

MECCANISMI DI AZIONE DELLA COCAINA E IMPLICAZIONI PER I TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Francesco Bricolo*, Franco Aldegheri*, Giovanni Serpelloni**

* Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona

** Osservatorio Regionale sulle Dipendenze Regione Veneto

INTRODUZIONE

La conoscenza dei meccanismi d'azione della cocaina è la premessa fondamentale sia per lo sviluppo di trattamenti farmacologici ma anche per la definizione di strategie preventive. Un esempio per tutti è la differenza tra i neuroni attivati dagli oppiacei e i neuroni attivati dalla cocaina e dalle anfetamine. Gli oppiacei producono sedazione mentre la cocaina produce euforia e piacere. Ognuna di queste sostanze è ricercata per il suo effetto.

La conoscenza

La ricerca sugli aspetti genetici dei Disturbi Correlati all'Uso di Sostanze è in continua evoluzione e nell'aprile del 2006 sono stati pubblicati alcuni studi su questo tema.(1) (2) Per quanto riguarda gli aspetti genetici va certamente segnalato che se siamo ancora lontani dalla possibilità di identificare uno specifico gene ("specific gene") all'origine della dipendenza, sono invece progredite le ricerche nell'ambito della farmacogenetica.(3) (4) (5) (6)

ASPETTI NEUROBIOLOGICI E CLINICI

Gli oppiacei stimolano i neuroni dell'area ventrale tegmentale che proiettano i loro assoni nel nucleo accumbens rilasciando dopamina. Al contrario gli psicostimolanti, dunque la cocaina così come le amfetamine stimolano la corteccia prefrontale. Il cannabinolo agisce seguendo lo schema degli oppiacei, dunque la via mesolimbica cioè il mesencefalo e il sistema libico.

La nostra capacità di provare piacere è legata al fatto che il nucleo accumbens possa ricevere dopamina e più dopamina c'è più intenso è il piacere. Attività tradizionalmente piacevoli come quella sessuale o come l'alimentazione stimolano il rilascio di dopamina nella così detta "shell" cioè nella porzione esterna del nucleo accumbens. È interessante notare che l'attività sessuale come quella alimentare si autolimitano. Non proviamo piacere continuando a mangiare dopo che lo stomaco è pieno così come non proviamo piacere continuando l'attività sessuale dopo l'orgasmo. La continua assunzione di cocaina porta al così detto "crash" di cui parleremo tra poco. Va detto ora che l'uso cronico di cocaina porta ad "apprendimenti associativi" per cui stimoli

che per altri soggetti sono normali portano invece l'assuntore di cocaina ad attivare la ricerca della sostanza. (7)

La semplificazione delle informazioni ha l'indubbio merito di rendere comprensibile questi aspetti anche ai non addetti ai lavori, ma va detto che le indagini sui correlati neurobiologici dell'addiction rimangono complesse. È infatti del tutto legittimo che gli operatori sociosanitari che a diverso titolo si occupano di soggetti con Disturbi Correlati all'Uso di Sostanze (DCUS), si sentano disarmati quando si trovano per esempio a dover gestire soggetti in "craving" o in "crash". Non solo infatti non esiste un farmaco sostitutivo per la cocaina ma anche le varie terapie psicofarmacologiche sperimentate non si sono rivelate efficaci. Dalla clinica dunque arriva una importante spinta perché s'individuino trattamenti farmacologici in grado per lo meno di alleviare condizioni sintomatiche legate all'uso acuto della sostanza.

Bloccando il "reuptake" della dopamina, la cocaina di fatto produce un aumento del numero di molecole di cocaina nel terminale presinaptico. Alcuni autori parlano di "inondazione" di dopamina nel nucleo accumbens e il sintomo che viene generato da questa inondazione è l'euforia. Un altro effetto della cocaina è l'inibizione dell'up-take dell'adrenalina e questo sarebbe all'origine di sintomi quali tachicardia, ipertensione, sudorazione, tremori, midriasi. Il continuo uso di cocaina rende necessario la catabolizzazione della dopamina che paradossalmente dopo essere stata abbondante viene ora a mancare. Il fenomeno che allora avviene è denominato "up-regulation" post-sinaptico e una delle interpretazioni correnti è che questa "up-regulation" possa spiegare almeno in parte sia il "craving" che il "crash". La traduzione in lingua italiana di questi due termini è tutt'altro che semplice. In ogni modo un soggetto che presenta "craving" per cocaina produce una serie di comportamenti atti a procurarsi la sostanza. Per "crash" invece s'intende una condizione clinica di forte astenia che può essere poi complicata da produzione sintomatiche psichiatriche anche di carattere psicotico.

Provando a osservare l'andamento clinico dell'uso di cocaina si osserva la fase di "binge" in cui il soggetto si abbuffa di sostanza ottenendo un intenso piacere associato ad euforia. In genere un quarto d'ora o mezz'ora dopo il "binge" si osserva il "crash" che può durare qualche giorno associato o meno al "craving". Di per sé la così detta fase di "estinzione" avviene quando il soggetto riesce a mantenere l'astensione dalla sostanza per 60-90 giorni. La difficoltà a mantenere l'astensione da sostanza è in relazione al fatto che in genere, ma soprattutto nell'uso cronico, dopo il "crash" compaiono sintomi quali disforia e ansia, che portano il soggetto a usare di nuovo la sostanza perché quella è la maniera più sicura di risolvere i sintomi.

FARMACOGENETICA

L'unione in un unico termine della parola "farmaco" e "genetica" non suona più come novità. Si tratta infatti di una linea di ricerca che ha ormai un ampio corpus letterario in diverse specializzazioni della medicina. Fu Friedrich Vogel nel 1959 a coniare il termine "farmacogenetica" che indicava una disciplina finalizzata a individuare le differenze ereditabili in agenti esogeni quali appunto farmaci o tossine.

Proviamo a vedere alcuni dati generali. Per esempio 1/3 dei soggetti che fuma diventa un fumatore cronico, il 23% dei soggetti che sperimentano eroina diventa dipendente da eroina e il 17% di coloro che sperimentano cocaina diventano dipendenti da cocaina. Leggendo questi dati sono due le domande che sorgono. Quali sono i fattori di rischio che conducono un soggetto che ha sperimentato la sostanza almeno una volta a sviluppare dipendenza, e quali sono i fattori che consentono ad un soggetto che ha sperimentato la sostanza di non sviluppare dipendenza?. Le

indagini compiute su gemelli e famiglie(8) (9) (10) (11) dimostrano che c'è una componente genetica sicuramente, ma non si tratta naturalmente di un semplice approccio "mendeliano" classico. Se si trattasse solamente di fattori genetici allora per esempio le campagne di prevenzione non dovrebbero essere in grado di modificare i comportamenti assuntivi e quando un gemello monozigote prova una sostanza e ne diventa dipendente allora anche l'altro dovrebbe diventare dipendente dopo averla provata. Naturalmente non è così. C'è indubbiamente una "eterogeneità genetica" secondo la quale geni diversi o combinazione di geni producono fenotipi simili in individui differenti, o anche una "oligogenic inheritance", cioè una ereditabilità di pochi geni è necessaria per spingere qualcuno dalla normalità di un fenotipo verso uno spettro problematico.

L'ipotesi di fondo della farmacogenetica è che differenti profili genetici rispondano diversamente ai diversi farmaci. Semplificando per estremi, dato un gruppo di soggetti con un profilo genetico denominato "A", questo gruppo di soggetti risponde alla terapia "X". Dato un gruppo di soggetti con profilo "B", questo gruppo risponde alla terapia "Y". (12) (13) Prescrivere la terapia "X" al gruppo "B" e viceversa la terapia "Y" al gruppo "A" sarebbe un non senso. Si tratta di una semplificazione estrema che ha come vantaggio quello di trasmettere informazioni semplici e ha il limite di saltare a piè pari la reale complessità del problema. Visto che ad oggi l'approccio farmacogenetico non ha applicazioni di cui possano fare uso i clinici nella loro pratica ambulatoriale o ospedaliera, è bene che proviamo ad accennare ad alcuni aspetti di fondo.

Un primo punto essenziale può essere sintetizzato in due diversi termini in lingua inglese quali "serendipity" e "design". Per "serendipity" intendiamo la scoperta casuale a cui la storia di ha abituati. Gli antibiotici per esempio vengono anche da questo tipo di eventi. Possiamo tradurre il termine inglese "design" con "disegnare" e la domanda è disegnare cosa? La ricerca ci ha insegnato che i "recettori" altro non sono che proteine e come tali sono codificate da geni o da gruppi di geni. L'idea di fondo è quella di arrivare ad identificare questi geni perché una volta conosciuti sarà possibile produrre farmaci specifici. Nel nostro cervello la proteina "N" che svolge la funzione di "recettore" per la molecola "V" ha in realtà tutta una serie di "sottotipi" che vengono espressi in maniera selettiva in diverse aree del cervello. Quindi la nostra proteina-recettore "N" avrà per il esempio il sottotipo "N1" in un'area cerebrale e il sottotipo "N2" in un'altra area cerebrale. Uscendo da esempi generici e entrando in ambito specifico sappiamo che la dopamina si "aggancia" ai recettori "D" che hanno cinque sottotipi conosciuti denominati appunto "D1", "D2", "D3", "D4", e "D5". Il "D2" è molto presente nello striato mentre "D3" e "D4" sono più presenti nel sistema limbico e corticale. Al fine di produrre minori effetti di tipo extrapiramidale, effetti dovuti al blocco dei recettori "D2" la ricerca farmacogenomica tenta di produrre farmaci che siano in grado di legarsi particolarmente ai "D3" e "D4".

I farmaci attualmente in commercio sono costituiti da molecole a basso peso molecolare che come è stato detto poco fa svolgono la loro funzione agganciandosi alle proteine recettoriali. Quando si arriverà a conoscere le sequenze degli aminoacidi delle proteine e ancor più le sequenze nucleotidiche degli acidi nucleici, si potrà "disegnare" e sintetizzare brevi peptidi o nucleotidi che avranno specifiche attività farmacologiche e bassa tossicità.

Se prima abbiamo utilizzato come riferimento l'esempio dei recettori dopaminergici per esemplificare l'approccio della farmacogenetica è bene dire che proprio gli studi farmacogenetici sulla schizofrenia hanno mostrato quanto sia davvero difficile da realizzare. La combinazione tra le tecniche di genetica molecolare e la valutazione della risposta clinica dovrebbe condurre alla definizione di una vera e propria "mappa" della risposta clinica.(14) Le linee di ricerca innovative sono sempre definite dal rapporto tra limiti e vantaggi e per quanto riguarda la farmacogenetica possiamo dire che è importante valutare due aspetti quali la sicurezza e l'efficacia che nella letteratura in lingua inglese troverete come "safety" e "efficacy". Il farmaco proveniente

dalla farmacogenetica dovrà essere sicuro ed efficace, certamente più sicuro e più efficace dei farmaci attuali. Un aspetto da non sottovalutare è quello della “complessità” termine spesso utilizzato come in senso troppo generico. Riprendendo l'esempio dei recettori della dopamina con i cinque sottotipi conosciuti, potrebbe ben accadere che la ricerca arrivi a identificare farmaci specifici con bassa tossicità lavorando sul sistema dopaminergico per poi scoprire che alcuni sintomi di un disturbo sono mediati anche dal sistema “adrenergico”. Per non “subire” la complessità è importante che ogni progetto di ricerca parta sempre da un'ipotesi eziopatogenetica e tenda a verificarla/falsificarla. Solo in questa maniera si potrà unire le informazioni provenienti dalla ricerca in una teoria unificante che va verificata/falsificata di volta in volta.

Un interessante approccio in questo senso viene dall'ipotesi secondo la quale esistono dei sottogruppi di consumatori di cocaina che si differenziano per il loro profilo del sistema dopaminergico. Soggetti con “Low DA”, cioè con una basso tono dopaminergico rispondono a trattamenti con agonisti dopaminergici, mentre soggetti con tono dopaminergico normale rispondo maggiormente a trattamenti con serotoninergici o adrenergici.

QUALE MODELLO EZIOPATOGENETICO?

Tutti noi ormai abbiamo acquisito alcuni schemi “preventivi”. Lavarsi i denti regolarmente comporta un diminuito rischio di carie dentali, portare le cinture allacciate mentre guidiamo un'auto comporta una maggiore protezione in caso d'incidente, essere obesi e fumare sigarette comporta un maggior rischio di infarto cardiaco e così via.

Quale modello sorregge questi ragionamenti? È il modello della medicina classica secondo il quale un soggetto nella sua esistenza è esposto a “fattori” che possono essere “protettivi” o “di rischio”. Lavarsi regolarmente i denti è un “fattore protettivo” rispetto allo sviluppo di carie. Nella vita delle persone ci sono dei “fattori di rischio” che sono “modificabili” e altri che sono “immodificabili”. Per esempio l'essere donna comporta i rischi specifici del genere femminile come il cancro della cervice uterina mentre l'essere maschi comporta il rischio di cancro della prostata. Il genere e l'età sono certamente fattori “non modificabili”. Il National Institute of Drug Abuse (NIDA) ha per esemplificato questo modello con un disegno che rappresenta una “bilancia”. Essere figli di persone alcoliste per esempio è certamente un “fattore di rischio” per sviluppare alcolismo, ma nella vita di una persona con questo fattore di rischio possono intervenire diversi fattori protettivi che controbilanciano il rischio.

Nell'ambito delle tossicodipendenze possiamo segnalare due diversi modelli quali il “modello morale” e il modello del “Brain disease”. Secondo il modello morale l'uso di sostanza è un “vizio” da cui è facile liberarsi nel momento in cui ci si mette la buona volontà e chi non se libera è perché non ci mette buona volontà. Questo modello ha ispirato i trattamenti soprattutto per quanto riguarda i programmi di carattere residenziale. Il modello del “Brain Disease” indica invece la tossicodipendenza è una malattia del cervello.⁽¹⁵⁾ In questa ottica gli aspetti biologici e quindi genetici sono fondamentali.⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾ È interessante entrare brevemente nello specifico di questo modello biologico. Lachman osserva che se il modello “brain disease” è accolto da diversi operatori, altri tendono a rifiutarlo o comunque a segnalarne un limite strutturale: “genes-made-me-do-it” che potremmo tradurre liberamente e non letteralmente con un'espressione del tipo “non è colpa mia è il gene che mi fa fare questo”. Sempre Lachman osserva che secondo il modello del “Brain Disease” la ricerca dovrebbe focalizzarsi fundamentalmente sugli aspetti genetici e dunque le istituzioni preposte ad attribuire i fondi dovrebbero dare priorità alle ricerche genetiche. Ancora Lachman osserva che nel 2003 la rivista Science ha pubblicato un interessante

articolo nel quale si dice il contrario. Per quanto la genetica abbia infatti un ruolo importante le campagne di prevenzione negli ultimi decenni hanno mostrato la capacità di ridurre i comportamenti assuntivi a partire dal tabacco. Gli autori dell'articolo su *Science* affermano dunque che le ricerche genetiche hanno una "low-priority".(18) Se dunque il "modello morale" come il modello del "Brain Disease" risultano parziali e inadeguati, allora quale è il modello che funziona?

Certamente la "bilancia" del NIDA finora ha retto mostrando la sua capacità d'interpretare in maniera coerente i dati provenienti dalla ricerca. Il modello "balance" possiamo aggiungere un importante spunto che viene fornito da Joni Rutter che nel suo articolo del 2006 propone un modello a due "drive" che sono "genes" e "environment" cioè genetica e ambiente rivoluzionando dunque il modello biopsicosociale.

Secondo il modello "balance" l'uso di sostanza avviene con maggiori probabilità in soggetti che presentano alcuni fattori di rischio che non è possibile riassumere in maniera esaustiva in questa sede ma che possiamo provare ad accennare: familiarità per uso di sostanze compreso l'alcol, genere maschile, presenza di eventi stressanti soprattutto nell'infanzia (con successivo sviluppo di disturbo post traumatico da stress), uso precoce di sostanze non prescritte, deficit dell'attenzione che esordisce nell'infanzia, attaccamento disorganizzato o evitante. Tra i vari ricercatori che hanno indagato gli aspetti biologici della vulnerabilità c'è Gilberto Gerra.(19) (20) (21) (22)

Whole-Genome Association

Nel 1965 Gordon Moore uno dei fondatori della Intel formulava un'ipotesi che ora è nota come "Moore's law". Tenendo conto che un chip è costituito da un'insieme di circuiti integrati Gordon Moore affermava: "The complexity for minimum component costs has increased at a rate of roughly a factor of two per year ... Certainly over the short term this rate can be expected to continue, if not to increase. Over the longer term, the rate of increase is a bit more uncertain, although there is no reason to believe it will not remain nearly constant for at least 10 years. That means by 1975, the number of components per integrated circuit for minimum cost will be 65,000. I believe that such a large circuit can be built on a single wafer."(23) Una libera traduzione di questo testo potrebbe essere riassunta nel fatto che ogni 18 mesi i ricercatori producono chip con il doppio dei circuiti. La potenza dei chip è un dato essenziale se si tiene conto che la ricerca genetica è in parte vincolata dalla possibilità di elaborare ingenti moli di dati. Il "Whole-Genome Association" è un progetto strettamente vincolato allo sviluppo della tecnologia dei chip. Si tratta di un nuovo approccio fondato sullo sviluppo della tecnologia informatica. Lo studio ha identificato 41 markers di vulnerabilità all'addiction in gruppi di studio di americani di razza sia bianca che nera (24) Recentemente lo stesso gruppo ha prodotto un aggiornamento dello studio che ha identificato 38 markers confermando la differenza tra soggetti con uso di droghe e gruppo di controllo.(25) Ognuno di questi ha in teoria un impatto sulla trasmissione dopaminergica e sul sistema recettoriale specifico per le sostanze. Riconoscendo la potenza della alta risoluzione fondata sulla tecnologia chip-based il NIDA ha recentemente supportato Perlegen Sciences (<http://www.perlegen.com/>) per portare avanti un "whole-genome association scanning" finalizzato ad individuare i geni coinvolti nell'addiction da nicotina.

CONSIDERAZIONI

Posto che in queste pagine non c'è alcuna pretesa di esaustività, possiamo provare a fissare alcuni punti:

- Per quanto la ricerca neurobiologica sia ancora una faccenda per pochi eletti e per quanto effettivamente non siano ancora visibili i suoi effetti nella pratica clinica, lo scenario che si sta proponendo già ora è di una sostanziale rivoluzione dell'approccio clinico classico. Mentre infatti la cultura medica del '900 è cresciuta su modello a tre aree bio-psico-sociale, modello definito nel 1977 da Gorge Engel (26), ora si sta chiaramente definendo un modello a due aree l'area genetica e quella sociale.(27) (28)
- Seguendo questa strada vale la pena di accennare ai lavori di Nora Volkow, attuale direttrice del NIDA perché in alcuni suoi contributi propone una riflessione che potrà sollecitare reazioni diverse a seconda della cultura dell'individuo. La ricerca neurobiologica fornisce continuamente elementi che confermano l'ipotesi per cui la "libera scelta" nei disturbi del controllo degli impulsi e nei comportamenti di dipendenza è sempre più lontana. È un tema sul quale gli animi si accendono e gli schieramenti si generano immediatamente ed è bene che sia così viste le implicazioni di questa visione. Termini quali "libero arbitrio" o "capacità d'intendere e volere" mostrano tutta la loro precarietà davanti all'evoluzione degli studi neurobiologici.
- Per quanto possibile consigliamo la lettura dell'articolo di Elkashef e Vocci (29) dove viene proposta la possibilità di inquadrare i soggetti che usano cocaina in due diversi cluster rispetto al tono dopaminergico: "Low Tone" e "Normal-High Tone". I soggetti con "Low Tone" possono trovare giovamento dalle terapie dopamino agoniste mentre i soggetti "Normal-High Tone" non trovano giovamento dalle terapie agoniste della dopamina per cui vale la pena utilizzare altri neurotrasmettitori come serotonina e adrenalina.

BIBLIOGRAFIA

1. Schifano F. A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA, MDA) related fatalities. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 May;173(3-4):242-8. Epub 2003 Dec 13. Review.
2. Lachman HM. An overview of the genetics of substance use disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2006 Apr;8(2):133-43.
3. Saxon AJ, Oreskovich MR, Brkanac Z. Genetic determinants of addiction to opioids and cocaine. *Harv Rev Psychiatry*. 2005 Jul-Aug;13(4):218-32. Review.
4. Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev*. 2005 Mar;57(1):1-26. Review.
5. Kreek MJ, Nielsen DA, LaForge KS. Genes associated with addiction: alcoholism, opiate, and cocaine addiction. *Neuromolecular Med*. 2004;5(1):85-108. Review.
6. Kuhar MJ, Jaworski JN, Hubert GW, Philpot KB, Dominguez G. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptides play a role in drug abuse and are potential therapeutic targets. *AAPS J*. 2005 Sep 2;7(1):E259-65. Review.
7. Di Chiara et al, Drug Addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine. *Annals of the New York Academy of Sciences* 877; 461-485
8. Caderet RJ, Yates WR, Troughton E, et al.: Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1995, 52:42-52.
9. Pickens SW, Svikis DS, McGue M, LaBuda M: Common genetic mechanisms in alcohol, drug and mental disorder comorbidity. *Drug Alcohol Dep* 1995, 39:129-138.

10. Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, et al.: Genetic influences on DSM-III-R drug abuse and dependence: a study of 3,372 twin pairs. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1996, 67:473–477.
11. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, et al.: Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:982–988.
12. Morse AC, Erwin VG, Jones BC. Pharmacogenetics of cocaine: a critical review. *Pharmacogenetics*. 1995 Aug;5(4):183-92. Review.
13. Mrazek DA, Smoller JW, de Leon J. Incorporating pharmacogenetics into clinical practice: Reality of a new tool in psychiatry. *CNS Spectr*. 2006 Mar;11(3 Suppl 3):1-13.
14. Basile VS, Masellis M, Potkin SG, Kennedy JL. Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum Mol Genet*. 2002 Oct 1;11(20):2517-30.
15. Nesler EJ: Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* 2005, 8:1445–1449.
16. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, Laforge KS: Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neuroscience* 2005, 8:1450–1457.
17. Caderet RJ, Yates WR, Troughton E, et al.: Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1995, 52:42–52.
18. Merikangas KR, Risch N: Genomic priorities and public health. *Science* 2003, 302:599–601.
19. Gerra G, Garofano L, Zaimovic A, Moi G, Branchi B, Bussandri M, Brambilla F, Donnini C. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with smoking behavior among adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005 May 5;135(1):73-8.
20. Gerra G, Garofano L, Castaldini L, Rovetto F, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Branchi B, Brambilla F, Friso G, Donnini C. Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with temperament, personality traits and illegal drugs use among adolescents. *J Neural Transm*. 2005 Oct;112(10):1397-410. Epub 2005 Jan 24.
21. Gerra G, Angioni L, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Bertacca S, Santoro G, Gardini S, Caccavari R, Nicoli MA. Substance use among high-school students: relationships with temperament, personality traits, and parental care perception. *Subst Use Misuse*. 2004 Jan;39(2):345-67.
22. Gerra G, Garofano L, Santoro G, Bosari S, Pellegrini C, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Moi A, Brambilla F, Donnini C. Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004 Apr 1;126(1):37-42.
23. Moore “Cramming more components onto integrated circuits”, *Electronics Magazine* 19 April 1965:
24. Uhl GR, Liu QR, Walther D, et al.: Polysubstance abuse/vulnerability genes: genome scans for association, using 1,004 subjects and 1,494 single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 2001, 69:1290–1300.
25. Liu QR, Drgon T, Walther D, et al.: Pooled association genome scanning: validation and use to identify addiction vulnerability loci in two samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102:11864–11869.
26. Taylor GJ. Mind-body-environment: George Engel’s psychoanalytic approach to psychosomatic medicine. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002 Aug;36(4):449-57.
27. Rutter JL. Symbiotic relationship of pharmacogenetics and drugs of abuse. *AAPS J*. 2006 Mar 24;8(1):E174-84.

28. Gerra G, Garofano L, Pellegrini C, Bosari S, Zaimovic A, Moi G, Avanzini P, Talarico E, Gardini F, Donnini C. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism with antisocial behaviour in heroin-dependent patients. *Addict Biol.* 2005 Sep;10(3):275-81.
29. Elkashef A, Vocci F. Biological markers of cocaine addiction: implications for medications development. *Addict Biol.* 2003 Jun;8(2):123-39.