Modulazione della Neuroplasticità:
nuove strategie terapeutiche per il disturbo bipolare

CLINICA PSICHIATRICA
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA

ISTITUTO PER LA RICERCA SCIENTIFICA IN PSICHIATRIA E NEUROSCIENZE
FONDAZIONE BRF ONLUS

XIX CONGRESSO SINPF
Catania, 12 Ottobre 2016

ARMANDO PICCINNI

MOOD DISORDERS

- Il 14% della spesa sanitaria globale è connesso ai disturbi neuropsichiatrici, inclusa la depressione, le psicosi e l'abuso di droghe ed alcool.

- Considerando costi diretti e indiretti, solo i "mood disorders" costano complessivamente ai paesi europei 92 miliardi di euro (fonte ONU), potendo incidere sui bilanci statali fino ad un 4% del PIL (fonte OCSE).

TRATTAMENTO MOOD DISORDER

- Attualmente esistono oltre 20 diversi farmaci antidepressivi noti per la loro attività sui sistemi monoaminergici

- L'efficacia di questi farmaci è limitata:
  - Perché sono necessari settimane/mesi di trattamento
  - Perché una percentuale sostanziale di pazienti non raggiunge una remissione.

- Sono necessari farmaci antidepressivi ad azione rapida in pazienti refrattari agli antidepressivi tradizionali.

TRATTAMENTO MOOD DISORDER

- La morbilità residua tra i pazienti trattati con standard comunitari contemporanei resta alta, nonostante una crescente gamma di trattamenti efficaci e ragionevolmente sicuri

- Studi di follow-up su pazienti trattati con disturbo bipolare di tipo I, hanno registrato una morbilità residua del 40%; circa tre quarti della morbilità residua è costituita dalla depressione o dalla distimia

- Alla mancata risoluzione dei quadri morbosi un importante contributo proviene:
  - dall'abuso di sostanze,
  - dalla disabilità funzionale,
  - dall'incremento della mortalità causata da alti tassi di suicidio nei primi anni di malattia e da disturbi medici negli anni successivi.

TRATTAMENTO MOOD DISORDER

7.406 pazienti

- Bipolare I (55%)
- Bipolare II (15%)
- Disturbo bipolare NAS (30%).

Donne 57%
Età 35,4 ± 12,4 anni

- **Trattamento iniziale**
- Monoterapia 67% dei pazienti
- Politerapia 33% dei pazienti
- **Prescrizione Iniziale:**
- farmaci antidepressivi > anticonvulsivanti > antipsicotici > sedativi > litio
- stabilizzatore dell'umore valproato> litio> carbamazepina o oxcarbazepina> lamotrigina;
- antipsicotici: olanzapina> Quetiapina ≥ risperidone> ziprasidone> aripiprazolo> clozapina.
- pazienti hanno ricevuto 1,42 psicofarmaci a persona;

- **Trattamento ad 1 anno**
  Il 31% dei pazienti ha ricevuto in monoterapia (un calo di 2,2 volte),
  Il 32% ha ricevuto la terapia poli, e
  Il 37% non ha ricevuto psicotropi.
- ad un anno, i pazienti hanno ricevuto 1,75
- Sia nella prescrizione iniziale che nel trattamento ad un anno la politerapia conteneva con più frequenza anticonvulsivanti rispetto al litio

NEUROPLASTICITA' E NEURODEGENERAZIONE

- Esistono prove che il Disturbo Bipolare evolva verso la progressiva compromissione del funzionamento neurocognitivo, nonché verso limitazioni regionali della neuroplasticità, della resilienza cellulare e della neurogenesi

- Studi morfovolumetrici di imaging cerebrale hanno documentato in pazienti bipolari rispetto ai soggetti sani di controllo, fenomeni di atrofia cellulare e di riduzione del volume di diverse aree del cervello, in particolare nelle regioni prefrontali (cingolata anteriore e sottogenicolata, corteccia prefrontale), così come nell'ippocampo

NEUROPLASTICITA' E NEURODEGENERAZIONE

IL DB HA UN CARATTERE PROGRESSIVO

Pazienti in stadio precoce presentano differenze rispetto a pazienti in stadio avanzato l'aumentare del numero di episodi di mania correla con :

- una minor durata dei periodi di eutimia
- un peggioramento delle funzioni neurocognitive,
- un incremento del rischio suicidiario,
- una ridotta risposta al trattamento farmacologico

L'obiettivo della ricerca farmacologica è individuare nuovi trattamenti per i pazienti con DB e per tutte le patologie con neurodegenerazione

NEUROPROGRESSIONE

- E' IL PEGGIORAMENTO DI UNA MALATTIA IN FUNZIONE DEL TEMPO.

- Il peggioramento si esplica con cambiamenti strutturali
  - cognitivi
  - comportamentali
  - Mediante una ridotta risposta ai trattamenti
  - Mediante un'aumenta probabilità di cronicizzazione
- Si tratta di epifenomeni di meccanismi molecolari definiti quali
  - neutrofismo/neurogenesi e apoptosi,
  - neurotrasmissione,
  - infiammazione,
  - stress ossidativo e nitrosativo,
  - disfunzione mitocondriale,
  - asse ipotalamo- ipofisi-surrene
  - epigenetica

LA NEUROPROGRESSIONE

- LA PROGRESSIONE DEL BD SI SVILUPPA DA

- IL BD DEVE ESSERE CONCETTUALIZZATO COME UN *DISTURBO NEUROPROGRESSIVO* anche se molti soggetti con BD non raggiungono mai le forme più debilitanti di malattia cronica ed esistono notevoli differenze interindividuali

LA NEUROPROGRESSIONE

È DEFINITA COME

L'INSIEME DEI CAMBIAMENTI CLINICI, NEUROBIOLOGICI E MORFOFUNZIONALI, A PROGRESSIONE TEMPORALE, DELLA MALATTIA BIPOLARE

Da Costa et al, 2016

LA NEUROPROGRESSIONE

- LE BASI NEUROBIOLOGICHE

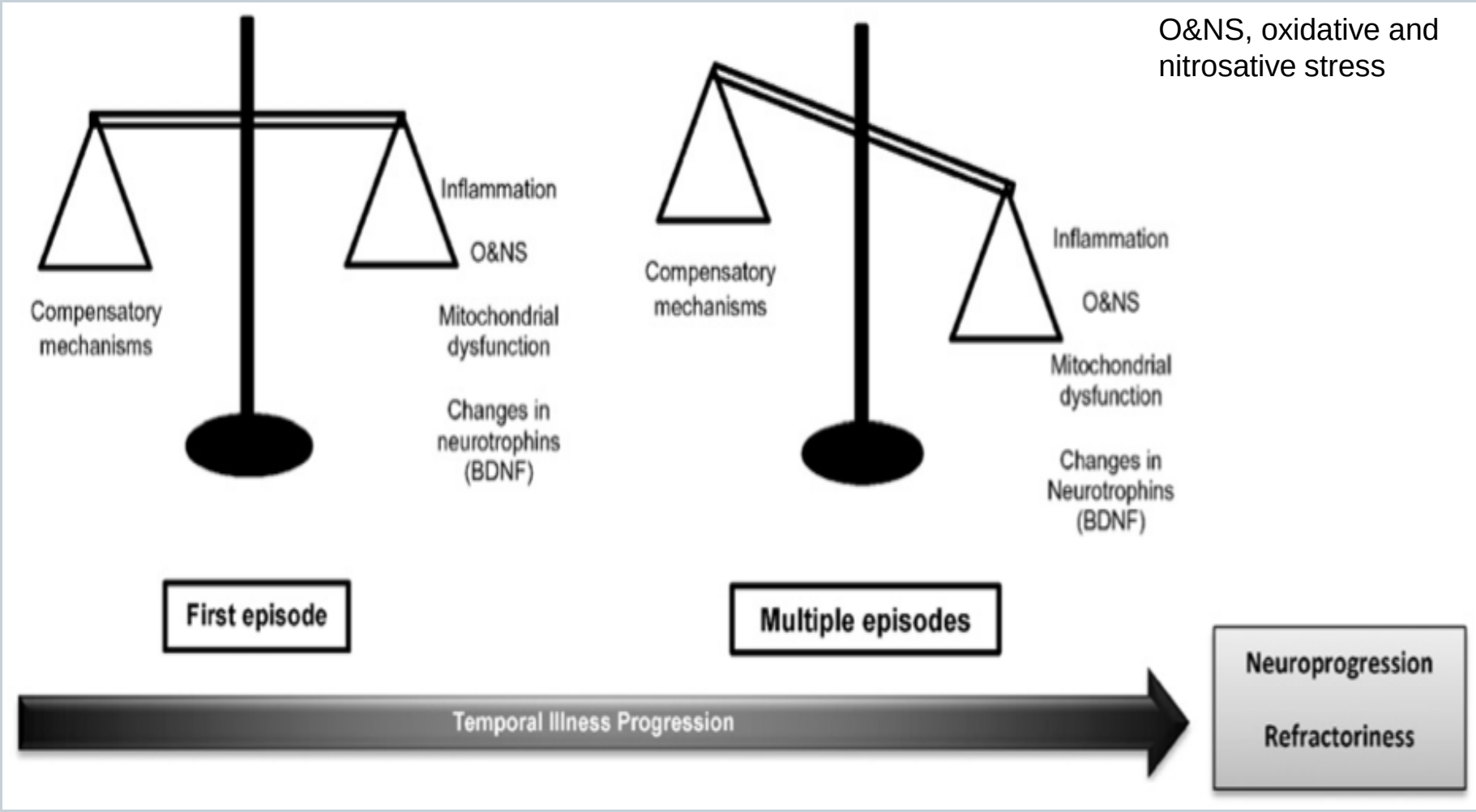
- La disregolazione dei meccanismi di funzionamento fisiologico
- La caduta dei meccanismi di compensazione
- L'esposizione ai traumi e/o agli stress emotivi
- La comorbidità con disturbo da uso di sostanze

- LE CONSEGUENZE CLINICHE E MORFOFUNZIONALI

- Le alterazioni cerebrali neurobiologiche e anatomiche,
- La riduzione degli intervalli interepisodici fino alla cronicità.
- La compromissione funzionale e cognitiva
- La resistenza al trattamento

Da Costa et al, 2016

LE DIFFERENZE TRA INIZIO E FINE DELLE FASI DI DISTURBO BIPOLARE IN BASE ALLA PROGRESSIONE DI MALATTIA



Da Costa et al, 2016

NEUROPROGRESSIONE – IPOTESI I

IPOTESI DEL CARICO ALLOSTATICO

Un sistema cronicamente sottoposto a stress è in grado di mettere in atto delle strategie di compenso grazie a meccanismi omeostatici spostando, verso l'alto o verso il basso, l'equilibrio omeostatico.

Nel breve-medio periodo questo meccanismo è vantaggioso
Nel lungo periodo si paga un costo in progressione clinica e neurobiologica.

Non è comunque possibile fare una quantificazione dell'impatto dello “stress biology” sulla neuroprogressione in quanto bisognerebbe considerare anche i meccanismi di resistenza e resilienza che possono modulare l'impatto stesso.

NEUROPROGRESSIONE – IPOTESI II

- IPOTESI DELL' INVECCHIAMENTO ACCELERATO

Processo età-correlato caratterizzato da una degenerazione parafisiologica, o francamente patologica, dell'organismo e dei suoi costituenti.

INVECCHIAMENTO ACCELERATO

Dati preliminari suggeriscono che individui affetti da disturbo bipolare presentano precise caratteristiche di accelerato invecchiamento:

- maggior prevalenza ed esordio precoce di condizioni mediche:
- malattie cardiovascolari,
- disordini del metabolismo
- autoimmunità
- cancro.
- Consolidata associazione tra “mood disorders” e demenza

KINDLIND E SENSIBILIZZAZIONE

- Secondo la *teoria del Kindling* (Post, 2010), i fattori di stress psicosociale sono decisivi per lo scatenamento dei primi episodi; nelle ricadute successive sono sufficienti ad accendere nuovi episodi fattori di stress anche minimi
- Il succedersi delle recidive determina il *meccanismo della sensibilizzazione.*
- A seguito dell'insorgenza dell sensibilizzazione sono stati osservati incrementi della frequenza degli episodi con incremento della gravità ed allungamento del tempo di recupero (Leverich e Post 2006; Post, 1992, 2007)
- E' stata inoltre osservata una sensibilizzazione crociata ad altri fattori come eventi traumatici e abuso di sostanze con tendenza alla cronicizzazione

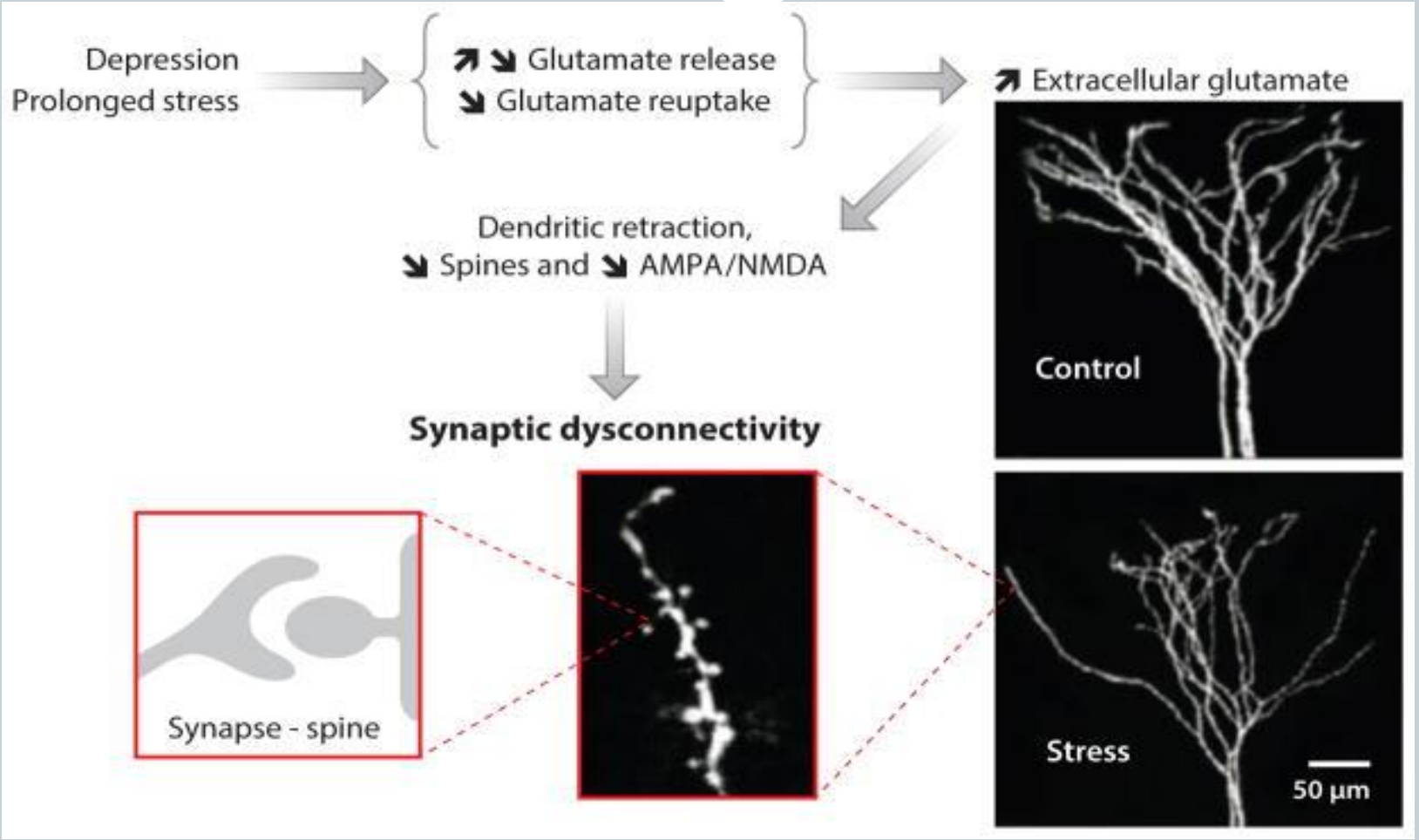
DISTURBO BIPOLARE E NEUROPLASTICITA'

- Venti anni di prove a conferma del ruolo dell'omeostasi sinaptica nella fisiopatologia e nel trattamento della depressione

- Stress prolungato e depressione sono associati ad atrofia neuronale nella corteccia prefrontale (PFC) e nell'ippocampo

- i cambiamenti sinaptici sono il risultato dell'alterato rilascio di glutammato indotto dallo stress e dalla perdita astrogliale che porta a deficit di fattori neurotrofici ed all'incremento del glutammato extracellulare.
- L'eccesso di glutammato determina eccitotossicità cui segue:
  - ridotta densità e retrazione delle spine dendritiche,
  - riduzione delle ramificazioni dendritiche nella PFC
  - alterazione del funzionamento sinaptico,

DISTURBO BIPOLARE E NEUROPLASTICITA'



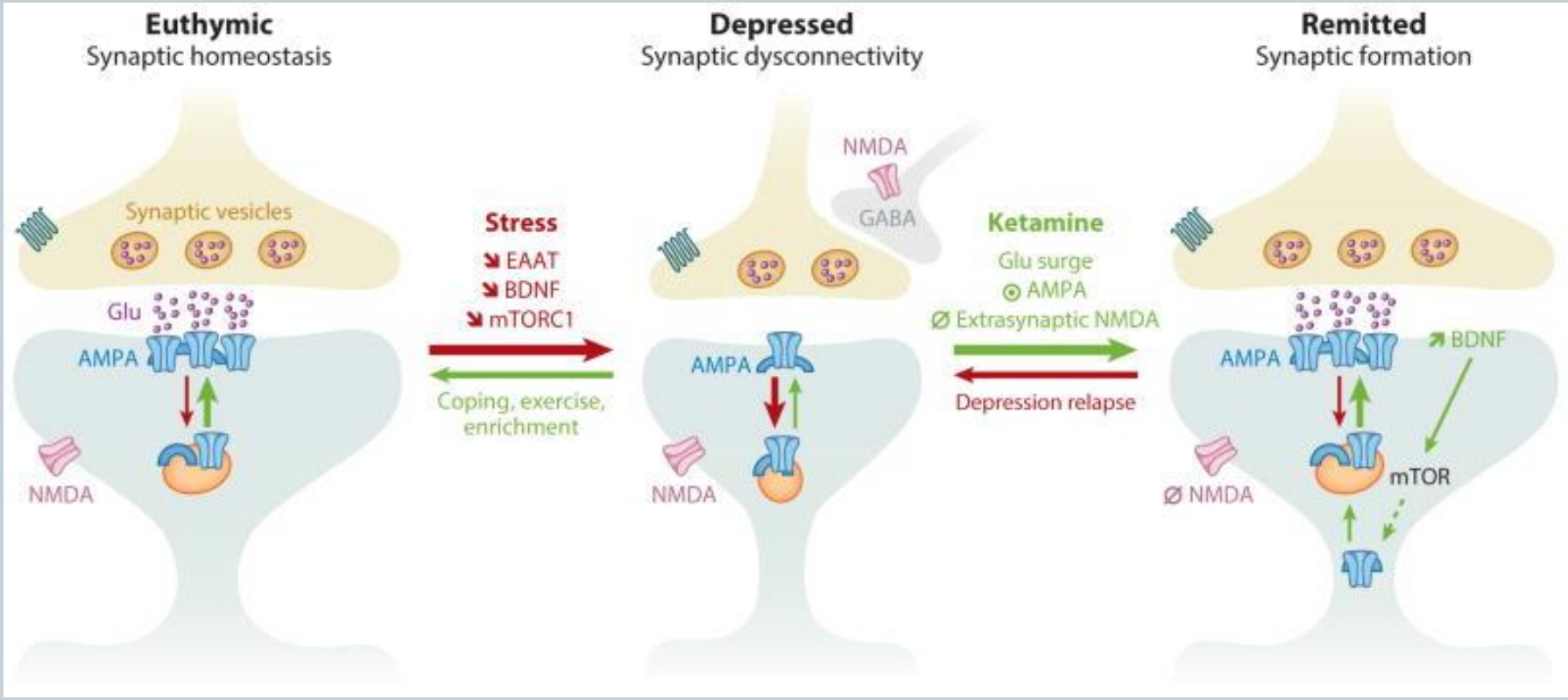
I MECCANISMI DELLA NEUROPLASTICITA’

- La plasticità sinaptica è costituita dai meccanismi attraverso i quali i circuiti neurali regolano la loro eccitabilità e connettività,
- in particolare ciò accade nei contesti di adattamento come i processi di sviluppo, di apprendimento, di invecchiamento e di stress.
- Questi fenomeni si attuano regolando la forza e il numero delle sinapsi, modificando la forma e la densità delle spine.
- La plasticità sinaptica può essere "locale", come il potenziamento a lungo termine, o "globale", come la plasticità omeostatica.

I MECCANISMI DELLA NEUROPLASTICITA’

- La plasticità omeostatica è di particolare importanza per la depressione clinica, che è associata ad una ridotta connettività sinaptica prefrontale.
- Una forma importante di plasticità omeostatica è il "ridimensionamento sinaptico", che regola la forza complessiva della connettività sinaptica neuronale.
- Ad esempio, un’attività neuronale prolungata produce un ridimensionamento nella forza sinaptica generale.
- Tra gli altri meccanismi, il ridimensionamento sinaptico è regolato da citochine infiammatorie (ad esempio, il TNF-alfa) e da neurotrofine (ad esempio, il BDNF); un’alterazione di entrambi i fattori è stata associata a depressione.

I MECCANISMI DELLA NEUROPLASTICITA'



NEUROPLASTICITA' E NEURODEGENERAZIONE

- Una quantità sempre maggiore di dati suggerisce che la riduzione della neuroplasticità, così come la riduzione neurogenesi nell'ippocampo e i cambiamenti nell'espressione genica siano coinvolti nella patogenesi e nel recupero del BD

- Il trattamento della refrattarietà - concettualizzata come il fallimento della risposta al trattamento di un episodio acuto, la persistenza di stati d'animo anomali durante il trattamento, o la comparsa di mania, stati misti o di ciclicità nel corso del trattamento è stato recentemente considerata una condizione avanzata nella progressione della malattia

- Considerando il fatto che una elevata percentuale di pazienti trattati con le terapie attualmente disponibili non mostrano una remissione completa e presentano resistenza al trattamento è essenziale esplorare nuove strategie per la cura

LITIO ED EFFETTI NEUROTROFICI

- Studi recenti hanno progressivamente concentrato l'attenzione sui possibili effetti neuroprotettivi dei farmaci psicotropi per il BD

- Peraltro recenti evidenze suggeriscono la potenziale utilità del litio nel trattamento di malattie neurodegenerative, come differenti disturbi del neurosviluppo, sclerosi laterale amiotrofica, traumi cranici, traumi spinali, accidenti vascolari ipossico-ischemici, Malattia di Parkinson, disturbi metabolici, con risultati positivi mediante dosi di litio più basse di quelle tradizionalmente considerate antimaniacali.

LITIO E PATOLOGIE NEUROLOGICHE

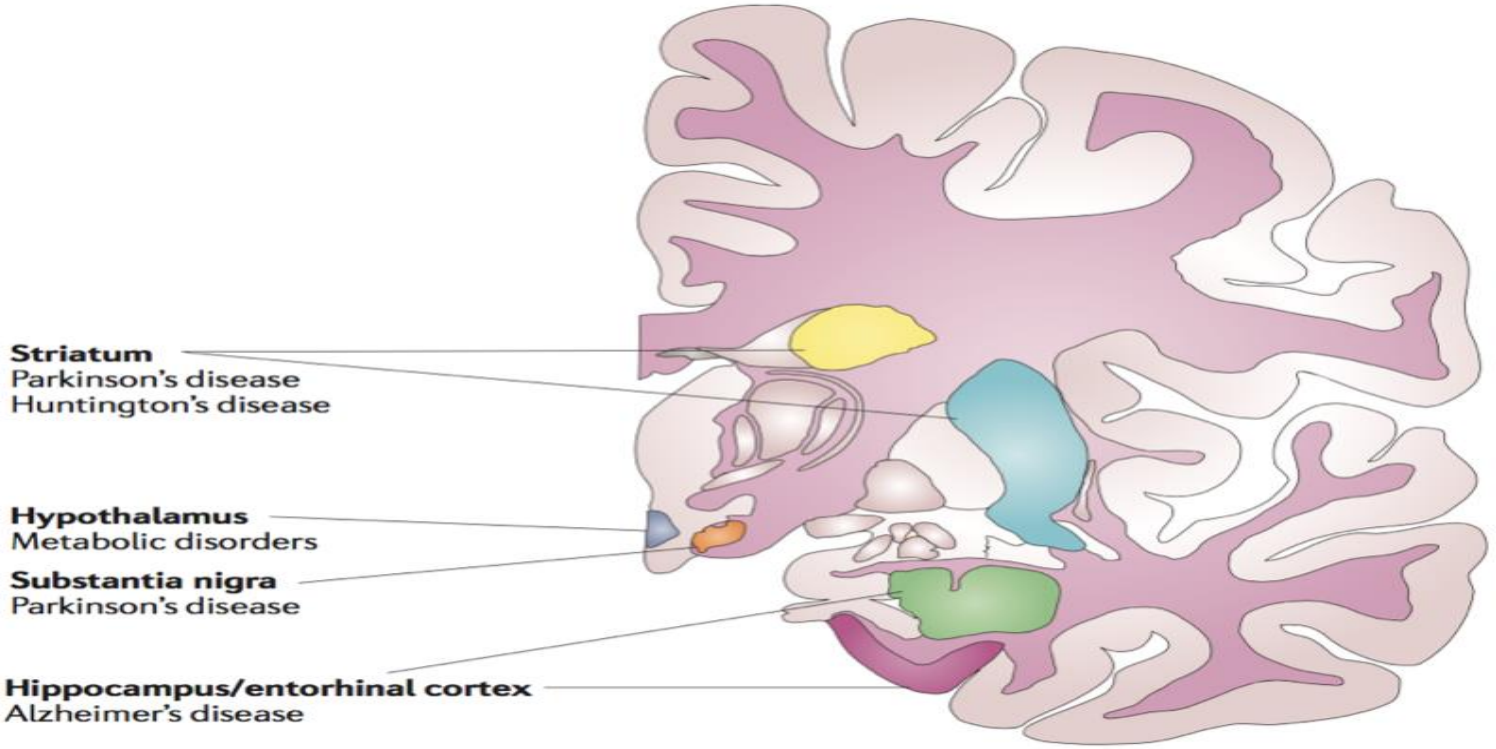


Figure 1 | **Summary of potential sites in the human brain for BDNF treatment for specific types of diseases.** Localized delivery of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) to specific brain regions will be essential for the treatment of different diseases and to avoid unwanted side effects associated with broad BDNF activation.

LITIO E PATOLOGIE NEUROLOGICHE

24

Neuroscience 155 (2008) 567–572

RAPID REPORT

COMBINED LITHIUM AND VALPROATE TREATMENT DELAYS DISEASE ONSET, REDUCES NEUROLOGICAL DEFICITS AND PROLONGS SURVIVAL IN AN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS MOUSE MODEL

H.-L. FENG,[a]* Y. LENG,[b] C.-H. MA,[a] J. ZHANG,[c] M. REN[d] AND D.-M. CHUANG[b]

[a]*Neurology Department, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, PR China*

[b]*Molecular Neurobiology Section, Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-1363, USA*

[c]*Neurology Department, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, PR China*

[d]*Department of Neurology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD 20892, USA*

Abstract—Lithium and valproic acid (VPA) are two primary drugs used to treat bipolar disorder, and have been shown to have neuroprotective properties *in vivo* and *in vitro*. A recent study demonstrated that combined treatment with lithium and VPA elicits synergistic neuroprotective effects against glutamate excitotoxicity in cultured brain neurons, and the synergy involves potentiated inhibition of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) activity through enhanced GSK-3 serine phosphorylation [Leng Y, Liang MH, Ren M, Marinova Z, Leeds P, Chuang DM (2008) Synergistic neuroprotective effects of lithium and valproic acid or other histone deacetylase inhibitors in neurons: roles of glycogen synthase kinase-3 inhibition. J Neurosci 28:2576–2588]. We therefore investigated the effects of lithium and VPA cotreatment on the disease symptom onset, survival time and neurological deficits in cooper zinc superoxide dismutase (SOD1) G93A mutant mice, a commonly used mouse model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The G93A ALS mice received twice daily i.p. injections with LiCl (60 mg/kg), VPA (300 mg/kg) or lithium plus VPA, starting from the 30th day after birth and continuing until death. We found that combined treatment with lithium and VPA produced a greater and more consistent effect in delaying the onset of disease symptoms, prolonging the lifespan and decreasing the neurological deficit scores, compared with the results of monotreatment with lithium or VPA. Moreover, lithium in conjunction with VPA was more effective than lithium or VPA alone in enhancing the immunostaining of phospho-GSK-3β^{Ser9} in brain and lumbar spinal cord sections. To our knowledge, this is the first demonstration of enhanced neuroprotection by a combinatorial approach using mood stabilizers in a mouse ALS model. Our results suggest that clinical trials using lithium and VPA in combination for ALS patients are a rational strategy. © 2008 IBRO. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Key words: lithium, valproic acid, GSK-3β, ALS, G93A mice, behavioral deficits.

Mood stabilizing drugs, notably lithium and valproic acid (VPA), are used to treat bipolar mood disorder, a common, severe and chronic mental illness (Zarate et al., 2006). Both lithium and VPA have strong anti-manic effects, but are less efficacious against depressive episodes. Clinically, these agents are often co-administered when bipolar patients are resistant to monotherapy with either drug (Goodwin, 2003). Accumulating evidence supports the notion that lithium and VPA are neuroprotective against a variety of insults in both *in vivo* and *in vitro* experimental settings (Chuang, 2005). The neuroprotective mechanisms of mood stabilizers are complex, and likely involve activation of cell signaling pathways and changes in gene expression of proteins critically involved in neuronal survival. Lithium and VPA are known to be inhibitors of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) and histone deacetylases (HDACs), respectively (Göttlicher et al., 2001; Phiel et al., 2001). Inhibition of these enzymes likely causes a cascade of events, leading to neuroprotective and neurotrophic actions.

Treatment with lithium either in conjunction with an antioxidant or alone has been shown to improve motor function and slow the disease progress in the superoxide dismutase-1 (SOD1) G93A amyotrophic lateral sclerosis (ALS) mouse model (Shin et al., 2007; Fornai et al., 2008). A clinical study showed that lithium and riluzole cotreatment markedly reduces the mortality of ALS patients during 15 months of follow-up, compared with matched control patients treated only with riluzole (Fornai et al., 2008). VPA treatment was also reported to exhibit variable effects on disease symptom onset and duration in G93A and G86R ALS mice (Sugai et al., 2004; Rouaux et al., 2007). It was recently reported that cotreatment with lithium and VPA elicits robust synergistic neuroprotective effects against glutamate-induced excitotoxicity in cultured rat brain neurons (Leng et al., 2008). The molecular target of the neuroprotective synergy likely involves a potentiation of the inhibition of GSK-3. The present study was undertaken to investigate whether lithium and VPA co-administration elic-

*Corresponding author. Tel: +86-451-85555666; fax: +86-451-53605867.
E-mail address: fenghonglin567@sina.com (H.-L. Feng).

Abbreviations: ALS, amyotrophic lateral sclerosis; Bcl-2, beta cell lymphoma-2; GSK-3, glycogen synthase kinase-3; HDAC, histone deacetylase; PBS, phosphate-buffered saline; SOD1, superoxide dismutase-1; VPA, valproic acid.

0306-4522/08$32.00+0.00 © 2008 IBRO. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.neuroscience.2008.06.040

LITIO E PATOLOGIE NEUROLOGICHE

REVIEWS

Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders

Alan H. Nagahara and Mark H. Tuszynski*‡*

Abstract | The growth factor brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptor tropomyosin-related kinase receptor type B (TRKB) are actively produced and trafficked in multiple regions in the adult brain, where they influence neuronal activity, function and survival throughout life. The diverse presence and activity of BDNF suggests a potential role for this molecule in the pathogenesis and treatment of both neurological and psychiatric disorders. This article reviews the current understanding and future directions in BDNF-related research in the central nervous system, with an emphasis on the possible therapeutic application of BDNF in modifying fundamental processes underlying neural disease.

GLI EFFETTI PROTETTIVI DEL LITIO

- Un crescente corpo di evidenze ha documentato gli effetti neuroprotettivi del litio da diversi insulti che agiscono per vie di segnalazione cellulare, sia per prevenire l'apoptosi che l'incremento dell'attività neuroplastica mediante l'azione delle neurotrofine

- Gli effetti positivi del litio, che si esercitano sulla neurogenesi, attraverso il rimodellamento del cervello, l'angiogenesi, le cellule staminali, sono stati rivelati, con un ruolo chiave attraverso l'inibizione della gsk-3 (glicogeno sintetasi chinasi-3), una chinasi implicata nella patogenesi di diversi disturbi neuropsichiatrici.

NEUROPLASTICITA' E FLUOXETINA

- La plasticità neuronale è tradotta clinicamente in un effetto antidepressivo.

- Utilizzando lo sviluppo della corteccia visiva, è stato dimostrato che il trattamento cronico con fluoxetina riattiva uno stato di plasticità all'interno della corteccia adulta che è indistinguibile dalla elevata plasticità, tipicamente presente nella corteccia giovanile (Maya Vetencourt et al., 2008)

- La fluoxetina aumenta l'espressione di BDNF nella corteccia visiva come fa nell'ippocampo e gli effetti del trattamento antidepressivo sono mediati e dipendono dall'attività del BDNF (Maya Vetencourt et al., 2008).

Castrén, E., et al Neurobiol. Dis. (2016)

NEUROPLASTICITA’

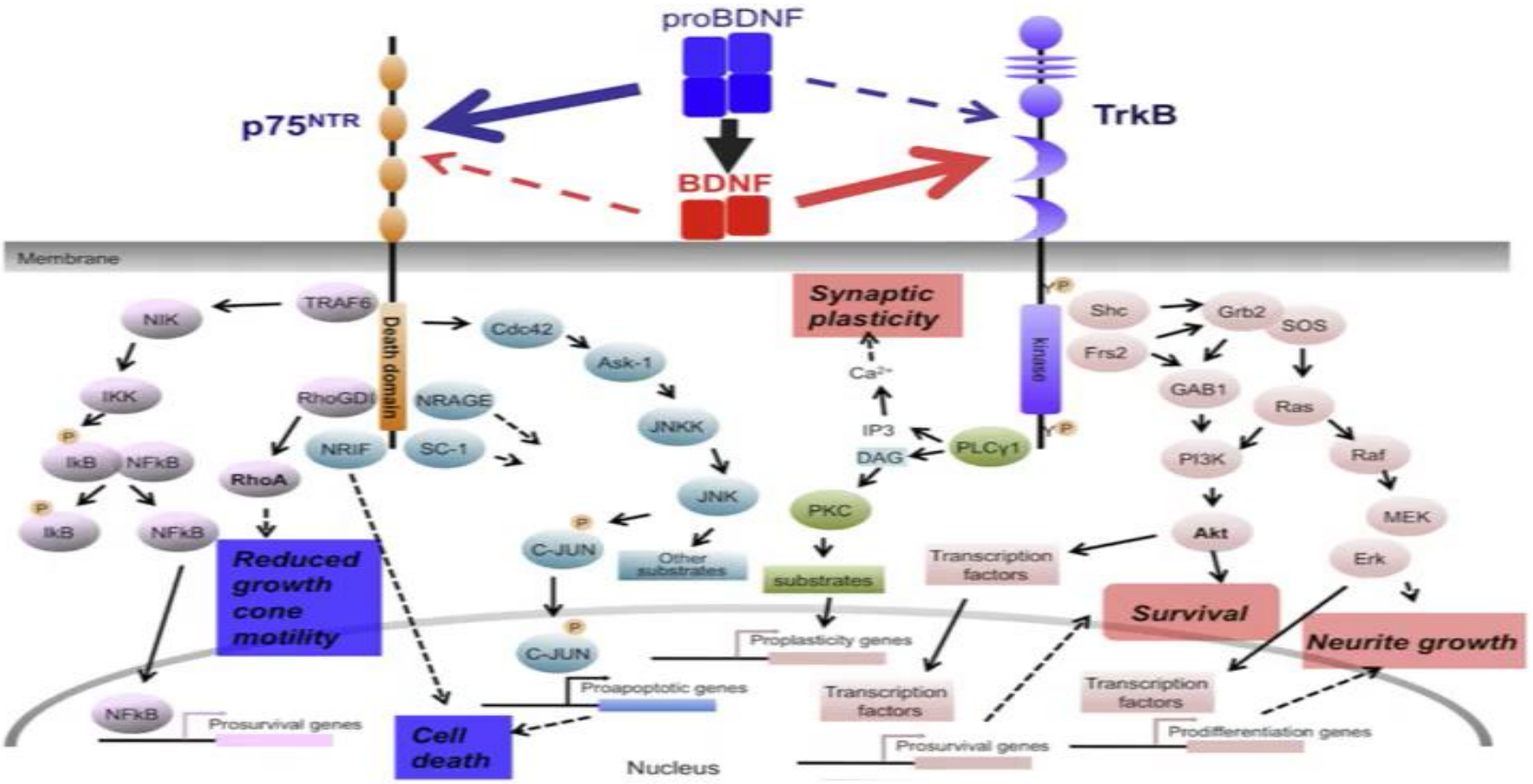


Fig. 1. Signaling pathways activated by proBDNF and mature BDNF (BDNF).

TERAPIA NEUROTROFICA

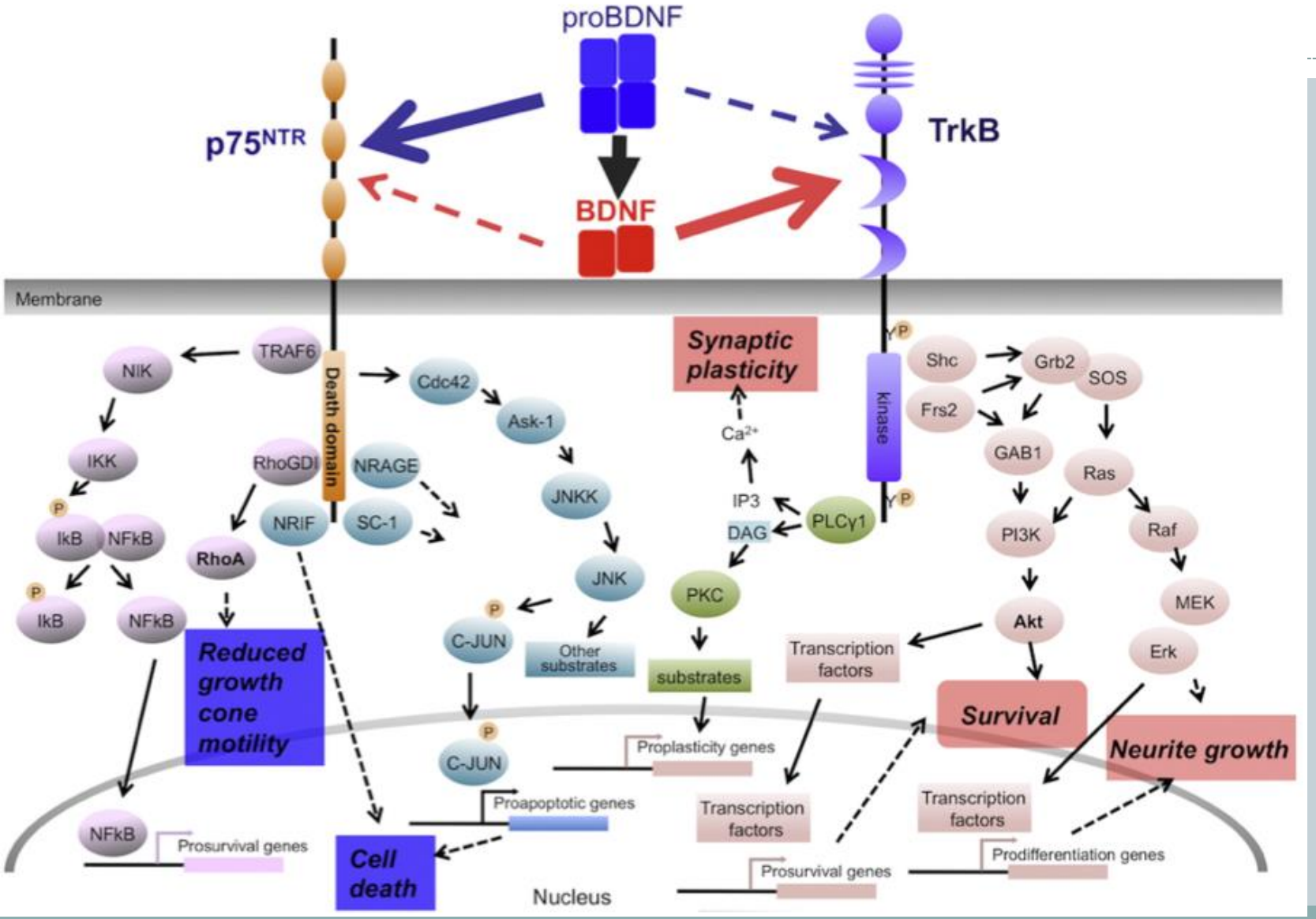
- La sfida chiave nel campo della terapia con i fattori neurotrofici è “ la consegna” al SNC.
- Mediante somministrazione periferica una quantità minima di BDNF attraversa la barriera emato-encefalica
- Per raggiungere i neuroni del cervello o del midollo spinale, il BDNF deve essere somministrato direttamente nel sistema nervoso centrale.
- Quando somministrato mediante infusione per via intraventricolare o intratecale, il BDNF ha basse capacità di penetrazione del cervello o del parenchima del midollo spinale e non va al di là degli strati più superficiali: questo rappresenta potenzialmente il fallimento della terapia

TERAPIA NEUROTROFICA

- La coniugazione del BDNF con il di polietilene glicole (PEGylation) migliora la penetrazione parenchimale nel SN di ratto, ma non riesce a produrre sufficienti livelli di BDNF per trattare disturbi del sistema nervoso umano

- Inoltre, quando i fattori di crescita 'inondano' il sistema nervoso dopo la somministrazione intratecale, provocano effetti negativi che sono intollerabili per periodi di tempo prolungati (perdita di peso, disturbi sensoriali)

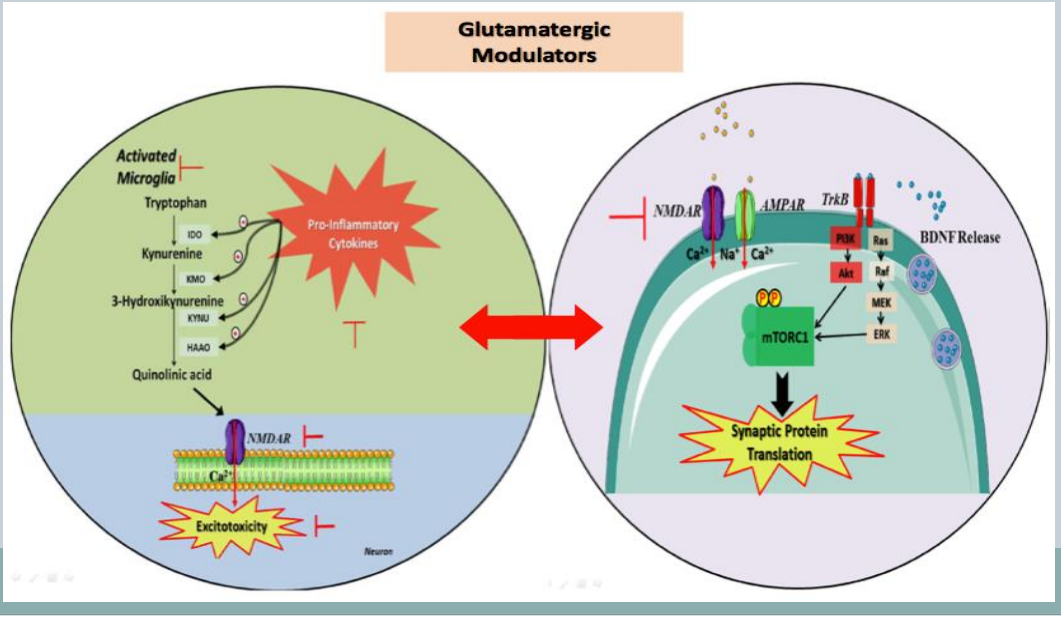
BDNF e Disturbi dell'umore



Castrén & Kojima, 2016

NUOVI APPROCCI AL TRATTAMENTO DEL DB

- Diversi studi hanno suggerito che la ketamina e alcuni agenti glutamatergici possono determinare effetti antidepressivi.
- Questi composti possono causare stimolazione dell'attività sinaptogenetica.
- Le citochine proinfiammatorie aumentano i livelli di un agonista del recettore NMDA che media eccitotossicità.
- La Ketamina e altri farmaci anti-infiammatori possono diminuire i livelli di citochine pro-infiammatorie



Kaster et al, 2016

LA KETAMINA

- La ketamina è il prototipo di una nuova generazione di antidepressivi
  - 15 anni fa, è stato scoperto che basse dosi (subanestetiche) di questo farmaco somministrato per via endovenosa riduceva i sintomi della depressione entro 4 ore dalla somministrazione
  - E' un antagonista del recettore del glutammato N-metil-D-aspartato (NMDA) utilizzato per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia.
  - allevia i sintomi della depressione rapidamente
  - E' efficace nei pazienti refrattari ai trattamenti attualmente disponibili.
  - L'emivita plasmatica è di circa 1-3 h

Duman RS et al, 2012

LA KETAMINA

- cinque studi controllati con placebo hanno replicato gli effetti antidepressivi rapidi di ketamina in MDD e nella depressione bipolare
- 0,5 mg / kg di ketamina per via endovenosa in 40 minuti.
- <u>Effetti antidepressivi</u>

evidenti entro 4 ore dal trattamento e sostenuti per 3-7 giorni, con un tasso di risposta del 40-60%.

- <u>effetti avversi</u>

disturbi transitori percettivi, dissociazione, euforia, disforia, ansia durante l'infusione, nausea, vertigini, e aumenti minimi della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca.

Gli effetti negativi scompaiono nel giro di un'ora se si sospende l'infusione e scompaiono comunque completamente nel giro di due ore dopo un'infusione completa.

LA KETAMINA

- Le azioni di ketamina sono unici nel senso che la risposta antidepressiva emerge dopo i sintomi acuti prodotti da ketamina si riducono e dopo che il farmaco è stato metabolizzato, cioè, gli effetti antidepressivi emergono come reazione agli effetti acuti che sarebbero alla base degli effetti benefici nei pazienti depressi

- L'antagonismo di ketamina della glutamatergica recettore NMDA è il primo passo in una cascata di eventi che comprende un rapido aumento nel rilascio di glutammato presinaptico ed una maggiore attività regionale in reti di neurotrasmettitori eccitatori

- Nei roditori la somministrazione di ketamina a basso dosaggio innesca rapidamente tre eventi consecutivi:
  - in primo luogo, una disinibizione presinaptica dei neuroni glutammatergici, che porta ad un aumento glutammato;
  - secondo, una maggiore attivazione del recettore AMPA glutammato, combinata con il blocco di recettori NMDA extrasinaptica;
  - terzo, un'attivazione postsinaptica di vie di segnalazione di neuroplasticità che coinvolgono BDNF e mTORC1, che si traduce in e potenziamento sinaptico e sinaptogenesi.

OPEN

Citation: Transl Psychiatry (2016) 6, e874; doi:10.1038/tp.2016.139

www.nature.com/tp

ORIGINAL ARTICLE

Bilateral ECT induces bilateral increases in regional cortical thickness

P van Eijndhoven[1,2], P Mulders[1,2], L Kwekkeboom[1], I van Oostrom[1], M van Beek[1], J Janzing[1], A Schene[1,2] and I Tendolkar[1,2,3]

- I meccanismi neurobiologici sottostanti l'ECT sono ancora poco chiari.
- Una linea di prove indicano che le crisi prodotte da ECT inducono o stimolano la neuroplasticità.
- I risultati rivelano che l'ECT induce inoltre significativi, aumenti bilaterali dello spessore corticale, tra cui il polo temporale, corteccia temporale inferiore e medio e l'insula.
- Post hoc analisi ha mostrato che l'aumento di spessore della corteccia insulare era maggiore nei responders rispetto ai non-responder.

POTENZIALI EFFETTI TERAPEUTICI DELL'ESERCIZIO FISICO NEL DISTURBO BIPOLARE

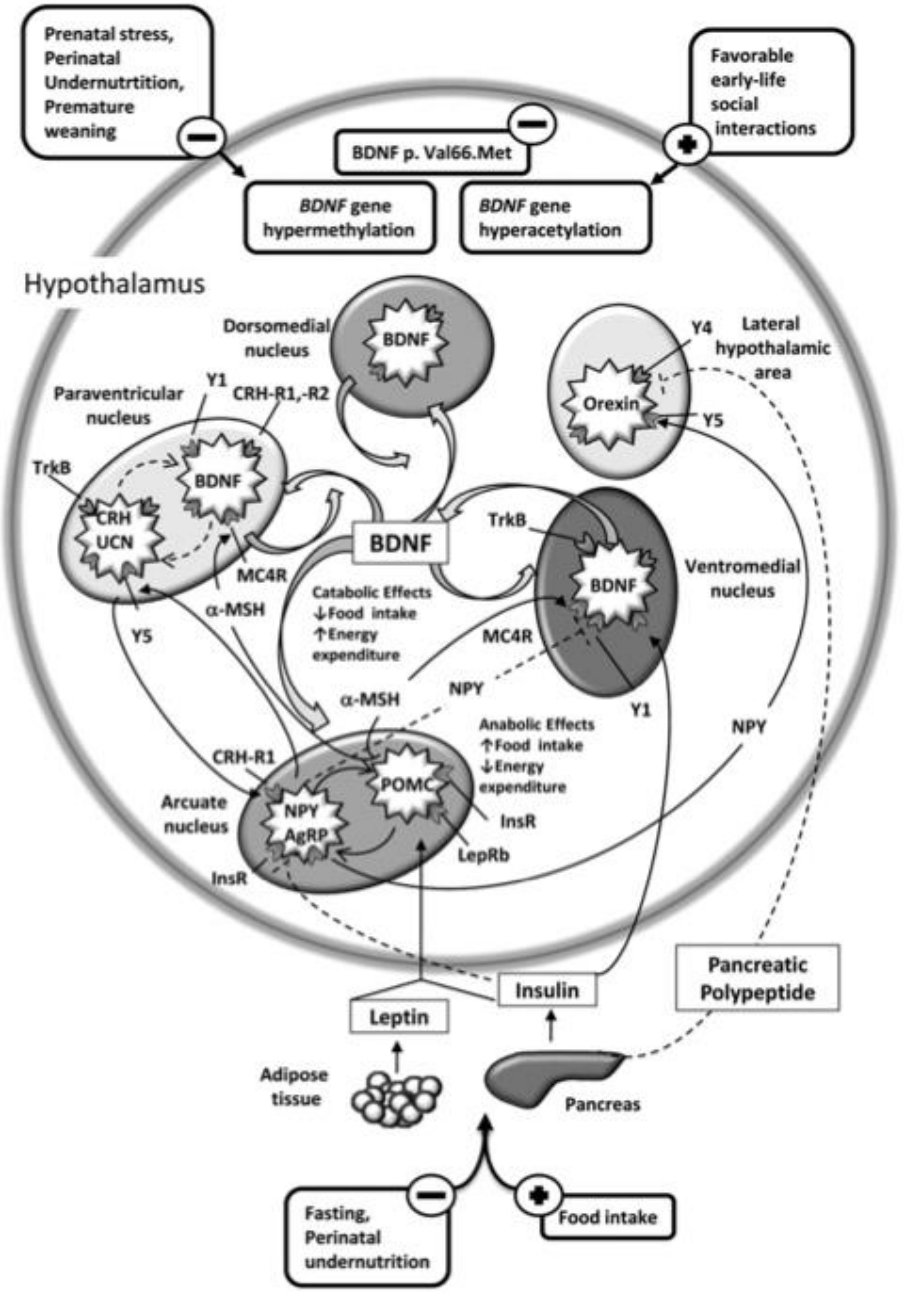
- Una base crescente di prove sostiene l'attività aerobica come un metodo di trattamento alternativo per i sintomi BD
- I suoi benefici per la salute fisica in soggetti sani e di alcuni disturbi psichiatrici sono abbastanza stabiliti; tuttavia prove indirizzate direttamente sul BD sono scarse.
- Mancanza di coerenza metodologica, riguardanti l'esercizio, rende difficile l'accuratezza e l'estrapolazione dei risultati.
- Tuttavia, i meccanismi legati alla BD fisiopatologia, come ormonali e neurotrasmettitori modifiche e si riferiscono principalmente a fattori brain-derived neurotrophic (BDNF) possono essere esplorati.

POTENZIALI EFFETTI TERAPEUTICI DELL'ESERCIZIO FISICO NEL DISTURBO BIPOLARE

- Il BDNF ha influenza sulla capacità del cervello e la sua L'espressione genica del BDNF è sensibile alle esercizio aerobico
- L'esercizio aerobico attraverso il BDNF può indurre la soppressione dello stress cronico, comunemente osservato nei pazienti BD, e ridurre gli effetti deleteri causati dal carico allostatico
- Appare opportuno proporre l'esercizio aerobico nei pazienti affetti da BD per il ruolo importante che questo gioca nei meccanismi fisiopatologici del disturbo e per l'azione coadiuvante nel trattamento

BDNF e alimentazione

- Il BDNF è attualmente riconosciuto come un importante partecipante nella regolazione dell'assunzione di cibo.
- Leptina, insulina e polipeptide pancreatico (PP) esercitano effetti potenzialmente anoressizzanti attraverso il BDNF.
- Bassi livelli circolanti di BDNF sono associati ad un più alto rischio di disturbi alimentari come l'AN e BN.
- Marcata restrizione alimentare riduce il BDNF e può scatenare episodi binge-eating con conseguente aumento di peso.
- L'esistenza di mutazioni che causano aploinsufficienza di BDNF, sono associati con lo sviluppo di fenotipi di obesità e iperfagia.



Rosas-Vargas et al, 2011

BDNF E ALIMENTAZIONE

- Ad esempio, una crescente evidenza suggerisce che il BDNF può disciplinare l'assunzione di cibo, che influenza il rischio di obesità, il diabete e le malattie cardiovascolari.
- Il BDNF è altamente espresso nell'ipotalamo ventromediale, che regola l'appetito. La privazione di cibo riduce l'espressione del BDNF ipotalamico, mentre infusioni intraventricolare di BDNF sopprimono l'appetito,
- Il BDNF può avere rilevanza anche nella regolazione del glucosio. I topi privi di recettori della leptina presentare un aumento dell'assunzione di cibo e dei livelli di glucosio nel siero: queste anomalie sono migliorate da infusioni periferiche di BDNF.
- Nei pazienti con diabete di tipo 2, livelli di BDNF nel plasma sono inferiori a quelli dei soggetti non diabetici.

CONCLUSIONI

- Episodi multipli hanno dimostrato di essere elementi cardine per la neuroprogressione, che è intrinsecamente correlata alla refrattarietà al trattamento ed alle anomalie morfofunzionali

- Il BD è associato ad anomalie cerebrali morfologiche, come riduzioni regionali della neuroplasticità, della resilienza cellulare, della neurogenesi ippocampale, testimonia il ruolo della neurodegenerazione nel BD

- La prospettiva della ricerca per i nuovi trattamenti ha come focus principale il raggiungimento degli effetti neuroprotettivi e neuroplastici dei farmaci,

CONCLUSIONI

- Nel corso degli ultimi anni, risultati sempre più promettenti sono emersi dallo studio dei sali di litio, un farmaco storicamente usato per trattare BD

- Questi nuovi meccanismi eziopatogenetici sono alla base dell'azione dei farmaci utili per il trattamento delle diverse fasi del disturbo, modulano la neurotrasmissione glutamatergica, ed hanno proprietà neuroprotettive antiossidanti ed immunomodulanti

- Molto lavoro resta da fare per esplorare le nuove potenzialità terapeutiche di questo vecchio farmaco e per comprendere i meccanismi alla base degli effetti antidepressivi di ketamina e di altri composti in grado di modulare la trasmissione glutamatergica e l'attivazione di segnalazione mTOR1

Grazie per la vostra l’attenzione

- Un'altra considerazione importante nella progettazione di terapie fattore di crescita per disturbi del sistema nervoso è la necessità di lunghi periodi di trattamento, che potrebbero essere potenzialmente per anni per malattie neurodegenerative croniche.
- Così, il sistema ideale per la somministrazione di fattori di crescita del sistema nervoso deve ottenere concentrazioni efficaci a siti precisi di neuroni degenerazione, limitando la diffusione a siti distanti, che potrebbero generare effetti negativi. Inoltre, consegna deve essere sostenuta nel tempo. L'assenza di un sistema di consegna sicura e affidabile per la crescita fattore trattamento nell'uomo ha limitato la capacità di verificare se queste proteine possono trattare efficacemente malattie neurologiche. Due possibili approcci potrebbero risolvere il problema di consegna di fattori di crescita, come il BDNF al sistema nervoso: l'infusione di proteine intraparenchimale e la consegna del gene utilizzando vettori virali.infusione di proteina BDNF. infuso intraparenchimale di fattori di crescita potrebbe essere l'approccio più diretto per determinare se il BDNF possa influenzare il trattamento della malattia negli esseri umani. In tre studi clinici nella malattia di Parkinson, intraparenchimale infusione continua di GDNF è stata ottenuta utilizzando pompe cronicamente impiantati. Tuttavia, gli alti tassi di flusso che sono stati necessari per ottenere la più ampia distribuzione del fattore di crescita nel putamen portato a segnali MRI

TRATTAMENTO DISTURBO BIPOLARE: NUOVI FARMACI

- In base alle proprietà farmacologiche, i farmaci in fase di sviluppo sono stati raggruppati in coloro che agiscono per:
- i) monoamine neurotrasmissione;
- ii) la neurotrasmissione colinergica;
- iii) neurotrasmissione glutamatergica;
- iv) recettori degli oppioidi;
- v) i recettori sigma;
- vi) i recettori neurochinina;
- vii) recettori del fattore di rilascio della corticotropina
- viii) altri meccanismi.

The ‘cytokine-hypothesis of mood disorders’.

- Cytokines are small soluble proteins crucial for immune response regulation. They can have pro- or anti-inflammatory characteristics and some have a broader regulatory role in the immune response. Typical proinflammatory cytokines are tumor necrosis factor alpha (TNF-α), interleukin (IL)-1β and IL-6.
- Recently gained insights emphasize the role of the immune system in the pathophysiology of BD
- Several studies show raised levels of inflammatory markers, notably cytokines
- According to this hypothesis, excessive production of cytokines due to chronic activation of macrophages, microglia, and T-cells is suggested to cause psychiatric signs and symptoms through effects on neurotransmission, neuroendocrine function and neural plasticity.

Beumer et al., 2012; Haarman et al., 2014; Maes et al., 1995b; Miller et al., 2009; Rosenblat et al., 2014

MECCANISMI BIOLOGICI COINVOLTI NELL'ETIOLOGIA DEL DB

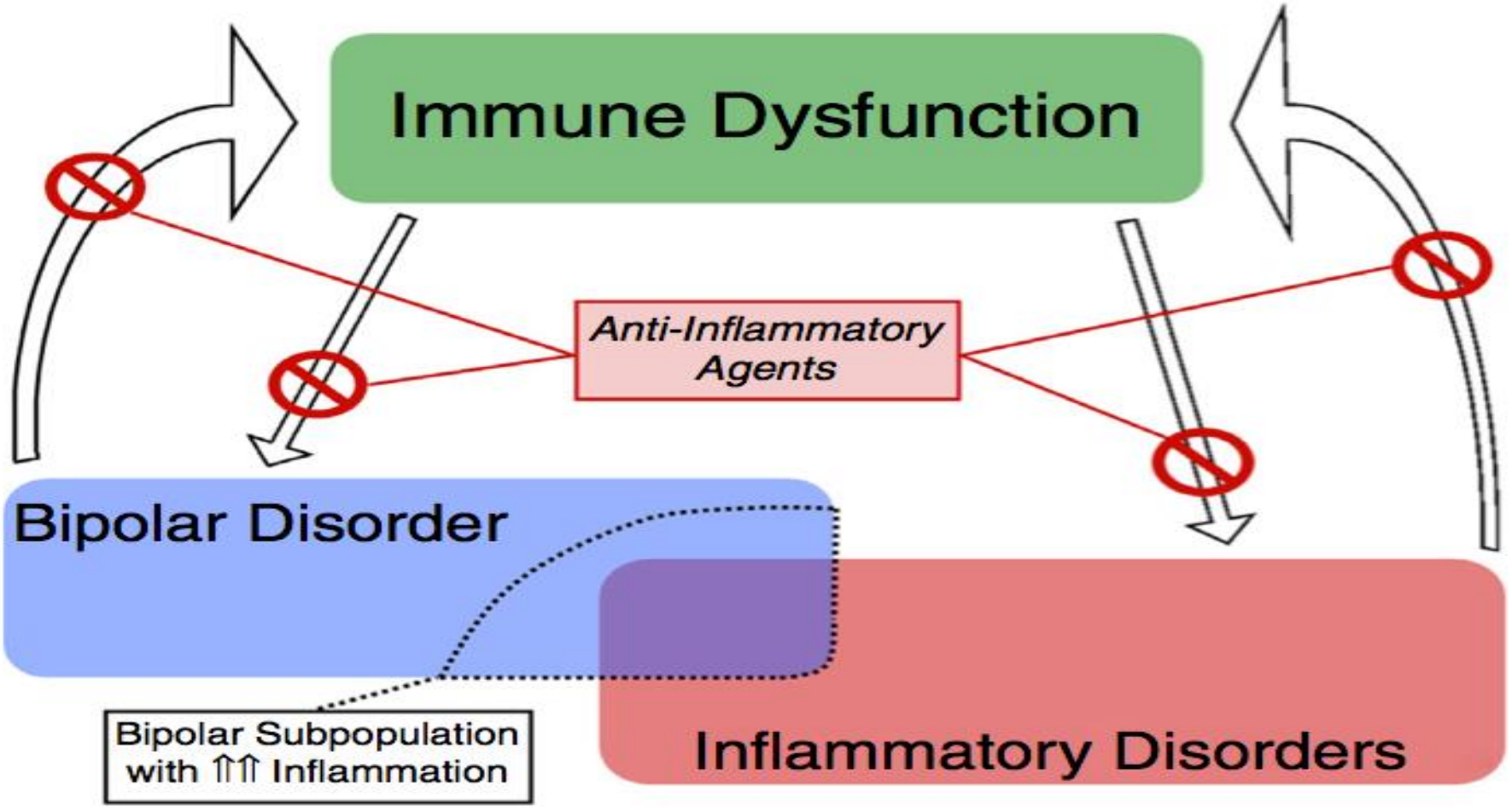
- <u>Meccanismi rilevanti per lo sviluppo del DB</u>

- Lo stress ossidativo
- La disfunzione mitocondriale
- L'Infiammazione e la compromissione della neurogenesi
- L'alterazione della neurotrasmissione glutamatergica
- L'alterazione della trasmissione cellulare
- L'apoptosi

Data-Franco et al, 2016

- Convergent evidence shows opposing effects of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors. Synaptic NMDA receptors promote synaptic formation and neuronal survival. In contrast, extrasynaptic NMDA receptor activation promotes synaptic atrophy and neuronal death by altering nuclear calcium. This deregulates target gene expression, leading to mitochondrial dysfunction, reduced dendritic length and arborization, and synaptic loss. Distinct features of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors may facilitate the development of extrasynaptic NMDA receptor modulators. For example, extrasynaptic NMDA receptors are enriched with GluN2B subunits and are predominantly coactivated by glycine, whereas synaptic NMDA receptors predominantly contain GluN2A and are coactivated primarily by D-serine.
- prove convergenti mostra effetti opposti di recettori NMDA sinaptici e extrasinaptica. recettori NMDA Synaptic promuovere la formazione sinaptica e la sopravvivenza neuronale. Al contrario, extrasinaptica l'attivazione del recettore NMDA promuove l'atrofia sinaptica e morte neuronale alterando calcio nucleare. Questo deregolamenta espressione del gene bersaglio, portando a disfunzione mitocondriale, lunghezza ridotta dendritiche e arborization, e la perdita sinaptica. caratteristiche distinte di sinaptica e recettori NMDA extrasinaptica possono facilitare lo sviluppo di extrasinaptica modulatori dei recettori NMDA. Ad esempio, i recettori NMDA extrasinaptica sono arricchiti con subunità GluN2B e sono prevalentemente coactivated da glicina, mentre i recettori NMDA sinaptici contengono prevalentemente GluN2A e sono coactivated principalmente da D-serina.

Anti-inflammatory agents in the treatment of BD with inflammatory comorbidities



Current Opinion in Pharmacology 2016, 29:63–69

ANTIPSICOTICI E CITOCHINE

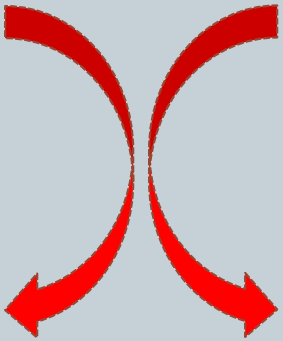
- Diversi antipsicotici inibiscono l'induzione di citochine pro-infiammatorie e modulano la risposta infiammatoria.
- La clozapina diminuisce i livelli basali di IL-6 dopo sei mesi di trattamento, IL-2, IL-18 e TNF-alfa.
- Il risperidone, a differenza dell'aloperidolo, modula la produzione di citochine aumentando i livelli di IL-10, IL-6, IL-8 e TNF-alfa.
- Gli antipsicotici atipici clozapina e olanzapina incrementano l'espressione del BDNF nell'ippocampo nei modelli murini, al contrario di quanto effettuato da aloperidolo.
- La clozapina in vitro ha un effetto neuroprotettivo nei confronti della neurodegenerazione mediato dai lipopolisaccaridi.
- L'aripiprazolo avrebbe un'azione modulatrice sulle vie metaboliche ad effetto neuroprotettivo in quanto inibirebbe la neurotossicità da glutammato.
- Anche aripiprazolo è in grado di aumentare i livelli di BDNF.
- Ziprasidone inibisce GSK-3b, la sintesi di NO e altri radicali, modulando l'apoptosi e aumentando i livelli di BDNF e GDNF.
- L'iniezione intracerebrale di GDNF ha mostrato rigenerazione delle cellule dopaminergiche dei nuclei della base nei pazienti parkinsoniani.

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and **β-amyloid**

as blood biomarkers for mood disorders

✓ **BDNF:**

neurotrophin involved in memory and learning processes which modulates neuroplasticity and promotes neurogenesis and neuronal survival *(Duman, 2004)*



✓ **Aβ40** and **Aβ42:**

main component of senile plaques in Alzheimer's Disease. Their peripheral changes predict neurodegeneration in different diseases *(Thambisetty and Lovestone, 2010)*

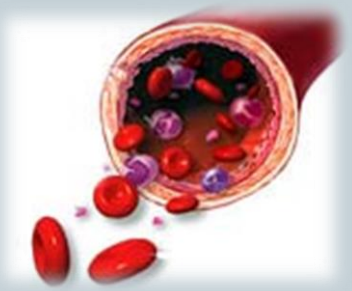
N-METHYL-D-ASPARTATE (NMDA) RECEPTORS

- I recettori NMDA sono recettori del glutammato a canale ionico che permettono il passaggio di Ca^{2+} e Na^{+} nella cellula e K^{+} fuori dalla cellula.
- L'attivazione del recettore NMDA richiede la coattivazione dei siti glutammato e glicina del recettore, nonché la depolarizzazione della membrana per rimuovere Mg^{2+} dal canale del recettore.
- Ogni recettore NMDA è composta da quattro subunità. Fino ad oggi, sette tipi subunità sono stati identificati (GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, GluN3B).
- Le funzioni del recettore NMDA variano in base alla loro composizione in subunità e alla posizione subcellulare. Essi si trovano di solito nella sinapsi o nello spazio peri- o extrasinaptica.

Background: BDNF

✓ Polypeptide consisting of 2 chains of 119 aminoacids with a total molecular mass of 29684 Da; gene mapped in 13p

✓ It belongs to the family of neurotrophins (NTs), along with NGF (Nerve Growth Factor), NT-3, NT-4/5



✓ Detectable in the blood: serum levels are about 10 times higher than plasma ones. This finding appears to be related to the release of BDNF by deposits during platelets activation

✓ Plasma BDNF amount reflects in part brain secretion. A study of Karege et al. (2002) showed a correlation between changes in central and peripheral BDNF levels during growth of rodents

F1000Prime REPORTS

Published: 01 May 2013
© 2013 Faculty of 1000 Ltd

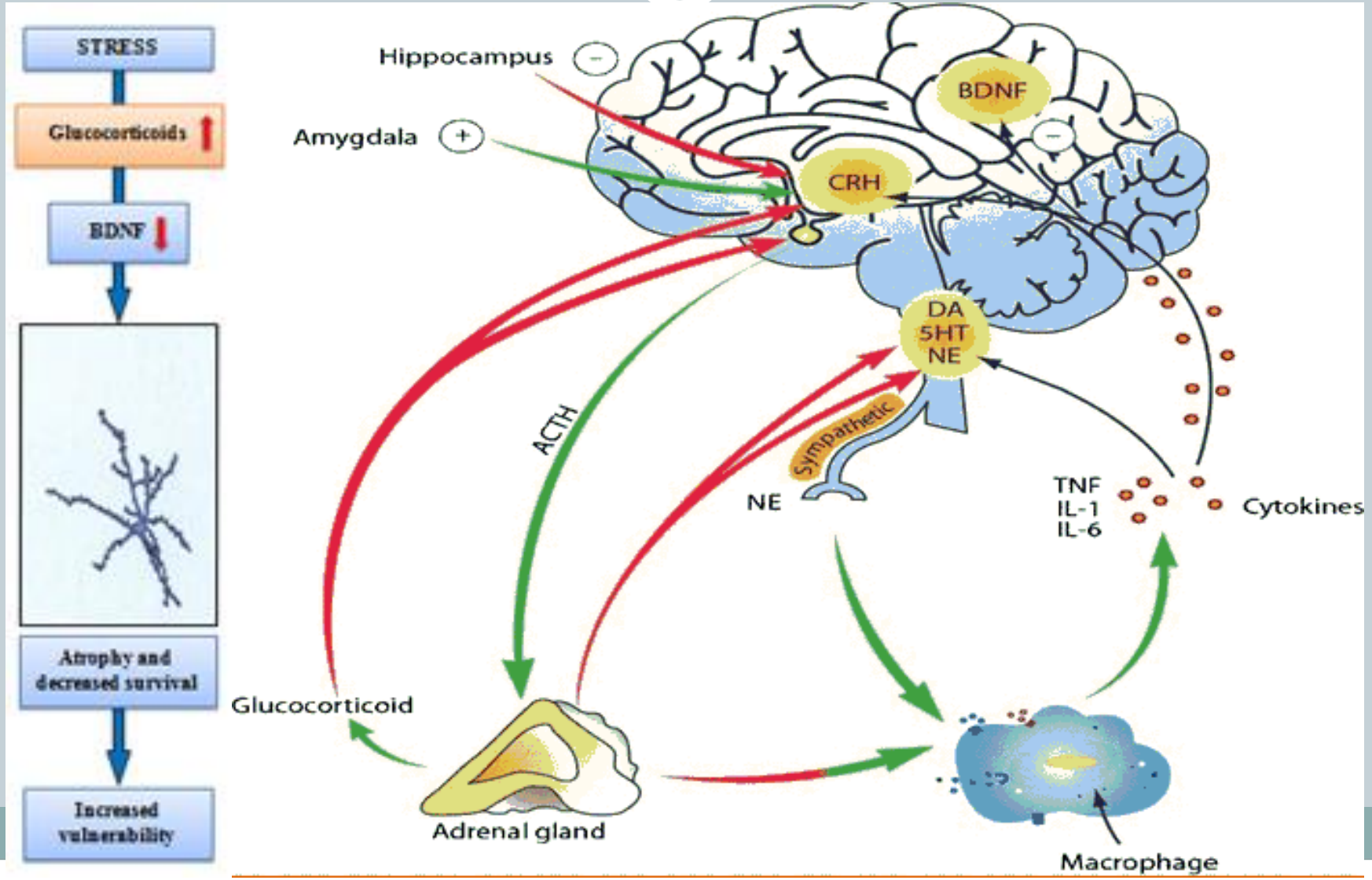
Resilience and vulnerability: a neurobiological perspective

Ilia N. Karatsoreos[1] and Bruce S. McEwen[2]*

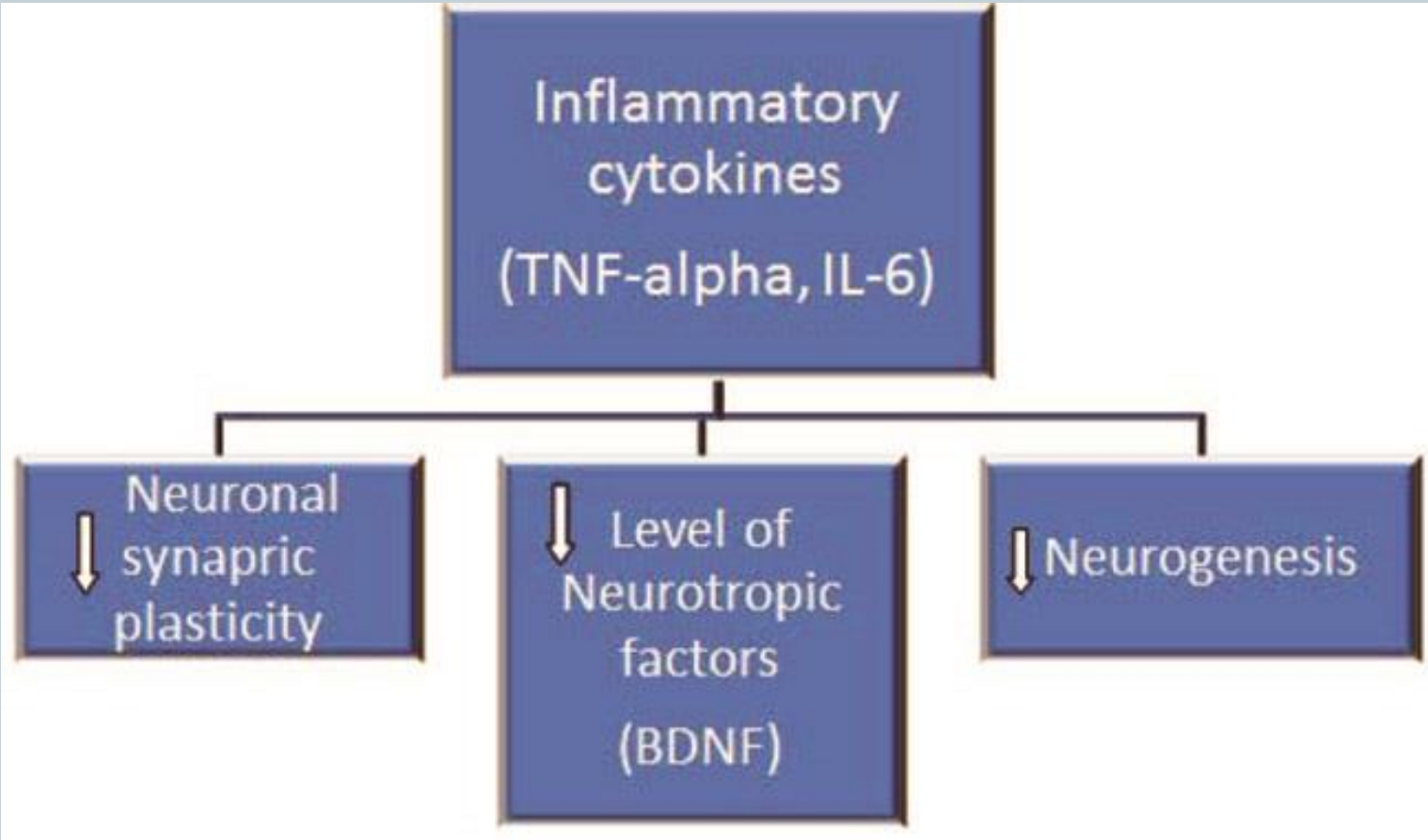
Abstract

The brain is constantly adapting to a changing environment. It detects environmental stimuli, integrates that information with internal states, and engages appropriate behavioral and physiological responses. This process of stability through change is termed "allostasis", and serves as a mechanism by which an organism can adapt to a changing environment to function optimally, and ultimately ensure survival. The ability to adapt to stressors in the environment by "bending" but not "breaking" can be considered as "resilience". Individuals that are more able to withstand such challenges to their stability, and bounce back after, can be considered more resilient than those that do not. This review will explore what resilience means in a neurobiological context, the role of stress and allostasis, and focuses on the role of neurotrophins, particularly BDNF, in mediating adaptive plasticity.

Background: BDNF, stress and immunity



Background: BDNF, stress and immunity

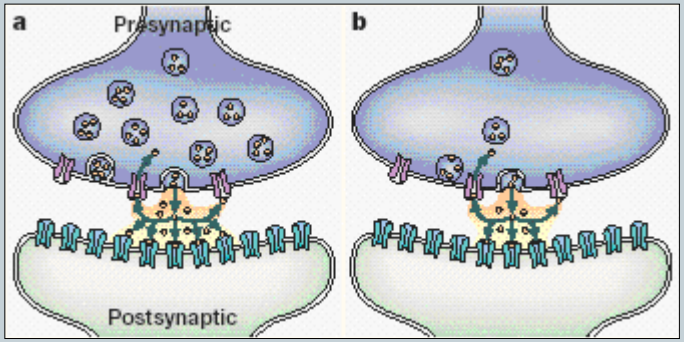


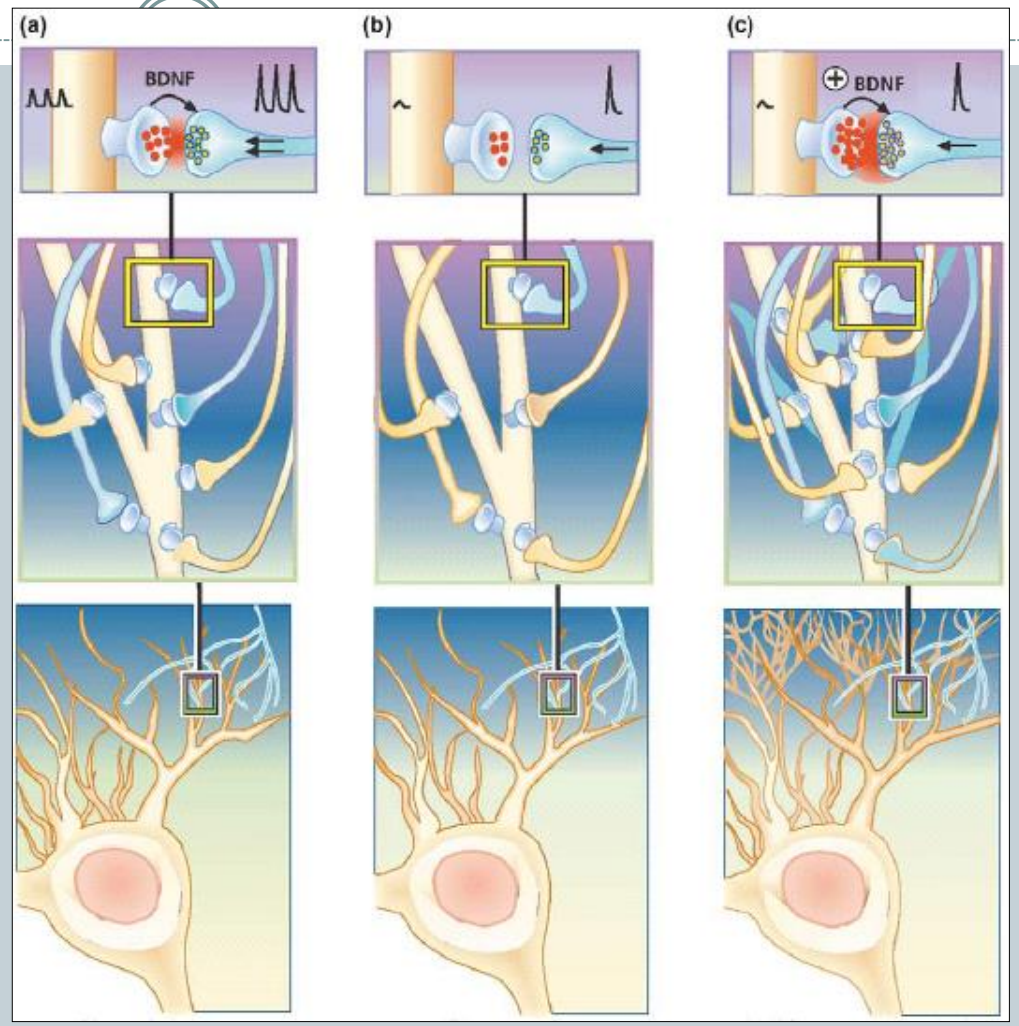
Neurotrophic hypothesis of depression

MONOAMINE HYPOTHESIS

(a): Normal state; **(b):** Depressed state

(Castrèn, 2005)





(a): Normal state; **(b):** Depressed state;
(c): Antidepressant treatment

(Castrèn, 2004)

Neurotrophic hypothesis of depression

Depression *= clinical manifestation of a prolonged neuronal distress biologically associated with a* ***neurotrophin deficit*** *causing a decrease in synaptic connections, receptors expression, neurogenesis and neuronal survival*

✓**Stress** and **antidepressants** opposite effects on the expression of BDNF in murine brain *(Duman and Monteggia, 2006)*

✓ **Intracerebral infusion of BDNF** works **as antidepressant treatment** in animal behavioral models of depression *(Siuciack et al., 1997; Shirayama et al., 2002; Hoshaw et al, 2005)*

✓ Blood BDNF as **state marker** of mood episodes *(Sen et al., 2008; Lin, 2009; Fernandes et al., 2011; Polyakova et al., 2015)*

1. Depressive or manic patients exhibit lower plasma and/or serum BDNF levels than those of healthy subjects

2. BDNF levels increase up to controls' levels after specific treatments and remission of symptoms

Previous studies

ELSEVIER

Journal of Affective Disorders 105 (2008) 279–283

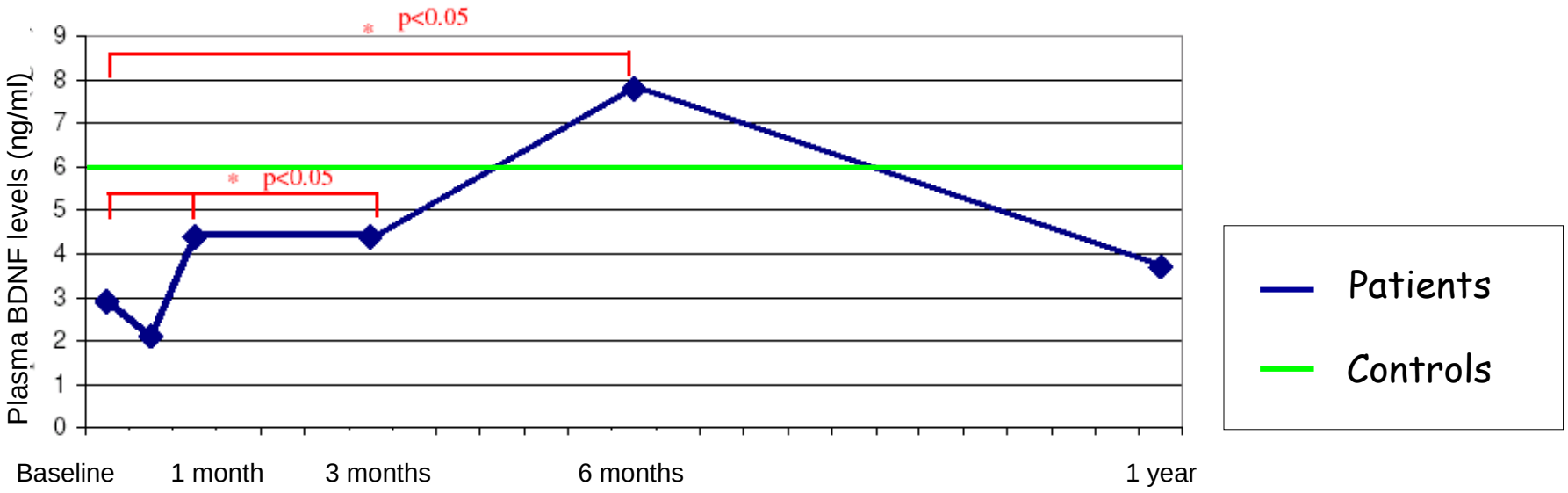
JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS

www.elsevier.com/locate/jad

Brief report

Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments

Armando Piccinni [a,*], Donatella Marazziti [a], Mario Catena [a], Luciano Domenici [b,c], Alessandro Del Debbio [a], Carolina Bianchi [a], Claudio Mannari [c], Claudia Martini [a], Eleonora Da Pozzo [a], Elisa Schiavi [a], Alessandra Mariotti [a], Isabella Roncaglia [a], Agnese Palla [a], Giorgio Consoli [a], Luca Giovannini [d], Gabriele Massimetti [a],

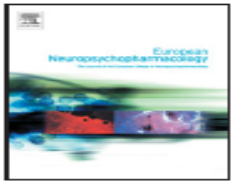


Previous studies

European Neuropsychopharmacology (2009) 19, 349–355

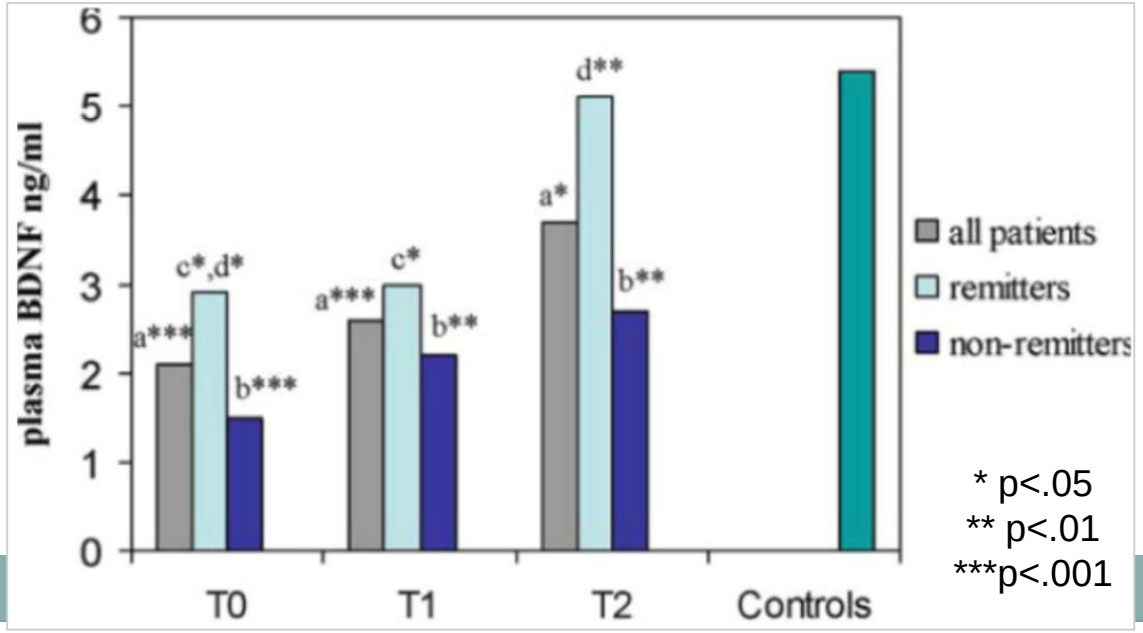
ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy

Armando Piccinni[a], Alessandro Del Debbio[a], Pierpaolo Medda[a], Carolina Bianchi[a], Isabella Roncaglia[a], Antonello Veltri[a], Sara Zanello[a], Enrico Massimetti[a], Nicola Origlia[b], Luciano Domenici[b,c], Donatella Marazziti[a,*], Liliana Dell'Osso[a]



* p<.05
** p<.01
***p<.001

Previous studies

Neuropsychobiology

Original Paper

Neuropsychobiology 2010;62:207–212
DOI: 10.1159/000319946

Received: August 10, 2009
Accepted after revision: January 18, 2010
Published online: August 14, 2010

Associations between Brain-Derived Neurotrophic Factor Plasma Levels and Severity of the Illness, Recurrence and Symptoms in Depressed Patients

Liliana Dell'Osso Alessandro Del Debbio Antonello Veltri Carolina Bianchi
Isabella Roncaglia Marina Carlini Gabriele Massimetti Mario Catena Dell'Osso
Chiara Vizzaccaro Donatella Marazziti Armando Piccinni

Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, University of Pisa, Pisa, Italy

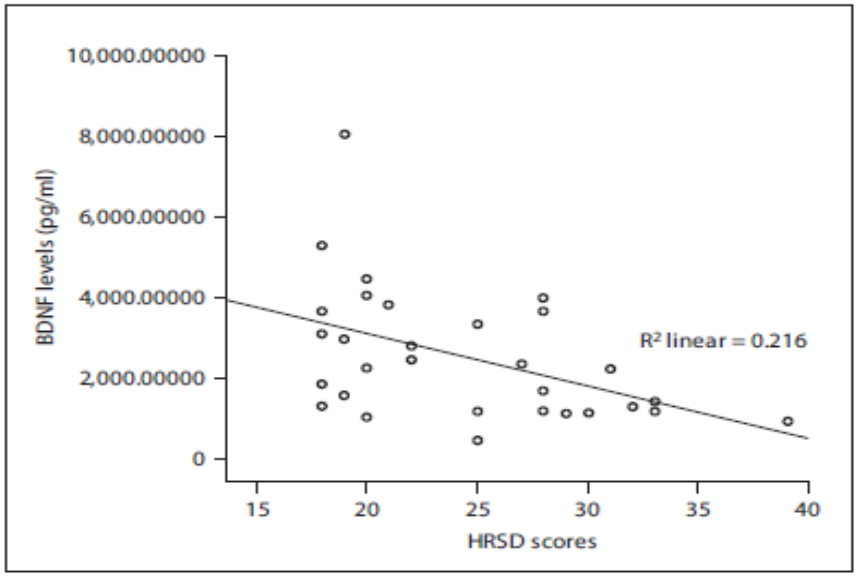


Fig. 1. Relationship between HRSD total scores and BDNF plasma levels.

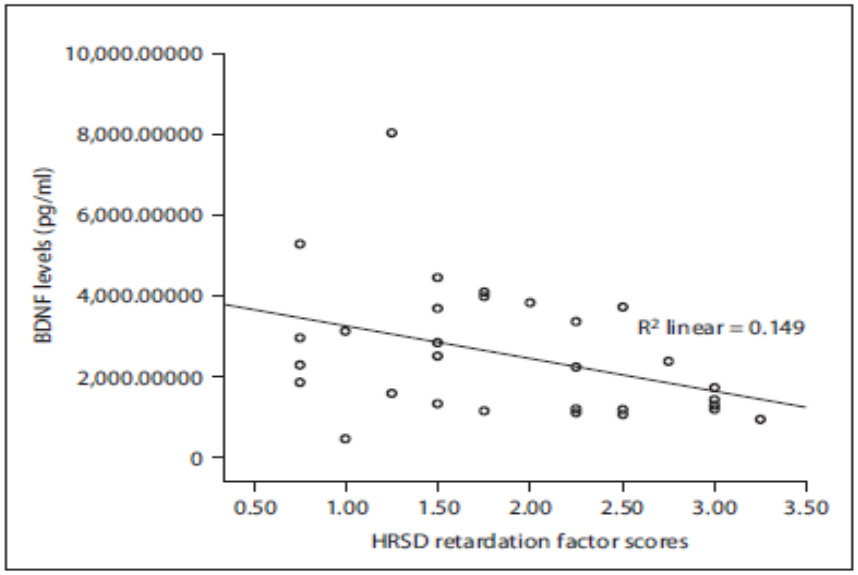


Fig. 2. Relationship between HRSD retardation factor scores and BDNF plasma levels.

Previous studies

Original Paper

Neuropsychobiology

Neuropsychobiology 2010;62:207–212
DOI: 10.1159/000319946

Received: August 10, 2009
Accepted after revision: January 18, 2010
Published online: August 14, 2010

Associations between Brain-Derived Neurotrophic Factor Plasma Levels and Severity of the Illness, Recurrence and Symptoms in Depressed Patients

Liliana Dell'Osso Alessandro Del Debbio Antonello Veltri Carolina Bianchi
Isabella Roncaglia Marina Carlini Gabriele Massimetti Mario Catena Dell'Osso
Chiara Vizzaccaro Donatella Marazziti Armando Piccinni

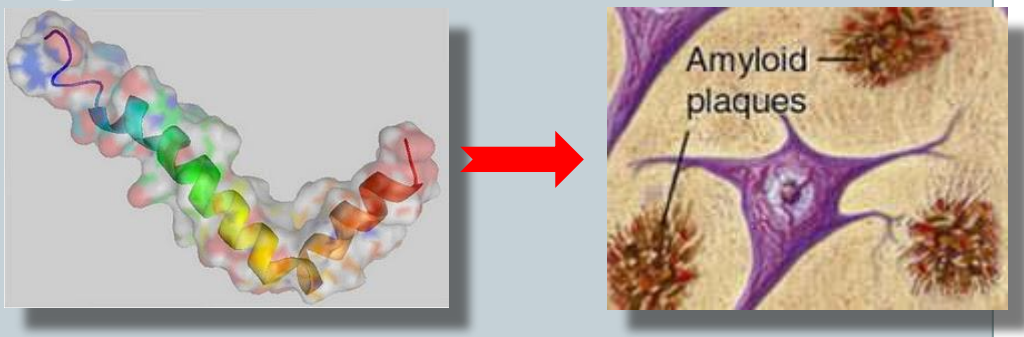
Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, University of Pisa, Pisa, Italy

Table 2. Plasma BDNF levels and clinical features in depressed patients

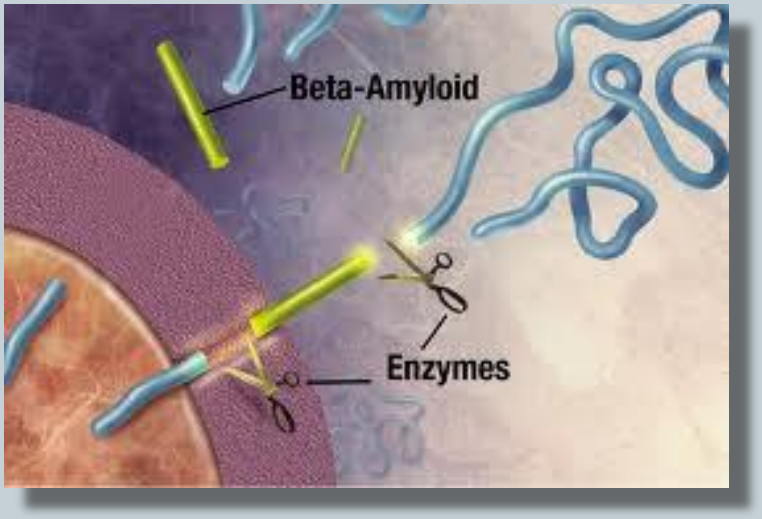
	n	BDNF levels (mean ± SD), pg/ml	Z	p
Moderately ill patients (CGI score = 4)	13	2,780.54 ± 1,353.42	–2.656	0.008
Severely ill patients (CGI score = 6)	7	1,213.23 ± 158.68		
Low sleep disturbance factor score	24	2,866.62 ± 1,628.66	–2.826	0.005
High sleep disturbance factor score	6	1,231.62 ± 629.79		
Absence depersonalization/derealization item	17	3,020.35 ± 1,827.13	–2.009	0.045
Presence depersonalization/derealization item	13	1,910.97 ± 1,054.47		
Single episode	6	4,248.14 ± 2,122.38	–2.489	0.013
Recurrence	24	2,112.49 ± 1,168.59		

β-amyloid

✓ β-amyloid (Aβ): monomers, oligomers, protofibrils and fibrils that accumulate in the brain of patients with Alzheimer's Disease (AD) to form insoluble plaques



✓ Aβ peptides of 40 (Aβ40) or 42 (Aβ42) amino acids are formed after sequential cleavage of the APP, a transmembrane glycoprotein of undetermined function, by successive action of the β and γ secretases *(Zhang et al., 2011)*



✓ Different studies have pointed out how the number of senile plaques does not correlate with the severity of AD *(Terry et al., 1991, Dickson et al., 1995)*

Plasma β-amyloid peptides levels in bipolar depressed patients

Piccinni A, Origlia N, Veltri A et al. Plasma β-amyloid peptides levels: A pilot study in bipolar depressed patients. *J Affect Disord* 2012; 138(1-2):160-164.

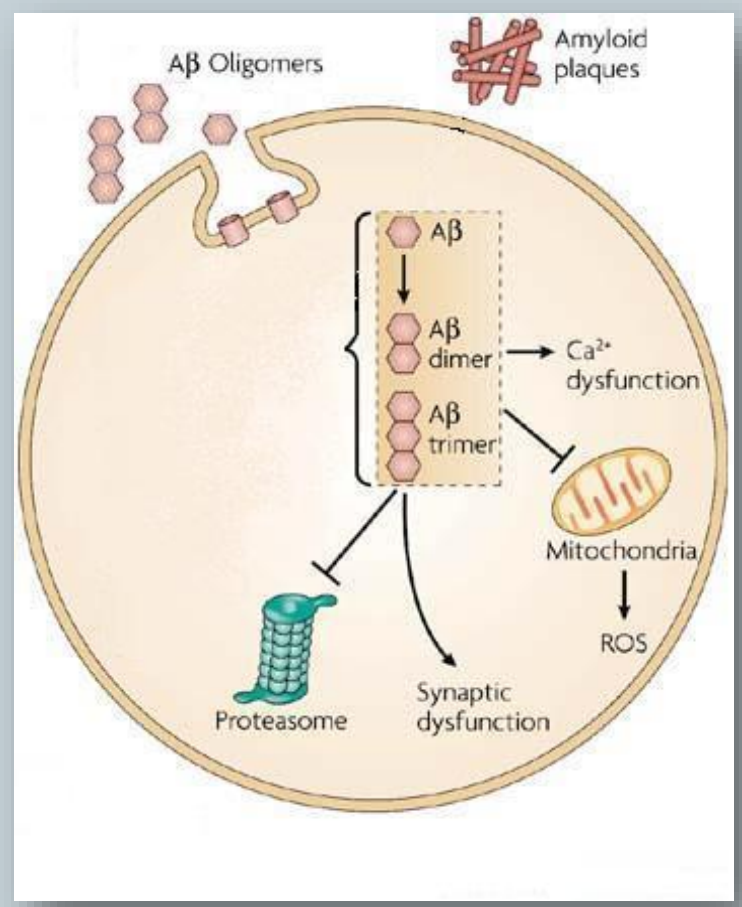
Piccinni A, Veltri A, Vizzaccaro C et al. Plasma amyloid-β levels in drug-resistant bipolar depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Neuropsychobiology* 2013; 67:185-191.

β-amyloid

✓ Aβ-mediated neurotoxicity depends on soluble oligomers (dimers, trimers) but not on monomers or fibrils *(Lambert et al., 1998)*

- membrane permeabilization
- calcium influx
- mitochondrial dysfunction
- ROS production

NEURONAL DEATH *(Walsh and Selkoe, 2007)*



- Long Term potentiation (**LTP**) inhibition *(Shankar et al., 2007, 2008)*
- **BDNF signalling** inhibition *(Tong et al., 2001)*
- **BDNF synthesis** inhibition *(Arancio and Chao, 2007)*
- depressogenic action on murine models: ↓ **5-HT** and **NE** in PFC and ↓ **BDNF** expression *(Colaianna et al., 2010)*

TRATTAMENTO MOOD DISORDER

- Il trattamento di pazienti bipolari si è rapidamente evoluto negli ultimi anni.

- Un numero crescente di farmaci hanno ricevuto l'approvazione della Food e Drug Administration (FDA) per l'uso nel trattamento della depressione bipolare, della mania acuta o della terapia di mantenimento a lungo termine con lo scopo di limitare i rischi di ricorrenza

Il trattamento attuale del DB

- **A total of 7,406 patients had a bipolar disorder: bipolar I (55%), bipolar II (15%), or bipolar disorder not otherwise specified (30%). Women represented 57% of the sample; mean±SD age was 35.4±12.4 years.**
- **Initial prescription fills involved one psychotropic agent in 67% of patients, and two or more psychotropics (polytherapy) in 33%.**
- **Ini- tial prescription drug selections involved: antidepressants > anticonvulsants ≥ antipsychotics > sedatives > lithium; initial mood stabilizer use ranked: valproate > lithium > carbamazepine or oxcarbazepine > lamotrigine; an- tipsychotics ranked: olanzapine > quetiapine ≥ risperidone > ziprasidone > aripiprazole > clozapine.**
- **Rankings were similar at one year, when only 31% of patients received monotherapy (a 2.2-fold decline), 32% received poly- therapy, and 37% received no psychotropics. Initially patients received 1.42 psychotropic drugs per person; at one year, patients received 175, and at both times polytherapy was less likely with lithium than with anticonvul- sants.**
- **In multivariate modeling, one-year mood stabilizer use was greater with the following: older age, type of mood stabilizer (lamotrigine > val- proate > carbamazepine or oxcarbazepine > lithium) and was associated with more psychiatric office and emergency visits, clinician type (more com- mon with psychiatrists than with primary care physicians), and nonuse of off-label anticonvulsants.**
- ***Conclusions:* Polytherapy was used by one-third of patients initially and at one year, antidepressant use was highly prevalent initially and later, but lack of treatment was prevalent at one year. Plausible clinical and treatment factors were associated with sustained mood stabi- lizer adherence.**

National health plan claims data (2000–2004).

Psychiatric Services 59:1175–1183, 2008

TRATTAMENTO MOOD DISORDER

- Conclusioni: La politerapia è stato utilizzato da un terzo dei pazienti inizialmente e ad un anno, l'uso di antidepressivi era molto diffusa inizialmente e più tardi, ma la mancanza di un trattamento era prevalente ad un anno. fattori clinici e di trattamento plausibili sono stati associati con l'umore sostenuta stabilizzazione aderenza Lizer.o abuso di sostanze, disabilità funzionale, e l'eccesso di mortalità a causa degli alti tassi di suicidio nei primi anni ed a causa di disturbi medici negli anni successivi.
- Prominent morbilità depressivo residua tra i pazienti trattati con disturbo bipolare incoraggia l'uso empirico di antidepressivi sia breve e nel trattamento a lungo termine, nonostante la limitata evidenza della loro efficacia e sicurezza nel trattamento della depressione bipolare.

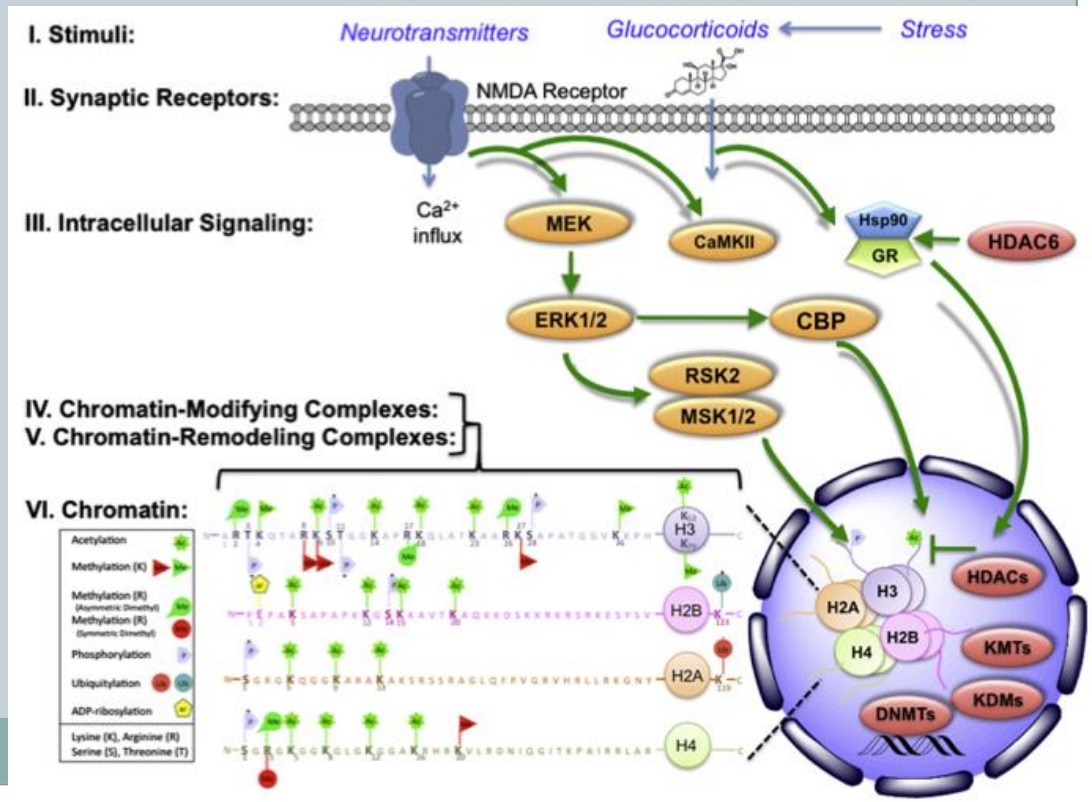
NEUROPLASTICITA' E NEURODEGENERAZIONE

- Tutti i percorsi interagiscono tra di loro e possono promuovere sia la sopravvivenza neuronale e la neurorigenerazione o la graduale disfunzione neuronale e la neurodegenerazione, dando come esito una diminuzione del funzionamento ed un peggioramento dei sintomi.

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry (2016)

- Recenti scoperte molecolari, cellulari e comportamentali cominciano a rivelare l'importanza dei meccanismi epigenetici che alterano la struttura della cromatina e regolano dinamicamente modelli di espressione genica che possono giocare un ruolo fondamentale nella fisiopatologia dei disturbi dell'umore.

- Un numero crescente di dati supporta la tesi che <u>complessi selettivamente individuati di cromatina modificata</u>, compresi quelli contenenti istone deacetilasi (HDAC), forniscono un mezzo per alterare reversibilmente lo stato di acetilazione della cromatina neuronale con conseguente impatto positivo sulla trascrizione del gene regolatore neuronale e sui comportamenti correlati all'umore



Tsankova et al, Neuroscience (2014)

- Ampakines sono un'altra classe di farmaci che aumentano BDNF in alcune regioni del cervello, e un recente studio indica che gli aumenti ampakine indotte BDNF migliorata la stabilizzazione di LTP e memoria a lungo termine in un modello murino della malattia di Huntington. Uno dei principali vantaggi di molti di questi agenti farmacologici è che o sono stati approvati dalle autorità di regolamentazione (ad esempio, litio) o sono in fase di test per altre applicazioni cliniche (ad esempio, Ampakines per l'autismo e la schizofrenia), semplificando così le prove potenziale per gli altri malattie neurodegenerative.
- Se questi farmaci inducono cambiamenti sufficienti livelli di BDNF per influenzare la malattia umana rimane da determinare; al contrario, con trattamento diretto BDNF, livelli molto più elevati del fattore di crescita sono realizzabili.
- Inoltre, i farmaci che inducono BDNF-modulano diverse vie di segnalazione cellulare, generando così un complesso insieme di effetti potenziali che devono ancora essere pienamente esplorate nel contesto di una terapia malattia neurologica.mimetici Peptide di BDNF.sono stati sviluppati brevi peptide molecole mimetiche di fattori di crescita in grado di attraversare la barriera emato-encefalica quando somministrato perifericamente.
- Questi farmaci possono consentire dosaggio semplice e controllato di fattori di crescita. Tuttavia, vi è la preoccupazione che mimetici che sono abbastanza potenti per dimostrare l'efficacia biologica di fattori di crescita full-length potrebbe indurre gli effetti negativi di ampia fattore di crescita diffusa in tutto il cervello, come osservato nella prova precedente.L'esercizio fisico e dieta.Notevole la prova indica che BDNF è influenzato sia

- Typical proinflammatory cytokines (TNF-α and IL-6) seem to be elevated in medication-free patients during a manic or depressive episode and to be similar to healthy controls during euthymia.
- The increase in proinflammatory cytokines is also observed in 2 meta- analyses in general (predominantly treated) BD populations (Modabbernia et al., 2013; Munkholm et al., 2013). Both meta- analyses report elevated TNF-α, sTNFR1, sIL-2R, sIL-6R and IL-4 levels.
- We cannot conclude on the causality of this association: a bidirectional relationship, in which mood symptoms contribute to an increase in proinflammatory cytokines and vice versa is possible (Rosenblat et al., 2014).

Cytokines and BD

- age, gender, smoking habits, metabolic syndrome, somatic comorbid- ities and use of mood-stabilizing drugs are known to influence peripheral cytokine levels but are often not accounted for.
- These confounders impede a conclusive interpretation of the current data on cytokine level alterations in BD.
- The severity and phasic course of BD often imposes complex psychotropic drug regimens on patients
- Consequently, the use of mood-stabilizing drugs at time of inclusion in clinical studies is often inevitable and unconfounded medication-free cytokine levels in patients with BD are therefore hard to obtain.
- Some in vitro studies on the influence of mood-stabilizing drugs (mainly lithium) on cytokine production are available. However, results are conflicting and translation to clinical populations is difficult

(Drexhage et al., 2010; Haack et al., 1999; Bauer et al., 2013; Himmerich et al., 2013, 2014; Kleinerman et al., 1989; Knijff et al., 2007; Petersein et al., 2015

Cytokine concentrations in medicated patients with BD

- In summary, clinical studies providing information on the effect of mood-stabilizing drugs on cytokine levels in BD mainly focus on the effect of lithium (six studies).
- Altogether, the results do not suggest strong effects of lithium use on cytokine levels in BD, but most of these studies are done in euthymic patients with ≥2 months lithium use.
- Likewise, the limited results on the effect of valproate do not indicate an effect on cytokine levels in BD (two studies).
- We found no studies reporting on the effect of carbamazepine, lamotrigine, or antipsychotic drugs on cytokine levels in BD.

Van den Ameele et al, 2016

FOCUS

- Stress e glucocorticoidi modulano la plasticità neurale: implicazioni per i circuiti affettivi
- Il ruolo del glutammato nella perturbazione di circuiti affettivi
- L'evidenza suggerisce che la funzione mitocondriale può giocare un ruolo critico nella fisiopatologia e i nel trattamento del BD
- Gli antidepressivi influenzano il tono neurotrofico all'interno di circuiti affettivi
- Effetti neurotrofici di litio e valproato
- Litio e glicogeno sintasi chinasi-3
- Valproato, istone deacetilasi, e la regolazione epigenetica di neuroprotezione
- La proteina chinasi C cascata di segnali: un bersaglio biochimico condivise per le azioni di litio e valproato
- L'ormone tiroideo: effetti neurotrofici nei circuiti affettivi critici

Antidepressivi e neurogenesi

- I livelli di fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) sono ridotti nel cervello e nel siero dei pazienti depressi e almeno la riduzione dei livelli sierici è reversibile dopo il successo del trattamento.

- Questi dati, insieme a una vasta gamma di report utilizzando diversi modelli animali con un comportamento depressione simile o la manipolazione di espressione di BDNF o del suo recettore TrkB hanno coinvolto BDNF nella fisiopatologia della depressione, così come nel meccanismo di azione di trattamenti antidepressivi.
- Recenti scoperte hanno dimostrato che il trattamento posttranslational di BDNF prodotto del gene può produrre diverse entità molecolari che influenzano in modo diverso la segnalazione attraverso BNDF recettore TrkB e il recettore pan-neurotrofine p75NTR. *Castrèn et al, 2016*

- Considerando che il ruolo causale delle neurotrofine nei sintomi dei disturbi dell'umore è alquanto controversa, il loro ruolo nel meccanismo di trattamenti antidepressivi è molto più chiaro (Lindholm e Castrén, 2014).
- l'attività neuronale, come ad esempio convulsioni, aumenta l'espressione di BDNF e il primo trattamento antidepressivo che ha mostrato di aumentare l'espressione di BDNF è il trattamento d'urto elettroconvulsiva.
- In seguito, diversi studi hanno dimostrato che il trattamento cronico con vari farmaci antidepressivi aumentano BDNF mRNA e livelli di proteine nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo.
- Questo aumento comporta attivazione di promotori di BDNF, almeno in parte attraverso la riduzione acetilazione degli istoni in queste regioni promotrici.
- I rappresentanti di tutte le classi di antidepressivi clinicamente utilizzati aumentano l’autofosforilazione del TrkB e segnalazione in ippocampo e proencefalo e questo effetto si osserva entro poche ore dopo la somministrazione del farmaco (Saarelainen et al, 2003;.. Rantamäki et al, 2007).
- Un analogo aumento di BDNF mRNA e TrkB fosforilazione è visto dopo il trattamento acuto con un rapido-ACT-ing ketamina antidepressivo (Li et al, 2010;. Autry et al, 2011;. Lepack et al, 2014;. Abdallah et al,. 2015; Monteggia e Zarate, 2015).