



Ricerca neurobiologica sulle droghe: implicazioni etiche e politiche

Per tossicodipendenza si intende il comportamento per cui un individuo non riesce a controllare l'assunzione di droghe. Anche se desidera smettere, il tossicodipendente ha difficoltà a farlo, nonostante le conseguenze negative a cui spesso va incontro. I moderni progressi in campo neurobiologico ci aiutano a comprendere meglio tale processo. Oggi tali progressi forniscono inoltre solide basi scientifiche per considerare la tossicodipendenza come un disturbo psichico, di norma classificato come «malattia cerebrale cronica e recidivante» (*chronic and relapsing brain disease*).

La maggior parte della ricerca neurobiologica sulla dipendenza si è focalizzata sul ruolo che un neurotrasmettitore liberato dalle droghe, la dopamina, ha sulla ripetuta attivazione del «sistema della ricompensa», un circuito costituito da un insieme complesso di strutture cerebrali che agiscono come un barometro, indicando lo stato psicofisico della persona. Sulla scia dei recenti sviluppi tecnologici, che nel settore si susseguono rapidamente, sono emersi nuovi modelli che tengono conto del coinvolgimento in tale processo di altri neurotrasmettitori, anche con lo studio del ruolo delle differenze genetiche intersoggettive. Tale ricerca, consentendo di

comprendere meglio come si sviluppa la dipendenza, può fornire la base di nuovi trattamenti a livello psicologico e farmacologico e nuove strategie di prevenzione. I risultati finora ottenuti sono incoraggianti, anche se con implicazioni suscettibili di essere esagerate o fraintese, e sollevano una serie di importanti questioni etiche meritevoli di attenta considerazione. Il presente documento propone una sintesi dei principali sviluppi nel settore e sottolinea il fatto che qualsiasi potenziale nuovo approccio dovrà essere rigorosamente valutato in termini di sicurezza ed efficacia prima di poter essere introdotto nella pratica ordinaria.

Definizioni

Neurotrasmettitore: sostanza chimica prodotta e rilasciata dai neuroni. Alcune di queste molecole (GABA, acido glutammico) sono coinvolte nella comunicazione tra neuroni; altre (dopamina, noradrenalina, serotonina) modulano (amplificano o attenuano) le informazioni.

Sistema della ricompensa: circuito cerebrale che, quando viene attivato, rafforza il comportamento. I dati a disposizione indicano che le sostanze da abuso danno piacere perché attivano tale sistema.

Le principali questioni in sintesi

1. La ricerca in campo neurobiologico cerca di comprendere le modalità con cui le droghe che inducono dipendenza causano modificazioni neurochimiche nel sistema di ricompensa del cervello, rendendone piacevole il consumo e producendo lo stimolo a consumarle ripetutamente.
2. Un numero crescente di ricerche suggerisce che un consumo cronico di droghe può indurre disturbi di lunga durata nella modulazione dei circuiti neurocognitivi coinvolti nella motivazione e nell'attenzione, nei processi decisionali e nella capacità di inibire gli impulsi.
3. Le tecnologie genetiche e l'imaging neurologico possono contribuire a definire con maggiore precisione i meccanismi più profondi della dipendenza e ad individuare i soggetti a rischio di sviluppare dipendenza, con la possibilità teorica di mirare gli interventi sui casi a maggior rischio.
4. Esiste la possibilità che nuovi trattamenti farmacologici mirati a specifici sistemi di neurotrasmettitori, sistemi impiantabili per la somministrazione di farmaci, vaccini antidroghe o trattamenti neurologici possano migliorare i comportamenti da dipendenza.
5. Le neuroscienze e la ricerca genetica promettono di fornire una dettagliata spiegazione delle cause in termini di processi cerebrali. Tuttavia, modelli di dipendenza causali o modelli eccessivamente semplificati potrebbero anche condurre a politiche maggiormente coercitive nei confronti del soggetto affetto da dipendenza, a trascurare politiche socialmente importanti o a minare il sostegno dato agli attuali metodi collaudati di trattamento farmacologico.
6. Vi è l'urgente necessità di esaminare le implicazioni a livello etico e politico della ricerca neurologica sulla dipendenza per far sì che i progressi vadano nel senso di tutelare adeguatamente i diritti umani e di proteggere i valori etici del consenso, della libertà, dell'uguaglianza e della privacy.

1. La ricerca neurobiologica sulla dipendenza

Quasi tutte le droghe che notoriamente inducono abuso o dipendenza nell'uomo aumentano il rilascio di un neurotrasmettitore, la dopamina, in una struttura sottocorticale, il nucleo accumbens. I corpi cellulari dei neuroni che liberano la dopamina sono situati nell'area tegmentale ventrale e nella sostanza negra (cfr. illustrazione). Tali neuroni dopaminergici formano la via mesocortico- limbica. Essi stimolano varie strutture cerebrali, come la corteccia prefrontale, l'amigdala e l'ippocampo, che fanno parte di un circuito denominato «sistema della ricompensa».

Nella maggior parte dei modelli neurobiologici della dipendenza si presume che, siccome le sostanze da abuso liberano dopamina e attivano il sistema della ricompensa, la dipendenza sia dovuta a una modificazione delle reazioni cinetiche e all'aumento del rilascio di dopamina. Tale disregolazione corrisponderebbe a una maggiore reattività dei neuroni dopaminergici a stimoli specifici collegati al prodotto che induce piacere e dipendenza oppure a una regolazione decrementante dei segnali della dopamina e a un'attenuazione dell'attività nel sistema della ricompensa. In condizioni naturali la dopamina viene rilasciata in corrispondenza di un'esperienza gratificante nuova, migliore del previsto o inattesa. Tale rilascio aiuta l'individuo a memorizzare i segnali che annunciano la ricompensa. Pertanto, quando il sistema della dopamina viene sovraeccitato dall'uso di droghe, la ricerca della ripetizione di tali effetti può predominare su altre attività importanti e mirate a obiettivi.

2. Nuovi modelli nella neurobiologia della dipendenza

Alcuni studi recenti suggeriscono che, nonostante il ruolo fondamentale e innegabile svolto dalla dopamina nel sistema della ricompensa, è possibile che le sostanze da abuso non inducano necessariamente dipendenza attraverso un effetto diretto sui neuroni dopaminergici. Esistono prove del fatto che la dopamina agisce a valle rispetto ad altri due neuromodulatori, la noradrenalina e la serotonina, che presiedono rispettivamente alla sorveglianza e al controllo dell'impulsività. Gli studi condotti su animali indicano che i neuroni noradrenergici e serotoninergici sono accoppiati (ovvero limitano reciprocamente la rispettiva attività) e che un'esposizione ripetuta alle sostanze da

abuso turba tale regolazione. Con il tempo i neuroni noradrenergici e serotoninergici diventano autonomi e iperreattivi agli stimoli esterni e si presume che tale disaccoppiamento di lungo termine indotto dalla droga spieghi le disfunzioni a livello di motivazione e di capacità di inibire gli impulsi.

Studi condotti su animali e altre evidenze suggeriscono un'ampia variabilità nella vulnerabilità alla dipendenza. Con le nuove tecnologie, la ricerca neurobiologica può iniziare a individuare le differenze a livello neuropsicologico e genetico tra gli individui che possono influenzare le rispettive probabilità di sviluppare dipendenza qualora assumano droghe.

3. Nuove tecnologie nella ricerca sulla dipendenza

I progressi nella biologia genomica e molecolare, come la possibilità di clonare e di sequenziare i sottotipi dei recettori, i «transporter» e gli agonisti endogeni, hanno consentito ai ricercatori di identificare i siti rilevanti di recettori o transporter sui quali far agire farmaci che ne bloccano (antagonisti) o favoriscono (agonisti o agonisti parziali) l'attività. Inoltre, sono state impiegate su modelli animali tecniche di manipolazione genetica per aumentare (ovvero mutanti di sovraespressione) o bloccare (ovvero animali knockout transgenici di mutanti dominanti-negativi) l'attività di una molecola specifica in esame.

Nell'uomo, gli studi di genetica hanno cercato di identificare i geni specifici della vulnerabilità alla dipendenza. Studi su vasta scala di linkage e associazione hanno individuato più geni candidati promettenti che conferiscono vulnerabilità alla dipendenza. Tuttavia, fino ad oggi pochi di questi alleli sono stati replicati in modo costante e molte delle associazioni risultano modeste.

L'imaging neurologico, tramite tecniche quali la risonanza magnetica funzionale (RMF), la tomografia a emissione di positroni (PET), la tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT), la magnetoencefalografia (MEG) e l'elettroencefalografia (EEG), ha fornito indicazioni su come le modificazioni cerebrali indotte farmacologicamente possano produrre il tipo di deficit cognitivi osservati nei soggetti tossicodipendenti. Si tratta di tecniche non invasive che possono contribuire a identificare i deficit neuropsicologici che possono costituire il principale fattore dell'incapacità di un soggetto di interrompere l'uso di droghe.

«Gli sviluppi nelle neuroscienze stanno trasformando la nostra conoscenza dei processi attraverso i quali una persona sviluppa dipendenza dalle droghe e, allo stesso tempo, aprono nuove vie per lo studio di nuovi metodi di trattamento. Occorre tuttavia far sì che tali nuovi metodi positivi siano rigorosamente valutati prima di una loro attuazione pratica, al fine di assicurare massimi risultati ed efficienza economica».

**Wolfgang Götz,
direttore dell'OEDT**

4. Trattamenti nuovi e tradizionali contro la dipendenza

Tradizionalmente la dipendenza è stata curata tramite una combinazione di trattamenti farmacologici e psicosociali. I trattamenti farmacologici consueti comprendono: i) sostanze che bloccano il meccanismo d'azione della droga che induce dipendenza (ad esempio, naltrexone per la prevenzione della recidivazione dell'eroinodipendenza) o che la rendono sgradevole (ad esempio, disulfiram contro l'alcolodipendenza) oppure ii) sostanze che sostituiscono la droga che induce dipendenza con una versione meno nociva della stessa (ad esempio, trattamento di sostituzione di oppioidi tramite il metadone). La terapia di sostituzione della nicotina è una forma comune di trattamento sostitutivo del tabacco da fumo, ma non risulta particolarmente efficace. Alcuni trattamenti possono anche essere usati per brevi periodi per agevolare lo svezzamento da qualsiasi droga. Interventi a livello psicosociale comprendono terapia cognitivo-comportamentale, colloqui motivazionali, servizio di counselling sulle droghe o gruppi di sostegno in «12 passi». Si tratta di terapie che costituiscono un'importante integrazione dei trattamenti farmacologici e medici per l'ottenimento di risultati positivi a lungo termine.

I progressi nella ricerca neurobiologica sulla dipendenza hanno portato all'uso di sostanze che agiscono sul sistema dopaminergico. Tuttavia, tale strategia non si è ancora dimostrata efficace nel trattamento della

dipendenza, forse a causa di un errore nella scelta del recettore dopaminergico target (ovvero D2), oppure perché occorre tener conto anche di altri sistemi di modulazione dei neurotrasmettitori.

Sono in fase di sviluppo o di studio altri approcci terapeutici innovativi, che potrebbero fornire nuovi metodi per il trattamento di alcune forme di tossicodipendenza. Tra questi, immunoterapie sotto forma di «vaccini» contro gli effetti di nicotina, cocaina ed eroina che agiscono legandosi alla droga bersaglio nel sangue e impedendo così che arrivi al cervello. La neurochirurgia costituisce la forma più invasiva e permanente di trattamento sperimentale; tuttavia, contro tale approccio esistono forti obiezioni di carattere etico. Meno estrema ma comunque oggetto di obiezioni etiche è la stimolazione cerebrale profonda, che prevede l'inserimento di elettrodi di stimolazione elettrica nei distretti cerebrali coinvolti nel processo di dipendenza, come l'insula. Un approccio meno invasivo è quello della stimolazione magnetica transcranica, che prevede il posizionamento contro la parete cranica di una piccola bobina magnetica con l'obiettivo di bloccare o migliorare l'attività neurale. Nessuno di questi metodi si è attualmente dimostrato efficace; tutti comportano costi potenziali come pure possibili vantaggi.

5. Modalità causali della dipendenza

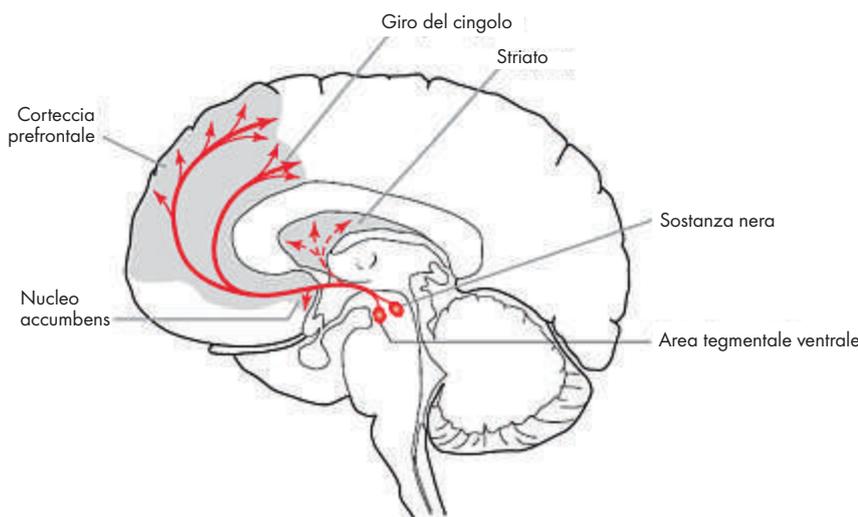
La percezione sociale della dipendenza è importante per stabilire quali siano le risposte appropriate. Alla definizione di dipendenza come disturbo nel quale risulta menomato il controllo della persona sull'assunzione di droghe può essere contrapposta una prospettiva storica, secondo cui i tossicodipendenti erano individui autonomi che volontariamente mettevano in atto comportamenti illeciti. Anche oggi vi sono autori che rimangono scettici sull'esistenza della dipendenza; stabilire fino a che punto la persona dipendente rimanga autonoma nelle proprie azioni rimane una questione di fondamentale importanza. Il modello della dipendenza come cerebropatia mette in discussione l'idea secondo cui l'assunzione di droghe costituisce sempre una scelta volontaria, sostenendo che un uso prolungato di droghe provoca modificazioni di lunga durata nella struttura cerebrale che minano il controllo volontario. Sebbene tali modificazioni cerebrali possano spiegare perché la persona dipendente continui ad assumere droghe nonostante la tolleranza agli effetti gratificanti e le serie conseguenze negative, tale modello può essere usato anche per sostenere che la persona dipendente potrebbe essere priva dell'autonomia necessaria per operare scelte

informate o per agire coerentemente con tali scelte. L'assunzione di droghe comprende un insieme complesso di comportamenti e perfino l'autonomia delle persone dipendenti è variabile. Il rischio di un'interpretazione eccessivamente semplificata delle prove neurobiologiche che stanno emergendo è quello che esse possano essere usate in modo inappropriato per giustificare trattamenti coercitivi, altamente invasivi o addirittura nocivi da parte di operatori oltremodo ottimisti circa le proprie capacità di curare la dipendenza e non sufficientemente attenti a più ampie considerazioni sui diritti umani e sulle implicazioni etiche.

6. Implicazioni etiche e politiche

La ricerca neurobiologica può offrire un contributo significativo per comprendere fino a che punto il soggetto dipendente è autonomo e, quindi, responsabile delle sue azioni. L'autonomia del soggetto dipendente nelle decisioni che riguardano l'assunzione delle droghe è senza dubbio menomata nei momenti di intossicazione acuta o di gravi sintomi di astinenza. Tuttavia, la portata di tale menomazione varia ampiamente e, una volta che il paziente si sia stabilizzato, è possibile e doveroso ottenere da lui un consenso informato, ossia quel processo in base a cui il soggetto accetta il trattamento nella piena consapevolezza dei possibili rischi e benefici e senza coercizione. Se la ricerca neurobiologica porterà allo sviluppo di nuovi metodi terapeutici, questi andranno ad aggiungersi, possibilmente integrandoli, ai trattamenti esistenti. I pazienti dovranno essere informati sulle varie possibilità di trattamento, e i costi/benefici di ogni nuova terapia devono essere attentamente considerati assieme alla potenziale efficacia. Trattamenti invasivi o pericolosi sono difficilmente giustificabili se esistono già alternative più sicure. L'eventuale divieto al paziente di scegliere liberamente il trattamento a cui sottoporsi solleverebbe sicuramente importanti considerazioni di carattere etico; tali questioni sarebbero con tutta probabilità particolarmente importanti per i trattamenti messi a disposizione in un contesto penale, nel quale ci si può attendere l'esistenza di un certo grado di coercizione. Un principio etico generalmente accettato è quello secondo cui le cure disponibili nelle strutture carcerarie devono equivalere a quelle a disposizione di tutta la comunità. Si porrebbero questioni di carattere etico qualora le nuove terapie fossero indirizzate prevalentemente ai pazienti detenuti, mentre altre terapie di provata efficacia fossero loro negate.

Proiezioni dopaminergiche dal mesencefalo al prosencefalo



Nota: i neuroni dopaminergici mesocortico-limbici si proiettano dall'area tegmentale ventrale e dalla sostanza nera su un'importante struttura del circuito della ricompensa, il nucleo accumbens, e sulle aree corticali principalmente responsabili dei processi decisionali, come ad esempio la decisione se assumere droghe o meno (ad esempio, corteccia prefrontale e giro del cingolo). Anche proiezioni provenienti dal mesencefalo si collegano al nucleo caudato e al putamene (nella figura indicato come «striato»).

Fonte: Hyman et al., 2006.

Focus sulle droghe è una serie di note informative di indirizzo strategico ad opera dell'Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze (OEDT) con sede a Lisbona. Le informative vengono pubblicate regolarmente nelle 23 lingue ufficiali dell'Unione europea nonché in lingua norvegese e turca. La lingua originaria è l'inglese. La riproduzione è autorizzata a condizione che ne sia specificata la fonte.

Per iscrizioni gratuite, si prega di specificare la richiesta via e-mail: publications@emcdda.europa.eu

Rua da Cruz de Santa Apolónia, 23-25, 1149-045 Lisbona, Portogallo
Tel. +351 218113000 • Fax +351 218131711
E-mail: info@emcdda.europa.eu • Internet: www.emcdda.europa.eu

Conclusioni e considerazioni politiche

1. Le neuroscienze hanno la possibilità di migliorare la nostra conoscenza della dipendenza, anche fino ad arrivare a nuove forme di trattamento. Esiste la necessità di continuare a sostenere gli studi in tale settore, ripensando al contempo a come incentivare e migliorare l'organizzazione della ricerca europea.
2. L'ipotesi secondo cui l'assunzione ripetuta di droghe induce modificazioni durature nella neurotrasmissione cerebrale costituisce un valido motivo per focalizzare la ricerca sulla caratterizzazione di tali modificazioni e sulla ricerca di metodi per annullarle.
3. Le nuove metodologie, come l'imaging neurologico e la ricerca genetica, possono contribuire a una migliore conoscenza delle variazioni nella vulnerabilità alla dipendenza, anche se i fattori sociali svolgono anch'essi un ruolo chiaramente importante. Resta tuttavia dubbio fino a che punto ciò sia praticabile.
4. L'efficacia dei nuovi metodi immunologici e delle nuove tecniche neurologiche dovrà essere attentamente vagliata. Alcuni metodi in tale campo possono essere impiegati in modi che suscitano importanti interrogativi di carattere etico e sociale e che possono annullare, o addirittura superare, i possibili vantaggi.
5. La ricerca neurobiologica sostiene un «modello medico» di dipendenza. Tuttavia, molte delle problematiche legate alle droghe riguardano l'uso non dipendente di sostanze illecite e diventa perciò essenziale stabilire quali metodi siano appropriati per incoraggiare i soggetti dipendenti a seguire un trattamento, in particolare quelli che potrebbero rifiutare i trattamenti.
6. Un problema di primaria importanza a livello di politiche sarà quello di trovare i modi per educare il pubblico sulle basi neurobiologiche della dipendenza, riconoscendo al contempo che anche le scelte individuali e sociali hanno un ruolo sull'uso delle droghe e sulla relativa dipendenza.

Fonti principali

Deroche-Gamonet, V., Belin, D., Piazza P.V. (2004), «Evidence for addiction-like behavior in the rat», *Science*, vol. 305, n. 5686, pagg. 1014-1017.

Goodman, A. (2008), «Neurobiology of addiction: An integrative review», *Biochemical Pharmacology*, vol. 75, n. 1, pagg. 266-322.

Hyman, S.E., Malenka, R.C., Nestler, E.J. (2006), «Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory», *Annual Review of Neuroscience*, vol. 29, pagg. 565-598.

Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G. (2007), «Drugs futures 2025», in: Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M., Jackson, A. (eds.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, Londra, pagg. 1-6.

OEDT (2009), «Addiction neurobiology: Ethical and social implications», *monografia n. 9*, Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze, Lisbona (in corso di stampa).

Schultz, W., Dayan, P., Montague, P.R. (1997), «A neural substrate of prediction and reward», *Science*, vol. 275, pagg. 1593-1599.

Tassin, J.-P. (2008), «Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse», *Biochemical Pharmacology*, vol. 75, n. 1, pagg. 85-97.

Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J. (2004), «The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies», *Neuropharmacology*, vol. 47, supplemento 1, pagg. 3-13.

Informazioni sul web

Assemblea generale delle Nazioni Unite (1948), *Dichiarazione delle Nazioni Unite sui diritti dell'uomo*, Nazioni Unite, Helsinki
<http://www.unhcr.ch/udhr/lang/itn.htm>

UNAIDS (2006), *International Guidelines on HIV/AIDS and Human Rights (versione consolidata)*, Ufficio dell'Alto commissario delle Nazioni Unite per i diritti dell'uomo e il programma congiunto delle Nazioni Unite su HIV/AIDS, Ginevra
http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub07/jc1252-internguidelines_en.pdf

GeneWatch UK (2004), *Three reasons not to buy the NicoTest genetic test*
http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Nicotest_brief_final.pdf



Ufficio delle pubblicazioni

Publications.europa.eu

EDITORE UFFICIALE: Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità europee
© Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze, 2009

DIRETTORE: Wolfgang Götz

AUTORE: Jean-Pol Tassin, responsabile per la ricerca, Inserm, Collège de France

REDATTRICE: Marie-Christine Ashby

GRAFICA: Dutton Merryfield Ltd, Regno Unito

Printed in Luxembourg