

Memoria degli effetti delle sostanze: neurobiologia e processi

**Cristiano Chiamulera
Alessia Auber**

Memoria degli effetti delle sostanze: neurobiologia e processi

di Cristiano Chiamulera, Alessia Auber

Sommario

Le neuroscienze degli ultimi anni hanno svelato i meccanismi neurobiologici alla base dei processi di apprendimento e memoria, dimostrando che “imparare” e “ricordare” sono funzioni dinamiche del cervello.

Le ricerche che ne sono scaturite, anche nell’ambito delle tossicodipendenze, hanno confermato che questi meccanismi di memoria sono comuni a molte forme di adattamento, per esempio allo stress cronico o anche alla esposizione persistente agli effetti di una sostanza. Il neuroadattamento che ne deriva è associato a processi di cambiamento reversibili del comportamento, per esempio l’uso occasionale, oppure nel tempo anche a modifiche più stabili che stanno alla base della perdita di controllo e automatismi.

L’aver inquadrato concettualmente la ricerca sulle dipendenze in questo paradigma ha permesso di riconsiderare non solo la potenziale terapia farmacologica, ma anche i diversi interventi psicosociali che agiscono sulle esperienze del tossicodipendente.

La possibilità di riattivare alcune memorie per spegnerle in modo specifico oltre ad offrire un’opportunità per la cura dei disturbi post traumatici da stress, ossia l’insieme di sintomi che perseguitano per anni chi è stato esposto ad un evento traumatico, può anche aiutare a prevenire le ricadute nei soggetti con dipendenze.

Ruolo della memoria nelle dipendenze

La dipendenza origina dall’azione ripetuta delle sostanze su un cervello potenzialmente predisposto. Tale predisposizione può avere una base genetica o derivare da traumi emotivi e fisici, stress, situazioni di vita problematiche (Kendler et al., 2003; 2008). Il soggetto tenderà a ripetere l’assunzione se la sostanza è in grado di lenire un “disagio” psicologico o generare un piacere,

portando alla definizione di rinforzo negativo o rinforzo positivo della sostanza. Dopo un certo tempo variabile, l’assunzione non sarà più una scelta o un piacere ma una necessità (Koob & Le Moal, 2008), ovvero si instaura una perdita di controllo del comportamento. Ma perché la persona che ha sviluppato una dipendenza da sostanze ricade anche dopo anni di astinenza? Come si spiega che anche in assenza della sostanza, ovvero in condizioni di piena cessazione, possano crearsi delle situazioni che scatenano craving (desiderio incontrollabile) e quindi alto rischio di ricaduta? La risposta va cercata nei fenomeni legati alla memoria dell’effetto della sostanza e delle situazioni ad essa precedentemente associate (Milton & Everitt, 2012; Tronson & Taylor, 2013).

Vediamo l’esempio di una forma di dipendenza da sostanze ampiamente presente nella nostra società, il tabagismo. Gli effetti piacevoli del fumare tabacco da una sigaretta sono esperiti in un contesto ambientale ricco di stimoli, inizialmente neutri. Attraverso le svariate e numerose associazioni con gli effetti della nicotina (la sostanza responsabile della dipendenza da fumo), questi stimoli inizialmente neutri acquisiscono

proprietà condizionate di rinforzo, positivo o negativo a seconda del soggetto. Questi stimoli che ora chiameremo condizionati (CS) diventano quindi da soli in grado di rinforzare il comportamento del fumare. Una memoria associativa tra i CS e gli effetti della nicotina si consolida per sempre nel cervello del fumatore e la sola riesposizione ai CS (discreti e/o ambientali), o il richiamo alla memoria degli stessi, può quindi scatenare il craving ed indurre la ricaduta anche dopo anni di astinenza.

Questa forte reattività dei fumatori agli stimoli condizionati, sia ambientali sia interocettivi, è definita *cue reactivity* (Chiamulera, 2005). La *cue reactivity* si manifesta con una serie di risposte individuali fisiologiche, psicologiche e/o comportamentali che possono portare alla ricaduta nella sostanza stessa. Essa è stata indagata mediante l'utilizzo di tecniche di visualizzazione cerebrale, che suggeriscono l'esistenza di specifici correlati neuroanatomici e molecolari, come l'attivazione di zone della corteccia prefrontale, dell'amigdala, dei gangli della base. Queste aree sono deputate all'integrazione di ricordi ed emozioni e nel processo di elaborazione delle informazioni provenienti dall'ambiente. Si ipotizza un neuroadattamento di circuiti mnemonici cognitivi (consapevoli e non) che stabilisce così nel tempo una diversa modalità di funzionamento di questi circuiti, una diversa omeostasi (detta anche, allostasi).

Memorie associate alle droghe e neuroadattamento

Gli effetti piacevoli delle droghe

sono quindi associati a numerosi stimoli ambientali che diventano condizionati: stati, persone, oggetti, luoghi, etc. Con il tempo, si sviluppa una memoria associativa tra questi stimoli e la droga: gli stimoli condizionati regolano il comportamento d'abuso. Questa forma d'apprendimento è strettamente correlata al neuroadattamento nelle aree cerebrali che controllano i comportamenti di ricerca e di assunzione, a loro volta legati al valore emotivo ed incentivante della droga stessa (Kalivas & O'Brien, 2008).

In seguito, il richiamo mnemonico avverrà sempre alla presenza di nuove informazioni rispetto all'evento originale, le quali verranno incorporate nella traccia mnemonica originale grazie ad un processo di adattamento (Alberini, 2005; Hupbach et al., 2007; Monfils et al., 2009; Schiller et al., 2010). L'adattamento è la proprietà che permette ai sistemi biologici di adeguarsi all'ambiente (in senso ampio, l'insieme di eventi e stimoli sia esterni che interni). Esistono meccanismi molecolari dell'adattamento che portano dinamicamente ad un nuovo stato d'equilibrio, all'ostasi. L'adattamento avviene tramite dei processi di neuroplasticità ovvero una serie di modifiche morfologiche e funzionali a livello genetico, molecolare, cellulare che portano alla creazione di nuovi circuiti neuronali.

Le neuroscienze hanno dimostrato come le "esperienze" di un individuo sono fenomeni basati su meccanismi di neuroplasticità. Il neuroadattamento si presenta in due diverse forme: *transiente* (implica modifiche neuronali e sinaptiche che possono durare

dalle ore alle settimane) e *stabile* (persistente per settimane o permanente) (Kalivas & O'Brien, 2008). L'apprendimento e il ricordo di una parola sentita più volte corrispondono all'adattamento di circuiti neuronali esposti alla stessa stimolazione. Con le droghe o l'alcol avviene qualcosa di simile: c'è inizialmente una fase d'acquisizione controllabile - volontaria - dove ricerca e assunzione della sostanza possono essere regolate; continuando con l'uso, la ripetuta esposizione alle sostanze rinforzanti coinvolge gradualmente meccanismi neuronali deputati alla stabilizzazione delle memorie. Il graduale coinvolgimento della trasmissione glutammatergica dalla corteccia prefrontale al corpo striato e al talamo (il cosiddetto loop corticostriato-talamico) porta alla transizione da un processo esecutivo, volontario, ad uno inconsapevole, automatico (Everitt & Robbins, 2005; in press). Questo processo d'adattamento è lo stesso che avviene quando impariamo a svolgere un compito: inizialmente dovremo pensarci, poi, a mano a mano che impariamo lo eseguiremo senza pensarci. Una volta instaurata la dipendenza, questa forma di memoria stabilizzata nel *loop* cortico-striato-talamico continua a segnalare la presenza degli stimoli associati alle sostanze (rinforzi secondari), portando alla ricaduta (Milton & Everitt, 2012).

Riattivazione e riconsolidamento delle memorie

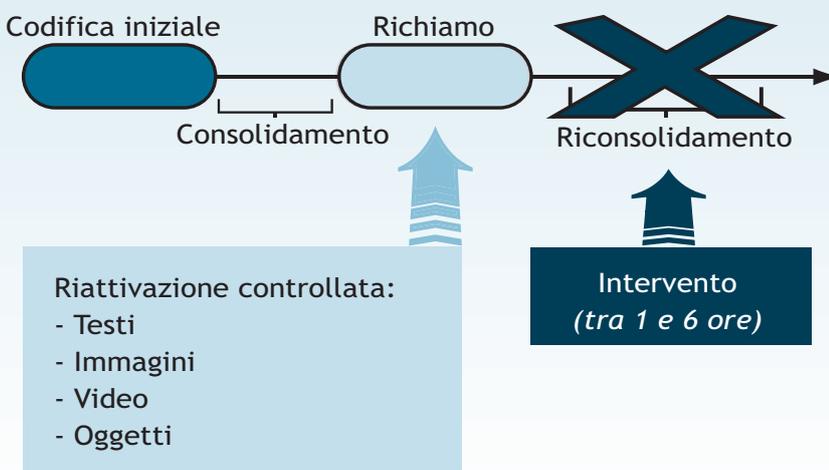
Fino a poco tempo fa si credeva che una memoria, dopo essere

F1 Riconsolidamento delle memorie e sua manipolazione selettiva a scopo terapeutico

1. Processo di richiamo e riconsolidamento



2. Richiamo e cancellazione "terapeutici"



stata immagazzinata nel nostro cervello, fosse destinata a rimanere immutata per sempre (consolidata). Oggi si sa che le memorie sono frutto di processi dinamici e in continuo cambiamento, regolati da connessioni cerebrali in costante riarrangiamento strutturale e/o funzionale (Lee, 2010). Le memorie possono infatti essere riattivate per rafforzare, aggiungere o togliere informazioni, tracce, dettagli, e sono stabilizzate dopo la loro riattivazione e aggiornamento attraverso un processo chiamato riconsolidamento (Nader et al., 2000; Sara, 2000). Gli studi degli ultimi dieci anni sia nell'uomo che a livello preclinico, hanno dimostrato la specificità del processo di riconsolidamento. Infatti si è ampiamente

dimostrato che la riattivazione di memorie emozionali - quindi non necessariamente consapevoli e definibili come autobiografiche o semantiche - attiva specificamente un'area del cervello che si chiama amigdala (Kim et al., 2010). I primi studi sperimentali sul fenomeno del riconsolidamento hanno riguardato le memorie associate ad un evento traumatico, in particolare modelli laboratoriali di disturbo post traumatico da stress (PTSD). Successivamente, considerato il ruolo cruciale delle memorie nel fenomeno della ricaduta nell'utilizzo di droga, si è investigato il riconsolidamento delle memorie associate all'utilizzo di droghe d'abuso (Kindt et al., 2009; Lee, 2005; Monfils et al., 2009; Nader, 2003;

Sara, 2000; Schiller et al., 2010). La riattivazione della memoria avviene tramite il suo richiamo alla consapevolezza. Questo in genere avviene tramite una breve riesposizione agli stimoli che costituiscono la memoria stessa. Ad esempio, la vista di una siringa può riattivare la memoria associata ad eroina in un ex eroinomane. Il richiamo dell'informazione specifica corrisponde all'attivazione di cascate molecolari a livello dei neuroni in specifiche aree cerebrali. Questo processo, una volta innescato, è vulnerabile ad essere inibito, oppure anche passibile di interferenza da parte di altre informazioni presenti al momento del richiamo della memoria. È stato visto infatti che sostanze che inibiscono i processi molecolari alla base del riconsolidamento, somministrate in concomitanza con il richiamo delle memorie, possono distruggere la memoria stessa (Nader et al., 2000; Nader, 2003; Torregrossa & Taylor, 2013). Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato che nuove informazioni presenti al momento del richiamo della memoria possono venire integrate nella memoria originale, suggerendo un'interferenza di queste informazioni con il processo di riconsolidamento (Forcato et al., 2007; 2010; Hubbach et al., 2007; Monfils et al., 2009; Schiller et al., 2010; Walker et al., 2003). Questo è il razionale alla base della possibile manipolazione delle memorie emozionali o droga-associate: richiamarle, porle in una forma labile per una durata di tempo che si è identificata essere tra 1 e 6 ore e, selettivamente, bloccarle o modificarle. Il riconsolidamento, che dal punto di vista evolutivistico si ipotizza essere un momento d'aggiornamento del ricordo, può

diventare un bersaglio d'intervento terapeutico (Figura 1).

Questa scoperta ha rivoluzionato il concetto stesso di memoria, con inevitabili influenze non solo sulle neuroscienze, ma anche sulle scienze mediche, psicologiche ed umanistiche. La possibilità di riattivare alcune memorie per modificarle è alla base degli interventi che si applicano ai soggetti con PTSD: il ricordare l'evento traumatico in un contesto differente da quello in cui si è svolto ne modifica il colore emotivo e permette di riconsolidarlo come memoria modificata; in questo modo il trauma può acquistare un senso nella vita dell'individuo, permettendo il ristabilirsi della continuità della memoria e dell'esperienza. In altre parole, le nuove informazioni presenti al momento del richiamo possono essere integrate nella traccia mnemonica iniziale, modificandola. Al contrario, una memoria non riattivata non è modificabile.

Ricerca e prospettive

L'ipotesi del riconsolidamento, soppiantando la tradizionale teoria del consolidamento, ha aperto strade inaspettate ad importanti implicazioni terapeutiche e farmacologiche. La possibilità di riattivare alcune memorie per spegnerle in modo specifico oltre ad offrire un'opportunità per la cura dei disturbi post traumatici da stress, ossia l'insieme di sintomi che perseguitano per anni chi è stato esposto ad un evento traumatico, può anche aiutare a prevenire le ricadute nei soggetti con dipendenze. Nel nostro laboratorio stiamo sperimentando gli effetti positivi dell'inibizione del riconsolidamen-

to delle memorie associate alle droghe per prevenire la ricaduta. Il nostro obiettivo è di mettere in campo una possibile nuova strategia per il trattamento della dipendenza e sviluppare interventi sicuri per cancellare specificatamente le memorie indesiderate di ieri al fine di bloccarne i danni nell'oggi. Naturalmente estrema e precoce cura verrà posta nella valutazione dei possibili risvolti neuroetici dei risultati delle nostre ricerche.

Bibliografia

ALBERINI CM. Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends Neurosci.* 28(1): 51-56, 2005

CHIAMULERA C. Cue reactivity in nicotine and tobacco dependence: a "multiple-action" model of nicotine as a primary reinforcement and as an enhancer of the effects of smoking-associated stimuli. *Brain Res Brain Res Rev.* 48(1): 74-97, 2005

EVERITT BJ, ROBBINS TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci.* 8(11): 1481-1489, 2005

EVERITT BJ, ROBBINS TW. From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. *Neurosci Biobehav Rev.* in press

FORCATO C, BURGOS VL, ARGIBAY PF, MOLINA VA, PEDREIRA ME, MALDONADO H. Reconsolidation of declarative memory in humans.

Learn Mem. 14(4): 295-303, 2007

FORCATO C, RODRIGUEZ ML, PEDREIRA ME, MALDONADO H. Reconsolidation in humans opens up declarative memory to the entrance of new information. *Neurobiol Learn Mem.* 93(1): 77-84, 2010

HUPBACH A, GOMEZ L, HARDT O, NADEL R. Reconsolidation of episodic memories: a subtle reminder triggers integration of new information. *Learn. Mem.* 14(1-2): 47-53, 2007

KALIVAS PW, O'BRIEN C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology.* 33(1): 166-180, 2008

KENDLER KS, PRESCOTT CS, MYERS J, NEALE MC. The structure of genetic and environment risk factors for common psychiatric disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry.* 60(9): 929-937, 2003

KENDLER KS, SCHMITT E, AGGEN SH, PRESCOTT CS. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis and nicotine use from adolescent to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry.* 65(6): 674-682, 2008

KIM J, SONG B, HONG I, KIM J, LEE J, PARK S, EOM JY, LEE CJ, LEE S, CHOI S. Reactivation of fear memory renders consolidated amygdala synapses labile. *J Neurosci.* 30(28): 9631-9640, 2010

KINDT M, SOETER M, VERVLIT B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the

return of fear. *Nat Neurosci.* 12(3): 256-258, 2009

KOOB GF, LE MOAL M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol.* 59: 29-53, 2008

LEE JL. Memory reconsolidation mediates the updating of hippocampal memory content. *Front Behav Neurosci.* 4: 168, 2010

LEE JL, DI CIANO P, THOMAS KL, EVERITT BJ. Disrupting reconsolidation of drug memories reduces cocaine-seeking behavior. *Neuron.* 47(6): 795-801, 2005

MILTON AL, EVERITT BJ. The persistence of maladaptive memory: addiction, drug memories and anti-relapse treatments. *Neurosci Biobehav Rev.* 36(4): 1119-1139, 2012

MONFILS MH, COWANSAGE KK, KLANN E, LEDOUX JE. Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science.* 324(5929): 951-955, 2009

NADER K. Memory traces unbound. *Trends Neurosci.* 26(2): 65-72, 2003

NADER K, SCHAPE GE, LEDOUX JE. The labile nature of consolidation theory. *Nat Rev Neurosci.* 1(13): 216-219, 2000

SARA SJ. Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn Mem.* 7(2): 73-84, 2000

SCHILLER D, MONFILS MH, RAIO CM, JOHNSON DC, LEDOUX JE, PHELPS EA. Preventing the return of fear

in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature.* 463(7277): 49-53, 2010

TORREGROSSA MM, TAYLOR JR. Learning to forget: manipulating extinction and reconsolidation processes to treat addiction. *Psychopharmacology (Berl).* 226(4): 659-672, 2013

TRONSON NC, TAYLOR JR. Addiction: a drug-induced disorder of memory reconsolidation. *Curr Opin Neurobiol.* 23(4): 573-580, 2013

WALKER MP, BRAKEFIELD T, HOBSON JA, STICKGOLD R. Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature.* 425(6958): 616-620, 2003

Cristiano Chiamulera

Alessia Auber

Lab. Neuropsicofarmacologia
Policlinico "GB Rossi"
Università di Verona