

SCHIZOFRENIA

Per schizofrenia si intende una malattia caratterizzata da un'alterazione profonda a livello della funzionalità cerebrale.

Deriva dalle parole in lingua greca: schizein (σχίζειν, 'dividere') - phrēn (φρήν, 'mente') 'scissione della mente' → alterazione profonda a livello della funzionalità cerebrale

Nel 2002 in Giappone le è stata data una nuova terminologia, disturbo di integrazione; la precedente terminologia, disturbo dalla mente scissa aveva un impatto notevole sullo stigma della patologia, la capacità di accettare la patologia e non confinarla.

Nell'arco di un triennio dal cambio della denominazione i pazienti che sono stati diagnosticati con la malattia sono passati dal 37 al 70% → la terminologia stessa aveva impatto sulla capacità di riconoscere la malattia e i malati riconoscessero il loro bisogno di aiuto

Dr. Emile Kreplin was the first doctor to coin the term schizophrenia, back in the year 1887. Prior to this, he had used the term Dementia Praecox (→ demenza dovuta ad un'alterazione della sfera cognitiva) to describe anyone who suffered from the symptoms aligned to the condition we recognize now.

However, if we look back in time, we learn it has actually existed since at least the second millennium BC. The Egyptians had a sacred papyrus text called The Book of Hearts and it is in there that we find the first mentions of psychotic disorders such as schizophrenia → condizione già riconosciuta, a partire da Kremlin è stata definita e studiata in grande dettaglio e viene considerata una malattia de cervello

L'incidenza è circa dell'1% uguale tra uomini e donne; tra u generi ci sono differenze tra la tempistica di comparsa dei sintomi e la gravità della malattia che sembra essere maggiore nell'uomo rispetto alla donna ma non ci sono chiare distinzioni di genere.

Meno del 50% delle persone con schizofrenia ricevono cure appropriate; l'approccio terapeutico potrebbe non essere calibrato al meglio su quei soggetti e quindi questi non riescono a manifestare significativi miglioramenti.

Circa un terzo non riceve una diagnosi accurata; La patologia può essere confusa, ci sono forme molto differenti. Ci si sta muovendo verso una diagnosi basata sui sintomi e non sulla patologia in toto

La mortalità per i soggetti affetti da schizofrenia è 2-3 volte maggiore rispetto ai soggetti normali → aspettativa di vita diminuisce perché la malattia ha annesse complicazioni che possono essere esaltate ed aggravate da alcuni trattamenti farmacologici → aspettativa di vita è ridotta di 15/20 anni e si ha un aumento del rischio di suicidio di circa 13 volte.

È dato da alterazioni dei soggetti che possono portare al suicidio

Caratteristiche della schizofrenia

La malattia è caratterizzata da cluster di sintomi diversi

1. Sintomi positivi, più facilmente associati alla patologia, **allucinazioni e deliri**. Caratteristiche pregnanti della malattia stessa, sono questi i sintomi che *portano alla diagnosi della malattia* o fan sì che il soggetto possa essere identificato come schizofrenico.
Rappresenta solo un aspetto della malattia, quello gestito e trattato meglio dall'approccio farmacologico.
2. Sintomi negativi; insieme a quelli cognitivi sono quelli che hanno maggior effetto sul paziente → Assenza di emozioni, anedonia, isolamento sociale. Hanno grosso impatto su qualità della vita
3. Sintomi cognitivi; difficoltà di concentrazione e memoria, ridotte funzioni esecutive, declino della funzionalità cognitiva → hanno effetto su qualità della vita, individuo non vive una vita normale.
4. Sintomi affettivi → depressione, ideazione suicidaria

La patologia si manifesta **a cavallo dell'adolescenza**; possono anche esserci forme che insorgono più tardivamente

Tuttavia prima della diagnosi possono esserci avvertenze.

Quando il disturbo compare non si può guarire; si può prevenire però l'insorgenza della malattia e modificare la traiettoria ma non risolvere casi già manifestati

Segni prodromici

- Stranezze nei bambini
- Isolamento sociale
- Disfunzioni nei ruoli normali
- Scarsa igiene personale
- Affettività appiattita
- Stranezza nelle idee

Soggetti che da bambini mostrano questi segni hanno elevata probabilità di manifestare la patologia; se si fosse in grado di diagnosticare la patologia precocemente si potrebbe intervenire per modificare i decorsi e prevenire la comparsa di un disturbo manifesto

Fattori che contribuiscono alla comparsa della malattia

1. GENETICA E FAMILIARITÀ

Componente genetica spiega il 50% del rischio di sviluppare la schizofrenia—> in 2 gemelli omozigoti, se uno è affetto da schizofrenia c'è il 50% di probabilità che anche l'altro lo sia—> c'è fattore genetico ma non solo.

Tuttavia concordanza genetica (familiarità) incide sul rischio di patologia fino a scendere all'1%, incidenza malattia nella popolazione generale.

Sono stati individuati in uno studio **108 geni** significativamente associati al rischio di schizofrenia.

Aumentando negli anni le dimensioni del campione si è arrivati a identificare anche 200 geni.

Non è detto che un soggetto che presenta un'alterazione genica a uno di questi geni (polimorfismi, delezioni geniche..) svilupperà la malattia, ma è esposto a un rischio maggiore.

- Il 75% delle alterazioni si riferisce a geni codificanti per proteine, molto spesso sono all'interno di un singolo gene che ha notevole importanza sulla patologia
- All'interno di questi geni troviamo geni e sistemi che erano stati associati alla schizofrenia in analisi precedenti—> recettori della dopamina (target dei farmaci antipsicotici), geni coinvolti nella trasmissione glutammatergica e canali del calcio.
Lo studio ha validato questa associazione

2. FATTORI AMBIENTALI e NEUROSVILUPPO

Sulla componente genetica sedimentano eventi ambientali (gemelli NIMH); i fattori ambientali (eventi traumatici, stress, violenze domestiche) possono modificare l'impatto della componente genetica.

Nella schizofrenia ha un ruolo molto importante il **neurosviluppo**; la patologia schizofrenica è considerata una patologia del neurosviluppo; compare nel periodo adolescenziale ma si ha una fase di incubazione della malattia, in cui ci sono dei fattori genetici e ambientali che in determinato periodo della vita portano a una modifica delle traiettorie dello sviluppo e predispongono il soggetto all'insorgenza della malattia.

3. EVENTI IN GRAVIDANZA

Alcune condizioni in gravidanza possono aumentare il rischio di sviluppare la schizofrenia

- Malnutrizione
- Eventi stressanti—> guerra, morte del marito, preoccupazioni economiche e psicosociali
- Agenti infettivi—> l'incidenza passa da 1% al 6%

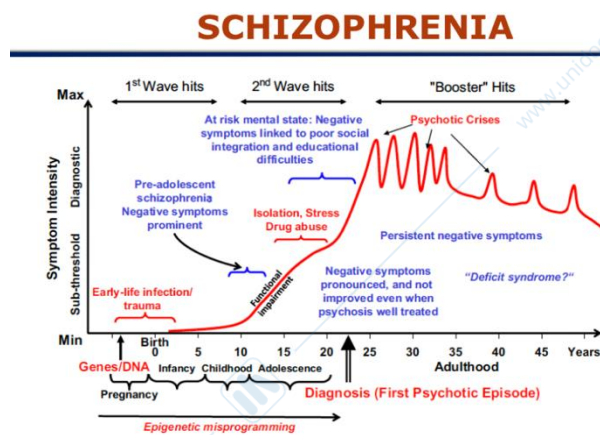
Questi fattori di rischio sono associati anche a insorgenza di autismo, depressione, ansia, disturbo da stress post-traumatico

4. CANNABIS

Anche la cannabis è un fattore di rischio; la diagnosi di schizofrenia e di sintomi psicotici aumenta significativamente nei soggetti che fanno uso importante di cannabis.

L'esposizione alla cannabis rappresenta un fattore di rischio ambientale associato all'insorgenza della schizofrenia ed è particolarmente vero se si considerano diverse forme di cannabis; uno studio londinese ha rilevato che l'utilizzo di skunk (forma di cannabis con elevato contenuto di THC) aumenta il rischio di psicosi li dove il consumo è importante; il rischio è 5 volte superiore rispetto a chi non consuma o consuma in modo contenuto → uso ripetuto e prolungato in determinati periodi della vita e elevato contenuto di THC può avere impatto devastante sugli esiti psicologici.

TRAIETTORIE DI SVILUPPO



Sull'asse delle ascisse troviamo l'età, sulle ordinate la gravità dei sintomi.

Si ha inizialmente una fase sotto soglia, in cui la malattia non è manifesta e una fase di diagnosi della malattia.

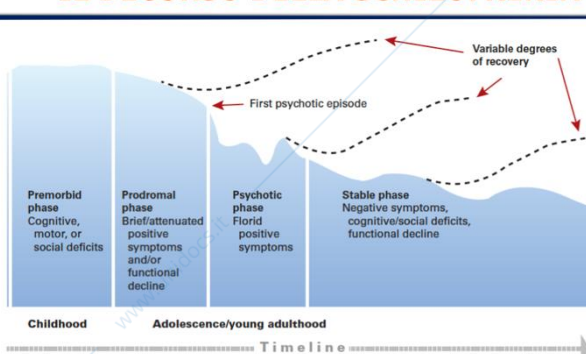
Sembrano esserci un insieme di fattori ambientali e genetici che concorrono a sviluppare un impairment funzionale che aumenta progressivamente nel corso della vita fino ad arrivare a una fase di manifestazione chiara.

C'è una prima ondata di eventi e una seconda ondata; la prima consiste in un insieme di fattori stabilisce un background di rischio; ci possono già essere alterazioni comportamentali in conseguenza ad essa.

Con la seconda ondata giunge il fattore scatenante; stress, isolamento sociale e abuso di sostanze fa sì che l'impairment funzionale sottosoglia passi alla chiara manifestazione patologica con la crisi psicotica e la cronicizzazione nel tempo, di diversa portata a seconda del paziente e la responsabilità del trattamento farmacologico.

Quando si passa dalla fase sotto soglia alla fase manifesta **la situazione è irreversibile**

IL DECORSO DELLA SCHIZOPHRENIA



TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il trattamento farmacologico della schizofrenia consiste nell'uso prolungato di farmaci antipsicotici, distinti in farmaci di prima e seconda generazione.

I farmaci di seconda generazione hanno gradualmente sostituito gli antipsicotici tradizionali, caratterizzati da una elevata incidenza di effetti indesiderati di tipo neurologico quali effetti extrapiramidali acuti e discinesia tardiva

Il trattamento farmacologico ha duplice finalità:

1. Remissione dell'episodio acuto; i farmaci vengono utilizzati per gestire e risolvere i sintomi che affliggono il paziente
2. Prevenzione di ricadute e della cronicizzazione; cercare di evitare la ricomparsa dei sintomi e il suo profilo psicologico si mantenga stabile e accettabile → aspetto più importante del trattamento

Terapie nel passato

1. Coma insulinemico
2. Terapia elettroconvulsiva
3. Confinamento nel manicomio → chiusi da Basaglia; condizione di isolamento e di pazienti legati con cime per evitare danni ad altri e a se stesso impoverisce i soggetti quindi non può guarire i soggetti → non si ha recupero funzionale dei soggetti
"Il manicomio non serve a curare la malattia mentale ma solo a distruggere il paziente"

Ci sono sintomi molto diversi tra loro, positivi, negativi, deficit della sfera cognitiva, spesso opposti tra loro. La malattia è cerebrale, per cui circuiti cerebrali funzionano in maniera anomala, alcuni malfunzionamenti sostengono i sintomi positivi, altri i sintomi negativi.

I NT coinvolti principalmente sono

1. Dopamina
2. Serotonina → dopamina e serotonina sono NT modulatori, più facili da modulare per raggiungere goal terapeutico
3. GABA
4. Glutammato

Il primo farmaco individuato è stata la **clorpromazina** (nome commerciale torazina). Henri Laborit nel 1952 identifica che questa molecola, disegnata con tutt'altro scopo, aveva proprietà utili nel trattamento della schizofrenia; la testò in contesti clinici e identificò le proprietà antipsicotiche e di contrastare i comportamenti aggressivi

ANTIPSICOTICI DI PRIMA GENERAZIONE

Sono tutti **antagonisti del recettore della dopamina D2**; tra questi ritroviamo Fluofenazina, perfenazina, haloperidolo, clorpromazina, loxapina, trifluoperazina

Si ipotizza che il blocco del recettore D2 sia in grado di *contrastare un' aumenta attività della via dopaminergica mesolimbica*.

Nel SNC sono presenti 4 principali vie dopaminergiche;

1. Via mesolimbica
2. Via nigrostriatale, coinvolta nel controllo del movimento
3. Via tuberoinfundibolare, coinvolta nel controllo del rilascio della prolattina
4. Via mesocorticale, maggiormente legata alla funzionalità cognitiva ed emotiva della corteccia prefrontale

La via mesolimbica è molto attiva nel paziente schizofrenico e questa *aumentata attività sarebbe responsabile dei deliri e delle allucinazioni*, discorso disorganizzato...

Eccessivo rilascio di dopamina sarebbe responsabile della sintomatologia positiva; questa hp è detta **ipotesi dopaminergica della schizofrenia**.

Gli antipsicotici di prima generazione andando a bloccare i recettori D2 **prevengono l'azione della dopamina** e di conseguenza controllano i sintomi psicotici.

IPOTESI DOPAMINERGICA

Questa ipotesi risale agli anni '70 ed è stata rivista nel corso degli anni ma mantiene sua validità; la rivisitazione fatta stabilisce che eccessiva attività dopaminergica sarebbe responsabile della saliensa aberrante, alterata percezione della realtà, in quanto il cervello riceve elevato numero di stimoli e non è più in grado di separare le informazioni rilevate da quelle irrilevanti—> “rumore di fondo”.

La capacità del farmaco di contrastare e modulare la salienza aberrante sarebbe alla base della capacità di controllare i sintomi psicotici—> riduco rumore di fondo per tornare a percepire gli aspetti importanti rispetto a quelli che non lo sono

La modulazione del recettore dopaminergica rimane essenziale nel trattamento della schizofrenia; non ci sono al momento farmaci che abbiamo un meccanismo d'azione diverso.

Ci sono evidenze di alterazioni del sistema dopaminergico negli schizofrenici—> studi di imaging.

In uno studio sono stati selezionati soggetti controllo e schizofrenici, si somministra molecola marcata reattiva mente che si lega ai recettori D2; attraverso studio di imaging si poteva notare quanta sostanza fosse legata ai recettori D2 e si nota che il legame era uguale.

Si somministra poi sia ai controlli che agli schizofrenici una bassa dose di anfetamina, sostanza che *augmenta il rilascio di dopamina*. La dopamina rilasciata va sui propri recettori e spiazza la molecola radioattiva e si misura quanta sostanza è stata spiazzata dal recettore;

Nei controlli si ha spiazzamento del 10%, mentre negli schizofrenici lo spiazzamento è maggiore, circa del 20%; ciò evidenzia che il sistema dopaminergico è sensibilizzato, è più responsivo, in quanto la stessa dose di anfetamina promuove rilascio maggiore—> sembra essere alla base delle allucinazioni dei pazienti che vengono aggravate dalla somministrazione dell'anfetamina.

Ci sono pazienti in cui lo spiazzamento è sovrapponibile a quello dei controlli, ma altri in cui lo spiazzamento è 4 volte maggiore; in questi pazienti il sistema è altamente responsivo, si pensa che questi siano i pazienti che hanno azione psicotica più accentuata su cui potrebbero agire più efficacemente i farmaci

EFFETTI COLLATERALI

I recettori D2 sono presenti in diverse aree cerebrali, contribuiscono al funzionamento di diversi circuiti. Il blocco del recettore D2, che negli antipsicotici di prima generazione è molto forte, causa diversi effetti collaterali in quanto interferisce con la funzionalità di altri sistemi

1. *Blocco nel nucleo striato*; determina sindromi extrapiramidali, disturbi nel movimento tremori, movimenti non controllati, effetti simili al Parkinson—> questo effetto collaterale va a peggiorare la situazione
2. A livello del circuito *tuberoinfundibolare*, via ipotalamo-ipofisaria, la dopamina a livello dell'ipofisi esercita un controllo sul rilascio della prolattina; la dopamina viene definita come *fattore inibente la prolattina*, in quanto attraverso il proprio recettore ne inibisce la sintesi. Bloccando recettore D2 avremo **iperprolattinemia** e quindi alterazioni nella sfera metabolica e sessuale, altrettanto invalidanti per il paziente
3. *Via mesocorticale*, che termina nella corteccia prefrontale; questa via sembra essere ipofunzionale; sembra esserci una minor quantità di dopamina rilasciata e questo contribuisce sia ai sintomi negativi che affettivi che cognitivi—> sintomi importanti per la funzionalità dell'individuo.

Il blocco del recettore D2 su questi sintomi non è efficace, anzi certe volte li peggiora—> coi farmaci di prima generazione non si ha mai il miglioramento di questi sintomi, anzi talvolta questi possono essere anche peggiorati.

I farmaci di prima generazione sono quindi molto complicati dal punto di vista della sicurezza e della tollerabilità—> sormontanti da farmaci di seconda generazione

FARMACI DI SECONDA GENERAZIONE

Dagli anni 70 fino ai giorni nostri (2020 registrazione lumateperone) sono stati sviluppati i farmaci di seconda generazione, a partire dai farmaci di prima generazione.

Sono state registrati farmaci che

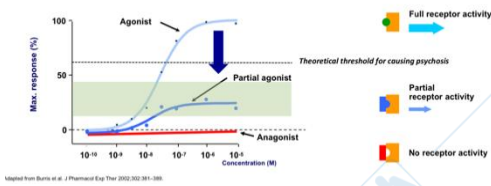
- Agiscono come modulatori del recettore dopaminergico D2 (non sono solo antagonisti, alcuni sono agonisti parziali)
- Sono farmaci che agiscono anche su altri recettori, in primis su recettore 5-HT_{2A}; per questo motivo sono definiti **modulatori multirecettoriale**; combinazione dei recettori con cui interagiscono garantisce successo del meccanismo d'azione

Ci sono grosse differenze tra farmaci di prima e seconda generazione ma anche tra farmaci appartenenti alla seconda generazione—> tutti diversi tra di loro.

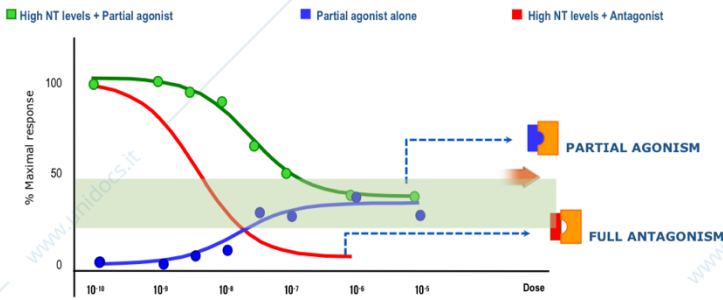
Abbiamo diverse differenze:

1. Rapida dissociazione da D2; i farmaci di prima generazione sono potenti antagonisti del recettore D2 e danno un blocco prolungato; ciò è utile ma determina molti effetti collaterali. Alcuni farmaci di seconda generazione sono caratterizzati da una rapida dissociazione; esiste un equilibrio tra farmaco e recettore; il farmaco ha una cinetica di attacco (K_{on}) che descrive legame con il recettore e una cinetica di distacco (K_{off}) che descrive il distacco.
Equilibrio tra K_{on} e K_{off}, tra attacco e distacco determina l'entità del blocco.
Mentre i farmaci di prima generazione (aloperidolo) avevano una cinetica di distacco molto lenta (erano legati in modo intenso a recettore D2), alcuni farmaci di seconda generazione hanno una cinetica di distacco rapida; farmaci come la olanzapina, quietapina si attaccano e staccano dal recettore velocemente.
Attacco e distacco risulta efficace nel contrastare l'iperattività dopaminergica e allo stesso tempo non compromette circuiti che funzionano in maniera corretta (es. circuito Nigrostriale) —> attività antipsicotica non si associa a effetti antipiramidali.
2. Blocco 5HT_{2A} serotonina; quasi tutti i farmaci di seconda generazione sono antagonisti della serotonina del recettore 5-HT_{2A}; il rapporto di affinità tra 5-HT_{2A} e D2 veniva considerato come indicatore di appartenenza dei farmaci a questa classe rispetto ai farmaci di prima generazione. Il blocco di questo recettore migliora il quadro per misura indiretta, in quanto il blocco 5HT_{2A} porta a modulazione del rilascio di dopamina e di conseguenza in alcuni circuiti si ha riduzione dell'entità del blocco D2; meno effetti extrapiramidali rispetto ai farmaci di prima generazione
3. Penetrazione cerebrale
4. Agonismo parziale; un agonista puro è un farmaco che si lega al recettore e determina un effetto massimale; aumentando la dose l'effetto aumenta fino a raggiungere l'effetto massimo.
I farmaci di prima generazione sono antagonisti, molecole si legano al recettore ma non hanno attività intrinseca, hanno solo la capacità di prevenire azione NT endogeno occupando il recettore. Un agonista parziale è in grado di legarsi al recettore, determina un effetto che è minore rispetto a quello determinato dall'agonista puro; questo effetto è tanto minore quanto minore è l'attività intrinseca del composto stesso.
All'aumentare della concentrazione si arriva a plateau come nel caso di un agonista perchè si occupano tutti recettori ma plateau è minore rispetto a agonista, dipende da attività intrinseca. L'altezza della curva dipende dall'attività intrinseca.

FUNCTIONAL MODULATION WITH PARTIAL AGONISTS



Neurotransmitter function by partial agonists vs. antagonists



Aumentando la dose dell'antagonista a si ha progressivo spiazzamento della dopamina; la risposta che era massimale decresce fino ad azzerarsi nel momento in cui spiazzo tutta la dopamina e il recettore è solo occupato dall'antagonista.

Somministrando un agonista parziale la discesa è diversa perché questo determina uno spiazzamento della dopamina competendo con essa ma possiede attività intrinseca, per cui la risposta non si annulla

mai—>se spiazzo il 50% devo ricordarmi che 50% occupato mantiene attività—> farmaco mantiene una certa attivazione.

Non si cerca di annullare la trasmissione dopaminergica ma contrastarne l'eccesso riportando i livelli in un range fisiologico senza andare a interferire in quei circuiti dopaminergici che funzionano correttamente

➔ Antagonista parziale riduce aumentata attività ma è in grado di potenziare l'attività se questa è ridotta.

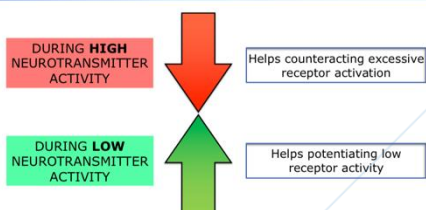
Contrasta eccessiva attivazione NT e la riporta a livelli fisiologici; se l'attività del NT è bassa (via mesocorticale) questa viene potenziata e portata in range fisiologici

Il primo agonista parziale scoperto è stato **Aripiprazolo**

Si misura in soggetti schizofrenici il legame con il recettore D2 e si somministra aripiprazolo;

- Con una dose bassa si ha occupazione e spiazzamento del legante del 74%
- Con la dose più alta abbiamo un'occupazione che va oltre il 90%; indipendentemente da questa elevatissima occupazione recettoriale *non si hanno effetti extrapiramidali*. Analizzando la stessa occupazione con un altro farmaco avremmo questi effetti—> mantenimento attività fisiologico grazie ad attività intrinseca dell'agonista parziale

PARTIAL AGONISM AND NEUROTRANSMISSION

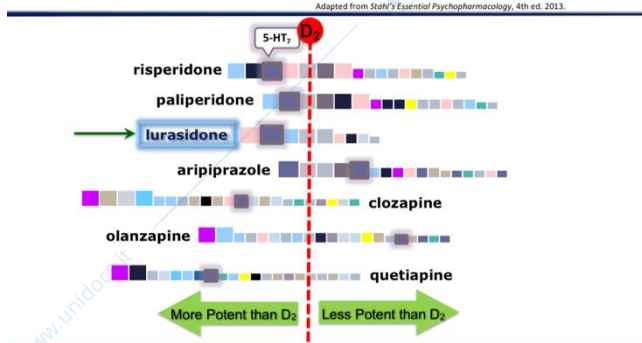


Il recettore dopaminergico D2 lo troviamo in tutti i farmaci di seconda generazione ma molti farmaci hanno profili recettoriali molto variegati, legano molti recettori.

Per questo motivo i farmaci sono simili tra loro ma anche molto diversi; non abbiamo due farmaci con un profilo sovrapponibile; non si è in grado di percepire reali differenze tra farmaci a livello clinico ma è possibile che **paziente possa rispondere efficacemente a un trattamento con uno di questi farmaci ma**

non un altro e viceversa—> SSRI condividono tutti lo stesso meccanismo d’azione, minime differenze tra loro, mentre in questo caso cambiamento tra farmaci di seconda generazione può essere radicale. Confrontando alopirdolo con altri farmaci notiamo che questo ha affinità elevata per il recettore D2 e affinità minore per altri recettori (H1). Nei farmaci di seconda generazione l’affinità per D2 è inferiore rispetto ad alopirdolo ed è inferiore anche per affinità di altri recettore.

5-HT₇ Relative Receptor Binding Affinity



Linea rossa—> affinità farmaci per il recettore D2

Farmaco deve agire sul recettore D2 ma vado a valutare la sua affinità sul recettore 5-HT7 rispetto a D2; se l’affinità è a dx il farmaco è più potente sul recettore 5-HT7, ha maggior affinità; ciò significa che a dosaggi terapeutici modulerà in maniera significativa questo recettore.

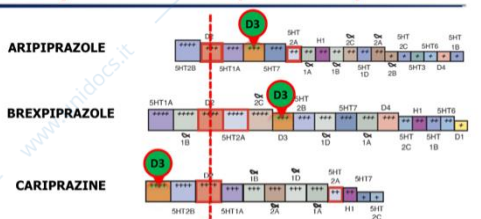
Se farmaco è a sx a dosaggi terapeutici non modulano questo recettore—> aripiprazolo, olanzapina

Andando a valutare l’affinità con 5-HT1a e 5-HT2c noto un profilo diverso sia rispetto a D2 e 5-HT7

Confronto tra agonisti parziali

questi farmaci sono agonisti parziali anche del recettore D3 con affinità diverse; la cariprazina ha affinità maggiore per D3 rispetto a D2—> alcuni autori indicano questi farmaci come farmaci di terza generazione

Comparative D3 receptor affinity of APDs



APDs: clinical benefits and receptor profile

D₁	Agonist for treatment of cognitive function
D₂	Blockade is crucial for the treatment of positive symptoms
D₄	Potential benefit of antagonists in collaboration with other NT receptors
5HT_{2a}	Antagonist may have antipsychotic properties Predominant role in modulating DA function with reduced EPS and improvement of negative symptoms
5HT_{1a}	Role of agonists in modulating dopaminergic tone May improve mood and cognition
5HT_{2c}	Agonist may be AP (reduce DA release) and reduce food intake - Antagonist may improve mood and cognition
5HT₇	Antagonists promote cognitive function
α₂	Role in cognition- agonist/antagonists?

Ciascuno di questi recettori può dare un contributo funzionale all’azione terapeutica del farmaco; i farmaci di seconda generazione sono efficaci nel controllo dei sintomi psicotici ma spesso hanno meccanismi recettoriali che possono migliorare anche altri domini—> hanno miglior effetto rispetto ai farmaci di prima generazione —> efficacia migliore e versatilità aumentata per migliorare sintomi negativi. Tutte

componenti recettoriali messe insieme potrebbero funzionare meglio perché modulano diversi circuiti → farmaci con profili diversi che modulano recettori diversi potrebbero andare ad agire in modo modulatorio su circuiti e determinare effetti funzionali diversi

RUOLO DEL RECETTORE 5-HT7 DELLA SEROTONINA

Le vie serotoninergiche partono dal nucleo del rafe (struttura inferiore del cervello) e con una serie di afferente giungono alla corteccia prefrontale.

La serotonina reagisce con i suoi recettori e in particolare attiva il recettore 5-HT7, localizzato su un recettore GABAergico il quale modula l'attività di un neurone piramidale glutammatergico.

Nel momento in cui la serotonina viene rilasciata modula questo circuito con azione finale l'inibizione del neurone piramidale determinano una riduzione del rilascio del glutammato, in quanto si attiva un neurone GABAergico inibitorio.

Gli antagonisti del recettore 5-HT7 il neurone GABAergico non è stimolato e non inibisce il neurone piramidale; di conseguenza si ha un aumento del rilascio di glutammato a causa della disinibizione del neurone.

- Andando a studiare cosa accade nel cervello dopo la somministrazione di antipsicotici non si ha solo un'attività recettoriale, ma questa si traduce in aumento di livelli di NT.

La somministrazione di lurasidone o alanzapina (farmaci di seconda generazione) aumenta il rilascio nella corteccia prefrontale di ACh, dopamina, a differenza di farmaci di prima generazione (alopiridolo) che non hanno questa attività.

Lurasidone aumenta anche rilascio di Glu

- Azione recettoriale si traduce nella capacità di attivare in modo differente diverse aree cerebrali

Aumento di rilascio di NA, dopamina nella corteccia prefrontale potenzia l'attività cognitiva e va a correggere quelle funzioni deteriorate nello schizofrenici come memoria, funzioni esecutive e attenzione.

Il *Morris water maze test* viene utilizzato per valutare la funzionalità cognitiva.

Si ha tanica di acqua resa opaca dal fatto che l'acqua contiene una soluzione biancastra che impedisce di vedere al di sotto della superficie.

In un punto della tanica si ha una forma sommersa. Si mette un topo nella tanica e si valuta il tempo che questo impiega per raggiungere la piattaforma; i roditori non amano nuotare, per questo cercano una via di fuga che in questo caso può essere solo raggiungere la piattaforma.

Ripetendo il test in giorni successivi l'animale impara a localizzare la piattaforma più velocemente.

In una situazione normale l'animale impiega circa 40s a trovare la piattaforma e via via il tempo diminuisce.

Se induciamo una situazione in cui la funzione cognitiva alterata (somministrazione MK-801, antagonista del recettore NMDA) del Glu → livelli Glu importanti per funzionalità cognitiva, l'animale impiega molto più tempo per raggiungere la piattaforma, soprattutto nei giorni successivi, impiega 5 giorni per avere performance discreta che animale ha il secondo giorno.

Somministrando farmaci si vede effetto su alterazione; confrontando farmaci di seconda generazione (lurasidone, ha attività di antagonismo su 5-HT7) e farmaci di prima generazione (alopiridolo) si evidenzia che animali trattati con i farmaci di seconda generazione hanno una performance sovrapponibile a quella degli animali controllo → il trattamento è in grado di normalizzare il deficit cognitivo indotto dal trattamento.

Nel caso di somministrazione di alopiridolo, a bassi dosaggi non si hanno miglioramenti della situazione, ma a dosaggio più alto la performance cognitiva peggiora.

Questo sottolinea che farmaci di prima generazione sono efficaci nel gestire i sintomi positivi ma hanno impatto decisamente negativo per la funzionalità cognitiva.

EFFETTI COLLATERALI

I farmaci di seconda generazione interagiscono con molti recettori e alcuni di questi possono essere negativi nell'azione del farmaco.

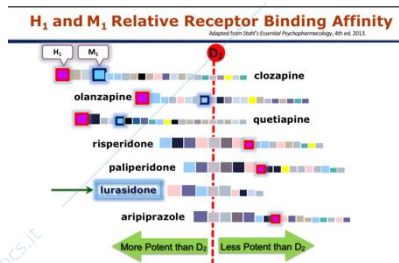
- Se un farmaco è un antagonista muscarinico può dare secchezza delle fauci e sedazioni, riduzione funzione cognitiva
- Antagonismo del recettore H1 istaminergico può dare sedazione e aumento di peso—> comporta un maggior consumo di peso

C'è sempre maggiore interesse per capire quali di questi recettori siano responsabili degli effetti collaterali

D₂	Increased EPS and prolactin
5HT_{2c}	Antagonism may increase risk of diabetes and weight gain
α₁	Hypotension
H₁	Sedation, weight gain
M₁	Blockade associated with classical anticholinergic effects
M₃	Antagonists may contribute to the development of diabetes

EPS= disturbi extrapiramidali

Confronto tra affinità per recettore H1 e M1



Clozapina e olanzapina hanno alta affinità per H1—> associati a maggior rischio di aumento di peso
Farmaci più sicuri hanno meno affinità per recettori

1. **EFFETTI EXTRAPIRAMIDALI**

Sono disturbi associati al movimento e sono causati da un disequilibrio nella trasmissione tra dopamina, acetilcolina e serotonina.

Più è potente l'azione del farmaco come antagonista D2, tanto maggiore è l'incidenza di questi effetti che può essere contrastata con azione sugli altri recettori.

Si manifestano come

1. effetti Parkinson-simile
2. Dystonia
3. Dischinesia

Risperidone e paliperidone sono i farmaci con il maggior rischio di generare questi effetti, aripiprazolo, quetiapina e clozapina hanno minor rischio (aripiprazolo perché è agonista parziale, gli altri due perché hanno cinetica di attacco e distacco rapida)



2. IPERLATTINEMIA

Il blocco del recettore D2 provoca

- Ginecomastia
- Amenorrea
- Disfunzioni sessuali
- Predisposizione al cancro
- Galattorrea

Ci sono farmaci considerati accettabili dal punto di vista dell'iperprolattinemia, mentre altri (farmaci di prima generazione e alcuni anche di seconda come paliperidone, amisulpride) hanno un profilo complicato.

> livelli fisiologici: 1-25 micr.g/L	
Uomo	Donna
<ul style="list-style-type: none"> • A breve termine: <ul style="list-style-type: none"> - perdita libido, impotenza, disturbi eiaculazione, ridotta spermatogenesi, ginecomastia. • A lungo termine: <ul style="list-style-type: none"> - osteoporosi da carenza di testosterone, - alterazioni dell'umore 	<ul style="list-style-type: none"> • A breve termine: <ul style="list-style-type: none"> - disturbi mestruali, amenorrea, galattorrea, infertilità, perdita libido, anorgasmia. • A lungo termine: <ul style="list-style-type: none"> - osteoporosi da carenza di estrogeni, - cancro seno e endometrio, disturbi cardiovascolari?

3. SEDAZIONE

Causata dal blocco del recettore H1 e α -1.

Nel momento della crisi psicotica la sedazione può essere utile per cercare di controllare la crisi; tuttavia nel trattamento a lungo termine non rappresenta un obiettivo del trattamento, in quanto l'obiettivo *non è solo il controllo del sintomo, ma un miglioramento della qualità della vita del paziente.*

Farmaci antagonisti H1 e α 1 hanno maggior propensione per la componente sedativa; farmaci con alta componente sedativa sono clozapina e quetiapina, mentre aripiprazolo non ha azione sedativa; nel caso del trattamento emergenziale un farmaco poco sedativo può essere associato ad una molecola diversa con proprietà sedative (BDZ) per sedare il paziente ma al bisogno questo effetto può essere tolto

4. EFFETTI A LIVELLO METABOLICO

Gli effetti di tipo metabolico hanno assunto un grosso peso nella gestione del paziente schizofrenico; non si parla solo di aumento del peso, che è stato l'effetto più evidente, ma anche

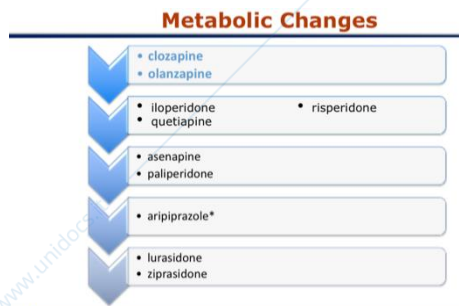
- I. Dislipidemia e ipertrigliceridemia → pancreatiti
- II. Iperglicemia e insulina resistenza → diabete, chetoacidosi
- III. Aumento del peso
- IV. Aumento del tessuto adiposo

Alcune di queste alterazioni sembrano legate ai profili recettoriali; antagonismo H1 e 5-HT_{2c} è un indicatore del rischio di determinare questi effetti collaterali ma probabilmente non sono gli unici due elementi in gioco.

Sembra esserci una correlazione tra disturbi metabolici e schizofrenia; la prevalenza di diabete nel paziente schizofrenico è significativamente superiore rispetto alla popolazione generale, tra i 55-65 anni il rischio è circa 5-6 volte maggiore

- ➔ Assetto periferico che contribuisce ad alterazioni metaboliche che sono accentuate da alcuni trattamenti terapeutici

Clozapina, olanzapina e quietapina hanno un profilo di tollerabilità metabolica negativo, mentre farmaci come aripiprazolo, ziprasidone, Asenapina e lurasidone hanno un profilo di tollerabilità metabolica molto positivo—> sostituiti al farmaco precedente migliorano il quadro



Clozapina e quietapina sono i farmaci più efficaci tra gli antipsicotici, ma questi effetti collaterali espongono il paziente ad altri danni—> esposto a rischio CV; i pazienti schizofrenici hanno aspettativa di vita ridotta rispetto ai soggetti sani, questo perché sono più vulnerabili in sé, ma questa vulnerabilità può essere accentuata dal trattamento farmacologico.

NB: molecole sono molto diverse tra loro, la scelta del farmaco sarà ponderata anche sul tipo di paziente; sul paziente obeso o sedentario meglio somministrare farmaci che non diano aumento di peso, mentre se il paziente è atletico possiamo anche somministrarglielo perché è più in grado di gestire queste problematiche

NB: non tutti i pazienti sviluppano questi effetti metabolici, ma una frazione consistente tra loro

Molti farmaci antipsicotici hanno metaboliti attivi; esistono profarmaci che vengono attivati in vivo; di per sé non sono funzionali, diventano funzionali in seguito a biotrasformazione.

Esistono poi farmaci che hanno una propria attività e vengono trasformati in composti che mantengono un'attività farmacologica; è il caso dei

- clozapina —> N-desmetil clozapina
- Quietapina—> norquietapina
- Risperidone —> 9-OH-risperidone; questo metabolita è entrato in commercio come antischizofrenico sotto il nome di *paliperidone*

2 aspetti da considerare

1. La biotrasformazione è una reazione metabolica; ci sono una serie di fattori che possono alterare il metabolismo dei farmaci e di conseguenza questi effetti possono essere diversi da un paziente all'altro
2. Il metabolita attivo può avere caratteristiche differenti; per esempio la norquietapina è un inibitore della ricaptazione della NA—> quietapina ha anche attività antidepressiva dovuta al suo metabolita—> si amplia il quadro generale
 - ➔ Ampio spettro d'azione; modulano rilascio di NT, interagiscono con recettori, modulano i circuiti...

L'attività del farmaco si esplica in maniera *dose-dipendente*—> farmaco in considerazione può avere profilo diverso tra una dose e un'altra; quietapina è antipsicotico efficace **ad alti dosaggi** (g), mentre a bassi dosaggi ha grande **attività nel disturbo bipolare**, mentre a dosaggio ancora più basso ha profilo ipnotico, anche se non è registrato con questo utilizzo. —> grande versatilità

TERAPIA NEL LUNGO TERMINE

I farmaci possono curare l'episodio acuto, ma la schizofrenia è una patologia **cronica**, da cui al momento non si è in grado di guarire. L'obiettivo della terapia si deve proiettare nel lungo termine; il trattamento continua per tutta la vita con l'obiettivo di stabilizzare il paziente e determinare un recupero funzionale nel limite del possibile. Non tutti i pazienti raggiungono l'obiettivo

Ci si proietta nel lungo termine andando al di là dell'aspetto sinaptico e neurotrasmettitoriale, in quanto la schizofrenia non è solo causata da alterazioni di NT e circuiti ma è anche una patologia che presenta una progressione in cui alcune strutture cerebrali vanno incontro a modifiche strutturali e funzionali.

Agli inizi della patologia la funzionalità cerebrale è normale; con l'evolversi della patologia aumentano i deficit cognitivi. Si ha deterioramento funzionale, in particolare di alcune aree come la corteccia prefrontale.

Si ha anche un aspetto legato ad infiammazione cerebrale; soggetti a rischio di schizofrenia o che hanno la patologia conclamata hanno aumentata attività di alcuni mediatori dell'infiammazione, si ha attivazione della microglia.

Struttura cerebrale è alterata, sia dal punto di vista di alcune involuzioni delle corteccie sia per l'allargamento dei ventricoli che corrisponde a una perdita di materia grigia.

Anche a livello microscopico si hanno evidenze; confrontando a livello cellulare due neuroni tra un soggetto sano, in cui assoni ha protusioni, le **spine dendritiche** che garantiscono la comunicazione tra neuroni mentre nei soggetti schizofrenici il numero delle protrusioni è ridotto; si ha alterazione cerebrale che comporta una serie di meccanismi che sono comuni anche in depressione e disturbo bipolare—> quadri anatomici sovrapponibili, differenza sta nel tipo di circuito che viene alterato e nell'impatto funzionale che questa alterazione può avere.

Lo stress può essere un induttore ma ci sono anche altri fattori

I farmaci proiettandosi nel lungo termine dovrebbero **contrastare queste alterazioni** attraverso una serie di meccanismi che possono potenziare la **plasticità neuronale** al fine di avere una maggiore resilienza; solo in questo modo il paziente può andare incontro a

1. Miglioramento funzionale
2. Stabilizzazione, far in modo che sia più resistenza e quindi possano essere ridotti gli episodi acuti della malattia

Da questo punto di vista c'è ampia distinzione tra farmaci di prima e seconda generazione; i farmaci di seconda generazione hanno attività positiva su molti di questi meccanismi in quanto

- I. Sono in grado di aumentare i fattori trofici
- II. Sono in grado di aumentare la neurogenesi
- III. Determinano modificazioni anatomiche nei soggetti schizofrenici

I farmaci di prima generazione invece hanno azione nulla o negativa—> non si può avere recupero funzionale con farmaco di prima generazione

APDs: long-term changes & brain function

Molecular/functional change	FBA	SQA
Neurotrophins + BDNF + SH-SY5Y stress-induced changes	--/NC	+ /NC
Signalling molecules	NC/-	+
Cell survival proteins + Bcl-2	NC	+
Neurogenesis	NC	+ /NC
Neuroanatomical changes + spine density + spine maturation	--	++ /NC

I PROBLEMI NON RISOLTI

1. I farmaci funzionano molto efficacemente sui sintomi positive, ma molto meno sui sintomi negativi e sui deficit cognitivi—> farmaci di seconda generazione ne migliorano alcuni ma ci sono alcuni sintomi come isolamento, ridotta motivazione sono ancora ostici dal punto di vista della risposta al trattamento
2. Persistenza di sintomi residui. Questi espongono il paziente al rischio di ricadute; se il farmaco non risolve completamente la patologia o i suoi sintomi o domini il paziente è vulnerabile e esposto alla ricaduta; la ricaduta è molto pericolosa in quanto determina un **peggioramento della situazione e un deterioramento complessivo** dell'individuo
3. Diagnosi e trattamento precoce; diagnosi precoce della malattia prima della manifestazione chiara della malattia potrebbe essere una modalità per cambiare il decorso della malattia. Si può mantenere stabile la situazione per evitare l'aggravamento dei sintomi
4. Aderenza alla terapia
5. Recupero funzionale dei soggetti schizofrenici

Unici farmaci approvati negli ultimi 15 anni sono farmaci con attività dopaminergica; sono state approvate 8 molecole con meccanismi variegati (non selettivi per dopamina) mentre farmaci che non hanno la componente dopaminergica sono stati abbandonati—> 219 farmaci testati

Questo aspetto è limitativo per lo sviluppo di nuovi farmaci, in quanto c'è alto rischio di fallimento se si cerca di avere un meccanismo differente da quello dopaminergico ma si ha elevata competitività se propongo farmaco dopaminergico perché non hanno generalmente attività superiore e beneficio aggiuntivo rispetto a farmaci già presenti in commercio e già molti generici.

Presente e futuro della schizofrenia

1. Nuove formulazioni —> aderenza a terapia
2. Nuovi farmaci

Aderenza alla terapia

La schizofrenia è una patologia cronica, quindi l'aderenza alla terapia è fondamentale per la riuscita della terapia e affinché il paziente mantenga il grado di miglioramento raggiunto —> l'interruzione della terapia può scompensare il paziente e indurre delle ricadute.

Maggiore è l'aderenza alla terapia maggiore è la possibilità di avere stabilizzazione del paziente e quindi un recupero funzionale

Per l'aderenza alla terapia è necessaria la consapevolezza del paziente e del nucleo familiare; ci sono poi altri strumenti, come l'utilizzo di *long-acting antipsychotics (DEPOT)*; sono gli stessi farmaci già visti ma in formulazioni farmaceutiche differenti.

La via di somministrazione dei farmaci antipsicotici generalmente è **orale**; ciò comporta che il paziente con regolarità deve assumere il farmaco e non dimenticarsene, vincolo molto importante.

I farmaci DEPOT sono farmaci che attraverso formulazioni farmaceutiche differenti (sospensioni, polimeri, coniugazione con AG) vengono somministrati per IM e dopo questa rilasciano il farmaco *lentamente e progressivamente* fino a raggiungere uno steady state; con un'unica somministrazione il paziente è protetto dal punto di vista farmacologico per un periodo di tempo prolungato.

Questi formulazioni erano già presenti per i farmaci di prima generazione in quanto era una via di somministrazione che permetteva un miglior controllo degli effetti collaterali; avere farmaci di seconda generazione che avessero questo tipo di formula è stata un'innovazione.

Paliperidone palmitato dura per 3 mesi—> paziente "coperto" per lungo periodo di tempo.

Prima di assumere il farmaco con questo tipo di somministrazione, **il paziente deve aver dimostrato di rispondere al trattamento**. Deve prima rispondere al trattamento per via orale, che si stabilizzi con quel farmaco per poi utilizzarlo con formulazione long-acting in grado di garantire al paziente un beneficio protratto nel tempo senza ricordarsi del farmaco.

Questo tipo di formulazione garantisce molti benefici; confrontando questi farmaci con gli antipsicotici somministrati per via orale notiamo che i primi garantiscono:

1. Riduzione nei ricoveri
2. Riduzione dei numero di giorni trascorsi in ospedale (circa 1\3)
3. Riduzione della gestione delle spese associate alla gestione del paziente—> farmaco in quella formulazione costa di più ma costi per ricovero in ospedale sono ancora maggiori

Aripiprazolo è stato sviluppato in compresse con un sensore sotto il nome di **abilify**; è una formulazione del farmaco con un microchip. Il paziente possiede un cerotto che funge da sensore sulla pelle; assumendo il farmaco questo viene metabolizzato a livello epatico e si libera il sensore che invia un segnale, indicatore che il paziente ha assunto il farmaco.

Sono state sviluppate app per poter garantire al medico di monitorare i pazienti in maniera continuativa per avere idea precisa dello stato della sua evoluzione, in quanto questi registrano sintomi e si monitora aderenza al farmaco e evoluzione della terapia—> si prelevano grandi quantità di dati

Questo tipo di approccio sarà sempre più utilizzato

SINTOMATOLOGIA RESIDUA

I farmaci antipsicotici funzionano in maniera molto efficace sui sintomi positivi, meno e in modo diverso sui sintomi negativi e cognitivi; questi sintomi residui espongono il paziente a delle ricadute e a recidive.

Vengono definiti pazienti **farmaco-resistenti** (resistenti al trattamento) quei pazienti che non rispondono adeguatamente a due farmaci in sequenza.

Strategie per migliorare resistenza al trattamento:

1. Nel caso degli antipsicotici si prendono in considerazione farmaci molto diversi tra loro; cambiamento tra farmaci molto il profilo del farmaco per cui si dà la possibilità di rispondere a uno dei due.
Tuttavia nel passaggio da un farmaco all'altro, che generalmente è fatto gradualmente per non scompensare il paziente, il paziente che diminuisce il farmaco che sta prendendo per aumentare le concentrazioni del nuovo farmaco si trova in quella condizione intermedia in cui si sente meglio—> associazioni ragionevoli dal punto di vista clinico ma magari non dal punto di vista farmacologico
2. Se il paziente non manifesta questa risposta si possono somministrare associazioni; le associazioni sono molto complesse, in quanto gli antipsicotici reagiscono con diversi recettori; l'associazione di meccanismi comuni può accentuare alcuni effetti collaterali indotte da entrambe le molecole e complicare la gestione del trattamento.
3. Si può anche giocare sulle dosi; aumentando le dosi del farmaco all'interno di un certo range definito dai trials clinici si possono avere profili diversi.
4. Si possono considerare farmaci DPEOT o si possono usare combinazioni con diversi farmaci—> possono combinare antipsicotico con stabilizzatori dell'umore come valproato, litio e pregabalin. Le associazioni devono essere ponderate sulla base di interazioni farmacologiche e altre

problematiche—> NB generalmente pazienti schizofrenici prendono più di un farmaco, associazione di farmaci è fatta per sfruttare diverse componenti ma è più difficile da gestire

5. Clozapina—> farmaco “atipico”. Può essere utilizzata singolarmente o in associazione con un altro farmaco

CLOZAPINA

È stata scoperta nel 1956, nel 1966 è stata descritta la sua attività antipsicotica, è stato registrato e messo sul mercato.

Nel 1975 sono stati registrati i primi segni di agranocitosi, riduzione della conta dei globuli bianchi. Questo ha portato prima al ritiro del farmaco stesso e poi a una sua reintroduzione all’inizio degli anni 90, in quanto era un farmaco con caratteristiche superiori e diverse a tutti i farmaci di prima e seconda generazione.

È efficace anche sui sintomi negativi e nel 30-40% dei pazienti resistenti

Tuttavia è un farmaco molto complicato per i **rischi ematologici** tra cui:

- I. Agranulocitosi; 1 % dei pazienti trattati con clozapina manifesta questo effetto collaterale. È un rischio alto, soprattutto all’inizio della terapia.
Questo implica che pazienti trattati con questo farmaco devono essere monitorati con prelevi sanguigni a scadenza regolare per verificare se questo effetto collaterale si sviluppa e in caso affermativo è necessario interrompere la terapia.
Gestione paziente schizofrenico resistente alla terapia è complicata, continui prelievi sanguigni complicano la situazione
- II. Anomalie EEG
- III. Convulsioni
- IV. Aumento di peso, dislipidemia, diabete

Tuttavia i miglioramenti indotti da questo farmaco sono decisamente superiori rispetto a tutti gli altri farmaci.

Hanno cercato di sviluppare anche altri farmaci che agiscono su altri bersagli.

- A. Hanno cercato di sviluppare farmaci che agissero su recettori nicotinico; questi studi nascono dall’osservazione che la maggior parte degli schizofrenici fuma; si è pensato che fumo avesse significato per la malattia, che la nicotina potesse mitigare i sintomi dei pazienti.
Questo ha portato all’evidenza che ci siano effettivamente alterazioni nel sistema dell’Ach e nell’attività dei recettori nicotinici, in particolare dei recettori $\alpha 7$.
Si sono sviluppati agonisti del recettore ma non si è arrivati a reale risultato clinico
- B. Antagonisti istamina
- C. Modulatori del recettore GABA
- D. Sistema del glutammato

SISTEMA DEL GLUTAMMATO e HP DEL GLUTAMMATO IN SCHIZOFRENIA

Il Glu il principale NT eccitatorio del cervello; patologie caratterizzate da disfunzioni di determinate aree cerebrali vedono quindi un coinvolgimento diretto o indiretto del Glu.

Modulare alcuni recettori come 5-HT₇ è un meccanismo utile per regolare finemente l’attività del sistema glutammatergico e regolare l’equilibrio sistema Glu-GABA. L’attività combinata di due sistemi è molto importante per il funzionamento dei circuiti

L’azione dopaminergica-serotoninergica è più lieve, modula questi sistemi; regolare direttamente il sistema è più complicato.

Antagonisti del recettore NMDA come ketamina o PCP (fenciclidina) possono indurre psicosi in soggetti sani e accentuare la sintomatologia negativa e cognitiva negli schizofrenici → Glu è coinvolto in schizofrenia. PCP è sostanza d'abuso, polvere degli angeli

Relazione tra trasmissione glutammatergica è stata molto studiata e si è osservato che

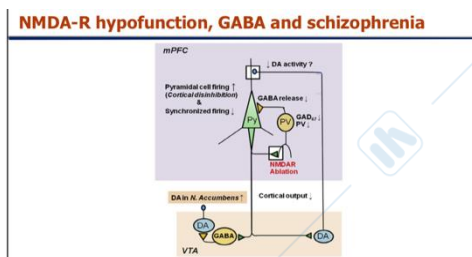
1. Ci sono geni di rischio che codificano per componenti del sistema glutammatergico
2. Manipolazione di questi geni in particolare causa sintomi simil-schizofrenia
3. Antagonisti del recettore NMDA generano eventi simili alla schizofrenia
4. alterazione del Glu si riflette su attività dopaminergica → iperattività dopaminergica potrebbe essere causata da carenza Glu
5. Agonisti del NMDA migliorano i sintomi negativi se co-somministrati con convenzionali antipsicotici

Complicazioni del sistema

Neurone glutammatergico è controllato dal neurone GABAergico; alterazione sistema Glutammatergico è strettamente correlata alla funzione dei recettori GABAergici.

Neurone GABAergico che inibisce neurone piramidale controlla le vie discendenti e di conseguenza l'attività del sistema dopaminergico.

Questa ipofunzionalità glutammatergica del recettore NMDA sembra legata a questo gruppo di neuroni a livello corteccia prefrontale che crea uno squilibrio della sincronizzazione dei circuiti nervosi.



→ Livelli di dopamina aumentano al diminuire dei livelli di Glu

Nei pazienti non in remissione ci sono alterazioni nei livelli di Glu

Sono state testate molte molecole con profili diversi al fine di comprendere se aggiunta componente glutammatergica possa giovare al paziente schizofrenico, soprattutto quelli resistenti alla terapia antipsicotica classica.

Il sistema del glutammato è molto sensibile, c'è filo sottile tra funzionamento fisiologico e funzionamento patologico → range limitato d'azione. Ho alterazione sia a livelli inferiori che superiori a questo range

→ Molto difficile modulare il sistema al fine di ottenere risultato con validità clinica

POMAGLUTAMETAD METHIONIL è stato un farmaco studiato dalla Lilly ed è un agonista di un recettore del glutammato di tipo metabotropo.

È una lunga storia; anni prima di questo lavoro che ha dimostrato efficacia della molecola si era notato che questa era in grado di modulare alcune alterazioni associate a PCP → normalizza aspetti indotti in un quadro di disfunzione glutammatergica.

In studio di fase II è stato fatto confronto tra placebo, olanzapina e il composto; andamento della sintomatologia schizofrenica con la somministrazione di questo farmaco è sovrapponibile a quello della olanzapina (uno dei farmaci più efficienti) sia per i sintomi positivi che negativi.

Farmaco viene abbandonato in studi di fase III perché in analisi di previsione azienda comprende che il farmaco potesse raggiungere efficacia nei pazienti schizofrenici a causa di effetti collaterali ma soprattutto per inefficacia—> molti studi per capire perché prima funzionava e poi no

Recettore NMDA è recettore molto complesso; viene attivato da Glu, da un coagonista che è la Gly. Ha poi una serie di siti modulatori che ne regola la funzione.

Il sito della glicina è molto importante, in quanto in assenza di Gly il recettore non funziona. Normalmente la Gly non è un fattore limitante per il recettore NMDA, la glicina è presente e si attiva quando si rilascia il Glu, ma si attiva anche quando Mg che blocca il canale viene espulso per depolarizzazione.

Pur non essendo un fattore limitante si avevano evidenze che suggerivano un abbassamento dei livelli di Gly negli schizofrenici ma soprattutto c'erano evidenze che mostravano che potenziare il sistema della glicina potesse essere utili nel migliorare alcuni aspetti funzionali legati alla schizofrenia.

Una serie di piccoli studi in cui veniva somministrata a pazienti trattati con antipsicotici di diverso tipo Gly o D-Ser (agonista sito della Gly) e avevano indagato come si modificava la sintomatologia negativa della malattia.

Sintomi negativi non erano migliorati dagli antipsicotici —> rilevante azione della Gly

Da questi studi è stata sviluppata la **bitopertina**, inibitore della ricaptazione della Gly. È un composto che blocca il trasportatore di Gly e ne innanzi i livelli nello spazio sinaptico per potenziare l'attività sul recettore NMDA.

Questa molecola è stata molto testata e in studio di fase II (proof of concept). Si arruolano e randomizzato pazienti in placebo o che ricevono 3 dosi di bitopertina—> sempre in aggiunta alla terapia standard che controlla i sintomi positivi—> dopo 8 settimane le dosi minori avevano determinato un miglioramento nei sintomi negativi, ma non la più alta.

Studi di fase III sono falliti —> sviluppo bitopertina interrotto per mancanza di efficacia

È stato approvato nel 2018 **Bexiprazolo** da FDA americana, è un agonista parziale D2-D3

Schizophrenia drugs under development			
Drug	Company	Main receptor targets	Phase
<i>Pomeglumetad</i>	<i>Eli Lilly</i>	<i>mGlu2/3 agonist</i>	<i>WITHDRAWN</i>
<i>Bitopertin</i>	<i>Roche</i>	<i>Glycine reuptake inhibitor</i>	<i>WITHDRAWN</i>
Brexiprazole (REXULTI)	Otsuka/Lundbeck	D2/D3 partial agonist; 5HT2a antagonist; 5HT1a partial agonist.	FDA approved
Encenicline EVP-6124	Forum	Alpha7 nicotinic receptor agonist	FAILED phase III
Lu AF35700	Lundbeck	Higher D1 vs. D2; 5-HT2A and 5-HT6.	Failed to prove superiority in phase III vs. conventional APDs
Lumateperone (ITI-007)	Intra-Cellular Ther Aptynix	5-HT2A antagonist; a P.A. partial agonist/antagonist D2 receptors; SERT blocker and D1 antagonist	Approved by FDA

Nel dicembre 2019 è stato approvato **Lumateperone**, caratterizzato da profilo recettoriale variabile

RECUPERO FUNZIONALE DEI SOGGETTI SCHIZOFRENICI

Obiettivo finale secondo psichiatri:

1. Capacità di relazionarsi
2. Capacità di avere autonomia funzionale

Per raggiungere obiettivo si deve bilanciare efficacia su tutti i sintomi che caratterizzano la malattia, effetti collaterali. Solo equilibrio tra efficacia e tollerabilità può garantire riuscita della terapia

