

PIETRO DI MATTEI (\*)

### «Droga» e biochimismo (\*\*)

Non si tratta in questa Nota di riassumere - come pur sarebbe desiderabile - le nostre conoscenze sul sottofondo biochimico, custodito da un sicuro determinismo, che accompagna e sostiene la singolare fenomenologia della attrazione di una non trascurabile aliquota umana per certe sostanze naturali o sintetiche, dell'abuso che segue spesso irresistibilmente ai primi contatti e della susseguente «farmaco-dipendenza». Ma di confessare, al contrario quanto sia ancora deficitario, dopo tanto impegno di studiosi, il bilancio di tali indagini. Una delusione che sembrerebbe limitata a ristretti circoli di biochimici e di farmacologi e riguardare tematica che può «prendere il suo tempo» se, invece, una più avanzata conoscenza delle interdipendenze fra intossicazione da «droghe» ed il suo invisibile «retrotterra» biochimico non sembrasse componente essenziale di quella lotta che si conduce con diverse e serrate strategie, contro l'uso e l'abuso dei cosiddetti stupefacenti. È vero che queste sostanze sono numerose e diverse, e ciascuna può impegnare meccanismi biochimici particolari, ma anche per quelle più temibili siamo sprovvisti di valide informazioni biochimiche, mentre sembra evidente che l'operare «pratico» non potrebbe che avvantaggiarsi della conoscenza di quel sottofondo dove si «innescano» ed evolvono i processi chimici che sorreggono i vari aspetti della fenomenologia, diciamo «clinica».

Se ogni lotta razionale deve essere, oggi, convenientemente «mirata», non sembra dubbio che, accanto a tutti i validi e lodevoli interventi «esterni», diretti a perseguire la produzione e la circolazione delle «droghe» risulterebbe di primario interesse riuscire a spezzare ai vari livelli «interni» gli anelli di una sequenza biochimica fatale. Per spezzarli, tuttavia, bisognerebbe conoscerli.

Questa Nota, pertanto, tende solo a raccomandare la intensificazione di siffatti sforzi conoscitivi.

• • •

Praticamente, della «faccia esterna» del rapporto «droga-organismo» siamo ormai, sufficientemente edotti. La struttura chimica delle «droghe» è stata ben analizzata. Tutti gli effetti della loro assunzione sono stati, anch'essi, innumerevoli volte osservati e descritti. Particolarmente puntigliosa, poi, è stata l'indagine epidemiologica, la identificazione delle «motivazioni» che possono darci conto della espansione delle droghe in fasce così notevoli della società umana: motivazioni individuali, collettive, storiche, etniche, tradizionali, fisiopatologiche,

(\*) Presidente dell'Accademia.

(\*\*) Presentata il 28 dicembre 1978.

psicologiche, ambientali e sociali. Talune sono convincenti, altre parziali, certune riflettono la posizione ideologica del proponente. Tutte presumono di penetrare la « causa » del rapporto, che diventerà così vincolante e fatale. Ma la « faccia interna » di quel rapporto, quella che cela le radici biochimiche del vincolo con la droga, dall'attrazione per la droga al suo implacabile bisogno fino alle crisi di privazione, ci resta ancor'oggi, preclusa o appena intravvista.

Come possa avvenire, infatti, che una sostanza esogena, estranea alla costituzione dell'organismo, che non fornisce energia e non ripara perdite, dotata in genere di altissima tossicità e mortale anche a piccolissime dosi, perda presto le sue caratteristiche di veleno e divenga non solo compagna indissolubile della sua vittima ma condizionatrice del suo comportamento e necessaria, persino, alla sua sopravvivenza, ci torna in gran parte oscuro. Ugualmente oscuro è come il substrato elettivo della sua fissazione, quel delicatissimo tessuto nervoso, così sensibile agli stimoli endogeni e di così fragile struttura, possa accogliere nella gelosa economia del suo chimismo e dei suoi processi funzionali una sostanza estranea, a dosi massicce, persino cento e più volte superiori a quelle che originariamente sarebbero state sufficienti ad annientare ogni processo vitale, riuscendo, infine, a « normalizzarla » al punto da renderla partecipe della ordinaria biochimica distrettuale e, persino, indispensabile a quella normalità. Oscura, infine, ci risulta l'estrema precarietà di questo accordo, la labilità dell'innesto. Restiamo perplessi di fronte alla gravissima crisi, che consegue alla momentanea sottrazione di una sostanza del tutto estranea alla composizione dell'organismo e senza fini fisiologici, ed altrettanto sbalorditi della immediata e completa riparazione della crisi, non appena la sostanza rientri nel sistema.

Non che siano mancati ricercatori impegnatissimi in tali problemi. Disponiamo di finissime osservazioni analitiche ed altre se ne aggiungono quotidianamente. I farmacologi, i fisiologi, i biochimici sono all'opera. Ma sono frammenti preziosi di una unità, che attende ancora d'essere ricostituita. Ci accontentiamo ancora di una terminologia di comodo, tutta esteriore, per i formidabili processi biochimici determinanti: « assuefazione », « tolleranza », « dipendenza », « bisogno », « crisi di privazione », « riequilibrio », ecc. Cerchiamo analogie e accostamenti in altri campi della biologia, soprattutto in quelli fondamentali dell'appetenza istintiva delle varie specie per determinare sostanze, necessarie all'economia biochimica dell'organismo e ci avvaliamo dei processi di adattamento e di compensazione che dominano la vita sulla terra. Ma siamo sempre alle soglie del problema specifico.

Era naturale, inizialmente, riportarlo nei quadri abbastanza scoperti dei meccanismi farmacologici. Sostanze come la morfina, la cocaina o altri farmaci psico-attivi, trovano facilmente una loro categoria scolastica. Sul piano della progressiva tolleranza non sono rari, neanche, farmaci, quali ipnotici o purganti che, per somministrazioni prolungate, perdono la loro efficacia. Si parla ordinariamente di « assuefazione » e qualchevolta si riesce a spiegarne le cause. Ma il carattere « distintivo » degli stupefacenti non è la perdita o l'attenuazione dell'attività, ma è l'insorgenza di un gravissimo sconcerto fisico-psichico non appena venga meno la presenza di quelle sostanze in un organismo che per

cause ancora ignote ha potuto trasformarle in costituenti indispensabili dell'organismo. È questa la causa della « richiesta », della ricerca disperata della « droga » e del crescente commercio compiacente. Un commercio che assume la tragica maschera di un soccorso.

Un tale sconvolgimento non è solo psichico, non traduce un desiderio, sia pure appassionato della sostanza o il disagio della rottura di un'abitudine, o l'interruzione forzata di un riflesso condizionato o di altro noto meccanismo fisiologico. Costituisce una autentica, gravissima sindrome, innumerevoli volte descritta. Una sindrome che si ripete fatale, irrevocabile, a scadenza prevista, quasi obbediente ad un orario inesorabile, prescritto dall'ultima assunzione di sostanza, evidente espressione di un preciso ciclo biochimico.

I parametri farmacologici non ci soccorrono più. Siamo fuori dai loro quadri. Se non conosciamo i precedenti, assistendo alla crisi, giudicheremmo che si tratta di un avvelenamento gravissimo: pallore, midriasi, crampi, senso di ambascia, dolori, spesso convulsioni, terrore di morte imminente... Una sindrome che può essere mortale. La farmacologia conosce le morti da superdosaggio. Accadono, ormai, ogni giorno, per le stesse sostanze. Ma la crisi del bisogno insoddisfatto è un avvelenamento alla rovescia, un avvelenamento da privazione. La farmacologia è contraddetta. Essa parte da un incontestabile postulato: « *ablata causa tollitur effectus* ». È la presenza di un farmaco a rispondere dei suoi effetti, non la sua assenza. Se ora il soggetto privato da morfina o da eroina, venisse bruscamente a morte, il medico legale cercherebbe invano l'agente nocivo. Concluderebbe « *mors sine causa* ».

Ma siamo proprio sicuri che non ci sia stato davvero un veleno misterioso, di natura endogena, ad agire? E, comunque, di che natura sarà la lesione biochimica, che produce o sostiene una sindrome così violenta?

Altrettanto sconcertante ci appare la pronta risoluzione della crisi. Quale avvelenamento si risolve con nuova dose di veleno?

È tutto da rivedere. Quei processi di adattamento o di tolleranza non erano processi « protettivi » come accade in altri casi della biologia. Erano le premesse di un bisogno nuovo. La risposta ai nostri interrogativi ci sfugge. Ma sappiamo che è custodita da particolari processi biochimici.

E non si tratta di pura esigenza conoscitiva. Non solo vorremmo spezzare la catena biochimica, che conduce irresistibilmente alla « richiesta » di droga, ma decidere l'intervento più opportuno di fronte alla crisi.

Nel caso degli avvelenamenti, la farmacologia insegna come comportarsi: sollecitare in tutti i modi la metabolizzazione e la eliminazione del veleno. Nella crisi da stupefacenti il sollievo e, magari, la salvezza nascono dalla restituzione urgente dello stesso veleno. Negare la somministrazione potrebbe considerarsi omissione di soccorso. Somministrare surrogati? E ripetere anche per questi la catena della dipendenza? E non si tratterà sempre di palliativi?

Ci rendiamo conto di rimanere nel campo dell'empirismo e, forse, dell'errore finché non ci saranno più chiari i processi biochimici che vorremmo influenzare.

Finora gli studi più insistenti sono quelli diretti a interpretare i meccanismi della tolleranza a dosi crescenti di « droghe ». Si parla di più sollecita metabolizzazione per specifiche attivazioni enzimatiche, di perdita della concentrazione elettiva su determinati centri nervosi e dispersione della sostanza nella massa corporea a livello di altri ricettori, di soppressione di sistemi neuronici, di produzioni di anticorpi, di interventi antagonisti di ormoni cortico-surrenali, ecc. ecc. ma si tratta di osservazioni parziali, di ipotesi e di interpretazioni possibilistiche che attendono unificazione e conferme. Ancora meno soddisfacenti sono le spiegazioni della crisi di privazione e del suo immediato ristabilimento per nuova assunzione di sostanza. Il guasto e la riparazione rimangono oscure sul piano biochimico. Le stesse analogie non ci soccorrono sufficientemente. C'è chi ricorda la lesione biochimica dei colombi tenuti a dieta oriziana e salvati in piena crisi convulsiva da piccole dosi di tiamina mentre altri ha pensato che le molecole degli oppiacei potessero intromettersi « per competizione » in determinati sistemi enzimatici cerebrali (e non soltanto cerebrali), sostituendo più o meno parzialmente taluni anelli di quelle catene e finissero per « integrarsi » nel sistema. La loro metabolizzazione, in tempi sufficientemente calcolabili dallo sconcerto susseguente, lascerebbe inadeguato ed inoperante il sistema, che verrebbe subito riparato non appena la sostanza rientrasse nel sistema. Tutto, naturalmente, si risolverebbe fisiologicamente se, in luogo della molecola « adulterina », potessimo restituire al sistema l'originaria componente. Ma bisognerebbe identificarla e disporne. Che tal metabolita possa entrare nel raggio delle sostanze fornite all'organismo dalla alimentazione?

Ma non si tratta, anche in questo caso, che di semplici richiami analogici o di vaghe ipotesi. Molte altre possono avanzarsi.

Converrà, piuttosto, moltiplicare le osservazioni, battendo tutte le vie della ricerca. Spiragli di luce possono provenire da vie diverse ed apparentemente indipendenti.

Fino, ai nostri giorni, una serie di felici osservazioni di varia provenienza, farmacologica, fisiologica, biochimica, col sussidio di preziose tecniche radiologiche, immunologiche, estrattive, sembra ravvivare la nostra speranza di sollevare alcuni lembi della pesante cortina, che ancora ci preclude la conoscenza del retroterra biochimico che concerne il destino degli oppiacei nell'organismo.

In primo luogo, la identificazione dei precisi ricettori, in particolari aree del cervello, della morfina, che resta il modello emblematico della categoria degli « stupefacenti ». L'esistenza di ricettori specifici della morfina era da tempo presunta. Oggi l'impiego di tecniche radio-immunologiche con morfina « marcata » ha permesso di conoscere la precisa e costante ubicazione e persino di disegnare una vera « mappa ». Quelle sedi coincidono con le vie paleospino talamiche della conduzione del dolore. Una notevole densità di ricettori è stata rilevata nell'amigdala, nel corpo striato e nell'ipotalamo, tutte aree interessate al comportamento emotivo dell'uomo. La concentrazione dei ricettori morfincici in tali zone può far congetturare che appunto a quei livelli gli oppiacei innescano i loro processi biochimici euforizzanti.

Un secondo progresso è stato l'accertamento che « agonisti » della morfina, sostanze che ne ripetono gli effetti, occupano i medesimi ricettori e che possono esservi « scalzati » da certi prodotti di sintesi, che agiscono da « antagonisti » della morfina, come ad esempio il *naxalone*. Si è riusciti a preparare prodotti di sintesi ad azione mista: sostanze che posseggono una certa « quantità » di proprietà « agoniste » e, rispettivamente di proprietà « antagoniste ». Taluni prodotti come la pentazocina (Talwin) non solo risultano altamente analgesici, come la morfina, ma sarebbero esenti dalla proprietà di indurre « dipendenza ». Risulterebbero, addirittura, a bloccare, mediante la loro componente antagonista, questo insuperabile appannaggio della morfina. Si raggiungerebbe l'antico sogno dei chimici sintetici e della medicina, di poter disporre di un analgesico scevro del malefico strascico della « dipendenza ».

Praticamente, molti « drogati » da morfina o da eroina sarebbero stati, per intanto salvati dalla morte per superdosaggio di morfina o di eroina dalla semplice iniezione dell'antagonista « naxalone » e sembra, altresì, che certi drogati, assoggettati per qualche settimana a trattamento con « naxalone » abbiano perduto la loro bramosia per la morfina e spezzato, pertanto, la precedente « dipendenza ». Ci si avvicinerrebbe, insomma, alla possibilità di ottenere prodotti capaci per particolari proprietà biochimiche di spiegare azione analgesica e di non incorrere nella fatale dipendenza. Un successo, se confermato, della chimica sintetica; permetterebbe di impiegare in terapia, senza preoccupazione, ottimi analgesici e, si potrebbe, altresì, impiegarli per bloccare la « dipendenza ». Anche sul piano biochimico si va precisando la parte degli ioni sodio nella fissazione di tali farmaci ai ricettori cerebrali.

È facile immaginare quante conferme e quanti perfezionamenti debbano avere questi risultati. Ma non si può negare che, dopo tanto lavoro, si sia imboccata una strada che pare assai promettente non solo per la disponibilità di prodotti analgesici esenti da rischio e capaci, ancora, di neutralizzare tale rischio ma suscettibili di avviare più concrete conoscenze sui meccanismi chimici che presiedono ad effetti di grande importanza farmacologica.

Infine, la scoperta biochimica più recente e più sensazionale, oltre che produttiva di aperture impensabili, resta quella di sostanze endogene, capaci di occupare i medesimi ricettori della morfina e di riprodurne gli effetti analgesici. Queste sostanze sono state isolate dal cervello di conigli, di ratti, di maiali e dallo stesso liquido cefaloracfidiano dell'uomo, nonché da impurezze dell'ACTH ipofisario e da terminazioni nervose. Se ne è subito riconosciuta la struttura. Il primo isolamento aveva messo in luce un polipeptide, di basso peso molecolare, cui s'era dato il nome di *encefalina*.

Consta di una miscela di due pentapeptidi, che differiscono a livello dell'amminoacido terminale: la metionina in uno e la leucina nel secondo. Sono stati denominati *met-5-encefalina* e *leu-5-encefalina*. Altri peptidi di peso molecolare superiore sono stati estratti dall'ipotalamo e dall'ipofisi di maiale. Tutti si fissano ai medesimi ricettori degli oppiacei e, pertanto, sono stati chiamati « endorfine » o « oppiacei naturali ». Sono prodotti molto instabili, degradati *in vitro* da particolari enzimi. I chimici non hanno indugiato a ripro-

durfi per sintesi e sono riusciti, anzi a preparare prodotti resistenti alla degradazione enzimatica. La proprietà di tali endorfine a fissarsi sui ricettori della morfina ci stupisce anche per la struttura chimica diversa. Forse può darsi ragione la stereoisomeria e la coincidenza dell'N terminale della tirosina.

Non sono soltanto i ricettori cerebrali a fissare le endorfine. Si fissano, altresì, a livello di altri ricettori della morfina: nei dotti deferenziali, nell'intestino tenue e nell'ileo di cavia. A questo livello bloccano le contrazioni muscolari indotte dallo stimolo elettrico, così come fa la morfina.

È superfluo ricordare quale esteso interesse abbiamo suscitato queste prime osservazioni e come sia prematuro, mentre già fervono ricerche e discussioni, azzardare conclusioni od opinioni. Conta rilevare quali nuove ed imprevedibili aperture derivano da queste sensazionali scoperte non soltanto nel campo della biochimica, della fisiologia e della farmacologia ma in quello della « dipendenza ». Si aprirebbe proprio una nuova via. Può esserne esempio, ma solo un esempio, del nuovo indirizzo, l'interpretazione della sindrome di « amorfismo » negli intossicati privati della « droga », avanzata da Salomon H. Snyder, uno dei più distinti investigatori degli « oppiacei naturali »: Egli dice: « La scoperta dell'encefalina ha suggerito che i neuroni che la contengono siano coinvolti nella tossicomania da oppiacei. Un semplice modello può spiegare come cambiamenti nella velocità di eccitamento dei neuroni che liberano encefalina giustificerebbero almeno una parte delle manifestazioni comportamentali dell'assuefazione e della dipendenza fisica. In condizioni di riposo, i ricettori degli oppiacei sono esposti ad un certo livello base di encefalina. La morfina somministrata dall'esterno si lega ai ricettori in genere non occupati, potenziando così gli effetti analgesici del sistema encefalinico. In seguito ad un trattamento continuato con morfina, le cellule che posseggono ricettori per gli oppiacei si trovano sovraccarichi di materiale oppioido - simile e, grazie a qualche opotetico meccanismo a retrazione, portano un messaggio ai neuroni che liberano l'encefalina perché smettano di eccitarsi e di liberare questa sostanza. Quando ciò accade, le cellule ricipienti sono esposte solo alla morfina, per cui ne possono accettare quantità maggiori per controbilanciare l'assenza della encefalina che non ricevono più. Quando si arresta la somministrazione di morfina, i ricettori per gli oppiacei si trovano senza morfina e senza encefalina, e questa carenza dà inizio ad una sequenza di eventi che danno luogo ai sintomi di privazione ».

Si tratta, evidentemente, di uno schema puramente congetturale ma che dimostra il tentativo di interpretare su basi più attuali l'interrogativo delle crisi di astinenza.

• • •

Non pare dubbio che la scoperta delle endorfine apra di già il campo ad ipotesi affascinanti oltre ad indirizzare per nuove vie il biochimismo così enigmatico della intossicazione cronica da droghe. Dalla speranza di poter disporre di prodotti « naturali » o di loro modelli per potere offrire alla terapia farmaci analgesici più fisiologici, si passa a chiedersi quali possano essere i meccanismi di produzione, di liberazione e di accumulo di queste morfine endogene ed a

quali ritmi e sollecitazioni esse obbediscano. Si possono, altresì, avventurare ipotesi sulle inter-corrispondenze con altri sistemi biochimici, soprattutto ormonali (già si sa che certi segmenti delle catene di aminoacidi delle endorfine ripetono talune sequenze della *beta-lipotropina*, un ormone peptidico ipofisario, deputato alla demolizione dei grassi) e, finalmente, se possa ricavarci qualche luce alla comprensione di certe situazioni emozionali. Ci si può domandare se l'emergenza o, al contrario, l'assenza di reazioni emozionali non possa riportarsi, a volte, al gioco biochimico di tali neurotrasmettitori e non si possano riferirsi al tasso di endorfine persino le oscillazioni o gli scompensi di umore che si alternano nella nostra giornata. Il grado della nostra tolleranza al dolore, a volte individuale, a volte occasionale non potrà riferirsi alla carica endorfinica disponibile e non potrà concepirsi una sorta di funzione antagonista, o almeno di filtro, fra endorfine e percezione di dolore?

E quali saranno, ancora, gli stimoli esterni che possono favorire la produzione o circolazione di endorfine, giustificando stati di piacere e di vero godimento fisico e psichico? È presumibile che molte spiegazioni non si faranno attendere. Oggi sembra di già che la analgesia da agopuntura dipenda da sollecitazione alla produzione o da liberazione di endorfine. E, verosimilmente, stimoli meccanici, acustici, gustativi potrebbero raggiungere effetti analoghi. Non conosciamo un'estasi e un « rapimento » musicale o lo stato di analgesia che possono ottenersi con produzione di suoni? Queste questioni possono, fino a un certo punto, apparire estranee al tema. Ma sarà permesso avanzare almeno una ipotesi: come esistono irresistibili e specifiche appetenze e scelte alimentari dipendenti dalla carenza nell'organismo di determinate sostanze, grassi, sali minerali, vitamine, ecc., non esisterà una insufficienza congenita di endorfine, responsabile della richiesta istintiva di un surrogato esogeno compensatorio? Non si comprenderebbero meglio i « tossicofili », i « prediposti » all'uso di stupefacenti? Non si comprenderebbero meglio i disintossicati recidivi?

Jean Cocteau, inventatore morfinaista ma finissimo autoanalizzatore, scriveva: « Io mi sono reintossicato perché i medici che disintossicano (si dovrebbe dire, che purgano) non cercano di guarire i disturbi primari che motivano l'intossicazione. Una volta divezzato, io sono ripiombato nel mio squilibrio nervoso ed io preferivo un equilibrio artificiale a nessun equilibrio. Certi organismi nascono per divenire preda delle droghe. Hanno bisogno di un correttivo, senza di cui non possono prendere contatto con l'esterno. Essi galleggiano. Per essi il mondo resta fittizio finché una sostanza non gli dia corpo ».

Una sostanza? Sarebbe dunque la droga siffatta sostanza? Dovremmo considerare la morfina come riparatrice esogena della carenza naturale di endorfine? E potrebbero le endorfine « guarire questo disturbo primario »?

Certo non sono concessi agli studiosi le supposizioni degli scrittori. Essi rifuggono da ipotesi avventate. Esigono soltanto « fatti »; dimostrazioni. Ma certi « fatti » sono, forse, sotto i nostri occhi e resteranno muti se non li soccorre il rischio di una interpretazione.

Non v'è dubbio, comunque, sulla importanza della recente ed inattesa scoperta delle endorfine per la biochimica e per la fisiologia. Non ci sembrano

neanche trascurabili taluni sprazzi di luce, che sono provenuti al biochimismo ed alla farmacologia degli oppiacci. Certi collegamenti, ancorché, ancora abbozzati, sono molto suggestivi. C'è luogo a sperare che altre osservazioni possano seguirne, così come resta aperta la fiducia che nuovi, e magari impreveduti filoni di ricerca riescano a poco a poco a dissipare la nebulosità che ancora grava sui processi biochimici interessati al biochimismo ed alla farmacologia dei cosiddetti « stupefacenti ». Potrebbero, magari ricavarsi suggerimenti preziosi anche per un trattamento « mirato » di quelle intossicazioni.