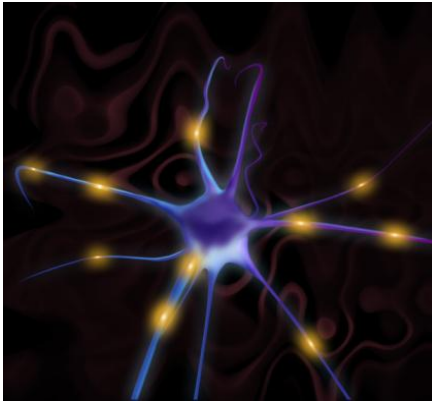


Scoperto un nuovo meccanismo sottostante la dipendenza da cocaina.

Alfredo Orrico – genetista



Lo studio pubblicato sulla rivista *Science* mostra come le droghe, in questo caso si tratta della cocaina, possano influire su un processo epigenetico (processo che modifica l'espressione genica senza cambiare la sequenza di un gene) detto **metilazione dell'istone**.

Tali modificazioni sono in grado, attraverso l'avvio di successive reazioni e comunque dopo ripetute assunzione della sostanza, di avviare l'acquisizione della preferenza per la cocaina.

“La scoperta è fondamentale per capire come la cocaina possa innescare un processo di dipendenza – dice Nora D. Volkow –

Anche se sono necessarie ulteriori ricerche per comporre il quadro complessivo, queste ultime osservazioni hanno identificato un nuovo elemento chiave nella cascata molecolare avviata dalla ripetute esposizioni alla sostanza.

Chiaramente esso stesso può diventare potenziale “bersaglio” per lo sviluppo di nuovi trattamenti per la dipendenza”.

Gli autori statunitensi (Maze I et al. 2010) della ricerca documentano sperimentalmente, nel topo, che l'uso protratto di cocaina provoca cambiamenti nella morfologia e nell'attività di neuroni all'interno di strutture del sistema nervoso centrale.

In particolare, i neuroni presenti nel nucleus accumbens, un sistema situato nel proencefalo (nel cervello emozionale) e che gioca un ruolo centrale nei meccanismi di ricompensa (reward system), **sembrano variare struttura e modificare comportamenti in conseguenza dell'uso cronico di cocaina**.

Ripetute somministrazioni di cocaina, infatti, riducono i livelli di demetilazione della lisina 9 dell'istone 3 (H3K9) nel nucleus accumbens, un effetto mediato attraverso la repressione di G9a, a sua volta regolato dal fattore DeltaFosB.

E' noto, infatti, che il DeltaFosB è il fattore che funge da "molecular switch" ovvero è il fattore che gradualmente converte la risposta acuta alle droghe nel diverso e relativamente stabile stato di equilibrio biochimico dei neuroni che sottende il fenomeno della dipendenza.

Questa attività sarebbe quindi mediata dalla repressione di G9a, conducendo ad un aumentata plasticità delle spine dendritiche dei neuroni del nucleus accumbens e, in ultima istanza, all'aumento della preferenza per la cocaina.

In termini di biochimica molecolare (con approcci di mutagenesi condizionale e transfer genico attraverso vettori virali), gli autori dimostrano che la down-regulation del G9a accentua la plasticità delle spine dendritiche dei neuroni del nucleus accumbens, documentando così che i livelli di metilazione degli istoni in quella regione giocano un ruolo fondamentale nelle azioni a lungo termine della cocaina.

La dipendenza da cocaina trova in parte spiegazione, quindi, **in cambiamenti dell'espressione genica di strutture nervose deputate a funzioni di piacere e di ricompensa (rewarding effects).**

Maze I, Covington HE 3rd, Dietz DM, LaPlant Q, Renthal W, Russo SJ, Mechanic M, Mouzon E, Neve RL, Haggarty SJ, Ren Y, Sampath SC, Hurd YL, Greengard P, Tarakhovsky A, Schaefer A, Nestler EJ., *Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity*, Science, 2010, Jan 8;327(5962):213-