



# UNIVERSITÀ DI PISA

## Facoltà di Farmacia

Corso di Laurea Specialistica in Farmacia

Tesi di laurea:

*Il ruolo della Ceramide nella depressione*

Candidato

Fabio Sanzone

Relatore

Prof. Antonio Lucacchini

Correlatore

Prof. Gino Giannaccini

Anno accademico 2013/2014

# INDICE

## **1 LA DEPRESSIONE**

1.1 DESCRIZIONE E CLASSIFICAZIONE pag.1

1.2 EZIOLOGIA E PATOGENESI pag.5

## **2 TERAPIE FARMACOLOGICHE IN USO**

2.1 INIBITORI DELLE MAO pag.14

2.2 ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI pag.17

2.3 INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DI SEROTONINA  
pag.18

2.4 SNRI pag.23

2.5 NASSA pag.24

2.6 NARI pag.24

## **3 RUOLO DELLA CERAMIDE NELLA DEPRESSIONE**

3.1 IL SISTEMA ASM/CERAMIDE pag.25

3.2 IL SISTEMA ASM/CERMIDE NELLA DEPRESSIONE  
pag.30

3.3	INIBITORI DIRETTI DI ASM	pag.32
3.4	INIBITORI FUNZIONALI DI ASM	pag.33
4	<b>CONCLUSIONI</b>	pag.39
5.	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	pag.40

***RINGRAZIAMENTI***

# CAPITOLO 1

## LA DEPRESSIONE

### 1.1.Descrizione e classificazione

I disturbi dell'umore rappresentano quella classe di disturbi psicopatologici e sintomi che consistono in alterazioni o anomalie del *tono dell'umore* dell'individuo, che siano di entità tale da causare alla persona problemi, disfunzioni persistenti o ripetute oppure disagio marcato nonché *disadattamento* alle condizioni ambientali di vita con ripercussioni di varia entità nella vita interrelazionale e/o lavorativa.

Nell' asse I del DMS-IV TER (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) dell'American Psychiatric Association i disturbi dell'umore, vengono suddivisi in tre sezioni:

- disturbi depressivi, comprendono:
  1. il disturbo depressivo maggiore (MDD),
  2. il disturbo distimico (o depressione minore), è caratterizzato dal perdurare di una sintomatologia depressiva

in maniera continuativa da almeno due anni, senza che si sia mai verificato un episodio depressivo maggiore o maniacale

3. il disturbo dell'umore non altrimenti specificato, include sintomi dell'umore non classificabili in nessuna delle altre categorie.

- disturbi bipolari, comprendono

1. il disturbo bipolare I, è caratterizzato dalla presenza di uno o più episodi maniacali o misti, accompagnati da un episodio di depressione maggiore. L'episodio maniacale si presenta come un innalzamento abnorme del tono dell'umore, portando ad estrema euforia

2. il disturbo bipolare II, è caratterizzato da uno o più episodi di depressione maggiore, accompagnati da almeno un episodio ipomaniacale.

3. il disturbo ciclotimico, si caratterizza per la rapida alternanza di episodi ipomaniacali e depressivi di minore gravità rispetto agli episodi depressivi maggiori.

4. il disturbo bipolare non altrimenti specificato, includono sintomi dell'umore e manifestazioni bipolari non classificabili in nessuna delle altre categorie.

- disturbi basati sull'eziologia, che comprendono:

1) il disturbo dell'umore dovuto ad una condizione medica generica è caratterizzato da una persistente alterazione del tono dell'umore come conseguenza di una condizione medica generale

2) il disturbo dell'umore indotto da sostanze è caratterizzato da un'alterazione persistente del tono dell'umore che è la conseguenza dell'assunzione di droga, abuso di farmaci o esposizione a particolari tossine [1]

Tra i disturbi dell'umore la depressione maggiore (MDD) è quella più frequente ed è caratterizzata da episodi in cui l'umore del soggetto in questione appare depresso ed accompagnato principalmente da bassa autostima e perdita di interesse o piacere nelle attività normalmente piacevoli (anedonia). Viene considerata una malattia invalidante che coinvolge spesso sia la sfera affettiva che cognitiva della persona influenzando negativamente in modo disadattativo sulla vita familiare, lavorativa, sullo studio, sulle abitudini alimentari, ma anche sulla capacità di riposare, quindi sullo stato di salute in generale.

Essa può assumere la forma di un singolo episodio transitorio (si parlerà quindi di *episodio depressivo*) oppure di un vero e proprio disturbo (si parlerà quindi di *disturbo depressivo*).

L'episodio o il disturbo depressivo sono a loro volta caratterizzati da una maggiore o minore gravità, a seconda della sintomatologia manifestata.

Quando i sintomi sono tali da compromettere l'adattamento sociale si parlerà di MDD, in modo da distinguerlo da depressioni minori che non hanno gravi conseguenze e spesso sono normali reazioni ad eventi della vita con risoluzione in tempi brevi [2]

Dal punto di vista epidemiologico l'MDD si trova al momento alla quarta posizione nella classifica mondiale delle malattie più gravi e, secondo le previsioni, potrebbe arrivare al secondo posto in tutto il mondo dal 2030.

Essa colpisce circa il 15% della popolazione, prevalentemente donne rispetto agli uomini, in un rapporto di 2:1. Il periodo di insorgenza più comune è tra i 20 e i 30 anni con un picco tra i 30 e i 40 anni. Il rischio di suicidio causato da MDD è aumentato parecchio se paragonato alla popolazione generale. Nei dieci paesi ad alto reddito del mondo è stata accertata una prevalenza del disturbo depressivo dal 5,5% al 14,6% e negli otto a medio e basso reddito dal 5,9% all'11,1% [3]. La più forte correlazione demografica nei paesi ad alto reddito è considerata la

separazione da un partner, mentre nei paesi a reddito medio-basso l'essere divorziati o la vedovanza.

MDD è caratterizzata da sintomi che durano almeno due settimane causando una compromissione significativa del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.

Essa si manifesta attraverso una vasta serie di sintomi, variabili da paziente a paziente, fra i principali si segnalano:

- Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (es. tristezza, melanconia accentuate e persistenti) .
- Marcata diminuzione o perdita di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (anedonia o apatia).
- Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno.
- Affaticabilità, perdita o mancanza di energia/slancio vitale o prostrazione fisica quasi ogni giorno (astenia).
- Disturbi d'ansia (es. attacchi di panico o preoccupazioni eccessive e persistenti).
- Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno.



- Significativa perdita di peso, in assenza di una dieta, o significativo aumento di peso, oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno (iperfagia).
- Disturbi psicosomatici (es. gastriti, mal di testa, dolori vari ecc.).
- Diminuzione o perdita di motivazioni personali, capacità di pensare, concentrarsi, risolvere problemi, prendere iniziative, decisioni, agire (rallentamento ideativo, inerzia, svogliatezza o abulia) e pianificare il proprio futuro quasi ogni giorno (sintomi cognitivi).
- Tendenza all'isolamento, alla solitudine, alla sedentarietà, scarsa cura di sé e emarginazione con diminuzione dei rapporti sociali e affettivi (sintomi affettivi).
- Sentimenti di inquietudine, impotenza, rassegnazione, autosvalutazione (es. diminuzione di autostima), inutilità, sfiducia, delusione costante, pessimismo sul futuro, negativismo sul presente, perdita di senso di vivere, senso di vuoto, tendenza al pianto, fino a senso di fallimento, sconforto o disperazione oppure sentimenti eccessivi o inappropriati di colpa, recriminazione, risentimento e emarginazione quasi ogni giorno (fino a casi limite di angoscia e deliri con distacco dalla realtà).

- Ricorrenti pensieri di morte, ricorrente ideazione suicida senza elaborazione di piani specifici, l'elaborazione di un piano specifico per commetterlo oppure un tentativo di metterlo in atto.

I sintomi non sono necessariamente tutti presenti, ma per parlare di episodio depressivo maggiore è necessaria la presenza di almeno cinque dei sintomi sopra elencati. La sintomatologia può variare da paziente a paziente e in genere ha un decorso lento, insidioso e tendente ad aggravarsi nel tempo se non trattato tempestivamente [4]

## **1.2.Eziologia e patogenesi**

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. In sostanza fattori ambientali e psicologici si innestano spesso su un substrato genetico-biologico che predispone la persona alla

malattia dove i fattori ambientali e psicologici fungono da fattori scatenanti nel tempo e/o come feedback amplificatori.

*Fattori familiari e genetici.* Gli studi sui gemelli monozigoti e dizigoti e sui soggetti adottati hanno dimostrato una certa ereditabilità dei disturbi depressivi, anche se in modo meno consistente rispetto al disturbo bipolare. Il tasso di ereditabilità per i sintomi depressivi si attesta attorno al 76%. La depressione, quindi, come molte altre malattie psichiatriche, non segue un modello di trasmissione diretta, bensì un modello dove sono coinvolti più geni. L'ereditarietà è comunque meno probabile per le forme di depressione lievi, mentre sembra incidere più fortemente nelle depressioni ad esordio precoce: il 70% dei bambini depressi hanno, infatti, almeno un genitore che presenta un disturbo dell'umore [5]

*Fattori ambientali e sociali.* Un ruolo importante sulla sfera psichica dell'individuo, sembra essere svolto dai fattori ambientali e sociali, anche se non vi sono prove che l'ambiente dove una persona vive possa essere un fattore di rischio o un fattore protettivo.

E' stato invece dimostrato che l'abuso e/o l'abbandono infantile siano fattori di forte rischio per lo

sviluppo dei disturbi dell'umore, a causa del forte stress che produce influenze non solo psicologiche, ma anche fisiche e biologiche, in particolare sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Altri fattori di rischio aggiuntivi possono riguardare problemi nel contesto familiare (come continui conflitti), genitori sofferenti di depressione, morte di un genitore.

Nell'età adulta, eventi di vita particolarmente stressanti come povertà o disoccupazione sono fortemente associati con l'instaurarsi di episodi depressivi maggiori.

Condizioni avverse sul posto di lavoro o lavori particolarmente impegnativi con poco spazio per il processo decisionale, sono associati con la depressione, anche se i molti fattori esistenti rendono difficile la conferma del nesso causale.

La depressione può essere infatti l'esito finale di un processo di esaurimento nervoso e fisico (neurastenia) ad esempio se collegato ad un intenso e prolungato stress lavorativo (sindrome da burnout). Tuttavia, nonostante gli eventi di vita stressanti siano fattori importanti per la depressione, essi non sono gli unici, infatti è necessario tener conto che soltanto alcuni individui reagiscono sviluppando depressione,

a differenza di altri, che se sottoposti agli stessi eventi stressanti, non sviluppano alcuna forma di MDD [6].

*Fattori psicologici.* Tra i fattori psicologici figurano anche i cambiamenti di vita (inattesi o improvvisi), come le fasi di crescita e maturazione dell'individuo legati ai normali processi di invecchiamento e a sopraggiunti nuovi ruoli sociali o responsabilità (lavoro, famiglia, figli, nipoti). Alcuni psicologi e psicoterapeuti si spingono ad affermare che la depressione si tratterebbe di una fase di crisi individuale e interiore che, se opportunamente trattata, potrebbe essere un'occasione per la ristrutturazione della personalità e crescita interiore con nascita di un nuovo modo di vedere e vivere la vita.

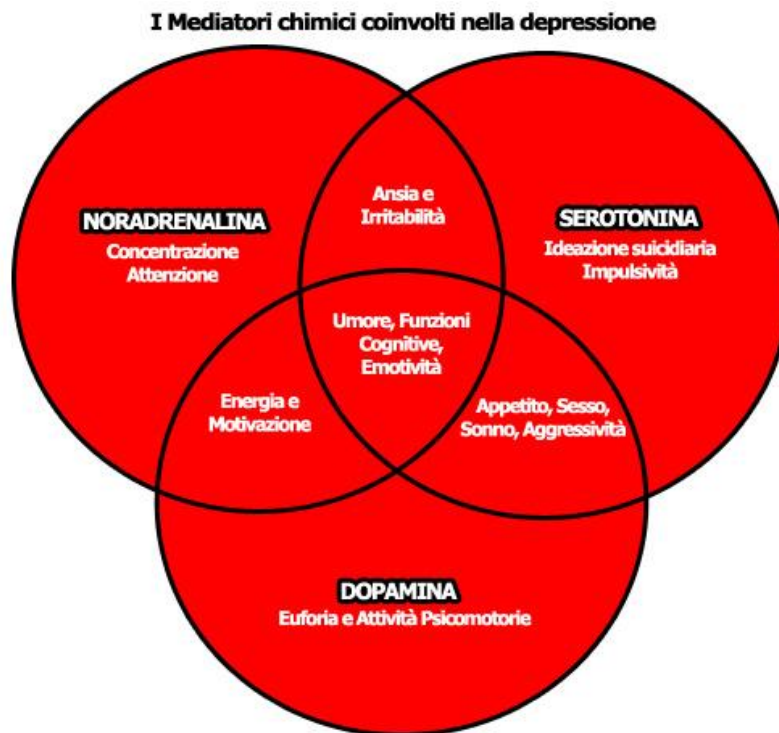
In tali ambiti anche la depressione secondaria da cause organiche è spesso spiegata attraverso il ricorso a modelli psicosomatici.

Altri studi volti a chiarire i meccanismi che coinvolgono queste tipologie di fattori hanno preso in esame 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 [7]

*Fattori biologici.* La maggior parte delle teorie biologiche sulla depressione si focalizza su anomalie in uno o più sistemi neurochimici cerebrali. Studi clinici e di base hanno chiaramente dimostrato che la noradrenalina e la serotonina sono coinvolte nel trattamento della depressione. Numerose sono state le ricerche condotte al fine di chiarire i ruoli di questi neurotrasmettitori del sistema nervoso centrale (SNC). Ciascuno di questi neurotrasmettitori è stato localizzato nei tratti e nei nuclei cerebrali coinvolti nella regolazione del tono dell'umore, dell'affettività e dell'ansia, del sonno e dell'appetito, della ricompensa e della motivazione, della memoria e dell'apprendimento e dell'espressione delle emozioni, funzioni queste che risultano alterate nel corso della depressione. Una delle prime indicazioni che la depressione avesse anche delle basi biologiche si ebbe negli anni cinquanta. In quel periodo venne introdotto un farmaco, la reserpina, utilizzato per controllare la pressione sanguigna, che però aveva ingenti effetti collaterali, tra cui l'insorgenza di una depressione nel 20% dei pazienti. Negli

anni immediatamente successivi, gli studi farmacologici dimostrarono che il principale meccanismo d'azione della reserpina era quello di inibire il deposito dei neurotrasmettitori aminergici, quali serotonina e noradrenalina, nelle vescicole delle terminazioni nervose presinaptiche. La reserpina quindi, causava depressione e, nel contempo depauperava i depositi dei neurotrasmettitori aminergici. In seguito fu scoperto che un altro farmaco, utilizzato per curare la tubercolosi (l'isoniazide), provocava un miglioramento dell'umore. Questo farmaco, al contrario della reserpina, inibiva la monoaminoossidasi, cioè quell'enzima che degrada le amine biogene, provocando quindi un aumento dei neurotrasmettitori aminergici. Era quindi chiaro come la depressione, e l'umore in generale, fossero legati ai livelli dei neurotrasmettitori monoaminici. Nacque così l'idea, definita *ipotesi monoaminica dei disturbi dell'umore* o *ipotesi delle ammine biogene*. [8]



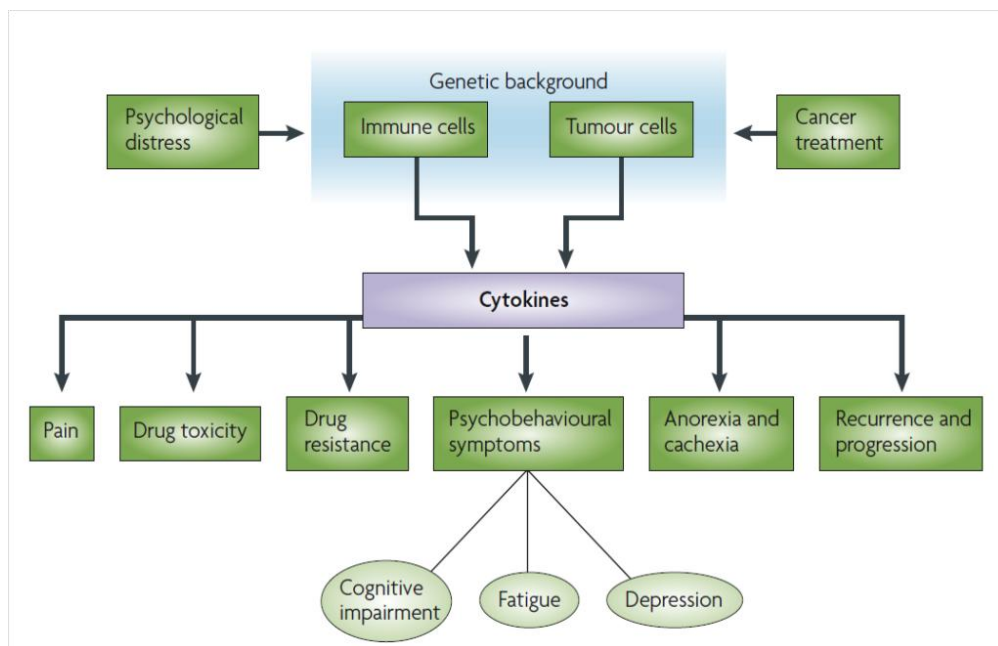
**Figura 1.** Mediatori chimici coinvolti nella depressione.

In realtà questa era una spiegazione ancora troppo semplicistica e, infatti, non è possibile stabilire una relazione diretta tra umore e uno specifico neurotrasmettitore. Altri fattori neurobiologici rivestono un ruolo fondamentale nell'eziologia dei disturbi dell'umore e di particolare importanza risulta essere l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. L'asse HPA (ipotalamo-ipofisi-surrene) modula la risposta allo stress ed è iperfunzionante nella depressione ed ansia croniche. Il circuito si attiva a seguito di una valutazione cognitiva dello stimolo, a cui consegue un aumentato rilascio di CRH (cortico releasing hormone) a livello ipotalamico, che



aumenta la liberazione di ACTH (adreno-corticotropic hormone) ipofisario, che, a cascata, stimola il surrene a rilasciare vasopressina (AVP) e cortisolo. In particolare, l'incrementato rilascio di CRH attiva una cascata di risposte autonome e metaboliche che sono correlate clinicamente al quadro ansioso e depressivo: ad esempio una attivazione autonoma di tipo ipersimpaticotonico; l'aumento dei livelli di glicemia; la riduzione dell'appetito e della libido. L'aumentato rilascio di vasopressina contribuisce al rinforzo della reazione da stress, e quindi dei sintomi ansiosi. L'aumentato rilascio di cortisolo favorisce l'insorgenza di disturbi affettivi, disturbi cognitivi, riduce la neurogenesi e, in condizioni di stress cronico, si correla alla comparsa di una sindrome metabolica. Inoltre il cortisolo determina un aumentato rilascio di citochine pro infiammatorie che entrano in gioco sia nel potenziare i meccanismi depressogeni, sia quelli algogeni [9]. Negli ultimi anni è stata posta rilevante attenzione ai rapporti fra sistema immunitario e sistema nervoso. In particolare è stato dimostrato come le citochine proinfiammatorie possano esercitare un effetto negativo sul tono dell'umore, così come sul dolore, sulla cognitivtà e sulla fatica. Di significativo rilievo clinico è il fatto che un aumento delle citochine

proinfiammatorie possa conseguire anche alla presenza di un protratto stress psicologico [10]



**Figura 2.** Coinvolgimento delle citochine nell'eziopatogenesi della depressione.

Una ulteriore ipotesi patogenetica della depressione è quella neurotrofica.

L'ipotrofia dell'ippocampo è presente in svariate patologie (ad es. in corso di malattia di Cushing, depressione maggiore, disturbo bipolare, disturbo post-traumatico da stress, schizofrenia, malattia di Alzheimer) che condividono una iperattività dell'asse HPA, e quindi una produzione aumentata

e cronica di cortisolo. Tali elementi (stress protratto ed aumentato rilascio cronico di cortisolo) determinano un aumento di citochine pro-infiammatorie e di un neurotrasmettente eccitatorio (il glutamato) che causano una eccessiva e prolungata neurotossicità. In tal modo, in alcune aree cerebrali come quella ippocampale, si genera una sofferenza neuronale (con retrazione dendritica, raggrinzimento cellulare ed apoptosi) che determina una progressiva perdita cellulare, non compensata da meccanismi gliogenetici e neurogenetici (a loro volta inibiti dall'iperfunzione HPA) [11].

## CAPITOLO 2

### TERAPIE FARMACOLOGICHE IN USO

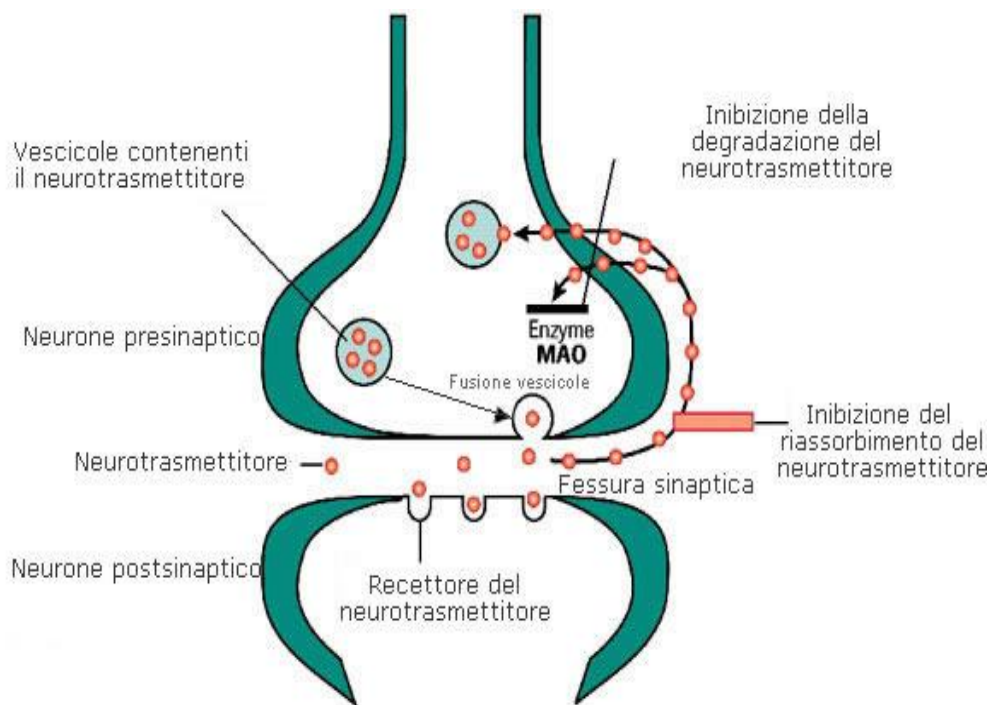
Gli antidepressivi sono farmaci con struttura chimica e azioni farmacologiche assai diverse, che vengono accomunati per l'effetto sul tono dell'umore; sulla base del meccanismo d'azione è possibile individuare diverse classi di farmaci antidepressivi:

- inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)
- antidepressivi triciclici (TCA)
- eterociclici (SNRI),
- inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI),
- inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NARI),
- inibitori recettoriali (NASSA).

#### **2.1. Inibitori delle MAO**

Il primo approccio alla terapia farmacologica è stato quello di aumentare il livello di catecolammine, introducendo la classe di farmaci "IMAO" (monoamine oxidase inhibitors). Il loro

meccanismo d'azione consiste nel blocco degli enzimi MAO mitocondriali, responsabili della degradazione delle amine biogene (serotonina, noradrenalina e dopamina) tramite deaminazione ossidativa. Gli IMAO quindi, inibendo le MAO, determinano un aumento della disponibilità di questi neurotrasmettitori a livello del terminale presinaptico ottenendo una stimolazione recettoriale prolungata.



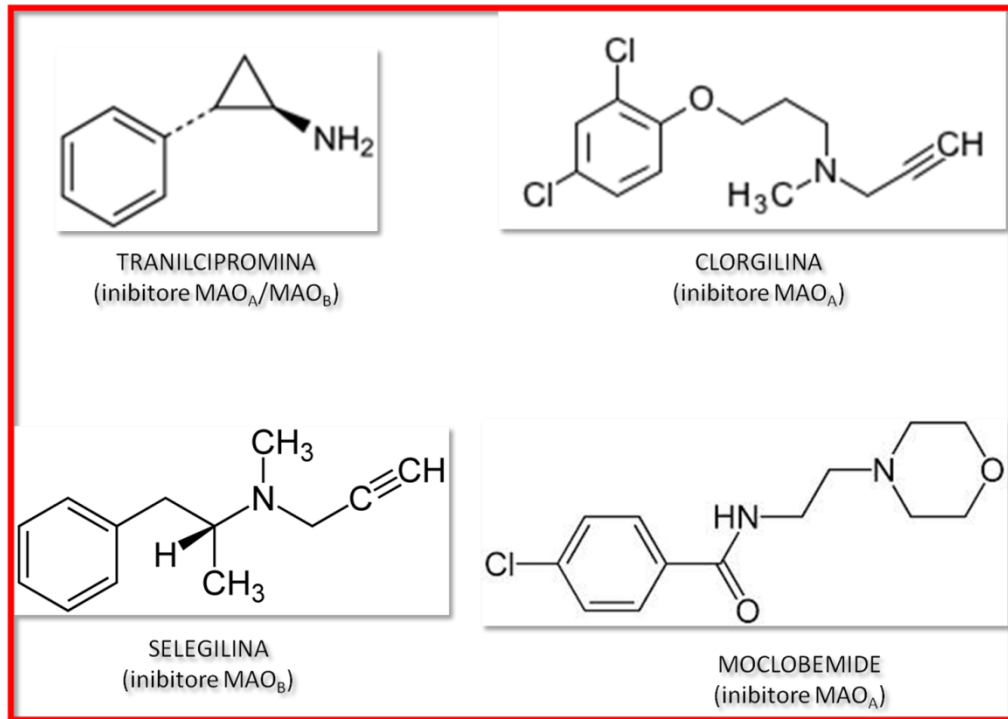
**Figura 3.** Meccanismo d'azione degli IMAO.

Questi enzimi MAO esistono sotto due isoforme: le MAO<sub>A</sub> degradano soprattutto la serotonina e la noradrenalina, mentre le MAO<sub>B</sub> degradano soprattutto le feniletilammine e la dopamina. L'inibizione delle MAO<sub>A</sub> è responsabile degli effetti

terapeutici a livello del SNC mentre l'inibizione delle MAO<sub>B</sub> è responsabile degli effetti collaterali a livello periferico.

Sulla base dell'affinità per queste due isoforme recettoriali i farmaci IMAO si suddividono in :

- Farmaci irreversibili non selettivi: inibiscono irreversibilmente sia MAO<sub>A</sub> che MAO<sub>B</sub> (Es. tranilcipromina)
- Farmaci irreversibili selettivi per le MAO<sub>A</sub>: inibiscono selettivamente le MAO<sub>A</sub> in maniera irreversibile (Es. clorgilina)
- Farmaci irreversibili selettivi per le MAO<sub>B</sub>: inibiscono selettivamente le MAO<sub>B</sub> in maniera irreversibile (Selegilina, utilizzato però nel morbo di Parkinson in quanto l'enzima agisce principalmente sulla dopamina)
- Farmaci reversibili selettivi per le MAO<sub>A</sub> (RIMA): inibiscono selettivamente le MAO<sub>A</sub> in maniera reversibile (Es. moclobemide)

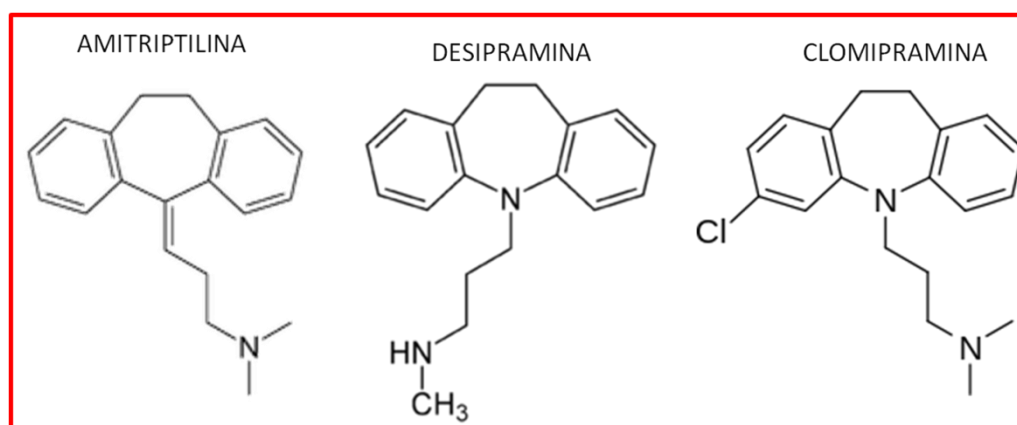


**Figura 4.** Esempi di farmaci IMAO.

Gli IMAO ben presto hanno evidenziato i loro problemi, in quanto esplicano il loro effetto terapeutico in 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. 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 il paziente va incontro a

riscontri negativi, poiché gli IMAO non agiscono solo a livello centrale, ma anche a livello periferico, causando un aumento della pressione, inibizione del metabolismo epatico, disturbi del sonno, ipotensione ortostatica e disfunzioni sessuali. Inoltre gli IMAO sono soggetti a gravi interazioni farmacologiche e alimentari (cheese reaction) [12]

## 2.2. Antidepressivi triciclici



**Figura 5.** Esempi di antidepressivi triciclici.

Gli antidepressivi triciclici (TCA) sono stati scoperti casualmente durante lo studio di nuovi farmaci antipsicotici.

Possiedono una struttura triciclica simile a quella delle fenotiazine, ma non hanno azioni antipsicotiche

I TCA agiscono attraverso l'inibizione non selettiva della ricaptazione dei neurotrasmettitori monoaminergici, bloccando il trasportatore della serotonina (SERT) e della



noradrenalina (NET). Ciò provoca un aumento della concentrazione sinaptica di questi neurotrasmettitori e pertanto un incremento nella trasmissione nervosa.

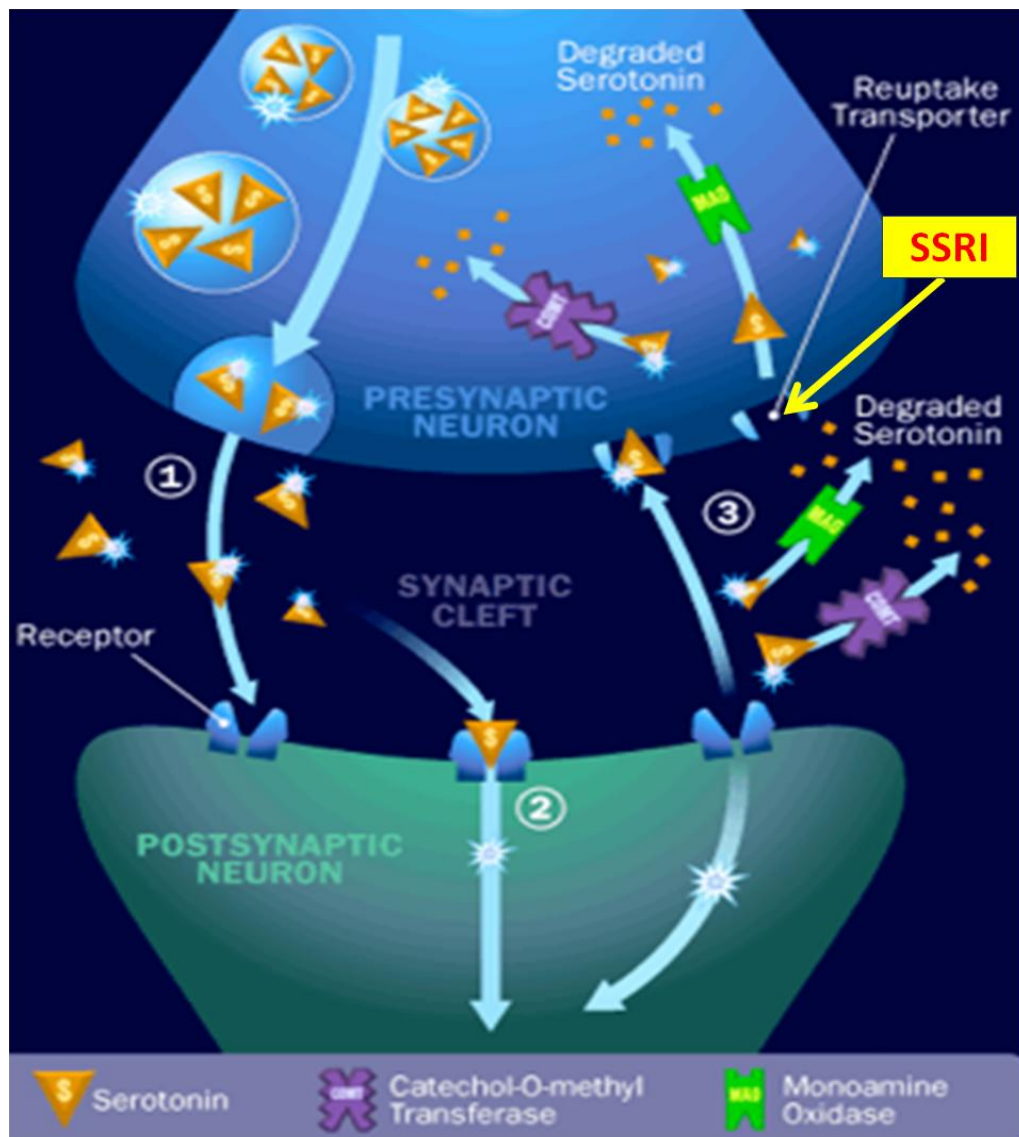
Gli antidepressivi triciclici sono attivi anche a livello dei recettori alfa1 adrenergici, antistaminici H1 e muscarinici. Dal blocco di questi recettori dipendono gli effetti collaterali che caratterizzano l'attività farmacologica di questa classe di antidepressivi. In particolare l'attività anticolinergica è responsabile dei problemi alla vista, della secchezza delle fauci (xerostomia), della costipazione e della ritenzione urinaria. L'inibizione dei recettori H1 induce aumento ponderale ed effetti di sonnolenza e sedazione del sistema nervoso centrale. L'inibizione dei recettori adrenergici alfa1 provoca ipotensione ortostatica, vertigini e alterazione dell'eiaculazione.

L'amitriptilina, insieme alla clomipramina, è l'antidepressivo triciclico più utilizzato nella pratica clinica. Rispetto agli altri antidepressivi della stessa classe, l'amitriptilina possiede un maggiore effetto sedativo che ne favorisce l'uso soprattutto in forme di depressione con elevata componente ansiosa.

Anche per i TCA è previsto un periodo di latenza (periodo finestra). Risultano comunque meglio tollerati dei MAO inibitori [13]

### **2.3. Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina**

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono dotati di un meccanismo di azione plurifocale a livello della sinapsi serotoninergica: (1) a livello presinaptico antagonizzano gli autorecettori 5-HT<sub>1a</sub>, facilitando quindi il rilascio della 5-HT, avendo gli autorecettori una funzione inibitoria sul rilascio; (2) bloccano il reuptake della 5-HT, aumentandone la sua disponibilità e il suo tempo di permanenza all'interno del vallo sinaptico.



**Figura 6.** Meccanismo di azione degli SSRI.

Gli SSRI presentano un'affinità di legame per i recettori istaminergici, colinergici,  $\alpha_1$ - e  $\alpha_2$ -adrenergici estremamente bassa o nulla. Per questo non presentano effetti indesiderati legati a tali sistemi recettoriali ed hanno un indice terapeutico migliore rispetto alle due classi precedenti (IMAO, TCA). Ciò determina una maggiore maneggevolezza e sicurezza degli

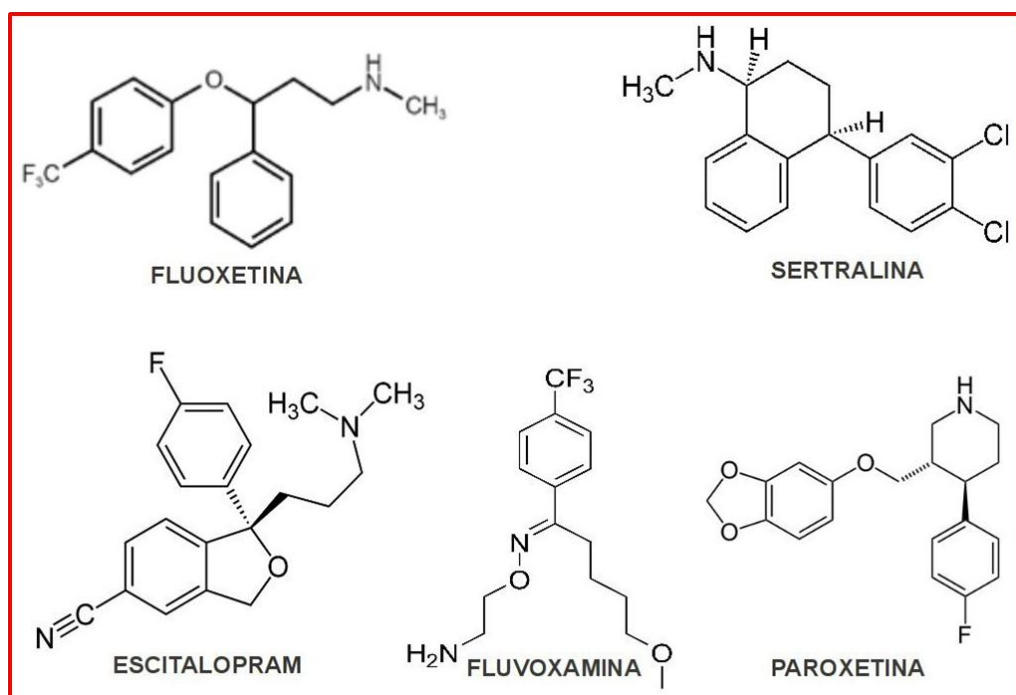
SSRI in varie patologie depressive, anche concomitanti a disturbi vascolari e cognitivi. Per tutti gli SSRI studiati infatti (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram) non sono state riferite alterazioni significative dell'ECG, della pressione arteriosa, della frequenza e/o della conduzione cardiaca, né del tono oculare.

Per questo motivo nella grande maggioranza dei casi gli effetti collaterali sono di lieve entità rientrando per lo più nell'ambito della cefalea e dei disturbi gastrointestinali. Gli effetti collaterali più frequenti sono: cefalea, nausea, perdita dell'appetito (in alcuni casi ciò induce a utilizzare questi farmaci nella terapia di alcuni disturbi alimentari), aumento dell'appetito, insonnia, tremori, disturbi della sessualità (ad esempio eiaculazione ritardata nell'uomo e l'anorgasmia nella donna).

Nonostante l'assenza di tossicità cardiovascolare diretta degli SSRI, l'incremento del tono serotoninergico, indotto da tali farmaci, comporta specifiche azioni a livello del tono vasale, della permeabilità e aggregazione a livello capillare e dell'emostasi. In taluni casi, quindi, soprattutto in corso di vasculopatie ostruttive, limitatamente alle prime fasi di terapia,

è opportuno un controllo dei parametri cardiovascolari del paziente.

Gli SSRI sono ad oggi i farmaci antidepressivi di prima scelta in quanto possono essere utilizzati nel trattamento di varie forme di depressione, sono utili anche nel trattamento di alcuni disturbi d'ansia e non presentano gli effetti anticolinergici tipici dei TCA. Appartengono a questa categoria: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram.



**Figura 7.** Esempi di SSRI.

La fluoxetina (Prozac) è dotata di notevole azione disinibente e trova largo impiego nei disturbi depressivi, nel disturbo

ossessivo- compulsivo, nella bulimia e nel disturbo da abbuffate compulsive.

La fluvoxamina (Fevarin) associa all'azione antidepressiva un effetto ansiolitico. Risulta quindi particolarmente utile nelle forme di depressione ansiosa. Inoltre la fluvoxamina può essere considerata un farmaco di notevole efficacia nella terapia del disturbo ossessivo- compulsivo e nelle depressioni in corso di psicosi, così come nelle manifestazioni di deficit del controllo degli impulsi.

La paroxetina (Daparox) trova indicazione nei disturbi di panico e nelle distimie.

La sertralina (Zoloft) risulta essere estremamente utile nei soggetti con disturbo da abbuffate e nei pazienti obesi, nel potenziare la sensazione di sazietà e, conseguentemente, nel determinare una notevole riduzione dell'assunzione di cibo, con conseguente perdita di peso. Viene largamente impiegata anche nella cura dei disturbi d'ansia.

Il Citalopram (Seropram, Elopram) è una delle molecole più recenti e, a detta di numerosi studi, la più selettiva e, di conseguenza, quella che presenta meno effetti collaterali. Viene largamente impiegato, data la sua elevata tollerabilità,

nelle sindromi depressive lievi e nel disturbo di panico a dosaggi compresi fra i 20 e i 40mg.

Escitalopram (Entact, Cipralex) è l'evoluzione del Citalopram e, di conseguenza, ancora più selettivo e con meno effetti collaterali, almeno in teoria, secondo quanto dichiarano i produttori. Ha gli stessi impieghi del Citalopram.

Gli SSRI non sono una classe del tutto omogenea, in quanto i vari composti differiscono fra di loro per struttura chimica, metabolismo e cinetica.

Dal punto di vista della struttura chimica, alcuni di essi posseggono un atomo asimmetrico di carbonio e quindi enantiomeri con proprietà farmacologiche e farmacocinetiche differenti.

Dal punto di vista farmacocinetico alcuni SSRI (fluoxetina, sertralina e citalopram), attraverso un processo di demetilazione, originano metaboliti che conservano le caratteristiche di selettività delle molecole madri.

Le interazioni fra SSRI e altri farmaci sono prevalentemente correlate all'inibizione del sistema enzimatico del citocromo P450 da parte di tali antidepressivi, in maniera differenziata a seconda delle varie molecole. Maggiore attività di inibizione del P450 è esercitata da fluoxetina e paroxetina, minore

inibizione è correlata a sertralina e citalopram. Vi è pertanto la tendenza a incrementare l'attività di anticoagulanti, b-bloccanti (*vedi*), neurolettici e altri antidepressivi, mediata da un incremento dei livelli plasmatici dei farmaci associati. Una certa cautela va inoltre impiegata nell'associazione con triptofano e con sali di litio per un maggior rischio di comparsa di una sindrome serotoninergica. Con il litio è dunque indispensabile un attento monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco [14].

#### **2.4. Inibitori non selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI)**

Gli SNRI sono inibitori non selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, in quanto si è visto che se si riesce a rendere disponibile anche la NA, l'efficacia terapeutica è migliore. Attualmente il più utilizzato è la Venlafaxina. Tipicamente hanno effetti collaterali simili a quelli degli SSRI, anche se quando interrotti possono presentare una sindrome da sospensione (*withdrawal syndrome*) che può rendere necessaria la lenta diminuzione del dosaggio ("wash-out" del farmaco). 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. [12].

## **2.5. NASSA (antidepressivi specifici noradrenergici e serotoninergici)**

Gli antidepressivi specifici noradrenergici e serotoninergici costituiscono una nuova classe di antidepressivi che danno luogo ad un aumento della neurotrasmissione noradrenergica (noradrenalina) e serotoninergica (serotonina) perché bloccano i recettori adrenergici presinaptici alfa-2 mentre allo stesso tempo bloccano alcuni recettori alla serotonina come 5HT-2 e 5HT-3. Possono presentarsi effetti collaterali come sonnolenza, aumento dell'appetito e di peso. Il più utilizzato è la mirtazapina. [12].

## **2.6. NARI (inibitori della ricaptazione della noradrenalina)**

Gli inibitori della ricaptazione della noradrenalina agiscono aumentando la trasmissione noradrenergica. Alcuni studi indicano che i NARI abbiano effetti positivi sulla capacità di concentrazione mentale e in particolare sulla motivazione. Il più utilizzato è reboxetina. Gli effetti collaterali maggiormente

riscontrati sono secchezza della bocca, costipazione e rashes allergici [12].

## CAPITOLO 3

### IL SISTEMA ASM/CERAMIDE COME NUOVO TARGET PER LA CURA DELLA DEPRESSIONE

#### **3.1. Il sistema ASM/ceramide**

I lipidi costituiscono circa il 50% del peso secco del cervello, il che lo rende l'organo con il contenuto lipidico più alto dopo il tessuto adiposo [18]. In passato, i lipidi erano noti principalmente come costituenti delle membrane cellulari e quindi per la loro importante funzione di mantenere la forma delle cellule. Secondo le attuali conoscenze invece, i lipidi sono coinvolti in molte diverse vie di segnalazione, tra cui la sopravvivenza cellulare, la proliferazione, la differenziazione, ma anche la senescenza e l'apoptosi. Oggi è noto che alterazioni dei componenti lipidici delle membrane neuronali possono influenzare i processi di segnalazione intercellulare e intracellulare e modificare le proprietà fisiche della membrana quali fluidità, spessore del doppio strato, e domini laterali [19]. Diversi disturbi psichiatrici sono stati correlati ad un metabolismo disturbato dei lipidi nel tessuto neuronale, in particolare acidi grassi e fosfo- e sfingolipidi. [20] [21]. Un

importante gruppo di lipidi coinvolti in questi percorsi sono gli sfingolipidi. Sfingomieline e glicosfingolipidi costituiscono la stragrande maggioranza degli sfingolipidi contenuti nella cellula. Il lavoro degli ultimi 25 anni si è concentrato sull'idea che sfingolipidi semplici come ceramide, sfingosina, o sfingosina-1-fosfato (S1P) posseggono proprietà bioattive e svolgono un ruolo chiave nella regolazione di molti importanti processi biologici, tra cui crescita e morte cellulare, senescenza, adesione, migrazione, infiammazione, angiogenesi.

Nel 1972 Singer e Nicolson proposero il cosiddetto "modello a mosaico fluido", che descriveva l'organizzazione delle membrane biologiche. Essi hanno postulato una distribuzione casuale di lipidi e proteine e la libera circolazione delle proteine all'interno della membrana [22]. Tuttavia, la concezione dello stato fluido disordinato delle membrane è cambiata a favore di un modello stato fluido ordinato: è stato visto che le interazioni idrofiliche e idrofobiche di lipidi con altri lipidi causano agglomerazione di lipidi (*clusters*), portando alla formazione di strutture ordinate all'interno della membrana [23]. Questi microdomini ordinati sono stati chiamati "zattere" lipidiche, poichè sembrano galleggiare nel

"mare" degli altri lipidi. Rispetto alla maggior parte delle interazioni proteina- proteina, le interazioni delle molecole lipidiche con altri lipidi sono deboli e di breve durata. Tuttavia, la combinazione di zattere lipidiche e di interazioni lipide- proteina permette lo smistamento laterale delle varie proteine e quindi la formazione di piattaforme di segnalazione.

Queste piattaforme selettivamente intrappolano o escludono specifiche proteine per ragioni biofisiche ed energetiche, e quindi servono come unità di smistamento per recettori e molecole di segnale [24]. L'intrappolamento o l'esclusione di proteine dalle zattere lipidiche può facilitare e/o amplificare i processi di segnalazione. Piattaforme ricche di ceramide nella membrana sono un esempio di domini lipidici e sono coinvolte in molte funzioni cellulari come apoptosi, autofagia, infiammazione, e senescenza [25]. La ceramide è la molecola centrale della via degli sfingolipidi [28]. Essa può essere generata sia *ex novo* a partire da palmitoil-CoA e serina o dalla re-acilazione del suo prodotto di degradazione sfingosina. In particolare, la ceramide può essere formata per idrolisi di sfingomieline o glicosfingolipidi ad opera dell'acido sfingomielinasi (ASM), un enzima chiave nella via degli sfingolipidi. ASM acido è una proteina endo-lisosomiale di

629 aminoacidi e con un peso molecolare di 75/72 kDa o, dopo limitata proteolisi durante la maturazione, di 57 kDa [26]. L'enzima catalizza l'idrolisi di sfingomieline a fosforicolina e al secondo messaggero ceramide con una condizione ideale di pH uguale a 5.0.

Due forme di ASM sono descritte a seconda della loro localizzazione cellulare: una forma ASM lisosomiale (L-SM) e una forma ASM secretoria (S-SM). Entrambe le forme possono essere distinte dal loro stato di glicosilazione in quanto S-SM, grazie al trasporto mediato dall'apparato di Golgi alla membrana plasmatica, è N-glicosilata in maniera più complessa rispetto a L-SMasi. In entrambe le forme di ASM sono stati individuati sei siti di glicosilazione e risulta che la de-glicosilazione porta all'inattivazione della proteina.

L'attivazione di ASM può avvenire tramite vari meccanismi. Il primo è la fosforilazione: è stato dimostrato che la protein chinasi delta (PKC $\delta$ ) fosforila ASM a Ser508, con conseguente attivazione immediata e traslocazione alla membrana plasmatica [27]. Per contro, inositolo fosfati inibiscono l'attività di ASM. Il secondo meccanismo descrive il taglio proteolitico di ASM da parte della caspasi-7, con conseguente aumento di attività [28]. Inoltre, almeno in vitro,

l'attività enzimatica può essere migliorata dalla modifica di un C-terminale della cisteina libera (Cys629).

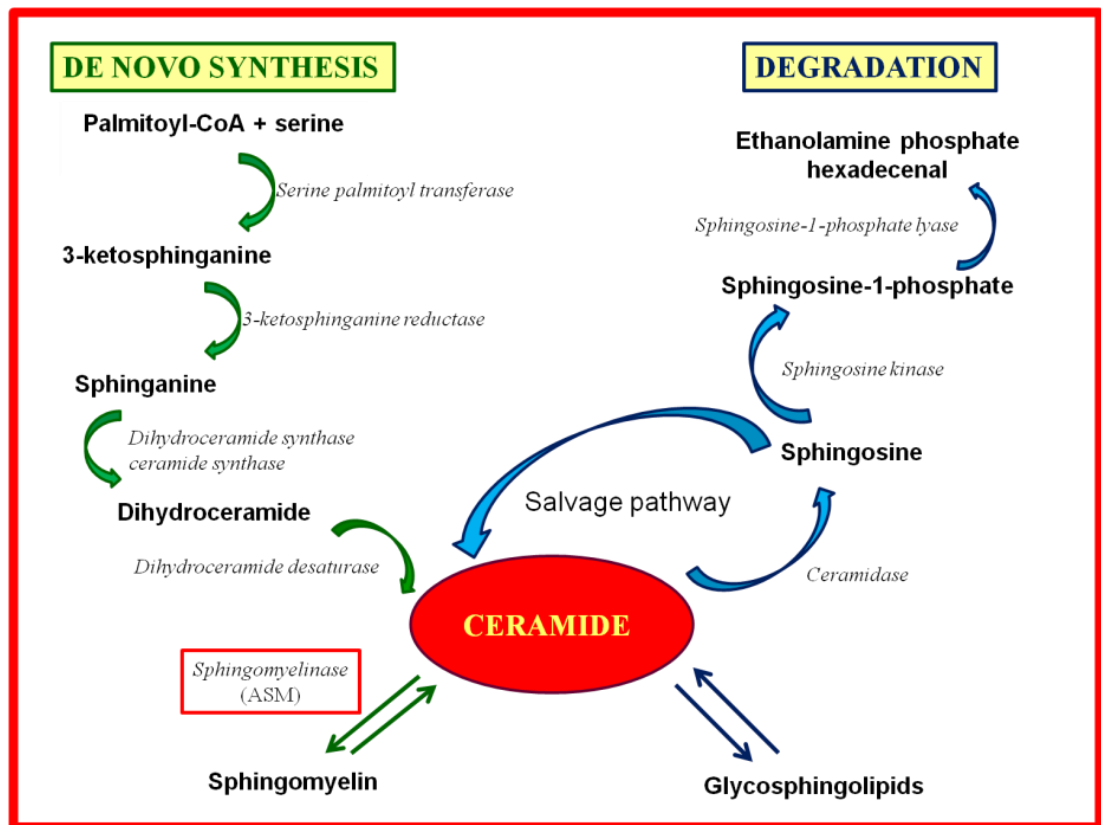
Il sistema ASM/ceramide ha una funzione importante nell'infezione e nell'infiammazione di organi periferici. Infezione da batteri o virus portano ad attivazione di ASM e un concomitante rilascio di ceramide. La ceramide ha dimostrato di funzionare in varie forme di stress cellulare. L'attivazione di ASM e il concomitante aumento della concentrazione di ceramide cellulare è innescata da diversi recettori, compresi quelli per CD95L, TNF- $\alpha$ , IL-1, il fattore di attivazione delle piastrine (PAF), e da stress cellulare indotto da ischemia, irradiazioni, stress ossidativo, o agenti chemioterapici [29]. Lo stress psicologico induce stress ossidativo negli esseri umani, così come negli animali da esperimento, nel sistema nervoso centrale e periferico. Le specie reattive dell'ossigeno aumentano ASM e innescano il rilascio di ceramide tramite un meccanismo già citato. Lo stress ossidativo porta all'esocitosi di lisosomi e traslocazione di ASM alla superficie esterna della cellula. In particolare avviene la modificazione ossidativa del C-terminale della cisteina libera (Cys 629) con conseguente attivazione di ASM. Pertanto, alcuni antiossidanti come ditiotreitolo possono contrastare ciò

tramite il ripristino del gruppo tiolo. E' stato dimostrato che scavengers di specie reattive dell'ossigeno impediscono l'attivazione ASM in vivo. La ceramide, a sua volta, costituisce domini di membrana con la subunità di NADPH ossidasi e promuove in tal modo la formazione di ROS con un conseguente circolo vizioso di attivazione di ASM e rilascio di ROS [30]. Numerosi studi hanno dimostrato che il sistema ASM/ ceramide è anche necessario per l'elaborazione e l'assorbimento intracellulare di agenti patogeni [31].

Per quanto riguarda il coinvolgimento di ASM nell'infiammazione, ASM media la formazione e il rilascio di microparticelle dalle cellule gliali, che sembra essere un importante meccanismo per il rilascio di IL-1 $\beta$  nell'infiammazione [32]. Sebbene questi studi indicano che stimoli infiammatori inducono il rilascio di ceramide, le concentrazioni di ceramide sono costitutivamente aumentate in diverse patologie che sono caratterizzate da infiammazione. Infatti, un incremento di ceramide è stato osservato nei polmoni dei topi affetti da fibrosi cistica, anche prima di qualsiasi infezione [33]. Vari studi hanno dimostrato che il sistema ASM/ ceramide svolge un ruolo cruciale in



molte diverse patologie, per esempio nella depressione maggiore, nel cancro, nella fibrosi cistica e nelle malattie infettive.



**Figura 8.** Biosintesi e degradazione della ceramide.

### 3.2. Il sistema ASM/ceramide nella MDD

Il ruolo di ASM è stato ampiamente studiato nella MDD. Campioni di sangue provenienti da pazienti depressi hanno mostrato un' aumentata attività di ASM in confronto a campioni di sangue di soggetti sani [34]. L'incremento dei livelli plasmatici di ceramide è stato associato con sintomi

depressivi in uno studio basato sulla famiglia in pazienti anziani con deterioramento cognitivo e nei pazienti con la malattia di Parkinson [35]. In MDD, una disregolazione immunitario infiammatoria con aumento dei livelli di IL-1b, IL-6, TNF-a, e aumento dei livelli di stress ossidativo è stata identificata in molti pazienti [36]. Questi studi suggeriscono quindi che la ceramide potrebbe essere l'anello mancante tra la disregolazione immunitario infiammatoria/stress ossidativo e i disturbi derivanti da MDD. Uno squilibrio dell'asse ipotalamo ipofisario (HPA) in MDD può essere spiegato indirettamente da un'abbondanza di ceramide che porta a una riduzione della neurogenesi a livello dell'ippocampo. Come risultato, il controllo negativo dell'ippocampo sull'asse HPA è ridotto [37]. Inoltre l'aumento di ceramide può anche spiegare la sindrome metabolica e le conseguenze somatiche della MDD. La ceramide infatti è intimamente legata a quelle patologie che emergono come conseguenza di MDD come per esempio durata di vita ridotta, patologia endoteliale e cardiovascolare, diabete, ipertensione, ictus, morbo di Alzheimer, obesità. Il collegamento bidirezionale tra MDD e infiammazione, così come MDD e sindrome metabolica, può eventualmente essere spiegato in tutti e due

i casi dall'aumentata quantità di ceramide [38]. Lo stress ossidativo e rilascio di citochine infiammatorie attivano il sistema ASM/ceramide ma essi sono indotti, a loro volta, dall'aumentata attività di questo sistema portando quindi ad un circolo vizioso di attivazione. Pertanto l'aumento dei livelli di stress ossidativo e della risposta immunitario infiammatoria osservato nella MDD può essere sia il risultato che il motivo della maggiore attività del sistema ASM/ceramide.

Per concludere si può dire che, ridurre i livelli di ceramide dovrebbe essere un modo efficace per migliorare sia l'umore che la salute nei pazienti depressi. Il sistema ASM/ceramide potrebbe quindi diventare un potenziale obiettivo terapeutico per il trattamento della MDD. Gli studi oggi in corso si stanno infatti concentrando sullo studio di molecole capaci di inibire/inattivare il sistema ASM/ceramide nei pazienti depressi.

### **3.3. Inibitori diretti di ASM**

Da un punto di vista teorico, ci sono ampie applicazioni cliniche per gli inibitori di ASM. Gli agenti che riducono l'attività ASM e quindi anche i livelli di ceramide tendono ad attenuare l'apoptosi indotta dallo stress e dalla mancanza di

fattori di crescita che normalmente promuovono la proliferazione cellulare. Gli inibitori di ASM hanno potenzialmente attività antiapoptotica ed effetti neuroprotettivi e possono quindi essere utilizzati nel trattamento di disturbi del cervello come ischemia, ictus, morte delle cellule neuronali indotta da etanolo, morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, lesioni del midollo spinale, disturbi convulsivi e per la protezione contro la neurodegenerazione che si verifica nella sclerosi multipla [39]. Lo sviluppo razionale di composti che bloccano ASM mediante interazione diretta con l'enzima è difficile, dal momento che la struttura cristallina dell'enzima non è disponibile. Pertanto, solo alcuni esempi di inibitori che interagiscono direttamente con ASM sono attualmente noti. Queste sostanze comprendono gli inibitori fisiologici di ASM, come fosfatidil-mio-inositolo 3,4,5-trifosfato, L- $\alpha$ -fosfatidil-D-mioinositolo-3,5-bifosfato, composti isolati da piante, come  $\alpha$ -mangostina e inibitori diretti non naturali di ASM, come SMA-7, AD2765 [40]. Recentemente, sono stati identificati potenti inibitori diretti di ASM farmaco-simili [41]. Gli inibitori diretti, in contrasto agli inibitori funzionali spiegati in seguito, non hanno bisogno di alte concentrazioni di farmaco a livello lisosomiale come preconditione per l'inibizione di ASM. Non

è stato ancora chiarito se questo aspetto possa essere un vantaggio o uno svantaggio rispetto agli inibitori funzionali di ASM.

### **3.4. Inibitori funzionali di ASM**

Dal 1970 è stato dimostrato che deboli basi organiche, come desipramina hanno il potenziale per inibire l'attività di ASM. È stato dimostrato che ASM aderisce al foglietto interno della membrana lisosomiale, e in tal modo è protetto contro l'inattivazione proteolitica. Il foglietto interno della membrana lisosomiale, infatti, è arricchito con lipidi anionici, come bis (monoacilglicerolo) fosfato [42], originando una carica negativa. Dato che ASM è caricato positivamente, esso si associa elettrostaticamente alla membrana lisosomiale interna. Composti debolmente basici e lipofili si accumulano nel compartimento intracellulare acido dei lisosomi: nella loro forma neutra essi si diffondono passivamente attraverso le membrane cellulari e lisosomiali; nell'ambiente acido del lisosoma, essi diventano protonati e, in questa forma, perdono la loro capacità di passare le membrane. Questo meccanismo di intrappolamento all'interno dei lisosomi causa un un aumento della concentrazione intralisosomiale del

farmaco. La parte lipofila dei farmaci resta ancorata alla membrana lisosomiale interna, mentre la parte protonata dei farmaci si trova nel lume. Questo cambia le proprietà elettrostatiche della membrana lisosomiale interna. ASM non aderisce più elettrostaticamente ed è proteoliticamente degradato nel lume lisosomiale [43]. Basi deboli, quindi, non inibiscono direttamente ASM, ma determinare una inibizione funzionale ASM. Farmaci con questo meccanismo d'azione sono chiamati FIASMAs (inibitori funzionali di ASM) [39]. I FIASMAs non inibiscono completamente ASM, anche ad alte concentrazioni. Questa può essere una ragione per la loro buona tollerabilità clinica. Infatti, anche un trattamento prolungato con FIASMAs non provoca lo sviluppo della malattia di Niemann-Pick. Il meccanismo di azione dei FIASMAs non dipende da una struttura chimica specifica del farmaco. I FIASMAs sono strutturalmente molto diversi il che significa che l'inibizione funzionale di ASM non richiede specifiche condizioni strutturali. FIASMAs includono per esempio composti mono-, bi-, tri- e tetra-ciclici. Il medico ha, quindi, la possibilità di scegliere tra una grande varietà di composti, che è importante quando si mira a evitare interazioni farmacologiche ed effetti collaterali indesiderati.

Sono richieste invece specifiche proprietà fisico-chimiche per avere alta concentrazione intra-lisosomiale e distribuzione del farmaco nel foglietto interno della membrana lisosomiale (Figura 2). Tutti i FIASMAs finora individuati posseggono almeno un atomo di azoto di base, hanno da un moderato ad un alto valore di logP e la maggior parte di loro hanno un peso molecolare inferiore a 500. Tuttavia non basta che il farmaco sia una base debole lipofila: farmaci come Bupivacain, domperidone, droperidolo e fluspirilene, pur essendo basi deboli lipofile, non inibiscono ASM [44]. Ci sono altre condizioni fisico-chimiche specifiche, come una elevata somma di cariche parziali sull' atomo di azoto.

Un farmaco per essere efficace non solo deve essere attivo verso un bersaglio, ma deve avere delle proprietà farmacocinetiche adeguate. La maggior parte dei FIASMAs disponibili hanno una buona farmacocinetica. Tutti questi farmaci sono attivi per via orale e molti di essi attraversano la barriera emato-encefalica [39]. Molti FIASMAs possono quindi essere utilizzati per il trattamento o la prevenzione delle malattie del sistema nervoso centrale sistema. Esistono invece differenze nell'assorbimento a livello lisosomiale. In sistemi di colture cellulari, FIASMAs hanno tempi di

assorbimento in cellule e lisosomi che variano da pochi minuti a molte ore, a seconda dei valori di pKa e logP [45]. Nei pazienti, il tempo per raggiungere il valore di plateau nel tessuto è anche molto più a lungo e il raggiungimento avviene solo dopo l'applicazione prolungata. Questa tempistica così lunga nell'uomo, rispetto ai modelli di coltura cellulare in vitro, può essere dovuta al basso rapporto tra la quantità di farmaco somministrato e il volume totale del compartimento in cui deve essere accumulato [46]. A differenza dell'assorbimento, così variabile tra i vari FIASMAs, il volume apparente di distribuzione risulta alto [47].

Per quanto riguarda le concentrazioni terapeutiche, è stato visto che concentrazioni crescenti di FIASMA diminuiscono ASM in modo dose-dipendente. Tuttavia i FIASMAs non inducono mai completa degradazione di ASM ma ne lasciano una residua attività basale. Per questo i pazienti in trattamento con FIASMA non sviluppano i sintomi della sindrome di Niemann-Pick. L'inibizione di ASM è di tipo reversibile, dopo la sospensione del farmaco infatti l'attività di ASM si ripristina in modelli di coltura cellulare entro 3 giorni. Per contro non è stato osservato nessun effetto rebound, non vi è alcun aumento dell'attività ASM dopo l'interruzione dei



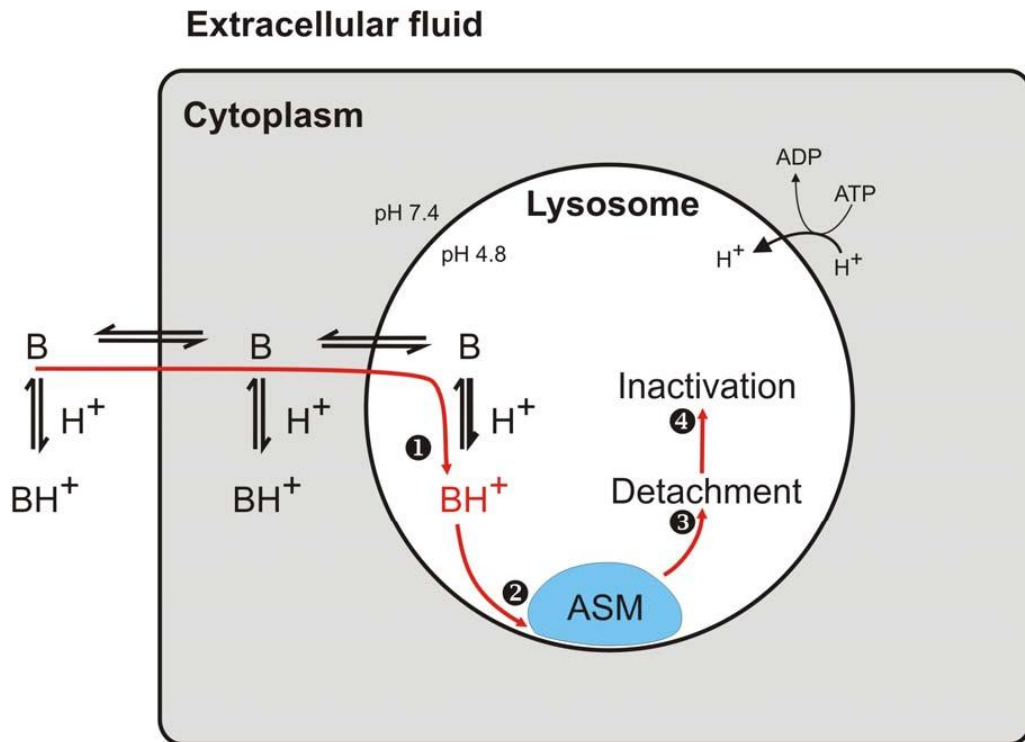
FIASMAAs [34].

I FIASMAAs sono delle molecole che inibiscono in modo specifico ASM e non diverse sfingomielinasi. Questo può essere spiegato rifacendosi al loro meccanismo d'azione. Essi agiscono provocando il distacco di ASM dalla membrana intra-lisosomiale che viene quindi proteoliticamente degradato dall'ambiente acido. Ecco perché gli studi hanno confermato che i FIASMAAs non inibiscono sfingomielinasi secrete, neutre o alcaline. Questo spiega anche, perché la desipramina, antidepressivo appartenente ai FIASMAAs, inibisce ASM solo in cellule intatte, ma non nei lisati cellulari [48].

*Esempi di FIASMAAs.* Molti antidepressivi sia triciclici che di altro tipo, come la fluoxetina, agiscono come FIASMAAs [44].

L'amitriptilina e fluoxetina con modalità dose dipendente riducono l'attività di ASM in colture cellulari H4 in un intervallo di concentrazione, che viene normalmente raggiunto durante la terapia antidepressiva. Essi attenuano l'attività di ASM con concomitante riduzione della concentrazione ceramide nell'ippocampo dei topi. Anche se è noto che gli antidepressivi triciclici funzionano come inibitori funzionali di ASM, questo meccanismo è stato identificato cruciale per il

loro effetto antidepressivo solo di recente [49]. Se una maggiore abbondanza di ceramide a livello periferico è responsabile dei disturbi somatici e metabolici associati alla depressione, una riduzione di ceramide dovrebbe avere un effetto favorevole su questi disturbi. Questa domanda ha avuto risposta soprattutto osservando a livello clinico gli effetti degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), come la fluoxetina, anch'essa un FIASMA, o mediante esperimenti sugli animali. Studi nei roditori dimostrano che una minore abbondanza di ceramide porta ad una diminuzione dell'insulino-resistenza [50]. In pazienti diabetici con depressione, fluoxetina non solo migliora la depressione, ma anche il metabolismo del glucosio. Il trattamento con SSRI riduce infiammazione negli esseri umani e il loro uso a lungo termine riduce il rischio di infarto miocardico. Non è ancora chiaro comunque se questi effetti siano correlati all'attività su ASM o a diversi meccanismi.



**Figura 9.** Meccanismo d'azione dei FIASMAs.

Recentemente, sono stati identificati molti nuovi FIASMAs ad esempio destrometorfano, fluoxetina, maprotilin, nortriptilina, sertralin e triflupromazin.

#### **4.CONCLUSIONI**

Alla luce di quanto esposto, possiamo dire che il sistema ASM/Ceramide è coinvolto nella depressione maggiore. Non è ancora stato chiarito però se lo squilibrio di questo sistema sia la causa o la conseguenza della MDD.

In ogni caso i FIASMAs rappresentano un nuovo e grande gruppo di composti con applicazioni cliniche ampie, con indicazioni soprattutto citoprotettive, antiapoptotiche e anti-infiammatorie.

Quindi lo sviluppo di inibitori diretti o indiretti della produzione di ceramide potrebbe generare antidepressivi che agiscono più rapidamente, che risultano sicuri, dato che non inibiscono mai completamente ASM e che migliorano le condizioni di pazienti depressi sia a livello centrale che sistemico.

## 5.BIBLIOGRAFIA

- 1 Akiskal H.S. Mood disorders: introduction and overview. In: Sadock, B.J. and Sadock, V.A., Editors, 2000. Comprehensive Textbook of Psychiatry, Lippincott, Williams & Wilkins, New York 1284–1298.pp
- 2 . Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008;358:55-68
- 3 . Bromet E1, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N, Karam AN, Kaur J, Kostyuchenko S, Lépine JP, Levinson D, Matschinger H, Mora ME, Browne MO, Posada-Villa J, Viana MC, Williams DR, Kessler RC. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90.
- 4 . Ezio Sanavio, Cesare Cornoldi. *Psicologia clinica* 2010; pp. 94-97
- 5 . Rice F., Harold G. e Thapar A.. The genetic aetiology of childhood depression. *J. Child Psychology and Psychiatry* 2002;43:65-79.
- 6 . Bonde JP. Psychosocial factors at work and risk of depression: A systematic review of the epidemiological

- evidence. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2008;65:438-4
- 7 . Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscienze: esplorando il cervello. *Elsevier*;Amsterdam 2002;p709
  - 8 . Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J. Clin.Psychiatry* 1998;59(Suppl 14): 11-14
  - 9 . Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, and Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 1999;160: 1-12.
  - 10 . Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, Licht T, Weidenfeld J, Ben-Hur T, Yirmiya R. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry* 2008;13:717-728
  - 11 . McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999;22:105-22.
  - 12 . Goodman L. S. & Gilman A.. Le basi farmacologiche della terapia, X edizione. McGRAW-HILL 2003; Milano.

- 13** . Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1997;340(2-3):249-58
- 14** . De Jonghe F, Swinkels J. Selective serotonin reuptake inhibitors: relevance of differences in their pharmacological and clinical profiles. *CNS Drugs* 1997;7:452-67
- 15** . Watkins PA, Hamilton JA, Leaf A, Spector AA, Moore SA, Anderson RE, et al. Brain uptake and utilization of fatty acids: applications to peroxisomal biogenesis diseases. *Journal of Molecular Neuroscience* 2001;16:87e92. discussion 151e157.
- 16** . Horrocks LA, Farooqui AA. Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* 2004;70:361-72.
- 17** . Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chemistry and Physics of Lipids* 2000;106:1-29.

- 18** . Horrobin DF. Phospholipid metabolism and depression: the possible roles of phospholipase A2 and coenzyme A-independent transacylase. *Human Psychopharmacology* 2001;16:45-52.
- 19** . Singer, S. J., and Nicolson, G. L.. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 1972;175, 720–731
- 20** . Simons, K., and Ikonen, E.. Functional rafts in cell membranes. *Nature* 1997;387:569–572.
- 21** . Grassmé, H., Jekle, A., Riehle, A., Schwarz, H., Berger, J., Sandhoff, K., et al.. CD95 signaling via ceramide-rich membrane rafts. *J. Biol. Chem.* 2001a;276:20589–20596.
- 22** . Gulbins, E., and Li, P. L.. Physiological and pathophysiological aspects of ceramide. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006;290:R11–R26.
- 23** . Hurwitz, R., Ferlinz, K., Vielhaber, G., Moczall, H., and Sandhoff, K.. Processing of human acid sphingomyelinase in normal and I-cell fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 1994a;269:5440–5445.
- 24** . Beckmann N, Sharma D, Gulbins E, Becker KA, Edelmann B. Inhibition of acid sphingomyelinase by tricyclic antidepressants and analogons. *Front Physiol.* 2014;5:331



- 25** . Edelman, B., Bertsch, U., Tchikov, V., Winoto-Morbach, S., Perrotta, C., Jakob, M., et al.. Caspase-8 and caspase-7 sequentially mediate proteolytic activation of acid sphingomyelinase in TNF-R1 receptosomes. *EMBO J.* 2011;30:379–394.
- 26** . Lahiri, S. and Futerman, A.H.. The metabolism and function of sphingolipids and glycosphingolipids. *Cell. Mol. Life Sci.* 2007;64:2270-2284.
- 27** . Wilson CB, McLaughlin LD, Nair A, Ebenezer PJ, Dange R, Francis J. Inflammation and oxidative stress are elevated in the brain, blood, and adrenal glands during the progression of post-traumatic stress disorder in a predator exposure animal model. *PLoS One.* 2013;8(10):e76146
- 28** . Kornhuber J, Müller CP, Becker KA, Reichel M, Gulbins E. The ceramide system as a novel antidepressant target. *Trends Pharmacol Sci* 2014;35(6):293-304
- 29** . Bianco F<sup>1</sup>, Perrotta C, Novellino L, Francolini M, Riganti L, Menna E, Saglietti L, Schuchman EH, Furlan R, Clementi E, Matteoli M, Verderio C. et al. Acid sphingomyelinase activity triggers microparticle release from glial cells. *EMBO J.* 2009;28:1043-1054

- 30** . Teichgräber V, Ulrich M, Endlich N, Riethmüller J, Wilker B, De Oliveira-Munding CC, van Heeckeren AM, Barr ML, von Kürthy G, Schmid KW, Weller M, Tümmler B, Lang F, Grassme H, Döring G, Gulbins E. Ceramide accumulation mediates inflammation, cell death and infection susceptibility in cystic fibrosis. *Nat Med.* 2008;14(4):382-91
- 31** . Kornhuber J, Medlin A, Bleich S, Jendrossek V, Henkel AW, Wiltfang J, Gulbins E. High activity of acid sphingomyelinase in major depression. *J. Neural Transm.* 2005;112:1583-90
- 32** . Gracia-Garcia P, Rao V, Haughey NJ, Ratnam Banduru VV, Smith G, Rosenberg PB, Lobo A, Lyketsos CG, Mielke MM.. Elevated plasma ceramides in depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2011;23: 215-218
- 33** . Liu Y<sup>1</sup>, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord.* 2012;139(3):230-9.

- 34** . Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*. 2011;476(7361):458-61
- 35** . Mühle C, Reichel M, Gulbins E, Kornhuber J. Sphingolipids in psychiatric disorders and pain syndromes. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;216:431-56
- 36** . Kornhuber J, Tripal P, Reichel M, Mühle C, Rhein C, Muehlbacher M, Groemer TW, Gulbins E. Functional Inhibitors of Acid Sphingomyelinase (FIASMA): a novel pharmacological group of drugs with broad clinical applications. *Cell Physiol Biochem*. 2010;26(1):9-20
- 37** . Darroch PI, Dagan A, Granot T, He X, Gatt S, Schuchman EH: A lipid analogue that inhibits sphingomyelin hydrolysis and synthesis, increases ceramide, and leads to cell death. *J Lipid Res* 2005;46:2315-24.
- 38** . Saied EM, Arenz C. Small molecule inhibitors of ceramidases. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(1):197-212.
- 39** . Schulze H, Kolter T, Sandhoff K. Principles of lysosomal membrane degradation. Cellular topology and biochemistry of lysosomal lipid degradation. *Biochim. Biophys. Acta* 2009;1793:674-683

- 40** . Kölzer M, Werth N, Sandhoff K. Interactions of acid sphingomyelinase and lipid bilayers in the presence of the tricyclic antidepressant desipramine. *FEBS Lett.* 2004;559:96-98
- 41** . Kornhuber J, Muehlbacher M, Trapp S, Pechmann S, Friedl A, Reichel M, Mühle C, Terfloth L, Groemer TW, Spitzer GM, Liedl KR, Gulbins E, Tripal P. Identification of novel functional inhibitors of acid sphingomyelinase. *PLoS One.* 2011;6(8):e23852
- 42** . Trapp S, Rosania GR, Horobin RW, Kornhuber J. Quantitative modeling of selective lysosomal targeting for drug design. *Eur Biophys J* 2008;37:1317-28.
- 43** . Kornhuber J, Reichel M, Tripal P, Groemer TW, Henkel AW, Mühle C, Gulbins E: The role of ceramide in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:S199-S204.
- 44** . Lombardo F, Obach RS, Shalaeva MY, Gao F. Prediction of human volume of distribution values for neutral and basic drugs. 2. Extended data set and leaveclass-out statistics. *J Med Chem* 2004;47:1242-1250.

- 45** . Yoshida Y, Arimoto K, Sato M, Sakuragawa N, Arima M, Satoyoshi E. Reduction of acid sphingomyelinase activity in human fibroblasts induced by AY-9944 and other cationic amphiphilic drugs. *J Biochem* (Tokyo) 1985;98:1669-79.
- 46** . Gulbins E, Palmada M, Reichel M, Lüth A, Böhmer C, Amato D, Müller CP, Tischbirek CH, Groemer TW, Tabatabai G, Becker KA, Tripal P, Staedtler S, Ackermann TF, van Brederode J, Alzheimer C, Weller M, Lang UE, Kleuser B, Grassmé H, Kornhuber J. Acid sphingomyelinase–ceramide system mediates effects of antidepressant drugs. *Nat. Med.* 2013;19:934-8
- 47** . Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, Narra K, Hoehn KL, Knotts TA, Siesky A, Nelson DH, Karathanasis SK, Fontenot GK, Birnbaum MJ, Summers SA. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab.* 2007;5:167-179

## **RINGRAZIAMENTI**

Eccoci qua, alla fine di un altro importante capitolo della vita, che si spera possa essere ben augurante per il futuro che arriverà.

Vorrei ringraziare chi mi è stato vicino in questo lungo percorso, in primis i miei genitori che ancora una volta mi sono stati accanto sotto tutti gli aspetti, e che credo dovranno sopportarmi per ancora un bel po' di tempo. Vi voglio bene.

Naturalmente la mia famiglia in generale, i miei fratelli, mia cognata ed i miei fantastici nipoti, che hanno sempre creduto in me, e mi hanno dato più forza di quanto potessi mai immaginare di avere. Vi voglio bene.

Ringrazio poi tutti i miei amici che mi accompagnano da una vita e che per motivi diversi in questi anni non è stato possibile condividere con tutti la quotidianità, cercheremo di recuperare. Vi voglio bene.

Ma come dimenticare tutti gli amici che ho avuto modo di conoscere ed apprezzare come persone fantastiche in questi lunghi anni pisani, di sicuro vi porterò nel cuore ovunque andrò. Vi voglio bene.

Ringrazio il mio relatore il prof. Antonio Lucacchini per la sua indiscutibile disponibilità e per il supporto offertomi.

Ed alla fine ci sono io, felicissimo per questo traguardo e pronto ad affrontare quello che verrà, ma bando alle ciance ed agli affettuosismi vado a consumare il mio meritato relax.

Fabio.