

Neurobiologia traslazionale delle psicosi e nuove frontiere nel trattamento: controversie, successi e incongruenze

Translational neurobiology of psychosis and novel frontiers for the treatment: controversial, successful and incongruency issues

Le neuroscienze attraversano un momento di grande entusiasmo ma anche di estrema sfida per l'espansione della capacità di esplorazione del sistema nervoso centrale. L'embricarsi di informazioni esponenziali derivanti da metodologie molto diverse ha contribuito a costituire il nucleo di una nuova disciplina la System Biology che appare emergere insieme con la bioinformatica come un rilevante strumento anche nello studio del comportamento e nella ricerca di correlati fisiopatologici e molecolari dei disturbi psichiatrici¹. Parallelamente allo sviluppo questo nuovo *core* metodologico è iniziato il progressivo affermarsi in molti campi della medicina dell'approccio traslazionale inteso come superamento della metodologia unidirezionale basata sul concetto di flusso informativo dalla ricerca preclinica alla sperimentazione nell'uomo. L'approccio traslazionale rappresenta una nuova strategia bidirezionale che tiene conto sin dall'inizio dell'implementazione di un progetto di ricerca di elementi delle scienze di base, di studi preclinici in vitro e in vivo e di informazioni cliniche con lo scopo precipuo di individuare meccanismi molecolari utili per lo sviluppo di nuovi farmaci o nuove metodologie terapeutiche. Recentemente è stato proposto di indicare le strategie di tipo traslazionale utili per la specificazione fisiopatologica ed eventualmente diagnostica come di tipo 1 (T1) e le metodologie con specificazione di tipo terapeutico come di tipo 2 (T2). Ovviamente ci si auspica che le due modalità di strategia traslazionale possano ampiamente interscambiarsi tra loro². Nonostante le scoperte dell'ultimo decennio sui putativi correlati fisiopatologici, neuropsicologici e molecolari delle patologie psichiatriche, rimane evidente la difficoltà di traslare in maniera significativamente incisiva e clinicamente efficiente le informazioni emergenti da studi sperimentali clinici e preclinici. Un esempio paradigmatico è rappresentato dal trattamento farmacologico delle psicosi e segnatamente della schizofrenia: a di-

stanza di più di cinquant'anni dall'introduzione del primo farmaco neurolettico la terapia della schizofrenia appare fortemente segnata da limiti oggettivi, i nuovi antipsicotici, quantunque abbiano segnato un importante innovazione nell'armamentario terapeutico non hanno tuttavia soddisfatto le attese probabilmente eccessive dei clinici: un numero sostanziale di pazienti, circa il 30%, con diagnosi di schizofrenia non risponde in maniera soddisfacente agli attuali trattamenti, in particolare in alcuni domini tra cui quello cognitivo e dei sintomi negativi. Curioso osservare che continuiamo a definire "antipsicotici" e non "antischizofrenici", composti che con poche eccezioni, sono stati sviluppati primariamente in trial clinici per la terapia a breve e lungo termine della schizofrenia e solo successivamente estesi ad altre patologie, ad esempio disturbi del tono dell'umore. Tuttavia il paradosso rende giustizia del fatto che in realtà questi composti hanno primariamente un'azione contro i sintomi positivi e che il ricercare a tutti i costi altri effetti su funzioni mentali complesse può essere difficile e improduttivo³.

Occorre riconoscere che qualsiasi approccio di tipo traslazionale deve confrontarsi con rilevanti difficoltà di ordine metodologico ed operativo quando la traslazione tra ricerca di base e applicazione clinica, ancorché sperimentale nell'uomo avviene attraverso la validazione iniziale di modelli animali.

Dato per scontato che un modello animale in grado di riprodurre la sintomatologia del disturbo schizofrenico non esiste, va ricordato che quelli attualmente utilizzati e considerati sufficientemente adeguati per validità e capacità predittiva non mimano certamente la patologia, ma consentono solo di stabilire (con riferimento alla traslazione di tipo II) se un determinato composto è un potenziale candidato per ulteriore screening, ad esempio sulla base di un omologia di induzione della risposta comportamentale con composti di provata efficacia antipsicotica.

Alcune considerazioni metodologiche appaiono utili a questo proposito.

1. Qualsiasi approccio di neurobiologia traslazionale alla farmacoterapia della schizofrenia dovrebbe superare il paradigma di "one pill fits all" ⁴, riconoscendo in maniera chiara che gli antipsicotici attualmente disponibili e forse quelli disponibili in tempi brevi sono sviluppati per l'azione di tipo "anti-psicotico" e che quantunque l'azione antipsicotica possa avere un effetto di trascinamento su altri domini della psicopatologia, non è realistico aspettarsi che una sola molecola possa essere efficace su sintomi diversi di una patologia multiforme. L'occupancy dei recettori dopaminergici D2 è certamente cruciale anche per gli effetti modulatori sulle funzioni esecutive come dimostrano eleganti studi di sovraespressione condizionata dei recettori D2 nel topo ⁵ ma non è sufficiente da sola per un significativo effetto di rilevanza clinica in ambito cognitivo o per il controllo dei sintomi negativi.
2. Corollario della considerazione precedente è la necessità di individuare attraverso studi pre-clinici e la loro rapida trasposizione in clinica composti con profilo recettoriale diverso che possano, quando eventualmente utilizzati in combinazione, modulare domini sintomatologici differenti del disturbo schizofrenico: d'altro canto una terapia costituita da multipli farmaci ciascuno con il suo specifico target molecolare rappresenta più la regola che l'eccezione in altre discipline mediche, ad esempio in oncologia. In altre parole si tratta di implementare una metodologia di polifarmacoterapia razionale molto diversa dalla politerapia a cui attualmente si fa ricorso in alcuni casi senza un adeguato razionale scientifico. È stato recentemente suggerito che forse proprio la strategia di ricerca di un antipsicotico a larga azione su multipli domini psicopatologici che mimasse l'efficacia della clozapina ha determinato paradossalmente un ritardo nella scoperta di nuovi composti con caratteristiche molecolari innovative e che potessero agire in maniera relativamente più specifica su target molecolari potenzialmente coinvolti nella fisiopatologia di domini psicopatologici differenti dai sintomi positivi ².
3. A tutt'oggi le inferenze dalla ricerca preclinica sono state solo in parte soddisfatte quando traslate nella clinica, suggerendo la necessità di

un cambio di strategia che superi il flusso informativo unidirezionale dagli studi di base alla sperimentazione nell'uomo. Un esempio è rappresentato dalle strategie di potenziamento e di modulazione degli antipsicotici con composti che facilitano la trasmissione glutammatergica (ad esempio D-cicloserina, sarcosina, ampakine) sulla base dell'ipotesi di una ridotta funzione del recettore N-metil-D-Aspartato (NMDAR) nella patologia schizofrenica ⁶. Una strategia di tipo traslazionale dovrebbe basarsi su modelli animali non necessariamente correlati solo all'ipotesi dopaminergica della schizofrenia e alle sue successive revisioni (inclusa quella dell'ipofunzione NMDAR), e dovrebbe considerare modelli discreti (genetici, di isomorfismo farmacologico e di studi di lesione) che si fondano su meccanismi molecolari differenti in relazione al particolare dominio sintomatico che si vuole aggredire. Tuttavia, occorre riconoscere che allo stato dell'arte appare ancora non completamente definito come e in che misura alterazioni del sistema dopaminergico sono in grado di avere un effetto di trascinamento su altri domini della psicopatologia della schizofrenia, in particolare con riferimento alla concettualizzazione della funzione dopaminergica come sensore funzionale delle modificazioni ambientali e al ruolo di questo neurotrasmettitore nella *salience*. In definitiva un modeling animale di utile significato traslazionale nell'uomo dovrebbe quantomeno comprendere una disregolazione cortico-sottocorticale dopaminergica e simultaneamente discrete perturbazioni in altri sistemi neurotrasmettitoriali.

4. Quantunque la strategia di frontiera per lo sviluppo di trattamenti farmacologici innovativi sia particolarmente incentrata, allo stato dell'arte sull'individuazione di target utili per un potenziale effetto di tipo pro-cognitivo, di fatto non va dimenticato che esiste un bisogno non corrisposto per il trattamento dei sintomi positivi in quei pazienti che non rispondono alla terapia con gli attuali antipsicotici inclusa la clozapina. Problema analogo irrisolto è la comparsa di mancata risposta dopo un periodo prolungato di buona risposta alla terapia farmacologica. La necessità di individuare meccanismi innovativi più efficaci anche sui sintomi positivi è un bisogno non ulteriormente posponibile, cui approcci traslazionali possono efficacemente

contribuire. Un esempio è la ricerca di strategie che possano controbilanciare il fenomeno dell'aumentato numero di recettori D2 in stato di alta affinità e quindi più responsivi alla dopamina in condizioni fisiologiche e in condizioni di iperdopaminergia come nelle psicosi. Fenomeno, quest'ultimo, ritenuto responsabile dell'emergenza di resistenza agli antipsicotici dopo un periodo di adeguata risposta agli stessi ⁷.

5. Lo sviluppo con approccio traslazionale di nuovi antipsicotici non dovrebbe basarsi su un solo cluster di modelli animali anche se considerato il più forte per valore predittivo: composti con meccanismi d'azione diversi anche se testati per un potenziale medesimo effetto terapeutico possono indurre comportamenti differenti evocativi della potenziale efficacia come antipsicotici ⁸.
6. Qualsiasi approccio traslazionale allo sviluppo di nuovi composti contro domini psicopatologici multipli della schizofrenia dovrebbe considerare lo sviluppo di modelli animali che consentano una dissezione di fenomeni comportamentali di *tratto* e di *stato*. Questo aspetto appare cruciale alla luce dell'osservazione che in pazienti schizofrenici stressors diversi possono precipitare la sintomatologia di diversi domini psicopatologici del disturbo e pertanto modulare significativamente a livello comportamentale e molecolare la fisiopatologia sottostante. L'ingegnerizzazione di animali da laboratorio (*knock out*, transgenici, *knock-out* condizionati, sovraespressione anatomica specifica di geni target con capsidi di adenovirus) con suscettibilità a manifestare in specifici contesti ambientali comportamenti normalmente non elicetabili in una situazione basale, rappresenta un interessante campo di indagine soprattutto in relazione ai correlati epigenetici che questa strategia può sottendere ⁵.
7. Un problema correlato al punto precedente è lo sviluppo di costrutti preclinici che siano predittivi e traslabili in clinica per il modeling fisiopatologico della condizione di *prodromo*. In questa direzione lo sviluppo recente di strategie di somministrazione nel ratto di anfetamina "a regime differenziale" ⁹ in grado di provocare modificazioni del comportamento animale senza indurre la condizione manifesta di sensitizzazione (*full sensitization*) appaiono promettenti specie se estese ad altre modalità

di sensitizzazione parziale ad altre sostanze come ad esempio ketamina o LSD.

8. Il modello preclinico classico *bench to bedside* (*dal laboratorio alla corsia*) dovrebbe essere nella strategia traslazionale fortemente influenzato dall'evidenze della clinica e pertanto dall'informazioni *bedside to bench* (*dalla corsia al laboratorio*). Il significato e l'utilità delle dosi di antipsicotico testate nell'animale spesso molto lontane da quelle poi considerate efficaci in clinica (anche con le correzioni farmacocinetiche necessarie per differenze tra specie) è un esempio di questo aspetto cruciale. L'applicazione di tecnologie di binding recettoriale dinamico in vivo nell'uomo, la determinazione del rapporto tra dose con efficacia antipsicotica, emergenza dei segni extrapiramidali e occupazione dei recettori dopaminergici D2 sono informazioni che possono e debbono utilmente influenzare il modeling animale per lo sviluppo di nuovi composti con potenziale antipsicotico e per il trattamento di altri domini della psicopatologia della schizofrenia.

Un aspetto che spesso viene sottovalutato nella scoperta nuovi composti per patologie del sistema nervoso centrale, inclusi gli antipsicotici, è che la definizione di una molecola target o di un meccanismo di trasduzione del segnale potenzialmente significativo per lo sviluppo di un nuovo composto con impatto clinico (ad esempio per i deficit cognitivi nella schizofrenia) stabilito con il *best fit animal model*, rappresenta solo uno degli step iniziali del processo traslazionale.

Una volta individuato un composto con elevata affinità verso il target molecolare (definito come *composto hit*) e derivatone un nuovo composto modificabile (*composto lead*) per iniziare la sperimentazione nell'uomo, tale composto deve superare il processo articolato di selezione della molecola candidata sino alla fase tre degli studi clinici, il rischio di fallimenti è altamente possibile e con esso l'allontanarsi di una nuova potenziale terapia.

Un più vigoroso approccio che tenga conto dei reali bisogni non risolti della terapia farmacologica delle psicosi rappresenta un'esigenza non ulteriormente dilazionabile, il rischio sarebbe quello di continuare a cimentarsi con farmaci tra loro molto simili in termini di efficacia, sebbene differenti per profilo recettoriale, ma di fatto non significativamente innovativi rispetto ai composti attualmente disponibili per il trattamento delle psicosi.

Alcuni nuovi potenziali e innovativi target sono allo stato dell'arte sotto scrutinio³: bloccanti il trasportatore del glutammato per potenziare l'azione di questo trasmettitore in condizioni di putativa diminuita funzione del recettore NMDA, antagonisti del recettore 5HT₆ per effetti di tipo pro-cognitivo, agonisti del recettore alfa-7 nicotinico per gli effetti antipsicotici e di enhancement cognitivo, modulatori allosterici del recettore muscarinico M1, agonisti del recettore metabotropico del glutammato di tipo II.

L'approccio traslazionale rappresenta in molti campi della ricerca medica una realtà concreta^{10 11}: è recentissima la decisione presa dal governo degli USA di investimenti senza precedenti per sostenere la ricerca traslazionale anche con la creazione di un consortium di centri di eccellenza e con lo stanziamento di 500 milioni di dollari per sostenerne lo sviluppo¹².

Un'analogia rivoluzione metodologica per lo sviluppo di composti di maggiore efficacia clinica, di più elevata affidabilità in termini di sicurezza e innovativi per meccanismo d'azione è auspicabile e non postponibile anche per le patologie del comportamento, inclusi i disturbi psicotici.

Andrea de Bartolomeis

Laboratorio di Psichiatria Molecolare e Unità
per lo Studio delle Farmacoresistenze in Psichiatria
Dipartimento di Neuroscienze,
Università di Napoli Federico II

Bibliografia

- ¹ Tretter F, Albus M. *Systems biology and psychiatry - modeling molecular and cellular networks of mental disorders*. Pharmacopsychiatry 2008;41(Suppl 1): S2-18.
- ² Wang PS, Heinssen R, Oliveri M, Wagner A, Goodman W. *Bridging bench and practice: translational research for schizophrenia and other psychotic disorders*. Neuropsychopharmacology 2008;34:204-12.
- ³ Gründer G, Hippus H, Carlsson A. *The "atypicality" of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined*. Nat Rev Drug Discov 2009;8:197-202.
- ⁴ Howes OD, Kapur S. *The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III - the final common pathway*. Schizophr Bull 2009;35:549-62.
- ⁵ Kellendonk C, Simpson EH, Kandel ER. *Modeling cognitive endophenotypes of schizophrenia in mice*. Trends Neurosci 2009 Apr 29 [Epub ahead of print].
- ⁶ de Bartolomeis A, Fiore G, Iasevoli F. *Dopamine-glutamate interaction and antipsychotics mechanism of action: implication for new pharmacological strategies in psychosis*. Curr Pharm Des 2005;11:3561-94.
- ⁷ Samaha AN, Seeman P, Stewart J, Rajabi H, Kapur S. *"Breakthrough" dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time*. J Neurosci 2007;27:2979-86.
- ⁸ Swerdlow NR, Weber M, Qu Y, Light GA, Braff DL. *Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research*. Psychopharmacology (Berl) 2008;199:331-88.
- ⁹ Tenn CC, Fletcher PJ, Kapur S. *A putative animal model of the "prodromal" state of schizophrenia*. Biol Psychiatry 2005;15;57:586-93.
- ¹⁰ Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, Fallon M. *Translational medicine: cancer pain mechanisms and management*. Br J Anaesth 2008;101:87-94.
- ¹¹ Rossi A. *Basic, translational and clinical medical research: which impact on psychiatry*. Giorn It Psico-pat 2008;14:105-7.
- ¹² Andrews N, Burris JE, Cech TR, Collier BS, Crowley WF Jr, Gallin EK, et al. *Translational careers*. Science 2009;324:855.