



**FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE**



DIPENDENZE: LE CONQUISTE DELLA BIOLOGIA E DELLA FARMACOLOGIA DEL TERZO MILLENNIO

Guido Mannaioni Professore ordinario di Farmacologia e Tossicologia - Università degli Studi di Firenze - Direttore della SOD Complessa di Tossicologia Medica e centro antiveleni - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi

1. Le conquiste della biologia, 40 anni di teoria dopaminergica (e non solo....)
2. Le conquiste della farmacologia
3. Futuro?

1. Le conquiste della biologia, 40 anni di teoria dopaminergica (e non solo....)
2. Le conquiste della farmacologia
3. Futuro?

Il disturbo da uso di sostanze o DUS è uno dei maggiori problemi di salute che il mondo deve affrontare oggi.

Ogni anno, molti milioni di persone muoiono a causa della dipendenza da sostanze come tabacco e alcol

C'è un grande bisogno di comprendere meglio i meccanismi cerebrali coinvolti in modo più mirato per poter sviluppare interventi sempre più efficaci

PERSPECTIVES

OPINION

NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE

The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows

VOLUME 16 | MAY 2015 | 305

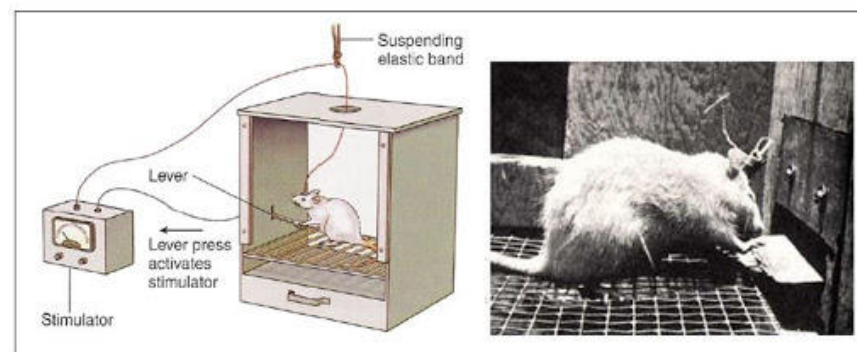
David J. Nutt, Anne Lingford-Hughes, David Erritzoe and Paul R. A. Stokes



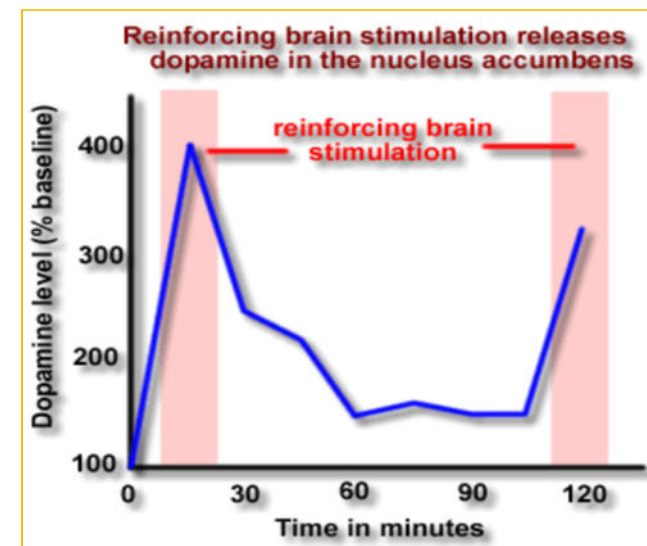
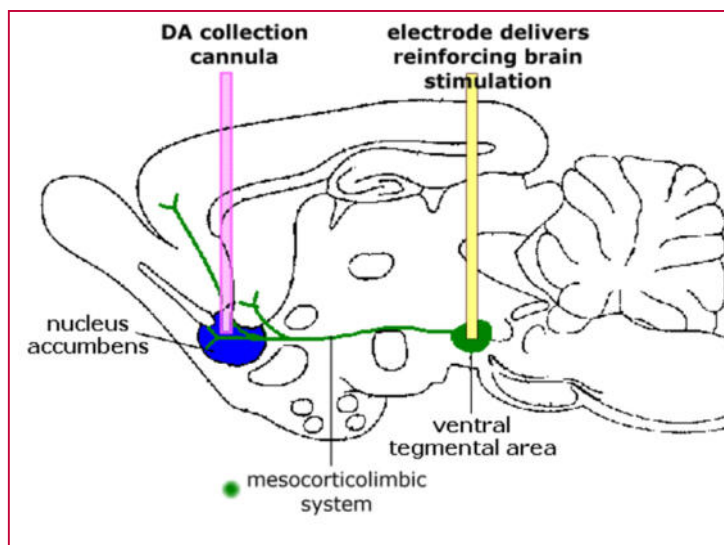
Un importante passo avanti nelle neuroscienze è stato fatto nel **1970**, quando è stato scoperto il ruolo potenziale della **dopamina** nella dipendenza.

Questa innovazione derivava dalla constatazione di **Olds e Milner** già nel 1954 che i ratti si sarebbero volontariamente e ripetutamente auto-stimolati particolari aree del cervello con l'elettricità, un processo che i ricercatori hanno chiamato **rinforzo positivo**.

In queste aree si concentrano **neuroni dopaminergici**, ciò spiega perché i farmaci che esaltano le azioni di questo neurotrasmettitore (ad esempio gli stimolanti) siano associati a loro volta al **reward o rinforzo positivo** (come la stimolazione elettrica).



MODELLO DEL RINFORZO POSITIVO



In questi esperimenti, un elettrodo stimolante viene impiantato con la punta nel VTA

- questo elettrodo stimola il VTA quando il ratto preme la leva
- il sistema mesocorticolimbico proietta dal VTA al nucleo accumbens
- la DA viene raccolta da una cannula da microdialisi con la punta posizionata nel nucleo accumbens
- si noti come la liberazione di DA coincide con la stimolazione elettrica rinforzata del VTA.

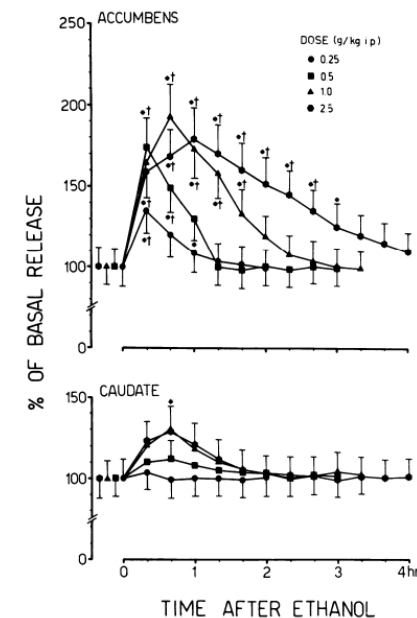
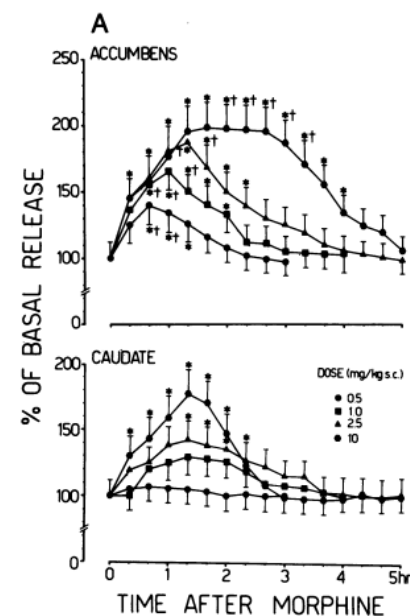
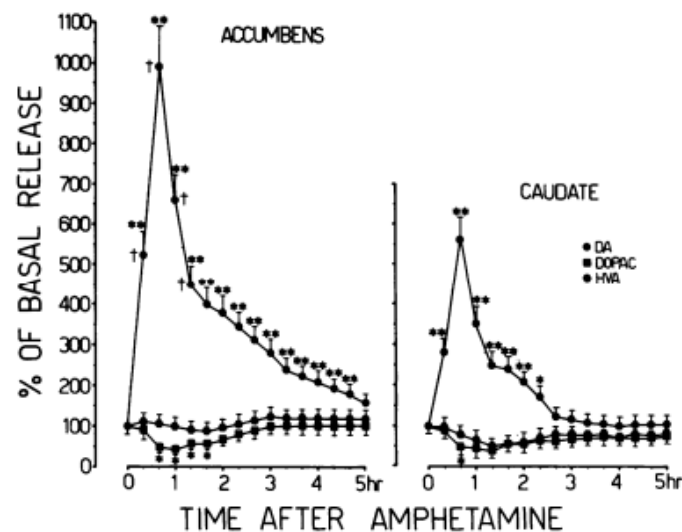
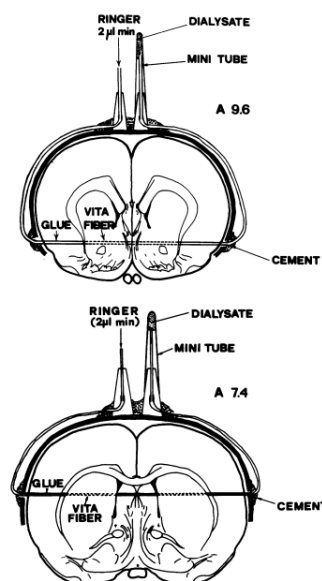
Proc. Natl. Acad. Sci. USA
 Vol. 85, pp. 5274-5278, July 1988
 Neurobiology

Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats

(amphetamine/cocaine/ethanol/nicotine/opiates)

GAETANO DI CHIARA AND ASSUNTA IMPERATO

Institute of Experimental Pharmacology and Toxicology, University of Cagliari, Viale A. Diaz, 182, 09100 Cagliari, Italy

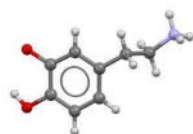


MODELLO DEL RINFORZO POSITIVO



Una serie successiva in gran parte con sede negli Stati Uniti gli studi hanno rivelato che il blocco dei recettori della **dopamina** con farmaci neurolettici alterava gli effetti rinforzanti degli stimolanti nei ratti e nei primati.

Queste ricerche hanno chiaramente eletto la **dopamina** come neurotrasmettitore centrale nella dipendenza da stimolanti e suggerito questo neurotrasmettitore aveva un ruolo preponderante in termini di ricompensa, motivazione e comportamento incentivante.



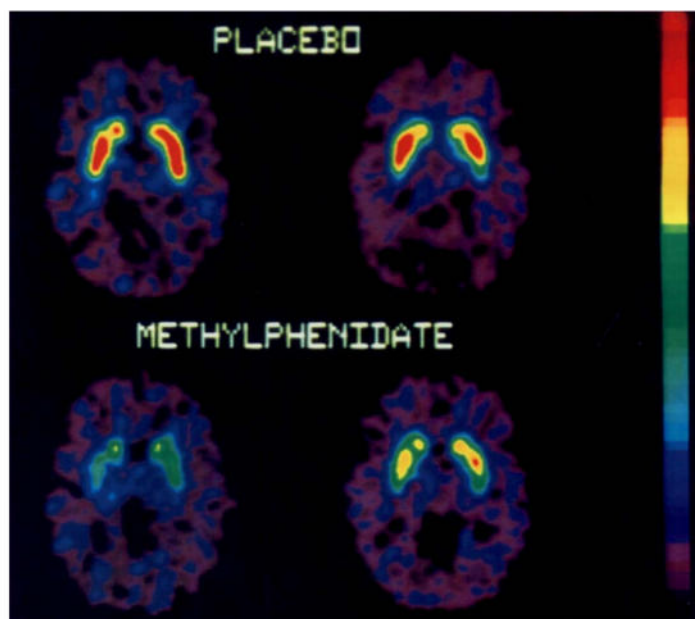
Stimoli che producono motivazione e ricompensa (**fisiologici quali il sesso, cibo buono, acqua, o artificiali come sostanze stupefacenti, o elettrici ma anche l'ascolto della musica**), stimolano parallelamente il rilascio di dopamina nel nucleus accumbens.

Il **Nucleus accumbens** svolge un ruolo critico nel mediare gli effetti di rinforzo positivo acuto (soddisfazione) delle sostanze stupefacenti d'abuso, e negli aspetti motivazionali della sospensione, dopo assunzione in cronico, quindi nel rinforzo negativo (punizione), proprio del fenomeno astinenziale.

SYNAPSE 16:255-262 (1994)

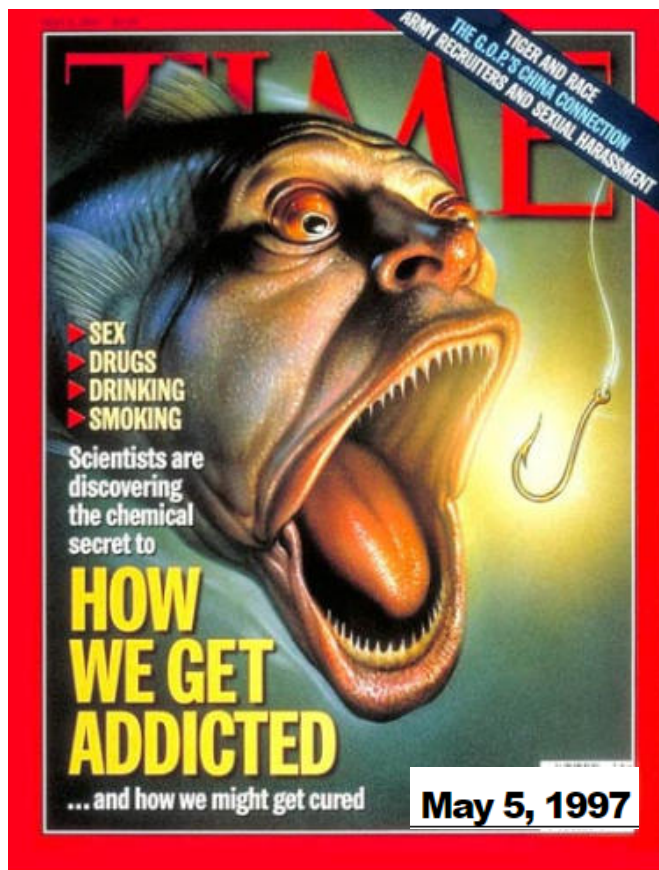
Imaging Endogenous Dopamine Competition With [^{11}C]Raclopride in the Human Brain

NORA D. VOLKOW, GENE-JACK WANG, JOANNA S. FOWLER, JEAN LOGAN, DAVID SCHLYER,
 ROBERT HITZEMANN, JEFFREY LIEBERMAN, BURTON ANGRIST, NAOMI PAPPAS,
 ROBERT MACGREGOR, GAIL BURR, THOMAS COOPER, AND ALFRED P. WOLF



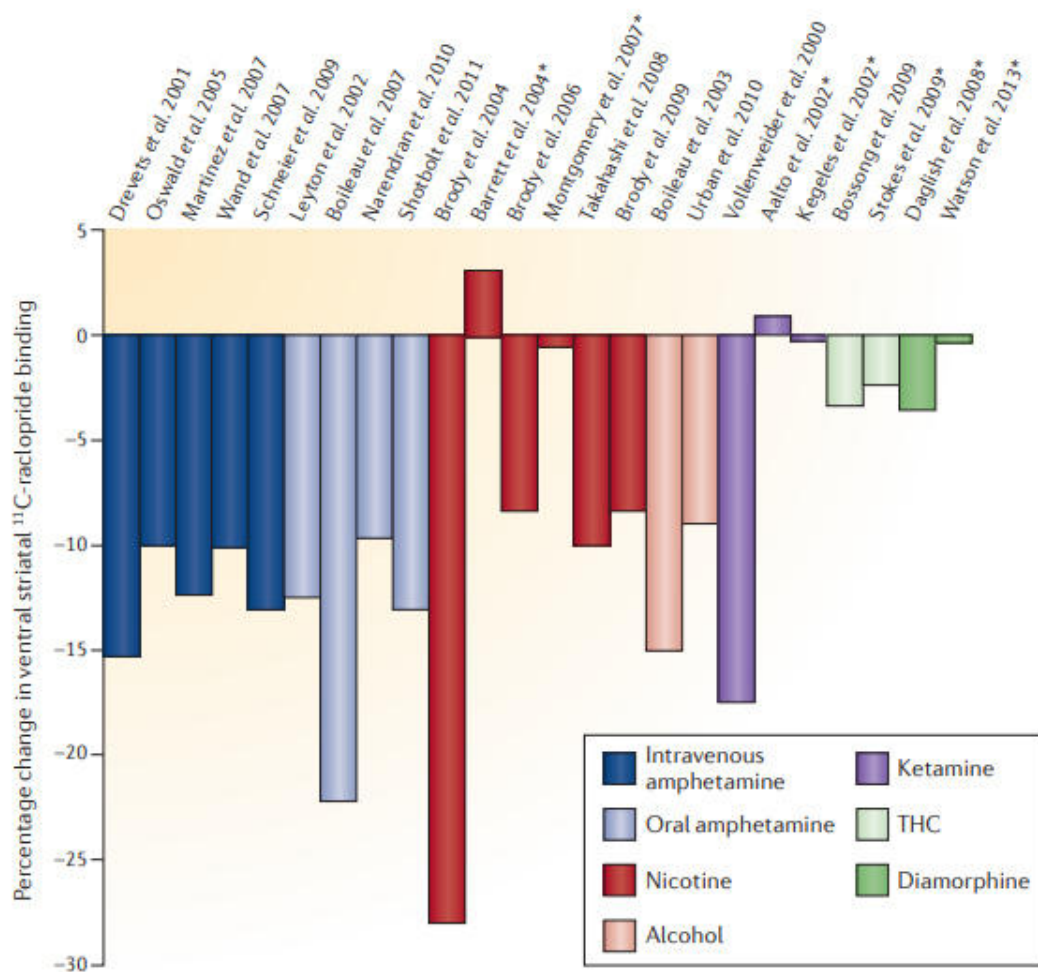
Negli anni '90 compaiono i primi studi sul neuroimaging funzionale in vivo delle aree associate all'addiction, tramite l'impiego di radio traccianti specifici per i neuroni D2/D2 come:
 la [^{11}C] raclopride nella PET e la [^{123}I] iodobenizamide nella SPECT

I neuroni D2/3 del soggetto esposto a metilfenidato si illuminano di meno perché sono occupati in modo competitivo rispetto al tracciante.



La teoria dopaminergica si afferma

La teoria dopaminergica si afferma...ma tutte le sostanze sono uguali?



Gli studi contenuti nella figura sono sostanzialmente comparabili, sebbene vi sia una certa variabilità nel numero di partecipanti (dal 2001 al 2013)

Gli asterischi denotano studi in cui il cambiamento nel legame ¹¹C-raclopride è stato segnalato come non significativo per THC, Ketamina e eroina

OXFORD
ACADEMIC

Journals

Books

JOURNAL ARTICLE

***Cerebral* CORTEX**

Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex FREE

Nora D. Volkow, Joanna S. Fowler

Cerebral Cortex, Volume 10, Issue 3, March 2000, Pages 318–325,



Nei soggetti con DUS studiati durante l'astinenza prolungata, la corteccia orbitofrontale è ipoattiva (< recettori D₂ nello striato). Al contrario poco dopo l'ultimo consumo di cocaina o durante il craving, la corteccia orbitofrontale è ipermetabolica in proporzione all'intensità del desiderio.

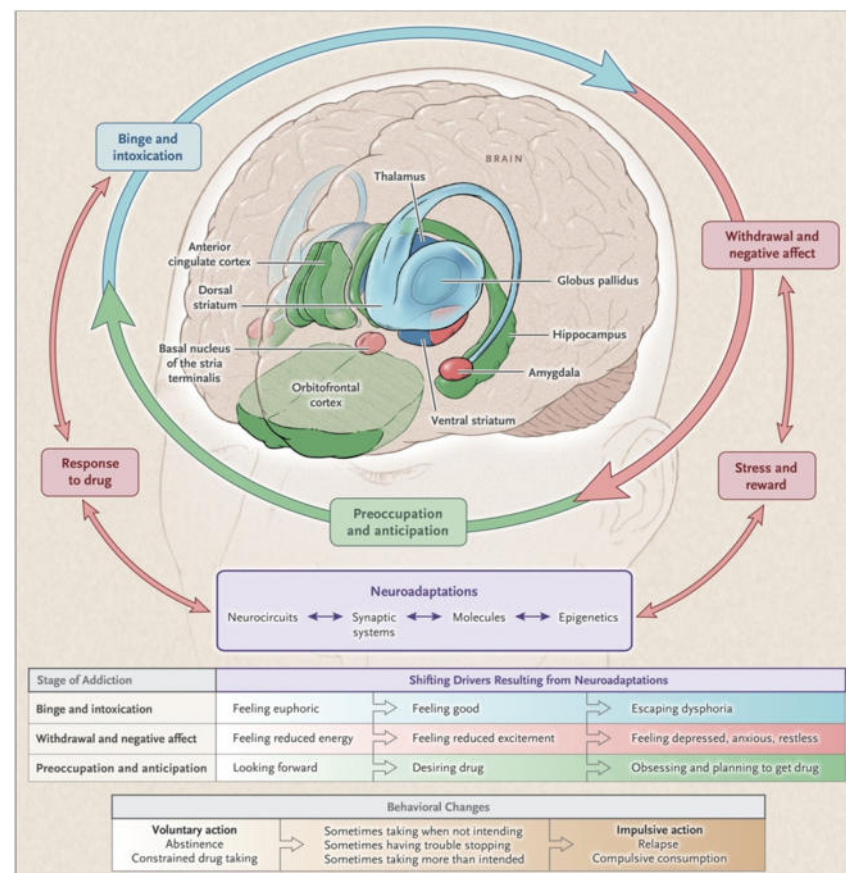
Poiché la corteccia orbitofrontale è coinvolta con la pulsione e con comportamenti compulsivi ripetitivi, la sua attivazione anormale nel soggetto dipendente potrebbe spiegare perché l'autosomministrazione compulsiva di farmaci si verifica anche con tolleranza agli effetti piacevoli del farmaco e in presenza di reazioni avverse.

Questo modello implica che il piacere di per sé non è sufficiente a mantenere la somministrazione compulsiva della sostanza e che i farmaci che potrebbero interferire con l'attivazione del circuito striato-talamo-orbitale potrebbero essere utili nel trattamento della tossicodipendenza

Il processo di dipendenza comporta un ciclo in tre fasi:

1. binge/intossicazione
2. astinenza/rinforzo negativo
3. preoccupazione/attesa

Questo ciclo diventa più grave con continuo uso di sostanze perché si riduce la capacità di controllo.

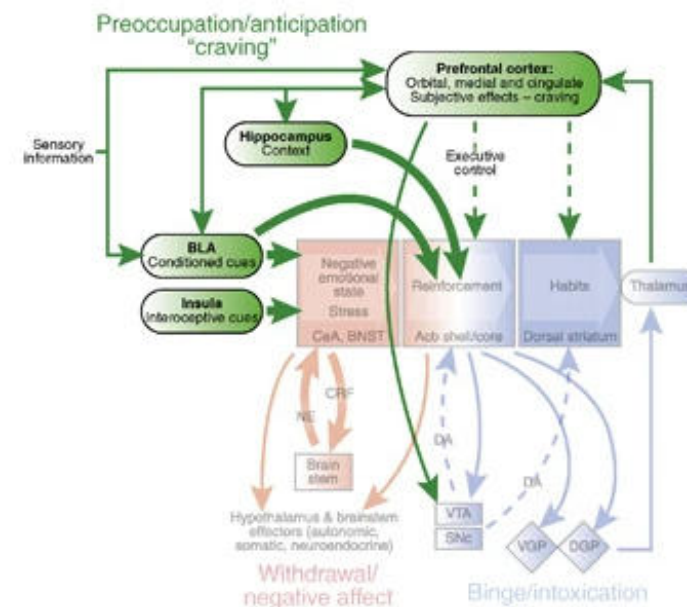
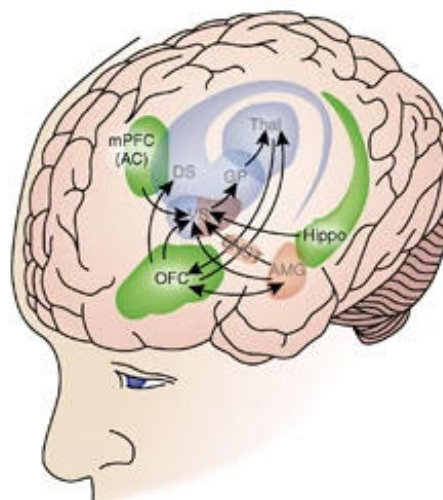


Il processo di dipendenza comporta un ciclo in tre fasi:

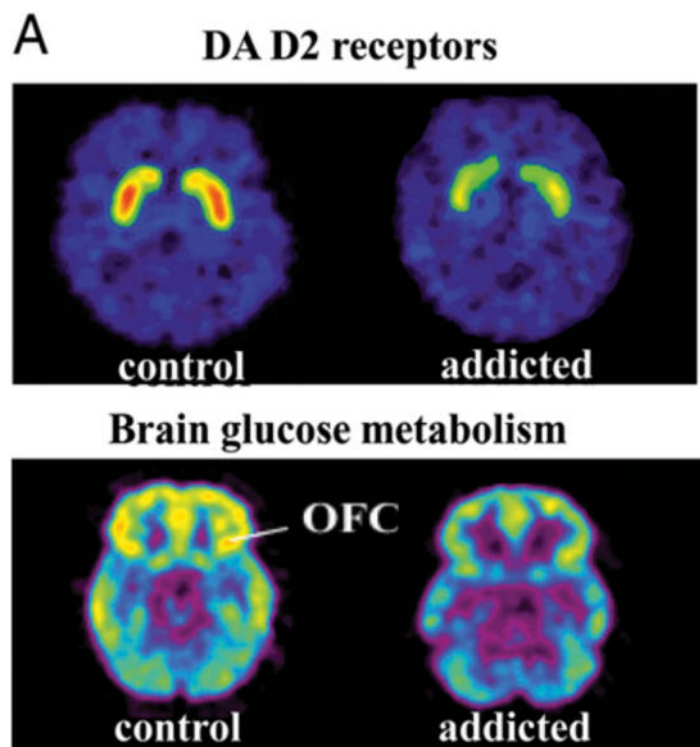
1. binge/intossicazione
2. astinenza/rinforzo negativo
3. preoccupazione/attesa

Questo ciclo diventa di più grave con continuo uso di sostanze perché si riduce la capacità di controllo.

c



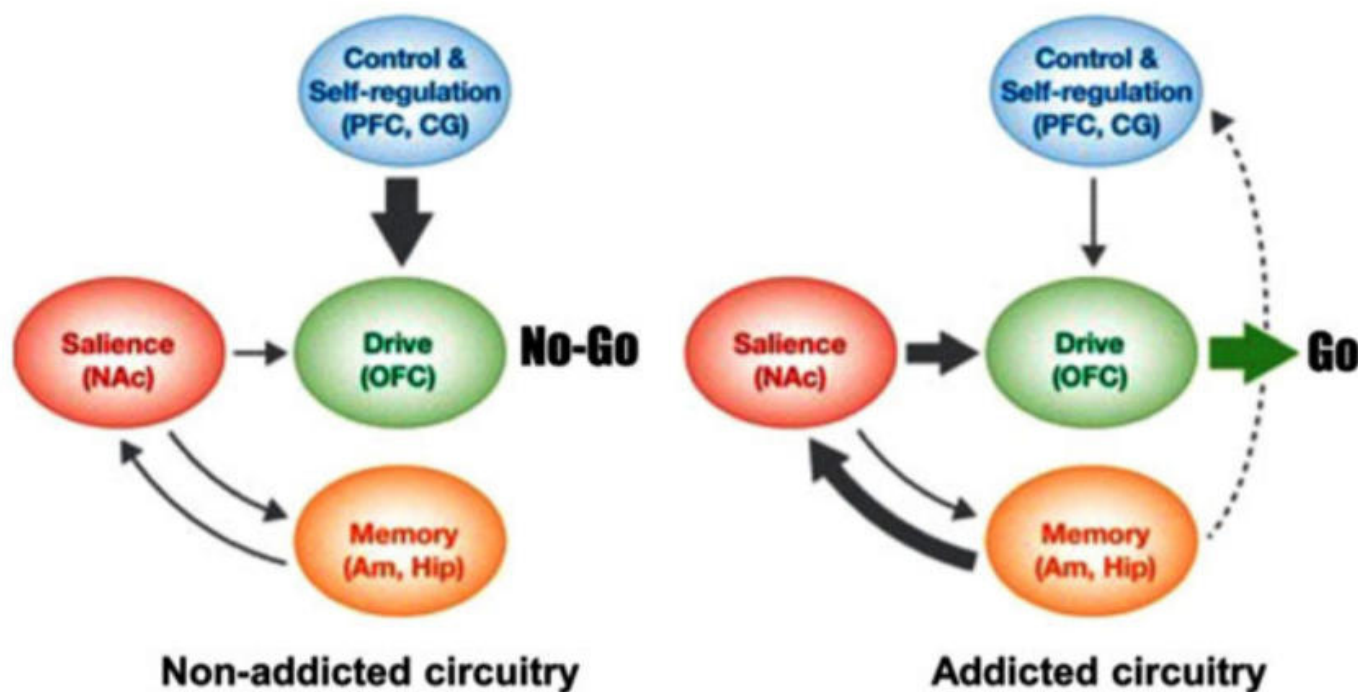
.....A major neurotransmitter involved in the craving stage is **glutamate** localized in pathways from frontal regions and the BLA that project to the ventral striatum.



Correlazione tra recettori dopaminergici D2 e metabolismo glicidico della corteccia prefrontale. (A) Immagini di sezioni assiali in un soggetto sano (control) ed un cocainomane sulla disponibilità di recettori D2R nello striato (ottenuto con [11C] raclopride) e sull' utilizzo di glucosio nella corteccia orbitofrontale ,OFC (ottenuto con [11C] raclopride). Questo è **alla base della scarsa capacità decisionale**, dello scarso adattamento alle conseguenze del consumo di droga, della compulsività ed impulsività dei cocainomani.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Sep. **Addiction: beyond dopamine reward circuitry.** Volkow ND¹, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F.

Brain Circuitry of Addiction



Cosa c'è alla base dello sviluppo di una dipendenza?

Funzione dopaminergica più bassa?

Se il sistema della dopamina è coinvolto in modo critico e universale nella dipendenza da tutte le droghe, potremmo aspettarci che i cambiamenti nella **funzione della dopamina siano evidenti in tutte le dipendenze.**

Dalla teoria dopaminergica emergono due marker di funzione anomala della dopamina nella tossicodipendenza::

1. la minore disponibilità dei recettori della dopamina striatale
2. la diminuzione del rilascio di dopamina in risposta a un challenge farmacologico (il cosiddetto blunting).

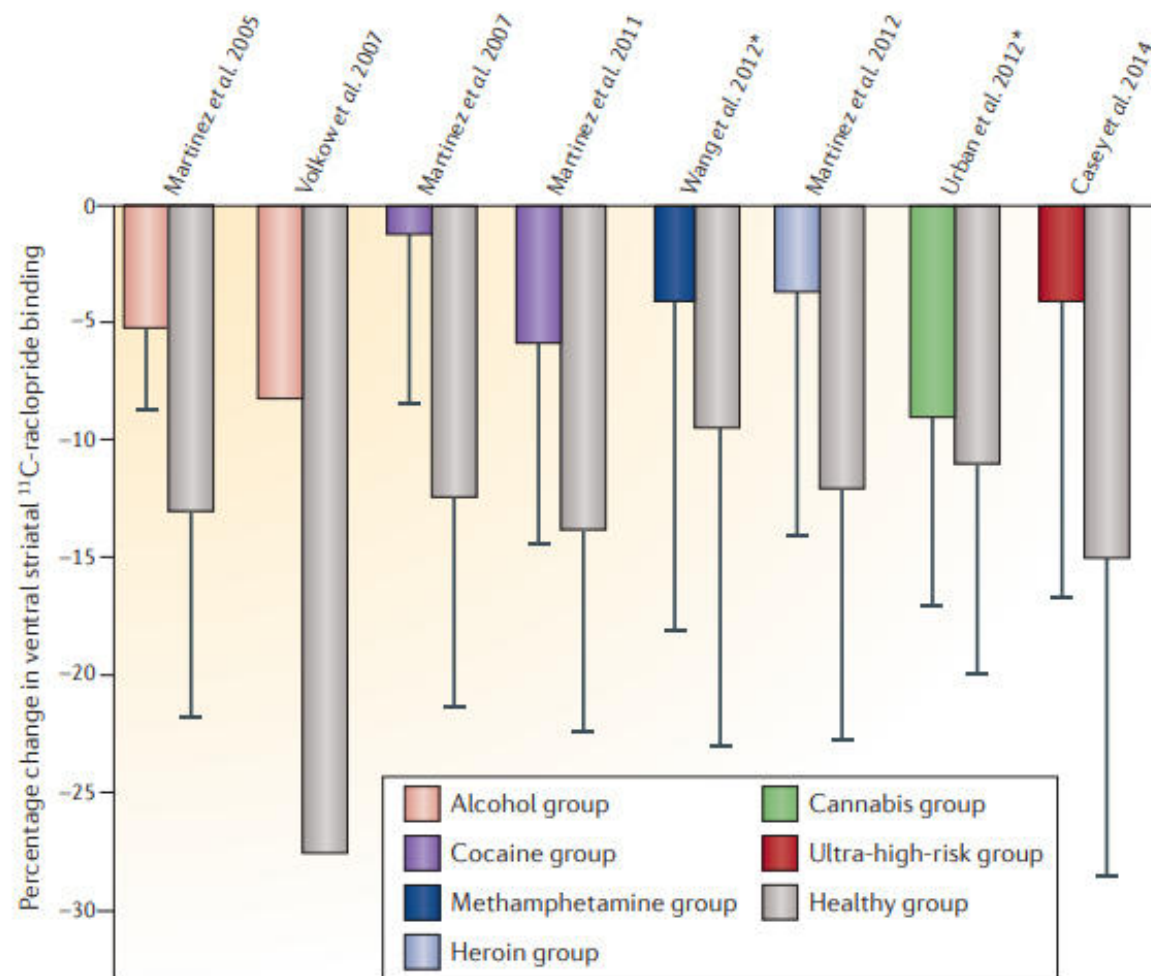
MINORE DISPONIBILITÀ DEI RECETTORI DELLA DOPAMINA STRIATALE NEI SOGGETTI CON DUS

È stata segnalata una ridotta disponibilità del recettore della dopamina soggetti alcolodipendenti e, cosa interessante, la una disponibilità maggiore di recettori D2/3 nello striato può essere protettiva contro la dipendenza da alcol in soggetti ad alto rischio (parenti di soggetti con alcol dipendenza)

Volkow, N. D. et al. **Decreases** in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. Alcohol. Clin. Exp. Res. 20, 1594–1598 (1996).

Volkow, N. D. et al. **High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: possible protective factors.** Arch. Gen. Psychiatry 63, 999–1008 (2006).

IL RILASCIO DI DOPAMINA È *BLUNTED* NELLA DIPENDENZA



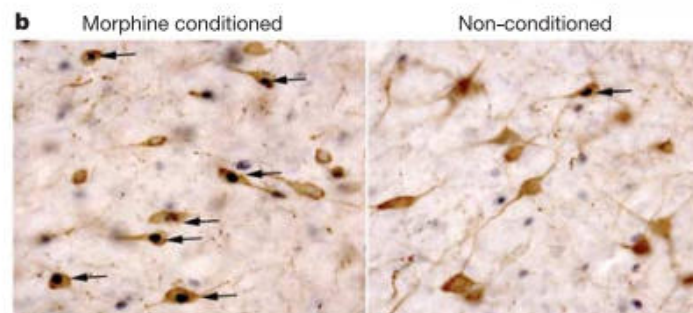
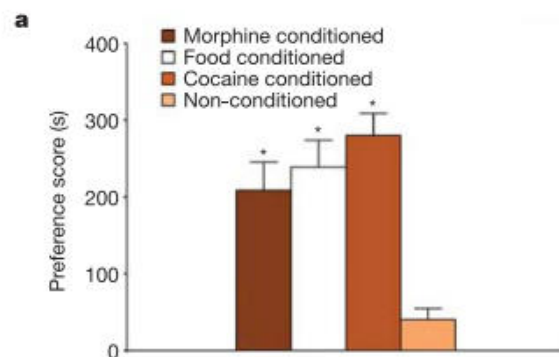
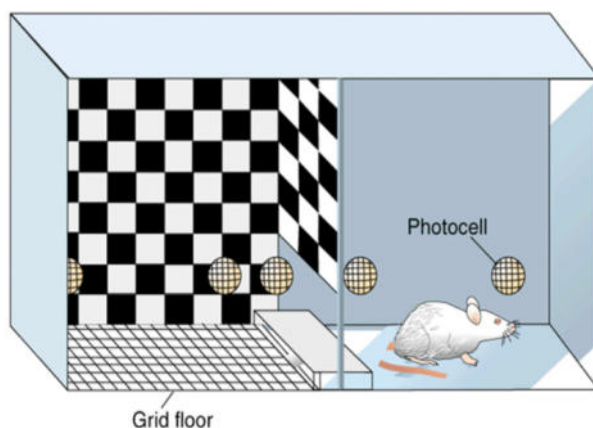
In molte, ma non in tutte, le dipendenze, gli individui mostrano una riduzione discreta nel rilascio di dopamina striatale rispetto a individui sani dopo un challenge farmacologico con metilfenidato o amfetamine (entrambi in grado di aumentare direttamente il release di dopamina).

Vulnerabilità alla dipendenza

- **Fattori genetici.** Si stima che il 40-60% della vulnerabilità alla dipendenza sia attribuibile a fattori genetici.
- **Fattori ambientali.** I fattori ambientali che sono stati coerentemente associati alla propensione all'auto-somministrazione di sostanze d'abuso includono **una bassa classe socio-economica, un supporto genitoriale insufficiente e la disponibilità di droghe.**
- **Trauma in età pediatrica**
- **Comorbidità con malattia mentale.** Il rischio di abuso di sostanze e dipendenza in **soggetti con malattie mentali è significativamente più alto rispetto alla popolazione generale**, (sovrapposizione di fattori ambientali, genetici e neurobiologici che influenzano l'abuso di droghe e la malattia mentale).

MODELLO DI CONDITIONED PLACE PREFERENCE

► The Conditioned Place Preference Procedure

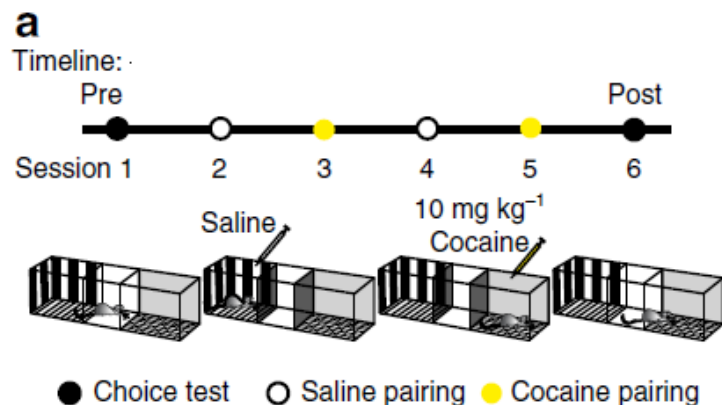


Gli animali esposti a condizionamento tramite morfina hanno un punteggio più alto nel CPP e ciò è dimostrato anche a livello morfologico nell'ipotalamo laterale ove è più marcata l'attivazione dei neuroni ad oressina

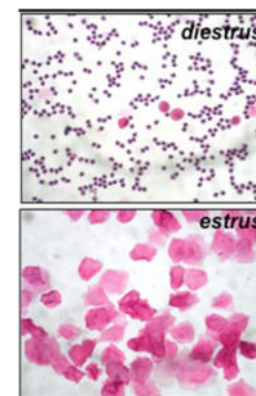
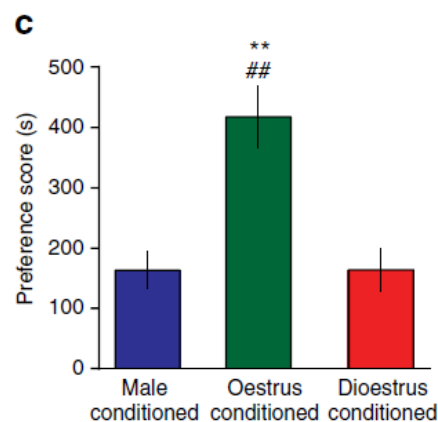
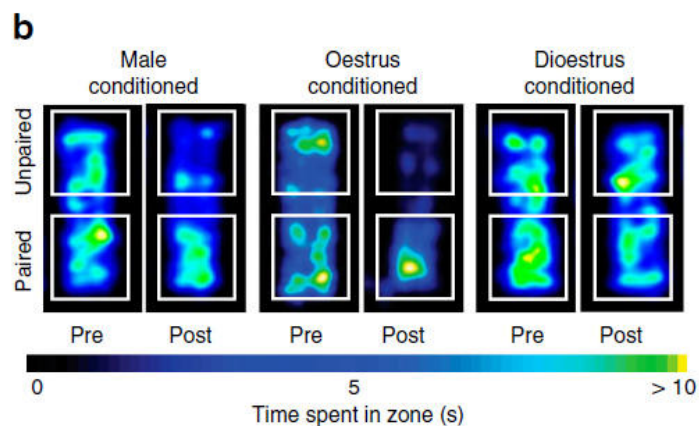
Source: Adapted from Feldman, R.S., Meyer, J.S., and Quenzer, L.F. *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, 1997.

Harris et al. *Nature*, 2005

ESISTE UNA DIFFERENZA DI GENERE NELL'ADDICTION?



Le femmine durante l'ovulazione formano delle associazioni cue-reward più forti



Dipendenza psichica e fisica

- Il concetto di **dipendenza psicologica** si riferisce a quei **sintomi non fisici** che si manifestano alla sospensione dell'uso di sostanze, inclusi **craving, agitazione psicomotoria, ansia e depressione**. L'assunzione della sostanza allevia i sintomi astinenziali, sia fisici che psichici e produce un innalzamento del tono dell'umore, a meno che l'individuo non sia molto tollerante.
- L'introduzione del concetto di **dipendenza psicologica** permette di attribuire anche a quelle classi di sostanze prive di una pronunciata astinenza fisica, come la cocaina, il fenomeno della dipendenza.

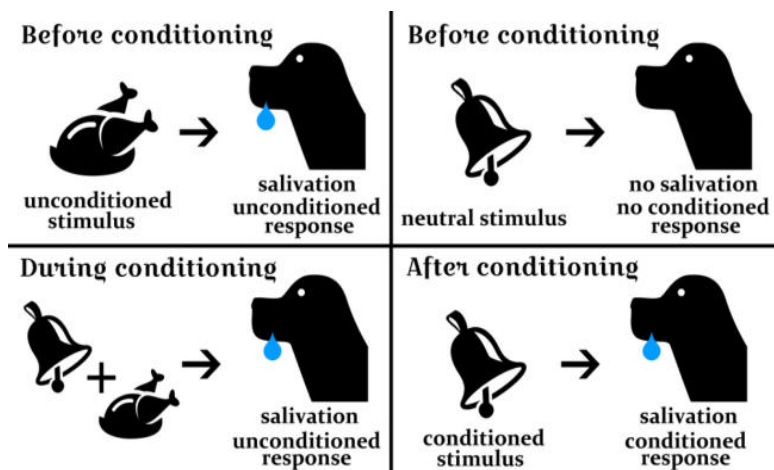
Sia la dipendenza fisica che psicologica sono sostenute da meccanismi biologici

Fenomeno complesso, non solo un adattamento dell'organismo all'esposizione prolungata alle sostanze d'abuso

Dipendenza

La dipendenza è un comportamento derivante da:

- condizionamento
- apprendimento



Neuroadattamento

L'uso di sostanze produce cambiamenti drammatici nella funzione cerebrale nei gangli della base, amigdala e corteccia prefrontale che:

1. Aumentano le associazioni tra i trigger ambientali (cue) e la sostanza (cioè, aumentano la salienza incentivante)
1. Riducono la sensibilità dei sistemi coinvolti nell'esperienza del piacere e del reward
2. Riducono il funzionamento dei sistemi di controllo, che sono coinvolti nell'abilità prendere decisioni e regolare le proprie azioni, emozioni e impulsi.

Questi cambiamenti nel cervello persistono a lungo dopo l'uso di sostanze fermate. Non è ancora noto quanto questi cambiamenti possano essere invertiti o quanto tempo potrebbe richiedere tale processo.

La Salienza

«Un processo attraverso il quale gli oggetti e gli stimoli giungono all'attenzione catturando i pensieri e guidando i comportamenti”. Sembra svolgere un ruolo fondamentale nel circuito del *reward* o della **gratificazione** o del **piacere**.

L'uso cronico di sostanze comporta un'alterazione della salienza, lo **stimolo** determina una **gratificazione** ed **acquista proprietà incentivanti**

**SALIENZA
INCENTIVANTE**

A livello comportamentale si traduce in una **volontà compulsiva** per cui **tutti gli stimoli sensoriali** predittivi della fase consumatoria diventano essi stessi **fonte di piacere ed eccitazione**.

**ECCITAZIONE
MOTIVAZIONALE**

Il craving



- Il termine **craving** (letteralmente “fame”) viene associato a varie condizioni psicopatologiche, quali la bulimia, la depressione ad andamento stagionale (SAD) e la sindrome Premestruale (PMS), ma il campo nel quale viene studiato e citato più estensivamente è quello delle dipendenze
- Si definisce come un **desiderio irresistibile e intrusivo** di assumere la sostanza, che comporta la perdita di controllo e una serie di azioni tese alla sua soddisfazione.

Prendendo in prestito una condizione psicopatologica nota, l'ansia, possiamo dire che il craving rappresenta la punta massima del desiderio così come il panico è la manifestazione estrema dell'ansia.

Similitudini tra DUS e psicosi

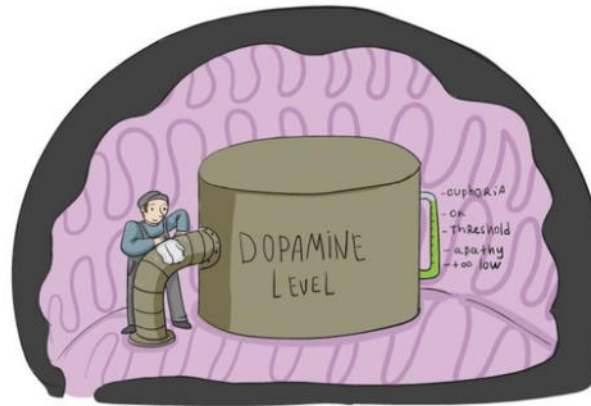
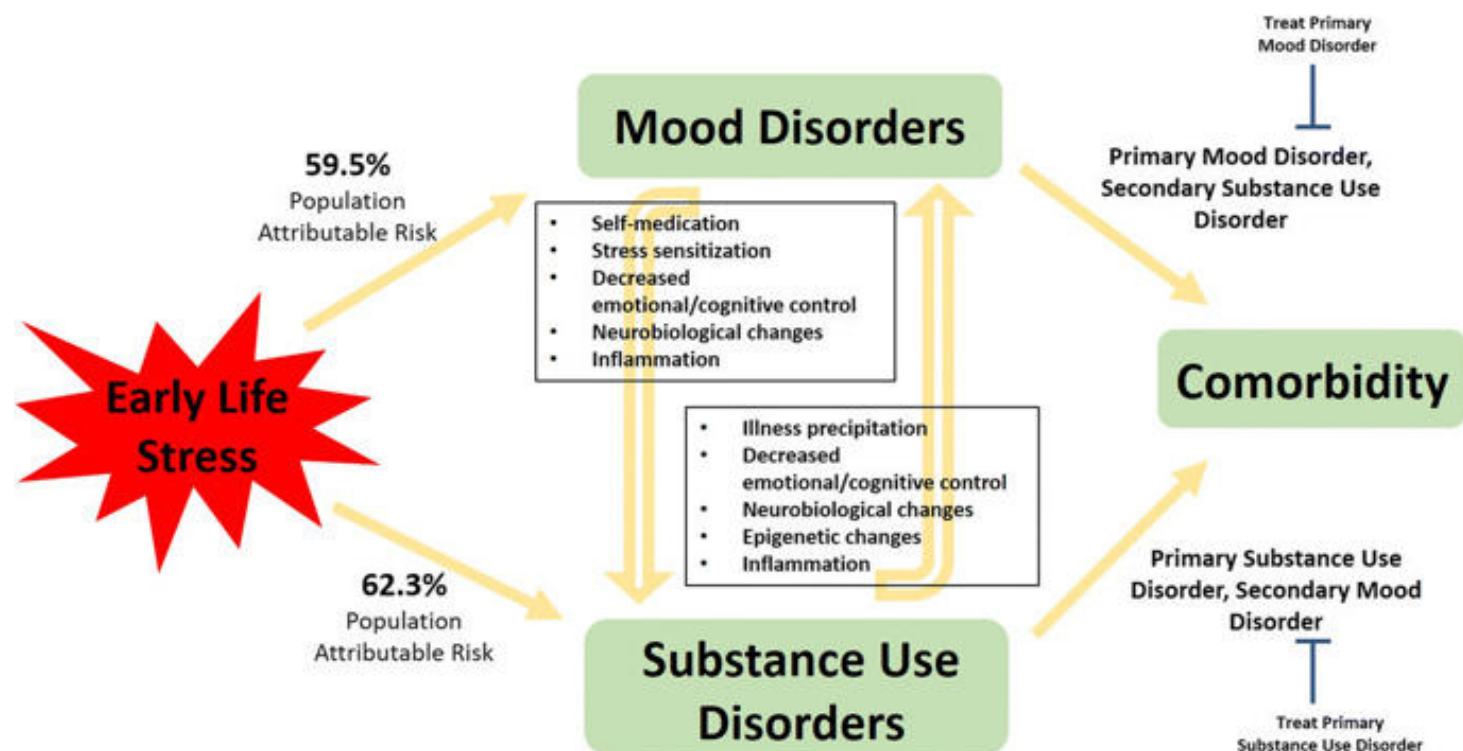


Tabella 1. Confronto della salienza aberrante nei soggetti con storia di abuso di sostanze e nei soggetti con sintomi psicotici naïve

	Nei soggetti con abuso di sostanze	Nei soggetti con sintomi psicotici naïve
Alterazione della salienza	Attivazione del meccanismo della salienza motivazionale (Teoria sensibilizzante dell'addiction) correlato all'uso della sostanza	Salienza motivazionale assegnata in maniera aberrante a stimoli irrilevanti/neutrali
Esordio della salienza aberrante	Dopo l'inizio dell'abuso di sostanze	Alterazione della salienza e disregolazione DA già in fase prodromica di malattia
Rilascio DA	Rilascio fasico di DA nell'accumbens durante la fase appetitiva	Rilascio fasico di DA nell'accumbens di fronte a stimoli neutri e non, ma sganciato da un meccanismo di ricompensa

PRIMA L'UOVO O LA GALLINA?

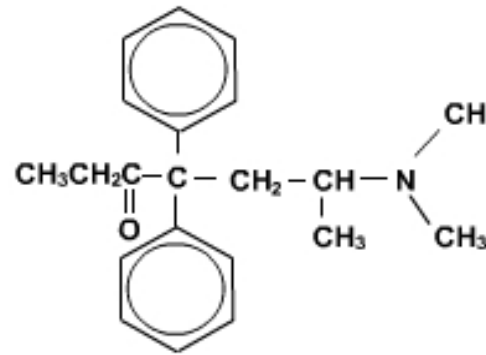


2 Le conquiste della farmacologia

1. Breve panoramica sulla farmacologia degli oppioidi (farmacocinetica, farmacodinamica),
2. **Terapia agonista nel DUO (metadone, buprenorfina),**
3. Nuove formulazioni,
4. Futuro dei farmaci nel DUO?

Terapia Agonista: metadone

- Methadone, a synthetic opiate, was invented in Germany around the **WWII** era. It was first used in addiction treatment in the **1960's** by **Drs. Dole and Nyswander**. It was their belief that treatment of the cravings and withdrawal in the heroin-addicted person was a very important factor in the successful outcome of the opiate dependent patient.
- Since that point in time, methadone and methadone treatment has been **stigmatized** as substituting one drug for another, despite the fact that it is **an extremely successful treatment modality**.



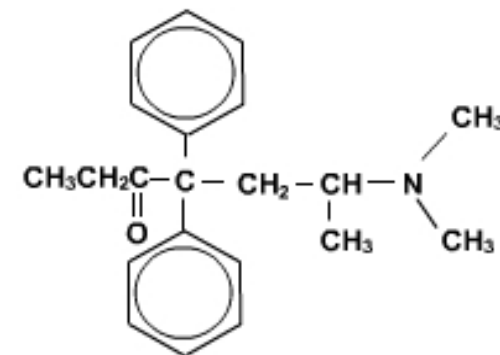
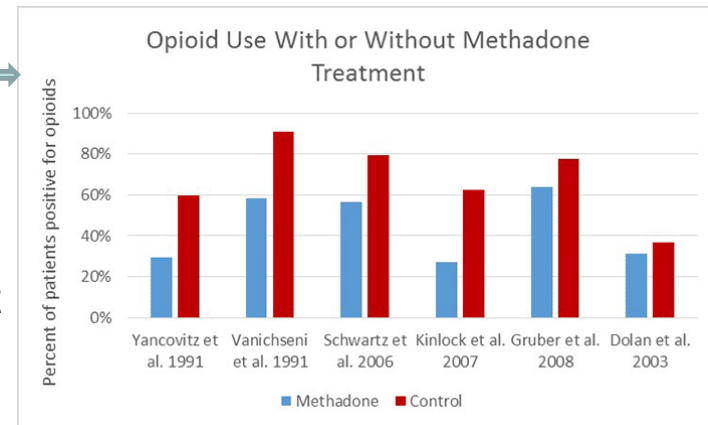
Terapia Agonista: metadone

In addition to suppressing harmful opioid use, research shows other benefits of methadone for people who use opioids:

- People enrolled in methadone treatment **are less likely to die** than people not enrolled (Fugelstad et al., 2007; Pierce et al, 2016; Sardo et al., 2017).

- **Rates of committing crime** are lower for people enrolled in methadone treatment than when they are not in treatment (Lind et al., 2005).

- Methadone treatment **reduces the risk of HIV infection** (Ball et al., 1988; Gibson, Flynn & McCarthy, 1999).



Terapia Agonista: metadone

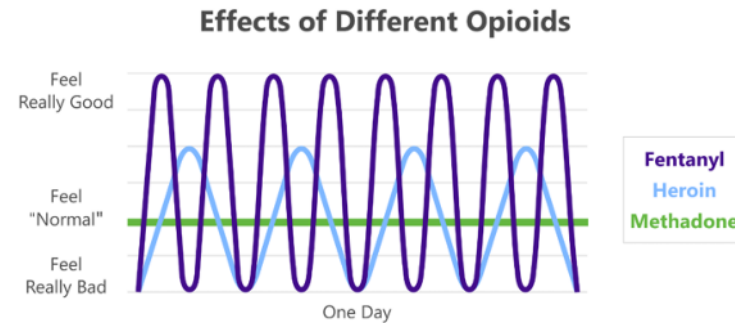
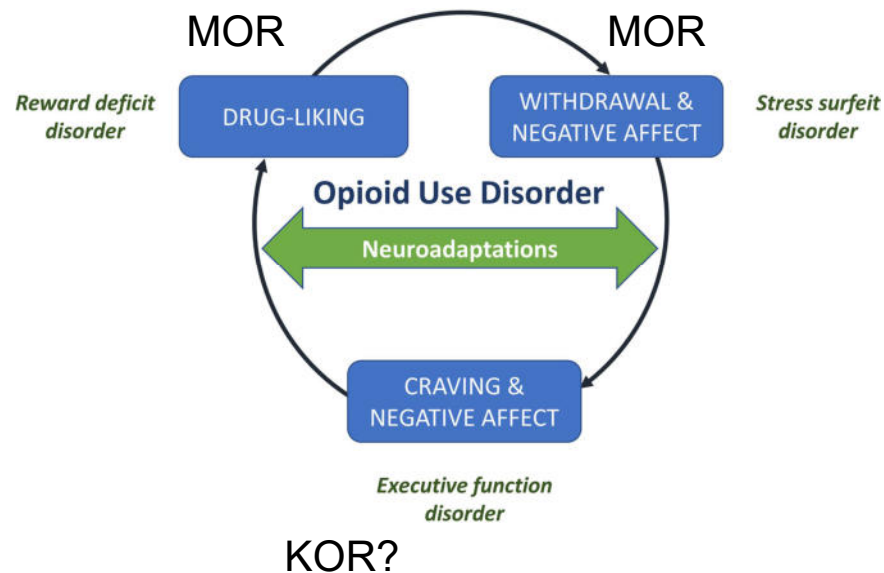


Figure 1. Comparison of methadone, heroin, and fentanyl use and effects in a day.

<https://adai.uw.edu/methadone-report-2022/>

Prevents the “off and on” switch of fluctuating opioid blood levels that lead to euphoria alternating with cravings...

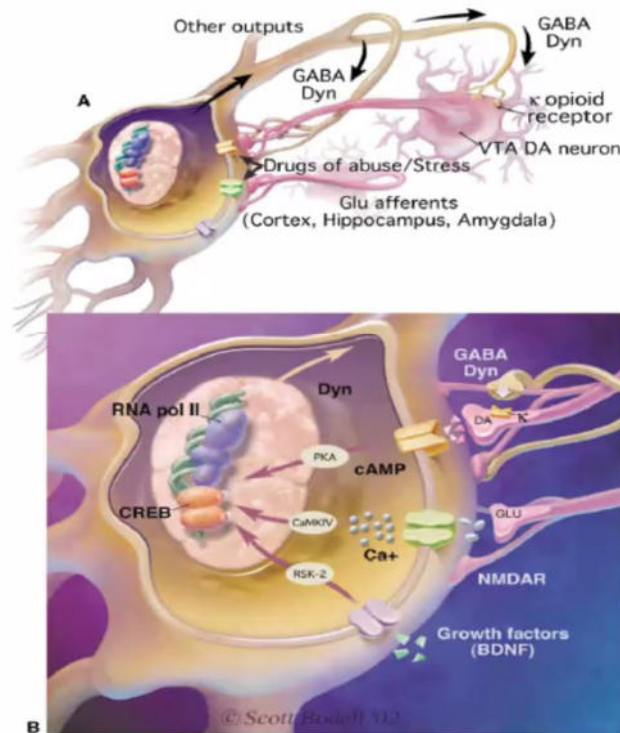
Continuous occupation of the endogenous ligand-opioid receptor system allow interacting physiological and behavior systems to become normal.

The patient is functionally normal.

Dole, Vincent P.
JAMA, Nov 25, 1988
Vol. 260, No. 20

Terapia Agonista: importanza del Sistema KOR?

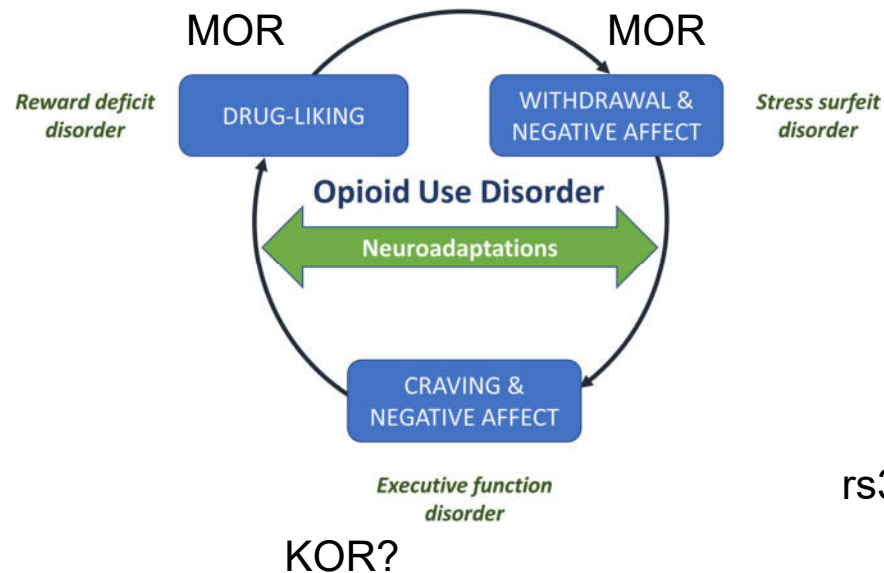
il sistema dei kappa oppioidi



Sostanze di abuso / stress



Terapia Agonista: metadone



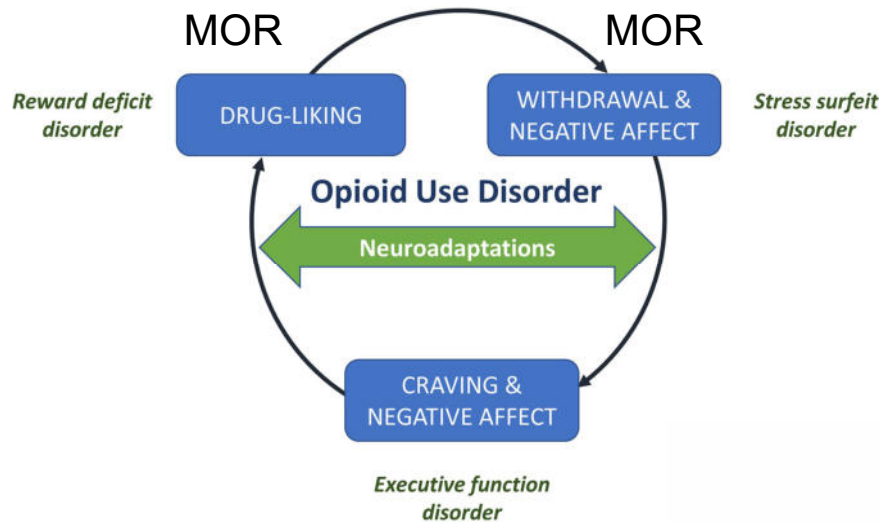
GENETIC TESTING AND MOLECULAR BIOMARKERS
Volume 24, Number 1, 2020
© Mary Ann Liebert, Inc.
Pp. 17–23
DOI: 10.1089/gtmb.2019.0159

κ Opioid Receptor 1 Single Nucleotide Polymorphisms were Associated with the Methadone Dosage

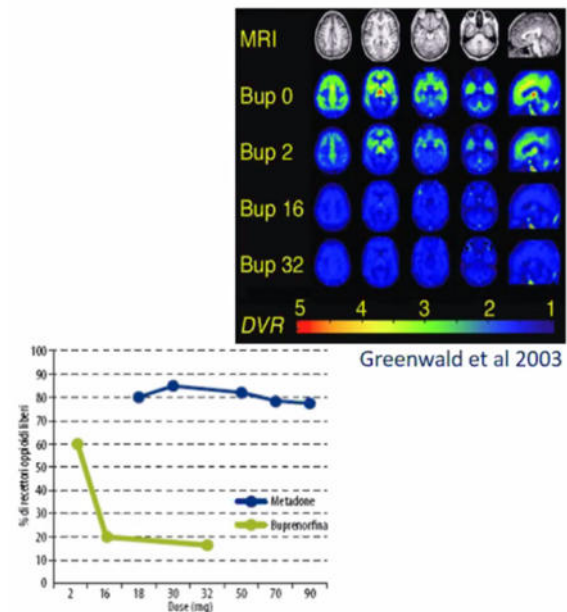
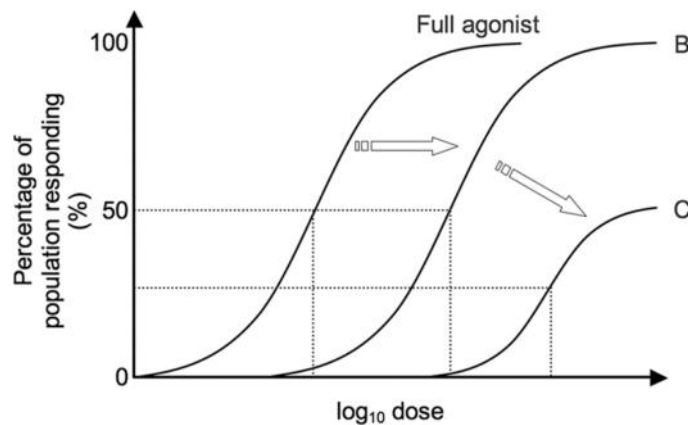
Qian Zhang,^{1,*} Minghai Shi,^{2,*} Hua Tang,³ Huijun Zhong,¹ and Xiaohong Lu¹

In conclusion, we first found that the OPRK1 rs3802279, rs3802281, and rs963549 genotypes were associated with a lower daily methadone dose, which provides a foundation for personalized solutions for MMT\

Terapia Agonista: buprenorfina

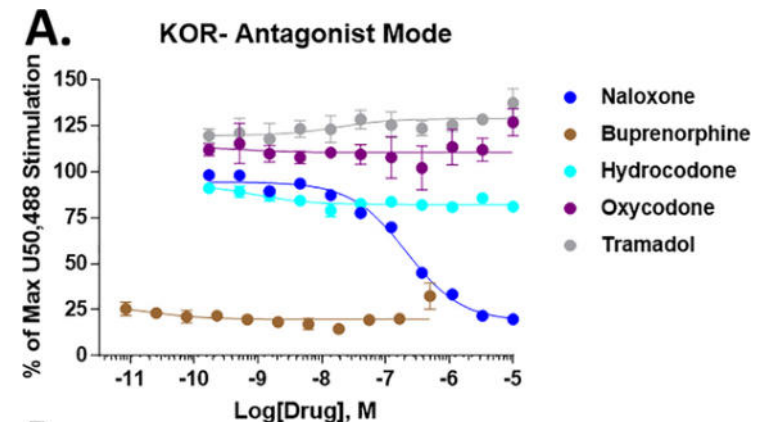


KOR?



Greenwald et al 2003

- Thebaine derivative
- Partial opioid agonist (nociceptin)
- **KOR antagonist**

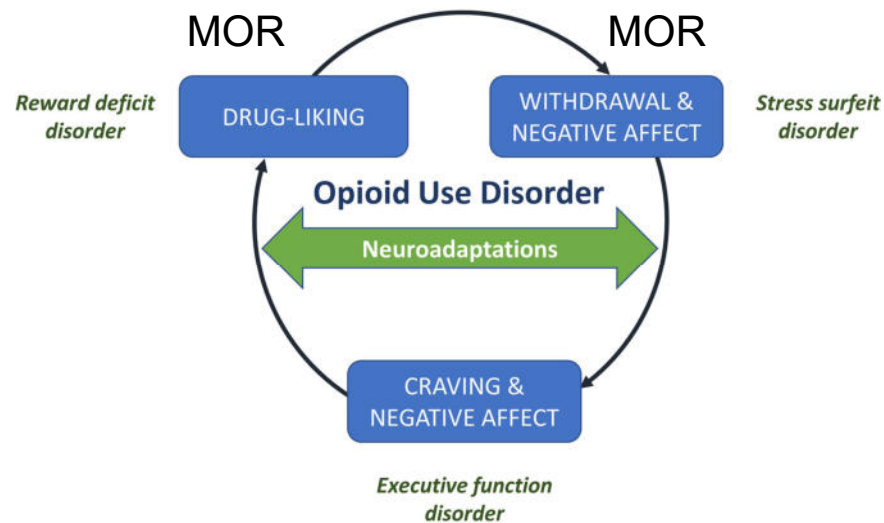


B.

Ligand	IC ₅₀ (nM)	I _{Max} (%)
Naloxone	213 ± 6.7	100 ± 1.9
Buprenorphine	<0.01	100
Hydrocodone	NC	NC
Oxycodone	NC	NC
Tramadol	NC	NC

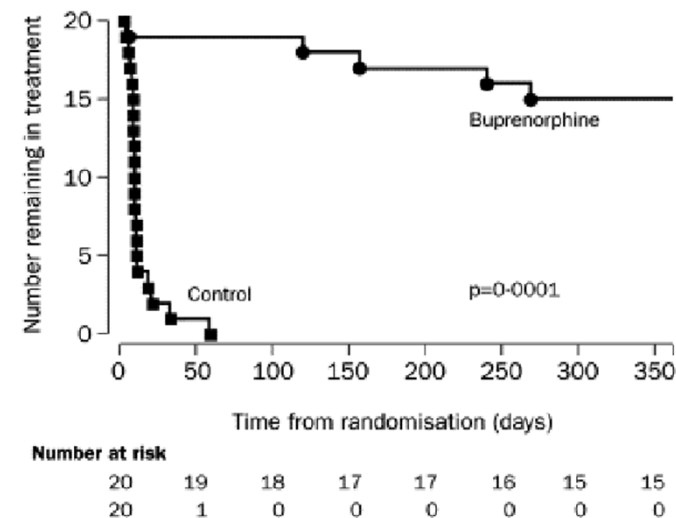
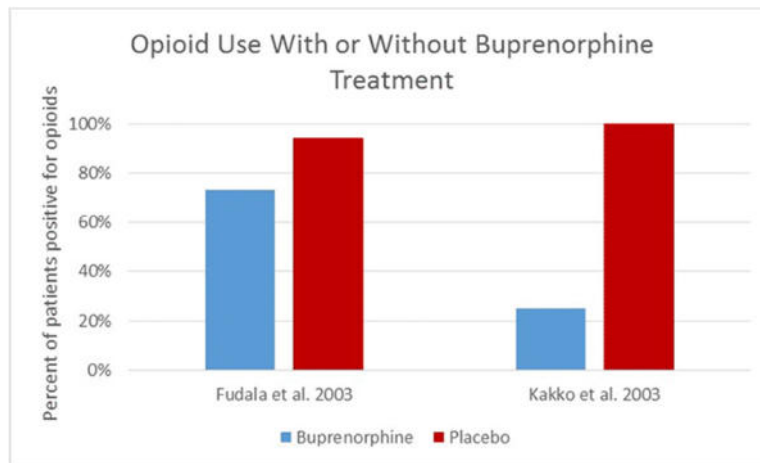
Olson et al., (2019) <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0217371>

Terapia Agonista: buprenorfina



- Thebaine derivative
- Partial opioid agonist
- **KOR antagonist**

KOR?



Terapia Agonista: methadone vs buprenorfina?

- **Methadone and buprenorphine are equally effective at reducing opioid use.** A comprehensive Cochrane review comparing buprenorphine, methadone, and placebo found no differences in opioid-positive drug tests or self-reported heroin use when treating with methadone or buprenorphine at medium-to-high doses.
- Notably, flexible dose regimens of buprenorphine and doses of buprenorphine of 6 mg or below are less effective than methadone at keeping patients in treatment, highlighting the need for delivery of evidence-based dosing regimens of these medications.

Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2014

Attualmente disponibili sul mercato



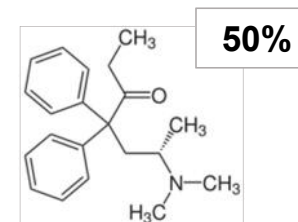
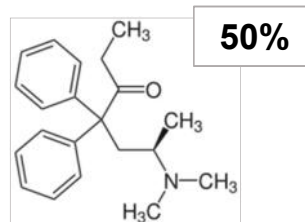
- Levometadone
- Metadone in compresse
- Buprenorfina/haloxone film
- Buprenorfina a rilascio prolungato
 - Impianto sottocutaneo
 - Depot

Levomethadone e dextromethadone – farmacocinetica

Il metadone consiste di una miscela racemica di due enantiomeri speculari:

R-metadone
(levomethadone)

S-metadone
(dextromethadone)



	Levomethadone (R-metadone)	Dextromethadone (S-metadone)
Legame proteico¹	86%	90%
Emivita¹	37,9-58,9 h	28,1-41,3 h
Biodisponibilità¹	65-100%	65-100%
Concentrazione plasmatica¹	< per levomethadone	
Volume di distribuzione¹	> per levomethadone	
Clearance¹	> per levomethadone	
Metabolismo^{2,3}	CYP3A4, CYP2C19	CYP3A4, CYP2B6

1) Kristensen K. et al. *Therap Drug Monitor*, 1996. 2) Ferrari A. et al. *Pharmacol Res*, 2004. 3) Totah et al. *Anesthesiology*, 2008.

Levometadone e destrometadone – farmacodinamica

	Levometadone (R-metadone)	Destrometadone (S-metadone)
Affinità recettori μ ^{1,2,3}	10	1
Potenza analgesica ²	50	1
Blocco canali hERG cardiaci ^{4,5}	1	3,5

- **Affinità 10 volte maggiore** per i recettori degli oppioidi (soprattutto i μ) rispetto al destrometadone.
- **Effetto analgesico fino a 50 volte più potente** rispetto al destrometadone, con miglior controllo del dolore.
- Il destrometadone può bloccare i **canali del K⁺ hERG** ad un livello maggiore rispetto al levometadone (allungamento del QT).

1) Kristensen K. et al. *Therap Drug Monitor*, 1996. 2) Ferrari A. et al. *Pharmacol Res*, 2004. 3) Totah et al. *Anesthesiology*, 2008. 4) McCance-Katz. *Addiction*, 2011. 5) George et al. *Curr Drug Abuse Rev*, 2008.

Levomemetadone e destrometadone

Le **proprietà terapeutiche** come il sollievo dal dolore e la soppressione dei sintomi di astinenza, risiedono quasi esclusivamente nell'enantiomero **levometadone**.¹

Il **destrometadone** può contribuire significativamente agli **eventi avversi**, ma non a quelli terapeutici del racemo.²

Metabolizzatori lenti **CYP2B6**



Ridotta capacità di metabolizzare il destrometadone

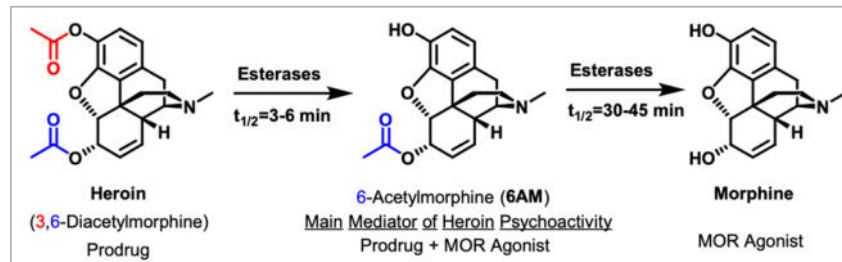
Concentrazioni plasmatiche di destrometadone più elevate

Più alti valori dell'intervallo QTc

Aumento del rischio di effetti tossici a livello cardiaco³

1) Kristensen K. et al. *Therap Drug Monitor*, 1996. 2) Ferrari A. et al. *Pharmacol Res*, 2004. 3) Ansermot N. et al. *Arch Intern Med*, 2010.

Vaccino anti-eroina

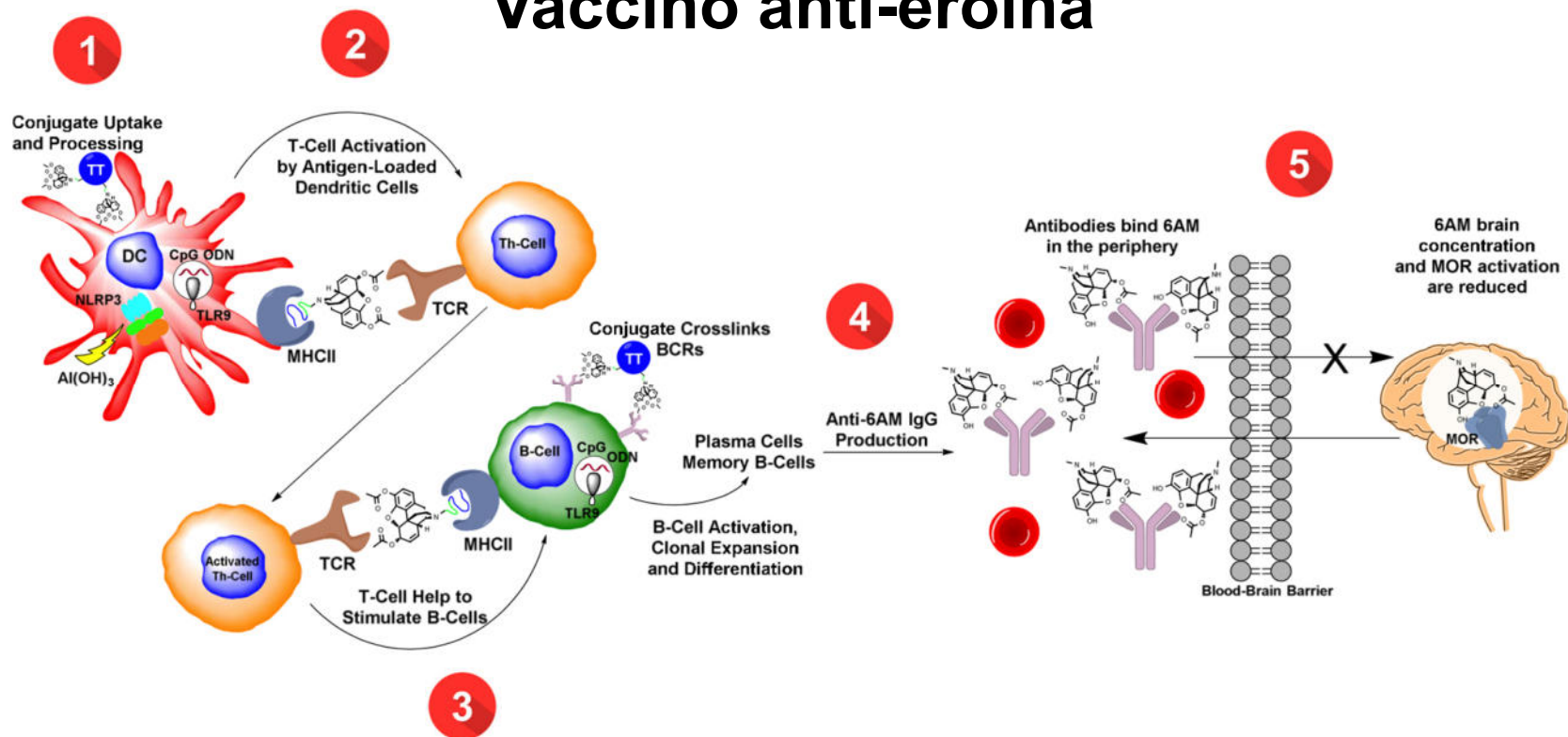


L'eroina è un profarmaco che passa velocemente la barriera ematoencefalica, venendo deacetilata in **6-acetilmorfina** e più lentamente in **morfina**.¹

Questi due metaboliti attivano i recettori μ -oppioidi inducendo gli effetti euforizzanti e rinforzanti correlati all'abuso di eroina.²

1) Maurer et al. *Ther Drug Monit*, 2006. 2) Andersen et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009.

Vaccino anti-eroina



Vaccino anti-ossicodone

NIH

U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies

About Studies

Submit Studies

Resources

About Site

PRS Login

Home

>

Search Results

Saved Studies (1)

Modify Search

Start Over

3 Studies found for: heroin vaccine

Topic

On Map

Search Details

Download

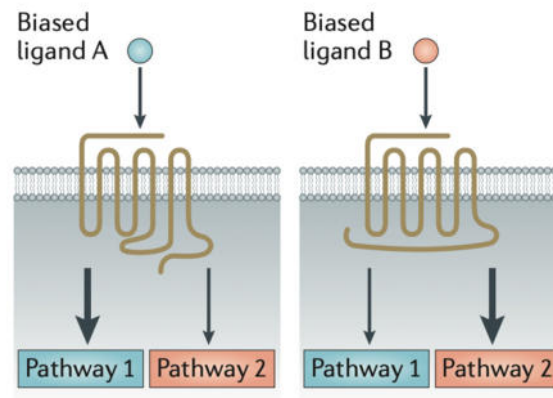
Subscribe to RSS

Show/Hide Columns

Clear

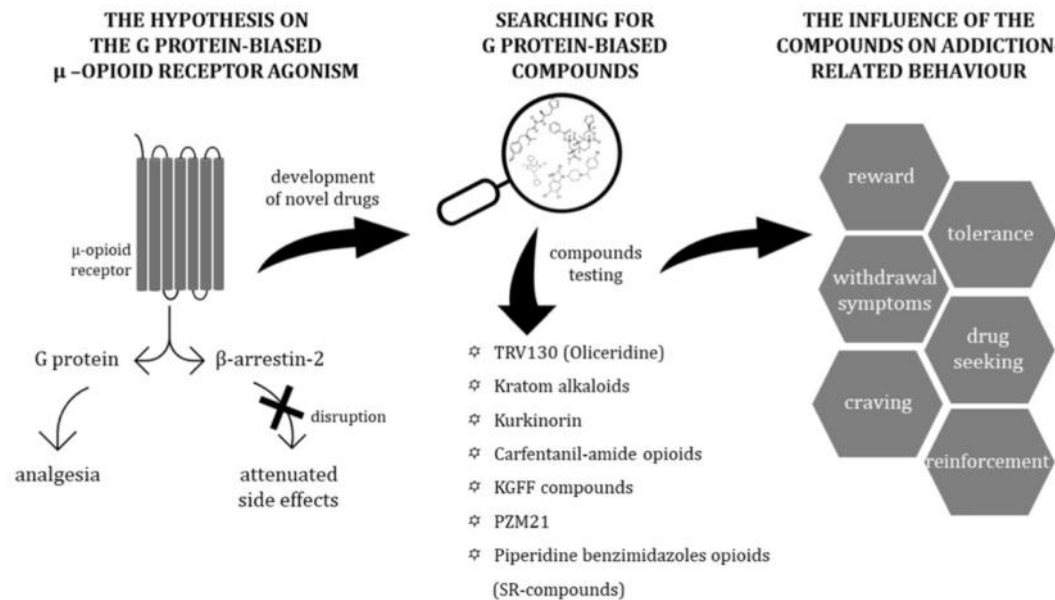
Ligandi biased

Un **ligando biased** è un ligando che possiede una «selettività funzionale» (biased=parziale), determinando alterazioni conformazionali nel recettore che attivano alcune vie di trasduzione del segnale rispetto ad altre.



Agonisti biased – recettore μ -oppioide

Quale effetto sul potenziale di dipendenza?

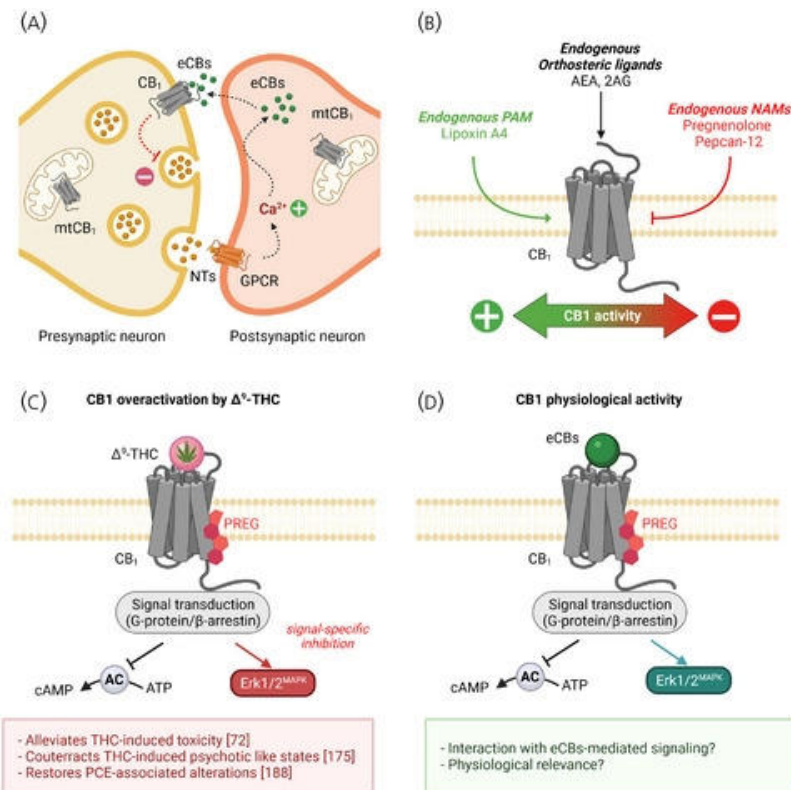


Agonisti biased

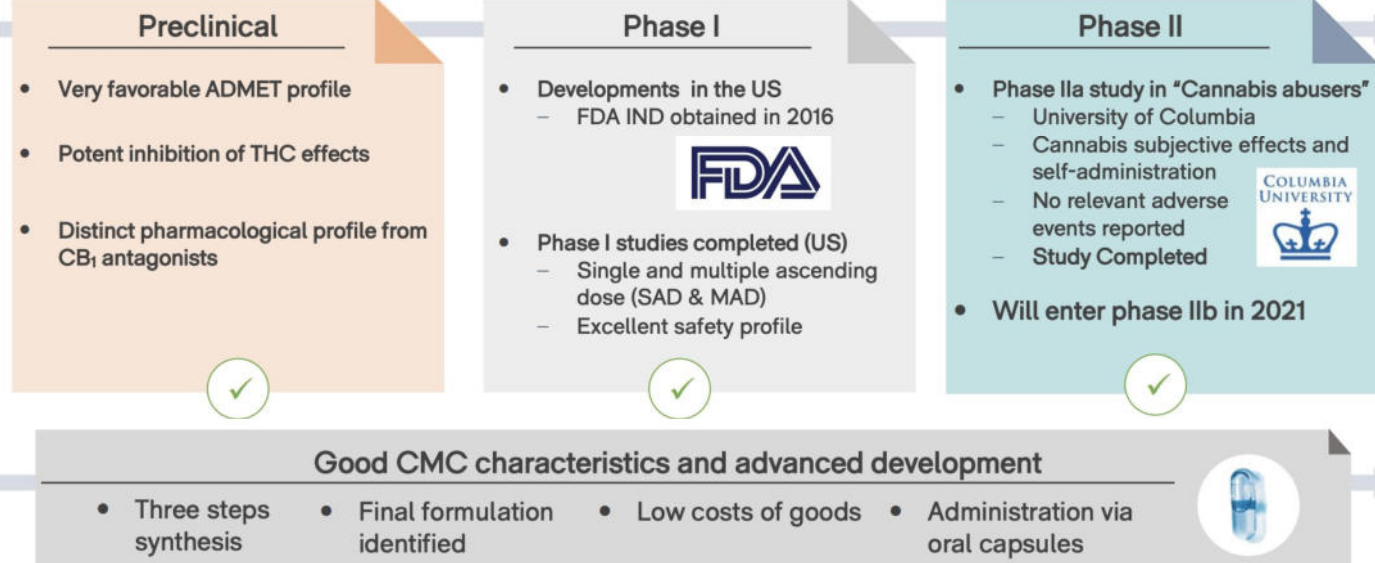
Lo sviluppo di oppioidi privi del potenziale di dipendenza rimane una sfida **aperta**, ma grazie agli ultimi traguardi scientifici in questo campo si sta delineando una lista di proprietà che tali ipotetici composti dovrebbero possedere.

La **selettività funzionale** sembra essere una di esse.

NEUROSTEROIDI NEL CANNABIS UD



AEF0117: strong preclinical & clinical data package



Supported by NIH (NIDA)

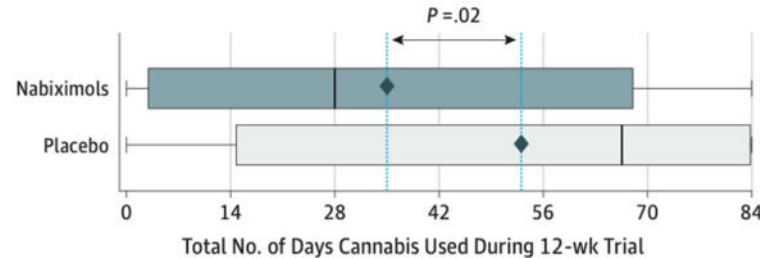
NIH National Institute on Drug Abuse
Advancing Addiction Science

AGONISTI DEL RECETTORE CB-1

NABIXIMOLS (Lintzeris 2020)

- THC e CBD in rapporto 1:1, somministrazione via spray orale per un'insorgenza d'azione più rapida e farmacocinetica più favorevole rispetto al THC orale.
- Buona tollerabilità, riduzione dell'uso di cannabis; elevato numero di dropout.

Figure 3. Frequency of Cannabis Use During the 12-Week Trial



Approccio promettente nel trattamento del DUC, soprattutto nei pazienti per cui gli interventi psicosociali non sono sufficienti.

CBD

Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial

Tom P Freeman, Chandni Hindocha, Gianluca Baio, Natacha D C Shaban, Emily M Thomas, Danica Astbury, Abigail M Freeman, Rachel Lees, Sam Craft, Paul D Morrison, Michael A P Bloomfield, Dominic O'Ryan, Jane Kinghorn, Celia J A Morgan, Ali Mofeez, H Valerie Curran

Lancet Psychiatry 2020

Published Online
July 28, 2020

- The primary objective was to identify the most efficacious dose of cannabidiol for reducing cannabis use
- The primary endpoints were lower urinary 11-nor-9-carboxy- δ -9-tetrahydrocannabinol (THC-COOH):creatinine ratio, increased days per week with abstinence from cannabis during treatment
- Our estimates showed that cannabidiol 400 mg and 800 mg both decreased THC-COOH:creatinine ratio and increased abstinence from cannabis

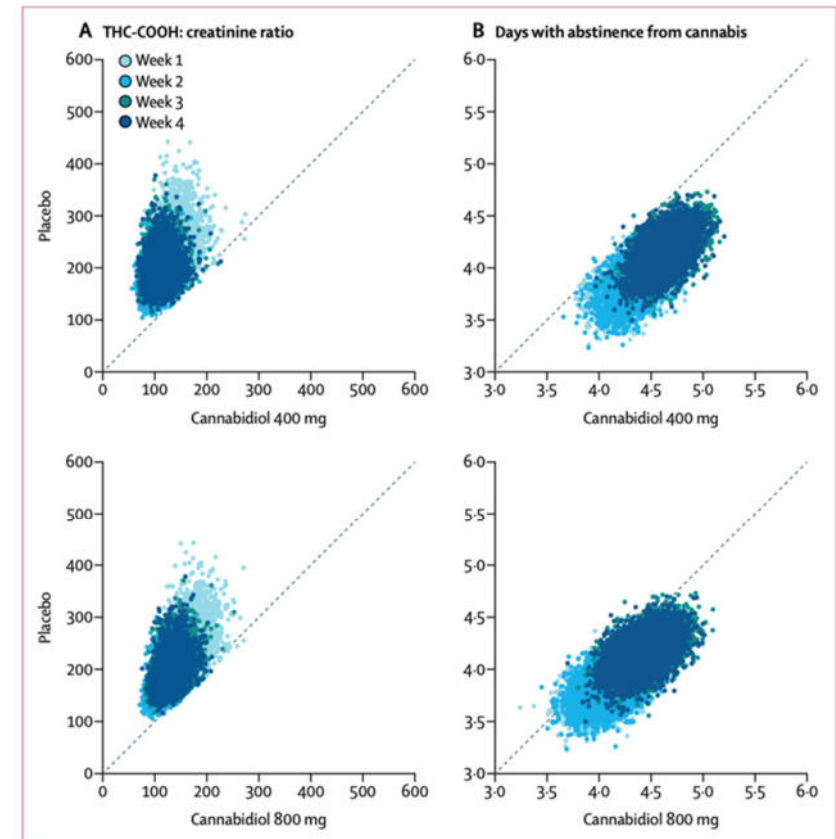
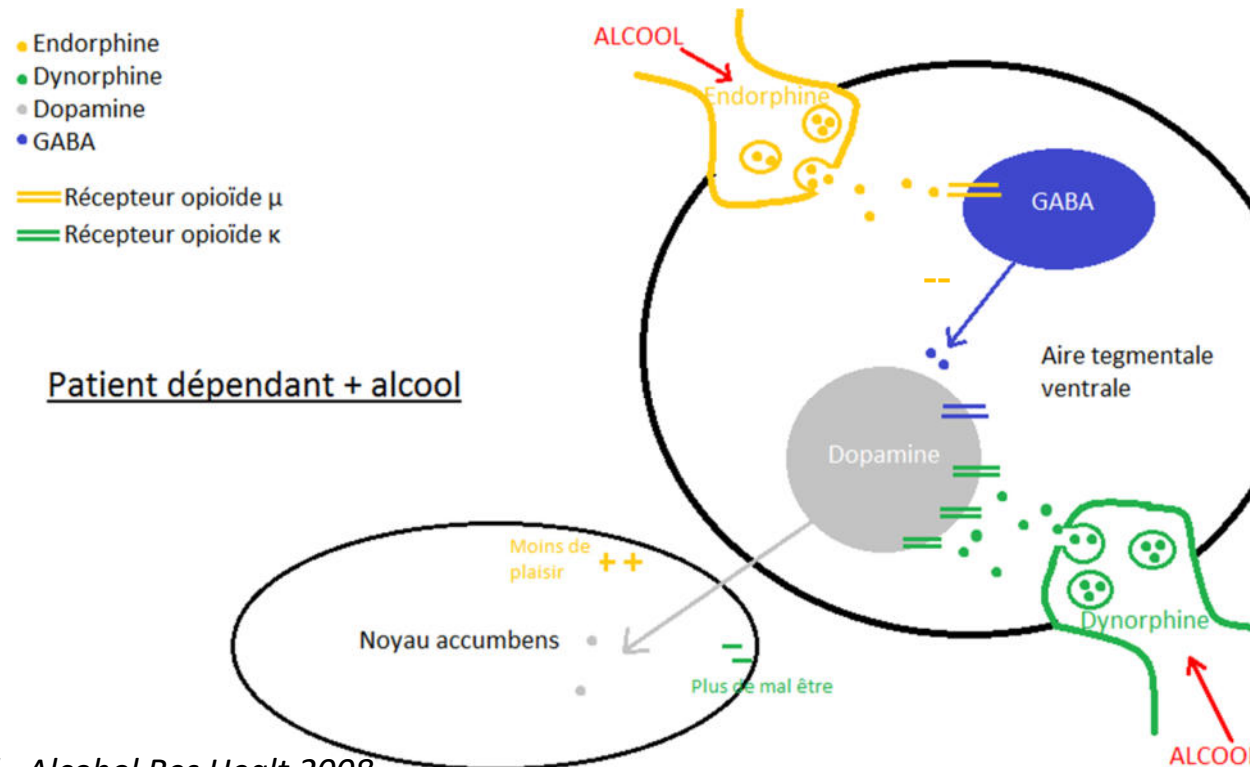


Figure 2: Final analysis of primary endpoints THC-COOH:creatinine ratio (A) and days with abstinence from cannabis (B)
Each cloud of points represents the expected value of the primary outcome for each of the 4 weeks of treatment for participants randomly assigned to cannabidiol 400 mg, cannabidiol 800 mg, or placebo, simulated from the joint posterior distribution of treatment groups. THC-COOH=11-nor-9-carboxy- δ -9-tetrahydrocannabinol. Cannabidiol 400 mg and 800 mg exceeded the upper threshold for primary endpoint criteria (posterior probability 0.9), showing reduced THC-COOH:creatinine ratio (left panel) and increased days per week abstinent from cannabis (right panel) compared with placebo.

ETOH rewarding pathway_ DA and opioids



Clapp et al., Alcohol Res Health 2008

- I **neuroni dopaminergici della VTA** che proiettano al nucleus accumbens sono sotto l'**inibizione tonica degli interneuroni GABAergici** presenti nella VTA
- Il **rilascio di GABA** dai neuroni GABAergici è sotto la **regolazione negativa** dei **recettori oppioidi μ**
- Il legame delle **endorfine** ai **recettori μ** regola i processi di **gratificazione** ed **euforia**
- Il legame delle **dinorfine** ai **recettori κ** determina **disforia** ed **avversione**

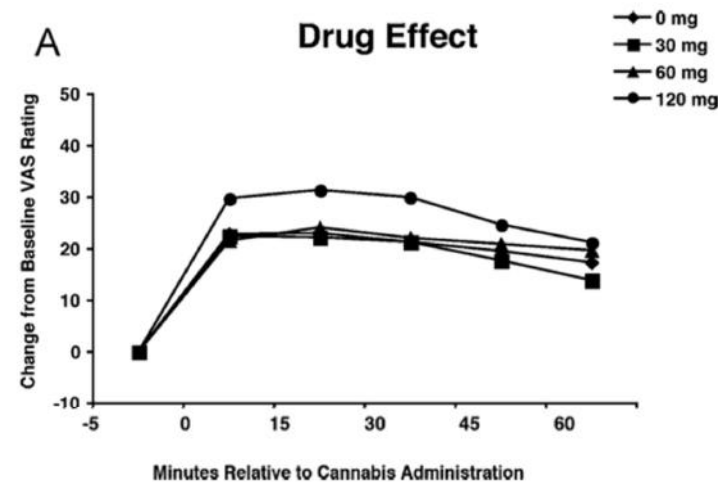
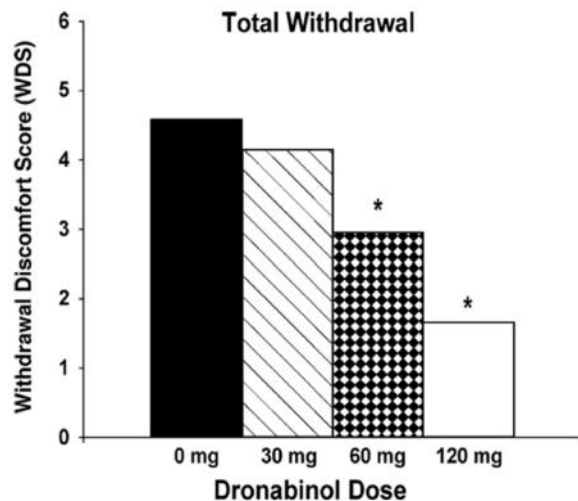
Approved Anticraving therapy

	Proposed mechanism	Approved treatment goal	Typical dose*	Adverse reactions	Level of evidence‡
Naltrexone (oral)	μ-opioid antagonist; blocks endogenous opioid rewards and reduces alcohol-cue-conditioned reinforcement signals	Abstinence	50–100 mg per day orally	Nausea, vomiting, headache, dizziness, fatigue, anxiety, insomnia, tiredness, and joint or muscle pain	High ^{109,110}
Naltrexone (intramuscular injection)	μ-opioid antagonist; blocks endogenous opioid rewards and reduces alcohol-cue-conditioned reinforcement signals	Abstinence	380 mg gluteal intramuscular injection monthly	Same as above, in addition to risk of site infection or reactions	Moderate; reduces heavy drinking days but does not promote abstinence ¹⁰⁹
Acamprosate	Uncertain; glutamate system modulator. Normalises dysregulation of N-methyl-D-aspartate-mediated glutamergic neurotransmission in chronic alcohol use and might act through calcium	Abstinence	666 mg three times per day orally; reduce dose if weight <65 kg or if renal function is impaired	Gastrointestinal upset, especially diarrhoea, pruritus, rash, and altered libido	High ^{109,111,112}
Disulfiram	Aldehyde dehydrogenase inhibitor; alcohol use results in acetaldehyde accumulation, leading to nausea, flushing, sweating, and tachycardia	Abstinence	200 mg per day orally; dose may be reduced or increased as needed	Drowsiness, metallic taste, skin rash, headache, peripheral neuropathy, neuritis, polyneuritis, optic neuritis, mood change, impotence, seizure, and hepatotoxicity	Mixed for supervised dosing; low for unsupervised dosing ^{109,113,114}
Nalmefene	Structurally similar to naltrexone; antagonistic at μ-opioid and δ-opioid receptors and partly agonistic at the κ-opioid receptors	Reduced drinking (Europe only)	18 mg per day orally on days of increased risk of drinking ("as-needed"), preferably 1–2 h before likelihood of drinking	Dizziness, headache, insomnia, nausea, and vomiting	Moderate ¹⁰⁹

Cannabis use disorder AGONISTI DEL RECETTORE CB-1

DRONABINOLO (Levin 2011)

- **THC orale**, approvato dalla FDA per il trattamento dell'anoressia associata all'AIDS e in seconda linea per il vomito da chemioterapia in dosi fino a 20 mg die.
- Riduzione dose-dipendente dei sintomi astinenziali con scarsi effetti avversi o alterazioni delle funzioni cognitive; nessun cambiamento negli effetti soggettivi del consumo di cannabis.



AGONISTI DEL RECETTORE CB-1

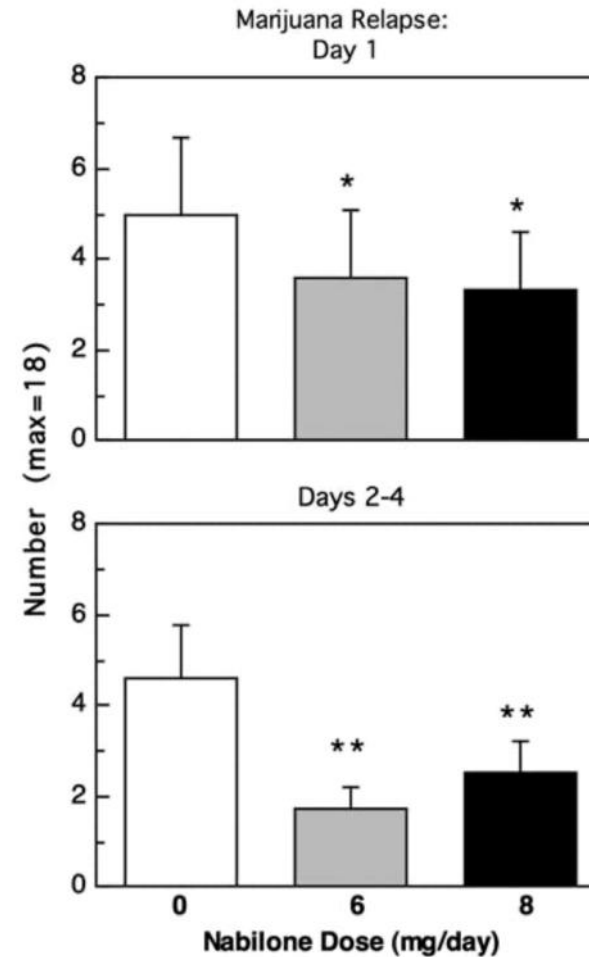
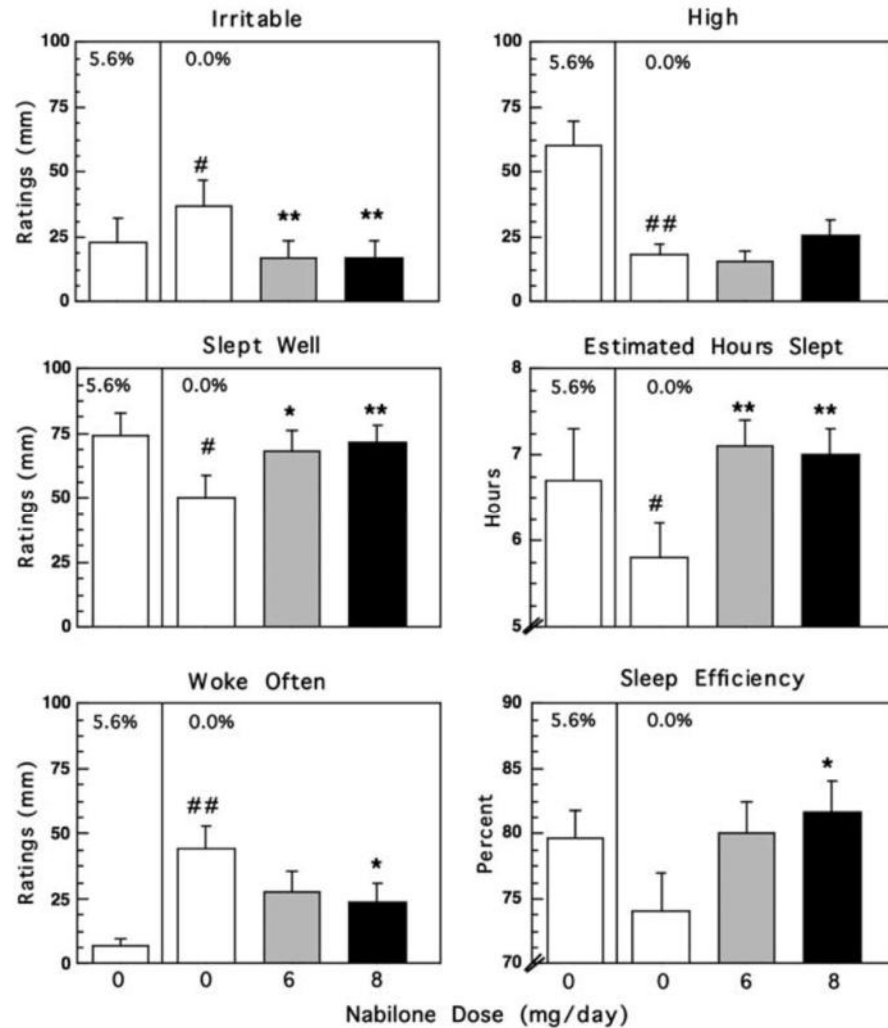
THC + lofexidina (Levin 2016)

- LOFEXIDINA: minori eventi avversi rispetto ad altri agonisti adrenergici α_2 ; evidenze precliniche sul contributo dell'iperattività noradrenergica sui sintomi astinenziali.
- In precedenti studi di laboratorio umano la combinazione ha mostrato effetti più marcati sul miglioramento del sonno, riduzione dei sintomi astinenziali, craving e ricadute.
- Nessuna differenza vs placebo nei sintomi astinenziali e nelle percentuali di astinenza e ricadute; sono stati necessari abbassamenti di dosaggio per effetti avversi severi.

NABILONE (Haney 2013)

- Cannabinoide sintetico con migliore biodisponibilità orale, maggiore efficacia e linearità dose-effetto rispetto al dronabinolo.
- Riduzione dei sintomi astinenziali e delle ricadute; ipotizzato minore potenziale d'abuso della cannabis fumata per il meccanismo d'azione a lenta insorgenza.

AGONISTI DEL RECETTORE CB-1





Dipendenze: le conquiste della biologia e della farmacologia del terzo millennio

3 Futuro? rTMS? Microbiota?

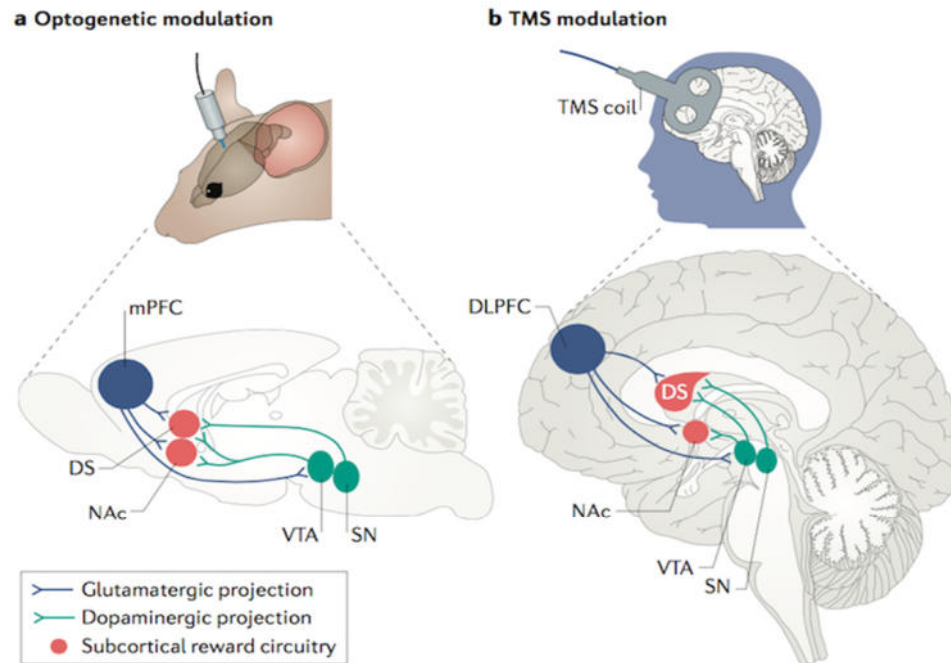


Figure 2 | Brain stimulation mechanisms in animal and human models of addiction. The figure emphasizes similarities between optogenetic stimulation of the medial prefrontal cortex (mPFC), which suppresses compulsive cocaine seeking in rats⁴, and the hypothetical mechanism of the transcranial magnetic stimulation (TMS)-induced dorsolateral PFC (DLPFC) stimulation yielding a reduction in cocaine use and relapse in people addicted to cocaine. The mechanism of this therapeutic effect may include modulated activity in subcortical reward circuitry involving the dopaminergic midbrain ventral tegmental area (VTA) and nucleus accumbens (NAc) through glutamatergic PFC efferents. Strengthening the hypofunctional PFC¹⁶⁶ (primary mechanism) — which, through pyramidal efferent neurons, directly projects to the spiny neuron of the NAc² — and strengthening the PFC→VTA pathway should 'boost' dopamine release in the NAc (secondary mechanism). DS, dorsal striatum; SN, substantia nigra. Note that, for illustrative purposes, DLPFC is here shown at the brain midline (where the relevant subcortical nuclei are), but it is in fact situated on the lateral frontal cortex. Figure adapted with permission from REF. 167, Macmillan Publishers Limited.

1. **Animal studies:** stimulation of the prefrontal area of the rat through the use of optogenetics is able to reduce cocaine craving and use in addicted rats (Chen et al, 2013)

2. **Human studies:** repetitive transcranial magnetic stimulation, a non-invasive method, applied at the level of the dorsolateral prefrontal cortex (Terraneo et al, 2016)

Diana, M., Raj, T., Melis, M. et al. Rehabilitating the addicted brain with transcranial magnetic stimulation. *Nat Rev Neurosci* **18**, 685-693 (2017).

RESEARCH ARTICLE

A randomised, double-blind, sham-controlled study of left prefrontal cortex 15 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in cocaine consumption and craving

Francesco Lolli^{1,2} *, Maya Salimova¹ , Maenia Scarpino², Giovanni Lanzo², Cesarina Cossu², Maria Bastianelli², Brunella Occupati³, Filippo Gori¹, Amedeo Del Vecchio¹, Anita Ercolini¹, Silvia Pascolo¹, Virginia Cimino¹, Nicolò Meneghin¹, Fabio Fierini¹, Giulio D'Anna¹, Matteo Innocenti¹, Andrea Ballerini⁴, Stefano Pallanti¹, Antonello Grippo², Guido Mannaioni^{1,3}

1 Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences “Mario Serio”, Department of Neuroscience, Psychology, Drug Research and Child Health NEUROFARBA, Department of Health Sciences DSS, Università degli Studi di Firenze, Florence, Italy, **2** Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi, Neurophysiology Unit, Firenze, Italy, **3** Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi, Clinical Toxicology and Poison Control Centre, Firenze, Italy, **4** Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi, Clinical Psychiatry, Firenze, Italy

 These authors contributed equally to this work.

* lolli@unifi.it

PLoS One. 2021

Magnetox: objectives

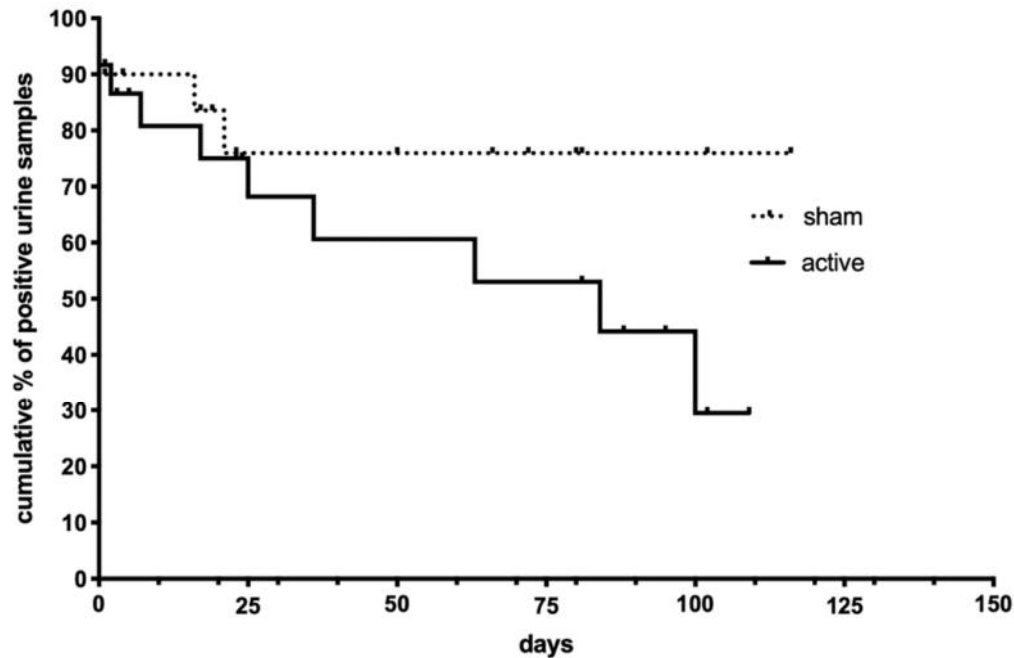
Primary outcome:

- Time of negativization of benzoylecgonine (major urinary metabolite of cocaine) in urine.

Secondary outcomes:

- Evaluation of craving using VAS and CCQ-short questionnaires;
- Evaluation of psychometric parameters including depressive symptoms, anhedonia and impulsivity;
- Assessment of changes in the pattern of cocaine use.

Kaplan-Meier/survival curve



number at risk

active	30	15	11	9	8	3
sham	27	16	10	9	7	2

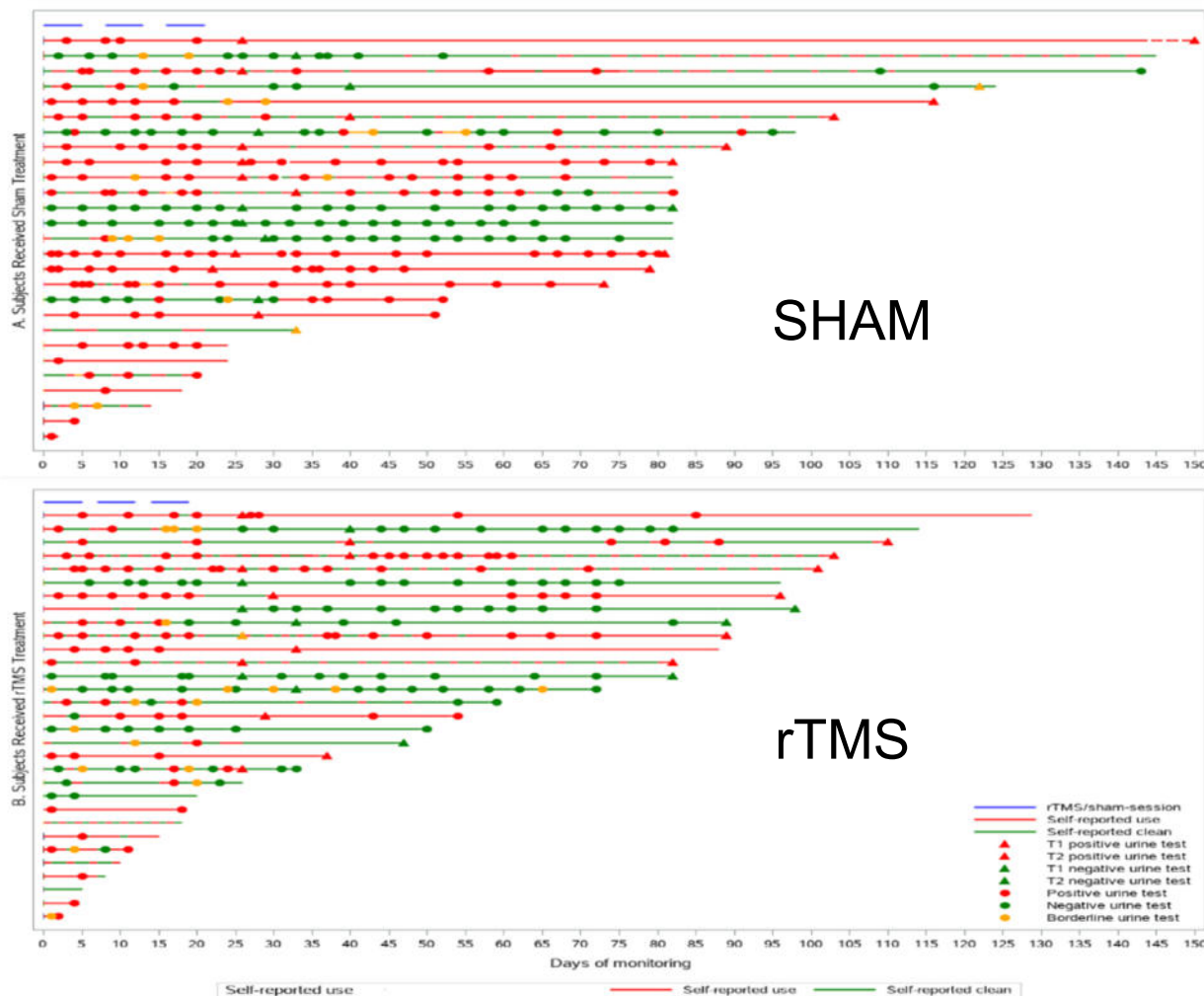
Urine negativization time

Average negative time (days):

61 days rTMS group (CI 40 - 83 days)

Sham group 90 days (CI 98 - 112 days)

Mantel-Cox log-rank test $p = 0.20$

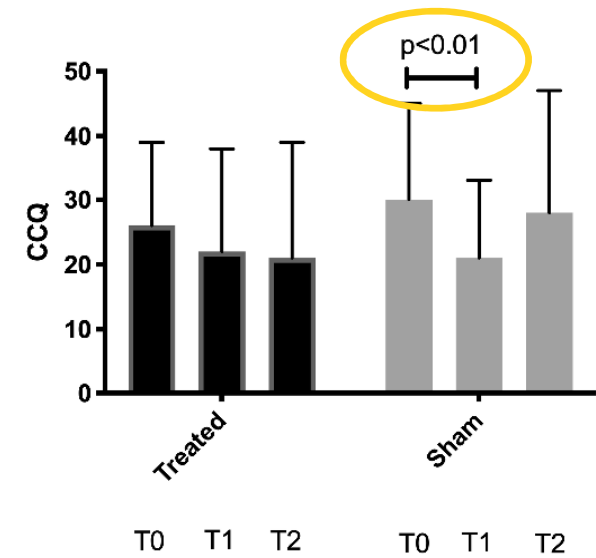
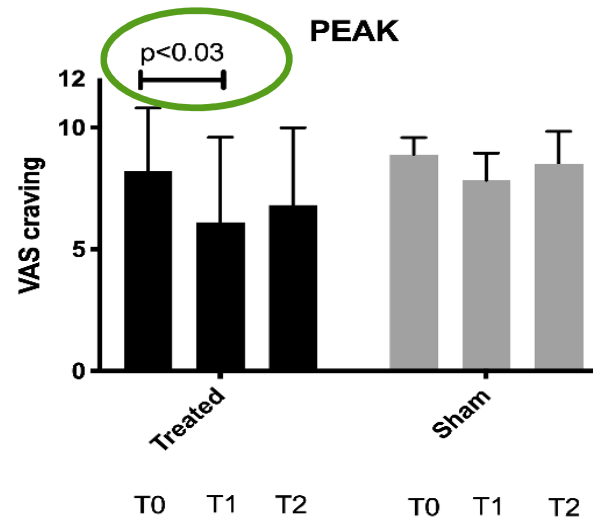
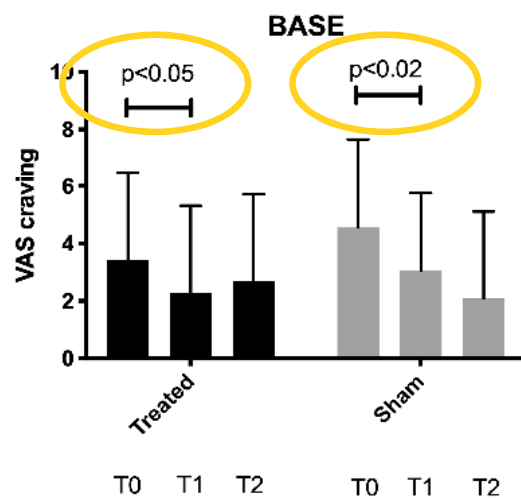


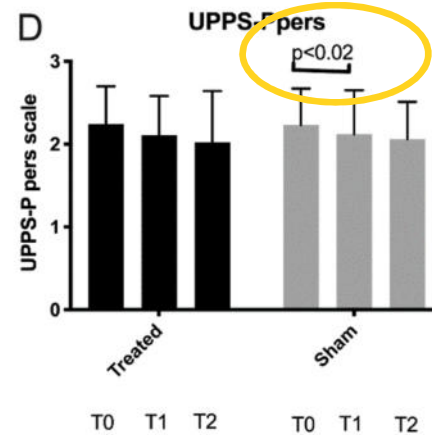
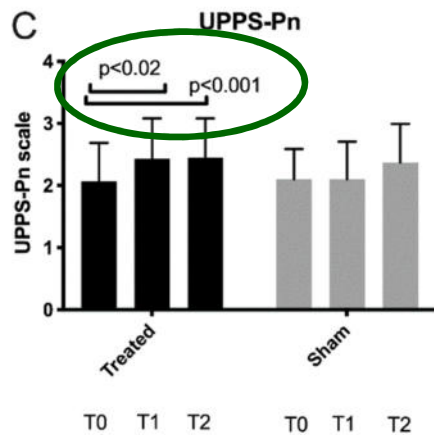
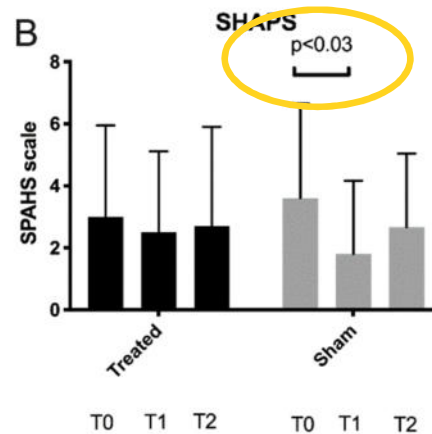
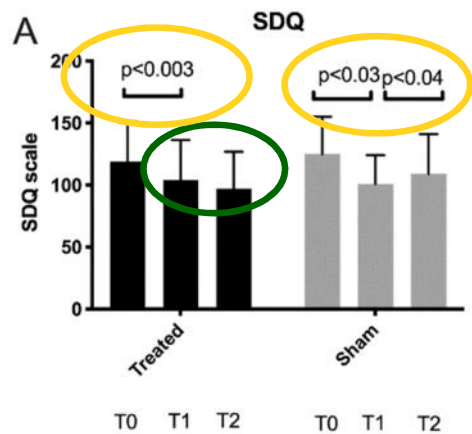
SWIMMER PLOT GRAPHS

In the rTMS group 10 out of 31 patients showed negative urine (33%) and 4 out of 27 patients in the sham group (14%). (Odds ratio 2.88; CI 0.9-10, $p = 0.18$)

Self-reported days of cocaine use accounted for 35% of observation time in the rTMS group and 52% in the sham group. This difference was statistically significant (Odds ratio for negativization: 3.4, CI: 1.1 - 10, $p < 0.03$)

Craving assessment





Psychometric assessment

- Depression
- Anhedonia
- Impulsiveness - lack of perseverance
- Impulsiveness - negative events

Discussion

- rTMS reduces patient-reported cocaine use, craving expressed by VAS peak and improves impulsivity expressed by UPPS-P-neg.
- The reduction in urine negativization time in the active rTMS group, even if not statistically significant, is probably due to the high dropout rate.
- Together with Garza Villarreal (2021) it is the first double-blind randomized controlled study conducted on a medium to large sample of outpatients with CUD and with prolonged follow-up.

Microbiota in SUD

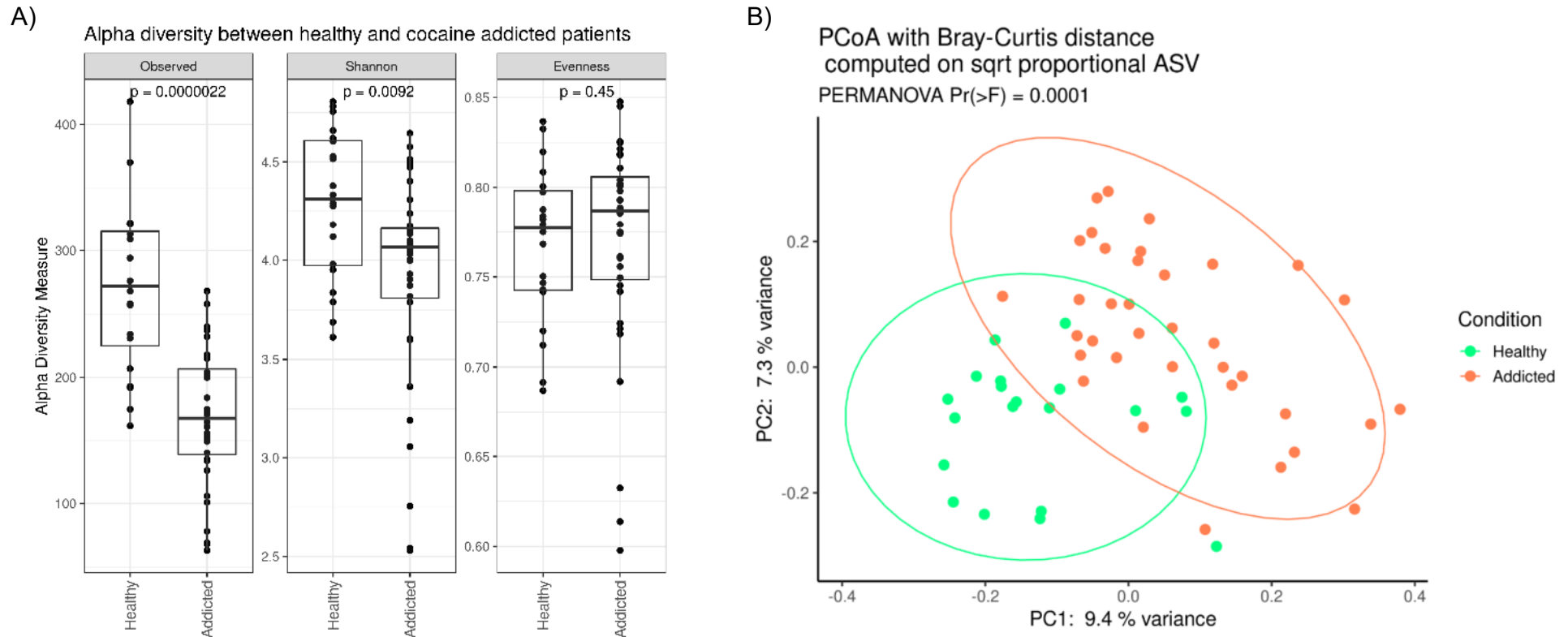


Figure 1. **(A)** Box plots showing alpha diversity indices (Observed ASV, Shannon index, Pielou evenness) of fecal samples among healthy controls and cocaine addicted patients. **(B)** Principal coordinate analysis (PCoA) conducted with Bray-Curtis dissimilarity of the bacterial communities of fecal samples among healthy controls and cocaine addicted patients.

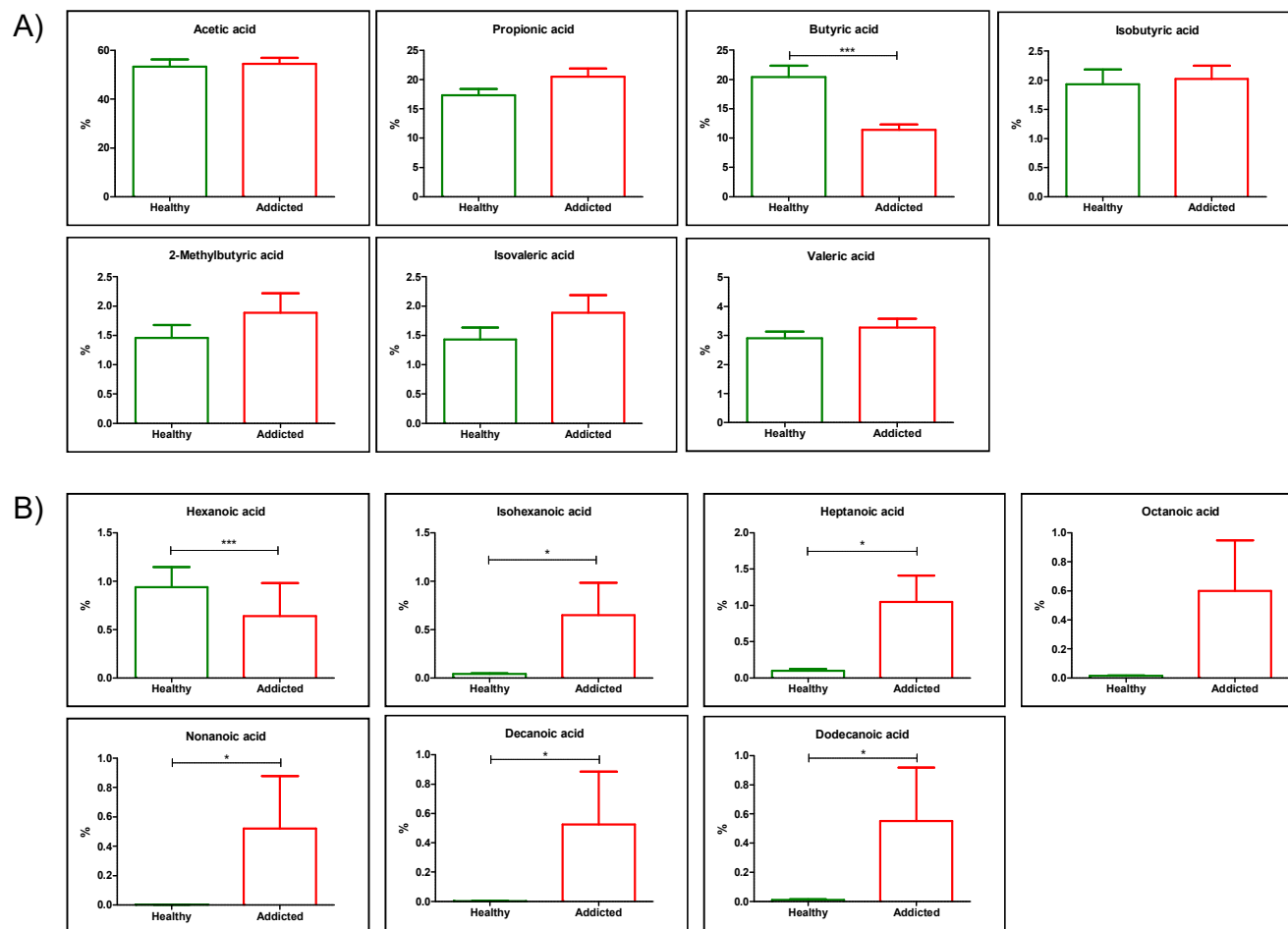


Figure 5. Barplots showing the abundances of fecal SCFAs (**A**) and MCFAs (**B**) between healthy controls and cocaine addicted patients. Analysis were assessed using the Mann-Whitney test and p-values less than 0,05 were considered statistically significant. The asterisks (*) represent p-values, *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.

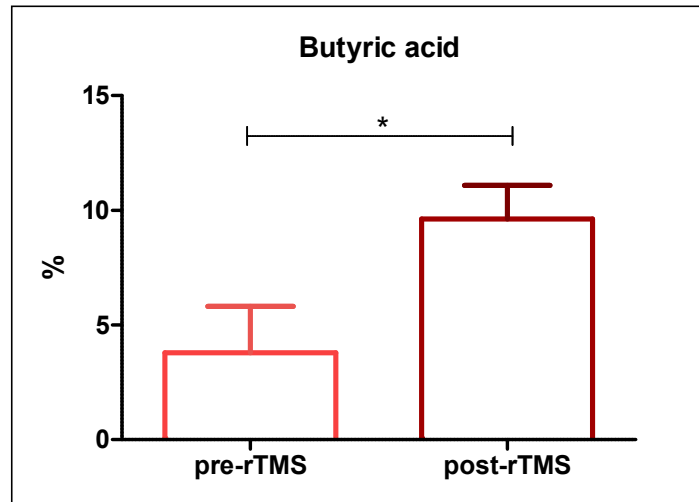


Figure 10. Barplot showing the significant increase of fecal butyric acid in cocaine addicted patients after the rTMS treatment. Analysis were assessed using the Mann-Whitney test and p-values less than 0,05 were considered statistically significant. The asterisks (*) represent p-values, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. rTMS=repulsive Transcranial Magnetic Stimulation.

Dipendenze: le conquiste della biologia e della farmacologia del terzo millennio

