

giuseppe montefrancesco

La persistente ricaduta costituisce il problema più impegnativo nella terapia della dipendenza da sostanze d'abuso; la recidività appare legata all'alterata regolazione della corteccia prefrontale dei comportamenti motivati che coinvolgono il nucleo accumbens (*ovvero all'alterata comunicazione tra la corteccia prefrontale e il nucleo accumbens*).

Utilizzando un modello murino di dipendenza da eroina, gli Autori mostrano che la ricaduta richiede che il fenomeno del potenziamento a lungo termine (LTP) incrementi la forza sinaptica nelle proiezioni che dalla corteccia prefrontale vanno al nucleo accumbens.

La maggiore forza sinaptica è accompagnata contemporaneamente dall'ampliamento delle spine dendritiche nei neuroni spinosi dell'accumbens e per tutto ciò è richiesto una sovraregolazione dell'espressione di superficie di **particolari sottorecettori NMDA**, detti **NMDA2b**.

Nel fenomeno della plasticità neuronale intervengono recettori per il glutammato. Sono questi i recettori NMDA (N-metil-D-aspartato) e sottotipi, i quali, una volta attivati, innescano una serie di reazioni che esprimono il fenomeno della plasticità neuronale (capacità di rinforzare sinapsi esistenti o di generarne nuove); ciò si traduce "drammaticamente" nell'acquisizione di nuovi apprendimenti e nella loro memorizzazione (ndr).

Conseguentemente, il blocco NR2B, **prima che si ripristini la ricerca di eroina**, può prevenire l'induzione dell' LTP e le successive variazioni nel rimodellamento delle spine dendritiche e nella forza sinaptica; in tal modo verrebbe inibita la ricaduta nell'eroina.

Questi dati dimostrano che neuroplasticità, sostenuta dal potenziamento a lungo termine, nelle sinapsi che collegano la corteccia prefrontale all'accumbens, si avvia dalla stimolazione NR2B e contribuisce fortemente alla ricaduta da eroina.

Tali risultati rivelano inoltre che i sotto recettori NR2B dell'NMDA potrebbero essere un bersaglio terapeutico ancora inesplorato per il trattamento della dipendenza da eroina.

Haowei Shen, et al. **"Heroin relapse requires long-term potentiation-like plasticity mediated by NMDA2b-containing receptors"** PNAS Proceeding of National Academy of science, Nov. 21, 2011

Abstract

Persistent relapse to addictive drugs constitutes the most challenging problem in addiction therapy, and is linked to impaired prefrontal cortex regulation of motivated behaviors involving the nucleus accumbens. Using a rat model of heroin addiction, we show that relapse requires long-term potentiation (LTP)-like increases in synaptic strength in the prefrontal cortex projection to the nucleus accumbens. The increased synaptic strength was paralleled by dendritic spine enlargement in accumbens spiny neurons and required up-regulated surface expression of NMDA2b-containing receptors (NR2B). Accordingly, blocking NR2B before reinstating heroin-seeking prevented the induction of LTP-like changes in spine remodeling and synaptic strength, and inhibited heroin relapse. These data show that LTP-like neuroplasticity in prefrontal-accumbens synapses is initiated by NR2B stimulation and strongly contributes to heroin relapse. Moreover, the data reveal NR2B-containing NMDA receptors as a previously unexplored therapeutic target for treating heroin addiction.