# Ruolo della plasticità sinaptica nei neuroni dopaminergici nello sviluppo dei comportamenti di dipendenza da cocaina

**Antonello Bonci** [1]

[1] Ernest Gallo Clinic and Research Center, Department of Neurology, University of California, San Francisco, California 94110, USA

I neuroni dopaminergici dell'area ventrale tegmentale (VTA) (Fig. 1) e le loro proiezioni diffuse alle aree quali il nucleo accumbens, la corteccia prefrontale e l'amigdala, sono fondamentali nello sviluppo ed espressione delle riposte acute e croniche alle droghe di abuso. (Fig. 3)

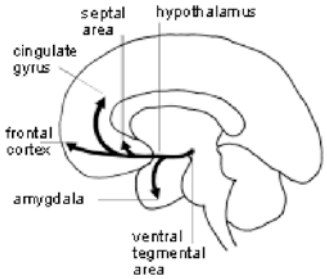


**Figura 1.**
Area ventrale tegmentale del mesencefalo

Nel 2001, il mio laboratorio è stato il primo a dimostrare che la cocaina produce una forma di plasticità sinaptica chiamata LTP (long-term potentiation, o potenziamento a lungo termine) delle sinapsi eccitatorie della VTA. La LTP è la forma di memoria cellulare più studiata in assoluto dagli scienziati mondiali, perché è ritenuta il meccanismo cellulare fondamentale alla base dei processi di apprendimento. Tuttavia, un legame diretto tra la LTP e le droghe di abuso era stato proposto a livello di ipotesi, ma mai dimostrato. I nostri studi dimostrano che le droghe di abuso come la cocaina possano sfruttare gli stessi meccanismi cellulari che sono alla base dei normali processi di memoria ed apprendimento, e che attraverso tali meccanismi possono lasciare una traccia mnesica forse indelebile nelle regioni del cervello che determinano i comportamenti di dipendenza. (Fig. 2)

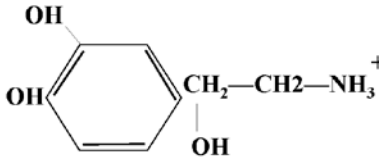


**Figura 2.**
La molecola di dopamina

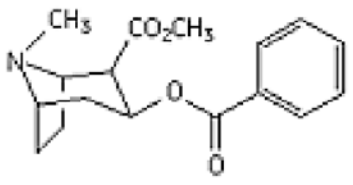


**Figura 3.**
La molecola della cocaina

Un ruolo importantissimo nella formazione di queste memorie cellulari e dei comportamenti di dipendenza è svolto dall'ipotalamo laterale (LH), il quale rappresenta l'input principale per i neuroni dopaminergici della VTA. Tra i peptidi ipotalamici, le orexine rivestono un ruolo speciale, in quanto svolgono funzioni di aumento dello stato di allerta, dell'alimentazione e dei comportamenti motivazionali. Ci sono due orexine conosciute, A e B, le cui azioni sono mediate da due recettori chiamati orexina receptor type 1 (OXR1) e type 2 (OXR2); OXR1 mostra un'alta affinità per orexina A, mentre OXR2 mostra uguale affinità per i due ligandi. (Fig. 3)

In breve, i nostri risultati mostrano che l'applicazione in vitro di orexina A induce un potenziamento acuto della trasmissione mediata dai recettori NMDA, il quale porta dopo poche ore alla produzione di LTP. Inoltre, la somministrazione in vivo dell'antagonista dell'orexina A blocca la sensibilizzazione locomotoria alla cocaina e la LTP prodotta dalla cocaina. Questi risultati dimostrano il ruolo fondamentale della orexina A nella VTA nella induzione della plasticità neuronale, o LTP, prodotta dalla cocaina e nella produzione della sensibilizzazione locomotoria alla cocaina. Infine, questi studi sottolineano la necessità di sviluppare nuovi antagonisti dell'orexina A, per le loro potenzialità terapeutiche di inibitori dei comportamenti di dipendenza alla cocaina.

## BIBLIOGRAFIA


1. M. Ungless, J. L. Whistler, R. C. Malenka and A. Bonci. Single cocaine exposure *in vivo* induces long-term potentiation in dopamine neurons. Nature, 2001, 411(6837):583-7.
2. M. Thomas, C. Beurrier, A. Bonci, and R. Malenka. Long-term depression in the nucleus accumbens: a neural correlate of behavioral sensitization to cocaine. Nature Neurosci., 2001, 4(12) 1217-23.
3. M. Melis, R.Camarini, M. Ungless, and A. Bonci. Long-Lasting Potentiation of GABAergic Synapses in Dopamine Neurons After a Single in vivo Ethanol Exposure. J. Neurosci., 2002, 22(6):2074-82.
4. D. Saal, Y. Dong, A. Bonci and R. C. Malenka. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. Neuron, 2003, 37(4):577-82.
5. A. Bonci, G. Bernardi, P. Grillner and N. B. Mercuri. The dopaminergic neuron: Maestro or simple musician in the orchestra of addiction? Trends Pharmacol. Sci., 2003, 24(4):172-7.
6. M. Ungless, V. Singh, T. Crowder, R. Yaka, D. Ron and A. Bonci. Corticotropin-releasing factor (CRF) requires CRF-binding protein to potentiate NMDA receptors via CRF receptor 2. Neuron, 2003, 39(3):401-7 *(highlighted as a Preview in Neuron)*.
7. S.L. Borgland, R.C. Malenka and A. Bonci. Acute and chronic cocaine-induced potentiation of synaptic strength in the VTA: electrophysiological and behavioral correlates in individual adolescent rats. J. Neurosci., 2004, 24(34): 7482-7490.
8. Y. Dong, D. Saal, M. Thomas, A. Bonci, T. Robinson and R.C. Malenka. Cocaine-induced potentiation of synaptic strength in dopamine neurons: behavioral correlates in GluRA(-/-) mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101(39):14282-7.
9. S. Jones and A. Bonci. Synaptic plasticity and drug addiction. Curr. Opin. Pharmacol., 2005, 5(1):20-5.
10. S. Borgland, S. Taha, H.L. Fields and A Bonci. Orexin A is critical for plasticity and behavioral sensitization to cocaine. Neuron, 2006, 49(4):589-601 *(highlighted as a Preview in Neuron)*.
11. M. Martin, B. T. Chen, F. W. Hopf, M. S. Bowers and A. Bonci. Cocaine self-administration selectively abolishes LTD in the core of the nucleus accumbens. Nature Neurosci., 2006, 9(7):868-9.
12. B. Schilström, R. Yaka, E. Argilli, N. Suvarna, M. Carman, V. Singh, W. S. Mailliard, D. Ron and A. Bonci. Cocaine enhances NMDA receptor-mediated currents in midbrain dopamine cells via redistribution of NMDA receptors. J. Neurosci., 2006, 26(33):8549-58.