goldman D, Higley JD. Interaction between serotonin transporter gene variation and rearing condi-

- tion in alcohol preference and consumption in female primates. *Arch Gen Psychiatry*. 2004a Nov;61(11):1146-52.
2. Barr CS, Newman TK, Shannon C, Parker C, Dvoskin RL, Becker ML, Schwandt M, Champoux M, Lesch KP, Goldman D, Suomi SJ, Higley JD, Rearing condition and rh5-HTTLPR interact to influence limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in infant macaques. *Biol Psychiatry*. 2004b, 55(7): 733-738.
 3. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Finley O, Montgomery A, Ritchie T, Ozkaragoz T, Fitch RJ, Sadlack F, Sheffield D, et al. Association of the A1 allele of the D2 dopamine receptor gene with severe alcoholism. *Alcohol*. 1991 Sep-Oct;8(5):409-16.
 4. Brake WG, Zhang TY, Diorio J, Meaney MJ, Gratton A. Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioural responses to psychostimulants and stressors in adult rats. *Eur J Neurosci*. 2004 Apr;19(7):1863-74.
 5. Buydens-Branchey L, Branchey M, Hudson J, Rothman M, Ferguson P, McKernin C. Serotonergic function in cocaine addicts: prolactin responses to sequential D,L-fenfluramine challenges. *Biol Psychiatry*. 1999 May 15;45(10):1300-6.
 6. Cadoret RJ, Langbehn D, Caspers K, Troughton EP, Yucuis R, Sandhu HK, Philibert R. Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Compr Psychiatry*. 2003 Mar-Apr;44(2):88-101.
 7. Chefer VI, Czyzyk T, Bolan EA, Moron J, Pintar JE, Shippenberg TS. Endogenous kappa-opioid receptor systems regulate mesoaccumbal dopamine dynamics and vulnerability to cocaine. *J Neurosci*. 2005 May 18;25(20):5029-37.
 8. Chen AC, LaForge KS, Ho A, McHugh PF, Kellogg S, Bell K, Schluger RP, Leal SM, Kreek MJ. Potentially functional polymorphism in the promoter region of prodynorphin gene may be associated with protection against cocaine dependence or abuse. *Am J Med Genet*. 2002 May 8;114(4):429-35.
 9. Cigler T, LaForge KS, McHugh PF, Kapadia SU, Leal SM, Kreek MJ. Novel and previously reported single-nucleotide polymorphisms in the human 5-HT(1B) receptor gene: no association with cocaine or alcohol abuse or dependence. *Am J Med Genet*. 2001 Aug 8;105(6):489-97.
 10. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D, Knell E, Kocsis P, Baumgarten R, Kovacs BW, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*. 1991 Oct 2;266(13):1793-800.
 11. Comings DE, Gonzalez N, Wu S, et al. Homozygosity at the dopamine DRD3 receptor gene in cocaine dependence. *Mol Psychiatry* 1999;4:484-7.
 12. Comings DE, Muhleman D, Gade R, Johnson P, Verde R, Saucier G, MacMurray J. Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with i.v. drug use. *Mol Psychiatry*. 1997 Mar;2(2):161-8.
 13. Compton WM, Cottler LB, Ridenour T, Ben-Abdallah A, Spitznagel EL. The specificity of family history of alcohol and drug abuse in cocaine abusers. *Am J Addict*. 2002 Spring;11(2):85-94.
 14. Covault J, Gelernter J, Kranzler H. Association study of cannabinoid receptor gene (CNR1) alleles and drug dependence. *Mol Psychiatry*. 2001 Sep;6(5):501-2.
 15. Cubells JF, Kranzler HR, McCance-Katz E, et al. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia. *Mol Psychiatry* 2000;5:56-63.
 16. Gelernter J, Kranzler H, Satel SL. No association between D2 dopamine receptor (DRD2)

- alleles or haplotypes and cocaine dependence or severity of cocaine dependence in European- and African-Americans. *Biol Psychiatry*. 1999 Feb 1;45(3):340-5.
17. Gelernter J, Panhuysen C, Weiss R, Brady K, Hesselbrock V, Rounsaville B, Poling J, Wilcox M, Farrer L, Kranzler HR. Genomewide linkage scan for cocaine dependence and related traits: significant linkages for a cocaine-related trait and cocaine-induced paranoia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005 Jul 5;136(1):45-52.
 18. Gerra G, Bassignana S, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Caccavari R, Brambilla F, Molina E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in subjects with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine ('ecstasy') use history: correlation with dopamine receptor sensitivity. *Psychiatry Res*. 2003 Sep 30;120(2):115-24.
 19. Gerra G, Garofano L, Castaldini L, Rovetto F, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Branchi B, Brambilla F, Friso G, Donnini C. Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with temperament, personality traits and illegal drugs use among adolescents. *J Neural Transm*. 2005 Oct;112(10):1397-410. Epub 2005 Jan 24.
 20. Gerra G, Garofano L, Zaimovic A, Moi G, Branchi B, Bussandri M, Brambilla F, Donnini C. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with smoking behaviour among adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005 May 5;135(1):73-8.
 21. Gerra G, Zaimovic A, Ferri M, Zambelli U, Timpano M, Neri E, Marzocchi GF, Delsignore R, Brambilla F. Long-lasting effects of (+/-)3,4 methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol Psychiatry*. 2000 Jan 15;47(2):127-36.
 22. Gerra G, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Bubici C, Mossini M, Raggi MA, Brambilla F. Aggressive responding in abstinent heroin addicts: neuroendocrine and personality correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Jan;28(1):129-39.
 23. Gerra G., Zaimovic A, Garofano L., Ciusa F., Moi G., Avanzini P., Talarico E., Gardini F., Brambilla F., Donnini C. Perceived parenting behaviour in the childhood of cocaine users: relationship with genotype and personality traits. In press
 24. Guindalini C, Howard M, Haddley K, Laranjeira R, Collier D, Ammar N, Craig I, O'gara C, Bubb VJ, Greenwood T, Kelsoe J, Asherson P, Murray RM, Castelo A, Quinn JP, Vallada H, Breen G. A dopamine transporter gene functional variant associated with cocaine abuse in a Brazilian sample. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Mar 21;103(12):4552-4557.
 25. Guindalini C, O'Gara C, Laranjeira R, Collier D, Castelo A, Vallada H, Breen G. A GSTP1 functional variant associated with cocaine dependence in a Brazilian population. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Dec;15(12):891-3.
 26. Heusner CL, Palmiter. Expression of mutant NMDA receptors in dopamine D1 receptor-containing cells prevents cocaine sensitization and decreases cocaine preference. *J Neurosci*. 2005 Jul 13;25(28):6651-7.
 27. Kendler KS, Gardner C, Jacobson KC, Neale MC, Prescott CA. Genetic and environmental influences on illicit drug use and tobacco use across birth cohorts. *Psychol Med*. 2005 Sep;35(9):1349-56.
 28. Ladona MG, Gonzalez ML, Rane A, Peter RM, de la Torre R. Cocaine metabolism in human fetal and adult liver microsomes is related to cytochrome P450 3A expression. *Life Sci*. 2000 Dec 15;68(4):431-43.
 29. Luo X, Kranzler HR, Zhao H, Gelernter J. Haplotypes at the OPRM1 locus are associated with susceptibility to substance dependence in European-Americans. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003 Jul 1;120(1):97-108.
 30. Maccoby EE, Parenting and its effects on children: on reading and misreading behavior genetics. *Annu Rev Psychol*. 2000, 51:1-27.

31. Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF, Kolachana B, Callicott JH, Weinberger DR. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 May 13;100(10):6186-91.
32. McMahon LR, Filip M, Cunningham KA. Differential regulation of the mesoaccumbens circuit by serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2A} and 5-HT_{2C} receptors. *J Neurosci*. 2001 Oct 1;21(19):7781-7.
33. Merikangas KR, Avenevoli S. Implications of genetic epidemiology for the prevention of substance use disorders. *Addict Behav*. 2000 Nov-Dec;25(6):807-20.
34. Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B, Zhang H, O'Malley SS, Rounsaville BJ. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Nov;55(11):973-9.
35. Messas G, Meira-Lima I, Turchi M, Franco O, Guindalini C, Castelo A, Laranjeira R, Valada H. Association study of dopamine D₂ and D₃ receptor gene polymorphisms with cocaine dependence. *Psychiatr Genet*. 2005 Sep;15(3):171-4.
36. Morley-Fletcher S, Puopolo M, Gentili S, Gerra G, Macchia T, Laviola G. Prenatal stress affects 3,4-methylenedioxymethamphetamine pharmacokinetics and drug-induced motor alterations in adolescent female rats. *Eur J Pharmacol*. 2004 Apr 5;489(1-2):89-92.
37. Nader MA, Czoty PW. PET imaging of dopamine D₂ receptors in monkey models of cocaine abuse: genetic predisposition versus environmental modulation. *Am J Psychiatry*. 2005 Aug;162(8):1473-82.
38. Noble EP. D₂ dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003 Jan 1;116(1):103-25.
39. O'Connor TG, Deater-Deckard K, Fulker D, Rutter M, Plomin R. Genotype-environment correlations in late childhood and early adolescence: antisocial behavioral problems and coercive parenting. *Dev Psychol*. 1998, 34(5):970-981.
40. Parsons LH, Weiss F, Koob GF. Serotonin_{1b} receptor stimulation enhances dopamine-mediated reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)*. 1996 Nov;128(2):150-60.
41. Patkar AA, Berrettini WH, Mannelli P, Gopalakrishnan R, Hoehe MR, Bilal L, Weinstein S, Vergare MJ. Relationship between serotonin transporter gene polymorphisms and platelet serotonin transporter sites among African-American cocaine-dependent individuals and healthy volunteers. *Psychiatr Genet*. 2004 Mar;14(1):25-32.
42. Persico AM, Bird G, Gabbay FH, Uhl GR. D₂ dopamine receptor gene TaqI A1 and B1 restriction fragment length polymorphisms: enhanced frequencies in psychostimulant-preferring polysubstance abusers. *Biol Psychiatry*. 1996 Oct 15;40(8):776-84.
43. Rao U, Ryan ND, Dahl RE, Birmaher B, Rao R, Williamson DE, Perel JM. Factors associated with the development of substance use disorder in depressed adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Sep;38(9):1109-17.
44. Roy A. Self-rated childhood emotional neglect and CSF monoamine indices in abstinent cocaine-abusing adults: possible implications for suicidal behavior. *Psychiatry Res*. 2002 Sep 15;112(1):69-75.
45. Sarnyai Z, Mello NK, Mendelson JH, Eros-Sarnyai M, Mercer G. Effects of cocaine on pulsatile activity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in male rhesus monkeys: neuroendocrine and behavioral correlates. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996 Apr;277(1):225-34.
46. Sarnyai Z, Shaham Y, Heinrichs SC. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev*. 2001 Jun;53(2):209-43.
47. Saxon AJ, Oreskovich MR, Zoran Brkanac Z. Genetic Determinants of Addiction to Opioids

- and Cocaine. *Harv Rev Psychiatry*, 2005,13(4): 218-232.
48. Schluger JH, Borg L, Ho A, Kreek MJ. Altered HPA axis responsivity to metyrapone testing in methadone maintained former heroin addicts with ongoing cocaine addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2001 May;24(5):568-75.
 49. Siever LJ. Biologic factors in schizotypal personal disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;384:45-50.
 50. Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Stoltenberg SF, Fitzgerald HE, Zucker RA. Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with behavioral disinhibition and negative affect in children of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001, 25(7):953-959.
 51. Uhl GR, Liu QR, Naiman D. Substance abuse vulnerability loci: converging genome scanning data. *Trends Genet*. 2002 Aug;18(8):420-5.
 52. Uhl GR, Liu QR, Walther D, Hess J, Naiman D. Polysubstance abuse-vulnerability genes: genome scans for association, using 1,004 subjects and 1,494 single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet*. 2001 Dec;69(6):1290-300.
 53. Vanyukov MM, Tarter RE. Genetic studies of substance abuse. *Drug Alcohol Depend*. 2000 May 1;59(2):101-23.
 54. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000 Mar;10(3):318-25.
 55. Wadhwa PD, Sandman CA, Garite TJ. The neurobiology of stress in human pregnancy: implications for prematurity and development of the fetal central nervous system. *Prog Brain Res*. 2001;133:131-42. Review.
 56. Warner A, Norman AB. Mechanisms of cocaine hydrolysis and metabolism in vitro and in vivo: a clarification. *Ther Drug Monit*. 2000 Jun;22(3):266-70. Review.
 57. Yuferov V, Fussell D, LaForge KS, Nielsen DA, Gordon D, Ho A, Leal SM, Ott J, Kreek MJ. Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction. *Pharmacogenetics*. 2004 Dec;14(12):793-804.
 58. Zai G, Arnold P, Burroughs E, Barr CL, Richter MA, Kennedy JL. Evidence for the gamma-amino-butyric acid type B receptor 1 (GABBR1) gene as a susceptibility factor in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005 Apr 5;134(1):25-9.