

DEPRESSIONE: CONTINUUM NELLO SVILUPPO DI FARMACI ANTIDEPRESSIVI PER DIVERSE FASCE D'ETA' E CONDIZIONI PATOLOGICHE

Cristina Lanni, Serena Stanga, Adele Lucchelli e Stefano Govoni
Dipartimento di Farmacologia Sperimentale ed Applicata
Università di Pavia

Considerazioni Generali

1.a Basi biologiche della depressione

1.a.1 Aspetti genetici

1.a.2 Ipotesi monoaminergica

1.a.2.1 Il ruolo della noradrenalina

1.a.2.2 Il ruolo della serotonina

1.a.2.3 Il ruolo della dopamina

1.b Farmaci Antidepressivi

1.b.1.1 Classificazione

1.b.1.2 Meccanismo d'azione

1.b.1.3 Metabolismo

1.c Alterazioni neuroendocrine e ruolo dei neuropeptidi

1.d Fattori di crescita

1.e Depressione nell'invecchiamento

1.f Depressione nella donna

1.f.1.1 Rapporto tra ormoni sessuali, menopausa e depressione

1.g Depressione nel paziente oncologico

Considerazioni generali

La depressione è una sindrome caratterizzata da un insieme di sintomi psichici e fisici persistenti nel tempo, consistente principalmente in una diminuzione da lieve a grave del tono dell'umore, talvolta associata ad ideazioni di tipo suicida od autolesionista. A questa sintomatologia principale possono accompagnarsi deficit dell'attenzione e della concentrazione, insonnia, disturbi alimentari, estrema ed immotivata prostrazione fisica.

I criteri per la diagnosi di depressione, in generale, sono costituiti dalla presenza di umore depresso, anedonia (mancanza di piacere per le attività che comunemente davano piacere al paziente), perdita dell'energia vitale, della motivazione e apatia, irrequietezza o al contrario inibizione, alterazioni sessuali, alterazioni dell'appetito e del sonno (insonnia o al contrario eccesso di sonno), idee di morte, disturbi cognitivi (difficoltà nella concentrazione, perdita delle capacità attentive, disturbi della memoria), chiusura in se stesso, irritabilità, pessimismo, sensi di colpa e perdita della stima in se stessi. Ovviamente i quadri clinici hanno una variabilità fenomenologia individuale, una espressività sintomatica di intensità diversa e una percezione soggettiva della sofferenza che fanno sì che ogni paziente depresso sia diverso dagli altri. In ogni caso però la depressione sottrae al paziente la capacità di lottare e di sperare, deteriora i rapporti interpersonali e peggiora in modo significativo la capacità di reagire alle avversità.

1.a Basi biologiche della depressione

Come anche nel caso di altre psicopatologie, la ricerca sulle basi biologiche della depressione ha il duplice obiettivo di capire le cause della malattia per poterne definire il processo patogenetico e di

identificare marcatori biologici predittivi od almeno capaci di permettere una diagnosi certa o di seguire l'evoluzione clinica. In questo ambito sono stati esplorati numerosi parametri bioumorali e la possibile componente genetica della malattia. Osservazioni sui fluidi biologici di pazienti affetti da depressione, su tessuto cerebrale di pazienti morti suicidi e il riscontro dell'attività clinica dei farmaci hanno suggerito che la depressione sia associata a una ridotta funzionalità dei sistemi di neurotrasmissione monoaminergica. Tre sono le amine biogene a lungo studiate: noradrenalina, serotonina e dopamina. Per ognuna delle tre esistono osservazioni indirette basate sul ruolo dei rispettivi circuiti cerebrali in funzioni come attenzione, vigilanza, alterate nei disturbi di tipo depressivo e sugli effetti comportamentali di farmaci che interferiscono con la trasmissione aminergica. Inoltre vi sono studi, non sempre concordanti, sui livelli di tali amine o dei loro metaboliti nei liquidi biologici (urine, plasma, liquor) o nei tessuti di questi pazienti (Govoni e Lanni, 2005).

Negli ultimi anni sono stati identificati alcuni marcatori biologici per la depressione maggiore: il test di soppressione al desametasone, il TRH test per l'ormone rilasciante trofina e la valutazione della latenza Rem sono fra i più usati; a questi si sono aggiunti recentemente i livelli di GH, ormone della crescita, successivi ad induzione di ipoglicemia o assunzione di clonidina, i livelli urinari di MHPG (metossi-idrossi-fenilglicole, metabolita della noradrenalina), l'attività eritrocitaria della COMT (catecol-ossimetiltransferasi, uno degli enzimi che catabolizzano le catecolamine) il dosaggio di melatonina, il legame dell'imipramina alle piastrine. Tuttavia ad oggi sono ancora molte le informazioni mancanti per una piena comprensione dei meccanismi biologici della depressione; questo è dovuto in parte al fatto che i modelli animali non possono fornire notizie utili per la comprensione delle variazioni di umore che sono alla base della condizione umana di depressione.

1.a.1 Aspetti genetici

La ricerca di fattori genetici di rischio o causali delle malattie e delle variabilità genetiche nel metabolismo e nella risposta ai farmaci costituisce uno dei settori in grande espansione della ricerca biomedica. L'avvento dell'era del genoma ha permesso l'espansione rapida delle conoscenze in questo campo ed è plausibile che in un prossimo futuro l'applicazione dei principi della farmacogenetica permetterà di predire su base genetica la risposta (terapeutica o tossica) di ciascun individuo ad un particolare farmaco, con ripercussioni mediche ed economiche importanti fino ad un cambiamento radicale della pratica della medicina.

La farmacogenetica si prefigge di identificare da un lato specifici geni e prodotti genici associati a diverse malattie che possono diventare bersaglio per nuovi farmaci e dall'altro di identificare geni e varianti alleliche degli stessi che influenzano la risposta ai farmaci attualmente in uso. Il primo aspetto si configura in un contesto focalizzato alla diagnosi di malattie su base genetica e alla possibilità di sviluppo di nuovi farmaci sulla base di nuovi bersagli. Il secondo aspetto è centrato sullo studio dell'influenza di varianti genetiche sul metabolismo e sulla risposta ai farmaci, che a sua volta spiega la variabilità individuale nello sviluppo delle reazioni avverse ai farmaci. Numerose sono le prove che la depressione maggiore possa essere ereditaria. Dati su gemelli monozigoti dimostrano una concordanza del 65% per la malattia rispetto al 14% degli eterozigoti. Studi in pazienti con malattia bipolare mostrano che l'incidenza della stessa (7-10%) e della malattia unipolare (8-10%) è molto più elevata nei parenti di primo grado che nella popolazione generale. D'altro canto i parenti di primo grado di pazienti con depressione unipolare presentano un aumento della incidenza della stessa (14-18%).

Studi di analisi del polimorfismo dei frammenti di restrizione nella popolazione Amish hanno suggerito l'esistenza di una possibile base genetica comune per depressione bipolare, unipolare e per malattie schizoaffettive. Vari studi indicano che l'ereditarietà per la depressione maggiore è regolata a livello dei cromosomi 11 e 18. In particolare su quest'ultimo due sono i possibili geni candidati: quello del recettore per la corticotrofina e quello per la subunità alfa di una G-proteina

(un elemento importante nella medicazione della risposta cellulare a stimoli di varia natura). Al di là di questa osservazione, va sottolineato che ad oggi non sono stati ancora individuati geni causali. C'è interesse ovviamente su possibili alterazioni o polimorfismi genetici di rischio a carico di potenziali geni candidati quali quelli dei recettori o dei trasportatori per serotonina e dopamina. È importante ricordare che in assenza di geni causali identificati e di chiare storie di familiarità vanno scoraggiate le richieste, che giungono a volta dal pubblico di informazione, sull'accesso ai centri che conducono tali ricerche genetiche, che al momento attuale sono utili solo a fini di ricerca e non ancora per la diagnosi né di supporto né routinaria della malattia.

1.a.2 Ipotesi monoaminergica

La principale teoria biochimica della depressione è rappresentata dall'ipotesi monoaminergica proposta da Schildkraut nel 1965, in base alla quale la depressione sarebbe determinata da un deficit funzionale dei trasmettitori monoaminergici in alcune aree cerebrali. L'ipotesi fu basata sulla capacità dei farmaci antidepressivi triciclici e inibitori delle monoamminossidasi di facilitare acutamente la trasmissione monoaminergica, e di farmaci come la reserpina di causare depressione. Si affermò pertanto l'idea che l'esposizione ad esperienze negative, a stress, o l'azione di fattori farmacologici e di patologie del sistema nervoso potessero ridurre le normali quantità e funzionalità delle monoamine cerebrali, determinando così la depressione. Su questa base concettuale sono stati sviluppati tutti gli antidepressivi in commercio sino ad oggi, farmaci antidepressivi che hanno dimostrato una efficienza rimarchevole in un largo numero di pazienti.

Tuttavia l'ipotesi monoaminergica della depressione non permette di comprendere o di spiegare un certo numero di elementi, come ad esempio, il fatto che siano necessarie 2-3 settimane per la comparsa dell'effetto terapeutico o che in un soggetto normale una deplezione delle catecolamine non comporti necessariamente uno stato depressivo. Tutti gli antidepressivi producono, se somministrati cronicamente, diminuzione del numero dei recettori beta adrenergici e serotoninergici. L'andamento temporale della risposta recettoriale sembra essere lo stesso di quella terapeutica, che insorge solo dopo trattamento prolungato.

Lo sviluppo delle neuroscienze in questi ultimi 10-15 anni ha permesso di migliorare ed aumentare la comprensione del funzionamento dei sistemi cerebrali, soprattutto per quanto concerne i meccanismi intercellulari. Si è compreso che l'interazione monoamina-recettore provoca una modificazione di un certo numero di trasduttori quali le proteine G che modulano la concentrazione dei secondi messaggeri (quali il cAMP e gli inositol-fosfati) che all'interno della cellula attivano le protein-kinasi, responsabili della fosforilazione di un gran numero di substrati rappresentanti l'effettore immediato della risposta biologica. Tra queste proteine intracellulari ve ne sono alcune CREB (cAMP response element binding protein) e il BDNF (brain derived neurotrophic factor) appartenente alla famiglia delle neurotrofine, che sembrano esser più specificamente implicate nei disturbi dell'umore. Questi sviluppi nella comprensione di meccanismi alla base di psicopatologie concordano nel suggerire che, al di là del recettore, molto probabilmente lo stato depressivo è anche accompagnato da modificazioni o alterazioni funzionali di CREB e del BDNF, alterazioni che dipenderebbero in parte dalla maggiore o minore attivazione dei geni responsabili della loro formazione.

1.a.2.1 Il ruolo della noradrenalina

La conoscenza del ruolo della trasmissione noradrenergica suggerisce che il deficit noradrenergico contribuisca ai deficit della capacità di attenzione, alla perdita di interesse, iniziativa e capacità psicomotorie osservati nel paziente depresso.

Il locus coeruleus è il sito cerebrale dal quale si dipartono numerose fibre noradrenergiche che si portano alle diverse aree cerebrali tra cui ipotalamo, ippocampo e corteccia cerebrale. In studi funzionali su primati l'elettrostimolazione del locus coeruleus determina l'insorgenza di uno strato

di ansia, di ipervigilanza e di inibizione dei comportamenti esplorativi. Le prime analisi condotte su liquor, plasma ed urina di pazienti affetti da depressione maggiore rivelano una diminuzione dei livelli di 3-metossi-4-idrossifenilglicole (MHPG), il principale metabolita della noradrenalina a livello del Sistema Nervoso Centrale, a suggerire un'inibizione del locus coeruleus in tale sistema. Studi degli anni '80 arrivarono a suggerire che nella depressione maggiore il sistema noradrenergico del locus coeruleus era attivato, in accordo con l'osservazione che il trattamento antidepressivo è associato con una diminuzione dei livelli liquorali e plasmatici di MHPG e con dati preclinici, secondo i quali il trattamento con MAO inibitori o antidepressivi triciclici riduce la frequenza di scarica dei neuroni noradrenergici del locus coeruleus. L'ipotesi noradrenergica della depressione ha alcune conferme in altre sperimentazioni cliniche nel corso delle quali pazienti depressi in remissione sono stati trattati con alfa-metil-para-tirosina (AMPT), un inibitore della sintesi della noradrenalina. Nei pazienti così trattati vi è una ricaduta dei sintomi depressivi. Tali dati, ottenuti ovviamente in condizioni cliniche strettamente controllate, sottolineano l'importanza della corretta funzionalità del sistema noradrenergico nel paziente depresso nel sostenere il tono dell'umore (Berman et al., 1999; Csernansky and Posener, 1999).

Modelli animali suggeriscono che in situazioni di particolare stress vi sia un'attivazione del sistema noradrenergico; in quest'ottica il contributo di tale sistema trasmettitoriale nella depressione sarebbe quello di rendere l'individuo ipersensibile a stress ambientali, ma comunque incapace di produrre una risposta comportamentale adeguata. Il fallimento di quest'ultima sarebbe da attribuire al difetto di altri sistemi, ad esempio quello serotonergico, ma anche dopaminergico, colinergico e gabaergico, per i quali vi è una qualche indicazione del coinvolgimento. Si verrebbe così a creare un quadro composito nel quale la depressione sarebbe dovuta ad uno sbilanciamento tra i diversi sistemi.

1.a.2.2 Il ruolo della serotonina

Come per noradrenalina, anche nel caso di serotonina esistono numerose prove che indicano come una compromissione della trasmissione serotonergica potrebbe essere sottesa alla malattia. Le ipotesi sul coinvolgimento della serotonina sono state più volte riformulate; secondo la visione corrente una deficienza della trasmissione serotonergica determinerebbe una maggiore vulnerabilità alla depressione maggiore. Questa contribuirebbe alla genesi di parte dei sintomi della depressione, tra cui le alterazioni dell'umore, dell'appetito, del sonno, sessuali, le alterazioni cognitive ed infine l'ideazione suicida. Le prove forse più convincenti del coinvolgimento di alterazioni serotonergiche nella depressione vengono dall'osservazione del beneficio clinico di una classe di antidepressivi, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Le alterazioni serotonergiche comprendono variazioni della quantità di l-triptofano disponibile come precursore della sintesi di serotonina e alterazioni dei meccanismi di ricaptazione e dei recettori. I livelli plasmatici di l-triptofano sono più bassi nel depresso a causa del maggiore metabolismo epatico attraverso la via della kinurenina-nicotinamide; d'altra parte è stato osservato che la riduzione dell'apporto dietetico di l-TRP può indurre sintomi depressivi. I valori liquorali di acido 5-indrossiindolacetico (5-HIAA) sono stati studiati da diversi gruppi con risultati inconclusivi; i bassi livelli sembrerebbero essere correlati più alla violenza-impulsività legata al suicidio che non all'umore depresso. Per quanto riguarda i recettori serotonergici sia 5-HT_{1A} che 5-HT₂ sarebbero aumentati nella corteccia dei suicidi, mentre i primi sarebbero diminuiti nell'ippocampo e nell'amigdala.

1.a.2.3 Il ruolo della dopamina

La dopamina, nota per il suo ruolo a livello extrapiramidale, è presente ed ha funzioni chiave anche in aree che controllano l'emotività e nei circuiti cerebrali di ricompensa (rewarding), quelli che permettono di provare piacere. I dati biologici nei pazienti sono tuttavia frammentari. I dati di farmacologia clinica, soprattutto l'analisi dell'effetto della L-Dopa, fanno pensare più ad un

coinvolgimento della dopamina nella mania che non della depressione. Il ruolo della dopamina sembrerebbe comunque distinguibile da quella di noradrenalina e serotonina e legato a certi tipi di sintomi, come diminuita motivazione ed iniziativa e rallentamento psicomotorio, che non ad altri, come sentimenti di colpa, di inutilità ed autodisistima. Per quanto riguarda i dati neurochimici diretti, quelli più consistenti sono relativi alla riduzione del contenuto liquorale di acido omovanillico (HVA), metabolita della dopamina, soprattutto in pazienti trattati con probenecid, che blocca la rimozione di questo metabolita dal liquor, determinandone un accumulo che permette una stima del turnover del trasmettitore (Reddy, 1992). Non è chiaro se le concentrazioni liquorali di HVA riflettano la componente motoria o quella psichica sottesa; il grande contributo al pool liquorale dato dallo striato fa però propendere per la prima interpretazione. Analogo problema interpretativo pongono i dati pubblicati su un aumento dei recettori dopaminergici D2 in depressi non trattati, consistenti con il ridotto turnover del trasmettitore (D'Haenen, 1994). La diminuzione dell'attività sia pre- che post-sinaptica del sistema dopaminergico nell'anziano, dimostrata da molti autori, potrebbe rendere più importanti le alterazioni di questo trasmettitore nella depressione dell'età avanzata di quanto non accada nel giovane (Brown et Gershon, 1993). È possibile che sintomi di rallentamento psicomotorio siano più pronunciati nel depresso anziano, proprio in conseguenza delle alterazioni dopaminergiche.

1.b Farmaci antidepressivi

I farmaci antidepressivi agiscono sul sistema nervoso centrale per il trattamento della depressione maggiore di grado moderato o grave, inclusa quella associata a malattie fisiche e anche sulla distimia (depressione cronica di minore gravità). La scelta del farmaco deve basarsi sulle necessità individuali del paziente, tenendo conto delle malattie concomitanti, delle terapie già in atto, del rischio di suicidio e della risposta a trattamenti antidepressivi precedenti. Il loro effetto è di attenuare almeno i sintomi del disturbo mentale e permettere una convivenza con la malattia mentale, nei casi in cui questa renda impossibile al paziente mantenere un lavoro e una vita normali. Per valutare l'efficacia, il trattamento deve durare almeno due settimane e in caso di risposta parziale, deve essere prolungato per altre due settimane. Dopo una remissione il trattamento antidepressivo dovrebbe essere mantenuto per almeno 4-6 mesi. I pazienti con storia di depressione ricorrente dovrebbero continuare una terapia di mantenimento per almeno cinque anni o a tempo indefinito. La combinazione di due antidepressivi può essere pericolosa e trova di rado giustificazione. La mancanza di risposta a un primo ciclo di trattamento con antidepressivi può richiedere un aumento del dosaggio o il passaggio a un'altra classe di molecole. Se anche il secondo tipo di antidepressivo risulta inefficace, è necessario l'impiego di un farmaco aggiuntivo come litio o liotironina, di psicoterapia o di terapia elettroconvulsiva. Per evitare la comparsa di sintomi gastrointestinali come nausea, vomito e anoressia, accompagnati da cefalea, stordimento, brividi, insonnia e talvolta ipomania, ansia/panico e irrequietezza motoria estrema, la dose del farmaco antidepressivo dovrebbe essere ridotta in modo graduale in un arco di tempo di quattro settimane, o in periodi più lunghi se emergono sintomi da sospensione.

1.b.1.1 Classificazione dei farmaci antidepressivi

Gli antidepressivi presenti sul mercato appartengono a molte classi e sono piuttosto numerosi, tanto che talora è difficile orientarsi tra le diverse sigle, (Tabella 1) (Covoni, 2002).

I primi antidepressivi utilizzati all'inizio degli anni cinquanta sono stati gli inibitori della monoaminossidasi (MAO), attualmente in disuso sia per la loro elevata tossicità, soprattutto epatica, sia per l'incompatibilità con altri farmaci e con alcuni alimenti. Intorno alla fine degli anni cinquanta sono entrati in commercio i triciclici (TCA), così chiamati per la loro struttura chimica. La loro azione antidepressiva è dovuta all'aumento della concentrazione dei neurotrasmettitori cerebrali a livello della fessura intersinaptica e a ciò corrisponde un miglioramento della

sintomatologia depressiva. Attualmente sono ancora usati anche se presentano svariati fenomeni collaterali e sono controindicati nei casi di glaucoma, ipertrofioprostatica e nelle gravi cardiopatie. A partire dagli anni ottanta sono entrati nell'uso clinico gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), che hanno una migliore risposta terapeutica ed una maggiore tollerabilità. Hanno una spiccata selettività d'azione sulla serotonina e sono efficaci nei disturbi depressivi, nella distimia, nei disturbi ossessivo-compulsivi e anche nei disturbi del comportamento alimentare. Sviluppati più di recente sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NARI), ad azione speculare rispetto agli SSRI e gli inibitori selettivi della ricaptazione sia della serotonina sia della noradrenalina (NSRI), ad azione simile ai triciclici, ma più efficaci e molto meglio tollerati grazie alla loro azione mirata sulle cellule nervose.

Questa terapia classica per la depressione, in uso da più di quattro decenni, risulta efficace ma possiede molti effetti collaterali che limitano l'utilizzo di tali farmaci. La ricerca è attualmente impegnata nello studio di una classe emergente di farmaci in grado di inibire la ricaptazione di tutti e tre i neurotrasmettitori maggiormente legati alla depressione: serotonina, noradrenalina e dopamina.

DOV 216,303 [(+/-)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane hydrochloride] è il prototipo di questa classe di farmaci. Il composto è risultato attivo in test predittivi dell'attività antidepressiva e il suo profilo farmacodinamico, farmacocinetico e tossicologico ha permesso il suo utilizzo negli studi clinici. Sia in studi a dose singola che multipla su volontari, DOV 216,303 è risultato sicuro e ben tollerato; sia i valori di C(max) che di AUC sono dose-proporzionali e compresi tra 5-150 mg. In uno studio di fase II, con lo scopo di esplorare il profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco, individui depressi hanno ricevuto 100 mg di DOV 216,303 o 40 mg di citalopram per due settimane. I risultati in termini di efficacia ed effetti collaterali non hanno rivelato differenze significative tra i due trattamenti, fornendo la prova di un'azione antidepressiva significativa con una molecola in grado di inibire i tre trasmettitori (Skolnick P., 2006).

Studi preclinici e clinici sempre più recenti indicano che i tripli inibitori possono determinare un'insorgenza d'azione più rapida e possiedono un'efficacia maggiore rispetto agli antidepressivi tradizionali. In questo contesto stanno emergendo strategie innovative per ideare e sintetizzare nuove molecole che possano agire da inibitori tripli per la terapia antidepressiva (Chen Z., 2007). Due composti analoghi alle venlafaxina, il racemo PRC025 ((2SR, 3RS)-N,N-dimethyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-2-(2'-naphthyl)propylamine) e PRC050 ((2RS,3RS)-N-methyl-3-hydroxy-2-(2'-naphthyl)-3-phenylpropylamine), testati in modelli animali per valutare il loro potenziale antidepressivo, hanno aumentato l'attività locomotoria in topi e in ratti durante test di sospensione per la coda e di nuoto forzato. Sulla base di tali risultati sono già in corso studi su altri modelli animali e sugli enantiomeri puri di PRC025 e PRC050 (Shaw AM., 2007).

1.b.1.2 Meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi

Il meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi costituisce uno dei puzzle biologici non completamente risolti, soprattutto nella sua componente a lungo termine. Esiste una serie di dati sull'azione in acuto degli antidepressivi ben definita e riproducibile, ma va ricordato che l'attività terapeutica si manifesta solo dopo un periodo di trattamento di alcune settimane. In acuto si possono distinguere almeno tre meccanismi generali: inibizione dei meccanismi di ricaptazione, inibizione del metabolismo delle monoamine, attività sui meccanismi presinaptici di controllo della secrezione di catecolamine e serotonina (vedi Tabella 1). Alcuni composti hanno attività mista, ad esempio antidepressivi triciclici, come l'imipramina o l'amitriptilina, sono attivi sulla ricaptazione di noradrenalina e serotonina. Altri, ad esempio la fluoxetina, sono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Alcuni composti, come la reboxetina, sono invece inibitori selettivi della ricaptazione di noradrenalina. Gli inibitori delle monoaminossidasi agiscono sulle MAO-A prevalentemente attive sulla serotonina. Altri farmaci, ad esempio la mirtazapina, agiscono su recettori alfa2 adrenergici presinaptici inibendoli e così facilitando il rilascio del trasmettitore.

Gli studi più recenti sui meccanismi d'azione degli antidepressivi hanno fatto un salto di qualità grazie anche alle nuove tecniche di biologia molecolare. In particolare è stato scoperto che il trattamento cronico con antidepressivi modifica l'attività di enzimi e proteine coinvolti nella trasmissione sinaptica e produce modificazioni dell'espressione di alcuni geni che codificano, ad esempio, fattori di crescita del sistema nervoso (Young LT., 2002). L'azione delle molecole più recenti, i tripli inibitori, rientra nei meccanismi di inibizione della ricaptazione dei neurotrasmettitori monoaminergici. A differenza degli inibitori classici, queste nuove molecole sono in grado di inibire la ricaptazione di tutti e tre i neurotrasmettitori coinvolti nella depressione: noradrenalina, serotonina e dopamina in modo concentrazione-dipendente. Per la loro triplice attività inibitoria possono determinare un'insorgenza d'azione più rapida e possiedono un'efficacia maggiore rispetto agli antidepressivi tradizionali (Skolnick P., 2006).

Tabella 1. Classificazione dei principali farmaci antidepressivi e loro meccanismo d'azione

CLASSE	MECCANISMO D'AZIONE	EFFETTI COLLATERALI
I-MAO: iproniazide, isocarbossazide, fenelzina	Inibizione irreversibile delle monoaminossidasi	Epatotossicità, ipertensione, interazioni alimentari
R.I.M.A: moclobemide, toloxatone	Inibizione irreversibile delle monoaminossidasi A	Nausea, cefalea, insonnia
T.C.A. antidepressivi triciclici: imipramina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, nortriptilina	Inibizione del reuptake della serotonina e della noradrenalina. Blocco dei recettori muscarinici, istaminergici e α -adrenergici	Simpatomimetici: tachicardia, tremore. Antimuscarinici: xerostomia, visione offuscata, costipazione, difficoltà nella minzione, confusione. Cardiovascolari: ipotensione, alterazioni elettrocardiografiche
S.S.R.I.: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina	Inibizione selettiva del reuptake della serotonina	Disturbi gastrointestinali: nausea, perdita di appetito, diarrea. Disturbi sessuali, ansia, tremore, insonnia.
S.N.R.I.: venlafaxina, milnacipran	Inibizione selettiva del reuptake della serotonina e della noradrenalina	Disturbi gastrointestinali, disturbi sessuali. Ipertensione (alte dosi).
N.R.I.: reboxetina	Inibizione selettiva del reuptake della noradrenalina	Xerostomia, costipazione, sudorazione, insonnia, ipertensione (alte dosi).
N.A.S.S.A.: mianserina, mirtazapina	Blocco dei recettori α 2-adrenergici e dei recettori 5HT-2 e 5HT-3	Sedazione, sonnolenza, aumento di peso.

1.b.1.3 Metabolismo dei farmaci antidepressivi

L'aspetto del metabolismo dei farmaci è stato a lungo sottovalutato, mentre costituisce un elemento di grande importanza nel determinare il successo di una terapia. Un aspetto di grande importanza nella definizione di una farmacoterapia è costituito dalle caratteristiche farmacocinetiche e farmacometaboliche della molecola utilizzata. La farmacocinetica determina il ritmo di somministrazione e le terapie che richiedono un'assunzione ripetuta due o più volte nel corso della giornata presentano, in genere, una scarsa compliance soprattutto nel caso di trattamenti molto prolungati nel tempo, come nella depressione. Il tipo di metabolismo e di eliminazione influenza la risposta in presenza di alterata funzionalità di rene o fegato e determina la possibilità di interazioni con altre molecole contemporaneamente assunte. È importante sottolineare alcuni aspetti di farmacocinetica degli antidepressivi. Da un punto di vista generale oggi si attribuisce molta più rilevanza che non nel passato alle caratteristiche farmacocinetiche e al metabolismo dei farmaci appartenenti ad una data classe. Anzitutto vi è un maggior apprezzamento del fatto che le caratteristiche farmacocinetiche, così come la formulazione, possono modificare la biodisponibilità, e quindi l'attività, di una molecola. Inoltre vi è una maggiore consapevolezza che stati patologici, che comportano alterazioni della funzionalità renale ed epatica, differenze su base genetica degli enzimi farmacometabolizzanti, interazioni tra diverse molecole nella sempre più diffusa polifarmacoterapia, problemi di compliance quando il farmaco debba essere somministrato più volte al giorno, ed età giocano un ruolo importante nel successo di una terapia. La diversa composizione corporea di massa magra e massa grassa tendono a variare il volume di distribuzione, alterazioni modeste, ma che si possono cumulare, di assorbimento, funzionalità renale ed epatica tendono ad influire sulla farmacocinetica dei farmaci somministrati. Per questi motivi si pone una certa attenzione al tipo di metabolismo e di eliminazione del farmaco somministrato. Nel caso degli SSRI e dei nuovi antidepressivi si conosce in dettaglio il profilo metabolico e quali sono i citocromi P450 coinvolti, una nozione che permette di scegliere, quando questo aspetto sia particolarmente importante per il paziente, la molecola che pone meno "carico metabolico" o con meno possibili interazioni. Le emivite dei diversi SSRI e dei loro metaboliti attivi variano da una dozzina di ore ad una settimana, fatto del quale si deve tener conto per evitare possibili fenomeni di accumulo nei soggetti nei quali il metabolismo è meno efficiente. La maggior parte degli SSRI interagisce con il sistema del citocromo P 450 e il profilo di inibizione dei diversi isoenzimi è differente da molecola a molecola. La conoscenza dei comuni substrati per tali isoenzimi permette di prevedere, dal punto di vista teorico, possibili interazioni a seconda dell'attività di ogni SSRI sullo specifico citocromo (Hemeryck A., 2002).

Recentemente è stato sviluppato un nuovo test, AmpliChip CYP450, basato sulla tecnologia microarray, che analizza i genotipi dei pazienti per i geni CYP2D6 e CYP2C19 del citocromo CYP450, maggiormente coinvolti nel metabolismo dei farmaci antidepressivi. Combinando l'ibridazione in precise posizioni sul microarray di vetro e un sistema di marcatura a fluorescenza si possono testare diversi alleli per i geni d'interesse e così classificare i pazienti in base alle caratteristiche metaboliche. Nello studio condotto da De Leon e collaboratori sono stati analizzati tre alleli per il gene CYP2C19 e i pazienti sono stati classificati fenotipicamente in due gruppi, metabolizzatori rapidi e metabolizzatori lenti per i farmaci diazepam e omeprazolo. Testando 27 alleli per il gene CYP2D6 sono stati classificati come metabolizzatori ultrarapidi, rapidi, intermedi e metabolizzatori lenti per il metabolismo di venlafaxina, aripiprazolo, duloxetina e atomoxetina. Tuttavia sono necessari studi più approfonditi sulla rilevanza clinica dei genotipi soprattutto di CYP2D6, candidato come biomarker valido per analisi farmacogenetiche in ambito clinico (De Leon J., 2007).

1.c.3 Alterazioni neuroendocrine e ruolo dei neuropeptidi

Uno dei più importanti bersagli molecolari dell'azione dei farmaci antidepressivi è rappresentato dalle disfunzioni a carico dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Un'alterata regolazione di questo sistema neuroendocrino è stato l'oggetto di svariati studi da quando è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di cortisolo, in risposta ad un maggior rilascio di ormone adrenocorticotropo (ACTH), sono elevate nella depressione e risultano poi normalizzate dopo la remissione clinica dell'episodio depressivo (Holsboer e Barden, 1996). Circa il 50% dei pazienti depressi mostra questo aumento, caratterizzato da uno stravolgimento dei ritmi circadiani; infatti i livelli di cortisolo rimangono molto elevati durante il pomeriggio e la sera nei soggetti depressi, mentre negli individui normali i picchi delle concentrazioni plasmatiche di cortisolo vengono raggiunti durante la mattina. Il rilascio di cortisolo dal surrene indotto da ACTH è normalmente regolato dalla secrezione a livello ipotalamico del fattore di rilascio della corticotropina (CRF). È stato dimostrato che i livelli abnormi di cortisolo sono dovuti ad un difetto nella regolazione neurotrasmettitoriale della secrezione di CRF. Tuttavia i dati liquorali sull'aumentare concentrazioni di CRF non sono stati ripetuti da tutti i gruppi (Leake e Ferrier, 1993). Al contrario di quanto osservato nel liquor non sembrano essere alterati i livelli cerebrali dell'ormone. Un recente lavoro ha esaminato gli effetti della sovrapproduzione di CRF neurale in topi transgenici, rispetto i topi wild-type, sull'adattamento ad ambienti non famigliari per osservare le differenze nella risposta allo stress e per comprendere il ruolo giocato della sovrapproduzione di CRF. È stato osservato che i topi transgenici mostrano un'attività locomotoria maggiore rispetto ai topi wild-type; questa maggiore abilità nell'adattamento può essere correlata a un disordine psichiatrico legato allo stress (Kasahara M., 2007). Tra i neuropeptidi studiati nel depresso i principali sono: la corticotrofina, la beta endorfina, l'arginina vasopressina, la colecistochinina, la sostanza P, il VIP, il TRH, test per l'ormone rilasciante trofina e la somatostatina. Ad eccezione di quest'ultima, nessuno degli altri presenta variazioni consistenti. Numerosi autori hanno documentato una riduzione del contenuto liquorale di somatostatina, a fronte di livelli inalterati del peptide e del suo recettore nel cervello. La relazione fra variazione della somatostatina e depressione è complessa, i livelli del peptide ritornerebbero alla norma della fase di recupero dell'episodio depressivo (Agren e al. 1985) e non sarebbero correlati alla gravità della malattia. La somatostatina costituirebbe quindi un marker della fase acuta della malattia. Infine recentemente è stato osservato che i livelli del neuropeptide Y (NPY) e del suo mRNA risultano diminuiti in modo significativo nel sistema nervoso centrale di ratti modello per la depressione e nel fluido cerebrospinale di pazienti depressi, e che trattamenti antidepressivi aumentano l'espressione di tale peptide (Mathé AA., 2007).

1.d.2 Fattori di crescita

Gli studi di neurobiologia delle malattie neuropsichiatriche, pur non rinnegando gli aspetti neurotrasmettitoriali e neuroendocrini, sopra ricordati, hanno preso nuove direzioni e da oltre un decennio sono indirizzati a studiare la possibilità che le malattie neuropsichiatriche siano secondarie al malfunzionamento di fattori neurotrofici. Nel cervello dell'adulto il malfunzionamento dei fattori neurotrofici potrebbe essere responsabile, invece, di una minore capacità dello stesso di produrre risposte adattative adeguate a stress ambientali o di diminuirne la capacità di resistenza a rischi neurotossici. Il BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) è il mediatore coinvolto nella sopravvivenza e plasticità dei neuroni dopaminergici colinergici e serotoninergici ed è quindi un candidato ideale allo studio riguardo alla malattia depressiva. Il gene che lo codifica è sito sul cromosoma 11, e sono stati pubblicati diversi articoli che pongono in relazione sue varianti o modificazioni in prossimità del locus per lo stesso con i disturbi bipolari. Altri studi hanno messo in relazione polimorfismi genetici relativi al gene del BDNF e tratti della personalità che costituiscono rischio per la malattia depressiva (Hashimoto et al. 2004). Non è facile distinguere e mettere in ordine tutte le osservazioni che hanno fatto convergere l'attenzione dei ricercatori sul ruolo del

BDNF nella fisiopatologia dei disturbi del tono dell'umore e hanno spinto ad indagare gli effetti dei farmaci che interferiscono con le monoamine su tale fattore di crescita. Si tratta di studi che hanno proceduto su un doppio binario: da una parte la valutazione del BDNF nei pazienti depressi e nei modelli animali di depressione, dall'altra l'indagine mirata a dimostrare che le vie di trasduzione del segnale a valle del recettore per noradrenalina e serotonina fossero in grado di modulare l'espressione del BDNF. In quest'ultimo ambito è poi stato studiato l'effetto del trattamento farmacologico con antidepressivi sulle concentrazioni del BDNF e sugli eventi da esso dipendenti. I risultati sono stati tali che oggi si ritiene che le molecole che modulano la cascata BDNF/TrkB/CREB potrebbero essere utili per sviluppare nuovi farmaci attivi sulla trasmissione monoaminergica.

Le ipotesi sopra delineate sono state esplorate in diversi modelli sperimentali seguendo due direttrici principali: lo studio dei livelli di BDNF e del suo RNA messaggero in modelli animali di depressione o dopo trattamento con farmaci attivi sulla trasmissione monoaminergica e la valutazione degli effetti della somministrazione di BDNF. Per questi ultimi esperimenti il BDNF è stato somministrato direttamente intracerebro, dal momento che presenta, come altri fattori di crescita, una struttura proteica ed ha difficoltà ad attraversare la barriera ematoencefalica. La somministrazione cronica, ma non acuta, di due antidepressivi desimipramina e paroxetina produce un aumento delle concentrazioni dell'RNA messaggero di BDNF in tre zone dell'ippocampo di ratto. Sulla base dei risultati di questi lavori si è osservato che la somministrazione di BDNF a livello mesencefalico o a livello del nucleo dentato dell'ippocampo produce un effetto antidepressivo in modelli animali di depressione. Questi ultimi si ottengono sottoponendo l'animale a situazioni sgradevoli, alle quali non può sottrarsi: in queste condizioni i roditori dopo una fase iniziale nella quale cercano di reagire cessano di farlo e subiscono passivamente. Uno dei test più noti è il "swimming test", in questi modelli animali gli antidepressivi prolungano il tempo di natazione. Nello stesso paradigma sperimentale l'infusione di BDNF per tre giorni aumenta, come farebbe un antidepressivo, il tempo di natazione (Shirayama et al. 2002; Siuciak et al 1997), effetto che perdura per 10 giorni. A conferma di quanto detto, il trattamento antidepressivo e l'esercizio fisico aumentano il tempo di natazione e i livelli cerebrali di BDNF (Russo-Neustadt et al 2001). Uno studio recente ha mostrato tutti i trattamenti antidepressivi aumentano la sintesi di BDNF e la via di segnalazione nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale. Questa segnalazione è richiesta per ottenere gli effetti antidepressivi dei farmaci nei roditori e l'aumento dei livelli del BDNF nell'ippocampo mimano gli effetti comportamentali degli antidepressivi (Castrén E., 2007). Indagini post-mortem nell'uomo indicano che le concentrazioni di BDNF nell'ippocampo di pazienti depressi non trattati sono più basse di quelle osservate nella stessa area cerebrale in pazienti trattati con farmaci antidepressivi. Il BDNF è misurabile anche nel sangue dove i suoi livelli sembrano rifletterne le alterazioni encefaliche. Karege et al. in una indagine del 2002 ha trovato che le quantità circolanti di BDNF erano significativamente ridotte in pazienti affetti da depressione maggiore rispetto ai pazienti trattati e ai controlli sani. Shimizu et al (2003) hanno dimostrato che i livelli sierici di BDNF sono inversamente correlati con la gravità della depressione valutata tramite il punteggio alla Scala di Hamilton (HRSD). La visione di un legame tra BDNF e tono dell'umore è ulteriormente supportato dall'osservazione (Lang et al., 2004) che i livelli sierici di BDNF sono inversamente correlati con la vulnerabilità dell'individuo ai disturbi del tono dell'umore. I dati (tabella 2) nel loro complesso suggeriscono che il BDNF sia allo stesso tempo coinvolto nella fisiopatologia dei disturbi della sfera affettiva e nel meccanismo d'azione dei farmaci attivi sulla neurotrasmissione monoaminergica (Govoni e Lanni, 2005).

Tabella 2. Dati a favore del coinvolgimento di BDNF nei disturbi della sfera affettiva

Uomo	Diminuiti livelli plasmatici di BDNF nei depressi Aumento di BDNF nell'ippocampo di pazienti depressi trattati con antidepressivi (valutazione post-mortem)
Modelli animali	Aumentati livelli di BDNF nell'ippocampo dopo somministrazione cronica di antidepressivi Effetti antidepressivi di BDNF Diminuzione di BDNF in animali sottoposti a stress Diminuzione dei livelli di BDNF in modelli di depressione indotta da stress Aumento dei livelli di BDNF dopo trattamento con litio

1.e Depressione nell'invecchiamento

La popolazione geriatrica è drammaticamente aumentata dal 1950 fino ad oggi e le statistiche stabiliscono che intorno all'anno 2010 circa il 7.5% della popolazione sarà oltre i 65 anni d'età. La depressione è la malattia psichiatrica persistente o ricorrente più comune nella vecchiaia, dovuta a stress psicologico o fisiologico e si può manifestare sia con i sintomi tipici dei disturbi depressivi (tristezza, riduzione degli interessi, perdita di piacere per le attività abituali, disturbi del sonno e appetito), sia attraverso sintomi meno usuali, quali disturbi fisici, un dolore che non trova spiegazione in nessuna malattia somatica, ansia, irritabilità, aggressività, perdita di controllo, convinzione immotivata di essere danneggiato o ingiustamente osteggiato da altri (anche dai familiari). Nell' invecchiamento cerebrale precoce (demenza) vi è un' alterazione più o meno grave di ricordi recenti che risultano perduti senza possibilità di rievocarli in alcun modo; ad esempio il paziente non ricorda le persone con cui ha parlato il giorno prima o addirittura poche ore prima, dimentica dove ha messo i propri oggetti personali, ripete azioni già effettuate senza ricordare di averle già fatte. Nella depressione invece non vi è una vera perdita dei ricordi, né antichi né recenti, ma piuttosto una difficoltà a rievocarli: ciò significa che l'amnesia è solo apparente e non legata alla presenza di lesioni cerebrali. Nella depressione, infatti, i disturbi di memoria regrediscono sempre con il miglioramento dei sintomi depressivi attraverso le terapie specifiche. Le conseguenze della depressione nell'invecchiamento richiedono attenzione perché solitamente gli anziani presentano un alto rischio di suicidio, tre volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Nei pazienti anziani depressi la farmacoterapia è fondamentale anche se i cambiamenti nella farmacocinetica e nella farmacodinamica dovuti all'età possono causare un aumento delle reazioni avverse e degli effetti collaterali; inoltre la frequente presenza di patologie e trattamenti concomitanti può determinare un alterato profilo metabolico degli antidepressivi. Gli antidepressivi di seconda generazione sono una buona scelta per il trattamento della depressione nell'invecchiamento, in particolare per i pazienti affetti da malattie organiche, spesso difficili da trattare e più sensibili ad effetti collaterali (Berra C., 2007).

1.f Depressione nella donna

Le origini e i sintomi della depressione femminile sono diverse e complesse, risultando da un' ampia gamma di cause fisiche e psichiche. Il numero di donne colpite da depressione è doppio rispetto agli uomini. I ricercatori hanno trovato l' evidenza che la depressione dipende da disequilibri chimici nel cervello. Queste alterazioni potrebbero essere provocate da alterazioni ormonali, reazioni agli eventi della vita o una combinazione di entrambi i fattori. Molti esperti ritengono che le donne tendano, di solito, a vivere una maggior risonanza emotiva nelle relazioni sociali ed interpersonali. Questa può essere una caratteristica positiva ed importante, ma potrebbe rendere alcune donne più vulnerabili alla depressione. Uno studio recente ha esaminato anche

l'associazione del ruolo sociale con la prevalenza di depressione e ansia, e come i ruoli sociali contribuiscono a spiegare la preponderanza femminile verso la malattia (Plaisier I., 2007).

1.f.1.1 Rapporto tra ormoni sessuali, menopausa e depressione

Gli steroidi sessuali, oltre alle azioni conosciute sugli organi bersaglio classici, esercitano importanti azioni sul sistema nervoso, che comprendono effetti mediati attraverso il controllo dell'espressione genica, riguardanti la struttura del neurone e la connettività sinaptica, ed effetti non-genomici sulla neurotrasmissione. A livello molecolare gli steroidi alterano sintesi e rilascio di numerosi trasmettitori e l'espressione di fattori di crescita neuronale e dei loro recettori. A livello cellulare numerosi studi in vitro su colture cellulari di derivazione neuronale suggeriscono importanti effetti degli estrogeni sui processi di crescita e differenziamento neuronale. A livello integrato gli steroidi sessuali modificano il tono dell'umore e le funzioni senso-motorie e cognitive. E' nozione comune che le alterazioni ormonali che caratterizzano il ciclo si accompagnano a modificazioni del tono dell'umore e che la depressione è rara nella seconda metà della gravidanza, caratterizzata da livelli costantemente elevati di estrogeni. All'estremo opposto esistono la depressione postpartum e la depressione climaterica, quando le concentrazioni degli steroidi sessuali sono basse. I recenti avanzamenti della biologia e dell'endocrinologia riproduttiva hanno permesso di comprendere meglio le alterazioni neurobiologiche associate al declino della funzione ovarica, di categorizzare i sintomi affettivi che ad essa si accompagnano e di stabilire l'importanza delle alterazioni endocrine osservate nel determinare l'alterato stato comportamentale. L'uso della terapia ormonale sostitutiva potrebbe contribuire a migliorare tali situazioni del comportamento e a mantenere bassa l'incidenza di depressione nel periodo peri-menopausa. Dati pubblicati relativi al verificarsi di episodi depressivi nella donna indicano l'esistenza di un chiaro picco negli anni attorno alla menopausa, che potrebbe essere in relazione alle variazioni degli ormoni circolanti (Hay 1994, Gallicchio L., 2007, Morsink LF, 2007). Inoltre Sherwin e al. (1990) in donne con menopausa chirurgica ha dimostrato una correlazione tra legame piastrinico dell'imipramina, livelli di estrogeni e tono dell'umore. Nelle donne trattate con terapia sostitutiva aumenta il legame dell'imipramina e migliora il tono dell'umore. Gli estrogeni agiscono sui neurotrasmettitori aminergici a diversi livelli: ad esempio, vi è competizione tra triptofano, il precursore della serotonina, ed estrogeni per il legame all'albumina plasmatica. In un recente studio è stato dimostrato che le donne con menopausa chirurgica presentano in modo età-dipendente un aumentato rischio di deficit cognitivi e demenza, suggerendo l'esistenza di una finestra d'età critica per la neuroprotezione (Rocca W.A., 2007). Queste osservazioni richiamano una maggiore attenzione ai rapporti tra ormoni sessuali e, forse, più in generale, ormoni a struttura steroidea, ed attività encefalica nell'invecchiamento.

1.g Depressione nel paziente oncologico

La malattia in generale e la patologia neoplastica in particolare costituiscono un evidente fattore di rischio. Infatti alla depressione sembrano particolarmente esposti i pazienti affetti da patologie oncologiche: secondo molti studi un paziente ogni 5 presenta una patologia depressiva. Ancora più strisciante, in ambito oncologico, è la cosiddetta depressione sottosoglia, cioè un quadro depressivo non pienamente espresso sul piano sintomatico, ma già in grado di interferire con la vita del paziente. Ad alcuni può sembrare scontato che una patologia di così forte impatto emotivo come quella neoplastica si associ alla depressione. Eppure questo riconoscimento non è affatto scontato. Infatti numerosi studi hanno dimostrato che la depressione è sottovalutata nel paziente affetto da patologia neoplastica. I motivi sono molteplici, ma il dato conclusivo è che la depressione è spesso non riconosciuta e quindi non trattata. In parte lo scarso riconoscimento della depressione è legato alla necessità di concentrare energie e terapie sulle problematiche neoplastiche e alla tendenza a

spiegare le sofferenze emotive come un inevitabile prezzo da pagare. Infine alcuni sintomi della depressione vengono attribuiti alla patologia neoplastica ed alle terapie mediche in atto. Nel complesso comunque, in percentuali anche pari al 50%, la depressione non viene diagnosticata correttamente. L'esame di tutte le ricerche condotte sinora sul rapporto fra depressione e cancro porta a poter affermare che trattare la depressione è doveroso e che sottovalutarla ha conseguenze dannose per il paziente. Ci sono molte risorse per la terapia della depressione, piuttosto efficaci e sicure. Gli antidepressivi oggi disponibili sono connotati da un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità, anche in condizioni di comorbidità con patologie organiche significative. In un recente studio è stata testata l'amisulpride durante la chemioterapia in 106 pazienti oncologici depressi per 4 settimane. La risposta alla terapia è stata valutata in base alla scala HADS (hospital anxiety and depression scale), alla MADRS (Montgomery Asberg depression rating scale), alla Mini-MAC (mini mental adjustment to cancer scale), alla impressione clinica globale, alla DOTES (dosage record and treatment emergent symptom scale) e alla qualità di vita. Il trattamento ha mostrato una riduzione dei sintomi depressivi, sia emozionali che fisici, con una buona tollerabilità (Torta R., 2007). Lo stesso gruppo ha recentemente studiato l'efficacia e la tollerabilità della sertralina, farmaco antidepressivo appartenente alla classe degli S.S.R.I., nel trattamento del paziente oncologico. Il trial ha incluso 35 pazienti oncologici adulti con depressione, trattati per 12 settimane con sertralina e valutati con gli stessi parametri utilizzati nel lavoro precedente. In questo studio preliminare il farmaco si è rivelato efficace e ben tollerato nel trattamento di pazienti depressi con cancro (Torti R., 2008). Questi lavori necessitano tuttavia di ulteriori approfondimenti e di studi controllati per confermare i dati preliminari.

BIBLIOGRAFIA

- 1-Disturbi della sfera affettiva e farmaci monoaminergici: un puzzle biologico, Govoni e Lanni.
- 2- Berman RM, Charney DS. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 14:16-20; discussion 31-5. Models of antidepressant action.
- 3- *Arch Gen Psychiatry*. 1999 May;56(5):405-6. Laboratory tests to aid in psychiatric diagnosis: are we making progress? Csernansky JG, Posener JA.
- 4- Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, Channabasavanna SM, Rao BS. *Biol Psychiatry*. 1992 Jan 15;31(2):112-8. CSF amine metabolites in depression.
- 5- D'haenen HA, Bossuyt A. *Biol Psychiatry*. 1994 Jan 15;35(2):128-32. Dopamine D2 receptors in depression measured with single photon emission computed tomography.
- 6- Brown AS, Gershon S. *J Neural Transm Gen Sect*. 1993;91(2-3):75-109. Dopamine and depression.
- 7-Invecchiamento e depressione, Govoni e Lucchelli 2006.
- 8-Gondo Y, Hirose N, Arai Y, Yamamura K, Shimizu K, Takayama M, Ebihara Y, Nakazawa S, Inagaki H, Masui Y, Kitagawa K. Contribution of an affect-associated gene to human longevity: prevalence of the long-allele genotype of the serotonin transporter-linked gene in Japanese centenarians. *Mech Ageing Dev*. 2005;126:1178-84.
- 9-De Benedictis G, Franceschi C. The unusual genetics of human longevity. *Sci Aging Knowledge Environ*.; 2006(10): pe20.
- 10- Govoni S., Antidepressivi e stabilizzanti dell'umore, in *La farmaco terapia* 2002, pg.608, 2002.
- 11-Skolnick P, Krieter P, Tizzano J, Basile A, Popik P, Czobor P, Lippa A. *CNS Drug Rev*. 2006 Summer, 12(2): 123-34. Preclinical and clinical pharmacology of DOV216,303, a "triple" reuptake inhibitor.
- 12-Chen Z, Skolnick P. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Sep;16(9):1365-77. Triple uptake inhibitors: therapeutic potential in depression and beyond.
- 13-Shaw AM, Boules M, Zhang Y, Williams K, Robinson J, Carlier PR, Richelson E. *Eur J Pharmacol*. 2007 Jan 19;555(1):30-6. Epub 2006 Oct 17. Antidepressant-like effects of novel triple reuptake inhibitors, PRC025 and PRC050.
- 14-Young LT, Bakish D, Beaulieu S. The neurobiology of treatment response to antidepressants and mood stabilizing medications. *J Psychiatry Neurosci*. 2002 Jul;27(4):260-5. Review.
- 15-Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab*. 2002 Feb;3(1):13-37. Review.

- 16-De Leon J, Susce MT, Murray-Carmichael E.. *Mol Diagn Ther.* 2006;10(3):135-51. LinksThe AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool.
- 17- Holsboer F, Barden N.*Endocr Rev.* 1996 Apr;17(2):187-205. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation.
- 18-Kasahara M, Groenink L, Breuer M, Olivier B, Sarnyai Z.*Genes Brain Behav.* 2007 Oct;6(7):598-607. Altered behavioural adaptation in mice with neural corticotrophin-releasing factor overexpression.
- 19-Mathé AA, Husum H, El Khoury A, Jiménez-Vasquez P, Gruber SH, Wörtwein G, Nikisch G, Baumann P, Agren H, Andersson W, Södergren A, Angelucci F.*Physiol Behav.* 2007 Sep 10;92(1-2):226-31. Epub 2007 May 21. Search for biological correlates of depression and mechanisms of action of antidepressant treatment modalities. Do neuropeptides play a role?
- 20-Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M.*Brain Res Brain Res Rev.* 2004 May;45(2):104-14. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders.
- 21-Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS.*J Neurosci.* 2002 Apr 15;22(8):3251-61. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression.
- 22-Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997 Jan;56(1):131-7. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF).
- 23-*Behav Brain Res.* 2001 Apr 8;120(1):87-95. Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, Kessler JP.
- 24- Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM.*Psychiatry Res.* 2002 Mar 15;109(2):143-8. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients.
- 25-Shimizu E, Hashimoto K, Watanabe H, Komatsu N, Okamura N, Koike K, Shinoda N, Nakazato M, Kumakiri C, Okada S, Iyo M. *Neurosci Lett.* 2003 Nov 13;351(2):111-4. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls.
- 26-Lang UE, Hellweg R, Gallinat J.*Neuropsychopharmacology.* 2004 Apr;29(4):795-8. BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated with depression-related personality traits.
- 27-Castrén E, Võikar V, Rantamäki T.*Curr Opin Pharmacol.* 2007 Feb;7(1):18-21. Epub 2006 Oct 17. Role of neurotrophic factors in depression.
- 28- Plaisier I, de Bruijn JG, Smit JH, de Graaf R, Ten Have M, Beekman AT, van Dyck R, Penninx BW.*J Affect Disord.* 2007 May 22 [Epub ahead of print] Work and family roles and the association with depressive and anxiety disorders: Differences between men and women.
- 29-Berra C, Torta R.*Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44 Suppl 1:83-90. Therapeutic rationale of antidepressant use in the elderly.

- 30- Hay AG, Bancroft J, Johnstone EC. *Br J Psychiatry*. 1994 Apr;164(4):513-6. Affective symptoms in women attending a menopause clinic.
- 31- Gallicchio L, Schilling C, Miller SR, Zacur H, Flaws JA. *J Psychosom Res*. 2007 Sep;63(3):263-8. Epub 2007 Aug 2. Correlates of depressive symptoms among women undergoing the menopausal transition.
- 32- Morsink LF, Vogelzangs N, Nicklas BJ, Beekman AT, Satterfield S, Rubin SM, Yaffe K, Simonsick E, Newman AB, Kritchevsky SB, Penninx BW; for the Health ABC study. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Sep-Nov;32(8-10):874-83. Epub 2007 Jul 24. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: Results from the Health ABC study.
- 33- Sherwin BB, Suranyi-Cadotte BE. *Biol Psychiatry*. 1990 Aug 15;28(4):339-48. Up-regulatory effect of estrogen on platelet 3H-imipramine binding sites in surgically menopausal women.
- 34- Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd. *Neurology*. 2007 Sep 11;69(11):1074-83. Epub 2007 Aug 29. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause.
- 35- Torta R, Berra C, Binaschi L, Borio R. *Support Care Cancer*. 2007 May;15(5):539-46. Epub 2007 Feb 14. Amisulpride in the short-term treatment of depressive and physical symptoms in cancer patients during chemotherapies.
- 37- Torta R, Siri I, Caldera P. *Support Care Cancer*. 2008 Jan;16(1):83-91. Epub 2007 Sep 14. Sertraline effectiveness and safety in depressed oncological patients.