

**DIPENDENZA DA COCAINA:  
ASPETTI GENETICI  
E VULNERABILITA'**

Gilberto Gerra

SER.T., AUSL di Parma

**WHO, 2004**

**Substance dependence is  
as much a disorder of the brain  
as any other psychiatric illness**

Psychol Bull.

**The new look of behavioral genetics in developmental psychopathology:  
gene-environment interplay in antisocial behaviors.**

Moffitt, 2005

**gene x environment  
(G x E)**

## Polimorfismi dei geni che modulano

- la trasmissione delle monoamine cerebrali, dei peptidi, del glutamato e del GABA
- il metabolismo delle sostanze



Il rischio di esporsi alle sostanze psicotrope d'abuso



L'emivita delle sostanze e la concentrazione ematica



Gli effetti piacevoli e avversi

## STUDI SULLE FAMIGLIE

la prevalenza del disturbo addittivo tra i parenti di primo grado di soggetti affetti dal disturbo addittivo **é 8 volte più elevata** di quella dei soggetti controllo che non hanno congiunti affetti da disturbi addittivi

(Merikangas et al., 1998)

QUESTI STUDI NON DISTINGUONO  
TRA EREDITARIETA'  
E AMBIENTE A RISCHIO

Alcoolisti tra i parenti di primo grado degli alcoolisti:

25-50%

Alcoolisti tra i parenti di primo grado dei cocainomani:

34%

La apparente suscettibilità ereditaria per l'alcoolismo può rappresentare una più generica suscettibilità per i disturbi addittivi

Smith and Frawley, 1992

quando alla dipendenza dalla cocaina  
si associa quella da eroina  
il pattern ereditario sarebbe più evidente

38% dei parenti  
affetti da problemi droga-correlati

Compton et al., 2002

## STUDI SUI GEMELLI

la quota di concordanza  
per la dipendenza da cocaina

tra gemelli monozigoti  
0.41

tra gemelli dizigoti  
0.13

79% della variabilità per la suscettibilità  
alla dipendenza da cocaina é attribuibile  
ai fattori genetici, e il 21% a quelli ambientali

Kendler et al., 2000



## studio di linkage (Gelernter et al., 2005)

se uno specifico fenotipo  
e un determinato marker genetico (locus)  
sono ereditati insieme all'interno di una famiglia,  
in modo non indipendente,  
la spiegazione più ovvia di questa ereditarietà associata  
è che essi siano fisicamente vicini,  
cioè "linked" sullo stesso gene

### nell'intera popolazione:

cromosoma 10:	dipendenza dalla cocaina
cromosoma 9:	paranoia indotta dalla cocaina
cromosoma 3:	severità della dipendenza (caucasici-americani)

## *Genetica e metabolismo della cocaina*

- le esterasi dei microsomi epatici
- le colinesterasi plasmatiche
- il citocromo P450 3A

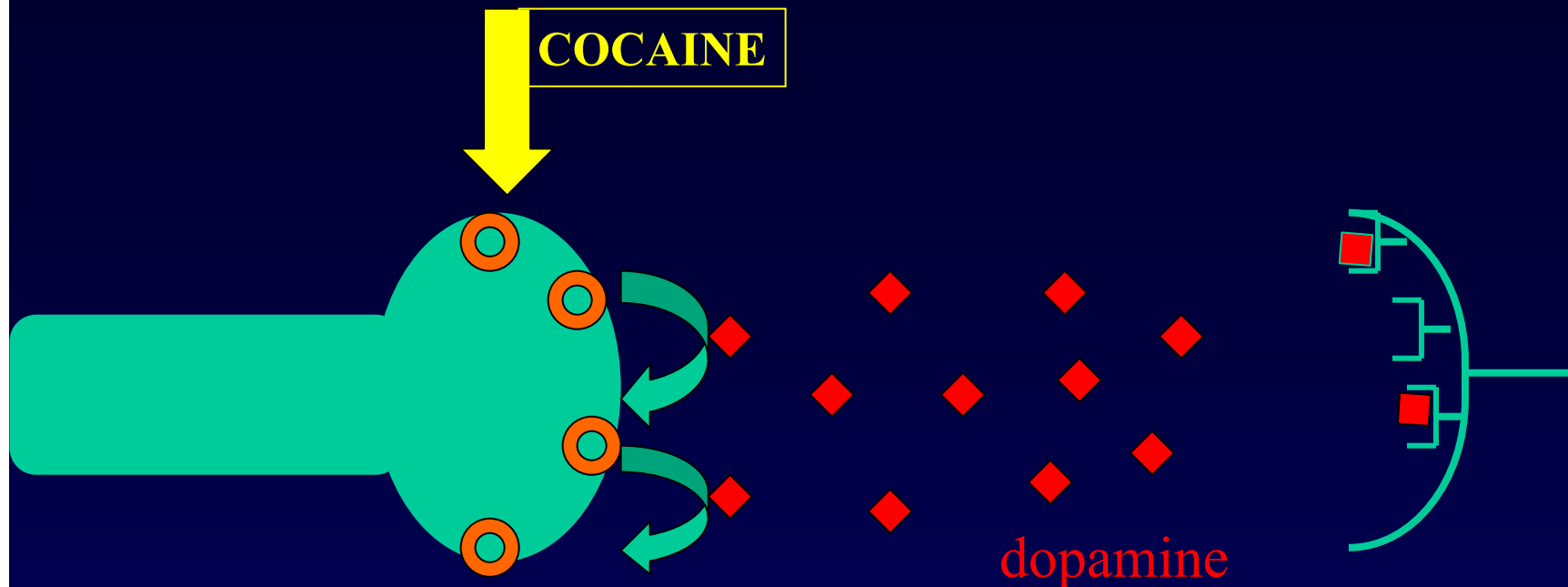
i cui livelli sono determinati geneticamente, potrebbero influire sul rischio di sviluppare la dipendenza dalla cocaina, modulandone la concentrazione circolante

Warner et al., 2000;  
Ladona et al., 2000

un polimorfismo del gene della glutatione-S-transferasi (GST), implicata nel metabolismo della cocaina, permetterebbe l'assunzione protratta (Guindalini et al., 2005).

l'allele ad alta attività Ile105 GST-Pi renderebbe più intensivo il metabolismo della cocaina e meno problematici gli effetti indesiderati

Guindalini et al., 2005



PET neuroimaging in monkeys and humans documented a close relationship between dopamine transporter (DAT) occupancy in vivo and the reinforcing effects of stimulants

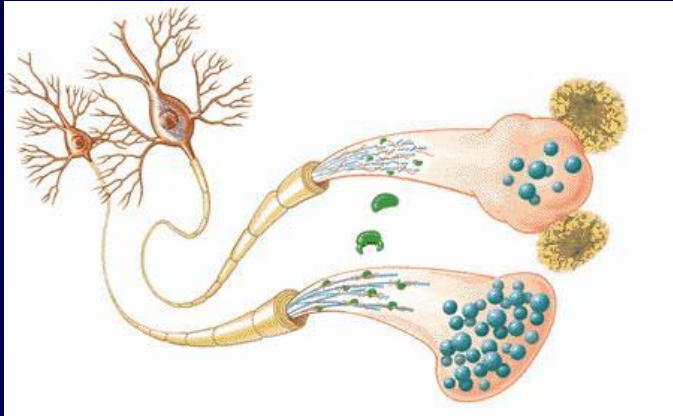
**Howell and Wilcox, 2002**

**increase of extracellular dopamine in the nucleus accumbens after systemic cocaine administration**

**cocaine is a competitive inhibitor of dopamine uptake in both the nucleus accumbens and caudate-putamen**

Wu et al., 2001

# LA COCAINA



**aumenta il release di DA**



**blocca la proteina transporter  
(inibisce il reuptake)**



**induce deplezione di DA con  
ipersensibilità post-sinaptica**

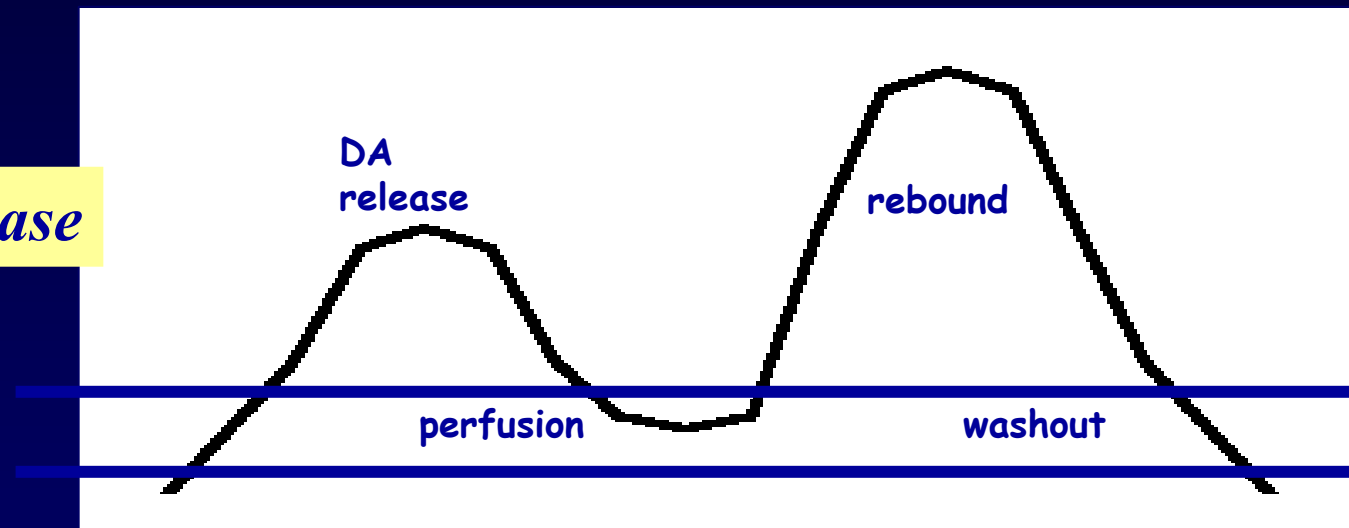
*(Bowers MB Jr 1998, Wilson JM 1996, Kuhar MJ 1996)*

## Synapse

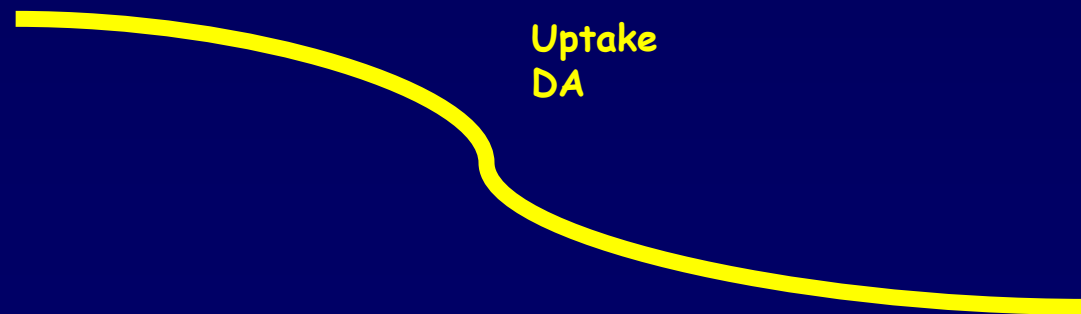
Differential time-course profiles of dopamine release and uptake changes induced by three dopamine uptake inhibitors.

Lee et al., 2001

*Cocaina DA release*



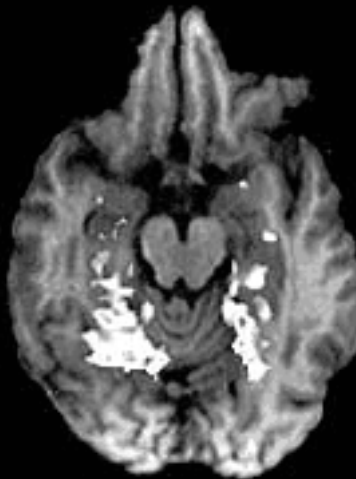
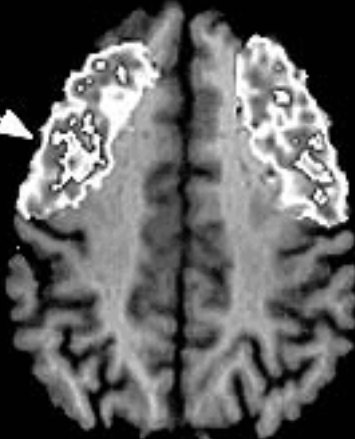
*Cocaina DA uptake*



# NIDA NOTES



DL



AM



Neutral Cues

Cocaine Cues

cue-induced cocaine craving  
show activation of brain regions  
implicated in several forms  
of memory

dorsolateral prefrontal cortex (DL)  
short-term memory

amygdala (AM)  
emotional influences on memory

## RISULTATI POSITIVI

i polimorfismi dei recettori D2 della dopamina:  
vulnerabilità alla dipendenza da cocaina

Persico et al., 1996

varianti geniche che influiscono sulla funzione  
dei recettori dopaminergici D2 e D3:  
dipendenza dalla cocaina

Comings et al., 1999

associazione tra dipendenza dalla cocaina  
e l'allele A1 sul recettore D2

Noble et al., 2003

## RISULTATI NEGATIVI

l'allele A1 sul DRD2 non sarebbe associato  
con i disturbi da uso di cocaina

Gelernter et al., 1999

nella popolazione brasiliana  
i polimorfismi per i recettori D2 e D3  
non rappresenterebbero un rischio,  
né per la dipendenza dalla cocaina,  
né per la severità della stessa

Messas et al., 2005



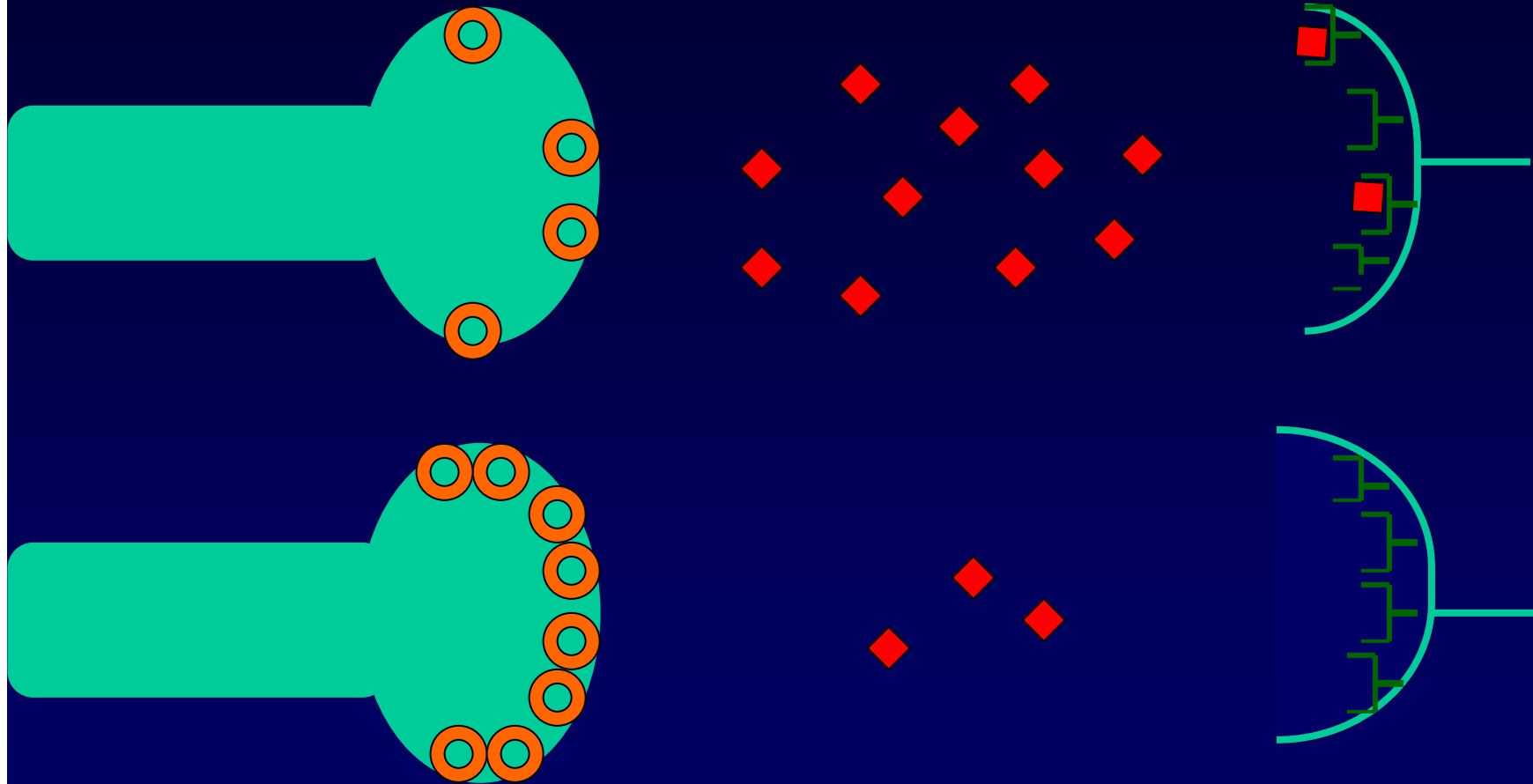
## studi di “brain imaging” in un modello animale

la predisposizione a sviluppare  
la dipendenza da cocaina  
sarebbe correlata  
alla concentrazione  
dei recettori D2

una elevata concentrazione dei D2,  
**geneticamente determinata**,  
avrebbe un ruolo protettivo  
rispetto alla suscettibilità  
per l'addiction alla cocaina

Nader and Czoty, 2005

# HYPER-DENSITY OF DOPAMINE TRANSPORTER IN ADHD AND CD: low levels of dopamine in the synapsis



N. Volkow and  
J. Fowler, 2000

**Children with externalizing behavior produce weak dopamine signals, meaning that usually interesting activities provide fewer rewards.**

**Their attention-reward circuitry is underfed.**

**At the same time, they experience a related effect: random, distracting neuron firing.**

**This background interferes with concentration, making the child more distractible.**

*Young et al., 2002  
Am J Med Genet.*



**La variante 9-repeat  
del DAT1 é un allele  
che comporta  
un rischio  
significativo  
rispetto  
alla comparsa  
di comportamento  
“esternalizzante”  
fra i 4 e i 7  
anni di età**

l'associazione di un polimorfismo  
del transporter della dopamina (DAT)  
con la dipendenza da cocaina  
è stata evidenziata  
nella popolazione brasiliana

Guindalini et al., 2006

## DAT genotypes among high school students

<b>Genotypes</b>	<b>9-9</b>	<b>10-10</b>	<b>9-10</b>	<b>9-11</b>	<b>10-11</b>
<b>students</b>	<b>8.2%</b>	<b>48.6%</b>	<b>37.8%</b>	<b>4.5%</b>	<b>0.9%</b>

Gerra et al., 2005

uno specifico allele del gene che codifica per la dopamina-beta-idrossilasi, si presenta in associazione con ridotti livelli dell'enzima a livello plasmatico e con la propensione alla paranoia in risposta all'assunzione di cocaina

**RUOLO PROTETTIVO ?**

Cubells et al., 2000

repeated administration of cocaine  
actually induces a decrease  
in the brain serotonergic tone

thereby promoting  
the loss of self-control  
which characterizes drug craving  
in dependent subjects

Hamon, 2002



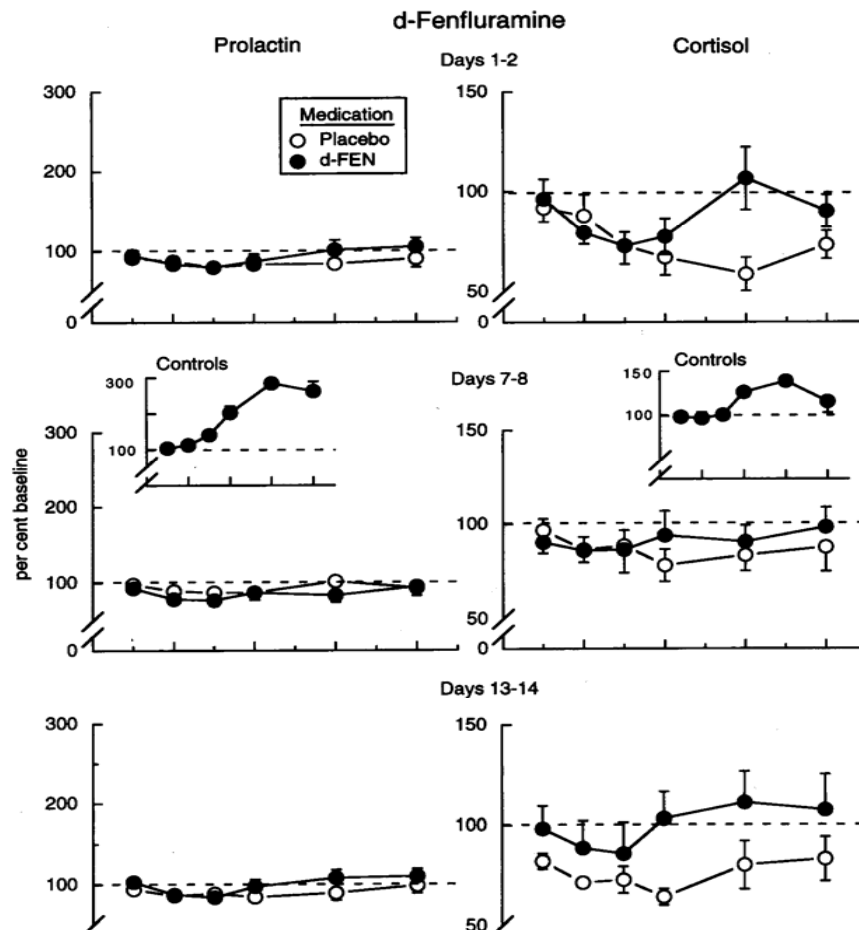
## Neuroendocrine effects of *d*-fenfluramine and bromocriptine following repeated smoked cocaine in humans

Margaret Haney <sup>a,\*</sup>, Amie S. Ward <sup>a</sup>, Gilberto Gerra <sup>b</sup>, Richard W. Foltin <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, # 120, New York, NY 10032, USA

<sup>b</sup> Centro Studi Farmacotossicodipendenza, Azienda Unita Sanitaria Locale, Parma, Italy

Received 7 April 2000; received in revised form 14 November 2000; accepted 21 November 2000



*Parson LH et al., 1996*

Extracellular serotonin is decreased in the nucleus accumbens during withdrawal from cocaine self-administration

**The severity of this decrease is contingent on the length of time cocaine is self-administered**

i polimorfismi del gene  
per i recettori della serotonina (5HT1b)  
non mostrerebbero alcuna associazione  
con la dipendenza da cocaina

Cigler et al., 2001

le varianti geniche che controllano  
l'attività del promoter del transporter  
della serotonina (5-HTT)  
non presenterebbero  
differenze significative  
tra cocainomani e controlli

Patkar et al., 2004

## Serotonergic function in cocaine addicts: prolactin responses to sequential D,L-fenfluramine challenges.

Buydens-Branchey et al., 1999

### Type 1

- no history of paternal alcoholism
- non-aggressive behavior
- normal response to d-fenfluramine

### Type 2

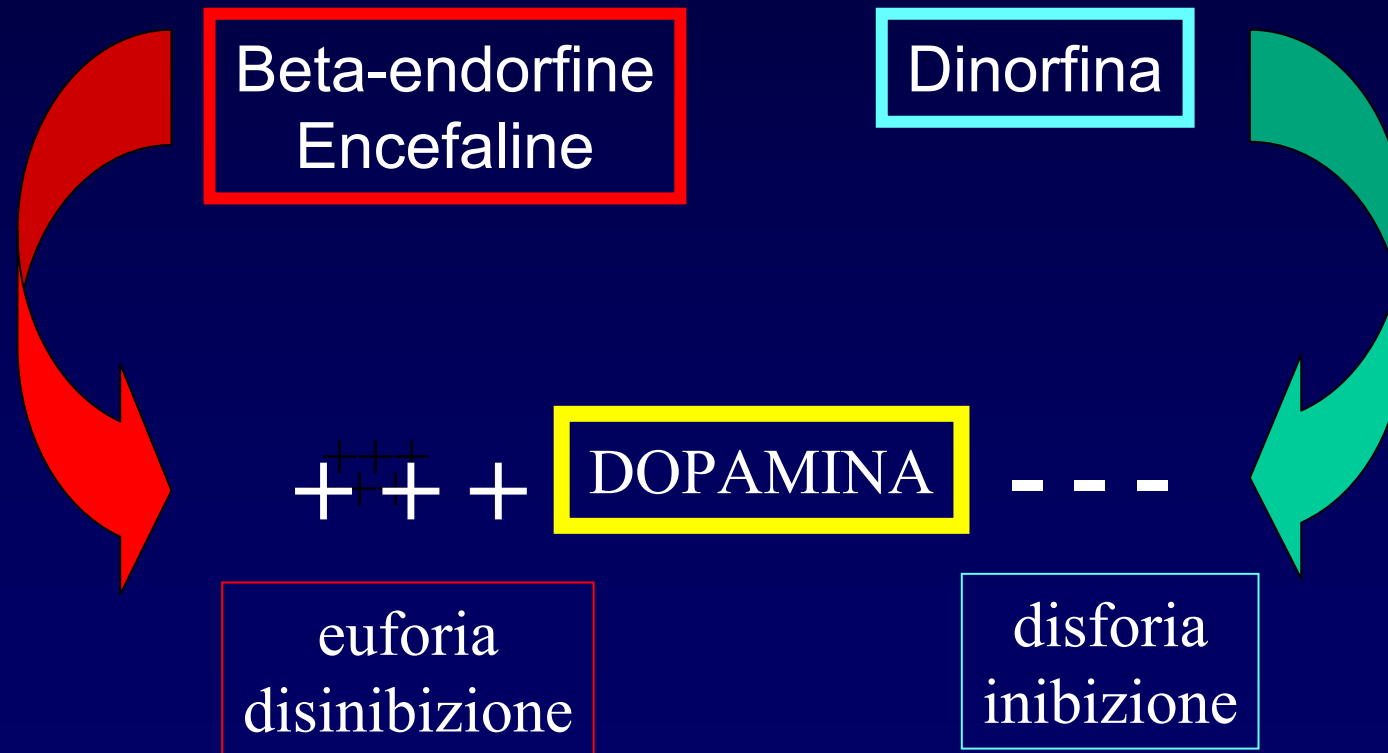
- paternal history of alcoholism
- aggressive behavior
- blunted responses to d-fenfluramine

un'aumentata trascrizione  
del gene per la pro-dinorfina  
svolgerebbe un ruolo protettivo  
rispetto al rischio di sviluppare  
dipendenza dalla cocaina

una iperattività del sistema oppioide kappa,  
capace di ridurre l'attività dopaminergica  
nell'accumbens, potrebbe essere responsabile  
di una alterata percezione  
degli effetti attesi della cocaina

Chen et al., 2002

**Redefinition of the kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction - Yuferov et al., 2004**



associazione tra polimorfismi  
del gene per i recettori  
cannabinoidi (CB1)  
e vulnerabilità per la cocaina

Comings et al., 1997

nessuna associazione tra polimorfismi  
del gene per i recettori  
cannabinoidi (CB1)  
e vulnerabilità per la cocaina

Covault et al., 2001

**J Pharmacol Exp Ther.**  
**Modulation of group II metabotropic  
glutamate receptor signaling by chronic cocaine.**  
**Xi et al., 2002**

**Nat Neurosci.**  
**Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange  
underlie cocaine relapse.**  
**Baker et al., 2003**

**J Neurosci.**  
**Prefrontal glutamate release into the core of the  
nucleus accumbens mediates cocaine-induced  
reinstatement of drug-seeking behavior.**  
**McFarland et al., 2003**



nell'animale da esperimento,  
una ridotta preference  
per la cocaina  
si associa con mutazioni  
che interferiscono  
sulla funzione NMDA

Heusner and Palmiter, 2005

manifestations  
of drug withdrawal

relapse to drug-taking  
behavior induced by  
stressors

**extrahypothalamic brain CRF systems**

**hypothalamic CRF**

**HPA  
axis**

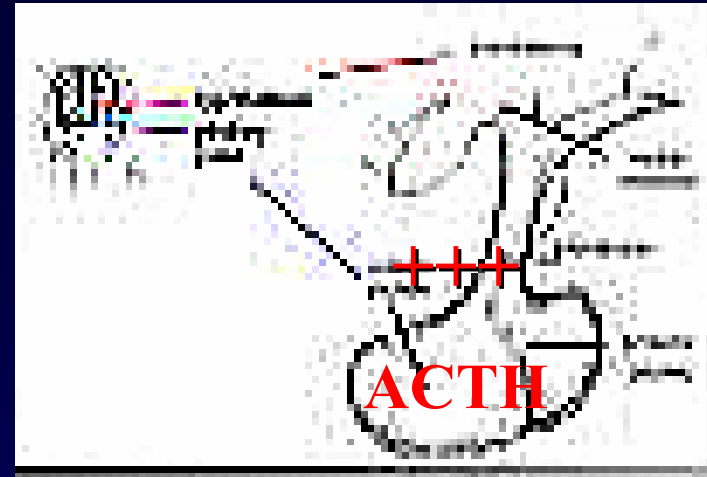
reinforcing effects of cocaine

locomotor activating effects

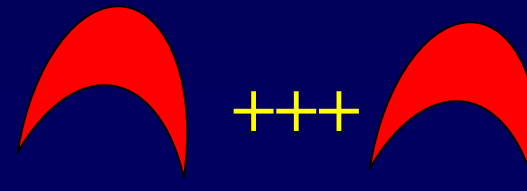
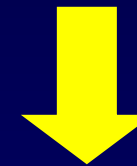
**Sarnyai et al., 2001**

*Sarnyai et al., 1996*

**cocaine**



**monkeys**



**COCAINE STIMULATES  
HPA-AXIS INCREASING  
ACTH SECRETION**

**Subjects who increase  
their cocaine use  
during methadone treatment  
were more likely to have  
depressive disorders**

**Kosten, Rounsaville and Kleber, 1987**

## Schluger et al., 2001

1) methadone-maintained former heroin addicts without ongoing drug or alcohol abuse or dependence

2) methadone-maintained former heroin addicts with cocaine dependence

3) control subjects

Metyrapone testing

ACTH hyper-responsivity to removal of glucocorticoid negative feedback associated with cocaine addiction

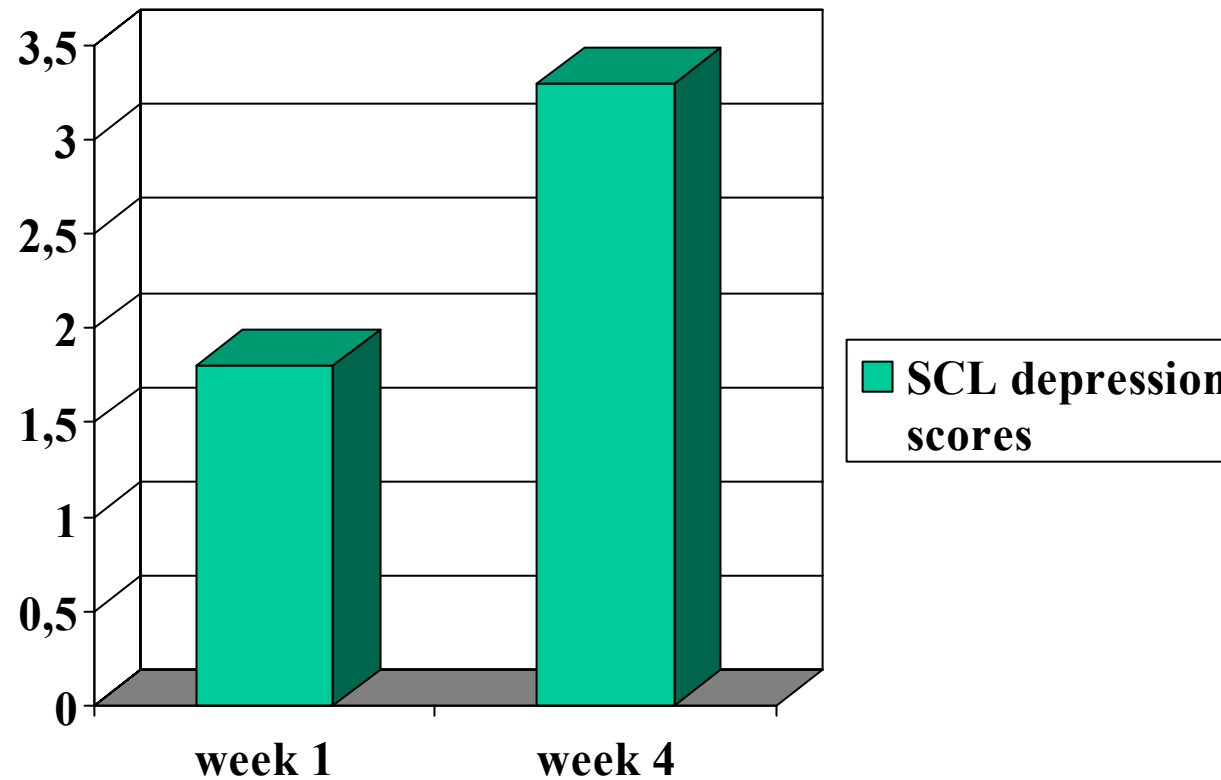
Addict Behav.

**The relationship between self-reported cocaine withdrawal symptoms and history of depression.**

**Helmus et al., 2001**

**lifetime history of depression  
is strongly related  
to whether or not  
a cocaine abuser self-reports  
withdrawal symptoms**

SCL 90 depression scores  
in cocaine users (weekend only: 8-24 months)  
4 weeks after drug discontinuation



Gerra et al., preliminary data

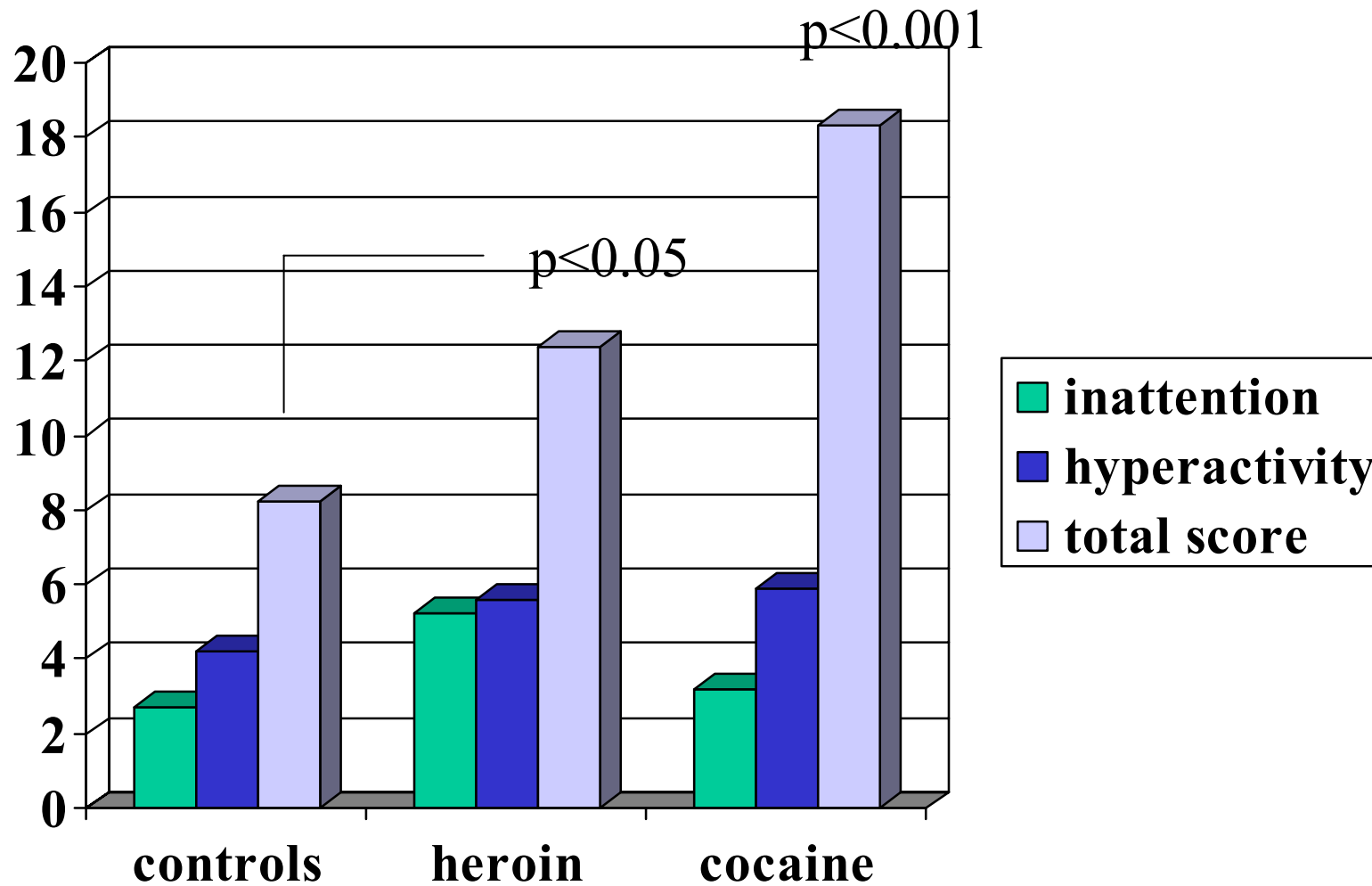
Addict Behav.

**Irritability following abstinence from cocaine predicts euphoric effects of cocaine administration.**

**Newton et al., 2003**

**Increased levels of irritability and depression both correlated positively with heightened response to experimentally administered cocaine as indexed by self-reported subjective "high"**





current ADHD symptoms (self-reported)  
DSM criteria

CORRELAZIONE INVERSA TRA  
LIVELLI DI ACIDO OMOVANILLICO (HVA)  
E  
IL PUNTEGGIO INERENTE  
LA SINTROMATOLOGIA ADHD  
ALLA  
WENDER UTAH RATING SCALE (WURS)

Pearson :  $r = - 0,383$ ;  $p < 0.01$

Gerra G, Leonardi C, Raggi A, Cortese E, Zaimovic A, submitted

CORRELAZIONE INVERSA TRA  
LIVELLI DI ACIDO OMOVANILLICO (HVA)  
E  
IL PUNTEGGIO INERENTE IL “NEGLECT”  
AL  
CHILD EXPERIENCE OF CARE AND ABUSE  
QUESTIONNAIRE (CECA-Q)

Pearson :  $r = - 0,450$ ;  $p < 0.005$

Gerra G, Leonardi C, Raggi A, Cortese E, Zaimovic A, submitted

**repeated periods of maternal separation  
in the early life of rats**



**greater sensitivity in behavioral responses  
to either stress or cocaine**

**greater release of dopamine  
in the nucleus accumbens  
in response to cocaine**

**Brake et al., 2004**

# Perceived parenting behaviour in the childhood of cocaine users: relationship with genotype and personality traits

(Gerra G., Garofano L., Donnini C.... Neuropsychiatric Genetics, in press)

	LL%	LS%	SS%
<b>Consumatori di cocaina (n=96)</b>	<b>25%</b>	<b>46,9%</b>	<b>28,1%</b>
<b>Controlli (n=105)</b>	<b>35,5%</b>	<b>50,5%</b>	<b>14,3%</b>

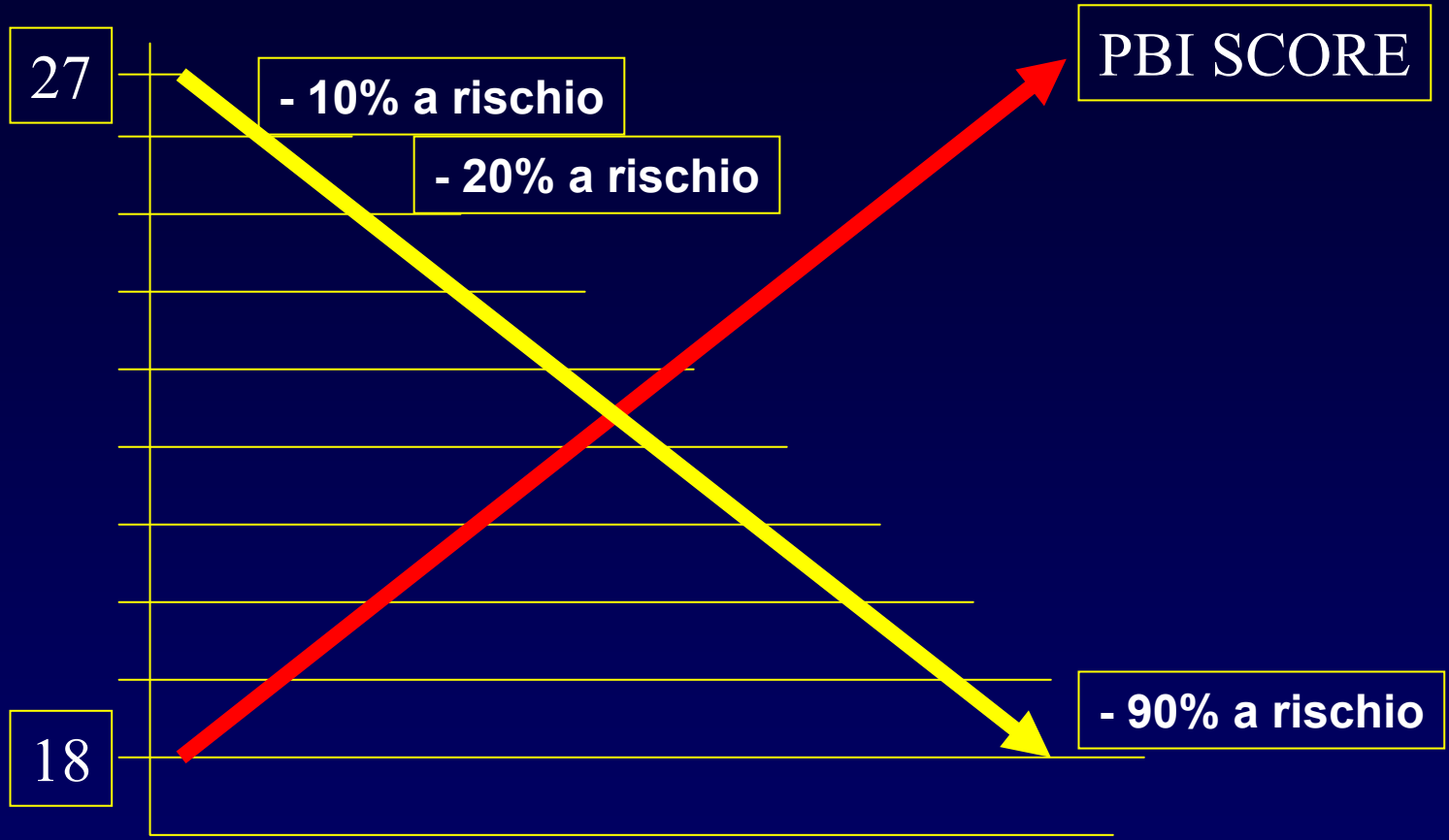
**Frequenza di genotipi LL LS e SS del 5-HTTLPR nei cocainomani e nei controlli non consumatori.**

# Perceived parenting behaviour in the childhood of cocaine users: relationship with genotype and personality traits

(Gerra G., Garofano L., Donnini C.... Neuropsychiatric Genetics, in press)

	<b>PBI</b> Paternal care	<b>PBI</b> Maternal care	<b>BDHI Direct</b> aggression
<b>Soggetti</b> <b>astinenti</b>	<b>25,49 ± 0,42</b>	<b>27,59 ± 0,38</b>	<b>45,3 ± 2,9</b>
<b>Consumatori di</b> <b>cocaina con</b> <b>genotipo</b> <b>LL-SL 5-HTT</b>	<b>22,56 ± 0,9</b>	<b>24,61 ± 0,5</b>	<b>59,3 ± 2,9</b>
<b>Consumatori di</b> <b>cocaina con</b> <b>genotipo</b> <b>SS 5-HTT</b>	<b>18,78 ± 0,4</b>	<b>18,89 ± 1,45</b>	<b>63,25 ± 2,5</b>

# PERCEZIONE DELLE CURE DEI GENITORI



# RISCHIO DI USO DI COCAINA NELL'ADULTO

once controlled for the PBI score,  
the relative risk associated to the SS genotype  
drops strikingly and becomes  
no longer statistically significant

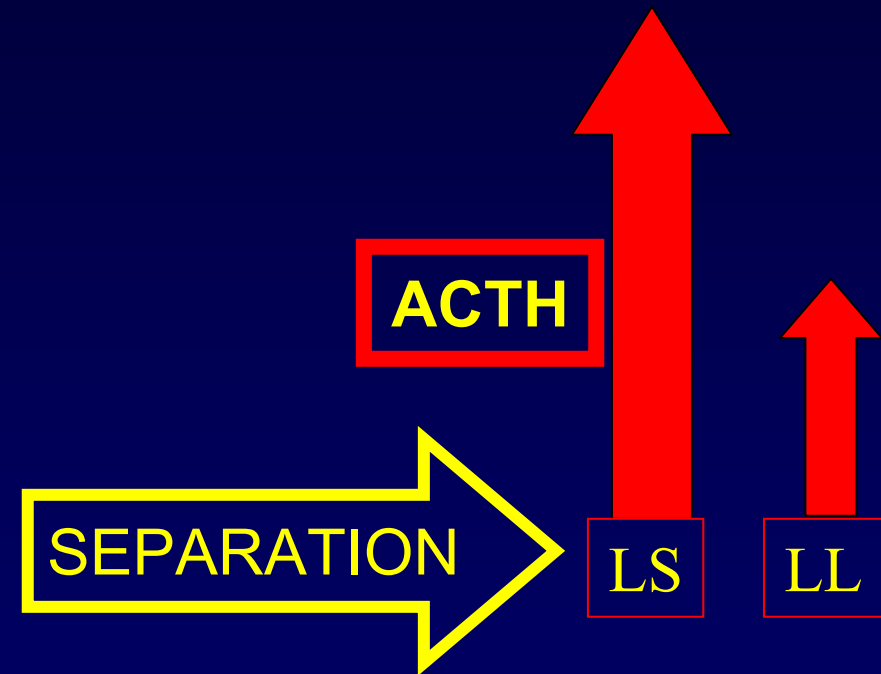
a very large part of the change  
in the risk associated to the SS genotype  
displayed in model (3) was actually due  
to the low perception of parental bonding  
of the individuals bearing such a genotype,  
rather than to the genotype itself



**AL CRESCERE DEL PUNTEGGIO DI PBI  
(PERCEZIONE DELLE CURE DEI GENITORI)  
IL RISCHIO CONNESSO AL GENOTIPO  
DIVIENE STATISTICAMENTE  
NON SIGNIFICATIVO**



Barr et al., 2004  
Biol Psychiatry



durante la separazione gli animali L/S  
presentano livelli di ACTH più elevati  
rispetto agli animali L/L

# SFILATE A PARIGI 2006

Gran finale  
in passerella per  
Alexander  
McQueen...:  
il "fantasma"  
di Kate Moss  
è emerso  
da una nuvola  
di fumo  
e ha volteggiato  
e danzato nell'aria  
avvolto da strisce  
di tessuto bianco...



NIDA Res Monogr. 1996; 163: 1-26.

**Cocaine addiction as a neurological disorder: implications for treatment.  
Majewska MD.**

neurological deficits associated with:

- attention deficit disorder
- developmental abnormalities
- alcoholism
- depression
- posttraumatic brain lesions
- PTSD

may be more vulnerable to stimulant addiction

the clinical manifestations of the disease are heterogeneous and addicts may express varying stages and degrees of the disease as determined by environmental and genetic factors

**Via endovenosa**

**Via inalatoria**

**Via nasale**

**Home**

**Street**

**Party**

What do you expect from cocaine?

Mi calma

Mi eccita

La assumo da solo

La assumo in compagnia

Mi toglie il malumore e mi tira su di morale

Mi toglie l'ansia

Mi stimola

Mi fa superare le inibizioni

Interrompe la noia

Mi serve per funzionare ed essere sempre OK

Mi aiuta per la dieta