



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

**FARMACI ANTIDEPRESSIVI AD AZIONE RAPIDA: UN
APPROCCIO INNOVATIVO NEL TRATTAMENTO DELLA
DEPRESSIONE**

**RELATORE:
CHIAR.MA PROF.SSA SARA DE MARTIN**

LAUREANDO: YLENIA URBANI

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

RINGRAZIAMENTI

Vorrei dedicare qualche riga a coloro che hanno contribuito in modi diversi alla stesura di questa tesi e al raggiungimento di questo importante traguardo.

Ringrazio il mio relatore la Prof.ssa De Martin Sara per la sua disponibilità e l'aiuto conferitomi per la scrittura di questo elaborato.

Un grazie alla mia famiglia per la pazienza e il supporto che mi ha saputo dare in questi anni.

Un grazie a Marco, compagno sempre presente, perché insieme ogni momento è più bello. Senza la tua pignoleria e il tuo sostegno questa tesi avrebbe un altro aspetto.

Un grazie a me stessa per essermi rimessa in gioco, per aver affrontato questi anni con determinazione e per essere riuscita a raggiungere il mio obiettivo. Mi auguro questa sia solo la prima di tante soddisfazioni.

Dedico questo traguardo a nonno Tony che sarebbe molto orgoglioso di me.

ABSTRACT

Il disturbo depressivo maggiore è una delle malattie mentali più diffuse e debilitanti al mondo. La comprensione dei meccanismi fisiopatologici che stanno alla base di questa malattia è però ancora incompleta e anche per questo i trattamenti farmacologici disponibili hanno notevoli limitazioni. Ad oggi, la terapia farmacologica del disturbo depressivo maggiore si basa sull'ipotesi monoaminergica, e prevede l'utilizzo di diverse classi di farmaci, quali antidepressivi triciclici, inibitori delle monoamino-ossidasi e inibitori della ricaptazione della serotonina. Purtroppo, questi farmaci impiegano molto tempo prima di manifestare il loro effetto ed inoltre molti pazienti non rispondono alla terapia. Recentemente, la scoperta dei rapidi effetti antidepressivi della ketamina ha aperto la strada ad un nuovo approccio nel trattamento della depressione e la migliore comprensione dei suoi meccanismi d'azione ha consentito l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici per lo sviluppo di una nuova generazione di farmaci antidepressivi.

Sommario

1	LA DEPRESSIONE.....	1
1.1	Definizione	1
1.2	Sintomi.....	3
1.3	Basi biologiche	5
1.4	Approcci terapeutici	10
2	ANTIDEPRESSIVI CLASSICI.....	15
2.1	Farmaci più utilizzati	15
	Inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO).....	16
	Antidepressivi triciclici (TCA).....	17
	Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).....	19
	Inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina (SNRI)	21
	Antidepressivi atipici.....	22
2.2	Limiti della terapia classica	24
3	ANTIDEPRESSIVI AD AZIONE RAPIDA	28
3.1	Ketamina.....	28
3.2	Meccanismi d'azione	32
	3.2.1 Meccanismi mediati dall'inibizione NMDAR	36
	3.2.2 Meccanismi indipendenti dall'inibizione NMDAR.....	44
3.3	Bersagli a valle coinvolti nell'azione di ketamina.....	49
	AMPA.....	49
	BDNF	51
	eEF2K.....	55
	mTOR.....	56
3.4	Nuovi antidepressivi ad azione rapida	60
	Enantiomeri della ketamina	60
	Metaboliti della ketamina	68
	Antagonisti e modulatori NMDAR	72
	Antagonisti del recettore mGlu _{2/3}	75
	Modulatori negativi dei recettori GABA A $\alpha 5$	77
	Scopolamina	79
	Resolvine	80
4	CONCLUSIONI.....	84
5	BIBLIOGRAFIA.....	85
6	SITOGRAFIA.....	102

1 LA DEPRESSIONE

1.1 Definizione

Il benessere mentale è una componente essenziale nella definizione di salute secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Un buono stato mentale consente agli individui di realizzarsi, di superare le tensioni della vita di tutti i giorni, di lavorare in maniera produttiva e di contribuire alla vita di comunità¹. La sua compromissione può avere un notevole impatto sulla qualità di vita dell'individuo².

Circa un quarto (25,4%) delle persone di età compresa tra i 18 e i 64 anni, affette da almeno un disturbo tra depressione e ansia cronica grave, soffre di limitazioni importanti nello svolgimento delle attività quotidiane; questa quota scende al 4,6% in chi soffre di altre malattie².

Proprio per questo motivo, si richiede che i governi di ciascun paese realizzino azioni di prevenzione, di salvaguardia e di promozione della salute mentale in ogni fase della vita².

Nel 2008, l'OMS ha classificato la depressione come la seconda causa di disabilità nel mondo e si prevede che sarà al primo posto entro il 2030³.

La principale classificazione della depressione distingue depressione maggiore e depressione bipolare. Il disturbo depressivo maggiore (Major Depressive Disorder, MDD) è la forma più comune ed è caratterizzato da episodi depressivi ricorrenti associati ad un insieme di sintomi che possono minare gravemente la qualità della vita⁴.

La prevalenza annua del disturbo depressivo maggiore è stimata del 4,4% sulla popolazione mondiale totale⁵ e ciascun individuo rischia di sviluppare una sindrome depressiva con il 15-18% di probabilità⁶. Questo significa che il disturbo depressivo maggiore è molto diffuso e quasi una persona su cinque ne sperimenta un episodio ad un certo punto della propria vita. Il periodo più probabile per l'insorgenza del primo episodio depressivo si estende dalla metà dell'adolescenza alla metà della quinta decade di vita⁷.

La depressione colpisce quasi due volte più frequentemente le donne rispetto agli uomini (Fig. 1.1) e in entrambi i sessi, si verifica con un picco di prevalenza nel secondo e terzo decennio di vita¹.

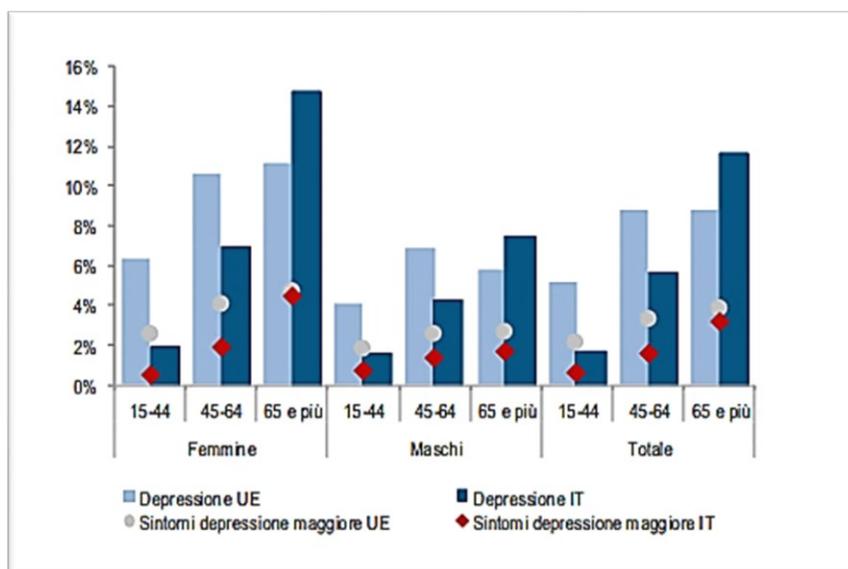


FIGURA 1.1 DEPRESSIONE E SINTOMI IN ITALIA E NELLA MEDIA UE

(ISTAT 2018)

Nei pazienti trattati farmacologicamente gli episodi depressivi durano circa 3-6 mesi e la maggior parte dei pazienti guarisce entro 12 mesi⁸. A lungo termine però (2-6 anni), la percentuale di persone che guarisce è molto inferiore scendendo a circa il 60% a 2 anni, il 40% a 4 anni e il 30% a 6 anni, con la comorbidità dell'ansia che ha un ruolo chiave nel limitare il recupero⁹.

I dati raccolti dall'Istat nel 2018 affermano che la depressione è il disturbo mentale più diffuso (Tab. 1.1): si stima che in Italia oltre 2,8 milioni di persone (5,4% delle persone dai 15 anni in su) abbiano sofferto di depressione nel corso dell'anno 2015².

CLASSI DI ETÀ	MALATTIE DI LUNGA DURATA (a)			SINTOMI DI DEPRESSIONE (PHQ8) (b)	
	Depressione	Ansia cronica grave	Depressione o ansia cronica grave	Depressione maggiore	Altri sintomi depressivi
15-17	0,6	0,5	0,7	1,0	1,0
18-34	1,0	0,9	1,5	0,5	1,3
35-64	4,6	3,4	5,8	1,5	2,0
65 +	11,3	9,1	14,9	6,3	6,6
Totale	5,4	4,2	7,0	2,5	2,9
Stima totale v.a.	2.809	2.202	3.663	1.303	1.535

TABELLA 1.1 PERSONE CON DISTURBI DEPRESSIVI E SINTOMI DI DEPRESSIONE PER CLASSE DI ETÀ

(ISTAT 2018)

Al crescere dell'età, aumenta la diffusione di questi disturbi che passano dal 5,8% tra i 35-64 anni al 14,9% per le persone oltre i 65 anni. Le differenze di genere a svantaggio

delle donne (9,1% contro 4,8% degli uomini) emergono soprattutto in età adulta e si aggravano nella popolazione over 65 anni (19,2% donne contro 9,5% uomini).

Al di là delle differenze di genere, altri importanti fattori che incidono sull'insorgenza di fenomeni depressivi o di ansia cronica grave sono: le condizioni socioeconomiche, la mancanza di occupazione lavorativa, il basso livello di istruzione, la percezione di una debole rete di sostegno sociale, malattie croniche o problemi relazionali familiari e di coppia².

1.2 Sintomi

Il disturbo depressivo maggiore può manifestarsi in diversi modi e sintomi.

Gli individui depressi, infatti, non sono solo gravati da una tristezza quasi costante, ma soffrono anche di un diminuito senso di autostima, preoccupazioni pessimistiche, estrema stanchezza, perdita o aumento di peso, agitazione o rallentamento psicomotorio, difficoltà di concentrazione, interruzioni frequenti del sonno, ridotta capacità di provare piacere (anedonia) e pensieri suicidi¹⁰.

Alcuni sintomi come l'anedonia, la variazione diurna dei sintomi (ossia i sintomi della depressione sono peggiori durante determinati periodi di veglia) e il crescente senso di colpa sono più specifici del disturbo depressivo, mentre altri sintomi, come gli effetti neurovegetativi, l'affaticamento, la perdita di peso e l'insonnia, sono molto comuni anche in altre malattie¹¹.

Ad esempio, i segnali depressivi come la diminuzione di concentrazione e l'agitazione psicomotoria sono simili a quelli della mania e quindi, è importante escludere immediatamente la possibilità di un disturbo bipolare¹². Allo stesso tempo, è opportuno assicurarsi che i sintomi non possano essere spiegati da una diagnosi psichiatrica alternativa oppure derivino da effetti collaterali di un farmaco.

Anche l'ansia è un sintomo comune nel contesto della depressione e quasi 2/3 degli individui con disturbo depressivo maggiore ne è colpito. I sintomi dell'ansia compaiono spesso 1 o 2 anni prima dell'inizio della depressione e con l'aumentare dell'età diventano una caratteristica sempre più pronunciata¹³. L'ansia, dunque, può manifestarsi sia come comorbidità che come caratteristica predominante del disturbo depressivo maggiore.

Inoltre, è importante notare che i sintomi depressivi si sovrappongono molto a quelli del lutto, ma se questi fossero gravi e persistessero ben oltre il periodo di lutto acuto, allora si dovrebbe prendere in considerazione una diagnosi depressiva¹⁴.

La depressione, perciò, può manifestarsi in molte forme diverse e combinazioni di sintomi che ne rende sempre più difficile la sua rilevazione. Proprio per questo, la depressione è spesso sotto diagnosticata e sotto trattata.

È invece molto rilevante, vista l'alta percentuale di pazienti depressi con tendenze suicide (10-15%), fare in modo che i sintomi depressivi siano riconosciuti e trattati in tempo.

La diagnosi si basa sul quadro sintomatologico, sul decorso e sull'anamnesi familiare. Al giorno d'oggi non sono disponibili esami di laboratorio in grado di valutare questo tipo di disturbi mentali, anche se sono in atto ricerche per l'individuazione di potenziali biomarcatori specifici¹⁵.

I due principali sistemi diagnostici classificatori che oggi vengono utilizzati sono: il Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali (DSM) e la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD), che si basano sull'identificazione di una serie di sintomi chiave¹⁶.

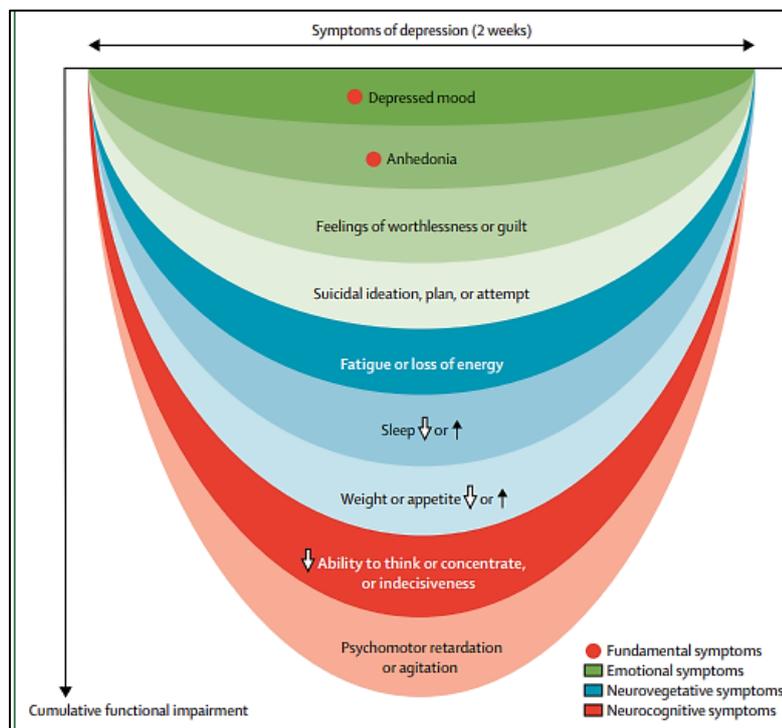


FIGURA 1.2 SINTOMI CHIAVE DEL DSM PER IL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

(MALHI&MANN 2018)

Entrambe le tassonomie, DSM e ICD, sono ampiamente utilizzate per diagnosticare il disturbo depressivo maggiore all'interno di contesti ospedalieri, ambulatoriali e comunitari, mentre per la ricerca il DSM è il sistema predominante.

Per qualificarsi come paziente affetto da depressione maggiore, un individuo deve presentare cinque o più sintomi specifici quasi ogni giorno durante un periodo di due o più settimane (Fig. 1.2). Inoltre, per la diagnosi di un episodio depressivo, deve essere presente sempre un umore depresso o anedonia¹⁰.

Una diagnosi rapida consentirà la scelta dell'approccio terapeutico più opportuno e una probabilità più alta di risoluzione della malattia.

1.3 Basi biologiche

Nonostante l'abbondanza di ricerche rivolte alla comprensione della neurofisiologia del disturbo depressivo maggiore, nessun singolo modello o meccanismo sembra spiegare in modo soddisfacente tutti gli aspetti della malattia¹⁷.

Sono state proposte varie teorie per spiegare le basi biologiche da cui deriva la depressione.

Ipotesi monoaminergica

L'osservazione, a metà del XX secolo, che il farmaco antipertensivo reserpina potesse scatenare la depressione e ridurre la quantità di monoamine, ha posto interesse per il potenziale ruolo dei neurotrasmettitori monoaminici (serotonina, noradrenalina e dopamina) nella patogenesi del disturbo depressivo maggiore.

Il cervello contiene un vasto numero di neuroni serotoninergici, dopaminergici e noradrenergici. La noradrenalina controlla il lavoro della memoria e la regolazione comportamentale, la dopamina è legata alla modulazione della ricompensa e della motivazione e alla consapevolezza e, la serotonina è implicata nella regolazione del tono dell'umore¹⁸.

L'ipotesi monoaminergica sostiene che la depressione clinica è causata da una riduzione dell'efficienza di una o più tipi di sinapsi cerebrali che funzionano attraverso le monoamine¹⁹. La scarsa disponibilità di questi neurotrasmettitori si traduce in funzioni cognitive compromesse e ridotta neurotrasmissione, che di conseguenza causa la depressione²⁰.

La teoria è sostenuta dal fatto che la maggior parte dei farmaci antidepressivi utilizzati oggi in terapia migliora la trasmissione delle monoamine²¹. Questo modello resiste ancora perché questi farmaci risultano efficaci e rappresentano ancora la prima scelta nel trattamento della malattia.

Tuttavia, questa ipotesi non spiega la notevole variabilità degli episodi depressivi maggiori, anche all'interno dello stesso paziente, o perché alcuni pazienti rispondono ad un tipo di antidepressivo e altri no. Oltre al fatto che non viene data una spiegazione del perché gli antidepressivi impieghino effettivamente alcune settimane per manifestare il loro effetto²².

Ipotesi ormonale

Anomalie legate al sistema endocrino come alterazioni nei livelli dell'ormone della crescita (GH), disfunzioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e anomalie nei livelli degli ormoni tiroidei sono state identificate come fattori chiave per l'eziologia di MDD²⁰.

Gli effetti diretti e indiretti del GH sul sistema neuroendocrino sono stati studiati per valutare il suo contributo nello sviluppo della depressione. Si è osservato, infatti, un rilascio difettoso di GH nei pazienti colpiti da questa malattia²³.

Anche la ghiandola tiroidea, responsabile della produzione di due ormoni (T3 e T4) e regolata dall'ipofisi, sembra essere implicata nell'insorgere di fenomeni depressivi. Diversi studi supportano il fatto che anomalie nel funzionamento della tiroide potrebbero causare sintomi come disturbi del sonno, perdita di peso e ritardo psicomotorio nei pazienti con MDD²⁰.

L'asse HPA è stato al centro della ricerca sulla depressione per molti decenni. L'attività di HPA è altamente regolata dalle corticotropine che stimolano le ghiandole surrenali a secernere cortisolo²⁴. Nella depressione maggiore associata a cambiamenti nell'asse HPA, è stato osservato un aumento della quantità di cortisolo plasmatico associato a sintomi intensi e gravi come disperazione, perdita di peso, sonno disturbato, ritardo psicomotorio²⁵.

Questi effetti sono dovuti a una combinazione di eccessivo rilascio di cortisolo correlato allo stress e una compromissione dell'inibizione del feedback mediata dal recettore dei glucocorticoidi²⁶.

Un fallimento del controllo dell'asse HPA con il trattamento è quindi associato a compromissione della funzione cognitiva, scarsa risposta clinica e alta recidiva²⁷.

Nonostante queste intuizioni, i trattamenti che modificano la funzione dell'asse HPA, come gli antagonisti del recettore dei glucocorticoidi, non si sono dimostrati efficaci in diversi studi clinici²⁸.

La teoria delle citochine

Le citochine sono sostanze chimiche infiammatorie ed hanno il compito di regolare l'azione di monociti, basofili, linfociti, neutrofilo ed eosinofili²⁹.

Le funzioni immunitarie alterate nei pazienti con MDD indicano potenzialmente un ruolo delle citochine nello sviluppo dei livelli di stress cronico nei pazienti. Ci sono diversi studi riportati, a sostegno e in contraddizione, riguardanti l'associazione delle citochine nello sviluppo di MDD³⁰.

Questi studi potrebbero spiegare perché, gli individui con malattie autoimmuni e infezioni gravi, hanno maggiori probabilità di avere depressione, e perché le citochine somministrate terapeutamente, come interferone gamma o interleuchina 2, possono scatenare sintomi depressivi¹⁶. Il ruolo dell'infiammazione nella causalità e nell'aggravamento della depressione è ulteriormente supportato dalla scoperta che l'aumento della quantità di interleuchina 6 nell'infanzia aumenta il rischio di sviluppare depressione più tardi nella vita³¹. Queste intuizioni hanno spinto anche l'esame di farmaci antinfiammatori non steroidei nel trattamento del disturbo depressivo maggiore.

Teoria neurotrofica

Una delle scoperte più importanti di questo secolo è stata l'identificazione, nel cervello adulto, di cellule staminali pluripotenti da cui possono essere generati nuovi neuroni nelle varie regioni cerebrali in un processo definito neurogenesi.

La crescita e l'adattabilità a livello neuronale sono state più ampiamente definite neuroplasticità, ed è probabilmente questa neuroplasticità a livello cellulare che viene alterata dall'infiammazione o dalla disfunzione dell'asse HPA³².

Il processo di neurogenesi viene controllato da proteine regolatrici, come il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), che promuove la sopravvivenza, la

migrazione, la proliferazione e la differenziazione dei neuroni. Si è osservata una diminuzione e una scorretta regolazione di BDNF nei pazienti con disturbo depressivo maggiore³³. Ancora più importante è il fatto che quantità ridotte di BDNF nelle persone con depressione possono essere ripristinate con terapie antidepressive, sia tramite la terapia farmaceutica che attraverso gli interventi psicologici³⁴.

Negli studi sugli animali limitare la neurogenesi previene l'azione antidepressiva e ha dimostrato provocare sintomi simili alla depressione, specialmente in situazioni stressanti. Pertanto, la neurogenesi è stata suggerita facilitare la resilienza contro lo stress, che potrebbe essere la base degli effetti clinici antidepressivi³⁵.

Poi, studi post-mortem, hanno dimostrato che la depressione è associata ad una riduzione delle dimensioni delle regioni cerebrali che regolano l'umore e a un numero diminuito di neuroni. I pazienti trattati per la depressione hanno sostanzialmente più cellule progenitrici neuronali rispetto a un gruppo di persone depresse non trattato e persino rispetto a un gruppo non depresso³⁶.

Questi risultati sono coerenti con gli studi sui topi e dimostrano che i farmaci antidepressivi possono funzionare bloccando o invertendo questa morte neuronale.

Questa ipotesi abbraccia anche il meccanismo d'azione con il quale lavorano i nuovi farmaci antidepressivi ad azione rapida e quindi verrà approfondita in seguito (paragrafo 3.3- *BDNF*).

Cambiamenti strutturali e funzionali del cervello

I progressi della tecnologia e dell'informatica nell'ultimo quarto di secolo hanno avuto un impatto immenso sulla nostra comprensione della struttura e delle funzioni del cervello. Inoltre, nell'ultimo decennio è diventato possibile scansionare un numero maggiore di pazienti e combinare in modo affidabile i dati di neuroimaging (uso di varie tecniche per la mappatura diretta o indiretta della struttura, della funzione o della farmacologia del sistema nervoso).

Da questi studi si è scoperto che, nei pazienti con depressione maggiore, il volume dell'ippocampo è più piccolo rispetto alle persone non depresse, ed è stato correlato il grado di perdita di volume alla durata della depressione non trattata nel corso della vita³⁷.

Se le dimensioni dell'ippocampo possano essere normalizzate dal trattamento o se questa normalizzazione sia necessaria per una risposta antidepressiva, deve ancora essere dimostrato negli studi clinici.

Inoltre, il neuroimaging funzionale fornisce informazioni sulle reti cerebrali coinvolte in processi mentali chiave come la regolazione delle emozioni o i percorsi di ricompensa alterati legati all'anedonia e l'autoconsapevolezza. Gli studi che esaminano queste reti nei disturbi depressivi hanno scoperto che, generalmente, in individui affetti da depressione, l'amigdala aumenta la sua attività e la connettività, altre strutture come il cingolato anteriore sono iperattive e altre come l'insula e la corteccia prefrontale laterale sono ipoattive³⁸.

Tuttavia, i cambiamenti cerebrali che sono stati identificati nella depressione maggiore sono correlati a una presentazione clinica altamente eterogenea e, quindi, sono anche altamente variabili, rendendo difficile replicare i risultati da studio a studio. Diversi tipi di trattamento, come farmaci, psicoterapie e terapie di stimolazione, hanno effetti diversi e la ricerca che collega le anomalie cerebrali preesistenti alla scelta del trattamento ottimale è un'area di ricerca ancora attuale³⁹.

Epigenetica

Un'altra scoperta importante è che l'ambiente può avere un impatto diretto sull'interpretazione delle informazioni genetiche e alcuni geni sono attivati proprio da fattori ambientali. Questo processo è stato descritto come l'interazione gene-ambiente ed è determinato da meccanismi epigenetici⁴⁰.

La ricerca che esamina questo fenomeno ha scoperto che i fattori ambientali potrebbero avere un ruolo nella modifica della neurobiologia cerebrale, alterando, ad esempio, la plasticità neuronale⁴¹.

Tuttavia, questo nuovo campo deve affrontare sfide considerevoli, e sebbene queste scoperte siano interessanti e abbiano stimolato ulteriori ricerche in genetica, sono necessari studi che sviluppino approcci terapeutici in grado di modificare questi effetti epigenetici⁴².

1.4 Approcci terapeutici

L'obiettivo iniziale, quando si tratta un episodio depressivo, è la completa remissione dei sintomi mirando il più possibile a prevenire le ricadute. In generale, questo può essere raggiunto utilizzando la terapia psicologica, la farmacoterapia, terapie somatiche o una combinazione delle stesse⁴³ (Fig. 1.3).

Tuttavia un'azione importante da intraprendere, prima di iniziare un qualsiasi tipo di percorso, è l'interruzione della somministrazione di farmaci che possono potenzialmente abbassare l'umore o causare un qualsiasi abuso di sostanze e, quando possibile, utilizzare misure generali come l'igiene del sonno, l'esercizio fisico regolare e una dieta sana¹⁴.

Goal			
The main objective of treatment is the complete remission of depression with full functional recovery and the development of resilience			
General measures			
<ul style="list-style-type: none"> • Taper and cease any drugs that can potentially lower mood • Institute sleep hygiene and address substance misuse if relevant • Implement appropriate lifestyle changes (eg. smoking cessation, adopt regular exercise, and achieve a healthy diet) 			
Interventions			
Generic	Formulation-based		
Psychosocial <ul style="list-style-type: none"> • Psychoeducation <ul style="list-style-type: none"> - family, friends, and caregivers • Low intensity interventions (eg. internet-based education) • Formal support groups • Employment • Housing 	Psychological therapy <ul style="list-style-type: none"> • Cognitive behavioural therapy • Interpersonal therapy • Acceptance and commitment therapy • Mindfulness-based cognitive therapy 	Pharmacotherapy <ul style="list-style-type: none"> First line <ul style="list-style-type: none"> • SSRIs, NaSSAs, NDRI, or SNRIs • Melatonin agonist, serotonin modulator Second line <ul style="list-style-type: none"> • Tricyclic antidepressants • MAOIs 	Electroconvulsive therapy <ul style="list-style-type: none"> Unilateral <ul style="list-style-type: none"> • Right unilateral • Ultrabrief pulse-width unilateral Bilateral <ul style="list-style-type: none"> • Bitemporal • Bifrontal
Strategies			
<ul style="list-style-type: none"> • Combine pharmacotherapy and psychological therapy • Increase dose of antidepressant medication • Augment antidepressant medication with lithium or antipsychotic medication, or L-triiodothyronine • Combine antidepressants 			

FIGURA 1.3 LINEE GUIDA ALLA GESTIONE DI MDD

(MALHI&MANN 2018)

Per i casi lievi di disturbo depressivo maggiore, il trattamento psicologico da solo può essere sufficiente e dovrebbe essere adottato come prima scelta. Questa terapia può anche essere usata per trattare la depressione di gravità moderata, ma nella maggior parte dei casi è probabile che sia necessaria una mediazione ed è preferibile consigliare una combinazione di farmacoterapia e trattamento psicologico.

Nei casi più gravi di disturbo depressivo maggiore, i farmaci devono essere considerati il trattamento di prima linea e la terapia elettroconvulsiva è ancora un'opzione per i pazienti che non rispondono ai farmaci¹⁶.

Psicoterapia

Diverse psicoterapie sono disponibili per trattare e prevenire la maggior parte dei disturbi psichiatrici come il disturbo depressivo maggiore. Ogni tipo di terapia attinge a diversi disegni concettuali che vengono utilizzati per costruire un quadro di trattamento e ogni terapia ha obiettivi leggermente diversi⁴⁴.

La psicoterapia per i pazienti con depressione aiuta a rafforzare l'aderenza alla terapia e consente ai pazienti di monitorare il proprio umore, migliorare il proprio stato di salute, comprendere meglio i sintomi e padroneggiare gli strumenti pratici di cui hanno bisogno per far fronte ad eventi stressanti^{14, 45}.

La psicoterapia è considerata il metodo di trattamento iniziale per la MDD da lieve a moderata e comunque viene raccomandata nella maggior parte dei casi⁴⁵.

Sulla base di evidenze cliniche, due sono i metodi psicoterapeutici specifici più consigliati: la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) e la terapia interpersonale (IPT). Sono stati raccomandati anche la terapia di supporto (ST) e l'intervento psicoeducativo (PEI), le cui prove di efficacia sono meno forti ma vengono usati spesso per aumentare l'efficacia dei trattamenti farmacologici nella depressione grave⁴⁶.

La *terapia cognitivo-comportamentale* (CBT) è la psicoterapia più ampiamente disponibile e meglio testata, che si basa sulla modifica di comportamenti e cognizioni disfunzionali⁴⁵. Si insegna ai pazienti con disturbo depressivo maggiore come identificare i modelli di pensiero negativi e le convinzioni irrazionali che contribuiscono ai loro sentimenti depressivi e si fornisce loro le tecniche su come affrontarli o sostituirli con idee più sane e positive⁴⁷.

Tuttavia, l'efficacia della CBT dipende dalla capacità del paziente di osservare e modificare le proprie convinzioni e comportamenti; come, ad esempio, nell'integrare attività piacevoli nella vita quotidiana per aumentare il numero e l'intensità delle interazioni positive che il paziente ha con il proprio ambiente⁴⁸.

La CBT è raccomandata per i pazienti con depressione resistente in combinazione con gli antidepressivi⁴⁹. Nei pazienti adolescenti con depressione è un'opzione raccomandata con molte prove a sostegno ed è molto promettente anche nell'anziano⁵⁰.

La *terapia interpersonale* (IPT), invece, differisce dalla terapia cognitivo-comportamentale perché si concentra prevalentemente sulle difficoltà all'interno delle relazioni⁵¹.

L'obiettivo dell'IPT è identificare i fattori scatenanti di sintomi o episodi depressivi, quali perdite, isolamento sociale o difficoltà nelle interazioni sociali. Il ruolo dell'intervento è quello di facilitare il lutto, aiutare il paziente a riconoscere il proprio affetto e risolvere la disfunzione dell'interazione sociale costruendo le proprie abilità sociali⁵². L'IPT è anch'esso un trattamento di prima linea per episodi depressivi maggiori da lievi a moderati negli adulti, ed è anche un intervento ben consolidato per gli adolescenti⁵³.

Nel complesso le psicoterapie sono efficaci nel trattamento del disturbo depressivo maggiore, ma è stato difficile mostrare le differenze tra loro. La ragione di tale difficoltà è che gli elementi che determinano il beneficio terapeutico sono comuni a tutte le psicoterapie e, pertanto, non è possibile distinguere le terapie in termini di effetto terapeutico⁵⁴.

Nei pazienti con depressione da lieve a moderata, le psicoterapie sembrano essere efficaci quanto la farmacoterapia. Questa efficacia non è presente nella depressione grave, perché i pazienti sono troppo malati per impegnarsi con la psicoterapia⁵⁵.

Gli effetti a lungo termine di alcune psicoterapie, come la terapia cognitivo-comportamentale, hanno anche dimostrato di persistere per un anno o più dopo il trattamento, mentre i farmaci antidepressivi funzionano solo mentre vengono assunti.

La preferenza espressa dai pazienti per gli interventi psicologici, la loro efficacia in combinazione con gli antidepressivi e la loro sicurezza in relazione ai farmaci, suggeriscono che la combinazione dei metodi di trattamento potrebbe essere la strategia ottimale per la gestione del disturbo depressivo maggiore⁵⁶.

Generalmente quando la psicoterapia è stata efficace durante le fasi iniziali di un episodio depressivo, dovrebbe essere portata avanti fino alla remissione e poi per prevenire le ricadute riducendo la frequenza delle sessioni⁵⁷.

Sebbene la psicoterapia sia efficace per trattare la depressione e migliorare la qualità della vita dei pazienti, le sue azioni dirette contro i sintomi depressivi non sono completamente comprese⁵⁸. I risultati potrebbero essere ulteriormente migliorati man mano che si ottiene una maggiore comprensione dei meccanismi d'azione dei trattamenti psicologici e si sviluppano modelli che forniscono una maggiore specificità esplicativa della malattia.

Nella pratica, i principali limiti della psicoterapia sono la mancanza di disponibilità, perché sono disponibili pochissimi terapeuti qualificati, ed il costo del trattamento⁵⁹.

Per superare questi problemi sono stati esplorati metodi alternativi per l'erogazione del trattamento, come ad esempio fornire psicoterapia a gruppi di pazienti alla volta.

Farmacoterapia

La farmacoterapia per il disturbo depressivo maggiore è stata a lungo fondata sul potenziamento della neurotrasmissione monoaminergica⁶⁰ (paragrafo 3.2-*Meccanismi d'azione*).

I meccanismi precisi con cui gli antidepressivi migliorano l'umore sono ancora oggi sconosciuti e in fase di studio, ma la maggior parte di essi agisce producendo effetti iniziali all'interno della sinapsi monoaminergica e influenzando poi la segnalazione intracellulare e le vie del secondo messaggero²².

Questi percorsi culminano in cambiamenti dell'espressione genica, della neurogenesi e della plasticità sinaptica che portano a benefici terapeutici¹⁶.

La ricerca sulle opzioni farmacologiche oggi sta cercando di andare oltre i sistemi di neurotrasmissione monoaminergica esplorando nuovi meccanismi d'azione a livello di diversi recettori: inibizione della ricaptazione dei neurotrasmettitori, modulazione dei recettori del glutamato, fattore neurotrofico derivato dal cervello, recettore della tirosin-chinasi B e tanti altri⁶¹.

Gli effetti farmacologici degli antidepressivi sono diversi e complicati e il loro raggruppamento in classi in base alla loro principale azione farmacologica è eccessivamente semplicistico, ma rimane molto utile nella pratica.

Descriveremo nel capitolo successivo i farmaci antidepressivi più utilizzati attualmente nella terapia per il disturbo depressivo maggiore (capitolo 2-*ANTIDEPRESSIVI CLASSICI*).

Terapia elettroconvulsiva

In alcune situazioni, la depressione può essere gestita tramite trattamenti somatici. La terapia elettroconvulsiva (ECT) è il trattamento più noto utilizzato per la depressione resistente e con prove solide che supportano la sua efficacia e sicurezza.

L'ECT è in grado di ridurre il numero di riammissioni ospedaliere e alleggerire il peso della depressione, portando a una migliore qualità della vita⁶². Inoltre, è considerato un trattamento sicuro grazie alle moderne tecniche di anestesia che ne hanno ridotto le complicanze, migliorando anche i risultati cognitivi e la soddisfazione del paziente⁶³.

Purtroppo, il suo uso è limitato a causa di errori e scelte sbagliate risalenti alle prime tecniche ECT (quando veniva eseguita senza rilassanti muscolari o anestesia). Molte persone considerano ancora oggi l'ECT come l'ultima opzione per il trattamento della depressione, anche se la maggior parte degli studi indica essere il più vantaggioso nei pazienti con meno trattamenti farmacologici⁶⁴.

L'ECT viene tipicamente raccomandato per i pazienti con depressione grave e psicotica o con un alto rischio di suicidio, oltre che per il mantenimento di prevenzione per ridurre le ricadute⁶⁵.

L'attuale pratica di ECT continua a migliorare man mano che i protocolli diventano più avanzati e che vengono condotte ulteriori ricerche in questo settore⁶⁶.

Negli ultimi decenni sono state proposte altre varie tecniche innovative come la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva, la stimolazione transcranica a corrente continua, la stimolazione del nervo vago, la stimolazione cerebrale profonda e la terapia convulsiva magnetica, che presentano diversi livelli di efficienza non paragonabili all'ECT⁴⁶.

Il trattamento della depressione è ancora una sfida significativa. Trovare l'opzione migliore per ogni paziente è il modo migliore per ottenere efficacia a breve e lungo termine. I tre principali metodi a disposizione sono gli antidepressivi, la psicoterapia e gli approcci somatici. Le combinazioni degli stessi rimane il modo più efficaci per gestire le forme resistenti di depressione⁴⁶.

2 ANTIDEPRESSIVI CLASSICI

2.1 Farmaci più utilizzati

Daniel Bovet nel 1937 studiò la struttura dell'istamina (agente eziologico nelle risposte allergiche) per sintetizzarne un antagonista⁶⁷. Da allora molti ricercatori hanno studiato il legame tra le strutture e le attività di diversi agenti attivi nel sistema nervoso centrale, contribuendo alla scoperta di quasi tutti gli antidepressivi che oggi sono utilizzati in terapia⁶⁸.

Nelle sezioni seguenti verranno elencate le principali classi di antidepressivi in ordine cronologico di scoperta, evidenziando le molecole più utilizzate nella pratica quotidiana (Fig. 2.1).

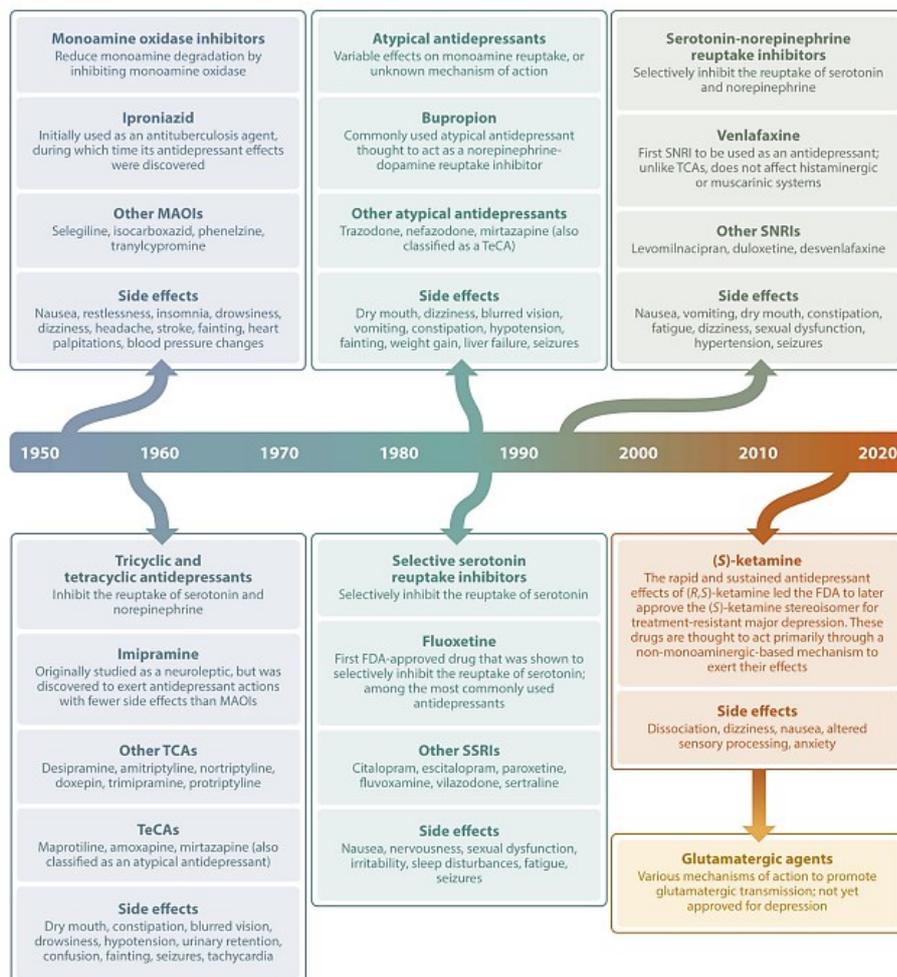


FIGURA 2.1 SCOPERTA DELLE VARIE CLASSI DI FARMACI ANTIDEPRESSIVI

(RIGGS&GOULD 2021)

Inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO)

Il primo farmaco ad avere una significativa efficacia antidepressiva è stato il composto Iproniazide, un derivato isopropilico dell'agente antitubercolare Isoniazide, scoperto intorno al 1950⁶⁹. Questo farmaco è stato classificato come un inibitore delle monoamino-ossidasi (IMAO)⁷⁰.

Sembra essere proprio la frazione isopropilica a migliorare l'efficacia di Iproniazide rispetto ad Isoniazide e questa scoperta ha fornito le informazioni iniziali sul possibile meccanismo d'azione antidepressivo.

MAO è un enzima, presente soprattutto nel tessuto nervoso, che catalizza la deaminazione ossidativa di molecole contenenti amine. Tra i suoi substrati ci sono le monoamine serotonina, noradrenalina e dopamina, che agiscono come neuromodulatori a livello del sistema nervoso centrale.

Questi farmaci inibiscono, in modo irreversibile e non selettivo, l'enzima MAO impedendo così l'ossidazione metabolica di serotonina e noradrenalina nei neuroni presinaptici del SNC. In questo modo la loro concentrazione nella sinapsi aumenta andando ad esercitare l'effetto antidepressivo⁷².

La somministrazione di Iproniazide è stata in grado di migliorare la concentrazione di serotonina cerebrale endogena nei topi, ratti e conigli, mentre i suoi livelli periferici sono rimasti invariati⁷³. Inoltre, il trattamento con Iproniazide ha portato a maggiori miglioramenti nella serotonina rispetto alla noradrenalina, in particolare a livello dei nuclei del tronco cerebrale da cui hanno origine le proiezioni serotoninergiche e noradrenergiche⁷⁴.

Questi dati hanno fornito prove del fatto che la depressione può essere causata da uno squilibrio di serotonina e altre monoamine localizzate nel cervello⁷⁴.

Sebbene l'uso di Iproniazide sia stato infine interrotto a causa della sua epatotossicità, questi risultati hanno costituito la base dei futuri sforzi per lo sviluppo dei farmaci antidepressivi⁷⁵.

Diversi IMAO sono stati introdotti successivamente, tra cui i più utilizzati sono Fenelzina e Tranilcipromina (Fig. 2.2).

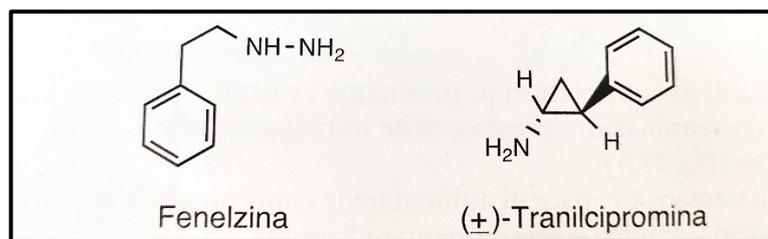


FIGURA 2.2 STRUTTURE IMAO PIÙ UTILIZZATI

(LEMKE ET AL. 2017)

Questi farmaci, a causa della inibizione irreversibile della monoamino-ossidasi, presentano numerosi effetti collaterali come epatotossicità, nefrotossicità e crisi ipertensive che possono portare anche ad emorragie intracraniche letali⁷⁵. Inoltre, il loro utilizzo non consente l'assunzione di determinati alimenti (formaggi, alcolici, insaccati ecc.) che aumentano i livelli di tiramina causando crisi ipertensive oppure perché i loro effetti si sommano a quelli degli antidepressivi⁷⁶.

La nuova generazione di questi farmaci (ad esempio Moclobemide) è invece costituita da composti in grado di inibire reversibilmente le MAO e sono dotati di una maggiore selettività, che li rende più semplici da utilizzare⁷⁷.

Numerosi studi hanno dimostrato che la loro efficacia è paragonabile a quella degli antidepressivi triciclici (TCA)⁷⁸. Tuttavia, considerando le interazioni farmacologiche (in particolare con agenti della serotonina e noradrenalina), le restrizioni dietetiche e gli effetti collaterali potenzialmente pericolosi, gli IMAO oggi sono prescritti quasi esclusivamente per i pazienti che non hanno risposto a diverse farmacoterapie⁷⁵. Vengono utilizzati più frequentemente come una potenziale opzione terapeutica quando il trattamento ECT è controindicato oppure nel trattamento della depressione con caratteristiche atipiche⁷⁹.

Antidepressivi triciclici (TCA)

Il ruolo delle monoamine ha guadagnato ulteriore attenzione quando sono state scoperte le proprietà antidepressive degli inibitori della ricaptazione delle monoamine.

Tra questi l'Imipramina è stata studiata come potenziale farmaco neurolettico e invece ha dimostrato migliorare i sintomi depressivi⁸⁰. Da allora, i TCA sono rimasti tra i farmaci più frequentemente prescritti in tutto il mondo⁷⁵.

Questa scoperta ha portato poi allo sviluppo di altri antidepressivi tricyclici simili che, insieme agli IMAO, rappresentano la prima generazione di farmaci antidepressivi⁸¹.

Una delle principali distinzioni tra queste due classi di farmaci è che gli IMAO aumentano la concentrazione di monoamine bloccando la loro degradazione, mentre i TCA impediscono loro di essere trasportate nel terminale presinaptico una volta rilasciate. Pertanto, mentre gli IMAO aumentano la disponibilità di monoamine, i TCA prolungano le azioni delle monoamine durante l'attività in corso attraverso il blocco della loro ricaptazione da parte dei trasportatori dalla fessura sinaptica⁸².

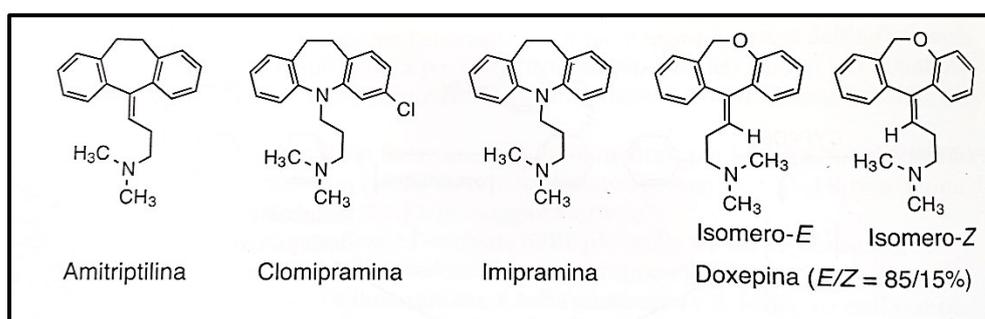


FIGURA 2.3 STRUTTURE TCA PIÙ COMUNI

(LEMKE ET AL. 2017)

Esempi di farmaci TCA sono Amitriptylina, Nortriptylina, Imipramina, Desipramina, Doxepina e Trimipramina (Fig. 2.3). Alcuni di loro, come l'Amitriptylina e l'Imipramina, impongono una maggiore inibizione della ricaptazione della serotonina⁸³, altri, come la Nortriptylina e la Desipramina, esercitano effetti più potenti sulla ricaptazione della noradrenalina⁸⁴.

Essi sono efficaci quanto altre classi di antidepressivi nel trattamento della depressione maggiore⁸⁵. Tuttavia, si è osservato che alcuni TCA possono essere più efficaci degli SSRI (che vedremo successivamente) se utilizzati per trattare pazienti ospedalizzati con gravi sintomi di disturbi depressivi⁸⁶.

Purtroppo i TCA hanno un profilo degli effetti collaterali sfavorevole a causa della loro tendenza a inibire anche i recettori muscarinici e istaminergici⁸⁷. Tra gli effetti collaterali più diffusi ci sono tachicardia, vertigini, ipotensione, visione offuscata, compromissione della memoria e sonnolenza. Inoltre, il forte legame dei TCA alle proteine plasmatiche può portare facilmente ad interazioni farmaco-farmaco, in particolare è controindicata la somministrazione contemporanea a IMAO⁷².

Nella maggior parte dei casi, dunque, i TCA vengono riservati alle situazioni in cui i trattamenti farmacologici di prima linea hanno fallito⁵³.

L'avvento degli antidepressivi di prima generazione è stato un progresso significativo per il trattamento della depressione e ha contribuito a sollecitare l'indagine sulla sua fisiopatologia a favore dell'ipotesi monoaminergica, che mette in relazione la diminuzione della segnalazione monoaminergica e la depressione⁸⁸.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Dopo l'avvento dei farmaci antidepressivi di prima generazione si è sentito il bisogno di identificare nuovi composti che potessero esercitare effetti antidepressivi con una migliore specificità biologica e sicurezza.

A questo proposito, gli analoghi della Difenidramina sono stati sintetizzati per identificare derivati con la stessa efficacia terapeutica dell'Imipramina, ma che mancavano dei suoi effetti collaterali indesiderati⁸⁹.

Inoltre, era ormai noto che la serotonina e la noradrenalina fossero presenti in popolazioni neuronali distinte e separabili, e quindi si ipotizzava che approcci farmacologici più precisi potessero essere utilizzati per colpire un unico target del sistema monoaminergico⁸².

Gli studi iniziali si sono concentrati sulla serotonina⁶⁰. Emerse subito che uno di questi composti, LY110140, agiva come inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI)⁸⁹. Nel dicembre 1987 venne approvato come primo antidepressivo SSRI con il nome di fluoxetina e fu ritenuto efficace tanto quanto i TCA per il trattamento della depressione, ma senza causarne gli stessi effetti avversi⁹⁰.

Dopo essere stato immesso sul mercato il suo uso si è espanso più rapidamente di quello di qualsiasi altro antidepressivo. Nel 1994 è stato il secondo farmaco più venduto al mondo⁹¹.

I farmaci SSRI hanno un'elevata affinità con il trasportatore della ricaptazione della serotonina SERT e il loro meccanismo d'azione si basa sulla sua inibizione provocando un eccesso di serotonina nello spazio presinaptico⁷².

Gli SSRI attualmente disponibili in commercio sono Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Fluvoxamina, Citalopram ed Escitalopram (Fig. 2.4).

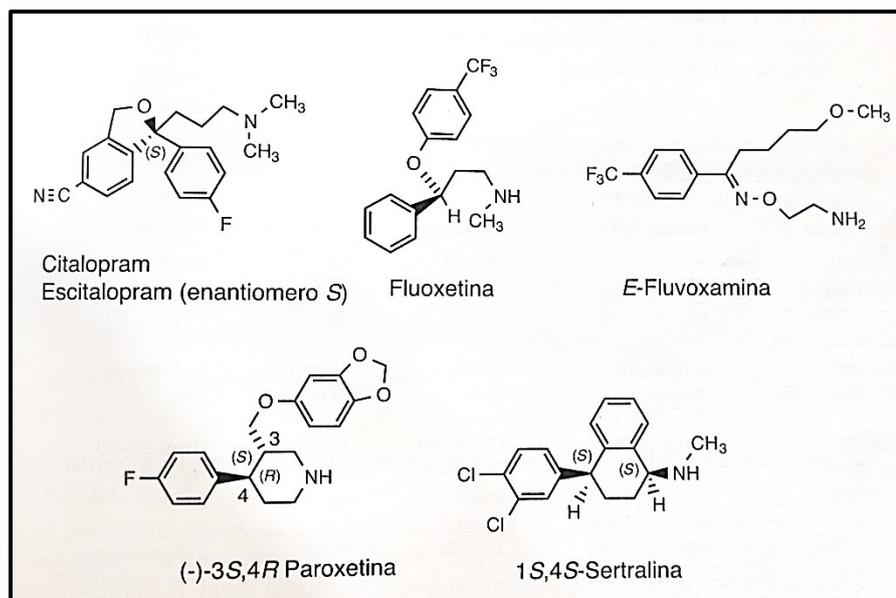


FIGURA 2.4 STRUTTURE SSRI PIÙ DIFFUSI

(LEMKE ET AL. 2017)

L'efficacia antidepressiva degli SSRI è un'ulteriore conferma del contributo della serotonina nelle azioni dei composti antidepressivi. Tuttavia, poiché alcuni antidepressivi di prima generazione mostravano una modesta specificità nel migliorare la serotonina, le osservazioni farmacologiche sembravano suggerire collettivamente che la noradrenalina (e, in misura minore, la dopamina) potesse ancora avere un ruolo di primo piano nella fisiopatologia della depressione^{84,92} e quindi da prendere in considerazione.

Nella maggior parte delle revisioni sistematiche e delle metanalisi, gli SSRI hanno dimostrato un'efficacia comparabile ai TCA e non ci sono prove significative che indichino la superiorità di qualsiasi altra classe o agente rispetto agli SSRI⁹³. Gli studi non dimostrano significative differenze di efficacia nemmeno tra i singoli SSRI⁹⁴.

Tuttavia, si distinguono dai TCA principalmente per la loro maggiore potenza e selettività nell'inibire la ricaptazione della serotonina.

Un problema importante legato ai farmaci SSRI è la possibilità di causare la "sindrome serotoninergica". Questa si sviluppa in un tempo breve o di qualche giorno in seguito all'assunzione di un altro farmaco in grado di interferire positivamente con il sistema serotoninergico. Essa si verifica più facilmente con l'associazione tra SSRI e IMAO.

Inoltre, gli SSRI sono molto affini alle proteine e ciò può modificare la farmacocinetica di diversi farmaci che si legano ad esse o che hanno intervalli terapeutici molto stretti (es. warfarin)⁷².

Questi farmaci causano diversi effetti collaterali, principalmente sessuali e digestivi (nausea e perdita di appetito), così come irritabilità, ansia, insonnia e mal di testa.

Nonostante questo, gli SSRI hanno un buon profilo di tollerabilità⁹⁵ e attualmente la maggior parte delle linee guida li raccomanda come trattamento di prima linea per i pazienti con depressione maggiore⁵³.

Inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della serotonina (SNRI)

Molti pazienti non hanno trovato risposta al trattamento con gli SSRI, quindi, è stato ipotizzato che alcune persone possano appartenere a un sottogruppo biochimico che risponde più favorevolmente ai composti che bloccano la ricaptazione della noradrenalina rispetto alla serotonina⁹⁶.

Questa teoria, intorno al 1990, ha portato allo sviluppo di composti che colpiscono in modo differenziale i trasportatori della serotonina (SSRI), della noradrenalina (NARI) e della dopamina (SDRI). Tutti questi composti, assieme agli SSRI, rappresentano la seconda generazione di farmaci antidepressivi⁸².

Oggi questi farmaci costituiscono la prima linea di trattamento per la depressione e possono essere prescritti in combinazione quando i pazienti non si rimettono completamente con la monoterapia.

Gli SNRI sono dei farmaci in grado di inibire la ricaptazione di serotonina e noradrenalina nella presinapsi, ma legandosi anche ad altri neurotrasmettitori hanno una finestra terapeutica abbastanza stretta ed effetti collaterali importanti. Molti studi però, sostengono che questi inibitori a doppia azione possono fornire effetti benefici migliori rispetto a quelli più selettivi⁷².

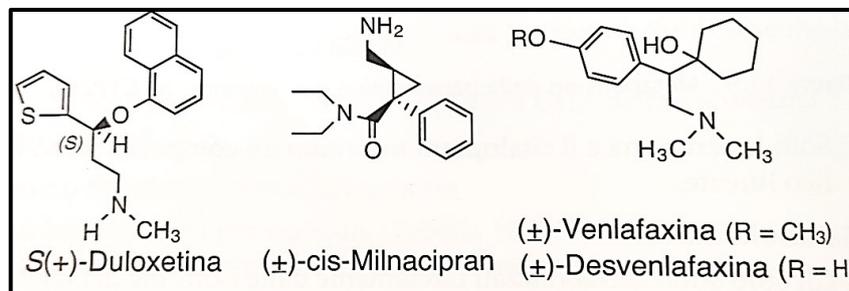


FIGURA 2.5 STRUTTURE SNRI

(LEMKE ET AL. 2017)

Gli SNRI attualmente disponibili sono Venlafaxina, Desvenlafaxina e Duloxetina (Fig. 2.5). La forma a rilascio prolungato di Venlafaxina è il farmaco più comunemente usato di questa classe di farmaci.

In diversi studi individuali, Venlafaxina e Duloxetina sono considerate efficaci come SSRI e TCA⁹⁷. Purtroppo, a causa delle forti interazioni anche con altri recettori, gli effetti collaterali che si verificano sono molteplici: cardiotossicità, convulsioni, effetti anticolinergici, antistaminici e antiadrenergici potenziati. Oltre a questo, è da tenere in considerazione il fatto che questi composti possono interagire con numerosi altri farmaci⁷².

Le linee guida cliniche raccomandano di prescrivere SNRI qualora i pazienti non rispondessero agli SSRI⁵³.

Antidepressivi atipici

Esistono dei composti particolari che non appartengono alle classi di farmaci precedenti ma vengono utilizzati più o meno frequentemente nel trattamento della depressione.

Il Trazodone è il farmaco più antico del cosiddetto gruppo "altri antidepressivi" che viene ancora ampiamente utilizzato. Rientra nella categoria dei modulatori dei recettori serotoninergici ossia agisce inibendo selettivamente il SERT e potenziando così l'effetto serotoninergico (il meccanismo d'azione preciso risulta ancora poco chiaro)⁷².

Numerosi studi dimostrano la sua efficacia come antidepressivo nella ricerca controllata con placebo. Tuttavia, nella pratica contemporanea, viene utilizzato principalmente a basse dosi come sedativo-ipnotico più che come antidepressivo⁹⁸.

Un analogo per struttura del Trazodone è il Nefazodone che vanta però proprietà farmacologiche diverse⁹⁹. La sua efficacia e tollerabilità sono paragonabili a quelle degli SSRI; tuttavia, il suo uso è poco diffuso a causa dell'associazione a casi di epatotossicità.

Un farmaco unico nel suo genere rimane il Bupropione, il cui meccanismo d'azione rimane ancora poco chiaro¹⁰⁰.

Esso agisce inibendo la ricaptazione di dopamina e noradrenalina e stimolando il rilascio di queste monoamine dai recettori presinaptici. Si è osservato che anche i metaboliti del bupropione contribuiscono alla sua azione antidepressiva⁷².

Questo composto presenta un profilo di tollerabilità migliore rispetto agli SSRI, causando un aumento di peso minimo e un miglioramento dei sintomi di affaticamento e sonnolenza¹⁰¹. Purtroppo, l'aspetto più limitante sono le convulsioni epilettiche come effetto collaterale.

Un altro composto che viene utilizzato per il trattamento della depressione è la Mirtazapina, composto tetraciclico in grado di aumentare la disponibilità di serotonina, noradrenalina o entrambi. La capacità di Mirtazapina di antagonizzare i recettori serotoninergici e adrenergici permette un aumento della concentrazione di serotonina e noradrenalina nello spazio sinaptico delle regioni corticali⁵³. La sua efficacia è paragonabile agli SSRI¹⁰². Tra gli effetti collaterali più comuni sono presenti sonnolenza, sedazione, aumento di peso e ipotensione.

Recentemente sono stati sviluppati dei farmaci che bloccano la ricaptazione della serotonina mentre colpiscono una varietà di sottotipi recettoriali 5-HT.

I vantaggi di questi agenti (come Vilazodone e Vortioxetina) rispetto agli SSRI non sono completamente chiari. Tuttavia questi nuovi composti sembrano produrre meno disfunzioni sessuali e, nel caso specifico della Vortioxetina, hanno particolari benefici sul deterioramento cognitivo correlato alla depressione¹⁰³.

In effetti, la Vortioxetina è un antidepressivo molto recente con un meccanismo multimodale che si pensa abbia un'alta affinità per i trasportatori della serotonina e allo stesso tempo per i recettori serotoninergici¹⁰⁴.

In conclusione non sono state riscontrate differenze significative tra le diverse classi di antidepressivi in termini di efficacia, nonostante i diversi meccanismi d'azione¹⁰⁵.

Per quanto riguarda l'accettabilità Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Sertralina e Vortioxetina sono più tollerati, mentre Amitriptilina, Clomipramina, Duloxetina, Fluvoxamina, Trazodone e Venlafaxina hanno avuto i più alti tassi di abbandono a causa dei loro effetti collaterali¹⁰⁶.

2.2 Limiti della terapia classica

Tutti i farmaci che abbiamo descritto nel paragrafo precedente sono degli efficaci antidepressivi, utilizzati frequentemente per il trattamento di MDD. Purtroppo, negli anni, la terapia antidepressiva classica ha mostrato dei limiti significativi.

In primo luogo, questi farmaci per esercitare un effetto terapeutico clinicamente rilevante necessitano di un trattamento continuo di diverse settimane¹⁰⁷. I miglioramenti si possono osservare nelle prime settimane di terapia, ma per arrivare all'effetto ottimale servono almeno 3 o 4 settimane di terapia regolare.

Gli effetti non immediati derivanti dall'uso della terapia, legati al meccanismo d'azione con cui agiscono questi farmaci, molto spesso scoraggiano il paziente alla continuazione del trattamento¹⁰⁸. Secondo gli studi di Lin et al. il 28% dei pazienti smette di assumere antidepressivi nel primo mese di trattamento e il 44% interrompe il trattamento entro il terzo mese¹⁰⁹.

La mancanza di insorgenza rapida è una grande lacuna della terapia antidepressiva classica, in particolare, visto l'alto tasso di suicidi che accompagna la sindrome depressiva, un ritardo degli effetti potrebbe portare a risultati spiacevoli¹⁰⁸.

Anche l'adesione alla terapia può essere una questione da risolvere, infatti, molte persone abbandonano la terapia appena si sentono meglio. È importante invece, per prevenire ricadute, proseguire la terapia per 4-9 mesi⁷².

Oltre a questo, nonostante la varietà di terapie disponibili, una percentuale sostanziale di pazienti non risponde adeguatamente ai vari trattamenti prescritti o sperimenta una ricaduta dei sintomi¹¹⁰.

Uno studio randomizzato ha osservato che la remissione cumulativa dopo quattro fasi di trattamento antidepressivo era di solo due terzi (67%). La remissione in ciascuna delle fasi era del 36,8%, 30,6%, 13,7% e 13%. Questi risultati, seppur deludenti, riflettono l'esperienza clinica del mondo reale, dal momento che molti pazienti spesso richiedono una serie di trattamenti e l'uso di diverse strategie per ottenere la remissione dei sintomi. Si parla in questo caso di depressione resistente al trattamento¹¹¹.

Generalmente, due terzi dei pazienti con depressione non si rimettono con il trattamento antidepressivo iniziale e, pertanto, devono richiedere un nuovo approccio di trattamento¹⁴.

Inizialmente viene rivalutata la diagnosi per escludere altri tipi di disturbi e poi vengono utilizzate diverse strategie per aumentare l'efficacia del trattamento.

Solitamente l'aggiunta della terapia psicologica alla farmacoterapia o viceversa risulta utile¹¹². L'impegno psicoterapeutico, infatti, migliora il rapporto del paziente con i farmaci. Altrimenti, per aumentare l'efficacia dei trattamenti, una semplice strategia è quella di aumentare la dose dell'antidepressivo in modo da accrescere la biodisponibilità del farmaco e migliorare il suo legame con il recettore¹¹³. Tuttavia, non è stato riscontrato alcun beneficio clinicamente significativo quando l'aumento della dose è stato testato a seguito di una mancata risposta iniziale alla farmacoterapia a dose standard¹¹⁴.

Un'altra tecnica prevede l'aggiunta di un farmaco che migliori gli effetti antidepressivi del farmaco già prescritto. Più comunemente viene utilizzata l'aggiunta di litio¹¹⁵. Una volta che l'aumento del litio ha prodotto una risposta terapeutica, la combinazione deve essere mantenuta poiché è probabile che il ritiro di entrambi i farmaci provochi una ricaduta¹¹⁵. Oltre all'utilizzo di litio, anche l'aggiunta di antipsicotici atipici è diventata popolare¹¹⁶.

Quando i pazienti non rispondono all'aumento della dose, all'aggiunta di un farmaco o a una combinazione di entrambe le strategie, possono essere prescritte combinazioni di antidepressivi¹¹⁷.

Un'altra alternativa è quella di passare a un nuovo antidepressivo, di solito con un diverso meccanismo d'azione da quello precedente¹¹⁸.

Accanto alle strategie psicologiche e farmacologiche, quando si affronta la scarsa risposta, la terapia elettroconvulsiva è un'utile alternativa.

Un ulteriore problema di questi antidepressivi classici sono i numerosi effetti collaterali che suscitano e che molte volte contribuiscono all'interruzione del trattamento da parte del paziente¹¹⁹.

Numerosi e diversi sono gli effetti collaterali che influenzano la tollerabilità di questi farmaci, ma i più comuni sono irritabilità, insonnia, disfunzione sessuale e ipertensione¹¹⁹. La Tabella 2.1 illustra in modo più dettagliato i più frequenti eventi avversi nella varie classi di antidepressivi¹²⁰.

Un aspetto importante da tenere in considerazione è che l'assunzione di antidepressivi varia le concentrazioni di importanti molecole nel SNC; quindi, la terapia deve essere

sospesa gradualmente per dare tempo al cervello di adeguarsi. I pazienti devono essere informati che in caso di sospensione brusca della terapia, di non regolarità nella terapia o diminuzione del dosaggio dei farmaci si possono avere i sintomi di astinenza⁷².

Tutti questi aspetti suggeriscono che gli antidepressivi tradizionali non sono completamente adeguati nel trattamento del fenomeno depressivo. Inoltre, non ci sono prove abbastanza convincenti a supporto dell'ipotesi monoaminergica che consentano una piena conoscenza dell'eziologia della depressione e favoriscano lo sviluppo di trattamenti più efficaci⁸⁸.

Nonostante questi anni focalizzati sull'aumento delle monoamine, si pensava già che gli antidepressivi tradizionali dovessero la loro efficacia terapeutica anche ad altri adattamenti molecolari che via via stanno emergendo¹²¹.

Nonostante queste prime ipotesi meccanicistiche e i limiti dei trattamenti esistenti, praticamente tutti gli antidepressivi che sono stati successivamente approvati dalla FDA agivano ancora sul sistema monoaminergico, contribuendo alla mancanza di nuove modalità di trattamento. Va riconosciuto, tuttavia, che l'avvento degli antidepressivi tradizionali è responsabile di molti progressi clinici e teorici che sono stati essenziali, come il riconoscimento della depressione come malattia biologica, per innescare un'indagine attiva sulla sua fisiopatologia e fornire diverse opzioni di trattamento per gli individui⁸².

La ricerca di nuovi farmaci antidepressivi negli ultimi anni è stata limitata da alcuni ostacoli:

- I modelli animali di depressione non sono del tutto affidabili nel predire l'effetto antidepressivo
- Lo studio clinico di nuovi antidepressivi è molto costoso perché coinvolge il trattamento in cronico di almeno un centinaio di pazienti. Inoltre, l'effetto

Adverse effects of antidepressant drugs, based on mechanism of action

Norepinephrine transporter blockade

Anxiety
Augmentation of pressor effects of sympathomimetic amines
Diaphoresis
Tachycardia
Tremor

Serotonin reuptake inhibition

Anorexia early in the treatment and weight gain later
Dose-dependent increase or decrease in anxiety
Ejaculatory disturbances, anorgasmia, and decreased libido
Extrapyramidal side effects
Interaction with monoamine oxidase inhibitors and tryptophan
Nausea, vomiting, and diarrhea.
Sedation or insomnia
Serotonin syndrome

Dopamine reuptake inhibition

Activation and aggravation of psychosis
Parkinsonism
Psychomotor activation

Alpha-1 adrenergic receptor blockade

Postural hypotension and dizziness
Potentiation of the antihypertensive effect of other medications
Reflex tachycardia

Dopamine D2 receptor blockade

Extrapyramidal side effects: akathisia, dystonia, parkinsonism, tardive dyskinesia
Endocrine effects; prolactin elevation

TABELLA 2.1 EFFETTI AVVERSI DEGLI ANTIDEPRESSIVI CLASSICI

(KHAWAM ET AL. 2006)

placebo, e quindi false risposte, è facile in questo tipo di prove. Questo scoraggia l'industria a investire sulla ricerca.

- I guadagni dei farmaci antidepressivi attuali sono molto elevati e limitano la ricerca di nuove strade⁷².

La ricerca sulle opzioni farmacologiche per il trattamento della depressione ha bisogno di ampliarsi e oggi lo sviluppo di nuovi antidepressivi sta esplorando diversi meccanismi d'azione su diversi tipi di recettori: antagonismo e inibizione della ricaptazione dei neurotrasmettitori e modulatori del glutamato, interazioni con i recettori α -amminoacidi, fattore neurotrofico derivato dal cervello, recettore della tirosin-chinasi B e tanti altri⁶¹.

La scoperta di agenti ad azione antidepressiva rapida come la ketamina ha favorito l'identificazione di nuovi bersagli cellulari e il miglioramento delle condizioni e l'efficacia di trattamento dei pazienti affetti da depressione⁴⁶.

Discuteremo di seguito delle recenti scoperte in merito agli antidepressivi a rapida azione e delle nuove ipotesi meccanicistiche che ne stanno alla base.

3 ANTIDEPRESSIVI AD AZIONE RAPIDA

3.1 Ketamina

Il recente interesse rivolto allo studio di nuovi meccanismi d'azione antidepressivi deriva dalla scoperta dei rapidi effetti antidepressivi della ketamina.

La ketamina è un composto appartenente alla classe delle arilcicloesilammine, caratterizzate da due anelli (uno saturo ed uno aromatico) che presentano un gruppo amminico (Fig. 3.1). È un composto chirale e la maggior parte delle sue preparazioni farmaceutiche si trovano in forma racemica.

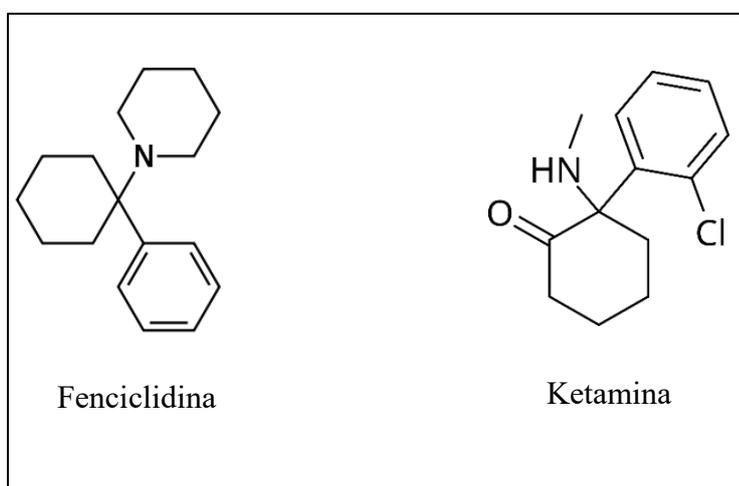


FIGURA 3.1 FORMULE CHIMICHE DI FENCICLIDINA E KETAMINA

(WWW.WIKIPEDIA.ORG)

È un anestetico dissociativo derivato dalla fenciclidina (PCP) utilizzato per indurre in modo sicuro l'anestesia¹²² e la sedazione di bambini in contesti medici di emergenza¹²³. Questa molecola è in grado di aumentare anche i processi simpatici causando in particolare un'alterazione del sistema cardiovascolare¹²⁴. Rispetto a PCP però, la ketamina ha effetti dissociativi e psicotomimetici meno potenti, una finestra di sicurezza più ampia e un'emivita più breve¹²⁵. Di conseguenza, è stata ampiamente accettata e utilizzata in tutto il mondo come anestetico.

Gli effetti antidepressivi della ketamina sono stati riportati per la prima volta in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo da Berman et al. (2000). In questa ricerca è stato osservato che una dose sub-anestetica di ketamina (0,5 mg/kg, mentre la dose utilizzata in anestesia è di 2mg/kg) infusa per via endovenosa per un periodo di 40 minuti ha raggiunto, entro 4 ore dal versamento, un importante effetto antidepressivo rispetto ai soggetti depressi che hanno ricevuto il placebo¹²⁶ (Fig. 3.2). Tutto

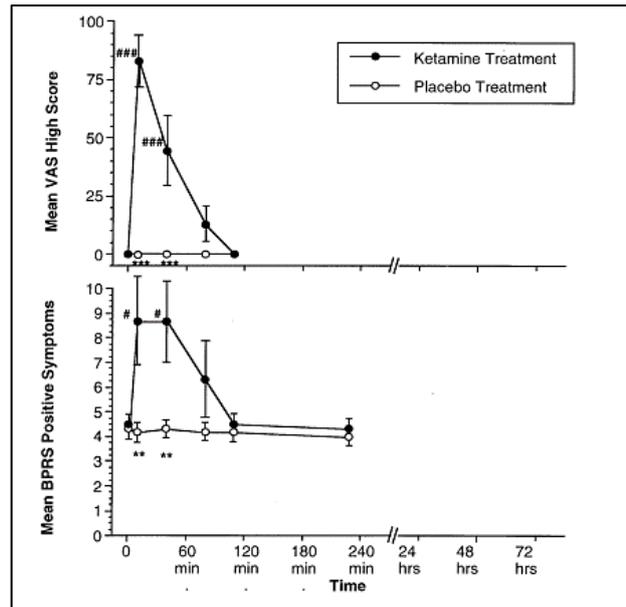


FIGURA 3.2 PRIMO STUDIO SUGLI EFFETTI ANTIDEPRESSIVI DI KETAMINA

(BERMAN ET AL. 2000)

ciò ha rivelato che la ketamina potrebbe alleviare rapidamente i sintomi della depressione.

Un successivo studio clinico randomizzato in doppio cieco ha dimostrato l'efficacia della ketamina in pazienti depressi resistenti al trattamento che hanno fallito almeno due trattamenti antidepressivi convenzionali (Fig. 3.3). Nonostante la durata e la gravità della loro depressione, la ketamina ha portato ad una rapida riduzione dei sintomi (effetti manifestati entro 2 ore post-infusione) nella maggior parte dei pazienti e il 35% di questi ha mantenuto la risposta per almeno 7 giorni dopo la somministrazione¹²⁷.

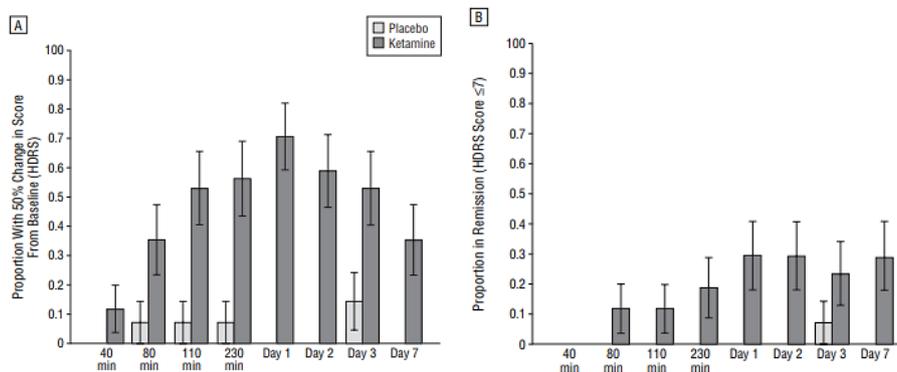


FIGURA 3.3 EFFETTI DELLA KETAMINA SU PAZIENTI DEPRESSI RESISTENTI AL TRATTAMENTO

(ZARATE ET AL. 2006)

A. Percentuale di rispondenti al trattamento con ketamina e placebo dal minuto 40 al giorno 7 post-infusione

B. Proporzione di remittenti al trattamento con ketamina e placebo dal minuto 40 al giorno 7 post-infusione

È stato valutato in un ulteriore studio la rapida efficacia antidepressiva della ketamina utilizzando una condizione di controllo placebo attivo (la benzodiazepina midazolam dalle proprietà anestetiche e non antidepressive) per ottimizzare lo studio in cieco e mitigare l'influenza di fattori non specifici e indesiderati, come gli effetti dissociativi, sull'esito antidepressivo (Fig. 3.4). L'analisi è stata condotta su un gruppo relativamente ampio di soggetti con depressione maggiore resistente al trattamento e ha dimostrato un tasso di risposta del 64% per i pazienti trattati con ketamina rispetto al 28% di coloro che hanno ricevuto midazolam¹²⁸.

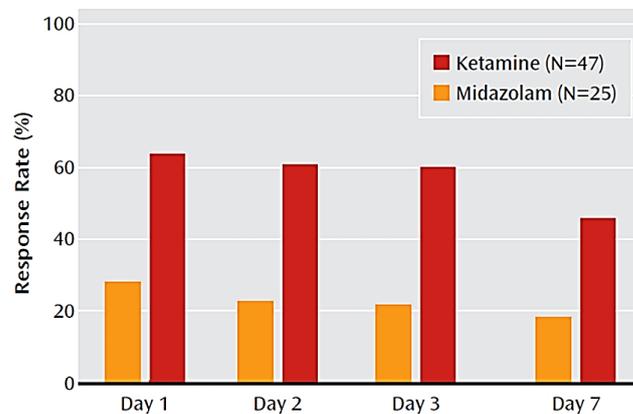


FIGURA 3.4 TASSI DI RISPOSTA NEL TEMPO IN PAZIENTI CON DEPRESSIONE MAGGIORE RESISTENTE AL TRATTAMENTO A CUI È STATA SOMMINISTRATA UNA SINGOLA INFUSIONE DI KETAMINA O MIDAZOLAM

(MURROUGH ET AL. 2013)

A seguito di queste scoperte, diversi altri studi clinici hanno dimostrato rapide azioni antidepressive della ketamina, soprattutto in pazienti refrattari al trattamento convenzionale¹²⁹⁻¹³¹.

La ketamina è quindi la prima molecola che ha dimostrato di alleviare la depressione entro poche ore da una singola somministrazione e in pazienti che non rispondono alle forme di trattamento esistenti. Questo è in netto contrasto con l'insorgenza ritardata dei trattamenti antidepressivi attualmente approvati ed è particolarmente importante nei casi di pazienti con ideazione suicidaria, dove un ritardo nell'insorgenza dell'azione antidepressiva è associato ad un aumentato rischio di suicidio¹³².

A tal proposito, la ketamina ha anche dimostrato di indurre un rapido miglioramento dell'ideazione suicidaria nei pazienti depressi¹³³ e di ridurre rapidamente l'anedonia¹³⁴.

Tuttavia, l'uso clinico di routine della ketamina per il trattamento della depressione è limitato a causa dei suoi effetti dissociativi, dei cambiamenti nella percezione sensoriale, della via di somministrazione endovenosa e della sua responsabilità di abuso¹³⁵. Queste limitazioni hanno portato i ricercatori a esplorare gli esatti meccanismi d'azione alla base delle risposte cliniche antidepressive della ketamina nel tentativo di sviluppare nuovi interventi di trattamento per la depressione.

Lo scopo è quello di imitare le azioni antidepressive uniche della ketamina, mancando però dei suoi effetti collaterali indesiderati.

3.2 Meccanismi d'azione

La capacità della ketamina di suscitare effetti rapidi sembra essere dovuta al suo profondo impatto sulla segnalazione glutamatergica ossia il sistema primario di neurotrasmettitori eccitatori nel cervello. Essa agisce infatti come un bloccante a canale aperto del recettore N-metil D-aspartato NMDAR¹³⁵.

Gli NMDAR sono recettori ionotropici del glutamato (cioè consentono agli ioni di fluire attraverso la membrana cellulare dopo il legame con il neurotrasmettitore) specializzati nella trasmissione sinaptica veloce^{136,137}. Alla classe dei recettori ionotropici appartengono anche i recettori AMPAR e i recettori kainato.

Questi sono dei recettori unici in quanto la loro permeabilità al calcio è dieci volte superiore a quella di altri cationi e quattro volte superiore a quella dei recettori AMPAR, oltre ad avere una maggior sensibilità a legare il glutamato¹³⁷.

Gli NMDAR sono dei canali ionici eterotetrameri, la cui struttura quaternaria è composta principalmente da due subunità GluN1 e due subunità GluN2¹³⁸. L'attivazione di NMDAR richiede il legame del glutamato alla subunità GluN2 come agonista primario mentre GluN1 lega il co-agonista glicina¹³⁹ (Fig. 3.5).

Il legame agonista da solo è insufficiente per la conduzione ionica attraverso gli NMDAR, poiché il poro del canale ionico è spesso bloccato al potenziale di membrana a riposo da uno ione Mg^{2+} , conferendo una dipendenza da tensione di attivazione. Per superare questo blocco, è necessaria la depolarizzazione della membrana, ossia l'interno della

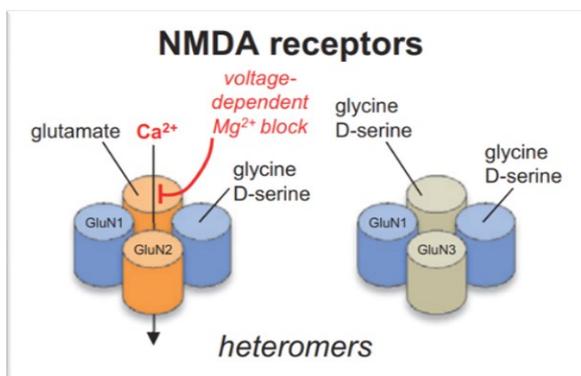


FIGURA 3.5 STRUTTURA DEL RECETTORE NMDAR

(HANSEN ET AL. 2021)

cellula deve essere reso sufficientemente positivo da altri flussi ionici, affinché gli NMDAR permettano il passaggio di una corrente di ioni quando il glutamato è legato¹⁴⁰. A questo punto, NMDAR è permeabile a Na^+ , K^+ e, soprattutto, Ca^{2+} che agisce come secondo messaggero per modulare l'efficacia della trasmissione sinaptica e di molti altri processi cellulari¹⁴¹.

La ketamina agisce su NMDAR attraverso un meccanismo di blocco a canale aperto che lo rende un antagonista non competitivo¹⁴². Proprio come il Mg^{2+} , la ketamina, una volta legata al recettore NMDAR, viene intrappolata all'interno del poro ionico dei recettori attivati e condiziona l'apertura del canale impedendo il flusso di ioni, in particolare Ca^{2+} , andando così a limitare la cascata di reazioni cellulari¹⁴³.

È importante sottolineare che l'entità del blocco di ketamina sembra essere modulata da molti fattori, tra cui il potenziale di membrana, la composizione delle subunità recettoriali, il pH extracellulare e la presenza di agonisti obbligatori¹⁴⁴.

Mentre si ritiene che la ketamina eserciti i suoi effetti anestetici bloccando la trasmissione sinaptica mediata da NMDAR¹²⁴, l'antagonismo NMDAR sembra essere responsabile anche degli effetti dissociativi e psicotomimetici della ketamina¹⁴⁵.

Alcuni primi dati preclinici hanno suggerito poi che l'antagonismo NMDAR potrebbe avere anche un potenziale antidepressivo¹⁴⁶. Molteplici sono i meccanismi che spiegherebbero l'azione antidepressiva della ketamina derivante dall'inibizione NMDAR, anche se questo antagonismo potrebbe non spiegarli completamente.

A supporto di ciò sono stati fatti diversi studi; uno di questi riguarda la memantina, antagonista NMDAR che agisce nello stesso sito della ketamina, ma non è riuscito a esercitare effetti antidepressivi nei pazienti con depressione^{147, 148}. La memantina inibisce funzionalmente NMDAR in modo comparabile alla ketamina, ma sono possibili differenze nel suo comportamento di intrappolamento oppure proprietà farmacocinetiche che spiegano la sua mancanza di effetti antidepressivi.

Anche i bloccanti dei canali NMDAR ad alta affinità non mostrano le stesse azioni antidepressive precliniche della ketamina^{149, 150}. Uno di questi è AZD6765 (lanicemina), che è stato valutato in uno studio su 22 soggetti resistenti al trattamento. Una singola infusione di AZD6765 ha determinato miglioramenti significativi rispetto al placebo, ma l'effetto è stato molto breve e il tasso di risposta molto basso¹⁵¹.

Anche altri antagonisti NMDAR sono stati testati clinicamente¹⁵² (Tab. 3.1). Uno di questi è CP-101.606 (traxoprodil), la cui efficacia antidepressiva come trattamento nella MDD resistente al trattamento è stata valutata in uno studio controllato con placebo. Una singola infusione di CP-101.606 non ha provocato effetti rapidi entro 2 giorni ed ha causato un'importante tossicità cardiovascolare¹⁵³.

Il motivo per il quale questi antagonisti NMDAR mancano di reali effetti antidepressivi è probabilmente legato al fatto che inibiscono NMDAR in un modo distinto da quello della ketamina¹⁵⁴.

NMDAR antagonist	Rapid onset (within hours)	Robust separation from placebo	Sustained action following a single administration
Ketamine/(S)-ketamine	+	+	+
Memantine (namenda)	-	-	-
AZD6765 (lanicemine)	+/-	-	-
CP-101,606 (traxoprodil)	-	-	+
MK-0657/CERC-301 (rislenemdaz)	-	-	-

TABELLA 3.1 CONFRONTO TRA GLI EFFETTI CLINICI DELLA KETAMINA NELL'UOMO AD ALTRI ANTAGONISTI NMDAR SELETTIVI TESTATI PER LE AZIONI ANTIDEPRESSIVE

(GOULD ET AL. 2019)

+ indica effetti clinici umani costantemente positivi; - indica una mancanza di effetti clinici sull'uomo; +/- indica effetti ambigui tra gli studi.

È improbabile, dunque, che l'antagonismo NMDAR sia l'unico meccanismo d'azione che produce effetti antidepressivi.

Una ipotesi emergente è che la ketamina possa avere effetti che sono sia dipendenti che indipendenti dall'antagonismo NMDAR, andando ad influenzare diversi sistemi di neurotrasmettitori per suscitare gli effetti antidepressivi. Le prossime pagine descrivono i vari meccanismi d'azione e le vie di segnalazione che possono contribuire agli effetti antidepressivi della ketamina e dei suoi metaboliti¹⁵⁵.

Classificazione dei meccanismi d'azione

In questa sezione descriviamo le attuali ipotesi meccanicistiche di come la ketamina può esercitare i suoi effetti antidepressivi (Fig. 3.6).

I primi lavori si sono concentrati sul meccanismo d'azione anestetico della ketamina come antagonista del recettore del glutamato NMDAR, mentre studi più recenti hanno esaminato le sue azioni indipendenti dall'inibizione NMDAR sulla trasmissione e il comportamento sinaptico¹⁵⁵.

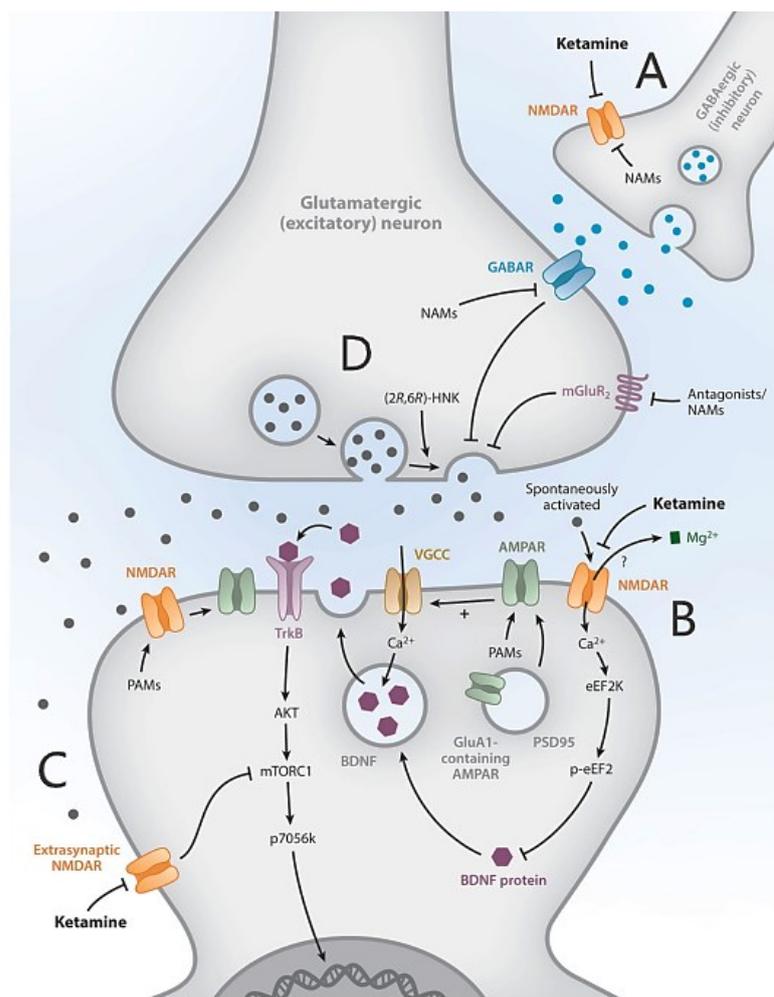


FIGURA 3.6 MECCANISMI D'AZIONE DELLA KETAMINA

(ZANOS ET AL. 2018)

A. Ipotesi di disinibizione: la ketamina blocca selettivamente gli NMDAR espressi sugli interneuroni inibitori GABAergici che portano a una disinibizione dei neuroni piramidali e ad una maggiore attivazione glutamatergica. Il glutamato rilasciato si lega e attiva il sistema AMPAR-BDNF-mTORC1 promuovendo la sintesi proteica.

B. Blocco dell'attivazione spontanea di NMDAR: la ketamina blocca la neurotrasmissione spontanea mediata da NMDAR, inibendo così l'attività della chinasi del fattore di allungamento eucariotico di tipo 2 (eEF2K) che promuove la traduzione di BDNF.

C. Inibizione di NMDAR extrasinaptici: la ketamina si propone di bloccare selettivamente gli NMDAR extra-sinaptici contenenti GluN2B, che sono attivati da bassi livelli di glutamato ambientale. Questa inibizione de-sopprime la funzione di mTORC1 promuovendo la sintesi proteica.

D. Metaboliti della ketamina: la ketamina esercita azioni antidepressive indipendenti dall'inibizione NMDAR attraverso l'azione dei suoi metaboliti (2R,6R)-HNK e (2S,6S)-HNK. Essi agiscono promuovendo il potenziamento sinaptico mediato da AMPAR.

3.2.1 Meccanismi mediati dall'inibizione NMDAR

Inibizione di NMDAR espressi sugli interneuroni GABAergici (Ipotesi di disinibizione)

In base a quello che è stato detto in precedenza, la prima ipotesi meccanicistica che ci si aspetta dalla ketamina è che agisca bloccando la neurotrasmissione glutamatergica eccitatoria attraverso l'inibizione di NMDAR.

In realtà, è stato dimostrato che essa è in grado di aumentare l'attività eccitatoria complessiva e quindi il rilascio di alti livelli di glutamato extracellulare nella corteccia prefrontale di volontari sani¹⁵⁶, ipotizzando un'inibizione selettiva degli NMDAR espressi sugli interneuroni GABAergici¹⁵⁷.

Quest' azione preferenziale della ketamina per gli interneuroni inibitori è supportata da alcuni risultati che mostrano come l'antagonista NMDAR MK-801 inizialmente inibisca l'attivazione degli interneuroni e successivamente aumenti l'attivazione dei neuroni piramidali nei ratti¹⁵⁸. Ciò si verifica perché la ketamina è un bloccante di NMDAR attivi e quindi riesce ad inibire più facilmente gli interneuroni inibitori che sono normalmente attivi, rispetto ai neuroni piramidali eccitatori che generalmente si trovano in uno stato di quiescenza¹⁵⁹. Inoltre, la ketamina sembra avere una maggiore affinità per le subunità GluN2D di NMDAR, che sono altamente espresse negli interneuroni inibitori del proencefalo¹⁶⁰.

Si prevede così che l'inibizione degli NMDAR specificamente sugli interneuroni GABAergici induca una diminuzione dell'inibizione complessiva, che porta alla disinibizione dei neuroni eccitatori (cellule piramidali) e ad un aumento della neurotrasmissione glutamatergica eccitatoria nella corteccia prefrontale mediale (mPFC), oltre che in altre regioni cerebrali cortico-limbiche rilevanti per l'umore¹⁵⁷.

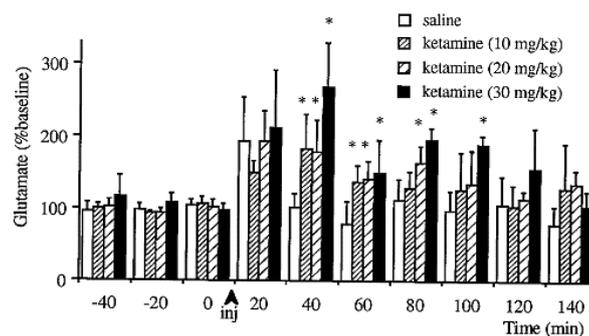


FIGURA 3.7 EFFETTO DELLA KETAMINA SUI LIVELLI DI GLUTAMATO

(MOGHADDAM ET AL. 1997)

Tutte le dosi testate hanno aumentato significativamente i livelli rispetto ai gruppi iniettati con soluzione salina. Gli asterischi (*) denotano differenze significative rispetto al trattamento con soluzione salina.

Infatti, nei ratti, una singola somministrazione di ketamina a dosi sub-anestetiche provoca un aumento significativo dei livelli di glutamato extracellulare e un aumento del ciclo del glutamato nella corteccia prefrontale mediale^{157, 161} (Fig.3.7).

Questo studio dimostra proprio come la ketamina causi un aumento dell'eccitazione corticale, risultato in contrasto rispetto alla previsione iniziale di blocco della corrente sinaptica eccitatoria mediata da NMDAR.

Nel complesso, questo lavoro ha contribuito all'ipotesi che una disinibizione acuta del rilascio di glutamato potrebbe ripristinare l'integrità delle connessioni sinaptiche che sono compromesse nella depressione^{162, 163} e che la ketamina può esercitare le sue azioni antidepressive rafforzando l'efficacia della trasmissione sinaptica (Fig. 3.8).

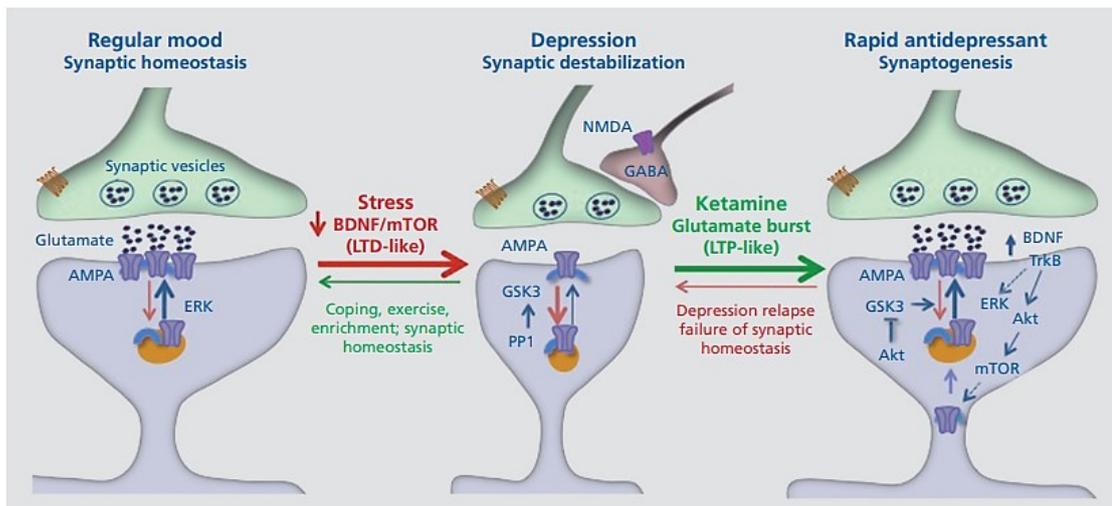


FIGURA 3.8 EFFETTO DELLA DEPRESSIONE A LIVELLO DELLE SINAPSI E SINAPTOGENESI DELLA KETAMINA

(DUMAN 2014)

Lo stress e la depressione diminuiscono le connessioni sinaptiche, mentre gli antidepressivi ad azione rapida (ad esempio, ketamina) le aumentano. In condizioni normali, le sinapsi dei terminali del glutamato sono mantenute e regolate dall'attività del circuito, da BDNF e dalle vie di segnalazione a valle. In condizioni di depressione, si pensa avvenga una diminuzione dell'espressione di BDNF che causa diminuzione delle connessioni sinaptiche e atrofia neuronale. Gli antidepressivi ad azione rapida, in particolare la ketamina, provocano un'esplosione di glutamato con conseguente rilascio di BDNF e attivazione del bersaglio mTOR, che si traduce in un aumento della sinaptogenesi.

Ad ulteriore sostegno di questa ipotesi, la somministrazione di agonisti inversi parziali al sito di legame delle benzodiazepine dei recettori GABA_A contenenti $\alpha 5$, espressi selettivamente nel proencefalo, promuove la disinibizione della neurotrasmissione eccitatoria¹⁶⁴ ed esercita una rapida azione antidepressiva in diversi test sugli animali^{165, 166}.

In particolare, la ketamina, similmente ai modulatori allosterici negativi dei recettori GABA_A contenenti $\alpha 5$, aumenta il potere elettroencefalografico della banda gamma, che si ipotizza essere direttamente correlato alla disinibizione corticale¹⁶⁷ e supporta ulteriormente il ruolo della disinibizione corticale nelle rapide azioni antidepressive di questi farmaci.

Tuttavia, ci sono anche prove che argomentano contro un ruolo primario di soppressione dell'attività inibitoria dell'interneurone GABAergico nell'azione della ketamina come antidepressivo¹⁶⁸.

L'ipotesi della disinibizione, che abbiamo appena descritto, prevede che l'equilibrio di attivazione in queste regioni corticali sia considerevolmente spostato verso la trasmissione eccitatoria. In particolare, i recettori AMPAR sembrano essere strettamente implicati in questi processi. Le azioni precliniche antidepressive della ketamina richiedono l'attività AMPAR, poiché un pretrattamento con un antagonista AMPAR ne blocca tutti gli effetti antidepressivi¹⁶⁹. Quindi gli effetti di ketamina possono fare affidamento su processi cellulari che si trovano a valle o a livello di AMPAR stesso.

AMPAR è un'unità molto abbondante di trasmissione sinaptica veloce che svolge molti ruoli fisiologici in tutto il cervello. A differenza degli NMDAR, gli AMPAR passano direttamente la corrente eccitatoria sul legame del glutamato, in quanto non hanno una dipendenza di attivazione. Di conseguenza, gli AMPAR sono in grado di controllare i processi voltaggio-dipendenti che dettano l'entità dell'afflusso di calcio attraverso il recettore. Questo è rilevante perché il calcio agisce come un secondo messaggero per regolare la trasmissione sinaptica, l'eccitabilità della membrana, l'espressione genica e la sinaptogenesi¹⁷⁰.

Questo aumento del calcio intracellulare mediato da AMPAR innesca il rilascio del fattore neurotrofico del cervello BDNF¹⁷¹, che è necessario alla ketamina per esercitare i suoi effetti simili agli antidepressivi¹⁷². Vedremo questi processi nel dettaglio nella prossima sezione (paragrafo 3.3- *Bersagli a valle coinvolti nell'azione di ketamina*).

Anche le azioni sostenute della ketamina sembrano richiedere l'attività di AMPAR, poiché i suoi effetti preclinici simili agli antidepressivi vengono bloccati dall'inibizione di AMPAR immediatamente prima del test^{150, 173}.

Tutti questi risultati suggeriscono che, le azioni AMPAR-dipendenti della ketamina sulla segnalazione BDNF avviano processi di sinaptogenesi che comportano aumenti sostenuti dell'espressione AMPAR. Questo processo può essere alla base della capacità della ketamina di ripristinare i deficit sinaptici, ad esempio promuovendo la crescita dendritica in regioni come la corteccia prefrontale mediale¹⁶³.

Inibizione della trasmissione spontanea mediata da NMDAR

Una spiegazione alternativa all'attività antidepressiva della ketamina è che essa eserciti i suoi effetti attraverso un processo dipendente da BDNF ma indipendente dalla ipotesi di disinibizione. Questa teoria è stata proposta da Autry et al. (2011), suggerendo che la ketamina promuove la sintesi di BDNF bloccando l'attivazione NMDAR dovuta al glutamato rilasciato spontaneamente ossia il glutamato rilasciato liberamente dal terminale presinaptico e non evocato da un aumento dell'attività presinaptica¹⁴⁹.

Il rilascio spontaneo di glutamato vescicolare, che avviene attraverso una fusione spontanea di vescicole presinaptiche al terminale presinaptico¹⁷⁴, si traduce in correnti postsinaptiche eccitatorie in miniatura (mEPSC) che hanno un ruolo nella regolazione della forza sinaptica e della sintesi proteica¹⁷⁵.

La ketamina e altri antagonisti NMDAR, come AP-5 e MK-801, hanno dimostrato di bloccare la neurotrasmissione a riposo mediata da NMDAR (NMDAR-mEPSC), inducendo così una de-soppressione della sintesi proteica che porta al potenziamento sinaptico nella regione dell'ippocampo e alle azioni antidepressive^{149, 176}.

È importante sottolineare che l'inibizione della ketamina di NMDAR-mEPSC si verifica a livelli fisiologici di Mg^{2+} , un effetto che è stato associato alle rapide azioni antidepressive della ketamina. Altri bloccanti non competitivi dei canali NMDAR, come la memantina, non sono riusciti ad esercitare le stesse azioni antidepressive poiché livelli di Mg^{2+} fisiologico bloccano NMDAR¹⁷⁷.

Si ipotizza che la neurotrasmissione spontanea mediata da NMDAR contribuisca all'azione antidepressiva della ketamina migliorando la neurotrasmissione sinaptica. Questo avviene attraverso la rimozione dell'inibizione dell'attività eEF2-dipendente che

coinvolge la chinasi del fattore di allungamento eucariotico 2 (eEF2k), che normalmente in condizioni di riposo sopprime la sintesi di BDNF¹⁷⁸ (Fig. 3.9).

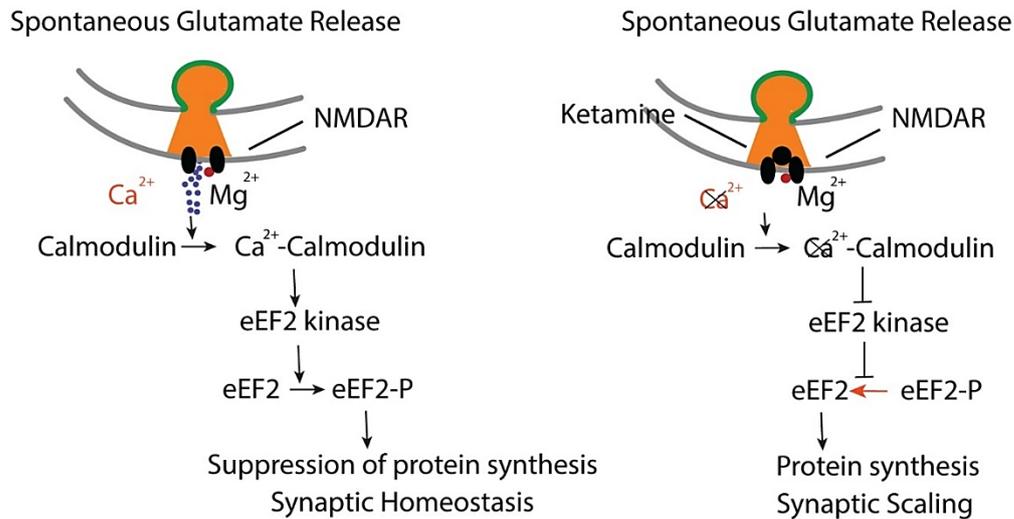


FIGURA 3.9 MODELLO D'AZIONE DELLA KETAMINA E LA REGOLAZIONE DELLA SINTESI PROTEICA

(KAVALI&MONTEGGIA 2020)

Sinistra_ rilascio spontaneo di glutamato e attivazione del recettore NMDAR porta all'afflusso di Ca²⁺. I complessi di Ca-Calmodulina attivano la chinasi eEF2 portando alla fosforilazione di eEF2 e alla soppressione della traduzione proteica. A destra_ la ketamina blocca l'attività del recettore NMDAR a riposo portando ad una diminuzione dei complessi di Ca-Calmodulina e alla disattivazione della chinasi eEF2. Questo provoca la de-soppressione della traduzione proteica innescando la stimolazione sinaptica.

Questo porta a un'importante distinzione dall'ipotesi di disinibizione nel predire che la ketamina esercita i suoi effetti bloccando gli NMDAR sinaptici sui neuroni piramidali senza innescare il rilascio di BDNF dipendente dalla loro attività o attraverso la segnalazione di mTORC1¹⁴⁹.

Inibizione diretta dei NMDAR extrasinaptici

Studi immunocistochemici ed elettrofisiologici hanno confermato l'esistenza di NMDAR extra-sinaptici, i quali non si trovano nella regione post-sinaptica¹⁷⁹ e sono costituiti principalmente da eterotetrameri contenenti GluN2B¹³⁸.

Gli NMDAR extrasinaptici, in particolare quelli localizzati sui dendriti adiacenti alle cellule gliali, non sono attivati dal tipico rilascio transitorio di glutamato sinaptico, ma sono cronicamente attivati da bassi livelli di glutamato ambientale all'interno dello spazio

extracellulare. Questi livelli di glutamato ambientale sono direttamente regolati dal trasportatore del glutamato EAAT2, che è espresso sulle cellule gliali¹⁸⁰.

Si ritiene che la ketamina inibisca specificatamente i GluN2B-NMDAR extra-sinaptici, prevenendo così l'attivazione indotta dal glutamato ambientale di questi recettori. Un effetto che dovrebbe indurre un'eccitazione dei neuroni piramidali¹⁸¹.

In condizioni normali, l'attivazione di NMDAR corticali extra-sinaptici GluN2B-selettivi agisce attraverso la via di segnalazione mTOR per sopprimere la sintesi proteica e mantenere l'omeostasi sinaptica¹⁸¹; pertanto, il blocco degli NMDAR extra-sinaptici contenenti GluN2B de-sopprimerebbe la sintesi proteica e indurrebbe azioni antidepressive attraverso un meccanismo mTOR-dipendente che porta all'attivazione di cascate di plasticità cellulare¹⁸² (Fig. 3.10).

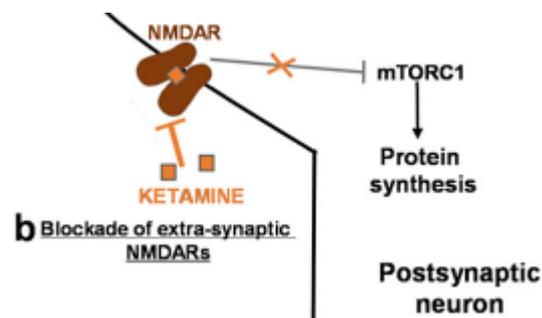


FIGURA 3.10 INIBIZIONE DI NMDAR EXTRASINAPTICI

(GOULD 2019)

La teoria di colpire GluN2B in modo selettivo è ulteriormente supportata dalla scoperta che i bloccanti NMDAR selettivi di GluN2B possono esercitare azioni antidepressive nell'uomo, anche se gli effetti non compaiono così rapidamente come per la ketamina. Ad esempio, la somministrazione endovenosa dell'antagonista GluN2B-NMDAR CP-101,606 (traxoprodil) non ha indotto una risposta antidepressiva rapida al primo time point misurato (2 giorni dopo il trattamento), ma ha indotto una significativa azione antidepressiva 5 e 8 giorni dopo una singola somministrazione¹⁵³.

A sostenere questa ipotesi sono i risultati che vedono la somministrazione di ketamina non diminuire la disperazione comportamentale nei topi privi di GluN2B-NMDAR localizzati in neuroni piramidali. Questo suggerisce che la ketamina potrebbe agire attraverso l'inibizione di NMDAR specifici sui neuroni piramidali per esercitare i propri effetti antidepressivi¹⁸¹.

Tuttavia, nello stesso studio si è osservato anche come i topi privi di NMDAR GluN2B - specifici localizzati in neuroni piramidali siano già di per sé caratterizzati da bassi livelli di disperazione comportamentale. Ed ecco che si potrebbe precludere qualsiasi effetto della ketamina su questo risultato¹⁸¹.

Inoltre, non è ancora chiaro come la ketamina, senza alcuna selettività per l'inibizione della subunità GluN2B, agisca specificamente in questo sito per indurre le sue azioni antidepressive. Infatti, è stato riportato che a concentrazioni fisiologiche di Mg^{2+} la ketamina ha una maggiore selettività per NMDAR contenenti GluN2C e GluN2D rispetto ai recettori contenenti GluN2B e GluN2A¹⁸³.

Quindi, sebbene gli antagonisti specifici di GluN2B esercitino azioni antidepressive precliniche rilevanti¹⁶⁹, gli studi clinici non hanno ancora dato risultati abbastanza significativi¹⁵².

Inibizione dell'attività di scoppio NMDAR-dipendente dei neuroni dell'abenula laterale

Un altro modello meccanicistico è supportato da studi in cui i circuiti monoaminergici vengono rapidamente disinibiti grazie all'inibizione dell'attività dell'abenula laterale da parte della ketamina¹⁸⁴. La ketamina è stata segnalata per bloccare lo scoppio dell'attività, mediato da NMDAR, di una specifica popolazione neuronale presente nell'abenula laterale. L'attività neuronale in eccesso in questa regione è stata associata alla disperazione comportamentale e all'anedonia¹⁸⁴.

L'abenula laterale (LHb) è una co-regione dell'epitalamo altamente conservata che funge da intermediario tra il proencefalo e i sistemi monoaminergici del mesencefalo¹⁸⁵. I neuroni glutamatergici LHb sono transitoriamente attivati da stimoli avversi ed acuti, come fattori di stress, ed esercitano un'influenza inibitoria sull'attività del mesencefalo¹⁸⁶.

L'attivazione dei neuroni LHb sembra essere anche associata alla depressione¹⁸⁷. Lo studio di Yang et al. (2018) ha osservato che l'applicazione diretta di ketamina alle preparazioni a fette di LHb riduce lo scoppio di attività anormalmente elevata dipendente da NMDAR. È importante sottolineare che, in vivo, la riduzione dell'attività indotta dalla ketamina è stata associata a un effetto antidepressivo acuto in ratti indifesi e misurato nel test di nuoto forzato e del saccarosio¹⁸⁴.

Sebbene questi risultati siano promettenti, il ruolo dell'LHb nella regolazione delle azioni antidepressive della ketamina è stato valutato solo in modo acuto (cioè 1 ora dopo l'infusione del farmaco) e quindi, è fondamentale indagare se la riduzione dell'attività dipendente da NMDAR possa suscitare una lunga durata d'azione (ad esempio 24 ore dopo il trattamento) simile agli effetti della ketamina.

3.2.2 Meccanismi indipendenti dall'inibizione NMDAR

Metaboliti della ketamina

A seguito della scoperta delle attività antidepressive rapide della ketamina, sono stati avviati diversi studi sull' uomo per studiare il potenziale antidepressivo di antagonisti NMDAR alternativi. Tuttavia, gli studi clinici riportano come questi antagonisti NMDAR manchino delle azioni antidepressive rapide, sostenute e di lunga durata della ketamina. Abbiamo già discusso di come la memantina non sia riuscita ad esercitare azioni antidepressive nei pazienti depressi¹⁴⁸. Un altro esempio è dato dallo studio di Zarate et al. del 2013, in cui una singola somministrazione endovenosa di AZD6765 (lanicemina), un bloccante dei canali NMDAR non selettivo, ha esercitato risposte antidepressive transitorie nei principali pazienti depressi che non sono poi state mantenute nel tempo¹⁵¹.

Un'altra scoperta è il fatto che gli agonisti parziali nel sito di legame della glicina di NMDAR, come GLYX-13 (rapastinel) e D-cicloserina, manifestano effetti antidepressivi in studi clinici¹⁸⁸ e preclinici¹⁸⁹ ma senza condividere gli effetti collaterali derivanti dall'inibizione NMDAR della ketamina.

Una spiegazione di tutti questi risultati diversi, può essere il fatto che l'inibizione NMDAR esplica le proprietà anestetiche della ketamina ma non i suoi effetti antidepressivi¹⁵⁵.

Questa teoria è stata sostenuta da osservazioni precliniche che prevedono l'uso di metaboliti della ketamina, tra cui (2R,6R) idrossinorketamina (HNK). La ketamina viene rapidamente metabolizzata in una serie di molecole, tra cui HNK, che sembrano essere implicate nel rapido meccanismo d'azione antidepressivo della ketamina¹⁹⁰. In particolare, si è osservato che, prevenendo il metabolismo della ketamina a (2R,6R) -HNK, i suoi effetti antidepressivi vengono bloccati, mentre la somministrazione diretta di (2R,6R) -HNK esercita azioni antidepressive simili a quelle della ketamina¹⁹¹.

Questo avviene nonostante (2R,6R) -HNK non abbia alcun legame o effetto funzionale su NMDAR a concentrazioni rilevanti per gli antidepressivi¹⁹².

(2R,6R) -HNK sembrerebbe agire promuovendo il rilascio di glutamato, indipendentemente dal blocco NMDAR o dalla disinibizione della rete glutamatergica^{150, 193}, e innescando un aumento acuto del rilascio del fattore BDNF che, come con la ketamina, è necessario per esercitare gli effetti antidepressivi¹⁹⁴.

È possibile, dunque, che la ketamina e i suoi metaboliti lavorino sinergicamente per ottenere gli effetti antidepressivi e questi risultati suggeriscono che l'inibizione NMDAR non è essenziale per le rapide azioni antidepressive della ketamina (Tab. 3.2).

Discuteremo nelle prossime sezioni dei metaboliti della ketamina che sono attualmente oggetto di studio per ricercare nuovi composti ad azione rapida antidepressiva (paragrafo 3.4 - *Metaboliti della ketamina*).

Drug	Neurotransmitter System				
	Glutamate	GABA	Neurotrophin (BDNF)	Opioid	Monoamine
(R,S)-ketamine	NMDAR antagonist	Reduces extracellular GABA (PFC)	Increases expression (hippocampus)	(S) Full agonist at κ receptors	Increases serotonin (PFC, DRN)
	Increases AMPAR activation	Reduces GAD67 expression	Increases release (cortical neurons)	(S) Partial agonist at μ receptors	(R) Increases norepinephrine (PFC)
	Increases extracellular glutamate (PFC) Synergistic actions with mGluR _{2/3} antagonists	Reduces parvalbumin expression	Structural enhancement of cortical and subcortical synapses Binds and activates TrkB receptors	(R) Partial agonist at κ receptors (R) Partial agonist at μ receptors	(S) Increases dopamine (PFC, NAc) Increases 5-HT _{1B} binding (HPC, NAc, GP, NR) Increases VTA spontaneous firing
(2R,6R)-HNK	Not a NMDAR antagonist at therapeutic concentrations		Increases release (cortical neurons)	Potential inverse agonist at μ and κ receptors	Increases serotonin (PFC)
	Synergistic actions with mGluR _{2/3} antagonists Increases AMPAR activation		Increases expression (vlPAG) Binds and activates TrkB receptors		Increases norepinephrine (PFC)
(2S,6S)-HNK	More potent NMDAR antagonist relative to (2R,6R)-HNK		Increases extracellular BDNF (PFC) Lower affinity for TrkB relative to (2R,6R)-HNK		

TABELLA 3.2 RIASSUNTO DEGLI EFFETTI DELLA KETAMINA, (2S,6S) -HNK E (2R,6R) -HNK SUI SISTEMI DI NEUROTRASMETTITORI

(HESS ET AL. 2022)

Effetti chiave della ketamina e dei suoi metaboliti. Esiste meno conoscenza per quanto riguarda gli effetti di HNK su questi sistemi di neurotrasmettitori rispetto alla ketamina.

Sistema oppioide

Il sistema oppioide endogeno è strettamente associato allo studio e alla gestione del dolore, ma i farmaci oppioidi sono stati utilizzati in passato anche per il trattamento della depressione.

Anche la ketamina è stata utilizzata per la gestione del dolore, in particolare il dolore neuropatico, che comporta una sovra-regolazione di NMDAR nei circuiti centrali ascendenti del dolore. La ketamina, quindi, è in grado di contrastare lo stato ipereccitatorio attraverso l'inibizione di NMDAR¹⁹⁵.

Oggi l'interesse per il sistema oppioide e la depressione è stato riscoperto e sono stati condotti numerosi studi.

Il sistema oppioide è costituito da quattro recettori accoppiati alla proteina G. Questi recettori hanno proprietà analgesiche ben note, ma sembrano essere coinvolti anche nella risposta allo stress e nella regolazione dell'umore che contribuiscono allo stato di depressione. Studi sia preclinici che clinici supportano un ruolo di questo sistema sia nella produzione che nell'alleviamento degli stati depressivi¹⁴⁴.

Ad esempio, l'agonismo dei recettori k-oppioidi ha dimostrato produrre sintomi simili alla depressione negli umani¹⁹⁶, indicando un coinvolgimento del sistema oppioide nella depressione.

Un altro studio ha testato l'effetto della ketamina sul sistema oppioide in pazienti con depressione resistente al trattamento¹⁹⁷. È stato rilevato che l'antagonista del recettore degli oppioidi naltrexone ha attenuato gli effetti antidepressivi della ketamina.

Oppure un altro studio sui ratti, dopo la somministrazione di ketamina, ha ridotto i livelli di segnalazione del Ca^{2+} nell'abenula laterale, che abbiamo visto essere implicata nella depressione¹⁹⁸.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono la necessità del sistema oppioide per gli effetti antidepressivi di ketamina, ma il suo impegno diretto da solo non sembra spiegare il suo meccanismo d'azione.

Vi sono poi però dei risultati che contestano l'implicazione del sistema oppioide nell'effetto antidepressivo della ketamina; come lo studio svolto su topi esposti a dieci giorni di stress in cui il naltrexone non ha bloccato gli effetti antidepressivi della ketamina¹⁹⁹.

Il problema principale è che gli studi sono molto difficili da interpretare poiché piccoli, difficili da replicare e poco rappresentativi della popolazione¹⁴⁴. Possiamo affermare dunque, che la teoria dell'effetto di ketamina sul sistema oppioide per suscitare azioni antidepressive rimane ancora controversa.

Ipotesi monoaminergica

L'ipotesi delle monoamine, come abbiamo già visto, è stata la teoria predominante per l'eziologia della depressione. Il problema principale legato ai composti che agiscono secondo questa ipotesi è che risultano essere efficaci solo per alcuni pazienti, mentre gli altri resistono al trattamento²⁰⁰.

La ketamina ha dimostrato la sua efficacia nel trattamento di MDD attraverso la via del glutamato (NMDAR), ma sembra avere un impatto anche sulla concentrazione di monoamine extracellulari nella corteccia prefrontale (PFC), interagendo quindi con i sistemi di serotonina, dopamina e noradrenalina¹²⁹.

Un recente studio di Ago et al. (2019) ha dimostrato come la ketamina e i suoi metaboliti siano in grado di interagire con serotonina, dopamina e noradrenalina extracellulare nel PFC dei topi²⁰¹.

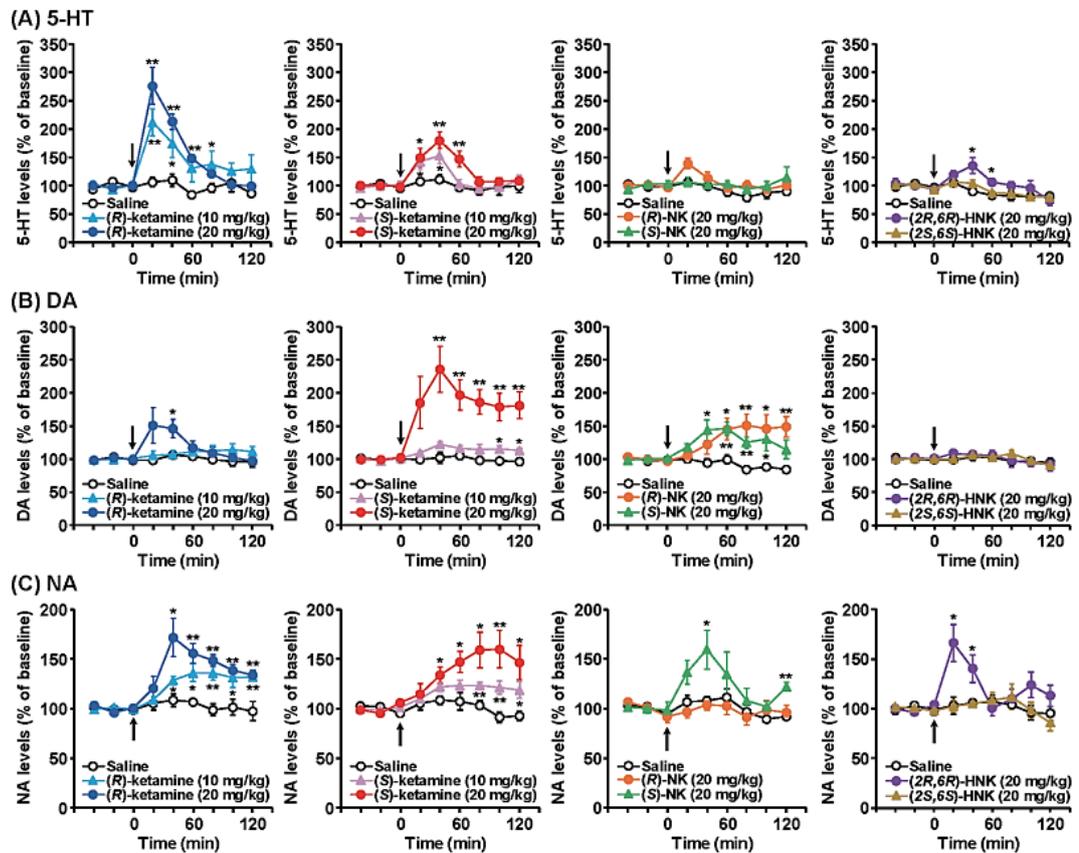


FIGURA 3.11 GLI EFFETTI DI KETAMINA E I SUOI METABOLITI SUI LIVELLI EXTRACELLULARI DI SEROTONINA (A), DOPAMINA (B), E NORADRENALINA (C)

(AGO ET AL. 2019)

Per tutti e tre i neurotrasmettitori si è evidenziato un aumento dopo il trattamento con una dose di ketamina (Fig. 3.11). Queste fluttuazioni dinamiche delle monoamine evidenziano la complessità della farmacodinamica della ketamina.

Diversi altri esperimenti²⁰² hanno dimostrato come la ketamina sembri migliorare la segnalazione monoaminergica, proprio come gli antidepressivi tradizionali, e ciò potrebbe risultare cruciale per le sue proprietà antidepressive.

È importante sottolineare che le segnalazioni di dopamina, noradrenalina e serotonina sono state tutte associate al rafforzamento della segnalazione AMPAR che probabilmente contribuisce a questi effetti antidepressivi²⁰³.

Tuttavia, gli effetti della ketamina sul sistema monoaminico possono anche spiegare come essa susciti i suoi effetti collaterali negativi, ad esempio la psicosi acuta attraverso l'iperattivazione della segnalazione dei recettori 5-HT (serotonina) e D2 (dopamina)²⁰⁴.

Probabilmente la ketamina non agisce legando direttamente recettori o trasportatori di monoamine ma ne aumenta indirettamente il rilascio attraverso uno dei meccanismi visti in precedenza come l'ipotesi di disinibizione¹⁴⁴.

È importante sottolineare che i metaboliti della ketamina differiscono nella loro capacità di modulare le monoamine extracellulari rispetto a ketamina²⁰¹. (2*R*,6*R*)-HNK, infatti, produce solo aumenti transitori di noradrenalina e serotonina nel PFC mentre la dopamina rimane invariata¹⁹¹. La mancanza di potenziali effetti psicotomimetici e di abuso osservati con (2*R*,6*R*)-HNK può essere dovuta proprio a questa differenza.

Tutti questi meccanismi d'azione della ketamina non si escludono a vicenda, ma possono agire in modo complementare nell'esercitare l'effetto antidepressivo grazie al fatto che tutte le ipotesi propongono cambiamenti acuti nella plasticità sinaptica e portano ad un rafforzamento sostenuto delle sinapsi eccitatorie¹⁵⁵.

3.3 Bersagli a valle coinvolti nell'azione di ketamina

Tutte le ipotesi meccanicistiche che abbiamo visto convergono su processi sinaptici che rafforzano le sinapsi eccitatorie, attivano le cascate di plasticità cellulare e aumentano la connettività all'interno di circuiti precedentemente indeboliti dalla depressione.

Vediamo ora quali sono i bersagli a valle che vengono coinvolti dai vari meccanismi per esplicitare l'azione antidepressiva della ketamina.

AMPA

AMPA è il recettore dell'acido α -ammino-3-idrossi-5-metil-4-isossazol-propionico. Sono recettori glutamatergici transmembrana ionotropici e i principali responsabili della trasduzione della neurotrasmissione sinaptica veloce nel cervello, oltre che i bersagli di molteplici vie di segnalazione che regolano la plasticità sinaptica²⁰⁵.

L'ipotesi di disinibizione della ketamina, che abbiamo visto precedentemente, propone che un aumento della neurotrasmissione glutamatergica sinaptica provochi un'attivazione acuta degli AMPAR post-sinaptici¹⁴⁰.

L'aumento indotto dalla ketamina della neurotrasmissione eccitatoria sinaptica serve ad attivare non solo gli AMPAR ma anche gli NMDAR. Infatti, la loro attivazione è necessaria per il potenziamento e la plasticità sinaptica¹⁷³.

È stato osservato che il pretrattamento con una dose sottosoglia di un agonista AMPAR ha migliorato gli effetti antidepressivi della ketamina nel test di nuoto forzato nei ratti²⁰⁶, indicando che l'attivazione AMPAR è necessaria per l'espressione delle rapide azioni antidepressive della ketamina.

Allo stesso tempo è stato valutato il pretrattamento con l'antagonista AMPAR NBQX in diversi test^{169, 173, 206}. La sua somministrazione prima dei test comportamentali antidepressivi, in un momento lontano dalla somministrazione del farmaco, ha dimostrato di prevenire l'espressione delle azioni antidepressive sia della ketamina che di (2R,6R) - HNK¹⁹¹.

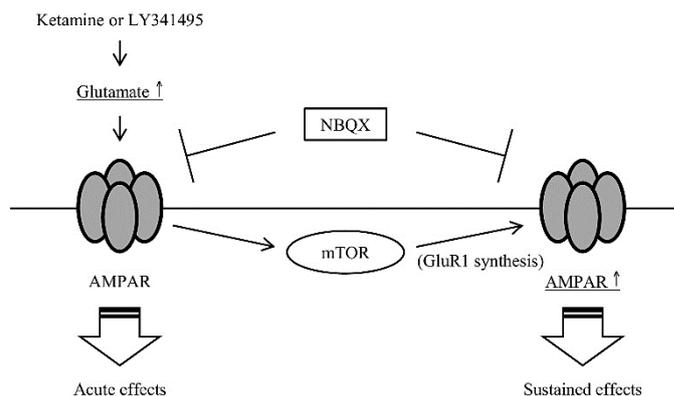


FIGURA 3.12 MECCANISMI CELLULARI PROPOSTI ALLA BASE DEGLI EFFETTI ANTIDEPRESSIVI SIA ACUTI CHE SOSTENUTI DI KETAMINA

(KOIKE&CHAKI 2014)

Effetto acuto: la ketamina aumenta il rilascio di glutamato sul recettore AMPAR postsinaptico. La stimolazione del recettore AMPAR contribuisce agli effetti antidepressivi acuti di ketamina.

Effetto prolungato: dopo la stimolazione del recettore AMPAR, la segnalazione mTOR viene attivata. Di conseguenza, la stimolazione del recettore AMPAR può essere migliorata e contribuisce agli effetti antidepressivi di ketamina 24 ore dopo una singola iniezione.

L'attivazione di AMPAR porta tipicamente alla depolarizzazione della membrana e al rilascio NMDAR dipendente dalla tensione del blocco di Mg^{2+} ¹³⁸, invece, l'inibizione degli AMPAR sembra essere collegata alla prevenuta attivazione di NMDAR; quindi, l'inattivazione di entrambi (AMPAR e NMDAR) potrebbe essere responsabile della mancanza di azioni antidepressive della ketamina dopo la somministrazione di NBQX (Fig. 3.12).

Anche l'azione antidepressiva esercitata dagli antagonisti di mGluR (recettore del glutamato) è bloccata in modo simile da NBQX²⁰⁷, che invece non riesce ad impedire le azioni antidepressive dei farmaci antidepressivi monoamminici¹⁶⁹. Questo evidenzia come l'attivazione di AMPAR sia un meccanismo unico alla base delle azioni antidepressive della ketamina.

Similmente alla ketamina, anche il suo metabolita (2R,6R)-HNK induce un aumento dei potenziali post-sinaptici eccitatori mediati da AMPAR registrati dalla regione CA1 delle fette ippocampali, suggerendo un miglioramento della trasmissione sinaptica eccitatoria. Questo effetto però, appare indipendente dall'inibizione di NMDAR¹⁹¹.

Questi dati suggeriscono la possibilità che l'attivazione di AMPAR possa essere mirata direttamente per esercitare azioni antidepressive, indipendentemente dai meccanismi di rilascio del glutamato presinaptico di NMDAR²⁰⁸.

Inoltre, la somministrazione di (2R,6R)-HNK nei topi, aumenta le subunità AMPAR 24 ore dopo l'iniezione, indicando che il mantenimento delle azioni antidepressive di questo metabolita richiede un'attivazione sostenuta degli AMPAR¹⁵⁰.

Questo fa capire che gli effetti antidepressivi rapidi e sostenuti della ketamina e dei suoi metaboliti sono associati all' up-regulation dei livelli sinaptici degli AMPAR, un meccanismo comune mediante il quale il ripristino sinaptico ha dimostrato manifestarsi¹⁵².

Proprio per questo i modulatori allosterici AMPAR positivi, ossia le AMPA chinasi, offrono un nuovo approccio al trattamento della depressione. Nonostante studi preclinici abbiano scoperto che questi agenti mostrano effetti antidepressivi²⁰⁹, sono stati evidenziati anche effetti collaterali come convulsioni e neurotossicità che richiedono un ulteriore approfondimento degli studi²¹⁰.

BDNF

Il Fattore Neurotrofico Cerebrale (BDNF) è un peptide solubile, costituito da 118 amminoacidi altamente conservati, che regola e promuove la sopravvivenza e la crescita dei neuroni, contribuisce alla formazione di nuove connessioni sinaptiche (sinaptogenesi) e alla plasticità sinaptica nel sistema nervoso centrale²¹¹.

Per quanto riguarda la depressione, la somministrazione sistemica o intra-ippocampale di BDNF sembra esercitare effetti simili a quelli degli antidepressivi²¹².

Ci sono prove crescenti a sostegno di un'ipotesi neurotrofica della depressione, basata sul fatto che il ridotto supporto del fattore neurotrofico nei soggetti depressi e nei modelli di roditori contribuisce all'atrofia neuronale nelle regioni del cervello implicate nella depressione, in particolare la corteccia prefrontale (PFC) e l'ippocampo²¹³.

Questi risultati indicano che l'atrofia e la perdita di neuroni nel PFC e nell'ippocampo sono deficit cellulari fondamentali associati alla depressione, e che la segnalazione BDNF è strettamente legata ad essi.

BDNF si trova immagazzinato in terminali presinaptici o dendriti da cui poi viene rilasciato. L'attivazione di BDNF avviene attraverso il legame con il suo recettore primario, la chinasi B del recettore della tropomiosina (TrkB), che recluta poi le molecole di segnalazione intracellulare necessarie per svolgere le azioni antidepressive²¹⁴.

Tra le diverse vie di segnalazione, l'attività di BDNF-TrkB va ad agire più comunemente su bersagli del complesso 1 della rapamicina (mTORC1), un complesso proteico specializzato che regola la sintesi proteica e la proliferazione cellulare¹⁷¹ (Fig. 3.13).

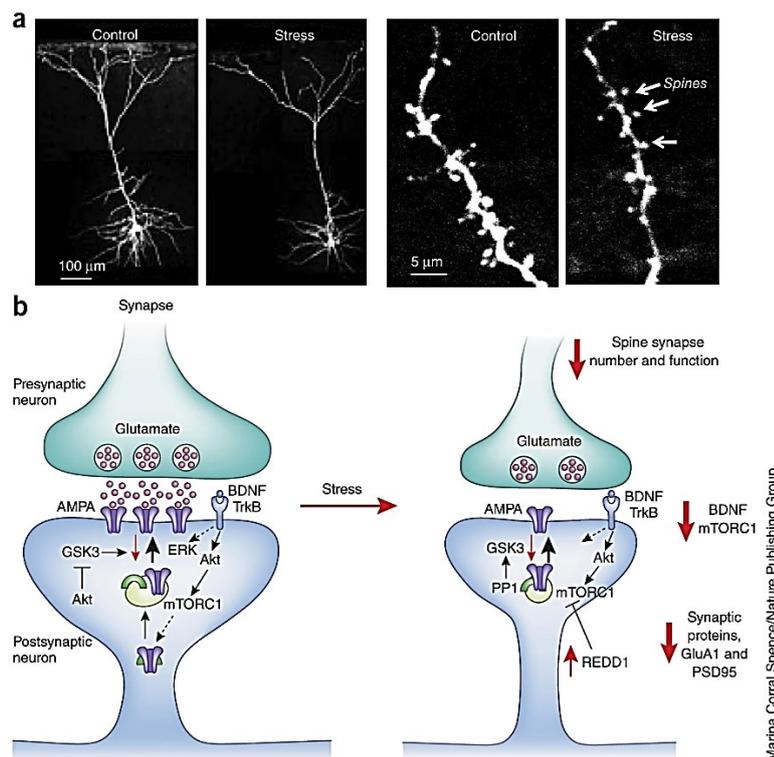


FIGURA 3.13 IPOTESI NEUROFICA DELLA DEPRESSIONE

(DUMAN ET AL. 2016)

A. Influenza dello stress sui neuroni piramidali nel mPFC di ratti. Le immagini di sinistra mostrano che lo stress induce una riduzione del numero e della lunghezza dei dendriti apicali. Le immagini di destra mostrano un segmento ingrandito di dendrite e di come lo stress ripetuto riduce significativamente il numero e la funzione delle sinapsi della colonna vertebrale.

B. In condizioni normali la stimolazione del neurone presinaptico rilascia glutamato, con conseguente attivazione dei recettori AMPAR del glutamato postsinaptico e depolarizzazione, provocando l'attivazione di più vie intracellulari tra cui la via di segnalazione BDNF-TrkB. Questi percorsi sono essenziali per la regolazione della plasticità sinaptica e un aumento del numero di sinapsi. Lo stress ripetuto invece, riduce la segnalazione BDNF e mTORC1.

La ketamina agisce aumentando notevolmente il rilascio e l'espressione di BDNF nel PFC mediale (mPFC) e nell'ippocampo, portando così ad un aumento del numero e della funzione delle sinapsi della colonna vertebrale e al potenziamento della neurogenesi ippocampale (Fig. 3.14). Questi effetti neurotrofici di ketamina sono quelli associati agli effetti antidepressivi di questo farmaco²¹⁵.

La ketamina, infatti, interagendo con i recettori NMDAR, porta ad un aumento del rilascio di glutamato, che a sua volta stimola gli AMPAR postsinaptici alla depolarizzazione e attivazione del canale del Ca^{2+} voltaggio-dipendente causando il rilascio di BDNF^{163, 216}.

Dunque, questo farmaco, sembra proprio esercitare i suoi effetti antidepressivi avviando la sinaptogenesi attraverso l'attivazione della via AMPAR-BDNF-mTORC1¹⁶³.

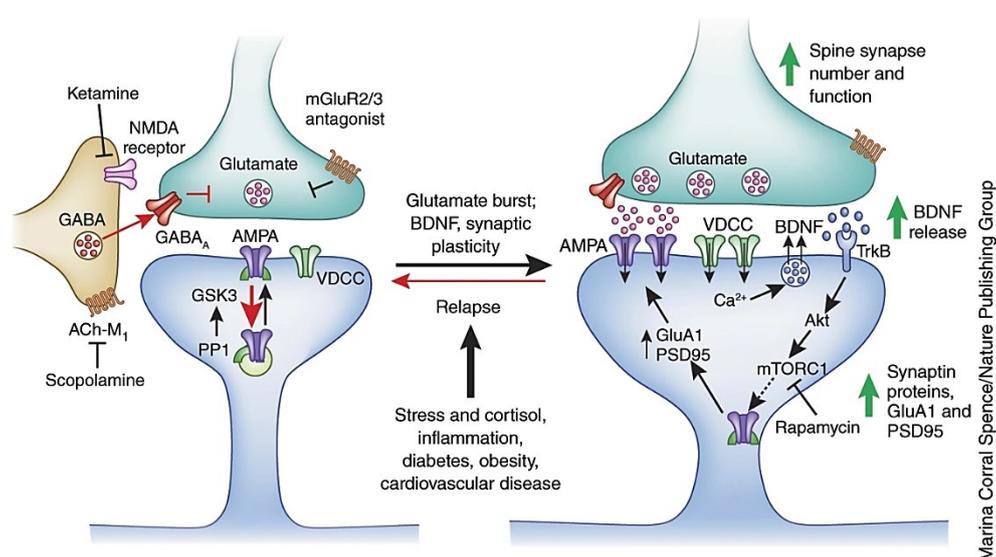


FIGURA 3.14 KETAMINA E L'ATTIVAZIONE BDNF

(DUMAN ET AL. 2016)

La ketamina provoca un'esplosione di glutamato guidata dai recettori NMDAR che stimola i recettori AMPAR alla depolarizzazione e attivazione dei canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti (VDCC). Questo porta al rilascio di BDNF e alla stimolazione di TrkB, che attiva la segnalazione mTORC1 portando all'aumento della sintesi delle proteine necessarie per la maturazione e la formazione delle sinapsi. In condizioni in cui il rilascio di BDNF è bloccato (come nei topi knock-in con l'allele BDNF Val66Met) o neutralizzato (usando un anticorpo neutralizzante), o in cui la segnalazione di mTORC1 è bloccata (come l'infusione di rapamicina nel mPFC), le azioni sinaptiche e comportamentali della ketamina sono bloccate.

Anche gli antidepressivi classici inducono cambiamenti correlati al BDNF, ma si verificano dopo diverse settimane di somministrazione²¹⁷. Al contrario, la somministrazione rapida di ketamina aumenta la fosforilazione/attivazione di TrkB

ippocampale e induce un aumento dei livelli totali di BDNF in poco tempo (entro 30 minuti dalla somministrazione)²¹⁸.

Questi studi indicano che l'azione rapida e sostenuta di ketamina e dei farmaci derivati proviene dal rilascio dipendente dall'attività di BDNF, a differenza dei farmaci antidepressivi monoaminergici che aumentano lentamente l'espressione di BDNF manifestando l'effetto in ritardo¹⁷².

Esistono numerosi studi a sostegno di questa teoria. Uno di questi ha dimostrato che la somministrazione di ketamina e (2R,6R) -HNK aumenta i livelli di proteina BDNF 24 ore dopo l'iniezione nell'ippocampo¹⁹¹. Questo evidenzia che l'attivazione di BDNF può avvenire anche direttamente senza l'interazione con NMDAR, come nel caso di (2R,6R) -HNK. In questo caso, rispetto alla ketamina, l'interazione con NMDAR è notevolmente ridotta, ma il rafforzamento strutturale delle sinapsi viene mantenuto da TrkB e potrebbe spiegare la mancanza di potenziale d'abuso e di effetti psicotomimetici osservati in (2R,6R) -HNK²¹⁹.

Anche studi post-mortem sull'uomo riportano un aumento dell'espressione di BDNF nell'ippocampo di soggetti depressi trattati con farmaci antidepressivi, rispetto ai soggetti non medicati²²⁰.

In un altro studio invece, svolto sui topi che esprimono il polimorfismo a singolo nucleotide BDNF Val66met (rs6265) umano, in grado di indurre deficit nell'elaborazione del BDNF e nella sua secrezione, non si sono manifestati effetti antidepressivi indotti dalla ketamina²²¹. Allo stesso modo, questa molecola non è riuscita a esercitare azioni antidepressive nei topi con knock-down del gene BDNF nel proencefalo¹⁴⁹ e l'infusione intra-mPFC di un anticorpo neutralizzante BDNF ha impedito le risposte comportamentali antidepressive della ketamina²¹⁶.

Similmente a questi risultati nei topi, Laje et al. (2012) hanno dimostrato che i principali pazienti depressi portatori dell'allele Met rs6265 non rispondevano alla ketamina, suggerendo ulteriormente l'importanza dell'aumento della sintesi di BDNF²²².

Tutto ciò a dimostrazione del fatto che il rilascio di BDNF è essenziale per le azioni neutrofiche e antidepressive della ketamina e dei futuri agenti ad azione rapida.

La chinasi del fattore di allungamento eucariotico 2 eEF2K (noto anche come protein chinasi III calmodulina-dipendente) appartiene alla famiglia delle alfa-chinasi e la sua attività è dipendente dai livelli cellulari di calcio e calmodulina. Il substrato primario su cui va ad agire a valle è eEF2 (fattore di allungamento eucariotico 2), associato alla regolazione della sintesi proteica e della plasticità sinaptica²²³.

In condizioni fisiologiche, l'attivazione di eEF2K, dipendente da NMDAR, provoca l'inattivazione (attraverso la fosforilazione) di eEF2 che porta al blocco della fase di allungamento della sintesi proteica e quindi all'inibizione della traduzione proteica²²⁴.

Si è osservato però, che la somministrazione di inibitori eEF2K è stata in grado di ridurre la disperazione comportamentale nel test di nuoto forzato 30 minuti dopo la loro iniezione nei topi¹⁴⁹.

Autry et al. (2011) hanno anche proposto che, una singola dose sub-anestetica di ketamina, attraverso l'inibizione della neurotrasmissione glutamatergica sinaptica spontanea mediata da NMDAR, diminuisce l'attivazione di eEF2K con conseguente defosforilazione di eEF2 e una successiva disinibizione della traduzione proteica in vitro¹⁷⁵.

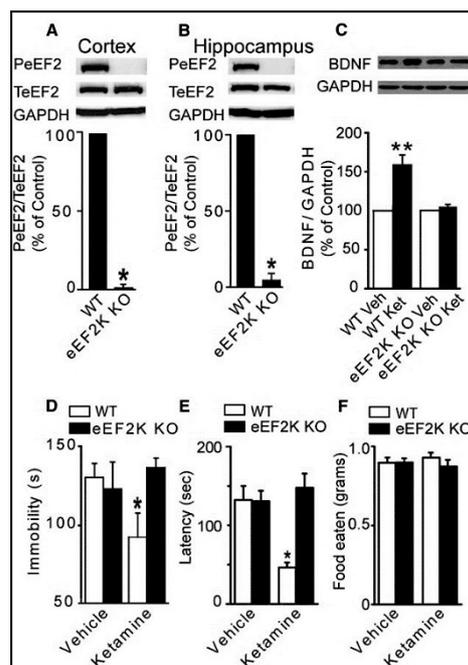
In vivo poi, è stato dimostrato che la defosforilazione di eEF2 stimola la traduzione della proteina BDNF, che abbiamo già visto mediare gli effetti a lungo termine della ketamina attraverso l'induzione della plasticità sinaptica¹⁴⁹.

I topi privi del gene eEF2K non manifestano aumenti indotti dalla ketamina nell'espressione della proteina BDNF ippocampale e mancano di risposte simili agli antidepressivi della ketamina nel test di nuoto forzato di 30 minuti¹⁷⁶. Questo è un chiaro segnale del coinvolgimento di eEF2K e BDNF nei processi depressivi (Fig. 3.15).

L'analisi A e B dell'espressione di fosfo-eEF2 ed eEF2 totale nei lisati proteici totali dalla corteccia prefrontale o dall'ippocampo nei controlli eEF2 chinasi knock-out (KO) o wild-type (WT) rivela che la fosforilazione di eEF2 è trascurabile dopo la perdita di eEF2 chinasi. C, l'analisi dell'espressione di BDNF nei topi WT e KO trattati per 30 minuti con ketamina illustra che l'espressione del BDNF non aumenta nei topi KO della chinasi eEF2. D e E, il trattamento acuto con ketamina riduce l'immobilità negli animali WT rispetto ai topi trattati con veicolo nel test di nuoto forzato. Al contrario, i loro compagni di cucciolata eEF2K KO non rispondono all'applicazione di ketamina. Inoltre, i topi eEF2chinasi KO non mostrano risposte antidepressive rapide alla somministrazione di ketamina.

FIGURA 3.15 EFFETTI ANTIDEPRESSIVI DELLA KETAMINA E L'ATTIVITÀ DELLA CHINASI eEF2K

(NOSYREVA ET AL. 2013)



Oltre alla ketamina, anche la somministrazione di (2R,6R) -HNK ha indotto una diminuzione della fosforilazione eEF2 ippocampale 1 e 24 ore dopo il trattamento, in concomitanza con un aumento dei livelli di BDNF dopo 24 ore¹⁹¹. Questo suggerisce che la sintesi proteica attraverso la via di traduzione eEF2 chinasi/BDNF coinvolge anche le azioni antidepressive di questo metabolita.

Questo risultato è di particolare importanza, poiché le concentrazioni raggiunte nel cervello dopo la somministrazione di questo metabolita non sono associate all'inibizione NMDAR²²⁵, sostenendo che i cambiamenti di plasticità sinaptica e le alterazioni della segnalazione a valle sono indipendenti da NMDAR.

Questi risultati potrebbero dunque sostenere la teoria di un meccanismo d'azione indipendente da NMDAR, dove la ketamina e i suoi metaboliti agiscono inibendo l'attività di eEF2K senza il coinvolgimento di NMDAR.

mTOR

Una migliore traduzione e rilascio di BDNF, così come l'attivazione del bersaglio del recettore BDNF TrkB, possono attivare ulteriormente le vie a valle più importanti della plasticità sinaptica. Una prima via induce l'attivazione della fosfatidil-inositolo-3- chinasi (PI3K), che va a modificare la composizione dei fosfolipidi della membrana plasmatica

provocando la traslocazione di Akt (proteina chinasi B) e la sua attivazione²²⁶. In alternativa, TrkB induce un'attivazione a valle della via di segnalazione MEK-ERK.

Queste due vie guidano la traduzione proteica attraverso l'attivazione del bersaglio meccanicistico del complesso 1 di rapamicina mTORC1²²⁷, la cui attivazione è legata alla disattivazione della glicogeno sintasi chinasi-3 GSK-3²²⁸.

Il bersaglio della rapamicina mTOR è una serina/treonina chinasi che regola la neurogenesi, la crescita dendritica della colonna vertebrale, l'inizio della traduzione proteica e la sintesi proteica²²⁹.

La segnalazione mTOR sembra essere implicata nelle risposte antidepressive di diversi farmaci antidepressivi classici²³⁰, ma anche dei nuovi composti ad azione antidepressiva rapida.

Una singola somministrazione di ketamina a dosi antidepressive ha indotto un'insorgenza rapida (entro 30 minuti dalla somministrazione) di mTOR fosforilato nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo di topi e ratti^{206, 231}, suggerendo un meccanismo in base al quale la traduzione proteica indotta dalla ketamina avviene in modo dipendente dall'attivazione mTOR.

Questi cambiamenti sono transitori e i livelli delle molecole di segnalazione mTOR ritornano ai livelli basali due ore dopo la somministrazione di ketamina¹⁶³, indicando che l'attivazione acuta di mTOR e quindi la traduzione proteica possono indurre cambiamenti di plasticità sinaptica sostenuti e responsabili degli effetti prolungati della ketamina.

Un'ulteriore prova del coinvolgimento della segnalazione mTOR nelle azioni antidepressive della ketamina, è la scoperta che la sua somministrazione ha indotto un rapido aumento dei livelli di fosfo-Akt e fosfo-ERK, che si trovano a monte dell'attivazione della segnalazione mTOR¹⁶³ (Fig. 3.16). La somministrazione, infatti, di inibitori PI3K-Akt e MEK-ERK è in grado di annullare gli effetti indotti dalla ketamina sulla via mTOR¹⁶³.

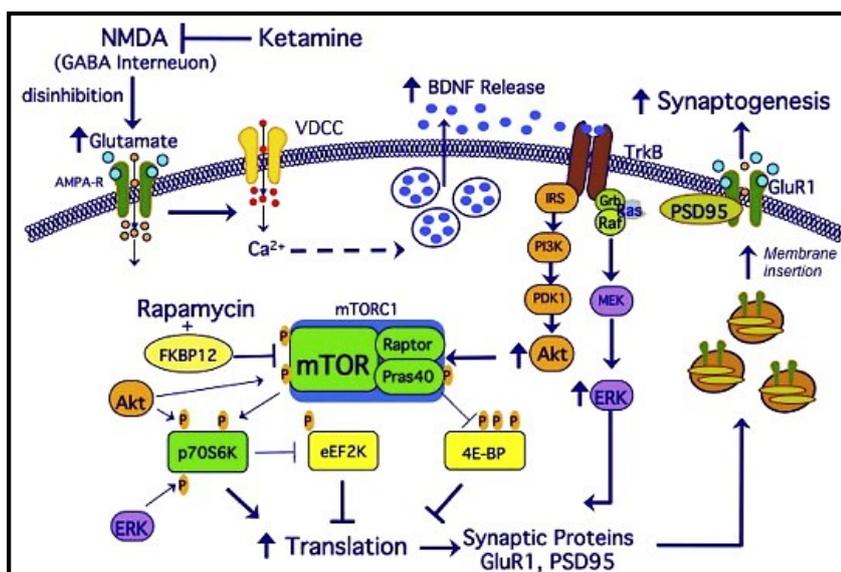


FIGURA 3.16 LA KETAMINA STIMOLA mTOR E LA SINAPTOGENESI

(DUMAN ET AL. 2012)

La ketamina stimola la trasmissione del glutamato con conseguente rilascio di BDNF e attivazione della segnalazione Akt ed ERK, che a sua volta stimola la sintesi proteica mTOR. Ciò porta ad un aumento della sinaptogenesi che contribuisce ai rapidi effetti antidepressivi della ketamina.

L'attivazione di mTOR, dunque, ha dimostrato essere necessaria per le azioni antidepressive comportamentali della ketamina¹⁵⁵. In particolare, si è osservato che l'infusione diretta nella corteccia prefrontale del ratto di rapamicina, inibitore selettivo mTOR, blocca i cambiamenti molecolari sinaptici indotti dalla ketamina nonché le azioni antidepressive del farmaco¹⁶³.

Anche la somministrazione del metabolita (2S,6S) -HNK ha dimostrato di indurre rapidamente la fosforilazione di mTOR²³¹.

Oltre all'attivazione di mTOR anche la fosforilazione di GSK-3 sembrerebbe coinvolta nei processi antidepressivi della ketamina. Si è osservato infatti che, la somministrazione di dosi combinate sottosoglia di ketamina e litio (un inibitore non selettivo di GSK-3) o di un inibitore selettivo di GSK-3, ha indotto un'attivazione della via di segnalazione mTORC1, fosforilazione di GSK-3, neurogenesi e azioni antidepressive potenziate²³².

Questi risultati definiscono mTOR come un punto chiave di convergenza a valle per spiegare le azioni antidepressive ad azione rapida della ketamina.

Per riassumere, mentre rimane il dibattito sul ruolo dell'inibizione NMDAR nelle azioni antidepressive della ketamina, ci sono prove convincenti dalla maggior parte della ricerca preclinica che l'attività di AMPAR sia necessaria per le azioni antidepressive. L'aumento della probabilità di rilascio di glutamato, sia per disinibizione mediata da interneuroni che per azione diretta di (2R,6R) -HNK sui neuroni piramidali, può comportare l'attivazione di AMPAR e una successiva attivazione di vie di segnalazione correlate alla neuroplasticità a valle come quelle regolate da BDNF e mTORC1. Essi sono capaci di promuovere la sintesi proteica e la plasticità sinaptica che sono coinvolte nelle azioni antidepressive comportamentali della ketamina. In alternativa, anche l'inattivazione di eEF2 può regolare la produzione di BDNF. Tutti questi studi ci forniscono prove di un meccanismo neurotrofico alla base delle azioni antidepressive rapide e sostenute della ketamina.

È importante ricordare che la segnalazione BDNF è implicata anche nell'efficacia antidepressiva dei trattamenti monoaminergici²¹⁷, suggerendo che potrebbe essere un meccanismo antidepressivo generale indipendentemente dal sito farmacologico iniziale d'azione.

Saranno necessari ulteriori studi per capire se questo processo spiega anche l'aumento del tasso di risposta tra i pazienti depressi resistenti al trattamento che utilizzano ketamina.

Comprendere i meccanismi alla base delle azioni antidepressive della ketamina aiuterà a fornire informazioni preziose sulla neurobiologia della depressione maggiore. Inoltre, approfondimenti riguardo la ketamina racemica, i suoi enantiomeri e altri agenti ad azione rapida, saranno essenziali per l'identificazione e la caratterizzazione di nuovi bersagli per lo sviluppo di antidepressivi ad azione rapida di nuova generazione, efficaci e privi di effetti collaterali indesiderati^{155, 215}.

3.4 Nuovi antidepressivi ad azione rapida

Ad oggi la ketamina è il trattamento ad azione rapida più studiato e che si è dimostrato essere il più efficace. A causa dei suoi effetti collaterali però, la ricerca si è ampliata sempre di più al fine di trovare un candidato ideale con gli stessi effetti di ketamina ma privo di quelli collaterali¹⁵². I farmaci che attualmente sono in studio e che ora tratteremo mancano ancora del profilo terapeutico completo osservato con la ketamina. In particolare, nessuno sembra possedere la combinazione di insorgenza rapida, robusta differenziazione dal placebo ed effetti antidepressivi sostenuti, in particolare nei soggetti con TRD (Depressione resistente al trattamento).

Ecco quali sono:

Enantiomeri della ketamina

La ketamina è una miscela racemica costituita da uguali quantità di due enantiomeri: (R)-ketamina e (S)-ketamina (Fig. 3.17). La ricerca ha concentrato i suoi studi su entrambi i composti per evidenziarne le differenze e l'impatto che ognuno di essi ha nel trattamento dei sintomi depressivi.

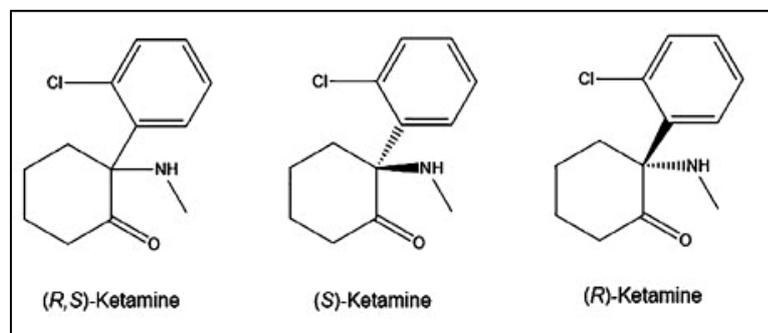


FIGURA 3.17 STRUTTURE CHIMICHE DEGLI ENANTIOMERI DELLA KETAMINA

(HASHIMOTO 2019)

(S)-KETAMINA

Visto il ruolo cruciale degli effetti antidepressivi della ketamina nei pazienti con MDD, la *Janssen Pharmaceutical Company* decise di selezionare l'enantiomero (S) della ketamina come candidato farmaco antidepressivo²³³. Questo perché, in diversi studi, la

(S)-ketamina ha dimostrato affinità e potenza circa quattro volte maggiore nell'inibire NMDAR rispetto al suo enantiomero (R)-ketamina¹⁵⁵.

Molti studi preclinici, inoltre, hanno dimostrato azioni comportamentali antidepressive ad azione rapida di (S)-ketamina nei topi^{191, 234}.

Cominciarono così ad essere svolti numerosi studi clinici per valutare l'effetto di (S)-ketamina anche sull'uomo.

Uno studio ha riportato che in pazienti refrattari con MDD, l'infusione di 40 minuti per via endovenosa di (S)-ketamina (0,2 e 0,4 mg/kg) ha esercitato risposte antidepressive entro le 2 ore dalla somministrazione e un effetto sostenuto per almeno 3 giorni. Per alcuni pazienti gli effetti benefici sono stati riportati fino a un massimo di due settimane dopo una singola somministrazione¹³⁰.

In un altro studio è stato sviluppato uno spray nasale di (S)-ketamina e ne è stata valutata l'efficacia antidepressiva in pazienti con depressione resistente al trattamento. La somministrazione intranasale di 28-56-84 mg di (S)-ketamina, due volte a settimana per un periodo totale di due settimane, ha indotto un effetto antidepressivo significativo; si è osservata una riduzione rapida (entro due ore) dei sintomi depressivi differenziandosi dal placebo anche ad una settimana dopo una singola somministrazione²³⁵.

Rispetto alla ketamina per via endovenosa, l'esketamina intranasale ha una maggiore facilità di somministrazione ed è meglio tollerata, inoltre riesce a bypassare il metabolismo di primo passaggio. La sua biodisponibilità assoluta media è di circa il 48% dopo la somministrazione intranasale e le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte da 20 a 40 minuti dopo l'ultimo spruzzo²³⁶.

Successivamente, Canuso et al. hanno riportato gli effetti benefici delle infusioni intranasali di (S)-ketamina in pazienti depressi con rischi imminenti di suicidio. I pazienti hanno ricevuto 84 mg di esketamina intranasale a dose fissa in aggiunta al trattamento antidepressivo orale standard (confrontato con il placebo intranasale + antidepressivo orale) due volte alla settimana per 4 settimane. (S)-ketamina ha ridotto significativamente i sintomi depressivi e di suicidio sia 4 che 24 ore dopo l'infusione iniziale²³⁷.

Questi studi di fase II sulla (S)-ketamina hanno spinto la *Janssen Pharmaceutical Company* a presentare i primi studi di fase III sulla somministrazione intranasale di (S)-ketamina.

Gli studi di fase III sono studi multinazionali, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo realizzati per valutare l'efficacia dell'esketamina nel trattamento della TRD²³⁸. Per essere inclusi nello studio, i pazienti devono aver documentato la mancata risposta da 1 a 5 antidepressivi durante il loro attuale episodio di MDD e devono aver assunto diversi antidepressivi orali a dosi pari o superiori alla dose terapeutica minima per almeno 2 settimane.

In questi studi di fase III è stata valutata l'efficacia di esketamina per il trattamento della depressione resistente al trattamento (TRD) utilizzando dosaggio fisso, dosaggio flessibile, in pazienti anziani e nella prevenzione delle ricadute²³⁸⁻²⁴¹.

Seguirà una breve descrizione dei cinque studi che sono stati realizzati per valutare l'efficacia di esketamina intranasale (Tab. 3.3).

TRASFORM-1

È uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, a gruppi paralleli, controllato con placebo che ha valutato l'efficacia dell'esketamina intranasale a dose fissa (56 mg o 84 mg) + antidepressivi orali contro placebo + antidepressivi orali per il trattamento della depressione negli adulti di età compresa tra 18 e 64 anni²³⁸. L'esito primario era la variazione del punteggio MADRS quattro settimane dopo la somministrazione bisettimanale di 56 mg o 84 mg di esketamina rispetto al placebo.

Valori significativi di MADRS sono stati osservati con il gruppo esketamina 84 mg confrontato con il placebo. Al giorno 28, il 38,9% e il 30,6% dei partecipanti al gruppo placebo + antidepressivi sono risultati essere rispettivamente responder e rimessi, a differenza del gruppo di esketamina intranasale + antidepressivo in cui il 54,1% e il 36,0% dei partecipanti sono risultati essere responder e rimessi. Una risposta terapeutica rapida entro il giorno 2 è stata osservata in entrambi i bracci di trattamento rispetto al braccio di controllo.

Table 1. Phase III Trials of Intranasal Esketamine for Treatment-Resistant Depression.^{24,28}

Trial	Design	Intervention	Efficacy Outcome	Esketamine Plus AD Result; Mean (SD)	Placebo Plus AD Result; Mean (SD)	LSMD or HR Versus Placebo (95% CI)	P Value
TRANSFORM-1 (NCT02417064) ²⁴	MC, R, DB, AC; 4-week; n = 342 (18-64 YO)	Placebo, fixed esketamine 56 mg, or fixed esketamine 84 mg twice weekly, plus a newly initiated OL AD ^a	MADRS score change at day 28	56-mg Arm Baseline: 37.4 (4.76) Change from baseline at day 28: -19 84-mg Arm Baseline: 37.8 (5.58) Change from baseline at day 28: -18.8	Baseline: 37.5 (6.16) Change from baseline at day 28: -14.8	56-mg Arm: -4.1 (-7.67 to -0.49) 84-mg Arm: -3.2 (-6.88 to 0.45)	0.027 0.088
TRANSFORM-2 (NCT02418585) ²⁵	MC, R, DB, AC; 4-week; n = 223 (18-64 YO)	Placebo or flexible-dosed esketamine ^b twice weekly plus a newly initiated OL AD ^a	MADRS score change at day 28	Baseline: 37 (5.69) Change from baseline at day 28: -21.4	Baseline: 37.3 (5.66) Change from baseline at day 28: -17	-4 (-7.31 to -0.64)	0.02
TRANSFORM-3 (NCT02422186) ²⁶	MC, R, DB, AC; 4-week; n = 123 (≥65 YO)	Placebo or flexible-dosed esketamine ^c twice weekly plus a newly initiated OL AD ^a	MADRS score change at day 28	Change from baseline at day 28: -10 (12.74)	Change from baseline at day 28: -6.3 (8.86)	-3.6 (-7.2 to 0.07)	0.059
SUSTAIN-1 (NCT02493868) ²⁷	MC, DB, R withdrawal; variable duration; n = 176 (18-64 YO)	Continue ^d esketamine weekly or every other week plus existing AD or switch to placebo plus existing AD	Time to relapse ^e in patients with stable remission after 16 weeks	24 Patients relapsed (26.7%)	39 Patients relapsed (45.3%)	0.49 (0.29 to 0.84)	0.003
SUSTAIN-2 (NCT02497287) ²⁸	MC, OL; 52-week; n = 603 (≥18 YO)	Responders in 4-week induction phase continue ^d esketamine weekly or every other week plus existing AD	MADRS score change after 52 weeks of maintenance (secondary outcome)	Change after 52 weeks: 0.3 (8.12)	—	—	—

Abbreviations: AC, active-controlled; AD, oral antidepressant; DB, double-blind; HR, hazard ratio; LSMD, least-squares mean difference; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MC, multicenter; OL, open label; R, randomized; YO, years old.

^aAntidepressant options included duloxetine (≥60 mg/d), escitalopram (≥10 mg/d), sertraline (≥50 mg/d), or venlafaxine extended-release (≥75 mg/d).

^bTRANSFORM-2 participants started with esketamine 56 mg on day 1, with either 56 or 84 mg on days 4, 8, 11, or 15 (after which the dose remained stable for the final 2 weeks).

^cTRANSFORM-3 participants started with esketamine 28 mg on day 1, either 28 or 56 mg on day 4, and all subsequent doses 28, 56, or 84 mg.

^dSUSTAIN participants could either be direct entry into an induction phase or transfer entry from the TRANSFORM trials.

^eSUSTAIN-1 defined relapse as a MADRS score ≥22 for 2 consecutive assessments or hospitalization for worsening depression.

TABELLA 3.3 STUDI CLINICI DI FASE III DI ESKETAMINA INTRANASALE PER TRD

(BOZYMSKI ET AL. 2020)

TRASFORM-2

È stato uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, a gruppi paralleli, controllato con placebo che ha valutato l'efficacia dell'esketamina intranasale somministrata due volte alla settimana a dosaggio flessibile (56 mg o 84 mg) + antidepressivo orale contro placebo + antidepressivo orale negli adulti di età compresa tra 18 e 64 anni con depressione resistente al trattamento²⁴¹. L'esito primario è stato il cambiamento del punteggio totale MADRS rispetto al basale a quattro settimane. Al giorno 28, il 52,0% e il 31,0% dei partecipanti sono risultati essere responder e rimessi nel gruppo placebo + antidepressivi. Mentre, il 69,3% e il 52,5% dei partecipanti al gruppo esketamina intranasale + antidepressivi sono risultati essere rispettivamente responder e rimessi.

La FDA ha approvato esketamina come farmaco per la TRD nel marzo 2019 principalmente sulla base dei risultati di questo studio.

TRASFORM-3

È uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, a gruppi paralleli, controllato con placebo che ha valutato l'efficacia dell'esketamina intranasale due volte alla settimana, a dosaggio flessibile (28 mg, 56 mg o 84 mg) + antidepressivo orale contro placebo + antidepressivo orale in adulti con età maggiore o uguale ai 65 anni con TRD. Questo è fino ad ora l'unico studio ad aver arruolato pazienti anziani per verificare gli effetti di esketamina intranasale. L'esito primario in questo studio è stato il cambiamento nel punteggio totale MADRS rispetto al basale alla settimana 4²⁴⁰.

Al giorno 28, la variazione media del punteggio totale MADRS, per i partecipanti del gruppo esketamina intranasale + antidepressivi rispetto al gruppo placebo + antidepressivi, non ha raggiunto la significatività statistica. Anche se, nell'analisi di sottogruppo eseguita per il gruppo di età tra 65-74 anni, è stato notato un cambiamento significativo nel punteggio MADRS tra i gruppi esketamina e placebo²³⁶.

Rispetto agli studi 1 e 2, sono stati trovati tassi di remissione e risposta più bassi per i gruppi esketamina intranasale + antidepressivi e placebo + antidepressivi, con tassi di remissione del 17,5% e del 6,7% e tassi di risposta del 27,0% e del 13,3%.

SUSTAIN-1

È studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo che valuta la prevenzione delle ricadute negli adulti di età compresa tra 18 e 64 anni con TRD. Lo studio ha incluso pazienti reclutati direttamente oppure trasferiti da altri studi come TRANSFORM 1 e TRANSFORM 2 dopo aver completato i rispettivi test e dimostrato la risposta clinica. Lo studio ha avuto tre fasi: una fase di induzione, una fase di ottimizzazione e una fase di manutenzione. Mentre i pazienti trasferiti sono entrati direttamente nella fase di ottimizzazione, i pazienti reclutati direttamente sono stati sottoposti a una fase di induzione in aperto prima di entrare nella fase di ottimizzazione.

Durante questo studio, i dosaggi sono rimasti fissi ma con frequenza che è stata gradualmente ridotta a una volta alla settimana per 4 settimane e poi individualizzata settimanalmente o ogni due settimane in base alla gravità dei sintomi depressivi²³⁹.

I pazienti sono stati seguiti fino alla recidiva, all'abbandono o alla fine dello studio. L'esito primario in questo studio era il tempo di recidiva, definito come punteggio totale MADRS ≥ 22 su due valutazioni consecutive separate da 5-15 giorni o la necessità di ricovero in ospedale per peggioramento della depressione.

Dai risultati è emerso che i partecipanti che hanno raggiunto la remissione nel gruppo esketamina intranasale + antidepressivi hanno dimostrato un tempo più lungo statisticamente significativo per la ricaduta rispetto al placebo + antidepressivi classici. I partecipanti al gruppo esketamina intranasale + antidepressivo che hanno raggiunto una risposta stabile hanno anche ottenuto un tempo significativamente più lungo per la ricaduta²³⁹.

Quindi, l'esketamina ha ridotto il rischio di recidiva del 50% nei pazienti che avevano inizialmente raggiunto una remissione stabile e del 70% in quelli che avevano inizialmente raggiunto una risposta stabile. Il tempo mediano di recidiva nei pazienti con una risposta stabile è stato di 635 giorni per il gruppo esketamina rispetto a 88 giorni per il gruppo placebo.

È da notare che SUSTAIN-1 è stato lo studio più lungo condotto sull'esketamina e i suoi risultati sono abbastanza rilevanti.

SUSTAIN-2

Questo studio multicentrico, in aperto, sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine si è concentrato principalmente sugli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) dei pazienti con esketamina. L'analisi degli esiti primari ha rivelato che il 90% dei pazienti ha avuto TEAE per un periodo di 56 settimane, di cui il 17% ha presentato sintomi renali e del tratto urinario. Tra i TEAE più comuni sono emersi vertigini (22%), mal di testa (19%), sensazione di dissociazione (19%), sonnolenza (14%) e infezioni virali del tratto respiratorio superiore (12%)²⁴².

Essi sono stati simili in tutti gli studi clinici con esketamina^{239, 241} e la gravità si è generalmente attenuata con dosi ripetute.

Solo due dei cinque studi di fase III realizzati hanno dimostrato risultati positivi. TRANSFORM-1 e TRANSFORM-2 hanno entrambi evidenziato un miglioramento dei punteggi di depressione con esketamina rispetto al placebo. Lo studio TRANSFORM-3 invece si è concentrato sui benefici dell'esketamina nei pazienti anziani ma ha generato risultati contrastanti. SUSTAIN-1 e SUSTAIN-2 hanno valutato l'effetto di mantenimento e il potenziale di sicurezza dell'esketamina e hanno fornito dati preziosi per guidare futuri studi a lungo termine sul farmaco²³⁹.

Nonostante i risultati ancora limitati, il 12 febbraio 2019 la maggioranza dei relatori della Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha votato per raccomandare l'approvazione di uno spray nasale a base di (S)-ketamina²⁴³.

Fu così che lo spray nasale di (S)-ketamina (sotto il marchio Spravato®) ricevette l'approvazione della FDA nel marzo del 2019 come trattamento aggiuntivo per gli adulti con depressione resistente al trattamento o depressione maggiore con pensieri e azioni suicide²⁴⁴. Prima di questo, l'unico altro farmaco approvato dalla FDA per la TRD era la combinazione di olanzapina e fluoxetina a dose fissa (Symbyax®)²⁴⁴.

L'utilizzo consigliato di esketamina è di 1 spray in ogni narice, che fornisce una quantità totale di 28 mg di esketamina. La selezione e la frequenza di dosaggio si basano sull'efficacia e sulla tollerabilità e sono individualizzate per consentire l'intervallo di dose meno frequente mantenendo la risposta e la remissione. I pazienti vengono monitorati per due ore dopo aver ricevuto una dose per rilevare eventuali effetti avversi come ipertensione, sedazione e dissociazione. Fare attenzione alla somministrazione

concomitante con stimolanti o inibitori delle MAO che può aumentare la pressione sanguigna²⁴⁵.

Questa approvazione e l'uso in generale di (S)-ketamina per il trattamento della depressione, ha incontrato alcune critiche riguardanti gli effetti avversi associati al suo utilizzo, in particolare le proprietà dissociative, aumenti transitori della pressione sanguigna e il potenziale di abuso, che limita i trattamenti dei pazienti ad un sistema di distribuzione ristretto e in cliniche specializzate o strutture ospedaliere²⁴⁶.

Si spera che con l'approvazione della FDA dell'esketamina intranasale per TRD, la ricerca sull'identificazione di nuovi predittori di risposta favorirà la comprensione e la capacità di trattare gli individui con depressione resistente al trattamento.

(R)-KETAMINA

Recentemente numerosi studi si sono interessati alle azioni antidepressive della (R)-ketamina rispetto alla (S)-ketamina.

Zhang e colleghi sono stati i primi a segnalare le azioni antidepressive superiori e di lunga durata di (R)-ketamina rispetto a (S)-ketamina nei modelli di roditori²³⁴. Un altro studio si è affiancato a questo dimostrando che la (R)-ketamina produceva azioni antidepressive più durature rispetto alla (S)-ketamina nei topi dopo esposizione neonatale al desametasone²³⁴.

Nel 2015, sono state confermate le azioni antidepressive più potenti di (R)-ketamina in altri modelli di roditori rispetto a (S)-ketamina²⁴⁷.

Questi risultati sono stati successivamente replicati da Zanos et al. (2016), mostrando come le azioni comportamentali antidepressive di (S)-ketamina richiedono dosi di farmaco più elevate rispetto a quelle di (R)-ketamina¹⁵⁰.

È importante sottolineare che la somministrazione di dosi uguali, rilevanti per gli effetti antidepressivi, di (R) e (S)-ketamina non ha prodotto diversi livelli di questi enantiomeri nel cervello dei topi¹⁵⁰, indicando che la superiorità antidepressiva di (R)-ketamina non è dovuta ad una maggiore esposizione cerebrale.

Successivamente, Fukumoto et al. hanno riferito che, a differenza di (S)-ketamina, (R)-ketamina e (R, S) -ketamina (24 ore dopo una singola iniezione) hanno invertito significativamente il comportamento simile alla depressione nei ratti dopo ripetuti

trattamenti con corticosterone. Anche in questo caso, i livelli degli enantiomeri sia nel cervello che nel sangue dopo una singola iniezione erano gli stessi, suggerendo che le differenze nella potenza di due enantiomeri non sono correlate alle differenze nei loro programmi farmacocinetici²⁴⁸.

Inoltre, a differenza della (S)-ketamina che ha causato reazioni psicotiche come depersonalizzazione e allucinazioni, la stessa dose di (R)-ketamina non ha prodotto alcun sintomo psicotico negli stessi soggetti e la maggior parte di loro ha sperimentato uno stato di rilassamento²⁴⁹.

Recentemente, sono stati confrontati gli effetti antidepressivi e gli effetti collaterali nei topi dopo somministrazione intranasale di (R, S) -ketamina e dei suoi due enantiomeri²⁵⁰. L'ordine di potenza degli effetti antidepressivi è (R)-ketamina > (R, S) -ketamina > (S)-ketamina. Al contrario, l'ordine degli effetti collaterali era (S)-ketamina > (R, S) -ketamina > (R)-ketamina. Pertanto, la somministrazione intranasale di (R)-ketamina potrebbe essere un antidepressivo più sicuro di (R, S) -ketamina e (S)-ketamina²⁵¹.

Ad oggi, non esiste ancora uno studio clinico sull'uomo che confronti direttamente l'efficacia antidepressiva degli enantiomeri (S) e (R)-ketamina o che valuti le azioni antidepressive di (R)-ketamina nei pazienti depressi²⁵².

Metaboliti della ketamina

La ketamina è in grado di entrare facilmente nel cervello e di venire rapidamente metabolizzata¹³⁵. Essa subisce un ampio metabolismo attraverso la N-demetilazione a norketamina da parte degli enzimi del citocromo P450 (CYP) nel fegato e poi la norketamina viene ulteriormente metabolizzata a HNK (idrossinorketamina)²⁵² (Fig. 3.18).

I primi studi farmacodinamici che valutavano le proprietà anestetiche della ketamina e dei suoi principali metaboliti norketamina e (2S,6S;2R,6R) -HNK, hanno dimostrato che la ketamina manifestava effetti anestetici e induceva attività iper-locomotoria nel periodo di recupero post-anestetico dei ratti, mentre (2S,6S;2R,6R) -HNK non ha avuto alcun effetto su questi esiti²⁵³. (2S,6S;2R,6R) -HNK è stato quindi descritto come un metabolita inattivo per quanto riguarda l'azione anestetica.

Diversa è invece la questione dell'induzione dell'effetto antidepressivo, che, come vedremo, interessa anche i metaboliti della ketamina.

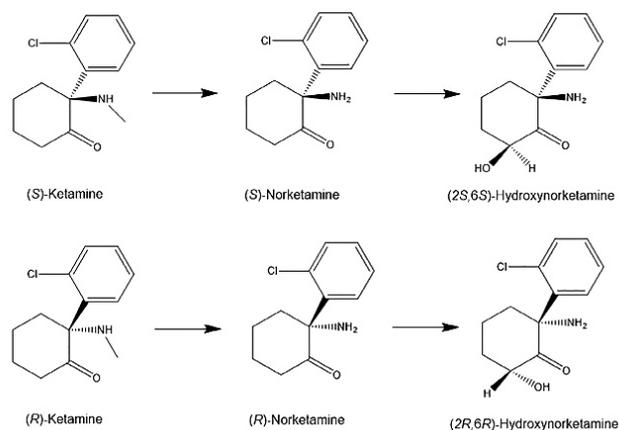


FIGURA 3.18 PRINCIPALI METABOLITI DELLA KETAMINA

(HASHIMOTO 2019)

NORKETAMINA

(S)-ketamina viene metabolizzata attraverso gli enzimi CYP a livello del fegato in (S)-norketamina.

Recentemente (S)-norketamina ha dimostrato azioni antidepressive rapide e sostenute nei modelli di depressione dei ratti²⁵⁴, e così nuovi studi si sono concentrati su questo metabolita. La potenza di queste azioni antidepressive di (S)-norketamina è molto simile al suo composto genitore (S)-ketamina, anche se sono meno potenti di quelle di (R)-ketamina.

È interessante notare che, a differenza di (S)-ketamina, (S)-norketamina sembra non produrre anomalie comportamentali e biochimiche¹⁸⁴.

Pertanto, è possibile che gli effetti collaterali della (S)-norketamina nell'uomo siano significativamente inferiori alla (S)-ketamina, identificando questo metabolita come un possibile nuovo farmaco ad azione antidepressiva rapida.

Ancora troppi pochi studi sono stati condotti su questo composto e quindi ne sono necessari altri per stabilire se (S)-norketamina e i suoi profarmaci sarebbero antidepressivi più sicuri ed efficaci di (S)-ketamina negli esseri umani²⁵⁴.

IDROSSINORKETAMINA (HNK)

Dopo la somministrazione di ketamina, (2S,6S; 2R,6R) -HNK è il principale metabolita trovato nel plasma e nel cervello dei topi¹⁹¹, così come nel plasma degli esseri umani²⁵⁵.

Questi livelli plasmatici sono rilevabili ancora nei pazienti un giorno dopo l'infusione di ketamina²⁵⁵.

Mentre le concentrazioni massime di (2S,6S; 2R,6R) -HNK nel plasma dei pazienti trattati con ketamina sono inferiori ai livelli di ketamina, l'esposizione totale di (2S,6S; 2R,6R) -HNK è superiore a quello del farmaco genitore²⁵⁵.

È importante sottolineare che ketamina e (2R,6R) -HNK sono tutti rilevati in campioni di tessuto cerebrale di topi entro 10 minuti dopo la somministrazione di ketamina (a 10 mg/kg), il che suggerisce che questi composti hanno il potenziale per produrre rapidi effetti terapeutici o avversi che devono ancora essere completamente caratterizzati¹⁹¹.

Questi dati indicano inoltre che, potrebbe esserci un'esposizione sufficiente di (2S,6S; 2R,6R) -HNK per esercitare effetti biologici significativi, ma suggeriscono anche la possibilità che altri metaboliti della ketamina possano essere implicati nell'azione antidepressiva completa della ketamina nell'uomo¹⁵⁵.

Ci sono prove che il metabolismo della ketamina a (2S, 6S; 2R, 6R) -HNK è essenziale per la sua azione antidepressiva nei test sui roditori¹⁹¹. Ciò, è stato dimostrato alterando chimicamente la ketamina tramite deuterazione in posizione C6, la quale, non ha cambiato la sua affinità di legame per NMDAR, ma ha diminuito drasticamente in vivo la formazione del suo metabolita (2S, 6S; 2R, 6R) -HNK. Questa manipolazione ha impedito l'azione antidepressiva della ketamina, indicando che il metabolismo della ketamina a (2S, 6S; 2R, 6R) -HNK è necessario per le risposte antidepressive della ketamina.

Questo effetto comportamentale è stato associato a livelli cerebrali più elevati di (2S, 6S; 2R, 6R) -HNK nei topi, ma non ai livelli di ketamina, sostenendo ulteriormente un ruolo di questo metabolita nelle azioni antidepressive della ketamina¹⁵⁰.

Questi risultati sono stati ottenuti anche da altri ricercatori: Chou et al. hanno mostrato un'inversione dei comportamenti simili alla depressione indotti da shock a seguito di infusione di (2R,6R) -HNK nel ratto modificato²⁵⁶. Oppure Fukumoto et al. hanno anche riportato che (2R,6R) -HNK ha mostrato un'attività antidepressiva sostenuta in topi socialmente isolati²⁵⁷.

Inoltre, entrambi gli enantiomeri (2S,6S) e (2R,6R) -HNK sono sufficienti da soli per esercitare azioni antidepressive dose-dipendenti in diversi test sui roditori, tra cui il test di nuoto forzato di 1 e 24 ore, nonché l'inversione dei deficit di interazione sociale a

seguito di sconfitta sociale cronica e deficit di anedonia a seguito di somministrazione cronica di corticosterone¹⁹¹.

Al contrario, altri studiosi sostengono che il metabolita (2R,6R) -HNK non sia necessario per ottenere gli effetti antidepressivi di ketamina. A esempio questo studio in cui, il trattamento con due inibitori del CYP prima dell'iniezione di ketamina ha aumentato i livelli di ketamina nel sangue mentre (2R,6R) -HNK non è stato rilevato. In presenza di questi inibitori del CYP, la ketamina ha prodotto azioni antidepressive senza che la produzione di (2R,6R) -HNK risultasse necessaria²⁵⁸.

Sebbene le ragioni alla base di questi risultati discordanti rimangano poco chiare, le variazioni delle condizioni sperimentali possono contribuire a queste discrepanze²⁵⁷.

In conformità con i risultati che (R)-ketamina è un antidepressivo più potente rispetto alla (S)-ketamina²³⁴, il metabolita (2R,6R) -HNK, che è prodotto esclusivamente attraverso il metabolismo di (R)-ketamina, esercita azioni antidepressive più potenti e più durature rispetto all'enantiomero (2S,6S) -HNK, che viene prodotto attraverso il metabolismo di (S)-ketamina.

Nonostante tutti questi studi, Yang et al. (2017) non sono riusciti a identificare le azioni rilevanti per gli effetti antidepressivi di una singola dose di (2R,6R) -HNK (10 mg/kg), indicando che sono necessari ulteriori studi per stabilire le dosi efficaci di questo metabolita in diversi test predittivi sugli animali²⁵⁹.

Importante per il meccanismo d'azione di (2R,6R) -HNK come antidepressivo è il fatto che a concentrazioni rilevanti (cioè 10 mg/kg), (2R,6R) -HNK non sembra inibire NMDAR¹⁴⁵. Infatti, (2R,6R) -HNK non inibisce funzionalmente gli NMDAR localizzati negli interneuroni delle fette ippocampali, rispetto a circa il 50% di inibizione da parte della ketamina a questa concentrazione.

Ma è stato osservato anche che gli effetti antidepressivi acuti (un'ora) e sostenuti (24 ore) prodotti da (2R,6R) -HNK nei topi durante il test di nuoto forzato vengono bloccati dall'antagonista AMPAR NBQX, similmente alla ketamina, come menzionato in precedenza. Quindi il ruolo degli NMDAR nel meccanismo d'azione di (2R,6R) -HNK è oggi ancora oggetto di dibattito.

Inoltre, (2R,6R) -HNK sembra poter influenzare la plasticità sinaptica nei neuroni NAc (Nucleus Accumbens) e dopaminergici, anche se non è noto se queste azioni di (2R,6R) -HNK siano associate agli effetti antidepressivi²⁶⁰. Sono necessari ulteriori studi per

valutare il ruolo del sistema dopaminergico nelle azioni antidepressive di (2R,6R) -HNK e della ketamina.

Questo metabolita della ketamina ha ricevuto un'attenzione significativa da parte della ricerca a causa della sua efficacia nei modelli di depressione e mancando degli effetti collaterali psicotomimetici e del potenziale di abuso¹⁵⁰.

Nonostante tutti i risultati ottenuti l'azione antidepressiva di (2R,6R) -HNK come composto indipendente dalla ketamina deve essere ancora molto studiata²⁶¹.

Antagonisti e modulatori NMDAR

Ispirati dai rapidi effetti antidepressivi della ketamina, è stata studiata l'applicazione di altri antagonisti NMDAR per il trattamento della depressione (Tab. 3.4).

Uno di questi è la memantina, antagonista NMDAR di bassa e moderata intensità, attualmente utilizzato nel trattamento della malattia di Alzheimer. Lo studio della memantina non ha portato ad effetti psicotomimetici a dosi terapeutiche²⁶², e a differenza della ketamina in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, non è risultata efficace nel trattamento della MDD¹⁴⁸. Sebbene il meccanismo preciso alla base delle differenze sia attualmente sconosciuto, gli effetti differenziali della ketamina e della memantina nella segnalazione intracellulare accoppiata a NMDAR a riposo possono contribuire alle differenze evidenziate¹⁷⁷.

Un'altra molecola su cui è stata posta attenzione è la lanicemina (AZD6765), antagonista NMDAR che condivide diversi profili farmacologici di ketamina presso NMDAR²⁶³. Uno studio di fase II, che utilizzava un campione di grandi dimensioni, ha mostrato che lanicemina (50 o 100 mg / die) non ha evidenziato azioni antidepressive nei pazienti con MDD resistente al trattamento²⁶³. Inoltre, mentre la ketamina aumentava notevolmente la connettività cerebrale globale media della PFC con regressione del segnale globale (GBCr) durante l'infusione e a 24 ore dopo il trattamento, la lanicemina non ha mostrato effetti significativi sul GBCr rispetto al placebo²⁶⁴. Questo ha suggerito differenze importanti tra ketamina e lanicemina, portando all'interruzione del suo sviluppo.

Un altro composto che è stato studiato è GLYX13 (detto anche rapastinel), un derivato di un anticorpo monoclonale con un potenziamento a lungo termine delle sinapsi ippocampali e che sembra agire come un agonista parziale di NMDAR²⁶⁵.

I dati preclinici suggeriscono che GLYX-13 ha rapide e sostenute azioni antidepressive simili a quelle della ketamina ma senza i suoi effetti collaterali²⁵⁷. Le azioni antidepressive di GLYX-13 sembrano richiedere l'attivazione di NMDAR, poiché, la somministrazione dell'antagonista competitivo NMDAR, ha invertito le sue azioni antidepressive²⁶⁶. Inoltre, la somministrazione endovenosa di rapastinel (5 o 10 mg/kg) ha mostrato azioni antidepressive in pazienti depressi che non hanno risposto ad un altro antidepressivo²⁶⁷.

La mancanza di effetti collaterali cognitivi di GLYX-13, mediati dall'inibizione NMDAR nella ketamina, sembra derivare dall'azione di rapastinel a livello del recettore 5-idrossitriptamina 5-HT²⁶⁸.

Nonostante le buone prospettive, il 6 marzo 2019, Allergan ha annunciato che tre studi acuti di fase III di rapastinel in pazienti con MDD non hanno raggiunto il loro endpoint primario eliminando così la possibilità di ottenere un nuovo farmaco²⁶⁹.

Un'altra sostanza testata è AGN241751, un modulatore positivo di NMDAR biodisponibile per via orale, che è in fase di sviluppo come antidepressivo rapido e ad effetto sostenuto²⁷⁰.

Sono inoltre in corso studi clinici su AV-101 (L-4-clorochinurena: un potente antagonista nel sito della glicina di NMDAR) e NRX-101 (D-cicloserina + lurasidone) che per ora non hanno riportato risultati significativi o riconducibili agli effetti di ketamina²⁷¹.

Drug	Company or institute	Mechanisms	Status
(S)-Ketamine (Esketamine)	Janssen/J&J	NMDAR antagonist	Approved
(R)-Ketamine (Arketamine, PCN 101)	Perception Neuroscience	NMDAR antagonist	Phase 1 in 2019
(2R,6R)-Hydroxynorketamine	NIMH, USA	AMPA activator	Phase 1 in 2019
Rapastinel	Allergan	NMDAR modulator	Phase 3 (negative of three phase 3 trials)
AV-101 (L-4-chlorokynurenine)	VistaGen Therapeutics	NMDAR antagonist	Phase 2 (negative Phase 2 trials)
NRX-101 (D-cycloserine plus lurasidone)	NeuroRx Pharma	NMDAR modulator plus 5-HT _{2A} receptor antagonist	Phase 2
AGN-241751	Allergan	NMDAR modulator	Phase 1
AXS-05 (dextromethorphan plus bupropion)	Axsome Therapeutics	NMDAR antagonist plus norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor	Phase 1

From Reardon⁵⁹ with a slight modification.
AMPA, AMPA receptor; NIMH, National Institute of Mental Health; NMDAR, NMDA receptor.

TABELLA 3.4 LISTA DEI DERIVATI DI KETAMINA E COMPOSTI NMDAR-DIPENDENTI PROPOSTI COME NUOVI ANTIDEPRESSIVI

(HASHIMOTO 2019)

Risultati promettenti, invece, sono stati ottenuti per composto REL-1017 o destrometadone. Esso è lo stereoisomero D del metadone e agisce come antagonista non competitivo a bassa affinità del recettore NMDA, senza esercitare effetti oppioidi alle dosi che esplicano l'attività antidepressiva³⁰⁶.

Negli studi preclinici, REL-1017 ha migliorato il comportamento depressivo in modelli di depressione dei roditori ed aumentato i livelli di proteine sinaptiche nella corteccia prefrontale mediale, dimostrando un effetto neuroplastogeno³⁰⁸.

Gli studi di fase I hanno dimostrato una farmacocinetica lineare senza la manifestazione di eventi avversi gravi e sintomi psicotomimetici o di dissociazione³⁰⁶. Inoltre, è stata evidenziata la capacità di questo composto di aumentare la produzione del fattore neurotrofico BDNF e stimolare la segnalazione del complesso 1 della rapamicina (mTORC1)³⁰⁹. Questi risultati suggeriscono che il destrometadone induce rapidi effetti antidepressivi attraverso la plasticità sinaptica mediata da mTORC1, similmente alla ketamina, ma con un miglior profilo tossicologico³⁰⁶.

Lo studio di fase II, in doppio cieco e controllato in pazienti con MDD e resistenti agli antidepressivi serotoninergici, ha dimostrato che l'aggiunta di REL-1017 ha migliorato significativamente i sintomi depressivi già dal giorno 4 e il miglioramento permane almeno per 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento³¹⁰ (Fig. 3.19).

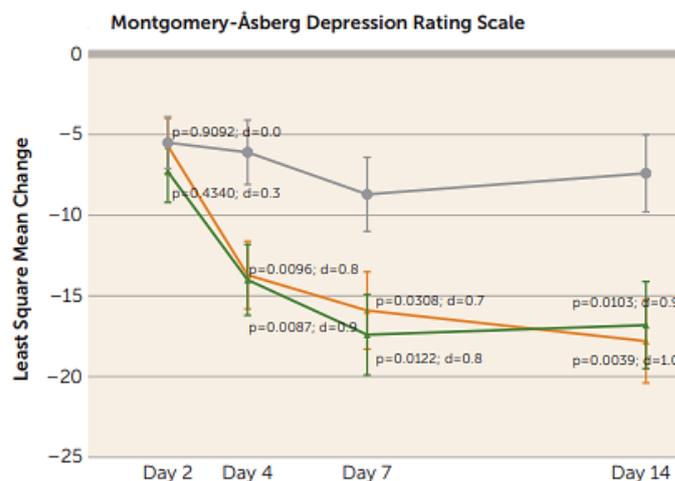


FIGURA 3.19 STUDIO DI FASE II DI DESTROMETADONE

(FAVA ET AL. 2022)

Endpoint di efficacia nei pazienti trattati con placebo (grigio), REL-1070 25mg (verde), REL-1070 50mg (arancio).

Attualmente sono in corso 3 studi di fase III con REL-1017 per valutare il farmaco come trattamento aggiuntivo e come monoterapia nei pazienti con MDD³⁰⁹.

Un altro composto che ha portato ad esiti importanti è AXS-05, costituito dall'unione di destrometorfano e bupropione. Esso è dotato di un'attività multimodale: il destrometorfano è un antagonista NMDAR a bassa affinità, mentre il bupropione è un inibitore della ricaptazione di NE e DA che aiuta ad aumentare la biodisponibilità del destrometorfano³⁰⁶.

Questo farmaco è riuscito a superare gli studi clinici di fase II e III mostrando un miglioramento rapido e sostenuto dei sintomi depressivi e una riduzione significativa del rischio di suicidio³⁰⁷.

Recentemente, nell'agosto 2022, è stato approvato dalla FDA per il trattamento del disturbo depressivo maggiore come compressa orale a rilascio prolungato (Auvelity®).

Antagonisti del recettore mGlu_{2/3}

La ketamina e i suoi metaboliti hanno dimostrato di interagire anche con composti che influenzano la funzione dei recettori metabotropici del glutamato del gruppo 2 (mGluR_{2/3}) che sono implicati nella depressione (Fig. 3.20).

Il recettore mGluR_{2/3} è frequentemente localizzato nel terminale presinaptico e agisce come un autorecettore per il glutamato. Quando viene attivato, inibisce l'apertura dei canali del Ca²⁺ voltaggio-dipendenti riducendo così il rilascio vescicolare del neurotrasmettitore²⁷². Il recettore si attiva attraverso il suo accoppiamento a G_{ai} e la conseguente riduzione dell'attività dell'adenilato ciclasi e della produzione di cAMP.

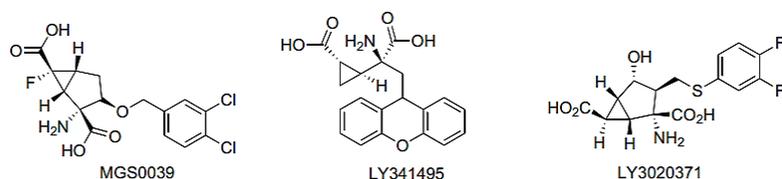


FIGURA 3.20 STRUTTURE DI ALCUNI ANTAGONISTI DEL RECETTORE MGLU2/3

(WITKIN ET AL. 2018)

Diversi studi preclinici hanno osservato effetti antidepressivi simili alla ketamina degli antagonisti di mGluR_{2/3}²⁷³.

Le osservazioni iniziali riguardanti il blocco dei recettori mGlu2/3 erano incentrate su l'antagonista MGS0039, che ha prodotto un effetto simile agli antidepressivi nei roditori nel test a nuoto forzato entro 24 ore dal trattamento²⁷⁴.

In un altro test comportamentale simile, il test di sospensione della coda, MGS0039 e un altro antagonista mGluR_{2/3} LY341495, hanno entrambi ridotto l'immobilità quando somministrati un'ora prima del test.

Inoltre, un altro studio, ha osservato che LY341495 nei ratti era sufficiente per invertire l'anedonia prodotta da un modello di stress cronico di depressione²⁷⁵. Considerando questi risultati, l'antagonismo mGluR_{2/3} sembra suscitare effetti antidepressivi simili alla ketamina, anche se il potenziale per un'interazione sinergica con la ketamina non è ancora chiaro.

L'esemplificazione del meccanismo antagonista del recettore mGlu_{2/3} come potenziale bersaglio di farmaci antidepressivi può essere raccolta da studi su un antagonista del recettore mGlu_{2/3} di nuova concezione, LY3020371²⁷⁶. La ketamina e LY3020371 sono stati confrontati in modelli preclinici che valutano l'efficacia antidepressiva e si è osservato che queste molecole si comportano qualitativamente in modo simile all'antagonista del recettore mGlu_{2/3} LY341495²⁷⁶ (Tab. 3.5).

Assay	Ketamine	LY3020371
VTA neuron activity	+	+
Oxygen in ant. cing. cortex	+	+
FST immobility	-	-
Biogenic amines in PFC	+	+
Metabolomics: GRIA2 and ADORA1	+	+
Wake promotion	+	+
AMPA and mTOR dependent	+	+

Data from [30]. See also [27] for comparisons of ketamine with the mGlu_{2/3} receptor antagonist LY341495.
VTA: Ventral tegmental area
ant. cing. cortex: anterior cingulate cortex
FST: Forced-swim test
PFC: Prefrontal cortex
+ : Increase or ketamine like
- : Decrease
0 : No significant change

TABELLA 3.5 EFFETTI COMPARATIVI DELLA KETAMINA CON L'ANTAGONISTA DEL RECETTORE MGLU2/3 LY3020371 IN MODELLI DI RODITORI CHE PREDICONO L'EFFICACIA DEGLI ANTIDEPRESSIVI

(WITKIN ET AL. 2018)

Un'ulteriore conferma su questo meccanismo d'azione deriva dalle previsioni che l'efficacia degli antidepressivi può essere raggiunta senza gli effetti indesiderati della

ketamina²⁷⁷. Infatti, il rilascio di glutamato indotto dagli antagonisti del recettore mGlu2/3 può aumentare la funzione del recettore AMPAR, similmente alla ketamina²⁷⁸. Tuttavia, l'impulso per il rilascio del glutamato deriva dal blocco dell'inibizione indotta dal glutamato da parte degli autorecettori mGlu2/3, a differenza della ketamina che interferisce con il canale ionico del recettore NMDA per innescare il rilascio di glutamato¹⁰⁸.

Dimostrazioni della riduzione degli effetti collaterali da parte degli antagonisti del recettore mGlu2/3 rispetto alla ketamina sono state raccolte da studi preclinici derivanti dal confronto tra LY3020371 e ketamina¹⁰⁸.

Poiché LY3020371 incarna sia l'efficacia di un antidepressivo ad azione rapida sia bassi effetti collaterali e un profilo di sicurezza positivo, si spera che ulteriori studi di conferma in pazienti depressi arriveranno presto.

Modulatori negativi dei recettori GABA A $\alpha 5$

I recettori GABA_A (acido γ -aminobutirrico di tipo A) svolgono un ruolo importante in diversi disturbi psichiatrici, come la MDD, attraverso la loro regolazione secondo quanto riferito nella neurotrasmissione del glutamato²⁷⁹.

I recettori GABA_A sono costituiti da subunità proteiche e quelli contenenti la proteina $\alpha 5$ presentano la capacità di colpire selettivamente i circuiti corticali e ippocampali coinvolti nella depressione²⁸⁰.

I modulatori allosterici negativi (NAM) dei recettori GABA_A contenenti $\alpha 5$ promuovono un'attività neuronale che si ipotizza abbia un impatto positivo sull'umore²⁸¹ (Fig. 3.21).

Due modulatori allosterici negativi (MRK-016 e L-655.708) dei recettori GABA_A $\alpha 5$ hanno mostrato azioni antidepressive in diversi modelli di roditori esercitando una rapida risposta antianedonica e ripristinando la forza delle sinapsi ippocampali sensibili allo stress¹⁶⁵. Questi effetti sono stati indotti entro 24 ore da una singola dose, suggerendo il potenziale di questi bersagli per generare una nuova risposta antidepressiva ad azione rapida.

Inoltre, MRK-016 ha prodotto azioni antidepressive rapide simili alla ketamina attraverso l'aumento dell'attività neuronale dipendente dall'AMPA²⁸¹, e un altro studio su L-655.708 ha mostrato effetti simili agli antidepressivi nei roditori²⁸².

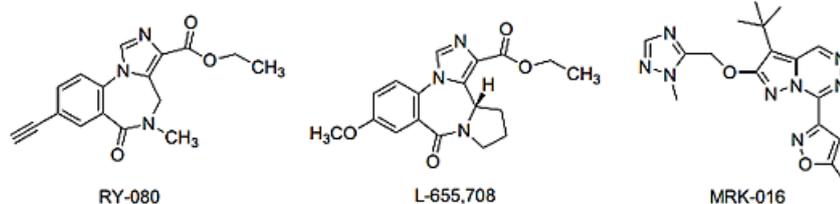


FIGURA 3.21 STRUTTURE DI ALCUNI MODULATORI ALLOSTERICI NEGATIVI DEI RECETTORI GABAA

(WITKIN ET AL. 2018)

Per valutare meccanicamente se le proprietà antidepressive di MRK-016 richiedono anche AMPAR, è stato somministrato l'antagonista NBQX 10 minuti prima del trattamento con veicolo (VEH) e MRK016, e poi è stato valutato il tempo di immobilità 60 minuti e 24 ore dopo (Fig. 3.22). Così come riportato in precedenza per la ketamina, il pretrattamento con NBQX ha impedito gli effetti antidepressivi acuti e prolungati di MRK-016²⁸¹.

Sebbene la ketamina e i 5 GABA-NAM agiscano su bersagli diversi, sembra quindi che le due classi di composti convergano su un meccanismo comune di azione antidepressiva.

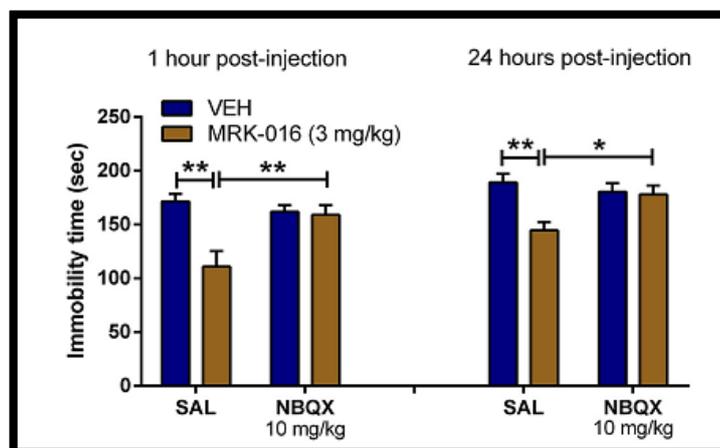


FIGURA 3.22 LA PRE-SOMMINISTRAZIONE DELL'ANTAGONISTA AMPAR NBQX IMPEDISCE GLI EFFETTI ANTIDEPRESSIVI DI MRK-016

(ZANOS ET AL. 2017)

Ulteriori prove di potenziali effetti antidepressivi di questo meccanismo sono state riportate di recente. In uno studio, il modulatore allosterico negativo RY-080 ha prodotto un fenotipo simile agli antidepressivi studiati nei topi nel test del nuoto forzato paragonabile a quello dell'antidepressivo triciclico imipramina²⁸³.

Questo lavoro è stato esteso per dimostrare che RY-080 sopprime selettivamente l'iperattività dei topi anziani che accumulano tale patologia con l'età²⁸². Questi dati aggiuntivi indicano la possibilità che i NAM dei recettori GABA_A contenenti $\alpha 5$ possano funzionare come aiuti negli stati amotivazionali, agitati e aggressivi che si presentano in disturbi neurodegenerativi come il morbo di Alzheimer, in cui la depressione è un importante sintomo di comorbidità¹⁰⁸.

Tuttavia, questi composti hanno riportato anche delle differenze significative con la ketamina. MRK-016 non ha prodotto un effetto antidepressivo 7 giorni dopo una singola dose, sebbene MRK-016 abbia suscitato effetti antidepressivi. Al contrario, L655.708 non ha prodotto alcun effetto antidepressivo nello stesso modello di studio²⁸⁴.

Questo si pensa sia dovuto ai diversi bersagli su cui agiscono ketamina e i composti GABA-NAM. La ketamina, infatti, inibisce gli NMDAR che sono diffusi in tutto il cervello. Questa mancanza di localizzazione precisa del bersaglio è probabile possa contribuire alla sua attivazione psicomotoria, al potenziale di abuso, all'interruzione della cognizione e alle proprietà psicomimetiche. Le subunità GABA_A $\alpha 5$, invece, sono espresse principalmente all'interno della corteccia e dell'ippocampo²⁸⁵ e questo comporterebbe meno effetti collaterali della ketamina.

Poiché uno degli obiettivi principali degli sforzi di scoperta per identificare nuovi antidepressivi ad azione rapida è quello di raggiungere l'efficacia degli effetti antidepressivi di ketamina senza gli effetti collaterali, è importante notare che questo meccanismo sembra essere privo di questo problema¹⁶⁶.

Infatti, il modulatore selettivo, MRK-016, sembra essere ben tollerato nell'uomo (nessuna segnalazione di effetti ansiogeni, epilettici o allucinogeni) e figura come un potenziale candidato per l'indagine clinica in popolazioni di pazienti depressi²⁸⁶.

Scopolamina

Una scoperta sorprendente è stata riportata da Furey e Drevets nel 2006. Hanno dimostrato che l'antagonista del recettore muscarinico scopolamina ha prodotto effetti antidepressivi relativamente rapidi nei pazienti depressi, compresi quelli che non rispondevano agli antidepressivi tradizionali²⁸⁷. Da allora sono stati condotti ulteriori studi e i risultati sono stati estesi ad altri antagonisti muscarinici e ad altre popolazioni di trattamento²⁸⁸.

La scopolamina è un antagonista non selettivo del recettore muscarinico e proprio per questo, l'identificazione del sottotipo recettoriale coinvolto negli effetti antidepressivi aiuterebbe a definire gli sforzi di ricerca di un potenziale farmaco. Un grande sforzo in questo senso è stato condotto con topi carenti dei recettori M1-M5.

Esperimenti preclinici che utilizzavano topi, in cui ciascuno dei cinque recettori muscarinici (M1-M5) era stato eliminato geneticamente ed individualmente, hanno dimostrato che gli effetti della scopolamina sono stati annullati nei topi con M1 e M2 ma non con M3-M5²⁸⁹.

Un'ulteriore prova che i recettori muscarinici M1 e M2 sono importanti per gli effetti antidepressivi della scopolamina è stata ottenuta attraverso l'uso di antagonisti farmacologicamente specifici; gli antagonisti dei recettori M1 e M2 hanno prodotto effetti simili agli antidepressivi e antianedonici dose-dipendenti comparabili con la scopolamina²⁸⁹.

Studi sui roditori hanno anche identificato i recettori M1 e M2 nelle aree cerebrali e nei percorsi che regolano l'umore²⁹⁰.

Altre prove sul ruolo di questi specifici sottotipi recettoriali negli effetti antidepressivi della scopolamina provengono da studi che misurano i cambiamenti nelle densità dei recettori o nei geni in pazienti depressi rispetto ai controlli non depressi²⁹¹.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, la scopolamina somministrata ai roditori sembra essere in grado di aumentare anche la sinaptogenesi, la segnalazione mTORC1 e le risposte comportamentali antidepressive che sono dipendenti dall'attivazione di mTORC1²⁹². Questo sembra essere un risultato che converge con l'ipotesi di disinibizione dell'azione della ketamina²⁹³.

Ulteriori studi di approfondimento sono in corso per questo tipo di composto.

Resolvine

Studi sempre più recenti si sono concentrati sulle resolvine, una famiglia di mediatori lipidici specializzati (SPM= Selective Pro-resolving Mediators) derivanti dall'acido docosaesaenoico (DHA) e dall'acido eicosapentaenoico (EPA). Essi vengono generati a conclusione del processo infiammatorio acuto arrestando la migrazione dei neutrofili,

stimolando l'apoptosi dei neutrofili e la fagocitosi dei detriti cellulari da parte dei macrofagi, con conseguente risoluzione dell'inflammazione²⁹⁴.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato gli importanti effetti benefici dell'integrazione con acidi grassi polinsaturi n-3 (PUFA n-3) sulla depressione²⁹⁵.

Nel 2019, l'International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR) ha sviluppato le prime linee guida pratiche per i PUFA n-3 nel trattamento della MDD²⁹⁶.

Queste linee guida pratiche ISNPR raccomandano che i PUFA n-3 siano più utilizzati come trattamento aggiuntivo rispetto alla monoterapia di MDD per gli adulti²⁹⁶. Sebbene i meccanismi alla base degli effetti antidepressivi dei PUFA n-3 siano poco conosciuti, gli studi sui roditori hanno rivelato che le azioni comportamentali antidepressive della supplementazione cronica di PUFA n-3 sono associate ad un aumento dell'espressione di BDNF ippocampale, a una maggiore neurogenesi nel giro dentato ippocampale (DG) e alla normalizzazione dell'atrofia neuronale cronica indotta da stress nel mPFC e nell'ipotalamo²⁹⁷.

Proprio per questi motivi, le proprietà antinfiammatorie dei PUFA n-3 possono contribuire agli effetti antidepressivi²⁹⁸.

Recentemente si è scoperto che le resolvine della serie D derivate dal DHA (RvD1 e RvD2) e le resolvine della serie E derivate dall'EPA (RvE1, RvE2 e RvE3) sono implicate nei meccanismi che coinvolgono gli effetti antidepressivi²¹⁵.

Uno studio clinico ha dimostrato che l'assunzione di DHA ed EPA aumenta gli SPM endogeni, inclusi RvD1 e RvE1, nel plasma umano²⁹⁹. Un altro studio ha riportato che l'integrazione a lungo termine (4 e 12 settimane) di EPA e DHA aumenta in modo dose-dipendentemente il 18-idrossi-EPA (un precursore delle resolvine della serie E), 17-idrossi-DHA (un precursore delle resolvine della serie D) e RvE2 nel plasma dei pazienti con MDD³⁰⁰.

Questi risultati suggeriscono che le resolvine e altri SPM potrebbero contribuire agli effetti antidepressivi dei precursori DHA ed EPA. Tuttavia, questa rimane ancora una questione aperta e deve essere trattata in studi futuri.

Azioni antidepressive di RvD1 e RvD2

Una singola infusione endovenosa di RvD1 o RvD2 ha esercitato effetti antidepressivi rapidi (entro 2 ore) e sostenuti (fino a 24 ore) in un modello di stress cronico³⁰¹, sebbene

RvD1 e RvD2 possono essere rapidamente inattivati dall'enzima endogeno 15-prostaglandina deidrogenasi/ossidoreduttasi eicosanoide³⁰².

Inoltre, è stato dimostrato che gli effetti antidepressivi delle infusioni di RvD1 e RvD2 vengono bloccati dal pretrattamento sistemico con l'inibitore mTORC1 rapamicina³⁰³ e che gli effetti antidepressivi di RvD1 sono mediati dall'attivazione dei recettori AMPAR, nonché dalla segnalazione PI3K-Akt e MEK-ERK³⁰³.

Al contrario, le azioni antidepressive di RvD2 sono bloccate da un inibitore MEK, ma non da un antagonista del recettore AMPAR o da un inibitore PI3K, suggerendo che RvD2 richiede l'attivazione della via MEK-ERK e mTORC1 a valle, ma non quella dei recettori AMPAR per produrre gli effetti antidepressivi³⁰⁴.

Queste prove indicano che i meccanismi alla base degli effetti antidepressivi di RvD1 e RvD2 possono essere simili a quelli della ketamina e di altri antidepressivi ad azione rapida.

Azioni antidepressive di RvE1, RvE2 e RvE3

Recentemente, si è anche osservato che l'infusione endovenosa di RvE1 o RvE2 esercitava effetti antidepressivi nel test della sospensione della coda e nel test di nuoto forzato in un modello murino di depressione³⁰⁵.

Oltre all'infusione endovenosa, le infusioni intra-mPFC e intra-DG di RvE1 hanno prodotto effetti antidepressivi, indicando che queste regioni del cervello svolgono un ruolo cruciale nel mediare queste azioni. Per di più, gli effetti antidepressivi di un'infusione di RvE1 sono stati completamente bloccati dal pretrattamento

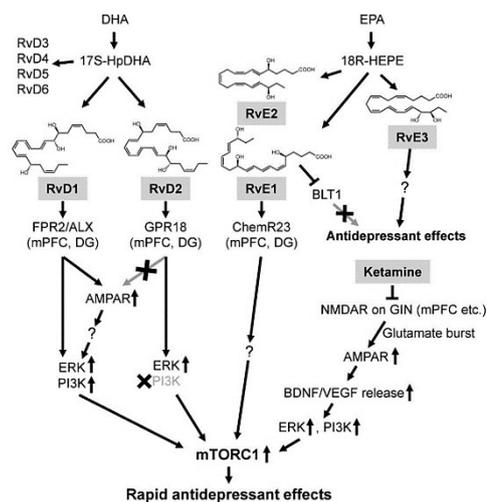


FIGURA 3.23 PRESUNTI MECCANISMI ALLA BASE DEGLI EFFETTI ANTIDEPRESSIVI DELLE RESOLVINE E DELLA KETAMINA

(DUMAN ET AL. 2021)

sistemico con rapamicina, evidenziando anche in questo caso l'importante ruolo di mTORC1 nelle azioni antidepressive di RvE1³⁰⁵.

Saranno necessari ulteriori studi per comprendere i precisi meccanismi cellulari e molecolari alla base di queste azioni antidepressive.

Sebbene i meccanismi cellulari e molecolari alla base degli effetti antidepressivi delle resolvine debbano essere chiariti in modo completo, le suddette prove dimostrano che RvD1, RvD2 e RvE1 producono effetti antidepressivi tramite l'attivazione di mTORC1 in combinazione con il fatto che sono mediatori lipidici endogeni coinvolti nell'omeostasi³⁰⁴ (Fig. 3.23).

Questo fa presupporre che queste molecole potrebbero essere dei validi bersagli per lo sviluppo di nuovi farmaci ad azione antidepressiva rapida. Poiché sono biologicamente e chimicamente instabili a causa della loro natura polinsatura³⁰², sarà importante sviluppare degli analoghi più stabili ed efficaci.

4 CONCLUSIONI

La ketamina ha portato ad una svolta nel campo della depressione ed ha permesso ai ricercatori di conoscere più a fondo i meccanismi alla base di questa malattia, oltrepassando la semplice ipotesi monoaminergica che ha limitato la ricerca farmacologica fino a pochi anni fa.

La scoperta dei rapidi effetti antidepressivi di ketamina ha dato un nuovo input a medici e pazienti che risentivano dei grandi limiti della terapia classica come gli alti tassi di abbandono, le forme resistenti al trattamento e il ritardo nell'effetto terapeutico.

L'uso di ketamina si è dimostrato però a sua volta ostacolato dal potenziale rischio di abuso, dagli effetti collaterali dissociativi e dalla scomoda via di somministrazione per endovena.

Proprio per questo, sono stati condotti numerosi studi su ketamina e derivati che hanno permesso l'identificazione di nuovi bersagli molecolari sui quali sviluppare l'azione di farmaci antidepressivi innovativi.

Ad oggi le categorie di farmaci che hanno dato risultati più promettenti sono quelle degli enantiomeri della ketamina e degli altri antagonisti e/o modulatori NMDAR.

In questo contesto, il composto esketamina è riuscito ad ottenere l'approvazione della FDA per il trattamento delle forme resistenti di depressione. Inoltre, ottimi risultati sono stati ottenuti con la recente approvazione del farmaco destromorfano e bupropione e dagli studi clinici sul destrometadone.

Questi nuovi dati daranno sicuramente una spinta ulteriore alla ricerca nell'intraprendere questa nuova via di sviluppo dei farmaci antidepressivi, ma anche per intraprendere nuovi studi rivolti a bersagli diversi da NMDAR che sono a loro volta implicati nella patogenesi della depressione.

Ulteriori studi rimangono necessari per delineare tutti i meccanismi coinvolti nella fisiopatologia della depressione, grazie ai quali risulterà poi più semplice sviluppare nuovi farmaci.

5 BIBLIOGRAFIA

- (1) Who. Depression and other common mental disorders: global health estimates. In **2017**.
- (2) Istat. La Salute Mentale Nelle Varie Fasi Della Vita. **2018**.
- (3) Who. The global burden of disease: 2004 update. In Oms, **2008**.
- (4) Vos, A. S. K. S. C. A et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* **2017**, 390, 1211-1259.
- (5) Bromet, E. J. K. R. C. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013; 34: 119–38. **2013**, 34, 119-138.
- (6) Andrade L, H. I. B. E. et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* **2011**, 9.
- (7) Simionescu M, D. B. W. N. N. Depression: phenomenology, epidemiology, and pathophysiology. *CRC Press* **2016**, 1-22.
- (8) Lavori Pw, M. T. I. K. M. B. et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression: a 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* **1992**, 49, 809-816.
- (9) Verhoeven Je, M. Y. V. J. et al. Reconsidering the prognosis of major depressive disorder across diagnostic boundaries: full recovery is the exception rather than the rule. *BMC Med* **2017**, 15.
- (10) Goodman; Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia. Il manuale.*; **2015**.
- (11) Coulston Cm, F. K. M. G. S. et al. Unlocking the diagnosis of depression in primary care: which key symptoms are GPs using to determine diagnosis and severity. *Aust NZ J Psychiatry* **2014**, 48, 542-547.
- (12) Berk M, B. B. V. E. G. I. Bipolar disorder. *Lancet* **2016**, 387, 1561-1572.
- (13) Fawcett, J. G. D. The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder. *Depress Anxiety* **2012**, 29, 471-478.
- (14) Bassett D, B. P. M. G. S. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust NZ J Psychiatry* **2015**, 49, 1087-1206.
- (15) Kamran M, F. B. A. U. W. M. Major Depressive Disorder: Existing Hypotheses about Pathophysiological Mechanisms and New Genetic Findings. *Genes* **2022**, 13.
- (16) Malhi&Mann, S. M. J. J. M. Depression. *The Lancet* **2018**, 392, 2299-2312.
- (17) Gregor, H. Pathophysiology of Depression: Do We Have Any Solid Evidence of Interest to Clinicians? *World Psychiatry* **2010**, 9, 155-161.
- (18) Girotti M, M. A. S. E. B. E. A. F. et al. Prefrontal cortex executive processes affected by stress in health and disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **2018**, 85, 161-179.
- (19) Liu Y, J. Z. Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Frontiers in Psychology* **2018**, 9.
- (20) Bondy, B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience* **2002**, 4, 7-20.
- (21) Kuczenski R, M. A. S. D. Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorder. *Biol Psychiatry* **1974**, 9, 147-159.
- (22) Scheel-Krüger J, B. C. W. P. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev* **2013**, 37, 2331-2371.

- (23) Ravi P, R. Gut Hormones as Potential Therapeutic Targets or Biomarkers of Response in Depression: The Case of Motilin. *Life* **2021**, *11*, 892.
- (24) Arren M, *Physiology, adrenocorticotrophic hormone (ACTH)*. **2018**.
- (25) Brown, E. S. V. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depressive disorder: A brief primer for primary care physicians. *J. Clin. Psychiatry* **2001**, *3*.
- (26) Herbert J, T. A. A. P. M. E. G. I. M. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *Br J Psychiatry* **2000**, *177*, 499-504.
- (27) Gomez R, W. G. K. J. et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry* **2017**, *22*, 527-536.
- (28) Aubry, J. M. CRF system and mood disorders. *J Chem Neuroanat* **2013**, *54*, 20-24.
- (29) Zhang J, J. A. Cytokines, Inflammation, and Pain. *International Anesthesiology Clinics* **2007**, *45*, 27-37.
- (30) Andrew, H. M. a. V. M. a. C. L. R. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry* **2009**, *65*, 732-741.
- (31) Wilson A, M. R. S. E. et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry* **2015**, *72*, 268-275.
- (32) Zunszain Pa, P. C. M. E. M. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat Rev Neurosci* **2015**, *16*, 189-200.
- (33) Riva, A. C. N. C. V. B. C. M. P. M. A. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Translational Psychiatry* **2016**, *6*, e958-e958.
- (34) Spinhoven P, P. M. B. B. A. A. P. et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry* **2014**, *19*, 791-800.
- (35) Castrén E, K. S. L. R. K. C. Serotonin and neuroplasticity—links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav Rev* **2017**, *77*, 317-326.
- (36) Clarke G, D. T. G. C. J. F. G. A. Molecular biomarkers of depression. *Neurosci Biobehav Rev* **2016**, *64*, 101-133.
- (37) Salvador Z, M. M. R. K. M. J. et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* **2011**, *68*, 675-690.
- (38) Etkin A, F. D. J. L. M. G. J. R. F. G. I. H. H. J. P. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. *Am J Psychiatry* **2012**, *169*, 693-703.
- (39) Chen Mc, G. I. H. H. J. P. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiol Dis* **2013**, *52*, 4-11.
- (40) Binder, E. B. K. T. Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene×environment interactions. *Neuron* **2015**, *86*, 1343-1357.
- (41) Ripke S, P. R. E. B. T. B. et al. Genetic effects influencing risk for major depressive disorder in China and Europe. *Transl Psychiatry* **2017**, *7*.
- (42) Cai N, D. A. W. P. R. E. et al. Molecular genetic analysis subdivided by adversity exposure suggests etiologic heterogeneity in major depression. *Am J Psychiatry* **2018**, *175*, 545-554.

- (43) Wagner G, M. N. G. G. et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ Open* **2017**, *7*.
- (44) Rucker G, S. K. L. K. et al. Comparative effectiveness of psychological treatments for depressive disorders in primary care: network meta-analysis. *BMC Fam Prac* **2015**, *16*.
- (45) Waheed, P. L. R. W. R. S. S. S. L. et al. Clinical relevance of findings in trials of CBT for depression. *European Psychiatry* **2017**, *45*, 207-211.
- (46) Karroufi R, Z. H. Y. O. R. B. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World Journal of Clinical Cases* **2021**, *9*, 9350-9367.
- (47) Karyotaki E, W. E. A. G. H. S. D. V. S. A. C. P. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: a meta-analysis. *J Affect Disord* **2014**, *159*, 118-126.
- (48) Michael, P. T. M. E. L. Acceptance and Commitment Therapy as a Treatment for Anxiety and Depression. *Psychiatric Clinics of North America* **2017**, *40*, 751-770.
- (49) Janet, D. C. V. V. M. J. J. R. J. P. et al. Psychotherapy for depression: A randomized clinical trial comparing schema therapy and cognitive behavior therapy. *Journal of Affective Disorders* **2013**, *151*, 500-505.
- (50) Bolano, V. R. W. M. J. M.-C. T. D. K. T. G. S. C. Evidence Base Update of Psychosocial Treatments for Child and Adolescent Depression. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology* **2017**, *46*, 11-43. Jonsson U, G. B. P. A. H. G. et al. Psychological Treatment of Depression in People Aged 65 Years and Over: A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness. *Plos One* **2016**, *11*, e0160859.
- (51) Boden J, C. J. L. S. J. P. M. R. Ten month outcome of cognitive behavioural therapy v. interpersonal psychotherapy in patients with major depression: a randomised trial of acute and maintenance psychotherapy. *Psychol Med* **2017**, *47*, 2540-2547.
- (52) Arean P, M. H. S. V. M. Y. J. U. Effectiveness of Problem-Solving Therapy for Older, Primary Care Patients With Depression: Results From the IMPACT Project. *The Gerontologist* **2008**, *48*, 311-323.
- (53) Montgomery, S. A. The efficacy of fluoxetine as an antidepressant in the short and long term. *International clinical psychopharmacology* **1989**, *4 Suppl 1*, 113-119.
- (54) Wampold, B. E. How important are the common factors in psychotherapy? An update. *World Psychiatry* **2015**, *14*, 270-277.
- (55) Hollon Sd, T. J. W. E. S. et al. Baseline depression severity as moderator of depression outcomes between cognitive behavioral therapy vs pharmacotherapy: an individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* **2015**, *72*, 1102-1109.
- (56) Sijbrandij M, K. S. L. A. G. B. A. T. R. C. F. C. P. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry* **2014**, *13*, 56-67.
- (57) Qaseem A, J. B. D. K. Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* **2016**, *164*, 350.
- (58) Cory, K. C. N. N. L. J. C. R. M. et al. Patient Extratherapeutic Interpersonal Problems and Response to Psychotherapy for Depression. *American Journal of Psychotherapy* **2019**, *72*, 101-122.
- (59) Ho J, D. J. M. D. C. et al. Perceived barriers to psychological treatments and their relationship to depression. *J Clin Psychology* 2010; *66*: 394-409. *J Clin Psychology* **2010**, *66*, 394-409.
- (60) Schildkraut, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* **1965**, *122*, 509-522.

- (61) Danielle, M. G. E. S. W. R. S. D. Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity. *Drug Discovery Today* **2016**, *21*, 454-464.
- (62) Sackeim, W. V. M. P. B. R. J. K. R. H. et al. Health-Related Quality of Life in a Clinical Trial of ECT Followed by Continuation Pharmacotherapy. *The Journal of ECT* **2011**, *27*, 97-102.
- (63) Chien, C. S. L. C. H. C. C. K. T. W. C. In-hospital mortality among electroconvulsive therapy recipients: A 17-year nationwide population-based retrospective study. *European Psychiatry* **2017**, *42*, 29-35.
- (64) Prudic J, H. A. S. D. P. D. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Research* **1990**, *31*, 287-296.
- (65) Kamperman, T. K. B. J. R. A. M. Improvement after two sessions of electroconvulsive therapy predicts final remission in in-patients with major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **2019**, *140*, 189-195.
- (66) Yang R, M. L. X. Y. L. S. L. Z. W. X. et al. Effects of Electroconvulsive Therapy on Depression and Its Potential Mechanism. *Frontiers in Psychology* **2020**, *11*.
- (67) Dimitri, A. C. D. B. Nobelist: muscle relaxants in anaesthesia. *Wiener Medizinische Wochenschrift* **2016**, *166*, 487-499.
- (68) Edward, F. D. History of Modern Psychopharmacology: A Personal View With an Emphasis on Antidepressants. *Psychosomatic Medicine* **1999**, *61*, 591-598.
- (69) Kline, H. P. L. J. C. S. N. S. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatric research reports* **1957**, *8*, 129-141.
- (70) Pereira V, V. A. H. S. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatrica* **2018**, *30*, 307-322.
- (71) Udenfriend, T. E. S. H. W. S. Studies on Monoamine Oxidase: the Mechanism of Inhibition of Monoamine Oxidase by Iproniazid. *Biochemistry* **2**, **1957**, 746-751.
- (72) Lemke W, R. V. W. D. L. T. *Principi di chimica farmaceutica.*; **2017**.
- (73) Bogdanski, S. U. H. W. D. F. Effect of iproniazid on serotonin metabolism in vivo. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* **1957**, *120*, 255-260.
- (74) Brodie, B. B. S. P. A. Effect of iproniazid on brain levels of norepinephrine and serotonin. *Science* **1958**, *127*.
- (75) López-Muñoz F, C. A. G. J. H. A. Half a Century of Antidepressant Drugs. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **2007**, *27*, 555-559.
- (76) Kenneth, I. S. N. H. S. E. W. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs* **2013**, *27*, 789-797 , pmid = 23934742.
- (77) Gillman, K. F. J. P. Selective inhibitors of monoamine oxidase type B and the “cheese effect”. *Int Rev Neurobiol.* **2011**, *100*, 169-190.
- (78) White K, J. R. B. C. R. G. R. B. Tranylcypromine vs nortriptyline vs placebo in depressed outpatients: a controlled trial. *Psychopharmacology* **1984**, *82*, 258-262.
- (79) Henkel V, R. M. A. A. R. K. H. M. U. H. Treatment of depression with atypical features: A meta-analytic approach. *Psychiatry Research* **2006**, *141*, 89-101.
- (80) Khun R, The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *The American journal of psychiatry* **1958**, *115*, 459-464.
- (81) Peter Fangmann P, H. A. G. J. C. A. L. M. Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part II: tricyclics and tetracyclics. *Journal of clinical psychopharmacology* **2008**, *28*, 1-4.
- (82) Riggs&Gould, M. R. T. D. G. Ketamine and the Future of Rapid-Acting Antidepressants. *Annual Review of Clinical Psychology* **2021**, *17*, 207-231.

- (83) Hökfelt, A. C. H. C. K. F. T. Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl-alpha-ethyl-metatyramine. *European journal of pharmacology* **1969**, *5*, 357-366.
- (84) Davis, W. E. B. J. M. Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Archives of general psychiatry* **1965**, *13*, 483-494.
- (85) MacGillivray, S. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *Bmj* **2003**, *326*, 1014-1014.
- (86) Cleare A, C. M. P. A. H. Y. I. M. A. D. C. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* **2015**, *29*, 459-525.
- (87) Otte C, M. G. B. W. P. C. M. P. et al. Major depressive disorder. *Nature reviews. Disease primers* **2016**, *2*, 16065.
- (88) Hirschfeld, R. M. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J. Clin. Psychiatry* **2000**, *61*, 4-6.
- (89) Molloy, D. T. W. J. S. H. F. P. B. K. L. H. B. B. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life sciences* **1974**, *15*, 471-479.
- (90) Mark, J. M. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacology & Therapeutics* **2006**, *110*, 135-370.
- (91) Lopez-Munoz F, C. A. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Current Pharmaceutical Design* **2009**, *15*, 1563-1586.
- (92) Maas, J. W. Clinical and biochemical heterogeneity of depressive disorders. *Annals of internal medicine* **1978**, *88*, 556-563.
- (93) Gartlehner G, B. N. G. R. A. H. P. T. et al. Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* **2008**, *149*, 734.
- (94) Montgomery, S. A. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of paroxetine versus tricyclic antidepressants in the treatment of major depression. *International Clinical Psychopharmacology* **2001**, *16*, 169-178.
- (95) Magni L, R. M. M. P. C. G. D. P. et al. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2013**.
- (96) Charles, B. N. R. E. I. B. M. D. D. M. S. M. E. T. Comprehensive Analysis of Remission (COMPARE) with Venlafaxine versus SSRIs. *Biological Psychiatry* **2008**, *63*, 424-434.
- (97) Michael, E. T. Y. L. P. M. J. O. R. W. S. J. et al. Efficacy of Duloxetine and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **2007**, *27*, 672-676. Bauer M, P. T. H. V. H. M. N. F. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **2009**, *259*, 172-185.
- (98) Hearst, L. A. C. R. L. B. J. S. C. G. C. J. E. C. et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *Journal of clinical psychopharmacology* **1994**, *14*, 99-106.
- (99) Seva, E. K. S. C. S. A. S. K. S. K. J. A. et al. Inhibition of Hepatobiliary Transport as a Predictive Method for Clinical Hepatotoxicity of Nefazodone. *Toxicological Sciences* **2006**, *90*, 451-459.

- (100) Fava, G. I. P. C. H. M. A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Psychopharmacology* **2008**, *22*, 843-848.
- (101) Li Z, M. M. W. T. W. M. D. A. et al. Meta-Analysis: Pharmacologic Treatment of Obesity. *Annals of Internal Medicine* **2005**, *142*, 532.
- (102) Deardorff W, T. G. A review of the clinical efficacy, safety and tolerability of the antidepressants vilazodone, levomilnacipran and vortioxetine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **2014**, *15*, 2525-2542.
- (103) Alan, F. S. Trazodone: A 5-Year Review of Antidepressant Efficacy. *Psychopathology* **1987**, *20*, 48-56.
- (104) Orsolini, C. T. A. V. F. I. E. B. M. F. et al. Current and Future Perspectives on the Major Depressive Disorder: Focus on the New Multimodal Antidepressant Vortioxetine. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* **2017**, *16*, 65-92.
- (105) Cipriani A, T. A. F. G. S. A. C. L. Z. A. Y. O. S. L. et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Focus* **2018**, *16*, 420-429.
- (106) Schwartz J, W. M. D. V. I. Ketamine for treatment-resistant depression: recent developments and clinical applications: Table 1. *Evidence Based Mental Health* **2016**, *19*, 35-38.
- (107) Sinyor M, A. S. A. L. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* **2010**, *55*, 126-135.
- (108) Witkin, M. W. D. E. K. G. J. R. S. S. Rapid-Acting Antidepressants. *Current Pharmaceutical Design* **2018**, *24*, 2556-2563.
- (109) Von Korff M, K. W. L. E. H. et al. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care* **1995**, *33*, 67-74.
- (110) Berk M, A. B. A. F. M. F. A. A. S. N. A. F. et al. The emergence of loss of efficacy during antidepressant drug treatment for major depressive disorder: An integrative review of evidence, mechanisms, and clinical implications. *Pharmacological research* **2019**, *139*, 494-502. Bradley, N. G. L. L. G. G. G. A. V. F. H. J. G. E. B. R. P. W. C. R. Defining treatment-resistant depression. *Depression and anxiety* **2020**, *37*, 134-145.
- (111) Wooderson S, D. C. F. A. et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry* **2009**, *70*, 177-184.
- (112) Brakemeier L, B. A. J. A et al. European Psychiatric Association Guidance on psychotherapy in chronic depression across Europe. *Eur Psychiatry* **2016**, *33*, 18-36.
- (113) Baethge C, H. A. L. N. B. M. A. M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **2005**, *255*, 387-400.
- (114) Bartova L, R. R. K. S. D. M. Dose escalation of antidepressants in unipolar depression: a meta-analysis of double-blind, randomized controlled trials. *Psychother Psychosom* **2017**, *86*, 283-291.
- (115) Bschor T, K. D. B. A. S. A. M. O. B. B. M. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* **2000**, *157*, 1429-1435.
- (116) Keitner Gi, Q. B. Z. X. et al. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* **2015**, *18*.

- (117) Thase Me, F. M. N. J. C. S. R. C. P. G. I. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* **2007**, *62*, 1217-1227.
- (118) Huyser J, S. J. A. S. A. H. R. H. G. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* **2006**, *67*, 1836-1855.
- (119) Petersen J, S. K. J. K. S. E. A. T. J. L. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC psychiatry* **2017**, *17*, 58.
- (120) Khawam, A. K. G. L. D. A. M. Side effects of antidepressants: An overview. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* **2006**, *73*.
- (121) Nestler, S. E. H. E. J. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *The American journal of psychiatry* **1996**, *153*, 151-162.
- (122) David, L. R. G. S. M. D. P. Special Article Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience Contents. **1989**, 186-197.
- (123) Rothrock Sg, L. E. L. H. M. H. T. G. S. M. et al. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1,022 cases. *Ann. Emerg. Med.* **1998**, 688-697.
- (124) Zanos, P. Z. T. D. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry* **2018**, *23*, 801-811.
- (125) Corssen, E. F. D. P. C. G. Pharmacologic Effects of Ci-581, a New Dissociative Anesthetic, in Man. *Clinical pharmacology and therapeutics* **1965**, *6*, 279-291.
- (126) Berman, M. B. A. C. A. A. D. A. O. G. R. H. D. S. C. J. H. K. Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients. *Biol Psychiatry* **2000**, *47*, 351-354.
- (127) Zarate, A. Z. J. B. S. P. J. C. N. E. B. R. A. et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. **2006**.
- (128) Morrough, W. M. D. V. I. L. C. C. R. K. A. J. C. E. G. A. M. P. S. I. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *The American journal of psychiatry* **2013**, *170*, 1134-1142.
- (129) Kyle, A. B. L. C. F. L. A. M. P. J. W. B. M. K. P. et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biological psychiatry* **2014**, *76*, 970-976.
- (130) Jaskaran, B. S. M. F. E. D. L. X. C. M. et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biological psychiatry* **2016**, *80*, 424-431.
- (131) Kryst J, P. K. A. M. A. P. W. L. T. B. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacological reports : PR* **2020**, *72*, 543-562.
- (132) Jick H, J. A. K. S. S. J. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *Jama* **2004**, *292*, 338-343.
- (133) Elizabeth, D. B. D. F. I. J. L. V. V. M. J. N. et al. Improvement in suicidal ideation after ketamine infusion: relationship to reductions in depression and anxiety. *Journal of psychiatric research* **2014**, *58*, 161-166.
- (134) Elizabeth, D. B. K. W. N. L. E. M. R. D. A. L. et al. Anhedonia as a clinical correlate of suicidal thoughts in clinical ketamine trials. *Journal of affective disorders* **2017**, *218*, 195-200.
- (135) Charney D, J. H. K. L. P. K. J. P. S. G. K. F. R. D. J. D. B. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic,

- perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of general psychiatry* **1994**, *51*, 199-214.
- (136) Hansen L.P, D. B. H. F. F. S. M. A. I. S. G. T. S. S. A. S. I. H. G. T. N. Structure, Function, and Pharmacology of Glutamate Receptor Ion Channels. *Pharmacol. Rev.* **2021**, *73*, 298-487.
- (137) Stephen, F. T. L. P. W. C. J. M. F. S. M. et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological reviews* **2010**, *62*, 405-496.
- (138) Hansen L, V. V. M. K. T. S. A. B. et al. Structure, Function, and Pharmacology of NMDA Receptor Channels. *Physiological Research* **2014**, *63*, S191-S203.
- (139) Yi F, P. R. E. M. F. S. T. S. F. H. K. B. NMDA receptors in the central nervous system.; **2017**.
- (140) Jeremy, M. H. K. A. W. Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease. *Nature reviews. Neuroscience* **2016**, *17*, 337-350.
- (141) Kuner, R. S. Multiple structural elements determine subunit specificity of Mg²⁺ block in NMDA receptor channels. *J. Neurosci.* **1996**, *16*, 3549-3558.
- (142) Lodge, N. A. A. S. C. B. N. R. B. D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *British journal of pharmacology* **1983**, *79*, 565-575.
- (143) MacDonald, L. M. N. Mechanisms of blockade of excitatory amino acid receptor channels,. *Trends Pharmacol. Sci.* **1990**, *11*, 167-172. Ye, T. Z. S. L. L. Z. D. D. H. L. F. G. C. L. S. Z. Z. Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors. *Nature* **2021**, *596*, 301-305.
- (144) Hess, M. H. L. M. R. M. M T. D. G. Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochemical Pharmacology* **2022**, *197*.
- (145) Moaddel R, Z. P. M. C. E. G. T. Z. C. A. M. P. J. et al. Synthesis and N-Methyl-d-aspartate (NMDA) Receptor Activity of Ketamine Metabolites. *Organic Letters.* **2017**.
- (146) Skolnick, R. T. P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *European journal of pharmacology* **1990**, *185*, 1-10.
- (147) Deligiannidis M. K, C. M. U. C. S. L. J. K. P. A. J. R. S. Antidepressant augmentation using the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* **2013**, *74*, 966-973.
- (148) Carlos, A. Z. J. B. S. J. A. Q. G. D. J. K. K. D. D. A. L. H. K. M. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *The American journal of psychiatry* **2006**, *163*, 153-155.
- (149) Anita, E. A. M. A. E. N. E. S. N. et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* **2011**, *475*, 91-95.
- (150) Zanos P, R. M. J. M. P. G. J. F. G. I. E. M. A. P. Y. H. J. P. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* **2016**, *533*, 481-486.
- (151) Carlos, A. Z. D. M. L. I. J. F. C. C. M. et al. A randomized trial of a low-trapping nonselective N-methyl-D-aspartate channel blocker in major depression. *Biological psychiatry* **2013**, *74*, 257-264.
- (152) Gould, D. G. C. A. Z. S. M. T. Molecular Pharmacology and Neurobiology of Rapid-Acting Antidepressants. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol* **2019**, *59*, 213-249.
- (153) Sheldon, H. P. B. B. S. K. F. S. M. M. K. J. W. L. An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* **2008**, *28*, 631-637.

- (154) Ronald, S. D. R. S. M. V. F. B. H. Neurobiology of rapid-acting antidepressants: convergent effects on GluA1-synaptic function. *Molecular psychiatry* **2019**, *24*, 1816-1832.
- (155) Zanos P, R. M. J. M. L. M. R. J. N. H. P. G. E. F. R. P. E. X. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological reviews* **2018**, *70*, 621-660.
- (156) Pickar, A. B. A. K. M. D. A. P. N. I. W. D. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *The American journal of psychiatry* **1997**, *154*, 805-811.
- (157) Moghadamm, B. M. B. A. A. V. D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **1997**, *17*, 2921-2927.
- (158) Homayoun B, M. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **2007**, *27*, 11496-11500.
- (159) Garrett, T. N. S. L. P. B. W. C. Contributions of diverse excitatory and inhibitory neurons to recurrent network activity in cerebral cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **2015**, *35*, 1089-1105.
- (160) Riley, E. P. J. O. D. K. L. S. C. M. L. K. K. O. A. K. G. A. V. K. A. GluN2D-Containing N-methyl-d-Aspartate Receptors Mediate Synaptic Transmission in Hippocampal Interneurons and Regulate Interneuron Activity. *Molecular pharmacology* **2016**, *90*, 689-702.
- (161) Chowdhuri G, M. I. C. J. Z. M. T. M. B. X. M. B. P. L. B. E. S. R. S. D. Transiently increased glutamate cycling in rat PFC is associated with rapid onset of antidepressant-like effects. *Molecular psychiatry* **2017**, *22*, 120-126.
- (162) Duman, S. D. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues in clinical neuroscience* **2014**, *16*, 11-27.
- (163) Nanxin Li N, B. L. R. L. M. B. et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science (New York, N.Y.)* **2010**, *329*, 959-964.
- (164) Buhl M, A. W. S. K. T. T. G. R. D. T. et al. Alpha 5 subunit-containing GABAA receptors affect the dynamic range of mouse hippocampal kainate-induced gamma frequency oscillations in vitro. *The Journal of physiology* **2004**, *559*, 721-728.
- (165) Fischell J, M. V. D. M. D. K. T. A. L. S. M. T. Rapid Antidepressant Action and Restoration of Excitatory Synaptic Strength After Chronic Stress by Negative Modulators of Alpha5-Containing GABAA Receptors. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **2015**, *40*, 2499-2509.
- (166) Collins Gt, F. A. L. D. J. C. F. R. Selective Pharmacological Augmentation of Hippocampal Activity Produces a Sustained Antidepressant-Like Response without Abuse-Related or Psychotomimetic Effects. *Int J Neuropsychopharmacol.* **2017**.
- (167) Didier, P. N-methyl d-aspartate receptor antagonists ketamine and MK-801 induce wake-related aberrant gamma oscillations in the rat neocortex. *Biological psychiatry* **2008**, *63*, 730-735.
- (168) Ren Z, H. P. J. J. M. S. T. F. D. S. B. L. Bidirectional Homeostatic Regulation of a Depression-Related Brain State by Gamma-Aminobutyric Acidergic Deficits and Ketamine Treatment. *Biological psychiatry* **2016**, *80*, 457-468. Luscher, T. F. S. J. J. A. H. P. H. Y. J. M. B. Disinhibition of somatostatin-positive GABAergic interneurons

- results in an anxiolytic and antidepressant-like brain state. *Molecular psychiatry* **2017**, *22*, 920-930.
- (169) Maeng S, A. Z. J. D R. J. S. J. M. G. C. H. K. M. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biological psychiatry* **2008**, *63*, 349-352.
- (170) Redmond L, A. G. Regulation of dendritic development by calcium signaling. *Cell calcium* **2005**, *37*, 411-416.
- (171) Jourdi H, Y. H. M. Z. Q. X. B. M. B. et al. Positive AMPA receptor modulation rapidly stimulates BDNF release and increases dendritic mRNA translation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **2009**, *29*, 8688-8697.
- (172) Ashley, E. L. E. B. B. L. J. M. D. R. S. D. Fast-acting antidepressants rapidly stimulate ERK signaling and BDNF release in primary neuronal cultures. *Neuropharmacology* **2016**, *111*, 242-252.
- (173) Koike&Chaki H. S. C. Requirement of AMPA receptor stimulation for the sustained antidepressant activity of ketamine and LY341495 during the forced swim test in rats. *Behavioural brain research* **2014**, *271*, 111-115.
- (174) Evans, J. E. H. T. S. R. M. J. D. Y. J. L. J. L. Synaptic vesicle exocytosis captured by quick freezing and correlated with quantal transmitter release. *The Journal of cell biology* **1979**, *81*, 275-300.
- (175) Michael, A. S. A. M. T. H. T. I. A. P. E. M. S. Postsynaptic decoding of neural activity: eEF2 as a biochemical sensor coupling miniature synaptic transmission to local protein synthesis. *Neuron* **2007**, *55*, 648-661.
- (176) Nosyreva E, K. S. E. A. A. G. R. L. M. M. E. T. K. Acute suppression of spontaneous neurotransmission drives synaptic potentiation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **2013**, *33*, 6990-7002.
- (177) Erinn, S. G E. T. K. L. M. M. Mechanisms underlying differential effectiveness of memantine and ketamine in rapid antidepressant responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2014**, *111*, 8649-8654.
- (178) Kavali&Monteggia, T. K. L. M. M. Targeting Homeostatic Synaptic Plasticity for Treatment of Mood Disorders. *Neuron* **2020**, *106*, 715-726.
- (179) Giles, E. H. H. B. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nature reviews. Neuroscience* **2010**, *11*, 682-696.
- (180) Wang Y, J. S. D. W. J. D. R. M. D. H. et al. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron* **1996**, *16*, 675-686.
- (181) Oliver, H. M. L. Y. C. C. W. E. A. H. Y. Z. E. D. B. J. H. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. *eLife* **2014**, *3*, e03581.
- (182) Moran Jt, H. B. J. M. O. H. Two cellular hypotheses explaining the initiation of ketamine's antidepressant actions: direct inhibition and disinhibition. *Neuropharmacology* **2016**, *100*, 17-26.
- (183) Shawn, E. K. J. W. J. Mg²⁺ imparts NMDA receptor subtype selectivity to the Alzheimer's drug memantine. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **2009**, *29*, 2774-2779. Shashank, M. D. K. E. H. Y. K. N. P. L. P. L. A. A. E. M. C. M. J. B. Subunit-specific mechanisms and proton sensitivity of NMDA receptor channel block. *The Journal of physiology* **2007**, *581*, 107-128.
- (184) Yang Y, Y. Y. K. S. Y. D. Z. N. S. M. H. H. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature* **2018**, *554*, 317-322.

- (185) Sutherland, R. J. The dorsal diencephalic conduction system: a review of the anatomy and functions of the habenular complex. *Neuroscience and biobehavioral reviews* **1982**, *6*, 1-13.
- (186) Okihide, H. The habenula: from stress evasion to value-based decision-making. *Nature reviews. Neuroscience* **2010**, *11*, 503-513.
- (187) Roiser, R. P. L. C. L. N. B. S. D. L. T. P. D. S. P. J. P. Disrupted habenula function in major depression. *Molecular psychiatry* **2017**, *22*, 202-208.
- (188) Heresco-Levy U, G. G. B. B. R. L. S. E. C. J. I. K. A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. *The international journal of neuropsychopharmacology* **2013**, *16*, 501-506. Joseph, R. M. J. S. B. P. K. S. R. A. K. J. F. D. R. M. B. M. A. K. The Development of Rapastinel (Formerly GLYX-13); A Rapid Acting and Long Lasting Antidepressant. *Current neuropharmacology* **2017**, *15*, 47-56
- (189) Burgdorf J, X. Z. L. N. R. L. B. J. D. L. GLYX-13, a NMDA receptor glycine-site functional partial agonist, induces antidepressant-like effects without ketamine-like side effects. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **2013**, *38*, 729-742.
- (190) Jaclyn, N. H. P. Z. L. M. R. P. G. S. M. C. P. J. M. R. M. C. J. T. Hydroxynorketamines: Pharmacology and Potential Therapeutic Applications. *Pharmacological reviews* **2021**, *73*, 763-791.
- (191) Zanos P, R. M. H. J. K. K. S. D. I. W. W. J. F. C. D. O. F. X. P. H. T. D. Effects of Ketamine and Ketamine Metabolites on Evoked Striatal Dopamine Release, Dopamine Receptors, and Monoamine Transporters. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2016**, *359*, 159-170.
- (192) Eric, W. L. T. A. T. S. J. M. P. Z. et al. Antidepressant-relevant concentrations of the ketamine metabolite (2R,6R)-hydroxynorketamine do not block NMDA receptor function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2019**, *116*, 5160-5169.
- (193) Lace, M. R. Y. A. P. Z. J. F. et al. (2R,6R)-hydroxynorketamine rapidly potentiates hippocampal glutamatergic transmission through a synapse-specific presynaptic mechanism. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **2020**, *45*, 426-436.
- (194) Fukumoto K, V. F. R. J. L. C. D. T. K. X.-Y. L. R. S. D. Activity-dependent brain-derived neurotrophic factor signaling is required for the antidepressant actions of (2R,6R)-hydroxynorketamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2019**, *116*, 297-302.
- (195) Khalili-Mahani N, C. M. L. A. J. G. M. A. B. A. D. S. R. N. Effect of subanesthetic ketamine on intrinsic functional brain connectivity: a placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study in healthy male volunteers. *Anesthesiology* **2012**, *117*, 868-877.
- (196) Brantl V, A. H. H. M. E. P. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. *Science* **1986**, *233*, 774-776.
- (197) Heifets B. D, C. B. K. S. J. P. H. P. J. H. et al. Attenuation of Antidepressant Effects of Ketamine by Opioid Receptor Antagonism. *Am. J. Psychiatry* **2018**, *175*, 1205-1215.
- (198) Chandra J, S. S. R. M. K. Opioid system is necessary but not sufficient for antidepressive actions of ketamine in rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2020**, *117*, 2656-2662.
- (199) Hashimoto K, Z. Lack of Opioid System in the Antidepressant Actions of Ketamine. *Biol. Psychiatry* **2019**, *85*, 25-27.
- (200) Trivedi M. H, S. R. W. A. A. N. J. W. S. D. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* **2006**, *163*, 1905-1917.

- (201) Ago W, M. H. S. T. T. T. Y. H. I. R. Y. et al. (R)-Ketamine Induces a Greater Increase in Prefrontal 5-HT Release Than (S)-Ketamine and Ketamine Metabolites via an AMPA Receptor-Independent Mechanism. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2019**, *22*, 665-674.
- (202) Jimenez-Sanchez, L. C. E. C. C. F. A. A. L. G. Role of Serotonin and Noradrenaline in the Rapid Antidepressant Action of Ketamine. *ACS Chem. Neurosci.* **2019**, *10*, 3318-3326. Mendez-David I, C. D. B. P. G. L. T. D. J. D. A. M. G. P. Ketamine treatment involves medial prefrontal cortex serotonin to induce a rapid antidepressant-like activity in BALB/cJ mice. *Neuropharmacology* **2017**, *112*, 198-209.
- (203) Diering, R. L. H. The AMPA Receptor Code of Synaptic Plasticity. *Neuron* **2018**, *100*, 314-329.
- (204) Geyer, F. X. V. Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol. Sci.* **2008**, *29*, 445-453. Ashok A. H, O. D. H. K. The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. *Mol. Psychiatry* **2018**, *23*, 59-69.
- (205) Victor, A. D. M. C. O. E. S. G. T. R. S. Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nature reviews. Neuroscience* **2007**, *8*, 101-113.
- (206) Yang, W. Z. N. W. C. Y. X.-M. L. Z. Q. Z. J. J. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* **2014**, *29*, 419-423.
- (207) Shimazaki T, K. N. C. S. K. J. AMPA receptor stimulation mediates the antidepressant-like effect of a group II metabotropic glutamate receptor antagonist. *Brain Res.* **2005**, *1042*, 92-98.
- (208) Nisenbaum E, B. D. W. J. M. A. A. A role for AMPA receptors in mood disorders. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 1273-1288.
- (209) Witkin, J. M. O. N. M. J. AMPA receptor potentiators: application for depression and Parkinson's disease. *Curr. Drug Targets* **2007**, *8*, 603-620. Tizzano Jp, G. K. C. M. L. T. S. P. L. X. Antidepressant-like actions of an AMPA receptor potentiator (LY392098). *Neuropharmacology* **2001**, *40*, 1028-1033.
- (210) Bleakman D, Z. D. M. N. E. S. O. N. M. J. AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* **2004**, *3*, 181-194.
- (211) Anita, E. A. L. M. M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological reviews* **2012**, *64*, 238-258.
- (212) Heath, D. S. R. S. D. Peripheral BDNF produces antidepressant-like effects in cellular and behavioral models. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **2010**, *35*, 2378-2391.
- (213) Duman, S. D. G. K. A. G. S. J. H. K. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature Medicine* **2016**, *22*, 238-249. Ronald, S. D. L. M. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry* **2006**, *59*, 1116-1127.
- (214) Ernfors C, T. S. P. H. G. L. E. K. et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **2003**, *23*, 349-357.
- (215) Deyama S, D. Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **2020**, *188*.
- (216) Fuchikami M, D. J. M. B. M. D. R. S. L. A. E. BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine. *Int. J. Neuropsychopharmacol* **2014**, *18*.

- (217) Björkholm C, M. M. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology* **2016**, *102*, 72-79.
- (218) Lêda, S. B. G. C. M. C. S. S. V. G. Z. R. L. M. B. A. C. A. L. S. Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* **2008**, *32*, 140-144.
- (219) Plinio, C. C. M. G. S. M. F. V. K. et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell* **2021**, *184*, 1299-1313.
- (220) Karege F, G. V. M. S. N. P. R. L. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain research. Molecular brain research* **2005**, *136*, 29-37.
- (221) Liu R, S. L. X. Y. L. F. B. R. S. D. G. K. A. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biological psychiatry* **2012**, *71*, 996-1005.
- (222) Laje G, N. L. D. M. N. B. A. C et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and antidepressant efficacy of ketamine in depressed patients. *Biological psychiatry* **2012**, *72*, e27-28.
- (223) Taha E, I. G. S. G. B. K. R. The role of eEF2 pathway in learning and synaptic plasticity. *Neurobiology of learning and memory* **2013**, *105*, 100-106.
- (224) Watson, J. K. C. H. K. A. C. N. T. J. O. D. J. B. Adenylyl cyclase-dependent form of chemical long-term potentiation triggers translational regulation at the elongation step. *Neuroscience* **2003**, *116*, 743-752.
- (225) Suzuki K, E. N. W. H. E. T. K. L. M. M. Effects of a ketamine metabolite on synaptic NMDAR function. *Nature* **2017**, *546*, E1-E3.
- (226) Louis, F. R. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* **2006**, *361*, 1545-1564.
- (227) Yoshii A, C. P. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Developmental Neurobiology* **2010**, *70*.
- (228) Wang C, X. H. O. A. M. M. B. et al. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. *Cell* **2006**, *126*, 955-968.
- (229) Duman, S. D. N. L. R. J. L. V. D. G. A. Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology* **2012**, *62*, 35-41.
- (230) Park S, J. G. L. M. S. C. L. H. et al. Differential effects of antidepressant drugs on mTOR signalling in rat hippocampal neurons. *The international journal of neuropsychopharmacology* **2014**, *17*, 1831-1846.
- (231) Rajib, K. P. N. S. S. M. K. R. M. M. S. et al. (R,S)-Ketamine metabolites (R,S)-norketamine and (2S,6S)-hydroxynorketamine increase the mammalian target of rapamycin function. *Anesthesiology* **2014**, *121*, 149-159.
- (232) Liu R, M. F. M. D. A. E. L. R. S. D. G. K. A. GSK-3 inhibition potentiates the synaptogenic and antidepressant-like effects of subthreshold doses of ketamine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* **2013**, *38*, 2268-2277.
- (233) Hashimoto K. PCN FRONTIER REVIEW PCN Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. **2019**.
- (234) Zhang J, S. L. K. H. R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* **2014**, *116*, 137-141.

- (235) Ella, J. D. J. B. S. M. F. K. C. P. L. et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry* **2017**, *75*, 139.
- (236) Lopez A, R. J. A. B. R. Esketamina intranasale (Spravato™) per l'uso nella depressione resistente al trattamento in combinazione con un antidepressivo orale. *Pharm Ther* **2019**, *44*, 340-375.
- (237) Singh Jb, F. M. C. C. M. et al. Efficacy and safety of intra-nasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* **2018**, *175*, 620-630.
- (238) Fedgchin M, M. T. J. D. R. M. R. L. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *International Journal of Neuropsychopharmacology* **2019**, *22*, 616.
- (239) Hough D, M. E. T. J. Z. A. W. I. D. et al. Esketamine nasal spray combined with an oral antidepressant for relapse prevention in treatment-resistant depression: results of a double-blind, randomized withdrawal, multicenter study (sustain-1). *European Neuropsychopharmacology* **2019**, *29*, S92.
- (240) Ochs-Ross R, J. D. Y. Z. R. L. P. L. K. F. D. H. H. M. W. C. D. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients with Treatment-Resistant Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* **2019**, *27*, S180-S181.
- (241) Popova V, J. D. M. T. K. C. R. L. P. L. C. M. D. H. M. E. T. R. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *American Journal of Psychiatry* **2019**, *176*, 428-438.
- (242) Aluisio L, M. R. W. E. et al. Long-term safety of esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: phase 3, open-label, safety and efficacy study (SUSTAIN-2). **2018**.
- (243) Sara, R. Antidepressant based on party drug gets backing from FDA advisory group. *Nature* **2019**.
- (244) Ioana, A. C. F. N. US Food and Drug Administration approval of esketamine and brexanolone. *The Lancet Psychiatry* **2019**, *6*, 975-977.
- (245) Bozyski F, O. T. Intranasal esketamine: A novel drug for treatment-resistant depression. *American Journal of Health-System Pharmacy* **2020**, *77*, 1382-1388.
- (246) Barbui, C. G. D. P. G. O. C. Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke and mirrors? *Epidemiology and Psychiatric Sciences* **2020**, *29*, e79. Liu Y, D. L. B. W. W. Z. Ketamine abuse potential and use disorder. *Brain Research Bulletin* **2016**, *126*, 68-73.
- (247) Shirayama Y, Z. J. C. Y. C. et al. R-ketamine: A rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Transl. Psychiatry* **2015**, *5*.
- (248) Toki H, I. M. F. K. et al. Antidepressant potential of (R)- ketamine in rodent models: Comparison with (S)-ketamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2017**, *361*, 9-16.
- (249) Leenders Kl, O. I. H. D. A. J. V. F. X. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur. Neuropsychopharmacol.* **1997**, *7*, 25-38.
- (250) Zhang K, P. Y. C. L. et al. Comparison of antidepressant and side effects in mice after intranasal administration of (R,S)-ketamine, (R)- ketamine, and (S)-ketamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2019**, *181*, 53-59.

- (251) Hashimoto, K. Rapid antidepressant activity of ketamine beyond NMDA receptor. In: Hashimoto K (ed.). *The NMDA Receptors*. Humana Press **2017**, 69-81.
- (252) Zanos P, T. D. G. Intracellular Signaling Pathways Involved in (S)- and (R)-Ketamine Antidepressant Actions. *Biological psychiatry* **2018**, *83*, 2-4.
- (253) Baillie, L. Y. L. T. A. Comparative pharmacology in the rat of ketamine and its two principal metabolites, norketamine and (Z)-6-hydroxynorketamine. *Journal of medicinal chemistry* **1986**, *29*, 2396-2399.
- (254) Hashimoto K, C. Y. Is (S)-norketamine an alternative antidepressant for esketamine? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **2019**, *269*, 867-868.
- (255) Carlos, A. Z. N. B. G. L. D. A. L. S. L. V. V. A. R. R. M. I. W. W. Relationship of ketamine's plasma metabolites with response, diagnosis, and side effects in major depression. *Biological psychiatry* **2012**, *72*, 331-338.
- (256) Hy P, L. T. B. C. D. et al. (2R,6R)-hydroxynorketamine rescues chronic stress-induced depression-like behavior through its actions in the midbrain periaqueductal gray. *Neuropharmacology* **2018**, *139*, 1-12.
- (257) Fogaca Mv, D. S. L. X. Y. F. K. D. R. S. K. T. BDNF release and signaling are required for the antidepressant actions of GLYX-13. *Mol. Psychiatry*. **2018**.
- (258) Toki H, Q. Y. Y. J. I. et al. (2R,6R)-Hydroxynorketamine is not essential for the antidepressant actions of (R)-ketamine in mice. *Neuropsychopharmacology* **2018**, *43*, 1900-1907.
- (259) Yang C, Y. Q. M. A. D. N. S. C. K. H. (R)-Ketamine Shows Greater Potency and Longer Lasting Antidepressant Effects Than Its Metabolite (2R,6R)-Hydroxynorketamine. *Biological psychiatry* **2017**, *82*, e43-e44.
- (260) Cavalleri L, C. C. M. P. E. C. G. (2R,6R)- Hydroxynorketamine promotes dendrite outgrowth in human inducible pluripotent stem cell-derived neurons through AMPA receptor with timing and exposure compatible with ketamine infusion pharmacokinetics in humans. *Neuroreport* **2018**, *29*, 1425-1430.
- (261) Chaki S, J. Y. Is the History Repeated? Can (2*R* ,6*R*)-Hydroxynorketamine be Another Antidepressant? *Journal of Experimental Neuroscience* **2018**, *12*, 117906951881544.
- (262) Danysz W, Q. G. P. C. G. Memantine is a clinical well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—A review of preclinical data. *Neuropharmacology* **1999**, *38*, 735-767.
- (263) Johnson Mr, K. A. S. G. et al. Adjunctive lanicemine (AZD6765) in patients with major depressive disorder and history of inadequate response to antidepressants: A randomized, placebo controlled study. *Neuropsychopharmacology* **2017**, *42*, 844-853.
- (264) Chadi, G. A. A. D. C. L. A. S. M. T. J. A. L. A. A. J. F. W. D. Ketamine, but Not the NMDAR Antagonist Lanicemine, Increases Prefrontal Global Connectivity in Depressed Patients. *Chronic Stress* **2018**, *2*, 247054701879610.
- (265) Burch R, B. J. S. K. R. A. S. P. K. M. J. R. et al. GLYX-13, an NMDA receptor glycine site functional partial agonist enhances cognition and produces antidepressant effects without the psychotomimetic side effects of NMDA receptor antagonists. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2014**, *23*, 243-254.
- (266) Zhang Xl, W. C. G. A. B. S. R. B. J. et al. The long-lasting antidepressant effects of rapastinel (GLYX-13) are associated with a metaplasticity process in the medial prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience* **2015**, *308*, 202-211.
- (267) Macaluso M, M. D. O. P. S. et al. Randomized proof of concept trial of GLYX-13, an N-methyl-D-aspartate receptor glycine site partial agonist, in major depressive

- disorder nonresponsive to a previous antidepressant agent. *J. Psychiatr. Pract.* **2015**, *21*, 140-149.
- (268) Burgdorf Js, M. J. R. M. H. Y. R. L. GLYX-13 (rapastinel) ameliorates subchronic phencyclidine- and ketamine-induced declarative memory deficits in mice. *Behav. Brain Res.* **2016**, *299*, 105-110.
- (269) Allergan. Allergan announces phase 3 results for rapastinel as an adjunctive treatment of major depressive disorder (MDD). **2019**.
- (270) Li Yx, B. P. D. J. et al. AGN-241751, an orally bioavailable positive NMDA receptor modulator, exhibits rapid and sustained antidepressant-like effects in rodents. In Poster M124 presented at the 57th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), **2018**.
- (271) Sanacora, G. W. S. T. A new generation of antidepressants: An update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov. Today* **2018**, *24*, 606-615.
- (272) Fagni, P. C. H. S. J. B. L. The metabotropic glutamate receptor types 2/3 inhibit L-type calcium channels via a pertussis toxin-sensitive G-protein in cultured cerebellar granule cells. *The Journal of Neuroscience* **1994**, *14*, 7067-7076.
- (273) Shigeyuki, C. mGlu2/3 Receptor Antagonists as Novel Antidepressants. *Trends in Pharmacological Sciences* **2017**, *38*, 569-580.
- (274) Nakanishi A, N. S. C. R. Y. S. H. T. S. et al. MGS0039: a potent and selective group II metabotropic glutamate receptor antagonist with antidepressant-like activity. *Neuropharmacology* **2004**, *46*, 457-467.
- (275) Jason, M. D. A. E. L. R. S. D. mGluR2/3 blockade produces rapid and long-lasting reversal of anhedonia caused by chronic stress exposure. *Journal of Molecular Psychiatry* **2013**, *1*, 15.
- (276) Witkin Jm, O. P. L. C. M. et al. Discovery of LY3020371, a potent and selective orthosteric antagonist of mGlu2/3 receptors. *J Med Chem* **2016**, *59*, 10974-10993.
- (277) Monn Ja, L. J. W. J. M. et al. Preclinical predictors that the orthosteric mGlu2/3 receptor antagonist LY3020371 will not engender ketamine-associated neurotoxic, motor, cognitive, subjective, or abuse-liability-related effects. *Pharmacol Biochem Behav* **2017**, *155*, 43-55.
- (278) Lepack Ae, D. R. S. D. J. M. mTOR activation is required for the antidepressant effects of mGluR2/3 blockade. *Int J Neuropsychopharmacol* **2012**, *15*, 429-434.
- (279) Shen Q, S. N. L. B. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* **2011**; *16*: 383-406. **2011**, *16*, 383-406.
- (280) Fresu L, H. O. M. R. M. A. J. R. S. C. Autoradiographic localization of alpha5 subunit-containing GABAA receptors in rat brain. *Brain Res* **1999**, *822*, 265-270.
- (281) Zanos P, M. E. N. J. N. H. S. R. K. P. G. T. D. G. S. M. T. A negative allosteric modulator for $\alpha 5$ subunit-containing GABA receptors exerts a rapid and persistent antidepressant-like action without the side effects of the NMDA receptor antagonist ketamine in mice. *eNeuro* **2017**, *4*.
- (282) Ernst M, T. M. X. N. Z. et al. Negative allosteric modulation of alpha 5-containing GABAA receptors engenders antidepressant-like effects and selectively prevents age-associated hyperactivity in tau depositing mice. *Psychopharmacology* **2018**, *235*, 1151-1116.
- (283) Poe Mm, R. S. C. T. et al. A review of the updated pharmacophore for the Alpha 5 GABA (A) benzodiazepine receptor model. *Int J Med Chem* **2015**.
- (284) Zhang K, I. T. X. Z. et al. Comparison of rapid and long-lasting antidepressant effects of negative modulators of $\alpha 5$ -containing GABAA receptors and (R)-ketamine in a chronic social defeat stress model. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2018**, *175*, 139-145.

- (285) Richards, E. P. P. M. J. G. Comparative molecular neuroanatomy of cloned GABAA receptor subunits in the rat CNS. *The Journal of Comparative Neurology* **1992**, *326*, 193-216.
- (286) Maubach Ka, W. K. A. A. J. R. et al. In vitro and in vivo properties of 3-tert-butyl-7-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-(1-methyl 1H-1,2,4-triazol-5-ylmethoxy)-pyrazolo 1,5-d -1,2,4 triazine (MRK-016), a GABAA receptor alpha5 subtype-selective inverse agonist. *J Pharmacol Exp Ther* **2009**, *331*, 470-484.
- (287) Drevets, W. C. F. M. L. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* **2006**, *63*, 1121.
- (288) Novakovic V, P. E. D. J. R. J. Scopolamine as an antidepressant: A systematic review. *Clin Neuropharmacol* **2013**, *36*, 24-26.
- (289) Overshiner C, L. X. C. J. T. W. G. N. W. J. M. et al. M1 and M2 muscarinic receptor subtypes regulate antidepressant-like effects of the rapidly acting antidepressant scopolamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2014**, *351*, 448-456.
- (290) Blank B, G. H. J. M. G. E. The distribution and compartmental organization of the cholinergic neurons in nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience* **1989**, *31*, 327-345.
- (291) Scarr E, M. C. S. S. D. B. G. A. S. Decreased muscarinic receptor binding in the frontal cortex of bipolar disorder and major depressive disorder subjects. *J Affect Disord* **2009**; *116(3)*: 184-91. **2009**, *116*, 184-191.
- (292) Navarria A, L. R. J. B. M. L. N. V. B. et al. Scopolamine rapidly increases mammalian target of rapamycin complex 1 signaling, synaptogenesis, and antidepressant behavioral responses. *Biol. Psychiatry* **2013**, *74*, 742-749.
- (293) Wu M, G. D. M. T. S. R. P. M. R. W. E. S. et al. GABA interneurons mediate the rapid antidepressant-like effects of scopolamine. *J. Clin. Investig.* **2016**, *126*, 2482-2494.
- (294) Charles, N. S. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* **2014**, *510*, 92-101.
- (295) Wolters M, A. H. A. B. M. W. T. L. L. S. R. Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation in the Prevention and Treatment of Depressive Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* **2021**, *13*, 1070.
- (296) Guu T, D. M. J. S. J. H. R. K. M. K. H. et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics* **2019**, *88*, 263-273.
- (297) William, A. C. S. D. M. A. M. P. A. L. S. B. M. C. P. F. R. Antidepressant-like effects of uridine and omega-3 fatty acids are potentiated by combined treatment in rats. *Biological Psychiatry* **2005**, *57*, 343-350.
- (298) Dang R, X. Z. M. T. P. X. et al. Fish oil supplementation attenuates neuroinflammation and alleviates depressive-like behavior in rats submitted to repeated lipopolysaccharide. *European Journal of Nutrition* **2018**, *57*, 893-906.
- (299) Skulas-Ray Ac, R. I. N. P. C. et al. Identification of specialized proresolving mediator clusters from healthy adults after intravenous low-dose endotoxin and omega-3 supplementation: a methodological validation. *Sci Rep.* **2018**, *18*, 18050.
- (300) Lamon-Fava S, J. S. D. M. T. R. Z. B. W. D. et al. Dose- and time-dependent increase in circulating anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators following eicosapentaenoic acid supplementation in patients with major depressive disorder and chronic inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* **2021**, *164*, 102219.
- (301) Ishikawa Y, D. S. S. K. Y. K. I. S. et al. Rapid and sustained antidepressant effects of resolvin D1 and D2 in a chronic unpredictable stress model. *Behav Brain Res* **2017**, *332*, 233-236.

- (302) Clària J, D. J. Y. S. G. F. S. C. N. Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *J Immunol* **2012**, *189* (5), 2597-2605.
- (303) Deyama S, I. Y. Y. K. S. K. I. S. S. M. M. M. Resolvin D1 and D2 Reverse Lipopolysaccharide-Induced Depression-Like Behaviors Through the mTORC1 Signaling Pathway. *Int J Neuropsychopharmacol* **2017**, *20* (7), 575-584.
- (304) Duman R, D. S. F. M. V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *Eur J Neurosci* **2021**, *53* (1), 126-139.
- (305) Deyama S, S. K. I. H. F. H. S. S. M. M. S. Resolvin E3 attenuates lipopolysaccharide-induced depression-like behavior in mice. *J Pharmacol Sci* **2018**, *138* (1), 86-88.
- (306) Gonda X, P. D. J. N. F. T. Novel antidepressant drugs: Beyond monoamine targets. *CNS Spectrum* **2021**.
- (307) Iosifescu D, A. J. C. O. C. S. et al. Efficacy and Safety of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in patients with major depressive disorder: a phase 3 randomized clinical trial (GEMINI). *J Clin Psychiatry* **2022**, *83* (9), 21.
- (308) De Martin S, G. D. F. F. B. F. et al. REL-1070 (Esmethadone) increase circulating BDNF levels in healthy subjects of a phase I clinical study. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12* (63) 1859.
- (309) Bettini E, S. S. DM. S. M. A. et al. Pharmacological comparative characterization of REL-1017 (Esmethadone-HCl) and other NMDAR channel blockers in human heterodimeric NMDAR. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*:997.
- (310) Fava M, S. S. P. L. DM. S. et al. REL-1017 (Esmethadone) as Adjunctive Treatment in Patients With Major Depressive Disorder: A Phase 2a Randomized Double-Blind Trial. *Am. J. Psychiatry* **2022**, *179*, 122–131.

6 SITOGRAFIA

www.wikipedia.org

www.pharmamedix.com

www.clinicaltrials.gov

www.istat.it

www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

www.sciencedirect.com

www.auvelity.com