

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA



Facoltà di farmacia

Corso di laurea specialistica in Farmacia

Tesi di Laurea

NUOVE PROSPETTIVE NELLA TERAPIA DELLA DEPRESSIONE: LA KETAMINA E IL SISTEMA GLUTAMATERGICO

Candidato

ALBERTO MATRAIA

Relatore

MARIA CRISTINA BRESCHI

Anno Accademico: 2013 - 2014

*A mio fratello Francesco,
ai miei Nonni per ciò che mi hanno insegnato,
a mamma Gabriella, papà Massimo e zio Dodi per la pazienza.
A chi mi ha sopportato.*

Indice

<u>Introduzione</u>	5
<u>Capitolo 1 La patologia</u>	6
1.1 Definizione ed epidemiologia	6
1.2 Eziologia	7
<i>1.2.1 Fattori genetici</i>	8
<i>1.2.2 Fattori biologici</i>	8
<i>1.2.3 Fattori ambientali e psicologici</i>	9
<u>Capitolo 2 Principali neurotrasmettitori coinvolti</u>	10
2.1 Ammine biogene	10
2.2 Amminoacidi	11
<u>Capitolo 3 Sistema recettoriale glutammatergico</u>	13
3.1 iGlu	13
<i>3.1.1 Recettori AMPA</i>	14
<i>3.1.2 Recettori KA</i>	15
<i>3.1.3 Recettori NMDA</i>	16
3.2 mGlu	19

3.3 Evidenze del coinvolgimento del sistema glutammatergico nella patofisiologia della MDD	25
3.3.1 <i>Studi di imaging, post-mortem e genetici</i>	25
<u>Capitolo 4</u> Trattamenti in uso	27
4.1 Terapie farmacologiche	27
4.1.1 <i>MAO inibitori</i>	28
4.1.2 <i>Triciclici</i>	29
4.1.3 <i>Farmaci misti</i>	29
4.2 Limiti ed effetti collaterali	31
<u>Capitolo 5</u> Ketamina	35
5.1 Generalità e uso nella pratica clinica	35
5.2 Farmacologia	35
5.3 Stereochimica	36
5.4 Farmacocinetica e metabolismo	36
5.5 Effetti clinici	37
5.6 Effetti acuti e cronici	38
5.7 Dipendenza	39

<u>Capitolo 6</u> Ketamina e la nuova generazione di antidepressivi con rapido inizio d'azione	40
6.1 Studi clinici	41
6.2 Aumento della produttività di AMPA ed NMDA come meccanismo per l'azione antidepressiva rapida della ketamina.....	44
6.3 Prospettive future	48
<u>Capitolo 7</u> Ketamina come droga d'abuso	50
<u>Capitolo 8</u> mGlu2/3 e mGlu5: potenziali bersagli per nuovi farmaci antidepressivi	53
8.1 Agonisti e antagonisti mGlu2/3	54
8.2 Antagonisti mGlu5	55
<u>Capitolo 9</u> Conclusioni	59
<u>Bibliografia</u>	60

Introduzione

I vecchi farmaci antidepressivi, basati principalmente sulla ricaptazione monoaminergica, hanno mostrato sempre più i loro limiti ed i loro effetti indesiderati nella cura del paziente depresso. Le nuove strategie terapeutiche si sono focalizzate sullo studio dei recettori del glutammato. In particolare la ketamina si propone come valida alternativa per il trattamento di questa patologia grazie alla sua attività sui recettori ionotropici di questo amminoacido. Studi ancora in fase di sperimentazione hanno inoltre mostrato risultati promettenti riguardo molecole attive sui recettori metabotropici glutammatergici, capaci di mostrare finora un rassicurante profilo terapeutico.

Capitolo 1

La patologia

1.1 - Definizione ed epidemiologia

Il disturbo depressivo maggiore, noto come MDD (*major depressive disorder*), è una disfunzione dell'umore caratterizzata da una serie eterogenea di anomalie biologiche e di concomitanti cambiamenti comportamentali. Gli episodi di depressione sono caratterizzati da una costellazione di sintomi che investono l'area emotivo - affettiva (sentimenti di colpa ed inadeguatezza, apatia ed anedonia, disperazione fino all'ideazione suicida), quella neurovegetativa (disturbi del sonno, anoressia), l'attività psicomotoria (agitazione, affaticabilità, difficoltà nell'espressione verbale) ed infine cognitiva (difficoltà di concentrazione e della memoria) [1].

Rappresenta un importante problema sociale, con un tasso d'incidenza che ammonta al 16% negli USA (Kessler et al., 2003) e oltre 30 milioni di persone affette in EU (Wittchen et al., 2011). Inoltre la spesa economica dei disturbi dell'umore è immensa, si parla di circa 100 miliardi di dollari negli USA e 105 miliardi di euro nella Comunità Europea (Greenberg et al., 2003; Andlin-Sobocki et al., 2005), rendendo questa malattia la più costosa subito dopo i disturbi del Sistema Nervoso Centrale.

Dal punto di vista epidemiologico rappresenta la prima causa di disfunzionalità nei soggetti tra i 14 e i 44 anni, precedendo patologie quali le malattie cardiovascolari e le neoplasie. In età prescolare il tasso d'incidenza è attorno allo 0,3%, che già in età scolare raggiunge il 2-3% fino al 6-8% in età adolescenziale. In età adulta si parla di un impatto del 10-25% nelle donne e

del 5-12% negli uomini. I dati sono molto indicativi: più della metà delle patologie mentali è avvertita all'età di 14 anni e la metà delle nazioni nel mondo ha un solo psichiatra infantile per ogni 2 milioni circa di abitanti; i suicidi sono circa 800.000 l'anno (la maggior parte avviene nei paesi più poveri e l'età è compresa tra i 14 e i 45 anni); il tasso più alto di malattie mentali è concentrato nei paesi asiatici. Secondo le ricerche la depressione è più diffusa nei paesi economicamente poco sviluppati e in quelli ricchi sono le persone povere a soffrirne maggiormente [2].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità dichiara che nel 2020 la depressione sarà la più diffusa al mondo tra le malattie mentali e in generale la seconda malattia più diffusa dopo le patologie cardiovascolari. Non è un caso che negli ultimi 3- 4 anni si sia registrato un notevole aumento di casi registrati. L'intensità di queste malattie resta invariata, ma è il numero di persone colpite a preoccupare [3].

1.2 - Eziologia

Le cause che portano alla depressione sono ancora oggi poco chiare. Inizialmente vi erano due correnti opposte di pensiero, una che attribuiva maggiore importanza alle cause biologiche e genetiche, l'altra a quelle ambientali e psicologiche. Oggi i dati disponibili suggeriscono che la depressione sia una combinazione multifattoriale di tutti i fattori: genetici, biologici, ambientali e psicologici (Harrington et al., 2002).

1.2.1 - Fattori genetici

Il tasso di ereditabilità si aggira attorno al 76%, non segue quindi, come la maggior parte delle malattie psichiatriche, un modello di trasmissione diretta. L'ereditarietà è quindi un fenomeno che in questo caso coinvolge più geni. Rimane comunque un fattore di rilevanza minore per i disturbi più lievi, mentre incide maggiormente nei casi di depressione precoce (il 70% dei bambini depressi ha almeno un genitore che presenta un disturbo dell'umore) (Rice et al., 2002).

1.2.2 - Fattori biologici

La depressione è legata ai livelli dei cosiddetti neurotrasmettitori monoaminici, specialmente quelli regolatori del sistema adrenergico (noradrenalina), dopaminergico (dopamina) e serotoninergico (serotonina). Altri fattori neurobiologici rivestono un ruolo fondamentale nell'eziologia dei disturbi dell'umore e di particolare importanza risulta essere l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, cioè l'asse ormonale che mette in comunicazione le strutture limbiche, ipotalamo e ipofisi, con il surrene. Questo asse regola la risposta a lungo termine allo stress, inducendo il surrene al rilascio di ormoni glucocorticoidi, in particolare il cortisolo. Nei pazienti depressi si è riscontrata un'iperattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e, di conseguenza, elevati dosi di cortisolo nel sangue. I vari studi effettuati hanno infatti confermato che eventi stressanti, soprattutto se prolungati, sono in grado di ridurre il tasso di alcuni neurotrasmettitori come la serotonina e la noradrenalina e di iperattivare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con conseguente aumento del cortisolo nel sangue. La minore o maggiore

risposta allo stress da parte dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in un individuo sarebbe dovuta a influenze genetiche e ambientali (Bear et al., 2002).

1.2.3 - Fattori ambientali e fattori psicologici

Per cercare di chiarire i meccanismi che coinvolgono queste tipologie di fattori è stato studiato e approfondito il comportamento dell'amigdala, regione cerebrale ritenuta il centro di integrazione di processi neurologici superiori come le emozioni. Tale regione è risultata iperattiva in soggetti depressi, ed è stato dimostrato che il suo livello di attivazione può essere influenzato dalla storia del soggetto e dalla sua struttura cognitiva, cioè dalla chiave di lettura che esso utilizza per interpretare e dare un senso alla realtà che lo circonda (Bear et al., 2002).

Capitolo 2

Principali neurotrasmettitori coinvolti nella depressione

2.1 - Ammine biogene

- Noradrenalina: neurotrasmettitore del sistema nervoso appartenente

alle catecolamine. Rilasciato dai neuroni noradrenergici durante la trasmissione sinaptica. Definito come “l’ormone dello stress”, poiché coinvolge regioni cerebrali dove risiedono i controlli dell’attenzione e delle reazioni. Provoca l’attivazione del sistema nervoso simpatico, che causa contrazione della muscolatura liscia

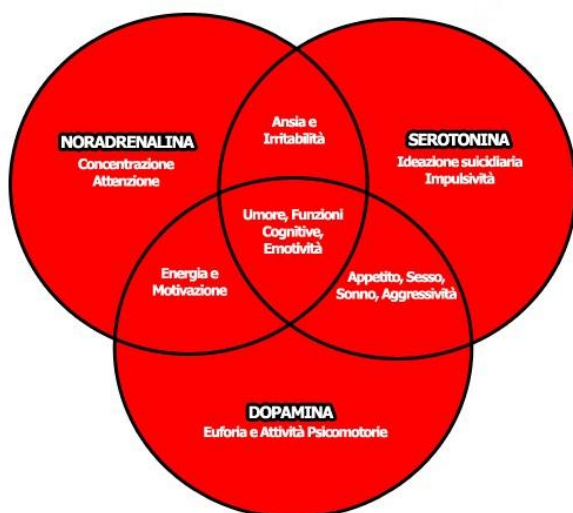


Figura 1: mediatori chimici coinvolti nella depressione.

- Dopamina: neurotrasmettitore endogeno appartenente alle catecolamine, attivo a livello cerebrale tramite specifici recettori dopaminergici posti sulle sinapsi. Somministrata anche come farmaco, va ad agire stimolando il sistema nervoso simpatico, producendo effetti come aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna. Ha anche un importante ruolo nel modulare l’attività inibitoria dei neuroni GABAergici.

- Serotonina: definito come “l’ormone dell’umore”, è una monoamina sintetizzata principalmente nei neuroni serotonergici nel SNC. Svolge un ruolo importante nella regolazione di varie funzioni fisiologiche quali ad esempio l’umore, il sonno e l’appetito. È coinvolta in numerosi disturbi neuropsichiatrici come ansia e depressione.

2.2 - Amminoacidi

- GABA: principale amminoacido inibitorio, antagonista del glutammato dal quale viene sintetizzato.
- Glutammato: principale amminoacido eccitatorio del nostro organismo, avente funzione di neurotrasmettitore nei neuroni corticali e nell’ippocampo. Coinvolto quindi a livello cerebrale in funzioni

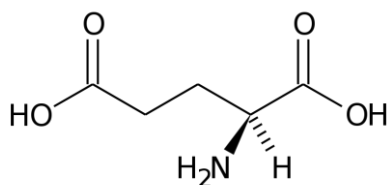


Figura 2: molecola di glutammato.

cognitive, ovvero nei processi di apprendimento e memoria. Nei casi di alterazione di questa trasmissione sinaptica si verificano fenomeni di sovrastimolazione, con conseguenti danni

neuronal da eccito-tossicità (tipici della malattia di Alzheimer). Nei casi di depressione è stata riscontrata un’iperfunzione della neurotrasmissione di questo amminoacido.

(Brunello N., 2004)

Gli studi hanno dimostrato l’importanza del Glutammato nella patologia della depressione e nel corso degli anni le nuove terapie si sono incentrate sui suoi recettori come target per molecole innovative. La collocazione dei recettori glutammatergici in zone cerebrali note come bersagli per la MDD

ha aumentato la loro rilevanza per la ricerca di terapie future (Machado-Vieira et al., 2008).

Capitolo 3

Sistema recettoriale glutammatergico

Gli effetti diversificati e largamente diffusi del glutammato, sono caratterizzati dalle varie tipologie di recettori che esso presenta nel tessuto nervoso. Si dividono essenzialmente in ionotropici, recettori canale la cui attivazione provoca flusso ionico, e metabotropici, capaci di avviare cascate di reazioni mediate da secondi messaggeri.

3.1 - iGlu

Recettori ionotropici glutammatergici, responsabili della trasmissione sinaptica eccitatoria. Appartengono alla famiglia dei recettori canale cationici

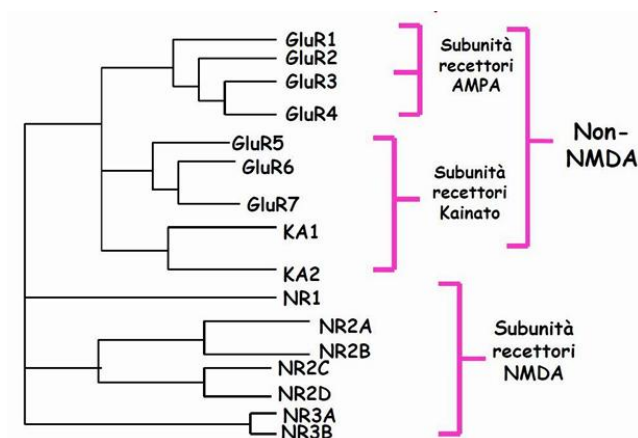


Figura 3: suddivisione dei recettori ionotropici del glutammato.

di classe II, ovvero sono tetrameri costituiti da 4/5 subunità disposte a formare un canale ionico centrale trans membrana, capace di aprirsi a seguito dell'interazione col glutammato. Le subunità sono proteine glicosilate di circa 900 aminoacidi con siti di

fosforilazione nella porzione intracellulare; in particolare, si compongono di un dominio aminoacidico terminale (ATD), tre segmenti transmembrana (M1-3), un core, sito di legame (S1-2) tra i segmenti M2 e M3, un canale rientrante (P) e una coda terminale intracellulare carbossilica che li rende

simili a quelle dei canali per il potassio. Il sito di legame per gli agonisti è localizzato tra i segmenti M2 e M3; il legame degli agonisti a questi siti produce modificazioni conformazionali che permettono ai cationi di entrare nella cellula. Il legame di più agonisti allo stesso complesso recettoriale produce una maggiore conduttanza.

In base all'agonista selettivo, alle cinetiche di attivazione/inattivazione e di desensitizzazione, oltre che alle differenze di permeabilità e di conduttanza ionica, essi sono distinti in tre sottogruppi. Tra questi recettori rientrano i recettori AMPA (trasferiscono ioni Na^+), KA e NMDA (trasferiscono ioni Ca^{++}). Le sigle si riferiscono ai ligandi selettivi per i diversi tipi recettoriali e rispettivamente sono gli acronimi di:

- α -amino-3-idrossi-5-metil-ossazol-4-propionato (AMPA).
- Acido Kainico (KA).
- N-metil-D-aspartato (NMDA).

I recettori del glutammato possono anche essere classificati come recettori NMDA (ad alta affinità) e recettori non-NMDA (AMPA e KA, a bassa affinità).

3.1.1 - Recettori AMPA

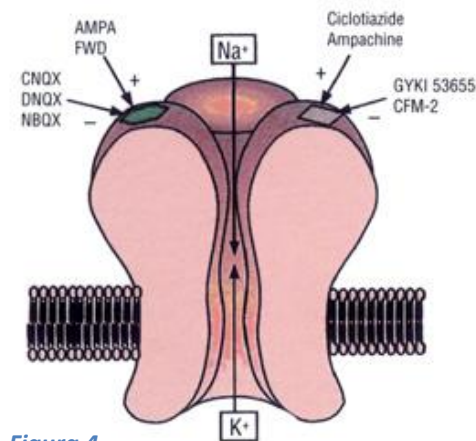


Figura 4

I recettori AMPA (fig. 4) rappresentano una tipologia dei recettori ionotropici, sono postsinaptici e mediano una risposta eccitatoria rapidissima (nell'ordine di millisecondi); il loro legame con il ligando (quelli endogeni sono L-glutammato e L-

aspartato) induce una depolarizzazione dovuta all'ingresso di ioni sodio e calcio. Sono in parte attivati anche dal kainato. Sono state clonate diverse subunità di questo recettore: (iGluR₁₋₄ (o A-D)). Nel recettore AMPA è molto rappresentata la subunità 2 la cui particolarità è che nella sequenza di aminoacidi che costituisce la parete del poro-canale, sono presenti dei residui di arginina che rendono il recettore molto permeabile al sodio e poco al calcio. Tale sequenza entra nella membrana ma non la attraversa a tutto spessore, fuoriuscendo dallo stesso lato. Questi recettori si riscontrano a livello cerebellare, nelle cellule granulari, nella glia e nell'ippocampo.

3.1.2 - Recettori KA

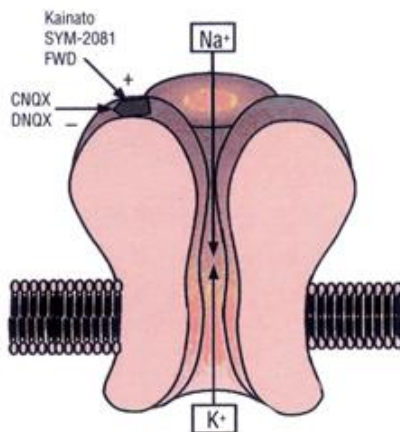


Figura 5

I recettori KA (fig. 5) sono così chiamati in base al ligando selettivo: l'acido kainico. Sono sia postsinaptici che presinaptici. I presinaptici modulano la liberazione del neurotrasmettitore con un meccanismo a feed-back positivo, cioè l'attivazione del recettore presinaptico da parte del glutammato induce la liberazione del neurotrasmettitore. I recettori postsinaptici per il kainato sono molto permeabili al sodio. Le

subunità clonate sono KA₁₋₂ e iGluR₅₋₇ che si combinano tra loro. Queste subunità possono variamente combinarsi tra di loro ma è stabile la presenza di GluR₅ o GluR₆ per ottenere un recettore che, attivato dall'agonista selettivo, sia in grado di generare una corrente cationica intensa. Entrambe queste due subunità possono esistere in due varianti diverse, cioè nella sequenza di aminoacido della parete del poro-canale si trova sia la variabile

con arginina che rende il recettore poco permeabile al calcio, sia residui di glutammina che lo rendono altamente permeabile a sodio e calcio. Meno abbondanti dei recettori AMPA nel SNC, questi recettori sono prevalentemente espressi nello striato, nei nuclei reticolari del talamo, nell'ipotalamo, negli strati profondi della corteccia cerebrale, nello strato delle cellule granulari del cervelletto, nel giro dentato e nello strato lucido dell'area CA3 dell'ippocampo. I recettori del kainato sembrano svolgere un ruolo importante nello sviluppo e nella plasticità del SNC in quanto alla nascita variano nel numero e nell'espressione delle diverse subunità e sono inoltre coinvolti nella *long-term potentiation* (LTP). I recettori KA coesistono con gli altri sottotipi recettoriali a livello postsinaptico. L'attivazione di questi recettori sembra anche capace di modulare il rilascio di GABA a livello ipotalamico e ippocampale. Sono comunque meno studiati rispetto agli altri per la mancanza di antagonisti specifici.

3.1.3 - Recettori NMDA

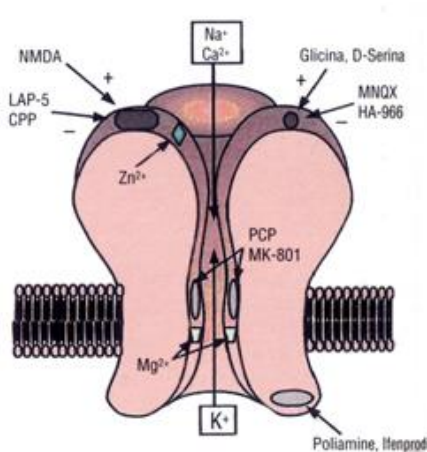


Figura 6

I recettori NMDA (fig. 6) sono così chiamati in base al ligando selettivo: l'*N-metil-D-aspartato*. Sono postsinaptici con una cinetica molto più lenta (nell'ordine di centinaia di millisecondi) dei recettori AMPA e KA; sono altamente permeabili al calcio. L'influsso di questo ione determina l'attivazione di secondi messaggeri.

Sono state clonate le subunità anche di questo recettore: NR₁, NR_{2A-D} e NR_{3A-B}. La subunità NR₁ è sempre presente in tutti i recettori di tipo NMDA. La particolarità di tale subunità è data dalla sequenza

di aminoacidi che delimita la parete del poro-canale, ove sono presenti dei siti di asparagina che rendono questo recettore altamente permeabile al calcio e gli conferiscono delle altre proprietà come quella di legare ioni magnesio. Tale peculiarità è utile perché è necessaria una depolarizzazione di membrana che spiazzi gli ioni magnesio (blocco da Mg^{++}) dal canale occupato dal calcio. Affinché ci sia la depolarizzazione è necessario che il calcio entri; per far questo, oltre il ligando, il recettore NMDA deve legare un'altra sostanza su un sito allosterico. Questa sostanza è la glicina.

Sono tre, quindi, le situazioni necessarie all'attivazione del canale:

- Legame al recettore del ligando.
- Legame della glicina al sito allosterico (quindi si ha depolarizzazione per entrata di Ca^{++}).
- Rimozione degli ioni Mg^{++} . Ciò è possibile perché sulla membrana postsinaptica ove è presente tale recettore sono presenti anche recettori AMPA a cinetica rapida che, quando attivati, portano ad un ingresso rapido del sodio e (meno) del calcio che inducono una depolarizzazione rapida della membrana che favorisce la rimozione degli ioni magnesio dal glutammato rendendo possibile il funzionamento dello ione. Il blocco dovuto al magnesio può essere rimosso anche da *poliamine endogene*: spermina e spermidina; a basse ed alte concentrazioni, rispettivamente, potenziano ed inibiscono le attività del recettore.

I recettori NMDA legano i ligandi endogeni, principalmente L-glutammato e L-aspartato. Possiedono, inoltre, un sito coattivatore per la glicina (ma che può legare anche D-serina e D-alanina). All'interno del canale c'è un sito per

il legame degli ioni magnesio. Un quarto sito di legame lega gli antagonisti non competitivi. Un quinto sito lega lo zinco che media il blocco del canale voltaggio-dipendente; un sesto sito lega le poliamine (spermina, spermidina e putrescina). Un ulteriore sito lega i protoni il cui legame determina un blocco allosterico del recettore. L'attivazione del recettore NMDA può avvenire solo se contemporaneamente sia il glutammato sia la glicina interagiscono su di esso nei loro siti di legame. La subunità NR₁ si trova in maniera ubiquitaria in tutte le regioni cerebrali mentre le subunità NR_{2A-D} sono presenti preferenzialmente nella neocorteccia, nell'ippocampo e nel cervelletto.

L'attivazione dei recettori NMDA determina l'ingresso di calcio cui segue:

- Attivazione della fosfolipasi A₂ che determina un potenziamento del rilascio presinaptico e un'inibizione della captazione gliale del glutammato.
- Attivazione della nitrossido-sintetasi che genera ossido nitrico che, a sua volta, attiva la sintesi di GMP-ciclico nelle terminazioni nervose e stimola la captazione del glutammato.
- Attivazione dell'ornitina-decarbossilasi che porta alla sintesi di poliamine con il risultato finale di potenziare l'influsso di Ca⁺⁺.
- Attivazione di una protein-chinasi C che fosforila il recettore e regola il blocco del magnesio.

Più in generale, gli effetti finali sono di tipo trofico (durante la formazione di contatti sinaptici), di tipo regolatorio della trasmissione sinaptica (nei processi di apprendimento e memorizzazione, potenziamento e depressione

sinaptica di lunga durata) ed, infine, di tipo tossico che possono produrre necrosi neuronale.

I recettori NMDA hanno inoltre un ruolo rilevante nell'induzione di fenomeni di plasticità sinaptica, come il potenziamento e la depressione a lungo termine (LTP, LTD), grazie alla loro elevata permeabilità al calcio.

(Goodman et al., 2003)

3.2 - mGlu

Recettori metabotropici glutammatergici, che, a differenza di quelli ionotropici, responsabili della trasmissione sinaptica eccitatoria, fungono da modulatori della sinapsi glutammatergica, in quanto reclutati solo in condizioni di elevate concentrazioni extracellulari del neurotrasmettitore.

Si conoscono 8 sottotipi di mGlu (mGlu1-8) suddivisi in tre gruppi in base all'omologia di sequenza, al profilo farmacologico e ai meccanismi di trasduzione del segnale.

- *Al I gruppo* appartengono i recettori mGlu1 e mGlu5. Sono localizzati prevalentemente a livello postsinaptico, dove la loro funzione è di rinforzare la trasmissione glutammatergica durante fenomeni di plasticità (apprendimento, memoria e coordinazione motoria), interagendo con i recettori iGlu e con i canali ionici. Inoltre, modulano positivamente il rilascio di glutammato e negativamente (mGlu1a) il rilascio di GABA. Sono recettori di tipo eccitatorio e, quando espressi in sistemi eterologhi, esplicano la loro funzione mediante l'accoppiamento di una proteina $G_{q/11}$ che attiva una fosfolipasi C β (PLC β) con conseguente produzione di inositolo-trifosfato (IP $_3$) e

diacilglicerolo (DAG), responsabili del rilascio intracellulare di calcio e dell'attivazione di protein-chinasi C (PKC); inoltre, essi attivano i canali del calcio di tipo L e di tipo N e inibiscono i canali del potassio; sono coinvolti così i canali ionici inducendo aumento dell'eccitabilità neuronale.

Questi recettori sono in grado anche di attivare la fosfolipasi A2 con formazione di acido arachidonico, la fosfolipasi D, e le MAPK (ERK1/ERK2) facilitando l'espressione genica. I recettori del I gruppo potenziano la funzione dei recettori ionotropici del glutammato sia con meccanismo mediato dalla protein-chinasi C (rimozione del blocco da magnesio dei recettori NMDA) che con meccanismo indipendente dalle proteine G, attivando tirosin-chinasi, che determinano un'aumentata fosforilazione del recettore NMDA e del recettore AMPA, potenziandone così le correnti.

- *Al II gruppo* appartengono i recettori mGlu2 e mGlu3. Essi hanno localizzazione prevalentemente presinaptica e svolgono un ruolo di tipo inibitorio sulla sinapsi glutammatergica, riducendo il rilascio di glutammato solo durante i processi di ipereccitabilità neuronale, mentre non intervengono in caso di trasmissione sinaptica eccitatoria normale. Il recettore mGlu2 è inoltre localizzato sui terminali di neuroni GABAergici, dove controlla in senso inibitorio il rilascio di GABA fungendo da eterorecettore. I recettori mGlu3 si possono trovare anche a livello postsinaptico, ma sono espressi primariamente dalle cellule gliali (negli astrociti si localizzano sul versante endoteliale, dove possono essere raggiunti anche dal glutammato circolante). Questi recettori sono accoppiati a proteine G_i o G_o ed inibiscono l'adenilato-ciclastasi determinando una riduzione dei contenuti

intracellulari di AMP-ciclico, quando espressi in sistemi eterologhi (meccanismo sensibile alla tossina della pertosse). Anch'essi intervengono nella modulazione dei canali ionici, soprattutto canali del calcio di tipo L e N, che vengono inibiti. Tale meccanismo è di fondamentale importanza nel processo di inibizione del rilascio di neurotrasmettitore dai terminali presinaptici. Inoltre, questi recettori attivano i canali del potassio, determinando iperpolarizzazione di membrana; entrambi gli effetti sui canali determinano riduzione dell'eccitabilità neuronale. Infine, attraverso la subunità βg della proteina G, attivano le vie della MAPK e della PI-3-chinasi, mediante le quali mediano i loro effetti neuroprotettivi ed antiapoptotici. Tutte queste funzioni sono condivise dai recettori metabotropici del glutammato del III gruppo.

- Al *III gruppo* appartengono i recettori mGlu4, mGlu6, mGlu7 e mGlu8. Anch'essi hanno un controllo inibitorio sui livelli di glutammato extracellulare e sono prevalentemente presinaptici. I recettori del III gruppo sono inoltre presenti sui terminali di neuroni GABAergici, dove svolgono il ruolo di eterorecettori. L'unica localizzazione del recettore mGlu6 è nelle cellule bipolari ON della retina. Questi recettori sono accoppiati a proteine G_i o G_o ed inibiscono l'adenilato-ciclastasi determinando una riduzione dei contenuti intracellulari di AMP-ciclico, quando espressi in sistemi eterologhi (meccanismo sensibile alla tossina della pertosse). Anch'essi intervengono nella modulazione dei canali ionici, soprattutto canali del calcio di tipo L e N, che vengono inibiti. Tale meccanismo è di fondamentale importanza nel processo di inibizione del rilascio di neurotrasmettitore dai terminali presinaptici. Inoltre, questi recettori attivano i canali del potassio, determinando

iperpolarizzazione di membrana; entrambi gli effetti sui canali determinano riduzione dell'eccitabilità neuronale. Infine, attraverso la subunità $\beta\gamma$ della proteina G, attivano le vie della MAPK e della PI-3-chinasi, mediante le quali mediano i loro effetti neuroprotettivi ed antiapoptotici.

I recettori metabotropici del glutammato (fig.7) sono recettori di membrana costituiti da una larga porzione N-terminale extracellulare di circa 600 aminoacidi, da 7 domini

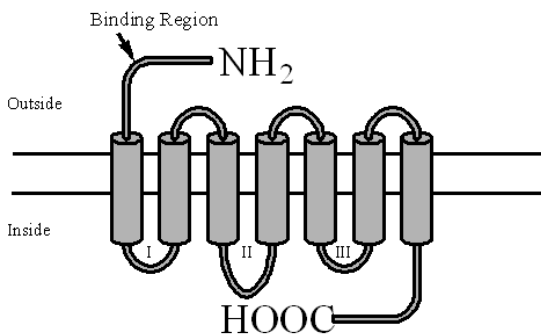


Figura 7

transmembranari connessi da 3 anse (o loop) extracellulari e 3 anse intracellulari, e da una porzione C-terminale intracellulare (di lunghezza variabile). La regione N-terminale ha una struttura globulare bilobata che costituisce i 2/3 distali della porzione extracellulare e si presenta in una configurazione “aperta” in assenza di ligando e “chiusa” in sua presenza. Il glutammato, infatti, si lega sul solco formato dai due lobi e, mediante legami con residui aminoacidici di entrambi i lobi, ne determina l'avvicinamento e la chiusura attorno ad esso; la conformazione chiusa è così stabilizzata. La struttura bilobata, oltre a riconoscere i ligandi endogeni, è anche sede del legame di agonisti e antagonisti competitivi. Alla base della struttura globulare è presente una catena di circa 70 aminoacidi, ricca di residui cisteinici, che la connette alla regione transmembranaria. I 7 domini transmembranari hanno il compito di accoppiare il recettore a proteine G ed è anche sede di legame di antagonisti non competitivi e di modulatori allosterici positivi e, nel caso di sottotipi dotati di attività costitutiva (mGlu1 e mGlu5), di agonisti inversi. La regione

C-terminale presenta siti di fosforilazione, importanti per la regolazione dell'attività recettoriale, ed è inoltre bersaglio di proteine citoplasmatiche, il cui legame determina il corretto inserimento del recettore nella membrana plasmatica, la specifica localizzazione in varie sedi del neurone, l'interazione con altri recettori di membrana e, nel caso dei recettori mGlu del I gruppo, controlla l'attività costitutiva del recettore. Tutti i sottotipi sono organizzati a formare delle strutture dimeriche (omodimeri) stabilizzate da legami disolfuro, necessarie per il funzionamento del recettore.

I recettori del I gruppo vanno incontro a desensitizzazione omologa dopo prolungata esposizione all'agonista, mediante un processo di fosforilazione indotto dalla protein-chinasi C su siti localizzati a livello della regione C-terminale; ciò altera l'accoppiamento del recettore con la proteina $G_{q/11}$. La calmodulina (attivata dal calcio) è in grado di prevenire la desensitizzazione legandosi al sito di fosforilazione della PKC. Anche le chinasi GRK fosforilano e desensitizzano i recettori del I gruppo, ma con un meccanismo agonista-dipendente, determinando il sequestro e l'internalizzazione del recettore; inoltre, le proteine G_q interagiscono direttamente con le proteine RGS2/4 che ne bloccano la funzione. La fosforilazione di questi recettori può determinare l'accoppiamento dei recettori a proteine G inibitorie, provocando una riduzione del rilascio di glutammato che rappresenta un freno dell'eccitabilità neuronale. Infine, le isoforme lunghe delle *proteine Homer* hanno la capacità di dimerizzare e così di connettere i recettori mGlu fra loro, con i recettori per l' IP_3 , con i canali del calcio di tipo N, con i canali del potassio di tipo M, con i recettori NMDA, e di regolarne l'attività costitutiva. Questi effetti vengono revertiti dalla Homer 1a (isoforma corta) che, indotta dall'attività sinaptica, funge da dominante negativo nei confronti delle isoforme lunghe (costitutive). I recettori del II e III gruppo

vanno incontro a desensitizzazione per effetto della protein-chinasi C e della protein-chinasi A, che ne fosforilano la regione C-terminale, provocando il distacco della proteina G. Gli effetti mediati dalla PKA possono derivare anche dall'attivazione di altri recettori, come i β -adrenergici.

(Rossi et al., 2005)

Nome Recettore	Funzione
mGlu1	Ruolo nell'apprendimento e nella coordinazione motoria; ruolo nella LTP e nella LTD; possibile impiego di antagonisti come agenti neuroprotettivi, anticonvulsivanti e nella terapia del dolore cronico.
mGlu5	Forma un complesso funzionale con NMDA; possibile impiego di antagonisti come agenti anticonvulsivanti e neuroprotettivi.
mGlu2	Recettore neuro protettivo; impiego di agonisti nella terapia di ansia, Parkinson e schizofrenia.
mGlu3	Favorisce la produzione a livello gliale di fattori neurotrofici come meccanismo neuro protettivo.
mGlu4	Ruolo nella genesi delle assenze epilettiche.
mGlu6	Ruolo nel processamento dell'informazione sensoriale visiva.
mGlu7	Autorecettore della sinapsi glutammatergica, possibile impiego di agonisti come farmaci anticonvulsivanti.
mGlu8	Ruolo nella modulazione degli stimoli sensoriali nel midollo spinale.

Tabella 1: classificazione, localizzazione e funzione dei recettori metabotropici glutammatergici.

3.3 - Evidenze del coinvolgimento del sistema glutammatergico nella patofisiologia della MDD

Cambiamenti nel sistema glutammatergico sono stati descritti nel sistema nervoso centrale (SNC) così come nel periferico in soggetti con MDD. Non è chiaro se questi cambiamenti periferici nei livelli di glutammato siano una disfunzione centrale o rappresentano una scoperta secondaria regolata da altre variabili, tra cui l'uso di medicinali e le sorgenti periferiche di glutammato, quindi le misurazioni glutammatergiche centrali sembrano più affidabili. In ogni caso, il rapido ricambio tra glutammato e glutamina, così come l'attuale perdita di replicazione e le scoperte contraddittorie in questa area hanno limitato la nostra comprensione del ruolo potenziale dei biomarkers glutammatergici nella patofisiologia della MDD.

3.3.1 - Studi di imaging, post-mortem e genetici

I livelli cerebrali di glutammato sono stati misurati in vivo usando la risonanza magnetica spettroscopica a protoni (^1H -MRS), che quantifica il picco delle risonanze di glutammato, compresi i componenti glutammato, glutamina, ed acido gamma-amminobutirrico (GABA). Questa perdita di specificità per il glutammato, così come i pochi studi capaci di misurare questo picco in aree diverse dalla corteccia occipitale (che ha un ruolo limitato nella regolazione comportamentale), supportano il bisogno di nuovi studi o strumenti per valutare ulteriormente la regolazione del sistema glutammatergico cerebrale nella MDD. In totale, i dati che indicano gli elevati livelli di glutammato nella corteccia occipitale e i ridotti livelli nella

corteccia cingolata anteriore sono i dati più rilevanti in questa area. E' degno di nota che moderni studi di ¹³C-MRS capaci di misurare il tasso di ciclo di glutammato/glutammina potranno fornire presto studi dettagliati su cambiamenti della funzione glutammatergica associati ad MDD.

Allo stesso modo, studi genetici e post-mortem supportano il ruolo della disfunzione del sistema glutammatergico nella MDD. Per esempio, livelli aumentati di glutammato e livelli diminuiti di recettori GluR2 e GluR3 sono stati trovati nella corteccia prefrontale in individui con MDD. Un ridotto legame al recettore NMDA, dell'espressione della subunità NR1, dei trasportatori 1 e 2 degli amminoacidi eccitatori della glia, e della sintetasi della glutammina sono stati trovati nelle regioni cerebrali temporale e nelle due frontali dei soggetti con MDD. Una diminuzione simile nell'espressione di SAP102 (una proteina associata alla sinapsi che interagisce principalmente con la subunità NR2B) è stata osservata nello striato di soggetti con MDD.

(Machado-Vieira et al., 2009)

Capitolo 4

Trattamenti in uso

4.1 - Terapie farmacologiche

Un antidepressivo è un farmaco usato nella cura della depressione. Appartenenti alla categoria degli psicofarmaci, ovvero molecole che vanno ad esplicare la propria azione terapeutica agendo sul Sistema Nervoso Centrale, includono inibitori delle Monoamino-Ossidasi (MAOIs), inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs), inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SNRIs), antidepressivi triciclici (TCAs) e antidepressivi tetraciclici (TeCAs).

Tutti questi farmaci sono ancora oggi oggetto di frequenti studi in quanto la loro efficacia nel trattamento dei disturbi dell'umore è sempre accompagnata da importanti effetti collaterali.

Nonostante le varie correnti di pensiero, le cause biologiche, ovvero la concentrazione dei neurotrasmettitori a livello sinaptico, sono probabilmente il motivo principale della sindrome depressiva. Era stato notato infatti che farmaci come ad esempio la Reserpina, svuotando i distretti neuronali di catecolamine, provocava una forma di sedazione molto simile ad una crisi depressiva, una sorta di catatonia, con il soggetto che tende ad isolarsi e ad avere una scarsa risposta agli stimoli. Al contrario, molecole come la Cocaina tendono ad avere l'effetto opposto, in quanto causa fenomeni di esaltazione, aumenta il tono dell'umore, dando sensazioni di onnipotenza, per il semplice fatto che nel nostro organismo, una volta assunta, interferisce con il recupero delle ammine a livello della

terminazione adrenergica, aumentando la disponibilità di questi neurotrasmettitori che vanno ad attivare un maggior numero di recettori.

4.1.1 - Inibitori MAO

Visti tali effetti, il primo approccio per una terapia farmacologica è stato quello di aumentare il livello di catecolammine, introducendo la classe di farmaci “inibitori delle MAO” (monoamine oxidase inhibitors). Generalmente le MAO sono ossidasi che tendono a distruggere le ammine così da diminuire la loro concentrazione a livello sinaptico e, di conseguenza, inibendo questo meccanismo, si facilita un incremento della loro concentrazione a livello del vallo, che porta una stimolazione recettoriale prolungata. Farmaci di questa categoria, ad esempio Tranilcipromina e Iproniazide, sono stati i primi ad essere sperimentati come terapia, ma ben presto ne sono stati evidenziati i limiti, in quanto esplicano il loro effetto terapeutico a seguito di un periodo di latenza irragionevolmente lungo. È necessario attendere fino alle 3 settimane prima che compaia l'effetto antidepressivo. Si va incontro quindi al cosiddetto “periodo finestra”, ovvero un periodo relativamente lungo in cui il paziente non evidenzia minimamente alcun effetto terapeutico, ma va incontro ad effetti collaterali indesiderati conseguenti alla somministrazione; conseguenza banale ma spesso frequente di questa fase iniziale del trattamento è la perdita di sicurezza da parte del paziente nella cura stessa, che porta alla sospensione della somministrazione. Oltre al ritardo infatti il paziente va incontro a riscontri negativi, poiché un inibitore delle MAO non agisce solo a livello centrale, ma anche a livello periferico, causando un aumento della pressione e inibendo il metabolismo epatico.

4.1.2 - Triciclici

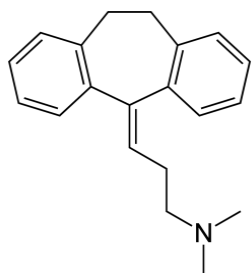


Figura 8: struttura chimica farmaci triciclici.

Altra importante classe di molecole, rappresentata da farmaci come Imipramina, Amitriptilina e Desipramina. Questi hanno una funzione simile a quella della Cocaina, in quanto inibiscono il recupero delle ammine; inibendone quindi il catabolismo il neurone non recupera il suo mediatore che così può continuare a stazionare nel vallo sinaptico stimolando maggiormente i recettori. Anche con questi farmaci è previsto un periodo di latenza (periodo finestra). Risultano comunque meglio tollerati dei MAO inibitori, anche se presentano anch'essi effetti indesiderati. Il principale tra questi è dovuto alla struttura chimica che li contraddistingue, in quanto sono anticolinergici, con il principale rischio di alterazioni dello stato mentale nel paziente (agitazione, confusione) e alterazioni delle funzioni viscerali (Tatsumi et al., 1997).

4.1.3 - Farmaci misti

Oltre a queste 2 principali classi di farmaci antidepressivi, si considera anche una classe di farmaci più ampia largamente utilizzata per la cura della depressione. È la classe dei cosiddetti "farmaci misti", né stimolanti né sedativi, che hanno l'effetto comune di inibire il reuptake delle ammine. Sono stati studiati per colmare i problemi d'azione che si presentavano con inibitori MAO e Triciclici. Questi infatti correggevano i sintomi della depressione causando la down regulation recettoriale tramite internalizzazione del recettore (ad esempio un beta adrenergico), perché semplicemente aumentavano il mediatore. I limiti di questo trattamento si

evidenziavano una volta che il farmaco terminava il proprio effetto, quando si verificava una rapida riesposizione di tutti i recettori internalizzati.

Tra i farmaci misti troviamo:

- SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors); sono inibitori selettivi del reuptake della serotonina. Il principale è la Fluoxetina, definita inizialmente “la pillola della felicità”, perché non solo correggeva la depressione, ma addirittura dava risultati stabili tanto da parlare di guarigione dalla malattia. I neuroni presentano recettori beta, alfa e alcuni quelli per la serotonina. Questi ultimi presentano un particolare tipo di trasduzione costituito, da chinasi che vanno a fosforilare i recettori beta, quindi la serotonina stimolando i propri recettori e attivando le chinasi causa inattivazione dei recettori beta, processo più rapido della down regulation. Quindi se impedisco la ricaptazione della serotonina, prolungo il tempo di interazione con i recettori beta che subiscono internalizzazione. Sono considerati tra i farmaci migliori perché selettivi per i recettori presinaptici che regolano maggiormente la liberazione del mediatore. Effetti collaterali sono dovuti a vari disturbi nell'alimentazione.
- SNRI (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors); sono inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina, in quanto si è visto che se si riesce a rendere disponibile anche la NA, il profilo terapeutico è migliore. Attualmente il più utilizzato è la Venlafaxina.

In seguito è stato visto che anche la Dopamina ha effetto simile, per questo in certi casi è usato ad esempio il Bupropione, che ha un effetto sui recettori dopaminergici.

Questi farmaci, contrariamente ai triciclici che presentano effetti antimuscarinici, non mostrano questo tipo di effetti secondari. Non per questo si può definire elevato il loro profilo di sicurezza, poiché tendono a dare depressione midollare aspecifica, sonnolenza in alcuni casi (comunque niente di grave), o comunque effetti collaterali che con il tempo tendono a sparire (nausea, agitazione, disfunzione erettile). I composti alogenati come la Fluoxetina danno il problema del metabolismo epatico e possono dare disturbi del sistema GI non di tipo anticolinergico, ma semplicemente fenomeni irritativi.

È quindi ormai evidente dopo anni di studi su queste terapie che l'obiettivo della depressione coinvolge sempre più mediatori, portando sempre più alla personalizzazione della terapia.

(Stahl et al., 2002)

4.2 - Limiti ed effetti collaterali

Il trattamento terapeutico dei pazienti affetti da Disturbi dell'Umore si fonda quindi principalmente sull'uso delle categorie di farmaci antidepressivi precedentemente descritti.

Sono sostanze tra loro molto eterogenee per quanto riguarda la struttura chimica molecolare, il loro destino metabolico e gli effetti biochimici e clinici che inducono a seguito della somministrazione.

Le manifestazioni cliniche, come del resto quelle di ogni altro farmaco, comprendono sia i principali effetti terapeutici benefici, che rappresentano l'obiettivo del trattamento, sia effetti collaterali secondari, che spesso

precedono anche la risposta terapeutica e si attenuano rapidamente per meccanismi di adattamento recettoriale.

Tali effetti secondari possono risultare insignificanti in determinati casi e quindi essere trascurabili nella pratica clinica, oppure possono risultare indesiderati e dannosi, al punto da compromettere la regolare assunzione del farmaco (compliance) e di conseguenza il successo terapeutico.

Dal 1958, anno della scoperta casuale degli effetti di Imipramina e Iproniazide sul tono dell'umore, capostipiti rispettivamente degli antidepressivi triciclici e degli inibitori delle MAO, sono stati adottati e sviluppati sempre nuovi trattamenti con nuove sostanze che si sono rivelate sempre più efficaci per il fine terapeutico.

Gli effetti collaterali e terapeutici degli antidepressivi sono spesso correlati con gli effetti del farmaco a livello neurotrasmettitoriale e recettoriale. Questi effetti variano secondo le fasi del trattamento in uso e anche secondo il tipo di farmaco utilizzato. Pertanto ogni derivato presenta un personale e particolare profilo farmacodinamico dal quale dipende essenzialmente il suo profilo biochimico - clinico, in altre parole le manifestazioni terapeutiche e collaterali che esso provoca nell'organismo (Strenbach H., 1991; Wohleb et al., 2011).

- effetti sull'apparato digerente; causati da derivati con effetti anticolinergici quali triciclici e iMAO selettivi e non selettivi. Causano secchezza delle fauci, difficoltà digestiva, bruciori, nausea e vomito a livello gastrico; a livello intestinale invece stitichezza. Inoltre pazienti sottoposti a terapia con iMAO devono attenersi a particolari restrizioni per quanto concerne la dieta, per evitare interazioni potenzialmente gravi: devono evitare tutti quegli alimenti che contengono grandi

quantità di tiramina, una sostanza chimica che si trova in molti formaggi, vini e salumi; gli iMAO interagiscono con la tiramina provocando un aumento improvviso della pressione sanguigna che può causare un attacco apoplettico.

- effetti sul sistema cardiocircolatorio; antidepressivi triciclici e iMAO possono indurre facilmente ipotensione arteriosa e crisi tachicardiche. I farmaci SSRI inducono bradicardie, mentre quelli SNRI possono portare ad aumenti della pressione arteriosa.
- effetti a carico dell'apparato genitourinario; i triciclici portano a difficoltà nella minzione, causando anche ritenzione urinaria e aggravamento dell'ipertrofia prostatica. Altri effetti collaterali consistono in disturbi sessuali come riduzione della libido, anorgasmia e priapismo.
- effetti sul SN; comprendono manifestazioni neurologiche e psichiche.
- effetti neurologici; soprattutto gli iMAO possono provocare disturbi della sensibilità causando parestesie conseguenti a neuropatie. Altri effetti possono essere tremore, acatisia ed altri sintomi extrapiramidali che si ricollegano al Morbo di Parkinson. Altri effetti consistono in crisi epilettiche e mioclonie poiché farmaci antidepressivi causano l'abbassamento della soglia convulsivante.
- effetti psichici; astenia, sedazione, rallentamento psicomotorio, sonnolenza, ansia, irrequietezza, irritabilità sono tutti effetti collaterali che si manifestano facilmente durante le prime fasi del trattamento con antidepressivi. In particolare, si è visto che causavano disturbi dell'attenzione, con difficoltà di concentrazione e memoria, fino a provocare stati confusionali (delirium), allucinazioni, ecc..

- interazione con altri farmaci: neurolettici, beta-bloccanti, antiaritmici, oppioidi.
- lenta insorgenza d'azione e down regulation: portano a terapie fallimentari e/o a casi di dipendenza e tolleranza.

(Glassman et al., 2007)

In conclusione, i farmaci antidepressivi, durante le prime fasi di trattamento possono indurre effetti collaterali che tendono a precedere l'insorgenza dell'effetto terapeutico. È necessaria quindi una corretta scelta del tipo, delle dosi e della modalità di somministrazione, sulla base del profilo di sicurezza e sul tempo di efficacia per diminuire il rischio dell'insorgenza di effetti dannosi e indesiderati, che ormai è sicuro che fanno parte dell'identità chimico-farmacologica di questa classe di psicofarmaci.

Occorre infine tenere conto che nella popolazione dei soggetti affetti da depressione sono presenti un numero rilevante di casi clinici non responsivi al trattamento, in particolare nella depressione maggiore o in quella bipolare. Nello specifico, si parla di depressione resistente al trattamento quando vi è un'assenza di risposta ad almeno due farmaci che appartengono a due classi differenti e che vengono utilizzati secondo regime terapeutico. E' stato riscontrato da numerosi studi che tra gli individui in cui è stata diagnosticata depressione maggiore, circa il 30-50% dei soggetti non risponde adeguatamente al primo trattamento con farmaci antidepressivi. Non solo, si è osservato che anche dopo molteplici cambiamenti nel tentativo di trovare il farmaco migliore, fino ad un 10% degli individui colpiti da depressione continua a presentare sintomi residui della malattia (Rush et al., 2006).

Capitolo 5

Ketamina

5.1 - Generalità e uso nella pratica clinica

La ketamina (d12-(o-clorofenil)-2-(metilammina)cicloesanoone idrocloride) è un antagonista non competitivo del recettore NMDA. È una molecola di origine sintetica, il cui nome originario è CI581, e la sua scoperta è

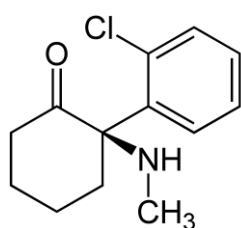
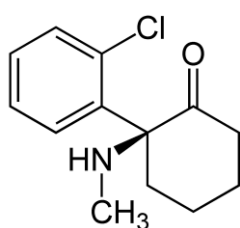


Figura 9: struttura chimica della ketamina.



accreditata al Dr. Calvin Stevens (Wayne State University) che ha isolato il composto nel 1961 e l'ha brevettata in Belgio nel 1963. Progettata nell'ambito della ricerca di analoghi strutturali delle cicloesilamine a cui

appartiene anche la fenilciclidina (PCP), sostanza allucinogena di sintesi con effetto psichedelico e dissociativo, da cui è derivata. La ketamina ha proprietà anestetiche ed analgesiche. È ampiamente utilizzata in ambito veterinario, molto meno come anestetico nell'uomo. L'uso sull'uomo è confinato a indicazioni particolari, a causa della possibilità di effetti avversi.

5.2 - Farmacologia

Gli effetti analgesici, anestetici e sulla memoria della ketamina, sono principalmente dovuti all'antagonismo non competitivo sul recettore NMDA (N-metil-D-aspartato), legandosi allo stesso sito di legame del PCP (fenilciclidina). Tuttavia è stato osservato che la ketamina ha azione su

numerosi altri target biologici. E' infatti documentata una inibizione dose-dipendente della ricaptazione dei neurotrasmettitori noradrenalina, dopamina e serotonina, con conseguente aumento della neurotrasmissione monoaminergica nel cervello. Altri studi riportano l'interazione con il sistema glutammatergico e con il sistema oppioide, azione alla quale si deve l'effetto analgesico della sostanza.

5.3 - Stereochimica

La ketamina è una molecola chirale e nell'uso clinico è prevalentemente utilizzata la miscela racemica (enantiomero R ed enantiomero S). Le proprietà farmacologiche dell'enantiomero S sono paragonabili a quelle della miscela racemica, anche se la potenza analgesica e ipnotica dell'enantiomero S è circa doppia rispetto al racemo. La S-(+)-ketamina conduce ad anestesia più rapida con minori reazioni avverse rispetto al racemo. Per la S-(+)-ketamina viene riportato un recupero più rapido delle funzioni psicomotorie dopo l'anestesia ed una potenza anestetica tre volte superiore rispetto alla R-(-)-ketamina. La potenza anestetica più elevata e i minori effetti avversi di tipo psicotomimetici suggeriscono che la S-(+)-ketamina ha un'efficacia terapeutica superiore alla miscela racemica, tanto che si è passati alla produzione dell'enantiomero puro come preparazione farmaceutica.

5.4 - Farmacocinetica e metabolismo

La ketamina ha un tempo di dimezzamento (tempo richiesto per ridurre del 50% la quantità di un farmaco nel plasma o nel siero) che dipende dalla via di somministrazione, ma generalmente è piuttosto breve, circa 1-3 ore. Viene

metabolizzata dal citocromo P450 per N-demetilazione (formazione di norketamina) ed eliminata dall'organismo in 24 ore, anche se si può osservare un prolungamento degli effetti per la formazione di metaboliti ancora attivi. Infatti, la norketamina risulta ancora attiva con una potenza pari ad un terzo di quella della ketamina. Escreta principalmente come forma ossidrilata e coniugata della norketamina e della deidronorketamina. La somministrazione orale comporta uno scarso assorbimento con bassa biodisponibilità (16%) e formazione doppia di norketamina, fattore che può comportare una comparsa più lenta degli effetti che però possono durare più a lungo. La somministrazione endovenosa produce un'azione molto rapida (circa 30 secondi) e una distribuzione rapida in tutti i tessuti altamente perfusi quali cervello, cuore e polmoni. La somministrazione intramuscolare produce effetti simili con una biodisponibilità che raggiunge il 90% e una rapidità d'effetto di circa 5-15 minuti, che la rende la via più veloce. L'assunzione per via nasale, quella più utilizzata in ambito ricreazionale è associata comunque ad un effetto che si manifesta rapidamente e che dura circa 2-3 ore.

5.5 - Effetti clinici

Causa broncodilatazione e stimolazione del sistema nervoso simpatico e del sistema cardiovascolare. In clinica, la ketamina, e soprattutto la ketamina S(+), è usata in premedicazione, sedazione, ed induzione e mantenimento dell'anestesia generale; infatti, la ketamina è stata ampiamente studiata come anestetico classico nei bambini e negli adulti a dosi più alte di 2 mg/kg. La ketamina è un agente anestetico adatto a vittime di traumi, shock settico,

pazienti con malattie polmonari, ed ipovolemia. L'anestesia dura da 5 a 10 min dopo somministrazione IV e 15-20 min dopo somministrazione IM.

La ketamina è considerata un farmaco anestetico nel complesso sicuro, sulla base di numerose evidenze cliniche. Tuttavia il suo uso è limitato dalla comparsa di reazioni avverse in alcuni pazienti, che al risveglio dall'anestesia presentano allucinazioni, sogni vividi, sensazioni di fluttuazione e delirio.

5.6 - Effetti acuti e cronici

La ketamina è un anestetico dissociativo che induce una perdita di risposta non solo agli stimoli del dolore, ma anche all'ambiente circostante, e genera una sensazione di dissociazione della mente dal corpo ("out-of-body experience"). A differenza di altri anestetici, stimola il sistema cardiovascolare producendo variazioni del battito cardiaco, della risposta cardiaca e della pressione ematica. Gli utilizzatori di ketamina in ambito ricreazionale quando soccorsi in caso di emergenza, presentano principalmente tachicardia. E' un debole depressore del sistema respiratorio e a dosi ricreazionali difficilmente produce insufficienza respiratoria, anche se non si può del tutto escludere.

Viene riportato che la ketamina produce sintomi quali flashback, allucinazioni, disforia, ansia, insonnia, perdita dell'orientamento.

Nell'ambito dell'uso ricreazionale viene riportato che a basse dosi la ketamina comporta disturbi dell'attenzione, dell'apprendimento, della memoria; ad alte dosi produce stato allucinatorio, simile allo stato del sogno, a dosi ancora più elevate può portare a delirio e amnesia.

In uno studio di valutazione degli affetti neurocognitivi e psicologici a lungo termine connessi all'uso ricreazionale di ketamina è risultato che nei soggetti esaminati ad un anno di distanza dal primo controllo, l'uso frequente di ketamina (più di quattro volte a settimana) inficiava sia le funzioni cognitive che il benessere psicologico.

L'uso frequente porta anche a tolleranza, con il bisogno di aumentare la dose per mantenere effetti simili.

5.7 - Dipendenza

In diversi studi su modello animale sono stati osservati tolleranza, dipendenza e sindrome di astinenza. La ketamina fa sviluppare rapidamente tolleranza tanto da comportare un aumento progressivo delle dosi per raggiungere gli effetti desiderati, con implicazioni tossicologiche non note. L'uso ricreazionale di ketamina può far sviluppare, inoltre, dipendenza psicologica alla sostanza.

(Wolff, A. R. Winstock, 2006)

Capitolo 6

Ketamina e la nuova generazione di antidepressivi con rapido inizio d'azione

I trattamenti esistenti per il disturbo depressivo maggiore (MDD) hanno quindi bisogno da settimane a mesi per ottenere gli effetti antidepressivi, ed un numero significativo di pazienti non hanno un miglioramento adeguato anche dopo mesi di trattamento. Inoltre, un aumentato rischio di tentativi di suicidio è una preoccupazione maggiore di salute pubblica durante il primo mese di terapia antidepressiva classica. Migliori approcci terapeutici che possono esprimere i loro effetti antidepressivi in ore o in pochi giorni dalla loro somministrazione sono una necessità urgente, come anche una migliore comprensione dei presunti meccanismi associati con tali effetti antidepressivi rapidi. In questo contesto, l'antagonista dell'*N*-metil-D-aspartato (NMDA) ketamina ha dimostrato in maniera consistente effetti antidepressivi entro poche ore dalla somministrazione. Questo ne fa un valido mezzo di ricerca per l'identificazione di nuovi biomarkers con lo scopo di sviluppare la generazione futura di antidepressivi ad azione rapida. Inoltre sono state evidenziate le correlazioni tra l' α -ammino-3-idrossi-5-metilo-4-acido isossazolopropionico (AMPA) e NMDA, che possono rappresentare un meccanismo convergente per l'azione rapida della ketamina. In complesso, la comprensione delle basi molecolari di questo lavoro porterà probabilmente ad ulteriori sviluppi di terapeutici migliori per la MDD.

Il principale meccanismo d'azione della ketamina è il blocco del recettore NMDA sul sito PCP all'interno del canale ionotropico. Ha una alta affinità per il recettore NMDA, con una cinetica lenta di blocco/sblocco dell'apertura del

canale, ed un tipo specifico di chiusura del canale. Simultaneamente, induce un sostanziale rilascio presinaptico del glutammato aumentando il tasso di scarica dei neuroni glutammatergici dopo l'attivazione dello stimolo GABAergico. Come già menzionato, in molti modelli animali sono stati notati significativi effetti antidepressivi ed ansiolitici della ketamina, ed è stato suggerito che alcune delle proprietà descritte sono critiche per questi effetti (Machado - Vieira et al., 2009).

6.1 - Studi clinici

Uno studio iniziale (Preskorn et al., 2008) ha trovato miglioramenti nei sintomi depressivi resistenti al trattamento entro 72 ore dopo infusione di ketamina in sette soggetti con MDD. Più recentemente, è stato documentato un effetto antidepressivo veloce (entro 2 ore), robusto, e relativamente sostenuto (che è durato da una a due settimane) dopo infusione di ketamina in pazienti con MDD resistenti al trattamento con SSRI. In questo studio randomizzato, a doppio cieco controllato con placebo incrociato, una singola dose endovenosa sub-anestetica di ketamina (0,5 mg/kg per 40 min) ha indotto un effetto significativo, rapido, e sostenuto. Più del 70% dei pazienti obbedivano ai criteri di risposta (50% di miglioramento) dopo 24 ore dall'infusione, ed il 35% mostrava una risposta sostenuta dopo una settimana. Alcuni pazienti hanno mantenuto la risposta per almeno due settimane nel gruppo della ketamina (15%). Piccoli disturbi di percezione sono stati osservati nella maggior parte dei pazienti solo nella prima ora dall'infusione; non sono comparsi effetti avversi seri. I pazienti sono stati valutati 60 minuti prima dell'infusione e 40, 80, 110 e 230 minuti, così come, uno, due, tre e sette giorni dopo la singola dose endovena. Miglioramenti

significativi nella scala di valutazione della depressione di Hamilton (HAM-D) con ketamina contro placebo sono stati osservati continuamente da 110 min fino a sette giorni. Miglioramenti simili sono stati denotati usando i punteggi della scala di depressione Beck Depression Inventory and Visual Analogue. I sintomi della MDD erano significativamente attenuati o, in molti casi, in completa remissione nelle prime ore dopo infusione di ketamina. In particolare, i tassi di risposta ottenuti con la ketamina dopo 24 ore (71%) sono comparabili a quelli riportati dopo sei - otto settimane di trattamento con antidepressivi classici (65%), e ciò mette in luce la rilevanza di queste scoperte. E' importante sottolineare che l'efficacia antidepressiva della ketamina ha avuto una durata superiore alla sua emivita. Non c'è mai stato nessun lavoro su nessun altro intervento somatico o farmacologico che risultasse consistentemente e riproducibilmente in una tale risposta così drammaticamente rapida e prolungata – ben oltre l'emivita del farmaco – con una somministrazione singola. Lavori successivi sugli effetti antidepressivi della ketamina sono in accordo con gli studi già descritti. Per esempio, effetti simili sono stati osservati con la ketamina in pazienti depressi che erano in stati pre e post-operatori, in pazienti con MDD e una concomitante sindrome dolorosa, così come durante un ciclo terapeutico di ECT (terapia elettroconvulsiva usata per il trattamento della malattia depressiva grave), ed in questo modo veniva rinforzata la sua rilevanza come strumento terapeutico per attivare una rapida risposta antidepressiva nella MDD. Inoltre, sono stati descritti casi clinici della rapida efficacia antidepressiva della ketamina in MDD resistente alla terapia in co-morbidità con dipendenza da alcool e sindrome dolorosa.

Nonostante il profilo di sicurezza della ketamina e la mancanza di dipendenza fisica, un aspetto di particolare importanza riguarda gli effetti

collaterali sedativi e psicotomimetici della ketamina, che continueranno a limitare probabilmente il suo uso clinico su ampia scala. In modo correlato, una aumentata propensione agli effetti psicotomimetici e tolleranza agli effetti antidepressivi della ketamina potrebbero intervenire dopo dosi ripetute. Per esempio, recenti casi clinici hanno denotato che una seconda infusione di ketamina mostrava effetti limitati dopo un mese dall'infusione iniziale. Allo stesso modo, esposizioni ripetute alla ketamina aumentano i rischi di psicosi, episodi dissociativi, e grave stress emotivo o euforia in pazienti ed in soggetti sani. Uso non corretto o abuso di agenti terapeuticamente rilevanti in psichiatria non sono fenomeni nuovi. Sono stati frequenti in passato lavori sull'uso non corretto di agenti come ad esempio benzodiazepine.

Nonostante gli effetti collaterali sedativi e psicotomimetici della ketamina, essa induce un effetto antidepressivo consistente e riproducibile in un periodo di tempo breve. Quindi, può essere un valido strumento di ricerca. Attualmente, si sta usando la ketamina per sviluppare biomarkers di risposta con lo scopo di sviluppare una nuova generazione di antidepressivi. Questo lavoro è importante perché l'identificazione di correlati biologici associati agli effetti antidepressivi rapidi della ketamina può aiutare ad identificare biomarkers validi e specifici e nuovi bersagli per lo sviluppo di nuovi composti che possano produrre ugualmente effetti antidepressivi rapidi, senza gli effetti collaterali della ketamina.

E' intrigante il fatto che pare che sia la ketamina sia gli antidepressivi monoaminergici classici agiscano direttamente sui recettori NMDA ed AMPA; ma, sembra che i bersagli glutammatergici della ketamina possano attivare rapidamente cambiamenti neuroplastici precoci e un potenziamento

sinaptico attraverso i recettori AMPA, senza essere correlati agli effetti del BDNF (fattore neurotrofico cerebrale). Al contrario, gli antidepressivi tradizionali necessitano di attivare lunghe cascate di segnali neurotrofici, il che può spiegare i loro effetti ritardati (Machado - Vieira et al., 2009).

6.2 - Aumento della produttività di AMPA ed NMDA come meccanismo per l'azione antidepressiva rapida della ketamina

Per sviluppare nuovi farmaci che agiscono più rapidamente della ketamina e che siano meglio tollerati, diventa cruciale capire le basi molecolari e cellulari degli effetti antidepressivi della ketamina. Con questo obiettivo, sono stati condotti una serie di saggi preclinici con la ketamina in modelli animali di MDD. Le evidenze precliniche indicano un crosstalk (interscambio) rilevante tra i recettori AMPA ed NMDA negli effetti antidepressivi rapidi della ketamina. Infatti, la ketamina diminuiva il tempo di immobilità nel FST (test di nuoto forzato) – un modello animale di depressione – e questo effetto veniva abolito quando l'antagonista AMPA NBQX veniva dato prima dell'infusione. Al contrario, l'inibizione AMPA con NBQX non regolava gli effetti simil-antidepressivi dell'imipramina, rinforzando quindi la selettività per la ketamina o forse per altri modulatori glutammatergici di questo effetto. Più recentemente, studi in laboratorio hanno documentato che RO 25-6981, un antagonista selettivo della subunità NR2B, aveva proprietà simil-antidepressive nei roditori. Come con la ketamina, sembra che questi effetti fossero largamente mediati dai recettori AMPA.

Questo tema è particolarmente interessante perché si pensa che il potenziamento sinaptico sia coinvolto negli effetti antidepressivi acuti della

ketamina. Come già rilevato, la ketamina può produrre rapidamente potenziamento sinaptico mediato dagli AMPA, mentre gli antidepressivi tradizionali lo fanno in maniera ritardata attraverso una cascata di cambiamenti dei segnali intracellulari, ed in questo modo potenzialmente si spiega il tempo diverso di inizio degli effetti antidepressivi. La deprivazione di sonno, che è risaputo induce anche effetti antidepressivi rapidi, aumenta in maniera simile la plasticità sinaptica mediata da AMPA. Inoltre, sembra che la ketamina potenzi la trasmissione sinaptica nella via amigdala-accumbens. Si può notare che il potenziamento della trasmissione sinaptica coinvolge quindi il traffico AMPA, che aumenta la produttività AMPA. È possibile che l'aumentata produttività glutammatergica dei recettori AMPA rispetto a quelli NMDA dopo trattamento con ketamina possa risultare in un aumentato potenziamento sinaptico ed attivazione di geni neuroplastici precoci (possibilmente non correlati ad aumentati livelli di BDNF). L'aumento conseguente del rilascio di glutammato favorisce di conseguenza i recettori AMPA su quelli NMDA in quanto questi ultimi sono bloccati dalla ketamina; quindi, l'effetto netto dell'effetto antidepressivo della ketamina a livello cellulare è un'aumentata produttività glutammatergica.

E' importante notare che la down-regulation nella funzione del recettore NMDA è stata anche descritta come un importante meccanismo a valle degli antidepressivi monoaminergici classici. Il periodo di latenza necessario per azionare gli effetti antidepressivi con questi agenti può rappresentare il tempo necessario per esercitare effetti modulatori diretti sul complesso recettore NMDA-canale. Allo stesso tempo, l'induzione di una regolazione diretta dei recettori NMDA dovrebbe determinare effetti antidepressivi più rapidi.

Ci sono anche evidenze del fatto che i recettori AMPA rispondono al trattamento cronico con antidepressivi classici, ma sembra che il meccanismo coinvolto non sia correlato a quelli associati con il rapido inizio degli effetti antidepressivi della ketamina. Infatti, è stato visto che il trattamento cronico con antidepressivi classici aumenta anche i livelli dei recettori di superficie AMPA. Considerate insieme, queste scoperte suggeriscono che l'amplificazione dei recettori AMPA riduce la funzione del recettore NMDA attraverso l'attivazione di vie di plasticità neuronale (meccanismi di modificazione dei circuiti nervosi in risposta all'esperienza). Il potenziamento sinaptico mediato dall'AMPA è coinvolto negli effetti antidepressivi precoci della ketamina, mentre le cascate di segnale neurotrofico intracellulari mediati dall'AMPA modulano gli effetti antidepressivi a lungo termine che coinvolgono la regolazione monoaminergica.

Recenti studi clinici hanno dimostrato che una singola dose di ketamina produce un rapido effetto antidepressivo nei pazienti con MDD, con effetti che durano fino a due settimane. Nonostante l'entusiasmo per questa inaspettata efficacia di ketamina, un uso esteso come antidepressivo ad azione rapida nella routine dell'ambito clinico è ridotto dal suo potenziale abuso e per i possibili effetti psicotomimetici. Tuttavia, la capacità di ketamina di produrre un rapido e duraturo effetto antidepressivo in pazienti con depressione offre un'opportunità unica per lo studio dei meccanismi che mediano questi effetti clinicamente rilevanti. Dal punto di vista meccanicistico, è facile immaginare come l'attivazione dei recettori NMDA possa innescare risposte cellulari e comportamentali, ma è relativamente più difficile, tuttavia, immaginare come il blocco transitorio di una delle vie chiave per la comunicazione neuronale produca un persistente effetto

benefico . Gli studiosi hanno discusso in recenti lavori del collegamento dei meccanismi d'azione della ketamina nell'azione nei processi di plasticità sinaptica omeostatica attivati con la soppressione della trasmissione mediata da NMDA . Essi si concentrano sul loro recente lavoro dimostrando che il blocco dei recettori NMDA causato dalla ketamina disattiva il fattore di allungamento eucariotico 2 (eEF2) chinasi, con conseguente riduzione della fosforilazione di eEF2 e desoppressione di una rapida traduzione della proteina dendritica, tra cui BDNF (brain-derived neurotrophic factor), che poi contribuisce ai meccanismi di plasticità sinaptica che mediano a lungo termine gli effetti del farmaco.

BDNF è la neurotrofina più studiata nella patofisiologia della MDD. Evidenze sperimentali hanno suggerito che la patofisiologia dei disordini dell'umore fosse associata ad una diminuzione dei livelli di neurotrofine durante gli episodi depressivi; il trattamento con antidepressivi e stabilizzatori dell'umore è associato con un miglioramento clinico. A causa di quest'associazione, è stato investigato se i cambiamenti nei livelli di BDNF fossero associati con gli effetti antidepressivi iniziali della ketamina, ma abbiamo trovato che questi effetti antidepressivi non erano mediati dal BDNF. Usando un kit ELISA anti-BDNF, i livelli plasmatici di BDNF non mostravano cambiamenti dal livello basale dopo infusione di ketamina e fino a 230 min dopo infusione (quando gli effetti antidepressivi erano evidenti). Dato che i livelli di BDNF venivano valutati solo durante il primo giorno di trattamento, poteva essere importante valutare anche il suo ruolo sugli effetti antidepressivi sostenuti della ketamina. Lo studio, tuttavia, ha confermato l'efficacia della ketamina come antidepressivo ad azione veloce. (Machado - Vieira et al., 2009)

6.3 - Prospettive future

Il fatto che gli antidepressivi monoaminergici richiedano settimane per ottenere i loro pieni effetti lascia i pazienti che ricevono questi medicinali particolarmente vulnerabili e ad alto rischio di auto-danneggiamento. Il periodo di latenza lungo e rischioso nella MDD, così come i sintomi residui persistenti, il basso tasso di remissione, e le frequenti recidive sono sfide che devono essere affrontate meglio dalla nuova generazione di farmaci. Si stanno saggiando molti composti glutammatergici in studi su pazienti con disturbi dell'umore severi. Usando la ketamina come strumento guida per 1) sviluppare biomarkers di risposta per comprendere ulteriormente quali caratteristiche biologiche sono necessarie, e 2) determinare quali aspetti della modulazione di recettori/sub unità glutammatergiche sono rilevanti per la futura generazione di molecole per il trattamento della MDD, è probabile che aumenti la scoperta di farmaci. Usando in particolare la ketamina come punto di partenza per esplorare nuovi farmaci per la MDD si può sviluppare uno studio continuo per la scoperta di nuovi antidepressivi ad azione veloce con aumentata selettività. Per esempio, i risultati iniziali con farmaci specifici che hanno minori effetti collaterali rispetto alla ketamina, come gli antagonisti NR2B, sono promettenti. Sarà anche importante determinare se antagonizzando altre subunità NMDA si possano avere effetti antidepressivi. Stanno aumentando le evidenze che l'up-regulation e/o la stimolazione in eccesso del sottotipo recettoriale NR2A del recettore NMDA giochino un ruolo fondamentale nell'eziologia della MDD; per esempio, è stato recentemente riportato che i topi knock-out per NR2A presentano un fenotipo simil-ansiolitico e simil-antidepressivo altamente dominante. Per questa ragione, sarà importante saggiare antagonisti selettivi di NR2A ed

antagonisti misti NR2A ed NR2B in studi pilota sulla MDD per determinare la loro rilevanza antidepressiva (Machado - Vieira et al., 2009).

Capitolo 7

Ketamina come droga d'abuso

Il più grande limite della ketamina nell'uso terapeutico è il suo ingresso nelle liste delle più pericolose e usate droghe degli ultimi anni. La "Special K", così è stata rinominata, si presenta inodore e insapore, originariamente allo stato liquido, ma trasformata in cristalli a contatto con l'aria. È sfruttata la capacità di questa sostanza di "dissociare", ovvero separare la mente dal corpo provocando effetti allucinatori, per ricercare esperienze psichedeliche molto forti. Gli effetti della ketamina dipendono dalla dose: quella più bassa (0,2 mg/Kg) è allucinogena, con elevazione del tono dell'umore, sogni o incubi, perdita delle funzioni cognitive, memoria e attenzione. A dosi più alte (2 mg/Kg) i soggetti descrivono esperienze extracorporee e prossime alla morte, con distorsione della percezione del corpo. Determina inoltre perdita di memoria a breve termine, aumenta la pressione arteriosa, la velocità e l'intensità del battito cardiaco. Associata all'alcol può dare depressione respiratoria e possono essere aggravati gli effetti se assunta con un oppioide.

La sintesi della ketamina (fig. 10) prevede l'utilizzo di ciclopentilbromuro, orto-clorobenzonitrile e metilamina. Prevede quattro passaggi sintetici complessi non realizzabili in laboratori non specializzati. Si ipotizza dunque che la ketamina venduta sul mercato illecito arrivi dalla distrazione di prodotti farmaceutici commerciali. Le preparazioni farmaceutiche sono comunemente soluzioni che vengono evaporate e poi essiccate per l'uso illegale al fine di ottenere polveri o compresse. La ketamina è stata rilevata anche in compresse vendute come ecstasy o come adulterante di altre

droghe quali cocaina, amfetamine, eroina. Nel mercato illecito si trova sotto forma di liquido, capsule e polvere cristallina.

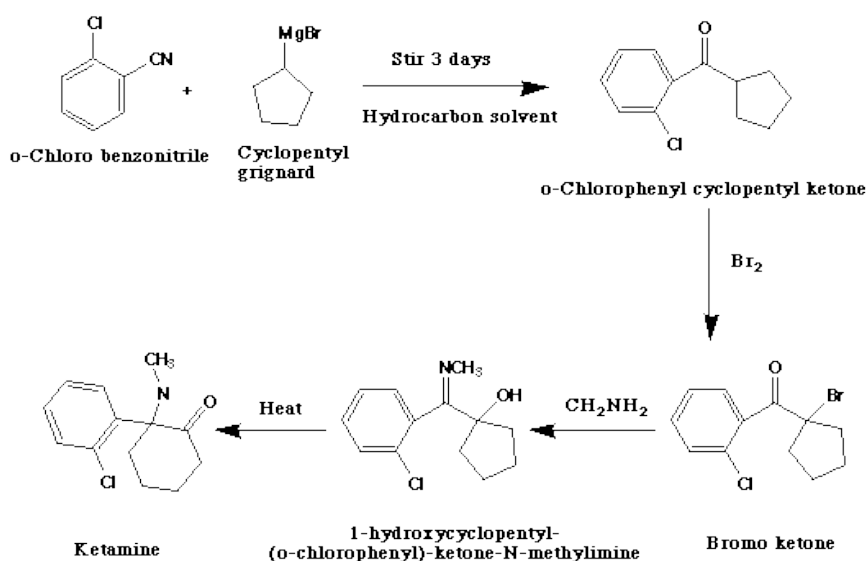


Figura 10

Viene riportato un studio retrospettivo che analizza i casi giunti in 15 pronto soccorso di Hong Kong per i quali era stato segnalato l'uso di ketamina nelle ultime 48 ore o era stata riscontrata positività alla sostanza nelle urine. I dati sono stati raccolti tra l'1 luglio 2005 e il 30 giugno 2008. I casi registrati (233) riguardavano pazienti tra i 13 e i 60 anni (età mediana 22 anni). La maggior parte dei soggetti aveva inalato ketamina a scopo ricreazionale. I più comuni sintomi riportati dopo l'uso sono stati: alterazione dello stato di coscienza (45%), dolore addominale (21%), disturbi del tratto urinario inferiore (12%), vertigini (12%), elevata pressione ematica (40%), tachicardia (39%), ipertermia (14%) e una depressione dello stato di coscienza (13%). In conclusione la maggior parte dei soggetti ricoverati per abuso di ketamina, presentava, in acuto, una depressione transitoria del sistema nervoso centrale, dolori addominali e limitate funzionalità del tratto urinario inferiore (Sh Ng et al., 2010).

E' stato riscontrato l'uso di ketamina per facilitare la violenza sessuale, vista la capacità di dare perdita di conoscenza e amnesia nella vittima. I segni e

sintomi da overdose da ketamina includono ipertensione, tachicardia, cefalea, nausea vomito, parola impastata, sopore e, nei casi più gravi, temporanea perdita di conoscenza, collasso respiratorio o arresto cardiaco. Possono essere presenti panico, angoscia acuta, ansia.

Capitolo 8

mGlu2/3 e mGlu5: potenziali bersagli per nuovi farmaci antidepressivi

Accumunando prove sperimentali, a seguito degli scarsi risultati farmacologici con gli antidepressivi attualmente in commercio, si è scoperta la potenziale importanza e l'utilità degli agenti che operano sui recettori metabotropici del glutammato mGlu2/3 e mGlu5.

Prima ancora dei recettori metabotropici era già stato studiato come bersaglio farmacologico principalmente il recettore ionotropico NMDA, per il quale è stata scoperta l'azione antidepressiva che svolgono i suoi antagonisti non competitivi, la Ketamina è il principale tra questi (Berma net al., 2000). Sono stati studiati altri farmaci sempre attivi su NMDA, ad esempio il Traxoprodile, antagonista specifico della subunità NR2B (Preskorn et al., 2008). E' interessante notare che il meccanismo coinvolto nell'azione inibitoria del traxoprodile sul recettore glutammatergico NMDA è differente da quella della ketamina. Il traxoprodile, infatti, rende il recettore più sensibile all'inibizione da parte dei protoni, molecole che agiscono come modulatori endogeni negativi di NMDA. Purtroppo anche gli studi su traxoprodile hanno riportato funzionalità limitate, come per la ketamina, dovute all'insorgenza di effetti psicotomimetici.

I recettori metabotropici del glutammato sono una valida alternativa per l'influenza del sistema glutammatergico. Sono responsabili della modulazione, ma non della velocità della trasmissione neuronale. La scoperta di ligandi selettivi per questi recettori ha creato nuove possibilità nelle terapie dei disordini del SNC.

Tra gli 8 sottotipi identificati, ci focalizzeremo sul recettore mGlu2/3 e sul recettore mGlu5; per quanto riguarda il recettore mGlu2/3, paradossalmente si è visto che effetti antidepressivi si verificano sia per gli agonisti che per gli antagonisti (Preskorn et al., 2008).

8.1 - Agonisti ed antagonisti mGlu2/3

Studi recenti (Pilc et al., 2007) hanno mostrato che sia gli agonisti, che gli antagonisti di questo recettore presentano attività antidepressiva. Per lo più, i ligandi del recettore mGlu e gli agonisti dei recettori mGlu2 e mGlu3 sembrano essere farmaci con un promettente potenziale terapeutico e allo stesso tempo un buon profilo di sicurezza. La molecola agonista LY379268, ancora in fase di sperimentazione, ha avuto ottimi riscontri per quanto riguarda il tempo di latenza rispetto agli antidepressivi classici, che è risultato nettamente inferiore nel diminuire l'espressione dei recettori beta-adrenergici nell'ippocampo (dato che indica l'adattamento neurologico del paziente). Inoltre è stato dimostrato un importante sinergismo tra LY379268 e, ad esempio, la Fluoxetina (Matrisciano et al., 2008). Infatti, i 2 farmaci hanno la capacità di amplificarsi a vicenda nel migliorare la proliferazione cellulare e la differenziazione neuronale.

Molecole antagoniste, quali MGS0039, hanno svelato il loro potenziale effetto antidepressivo in test effettuati su ratti debulbectomizzati (Palucha-Poniewiera et al., 2010). Una lesione del bulbo olfattivo negli animali induce significativi cambiamenti comportamentali psicologici, endocrini e immunologici, molti dei quali erano comparati a quelli osservati nei pazienti depressi. Somministrazioni ripetute di MGS0039 per 14 giorni attenuavano

sia l'iperattività del ratto sia il suo deficit di apprendimento. Questi antagonisti agiscono aumentando i livelli postsinaptici di glutammato, potenziando l'attività postsinaptica neuronale tramite il legame con il recettore AMPA. Queste molecole è stato visto che hanno effetto su:

- Sistema monoaminergico: somministrazioni di queste molecole aumentano i livelli extracellulari di serotonina e dopamina (Kawashima et al., 2008).
- Segnalazione mTor: questa proteina-chinasi è attivata dalla ketamina attraverso la stimolazione del recettore AMPA, per questo tale segnale è risultato implicato negli effetti antidepressivi di questo farmaco. Il coinvolgimento di mTor negli effetti degli antagonisti del recettore mGlu2/3 è stato confermato con gli studi sulla rapamicina (bersaglio di mTor) che blocca gli effetti di LY341495 (antagonista recettoriale). Tale molecola blocca mGlu2/3 e attiva la segnalazione tramite il potenziamento di AMPA, causando un aumento della trasmissione sinaptica che contribuisce in minima parte all'azione antidepressiva di questi antagonisti (Li et al., 2010).
- Modificazione nell'espressione del recettore (Feyissa et al., 2010).

8.2 - Antagonisti mGlu5

I primi studi (Tatarczynska et al., 2001) sui potenziali effetti antidepressivi dei ligandi di questo recettore hanno dimostrato una marcata azione terapeutica di MPEP (2-metil-6-fenil-etinil piridina), antagonista non selettivo, sia nel TST (tail suspension test) che nel FST (forced swimming test) e anche nel caso di bulbectomia.

- Recettori NMDA - gli effetti possono essere correlati alle relazioni funzionali tra i recettori mGlu5 e il recettore NMDA. È stato scoperto (Brekeman et al., 1997) che i recettori mGlu5 sono localizzati a livello postsinaptico attorno ai recettori ionotropici iGlu, e sono collegati ad essi tramite le proteine Homer, le quali sono collegate con le proteine Shank che fanno parte del complesso NMDA. Tutti questi componenti lavorano tra loro in stretta relazione. L'attivazione di mGlu5 infatti è stato riportato che potenzia l'attività di NMDA, mentre l'antagonismo di mGlu5 ne riduce l'attività in varie regioni cerebrali. È stato inoltre dimostrato che somministrazioni ripetute di MTEP (antagonista selettivo di mGlu5) diminuiscono l'espressione dell'mRNA che codifica per la subunità NR1 del recettore NMDA (Cowen et al., 2005).

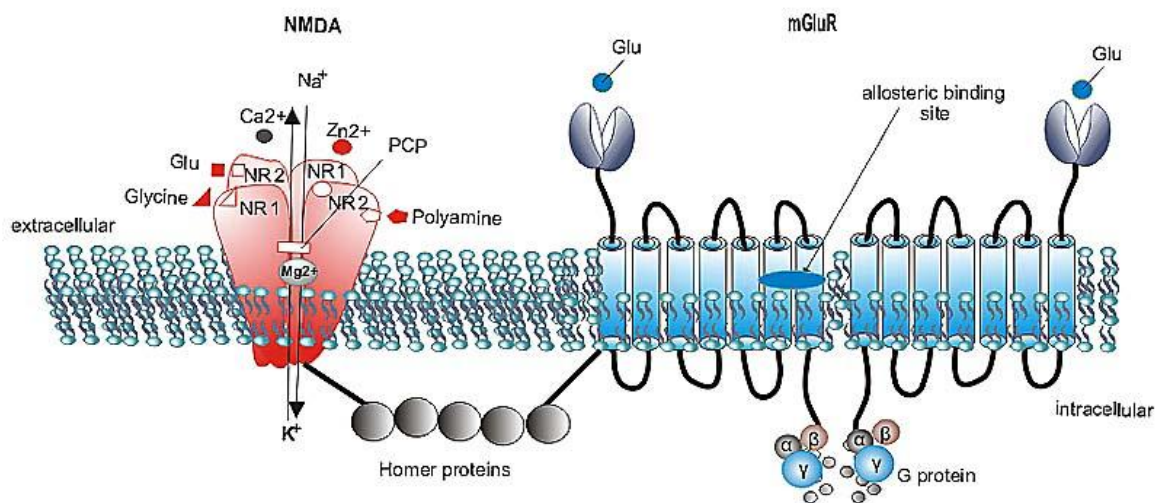


Figura 11: relazione strutturale tra recettore NMDA e recettore mGlu.

- BDNF – l'effetto antagonista può anche essere correlato con l'azione del BDNF, che si è proposto come principale responsabile dell'efficacia terapeutica antidepressiva. MPEP aumenta la traduzione di BDNF a livello ippocampale, suggerendo che il blocco dei recettori mGlu5 può far aumentare l'espressione di BDNF attraverso la riduzione della neurotrasmissione glutammatergica (Pilc et al., 2008).

- Livello di Glutammato – nella depressione si nota un’iperfunzione della neurotrasmissione glutammatergica. Sono stati individuati 3 potenziali meccanismi che possono essere correlati tra l’antagonismo di mGlu5 e la riduzione di glutammato a livello cerebrale.
 - 1) Il complesso del recettore mGlu5/NMDA è localizzato principalmente a livello postsinaptico, nell’ippocampo e nella corteccia prefrontale, regioni cerebrali coinvolte negli stati depressivi. L’inibizione di mGlu5 può portare alla disinibizione di interneuroni intermedi, che a sua volta inibisce il bersaglio neuronale del glutammato, diminuendo la trasmissione glutammatergica.
 - 2) mGlu5 è localizzato non solo a livello postsinaptico, ma gioca un ruolo fondamentale anche a livello presinaptico, regolando il rilascio di glutammato nel prosencefalo, dove gli antagonisti di mGlu5 ne inibiscono il rilascio attraverso proprio il blocco di questi recettori. Quindi, se gli effetti antidepressivi sono collegati alla riduzione del rilascio di glutammato, gli antagonisti mGlu5 possono contribuire a questa efficacia.
 - 3) Gli antagonisti mGlu5 sono importanti anche per il sistema serotoninergico e la sua azione antidepressiva. Trattamenti con MPEP hanno mostrato aumenti di concentrazione di corticosterone nel plasma, e questo effetto è stato bloccato da antagonisti del recettore 5HT1A. Questo ha portato alla conclusione che il meccanismo di azione di MTEP è correlato al sistema serotoninergico. Infatti, si è visto che gli effetti antidepressivi di questa molecola erano bloccati a seguito di uno svuotamento di serotonina, indicando che la presenza di

questa amina è necessaria quindi per indurre effetti antidepressivi. I dati raccolti quindi hanno suggerito che esiste un'interazione importante tra recettori mGlu5 e recettori della serotonina, non solo per la patologia della depressione, ma anche in disturbi dell'ansia.

(Sanacora et al., 2008)

Nonostante tutti questi dati a favore, con gli studi successivi sui recettori mGlu5, è stato dimostrato che nei pazienti depressi varia l'espressione di questo recettore, rendendo difficile il trattamento antidepressivo su questi target. Pazienti con MDD mostrano una ridotta espressione di mGlu5 a livello cerebrale in confronto con pazienti clinicamente sani. È stato inoltre scoperto che la gravità dello stato depressivo è inversamente proporzionale alla presenza di mGlu5 nell'ippocampo, causata dalla ridotta espressione della proteina che sintetizza tale recettore. Quindi nei pazienti depressi tende ad essere bassa l'espressione di mGlu5, che porta ad una iposensibilità recettoriale. Scarsa presenza di mGlu5 provoca una riduzione della funzionalità del sistema glutammatergico con un aggravamento delle condizioni (Deschwanden et al., 2011).

Capitolo 9

Conclusioni

Data l'urgenza di sviluppare nuovi trattamenti per la MDD che siano più efficaci e funzionino più rapidamente rispetto a quelli esistenti, è confortante che siano in corso così tanti nuovi studi sui potenziali meccanismi coinvolti nelle azioni antidepressive rapide dei nuovi modulatori glutammatergici. Crediamo che ciò rappresenti un passo principale ed importante verso lo sviluppo della prossima generazione di antidepressivi. Dal momento che la ricerca per trattamenti efficaci della MDD continua, è cruciale cambiare le modalità di comprensione e di conduzione nello sviluppo dei farmaci. La comprensione graduale della patofisiologia della MDD e del meccanismo d'azione degli antidepressivi suggerisce che una risposta antidepressiva che avviene entro poche ore sia adesso un obiettivo raggiungibile. Nonostante gli effetti avversi sedativi e psicotomimetici della ketamina, in generale si è visto che essa induce un effetto antidepressivo riproducibile in larga misura anche con somministrazioni a breve intervallo di tempo. Inoltre, può essere un valido strumento di ricerca per farmaci che possano indurre effetti sostenuti dopo dosi ripetute. I dati preclinici e clinici sulla ketamina sono a sostegno della possibilità che una risposta rapida sia possibile. Trattamenti farmacologici che esercitano un effetto antidepressivo rapido mantenuto anche dopo alcune ore o anche alcuni giorni potrebbero avere un impatto significativo sulla cura di pazienti depressi e più indirettamente potrebbero avere ricadute importanti sulla sanità pubblica, dato l'elevato numero di soggetti affetti da questa patologia e le sue implicazioni sociali.

Bibliografia

Abbas A. K. et al. (2002). *Immunologia cellulare e molecolare*. PICCIN; Padova.

American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, IV Edition. APA; Arlington, Virginia.

Balboni G. C. et al. (2000). *Anatomia umana*, III Edizione. EDI.ERMES; Milano.

Bear M. F., Connors B. W., Paradiso M. A. (2002). *Neuroscienze: esplorando il cervello*; p.709. Elsevier; Amsterdam.

Belozertseva, I.V., Kos, T., Popik, P., Danysz, W., Bessalov, A.Y. (2007). Antidepressant-like effects of mGluR1 and mGluR5 antagonists in the rat forced swim and the mouse tail suspension tests. *European Neuropsychopharmacol.* 17, 172-179.

Bertol E. et al. (2010). *Elementi di medicina legale*, I Edizione. Monduzzi Editore; Noceto (Parma).

Borrill J. (2000). *All About Depression*. The Mental Health Foundation; Londra.

Brakeman P.R., Lanahan A.A., O'Brien R., Roche, K., Barnes C.A., Huganir R.L., Worley P.F. (1997). Homer: a protein that selectively binds metabotropic glutamate receptors. *Nature* 386, 284-288.

Brunello N. (2004). *Italian Journal of Psychopathology*; vol. 10. Pacini Editore; Pisa.

Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, VI Edition; Volume 6: Nervous System Agents, 497- 500. John Wiley & Sons; Hoboken, NJ.

Cattaneo L. (1989). Anatomia del sistema nervoso centrale e periferico dell'uomo, II Edizione. Monduzzi Editore; Bologna.

Corey-Lisle P.K. (2003). The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *Journal of Clinical Oncology Psychiatry* 64, 1465-1475.

Cowen M.S., Djouma E., Lawrence A.J. (2005). The metabotropic glutamate 5 receptor antagonist 3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]-pyridine reduces ethanol self-administration in multiple strains of alcohol-preferring rats and regulates olfactory glutamatergic systems. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 315, 590-600.

Dart R.C. (2004). *Medical Toxicology*, III Edition, 1110. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA.

Deschwanden A., Karolewicz B., Feyissa A.M., Treyer V., Ametamey S.M., Johayem A., Burger C., Auberson Y.P., Sovago J., Stockmeier C.A., Buck A., Hasler G. (2011). Reduced metabotropic glutamate receptor 5 density in major depression determined by [(11)C]ABP688 PET and postmortem study. *Am. J. Psychiatry* 168, 727-734.

EMCDDA (2002). Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. EMCDDA publications database; <http://www.emcdda.europa.eu/>.

EMCDDA, EDND (2011). Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. EMCDDA; <http://www.emcdda.europa.eu/>.

Feyissa A.M., Woolverton W.L., Miguel-Hidalgo J.J., Wang Z., Kyle P.B., Hasler G., Stockmeier C.A., Iyo A.H., Karolewicz B. (2010). Elevated level of metabotropic glutamate receptor 2/3 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 34, 279-283.

Fekadu A., Wooderson S.C., Markopoulo K., Donaldson C., Papadopoulos A., Cleare A.J. (2009). What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *Journal of Affective Disorders* 116, 4-11.

Gagliano-Candela R. (2001). *Tossicologia forense, I Edizione*. Giuffrè Editore; Milano.

Gillman P. K. (2007). Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated in *British Journal of Pharmacology* 151, 6, 737–748.

Glassman A.H., Roose S., Rivell S.R., Proudhomme X.A. (2007). Cardiovascular effects of antidepressant drugs. *Nordic Journal of Psychiatry* 47, 41-47.

Goodman L. S. & Gilman A. et al. (2003). *Le basi farmacologiche della terapia*, X edizione. McGRAW-HILL; Milano.

Greenberg P.E., Kessler R.C., Birnbaum H.G., Leong S.A., Lowe S.W., Berglund P.A., Corey-Lisle P.K. (2003). The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J. Clin. Psychiatry* 64, 1465-1475.

Guidetti V. (2005). *Fondamenti di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza*, 229-231. Il Mulino Editore; Bologna.

Hashimoto K. (2011). The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1558-1568.

Kawashima N., Karasawa J., Shimazaki T., Chaki S., Okuyama S., Yasuhara A., Nakazato A. (2005). Neuropharmacological profiles of antagonists of group II metabotropic glutamate receptors. *Neurosci. Lett.* 378, 131-134.

Kessler R.C., Berglund P., Demler O., Jin R., Koretz D., Merikangas K.R., Rush A.J., Walters E.E., Wang P.S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder and results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289, 3095-3105.

Krystal J.H., Mathew S.J., D'Souza D.C., Garakani A., Gunduz-Bruce H., Charney D.S. (2010). Potential psychiatric applications of metabotropic glutamate receptor agonists and antagonists. *CNS Drugs* 24, 669-693.

Kuhn R. (1958). The treatment of depressive states with G-22355 (imipramina hydrochloride). *Am. J. Psychiatry* 115, 459-464.

Lemogne C., Gorwood P., Boni C., Pessiglione M., Lehericy S., Fossati P. (2011). Cognitive appraisal and life stress moderate the effects of the 5-HTTLPR polymorphism on amygdala reactivity. *Human Brain Mapping* 32 (11): 1856.

Li N., Lee B., Liu R.J., Banasr M., Dwyer J.M., Iwata M., Li X.Y., Aghajanian G., Duman R.S. (2010). mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 329, 959-964.

Loomer, H.P., Saunders J.C., Kline N.S. (1957). A clinic and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatry Res. Rep.* 8, 129-141.

Machado-Vieira R., Salvadore G., Granados N.D., Zarate C.A. Jr. (2009). Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacology & Therapeutics* 123, 143-150.

Monesi V. et al. (1998). *Istologia*, IV Edizione. PICCIN; Padova.

Morgan J.A. et al. (2009). Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Emerging Health Threats Journal* 105, 121–133.

Ng S.H. et al. (2010). Emergency department presentation of ketamine abusers in Hong Kong: a review of 233 cases. *Hong Kong Med J* 16, 1.

Palucha A., Pilc, A. (2007). Metabotropic glutamate receptor ligands as possible anxiolytic and antidepressant drugs. *Pharmacol. Ther.*, 115, 116-147.

Palucha A., Branski P., Tokarski K., Bijak M., Pilc A. (1997). Influence of imipramina treatment on the group I of metabotropic glutamate receptors in CA1 region of hippocampus. *Pol. J. Pharmacol.*, 49, 495-497.

Palucha A., Branski P., Szewczyk B., Wieronska J.M., Klak K., Pilc A. (2005). Potential antidepressant-like effect of MTEP, a potent and highly selective mGluR5 antagonist. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 81, 901-906.

Palucha-Poniewiera A., Branski P., Wieroska J.M., Pilc, A. (2011). Potential antidepressant-like activity of a potent and highly selective mGlu5 antagonist MTEP is serotonin-dependent. *Curr. Neuropharmacol*, 9, 50-51.

Palucha-Poniewiera A., Wieronska J.M., Branski P., Stachowicz K., Chaki S., Pilc A. (2010). On the mechanism of the antidepressant-like action of group II mGlu receptor antagonist, MGS0039. *Psychopharmacology*, 212, 523-535.

Pilc A. (1991). The influence of prolonged antidepressant treatment on the changes in cyclic AMP accumulation induced by excitatory amino acids in cerebral cortical slices of rat. *Biol. Psychiatry* 29, 347S-348S.

Pilc A., Legutko B. (1995). Antidepressant treatment influences cyclic AMP accumulation induced by excitatory amino acids in rat brain. *Pol. J. Pharmacol.* 47, 359-361.

Pilc A., Branski P., Palucha A., Tokarski K., Bijak M., (1998). Antidepressant treatment influences group I of glutamate metabotropic receptors in slices from hippocampal CA1 region. *Eur. J. Pharmacol.* 349, 83-87.

Pilc A., Klodzinska A., Branski P., Nowak G., Szewczyk B., Tatarczynska E., Chojnacka-Wojcik E., Wieronska J. (2002). Multiple MPEP administrations evoke anxiolytic- and antidepressant-like effects in rats. *Neuropharmacology* 43, 181-187.

Pilc A., Chaki S., Nowak G., Witkin J.M. (2008). Mood disorders: regulation by metabotropic glutamate receptors. *Biochem. Pharmacol.* 75, 997-1006.

Preskorn S.H., Baker B., Kolluri S., Menniti F.S., Krams M., Landen J.W. (2008). An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 28, 631-637.

Rice F., Harold G. e Thapar A. (2002). The genetic aetiology of childhood depression. *J. Child Psychology and Psychiatry*, 43, 65-79.

Rosenzweig-Lipson S., Beyer C.E., Hughes Z.A., Khawaja X., Rajarao S.J., Malberg J.E., Rahman Z., Ring R.H., Schechter L.E. (2007). Differentiating

antidepressants of the future: efficacy and safety. *Pharmacol. Ther.* 113, 134-153.

Rossi F., Cuomo V., Riccardi C. et al. (2005). *Farmacologia - Principi di base e applicazioni terapeutiche*, I Edizione. Edizioni Minerva; Torino.

Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Nierenberg A.A., Stewart J.W., Warden D., Niederehe G., Thase M.E., Lavori P.W., Lebowitz B.D., McGrath P.J., Rosenbaum J.F., Sackeim H.A., Kupfer D.J., Luther J., Fava M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* 163, 1905-1917.

Sanacora G., Zarate C.A., Krystal J.H., Manji H.K. (2008). Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat. Rev. Drug Discov.* 7, 426-437.

Skolnick P., Legutko B., Li X., Bymaster F.P. (2001). Current perspectives on the development of non-biogenic amine-based antidepressants. *Pharmacol. Res.* 43, 411-422.

Skolnick P., Popik P., Trullas R. (2009). Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends Pharmacol. Sci.* 30, 563-569.

Stahl S. M. (2002). *Psicofarmacologia essenziale*, II Edizione. Centro Scientifico Editore; Torino.

Strenbach H. (1991). The serotonin Syndrome. *Am J Psychiatry* 6, 701.

Tatsumi M., Groshan K., Blakely R.D., Richelson E. (1997). Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur. J. of Pharmacology* 340, 2-3, 249-258.

Trivedi M.H., Rush A.J., Wisniewski S.R., Nierenberg A.A., Warden D., Ritz L., Norquist G., Howland R.H., Lebowitz B., Mcgrath P.J., Shores-Wilson K., Biggs M.M., Balasubramani G.K., Fava M. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry* 163, 28-40.

Trullas R., Skolnick P. (1990). Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur. J. Pharmacol.* 185, 1-10.

US National Institutes of Health (2008). Current Medication Information for Ketamine Hydrochloride. NIH; Bethesda, Maryland.

US National Institutes of Health; National Institute on Drug Abuse (2008). NIDA InfoFacts: Club Drugs (GHB, Ketamine, and Rohypnol). NIH; Bethesda, Maryland.

Walters E.E., Wang P.S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289, 3095-3105.

Wickramaratne P.J. e Weissman M.M. (1998). Onset of psychopathology in offspring by development phase and parental depression. *J. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 37, 933-942.

Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J., Gustavsson A., Svensson M., Jonsson B., Olesen J., Allgulander C., Alonso J., Faravelli C., Fratiglioni L., Jennum P., Lieb R., Maercker A. van Os J., Preisig M., Salvador-Carulla L., Simon R., Steinhausen H.C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 21, 655-679.

Wohleb ES, Hanke ML, Corona AW, Powell ND, Stiner LM, Bailey MT, Nelson RJ, Godbout JP, Sheridan JF (2011). B-Adrenergic receptor antagonism prevents anxiety-like behavior and microglial reactivity induced by repeated social defeat. *J Neurosci.* 31(17), 6277–6288.

Wolff A.R. Winstock (2006). Review - Ketamine. From Medicine to Misuse. *K. CNS Drugs* 20(3), 199-218.

World Health Organization (1996). *Multiaxial Classification of Child and Adolescent Disorders*. Cambridge University Press; Cambridge.

Zarate C.A., Singh J.B., Carlson P.J., Brutsche N.E., Ameli R., Luckenbaugh D.A., Charney D.S., Manji H.K. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 856-864.

[1] <http://www.ordinefarmacistimantova.it/depressione.htm>

[2] <http://www.washingtonpost.com/blogs/worldviews/wp/2013/11/07/a-stunning-map-of-depression-rates-around-the-world/>

[3] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/allarme-oms-nel-2020-la-depressione-sar%C3%A0-la-malattia-pi%C3%B9-diffusa>