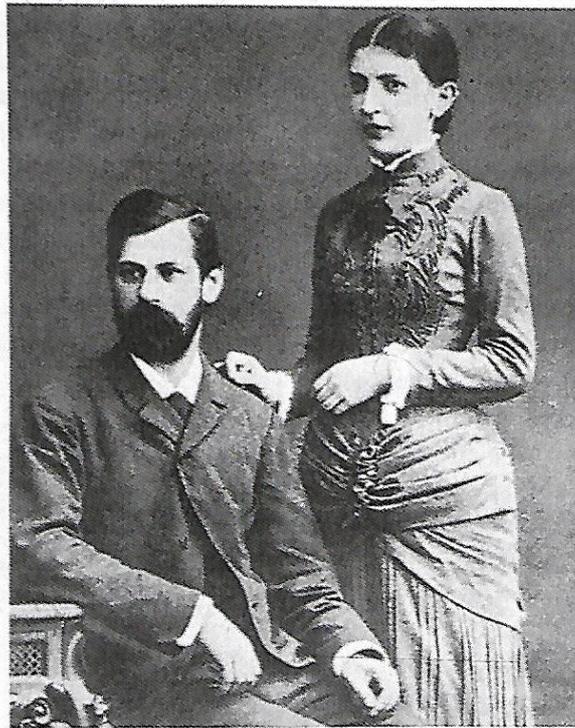


Dalle piante le cinque molecole che ingannano i nostri neuroni

GIAN LUIGI GESSA

Professore emerito Università di Cagliari - Neuroscienziato



Sigmund Freud (1856-1939) con la fidanzata, Martha Bernays. La fotografia risale pressapoco all'epoca in cui Freud stava redigendo la sua entusiastica descrizione della cocaina.

La morfina, la nicotina, la cocaina, il THC e l'alcol etilico producono piacere e in chi li usa, la voglia irresistibile di rifarlo. Queste droghe hanno in comune l'abilità di attivare in modo intenso e prolungato i neuroni dopaminergici del sistema mesolimbico, i quali controllano il desiderio e il piacere in risposta a stimoli naturali quali il sesso e il cibo. La stimolazione prolungata ed eccessiva dei neuroni dopaminergici riduce la sensibilità per gli stimoli naturali e aumenta il desiderio della droga.

Le droghe e le piante

Poiché a differenza degli animali le piante non possono fuggire da un nemico né rincorrere un partner per la procreazione, esse hanno sviluppato contro i nemici vegetariani spine, aghi, odori e sapori sgradevoli, e veleni letali. Agli amici, utili per la sopravvivenza della loro specie, le piante dispensano colori attraenti, aromi e sapori piacevoli. Inoltre a questi offrono droghe che producono in chi le consuma piacere e voglia irresistibile di consumarle. Quando l'Homo Sapiens Sapiens è diventato vegetariano, ha scoperto le piante che producono quelle droghe ammaliatrici e le ha ricompensate proteggendole gelosamente e diffondendone la presenza in tutto il globo.

Le magnifiche cinque

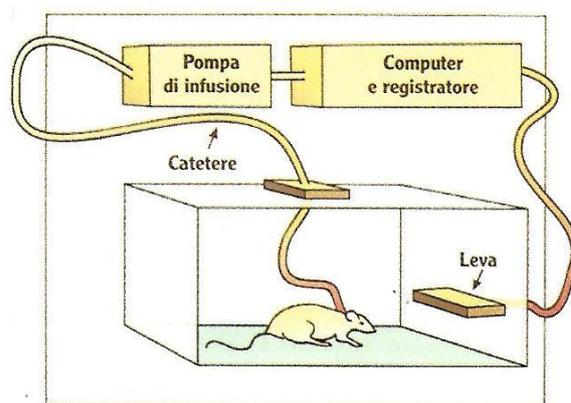
Esse sono la *Vitis vinifera*, la *Nicotiana tabacum*, la *Erythroxylum coca*, la *Cannabis indica* o *sativa* e il *Papaver somniferum*. Nei millenni l'uomo ha consumato le droghe prodotte da quelle piante senza conoscerne la natura chimica, né il perché producessero quegli effetti, per combattere il dolore, provocare il sonno, sopprimere la fame e la fatica, per gioire, per dimenticare, per procurarsi la dolce morte o per uccidere. La natura chimica di quelle droghe è stata identificata in tempi recenti. La morfina fu il primo alcaloide di origine vegetale ad essere identificato. Friedrich Wilhelm Adam Sertürner nel 1806 isolò la morfina dal lattice di papavero, e la battezzò con quel nome in riferimento al dio dei sogni. L'isolamento della cocaina dalle foglie di coca fu l'oggetto della tesi di laurea di Albert Nieman a Göttinga nel 1860, la sua struttura molecolare fu descritta nel 1898 da Richard Martin Willstätter, quella della nicotina da Adolf Pinner e Richard Wolffenstein nel 1893. Infine, la formu-

la di struttura dell'alcol etilico è stata descritta per la prima volta da Archibald Scott Couper nel 1858, 4206 anni dacché Noè, secondo la Bibbia, "avendone soverchiamente bevuto, quel buon vecchio (aveva 600 anni!) si addormentò in malonesta postura". La natura del principio attivo della marijuana, il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) venne finalmente svelata dopo decenni di ricerche nel 1964. Nel tempo l'uomo ha inventato la distillazione del vino, la pipa, la sigaretta, l'ago e la siringa al fine di far arrivare quelle droghe più velocemente e in maggiore concentrazione nel cervello, aumentandone gli effetti psicotropi.

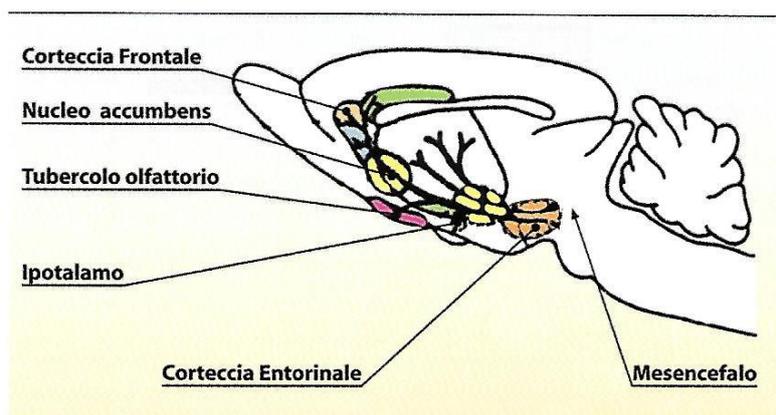
Le copie dell'originale

Infine i chimici hanno imitato la struttura chimica delle molecole naturali e ne hanno sintetizzato di più potenti ed efficaci. Hanno anche sintetizzato gli "antagonisti": molecole capaci di sopprimere l'effetto delle droghe naturali e di sintesi.

Dalla cocaina sono nate le amfetamine, dalla morfina l'eroina e gli oppioidi di sintesi, dal



Modello animale per lo studio dell'autosomministrazione di una droga. La pressione sulla leva attiva la pompa di infusione della droga.



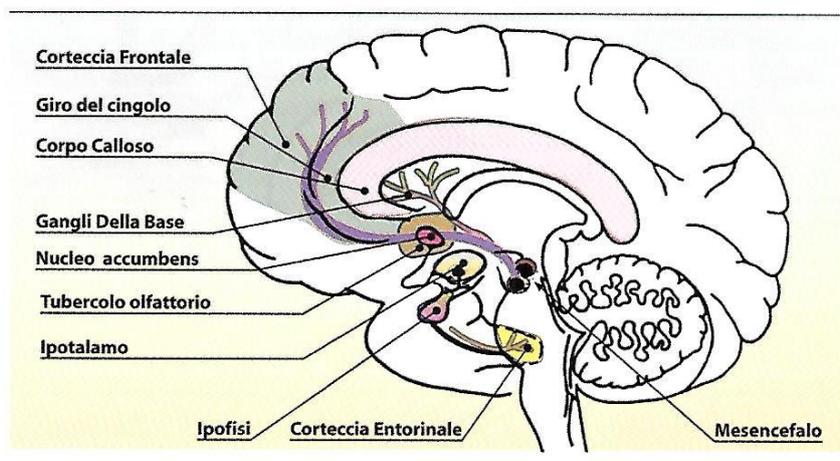
Schematica rappresentazione del sistema dopaminergico nel ratto.

THC i cannabinoidi di sintesi. Le amfetamine, come la cocaina, vengono usate per sopprimere la fatica, ottenere una sensazione di potere, di forza, di lucidità e di aggressività. In dosi elevate le amfetamine come la cocaina possono produrre psicosi indistinguibili da quelle di origine "naturale". Nell'ultima guerra mondiale i kamikaze e i piloti della Luftwaffe rimanevano svegli e aggressivi grazie alla cocaina, amfetamina e metamfetamina. Le amfetamine hanno tenuto svegli e aggressivi anche i guerrieri americani nelle operazioni Iraqui Freedom e Desert Storm. L'eroina, più potente della morfina, sopprime il dolore fisico e morale. Somministrata per via endovenosa, produce uno stato di estasi indistinguibile da quello erotico o mistico. La Bayer ne diffuse l'uso in tutto il mondo come analgesico, anche per i dolori da dentizione, come antitussivo, specie per i malati di tubercolosi, come ipnotico per

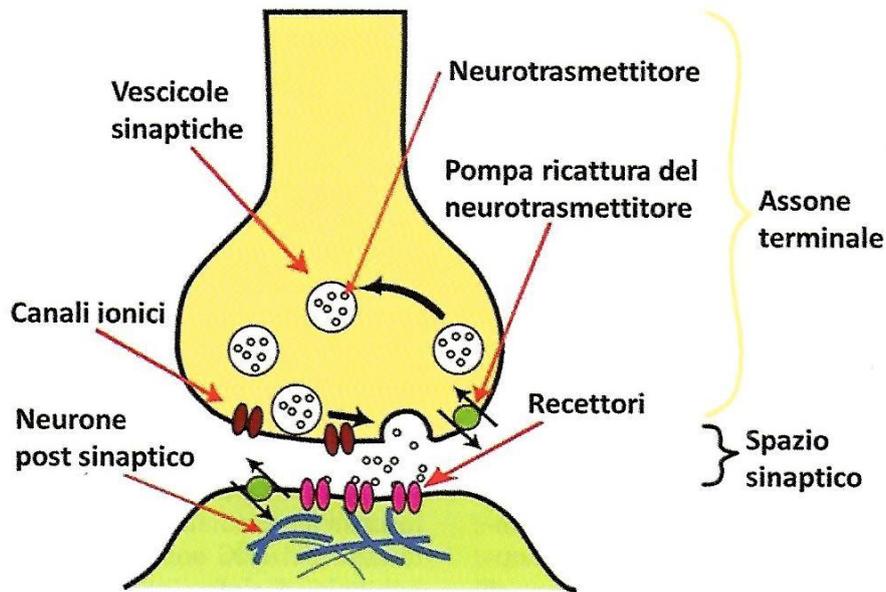
favorire il sonno anche dei i bambini. Ad imitazione del THC sono stati sintetizzati i cannabinoidi di sintesi più potenti dell'originale, venduti in rete come alternativa "non proibita e non pericolosa" della marijuana. Secondo i venditori dovrebbero migliorare l'umore, rilassare, alterare le percezioni (colori, suoni). Ma, come il THC, possono produrre deliri e allucinazioni non distinguibili da quelli "naturali".

I neurotrasmettitori

I ricercatori hanno finalmente affrontato il problema più difficile e affascinante del perché l'eroina sopprime il dolore, la cocaina produce euforia, la nicotina aumenta l'attenzione, mentre l'alcol e il THC la riducono, soprattutto per scoprire perché quelle droghe così diverse tra loro hanno in comune la capacità



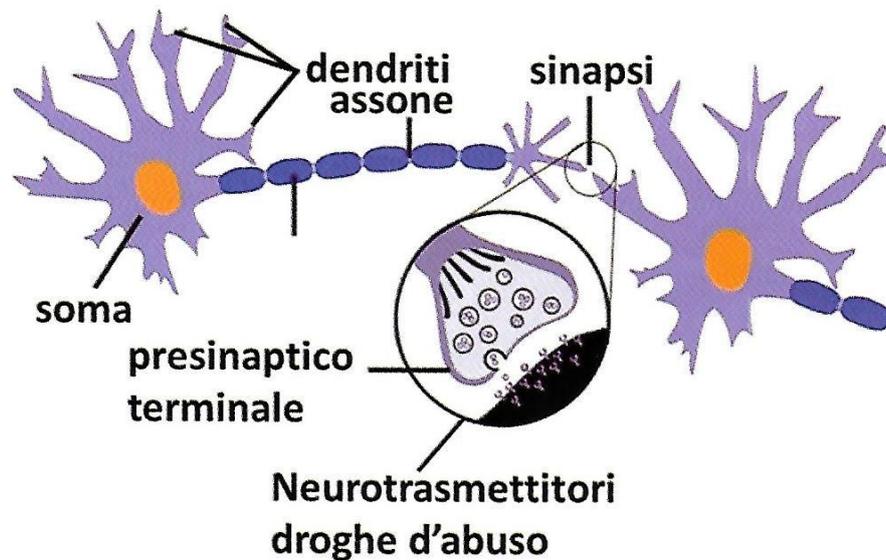
Schematica rappresentazione del sistema dopaminergico nell'uomo.



Schema di terminazione nervosa.

di produrre piacere e la voglia irresistibile di ripetere quell'esperienza. Riferirò di quelle ricerche che hanno avuto un ruolo determinante nella scoperta del meccanismo dell'azione delle cinque droghe. Esse hanno anche generato importanti conoscenze sulle droghe endogene, le molecole che i neuroni producono per trasmettere i loro messaggi. Le droghe prodotte dalle piante e gli animali

da esperimento hanno avuto un ruolo cruciale nelle loro scoperte. Quando la cocaina arrivò in Europa alla fine dell'800, il giovane Sigmund Freud fu il primo europeo a studiarne gli effetti sull'uomo. Nel suo lavoro *Über Coca*, Freud così descrive gli effetti della cocaina sperimentata su sé stesso: *"una sensazione esilarante e una euforia durevole che non presenta alcuna differenza da quella di un individuo normale. Quasi*



Schema di terminazione nervosa.

non si riesce a credere di essere sotto l'influsso di qualsivoglia sostanza".

Era implicita in quella acuta osservazione di Freud la domanda: la normale euforia è mediata da una sostanza chimica?

Allora quella domanda era intempestiva poiché il cervello era ancora "disabitato". I neuroni vennero alla luce del microscopio di Camillo Golgi e Santiago Ramon y Cajal. Il concetto di neurotrasmissione chimica divenne una verità attraverso le ricerche di leggendari ricercatori: John Newport Langley, Thomas Renton Elliott, Sir Henry Dale, Otto Loewi.

Otto Loewi si era posto una domanda simile a quella del giovane Freud: come mai la muscarina, una molecola prodotta da un fungo, sopprime il battito cardiaco proprio come fa la stimolazione del nervo vago? Forse che il nervo vago rilascia una molecola che ha gli stessi effetti della muscarina? La dimostrazione che il nervo vago agisce attraverso il rilascio di acetilcolina, la muscarina endogena, meritò a Otto Loewi il premio Nobel nel 1925. Vennero presto identificate le molecole usate da altri nervi periferici per trasmettere i loro messaggi ad un muscolo o ad una cellula. Ciascun nervo produce il suo neurotrasmettitore e lo rilascia sul "recettore", una proteina localizzata sulla superficie dell'organo bersaglio che riceve il neurotrasmettitore come la serratura la sua chiave. Ulteriori ricerche hanno dimostrato che anche le cellule del cervello, i neuroni, comunicano fra loro attraverso il rilascio di neurotrasmettitori nella sinapsi: il sottile spazio tra la terminazione nervosa di un neurone e la membrana del neurone ricevente. La molecola rilasciata dal neurone, il neurotrasmettitore, viene rapidamente distrutta o ricuperata dal neurone per essere nuovamente immagazzinata ed utilizzata.

Le droghe endogene

Nello studio del perché le droghe producono i loro effetti nel cervello i ricercatori non si sono fatti intimorire dall'anatema di Cartesio: *"non c'è peccato mortale che allontani di più gli spiriti deboli dal retto cammino della virtù che ritenere che l'anima delle bestie sia consimile alla nostra"*. Essi hanno usato gli ani-

mali, perfino la rana (Otto Loewi) oppure la lumaca (Eric R. Kandel, premio Nobel per le Neuroscienze) per studiare la tossicodipendenza nell'uomo.

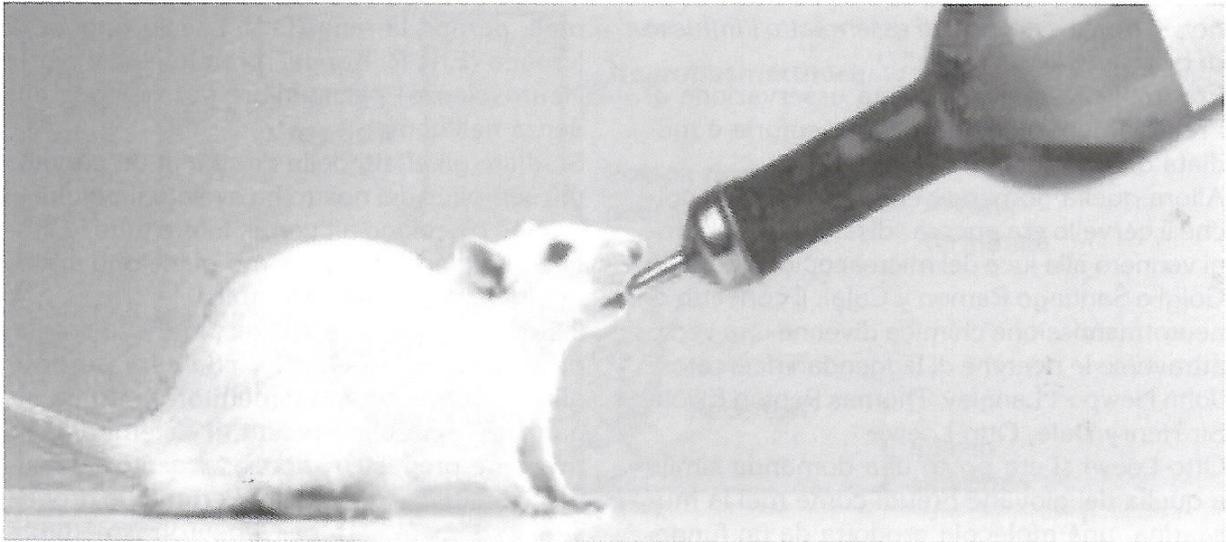
Studiare gli effetti delle droghe in un cervello più semplice del nostro ha svelato il perché le droghe piacciono all'uomo. Infatti tutte le droghe che piacciono all'uomo piacciono anche ai topi, ai ratti e alle scimmie.

Il filo conduttore che spiega perché le droghe producono i loro effetti è che esse assomigliano a certi neurotrasmettitori tanto da ingannare le proteine-recettori, sistemi di inattivazione-preposte al riconoscimento del neurotrasmettitore endogeno. Pertanto le droghe vengono scambiate per il neurotrasmettitore naturale e di questo riproducono gli effetti in modo più intenso e duraturo.

La prima dimostrazione che la morfina sostituisce una morfina endogena è stata offerta nel 1973 da Candice Pert e Salomon Snyder in un lavoro su *Science* intitolato *Opiate receptor: demonstration in nervous tissue*.

In quello storico lavoro gli autori scoprono i "recettori degli oppioidi", le proteine specializzate a ricevere la morfina e i suoi derivati, le serrature che la morfina l'eroina e gli altri oppioidi attivano per produrre i loro effetti. Per vedere i recettori della morfina Pert e Snyder usarono il naloxone, il potente antagonista della morfina: la molecola altamente radioattiva si fissò nelle serrature, localizzate sulla membrana del neurone, che non erano lì ad attendere la morfina o il naloxone, ma la droga endogena prodotta dal neurone. La scoperta di questa avvenne quasi contemporaneamente a quella dei recettori degli oppioidi, in un piccolo laboratorio di Abardeen in Scozia ad opera del vecchio professore emerito Hans Kosterlitz e del suo giovane allievo John Hughes. Essi scoprono non una ma due morfine endogene: due pentapeptidi battezzati *enkefaline*. La scoperta venne pubblicata su *Nature* nel 1975, *"Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity"*. Subito dopo altre morfine endogene vennero identificate nel cervello. A esse venne dato il nome di endorfine: sono catene peptidiche più lunghe e più potenti delle enkefaline.

Nel 1964 il professor Raphael Mechoulam tra-



Sardinian ethanol preferring rat. Ratto "bevitore" geneticamente selezionato.

sportava in una busta di plastica 5 kg di hashish libanese in un bus pubblico al suo laboratorio nell'istituto Weitsman a Rehovot in Israele. Quello storico viaggio non portò Mechoulam in prigione ma alla scoperta del principio attivo della cannabis, il delta-9-tetraidrocannabinolo, THC, che era sfuggito per decenni ai tentativi di identificazione da parte degli scienziati.

Nel 1988 William Devane e collaboratori, nel laboratorio di Raphael Mechoulam scoprono nel cervello i recettori del THC, e nel 1992 identificano la molecola endogena che si lega a questi recettori, a cui viene dato il nome di Anandamide dalla parola Ananda, che in Sanscrito significa gioia beatitudine delizia. Il neurotrasmettitore di cui la cocaina riproduce gli effetti è la dopamina.

A differenza della morfina, nicotina e THC, la cocaina non è un agonista, non si sostituisce alla dopamina sul recettore, ma impedisce che la dopamina venga inattivata, cosicché la molecola, rilasciata dal neurone si accumula progressivamente nello spazio sinaptico e attiva in modo intenso e prolungato i recettori dopaminergici del neurone ricevente.

Le funzioni controllate dalla dopamina sono quelle rappresentate in modo vivace e intenso da Giacomo Casanova 166 anni prima che la dopamina fosse identificata:

La natura animale, che i chimici chiamano regno animale, si procura per istinto i tre mez-

zi che le sono necessari per perpetuarsi. Sono tre bisogni reali che la natura ha dato a tutte le creature.

Esse devono nutrirsi, e, affinché non sia un bisogno insipido e faticoso, hanno la sensazione dell'appetito e provano piacere a soddisfarlo. Debbono anche propagare la loro specie, necessità assoluta nella quale appare tutta la sapienza del Creatore, poiché senza la riproduzione tutto tornerebbe al nulla per la legge costante della degradazione, del deperimento, della morte.

Ora, checché ne dicano Sant'Agostino e altri che non ragionano meglio di lui, le creature non si addosserebbero il lavoro della generazione se non vi trovassero il piacere e non fossero portate a questa grande opera da un'irresistibile attrattiva. Infine, tutte le creature hanno l'inclinazione decisa ed invincibile di distruggere i loro nemici; e, certo, nulla è più ragionevole, perché il sentimento della conservazione fa loro un dovere di desiderare e di cercare con ogni forza la distruzione di tutto ciò che; può loro nuocere.

Nel linguaggio più arido dei ricercatori: la dopamina controlla le risposte fisiologiche, comportamentali ed emotive agli stimoli fondamentali per la sopravvivenza dell'individuo e della specie: desiderare, consumare, godere e ricordare come ripetere queste esperienze. Mangiare, accoppiarsi, uccidere, negli animali sono, a volte, sublimati nell'uomo diventando

amore romantico, arte del cucinare, vincere, nella vita o alla roulette. *La sensazione esilarante e l'euforia durevole che non presenta alcuna differenza da quella di un individuo normale*” è mediata dall'accumulo di dopamina nella sinapsi. Quando questo è eccessivo l'euforia diventa disforia e psicosi maniacale, anche questa condizione non presenta alcuna differenza da quella episodio psicotico. Viceversa quando la concentrazione di dopamina nella sinapsi è ridotta, l'euforia scompare e lascia il posto ad anedonia e depressione. Non sorprende quindi che una funzione così importante sia controllata da differenti neurotrasmettitori, Anandamide, Acetilcolina, Endorfine, e dalla stessa dopamina, i quali attivano i neuroni dopaminergici e il rilascio di dopamina in risposta agli stimoli naturali. Pertanto l'azione della dopamina è potenziata non solo dalla cocaina ma anche dalle altre droghe attraverso meccanismi differenti. La nicotina stimola questi neuroni attraverso i recettori “nicotinici” presenti sul neurone dopaminergico. La morfina, il THC e l'alcol inibiscono i neuroni che normalmente frenano l'attività dei neuroni dopaminergici. La comune capacità di stimolare l'attività della dopamina spiega la loro capacità di produrre dipendenza: le droghe riproducono gli effetti degli stimoli naturali in modo più intenso e duraturo, perciò esse stesse diventano l'oggetto del desiderio e del piacere. L'uso ripetuto delle droghe produce un adattamento nei neuroni dopaminergici che consiste in un diminuito interesse per gli stimoli naturali e un progressivo aumento del desiderio per la droga e per gli stimoli condizionati ad essa associati. L'aumento del valore della droga può produrre un comportamento compulsivo alla sua ricerca e consumo anche se il piacere della droga è diminuito e nonostante le conseguenze negative sul lavoro famiglia e decoro.

Lecture

- MECHOULAM R., SHANI A., EDERY H., GRUNFELD Y. *Chemical basis of hashish activity*. Science. 1970 Aug 7; 169 (3945): 611-2.
- PERT C.B., PASTERNAK G., SNYDER S.H. *Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain*. Science. 1973 Dec 28; 182 (4119): 1359-61.
- HUGHES J., SMITH T.W., KOSTERLITZ H.W., FOTHERGILL L.A., MORGAN B.A., MORRIS H.R. *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity*. Nature. 1975 Dec 18; 258 (5536): 577-80.
- DEVANE W.A., DYSARZ F.A. 3rd, JOHNSON M.R., MELVIN L.S., HOWLETT A.C. *Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain*. Mol Pharmacol. 1988 Nov; 34 (5): 605-13.
- DEVANE W.A., HANUS L., BREUER A., PERTWEE R.G., STEVENSON L.A., GRIFFIN G., GIBSON D., MANDELBAUM A., ETINGER A., MECHOULAM R. *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor*. Science. 1992 Dec 18; 258 (5090): 1946-9.
- RITZ M.C., LAMB R.J., GOLDBERG S.R., KUCHAR M.J. *Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine*. Science. 1987 Sep 4; 237 (4819): 1219-23.
- GESSA G.L. *The long pursued Holy Grail of the true “alcoholic” rat*. Brain Res. 2016 Aug 15; 1645: 55-7. doi: 10.1016/j.brainres. 2016.02.003. Review.
- MEREU G., YOON K.W., BOI V., GESSA G.L., NAES L., WESTFALL T.C. *Preferential stimulation of ventral tegmental area dopaminergic neurons by nicotine*. Eur J Pharmacol. 1987 Sep 23; 141(3): 395-9.
- DIANA M., MELIS M., GESSA G.L. *Increase in mesoprefrontal dopaminergic activity after stimulation of CB1 receptors by cannabinoids*. Eur J Neurosci. 1998 Sep; 10 (9): 2825-30.
- DI CHIARA G., IMPERATO A. *Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988 Jul; 85 (14): 5274-8.