

8. Giugno

Da Helsinki farmaci psicoedelici antidepressivi

*In passato ho sofferto di allucinazioni
ma il mio amico immaginario dice che adesso sono guarito.*

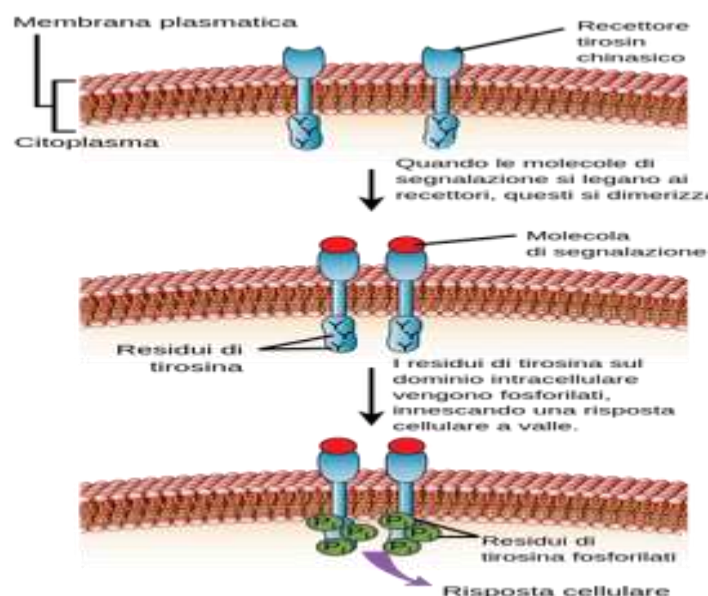
Le droghe psichedeliche, meglio conosciute per causare allucinazioni, possono anche migliorare l'umore degli utenti, suggeriscono molti risultati preliminari degli studi clinici. Ma i rischi che derivano dal *viaggio* sono un ostacolo all'uso dei farmaci come antidepressivi. Le allucinazioni possono scatenare psicosi nelle persone con determinati fattori di rischio e, a causa dei loro effetti imprevedibili, che impongono un monitoraggio attento dei pazienti i mentre assumono i farmaci. *L'allucinazione è un sogno fatto da svegli (Alain Berhoz)*



Non è chiaro come il legame dei farmaci antidepressivi ai loro bersagli molecolari dia origine all'effetto antidepressivo clinico.

Il team di ricercatori del **Neuroscience Center-HILIFE, University of Helsinki**, sta provando a eliminare dai farmaci psichedelici la componente allucinatoria e sfruttare esclusivamente l'effetto anti-depressivo .

Così hanno scoperto che il dominio transmembrana del **recettore della tirosina chinasi 2 (TRKB)**, il recettore del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) che promuove la plasticità neuronale e le risposte antidepressive, ha una funzione di rilevamento del colesterolo che a sua volta media gli effetti sinaptici del colesterolo.



Inoltre sia gli *antidepressivi tipici* che quelli ad *azione rapida* si legano direttamente a **TRKB**, facilitando così la sua localizzazione sinaptica e l'attivazione da parte di BDNF.

Attraverso approfonditi *approcci computazionali*, le simulazioni di dinamica molecolare atomistica, hanno rivelato la presenza di un sito di legame nella regione transmembrana dei dimeri **TRKB**.

La mutazione a livello del sito di legame antidepressivo **TRKB** ha alterato la funzionalità cellulare, comportamentale, e le risposte che promuovono la plasticità agli antidepressivi in vitro e in vivo. Questi dati suggeriscono che il legame con **TRKB** e la relativa *facilitazione allosterica* della segnalazione BDNF sia il **meccanismo comune** per l'azione antidepressiva.

In sintesi:

Quando il BDNF si lega a **TrkB**, avvia i processi cellulari che guidano la neuroplasticità: la crescita e la riorganizzazione delle connessioni tra le cellule cerebrali. I ricercatori hanno inoltre evidenziato come i farmaci antidepressivi si legano al **TrkB**, non assumendo il ruolo del BDNF, ma dando una mano al suo processo di segnalazione e innescando la *neuroplasticità*, ritenuta una parte importante della risposta antidepressiva.

Questo potrebbe spiegare perché i tipici antidepressivi agiscono lentamente e come gli effetti molecolari degli antidepressivi si traducono nel recupero clinico dell'umore.

Casarotto PC et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. Cell. 2021 Mar 4;184(5):1299-1313.e19.

Pochi giorni fa il *team di Helsinki* nel report

Moliner R et al .

Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB.

Nat Neurosci. 2023 Jun;26(6):1032-1041.

Ha brillantemente dimostrato che la *dietilamide dell'acido lisergico (LSD)* e la *psilocina* si legano direttamente a **TrkB** con affinità 1.000 volte superiori a quelle per altri antidepressivi e che gli psichedelici e gli antidepressivi si legano a siti distinti ma parzialmente sovrapposti all'interno del dominio transmembrana dei dimeri di **TrkB**.

Gli effetti degli psichedelici sulla segnalazione neurotrofica, sulla plasticità e sul comportamento antidepressivo (nei topi) dipendono dal legame **TrkB** e dalla promozione della segnalazione endogena del BDNF, ma sono indipendenti dal *recettore della serotonina 2A (5-HT_{2A})*, mentre le contrazioni della testa indotte dall'LSD dipendono dal 5-HT_{2A} e sono indipendenti dal legame con **TrkB**.

Questi risultati confermano che **TrkB** è un bersaglio primario comune per gli antidepressivi e suggeriscono che i modulatori allosterici positivi per **TrkB** ad alta affinità privi di *attività 5-HT_{2A}* possono mantenere il potenziale antidepressivo degli psichedelici senza effetti allucinogeni.

In sintesi: le droghe psichedeliche hanno un meccanismo simile. In primo luogo, hanno dimostrato che **LSD** e la **psilocina** si legano al **TrkB** nelle cellule di una piastra, e lo fanno 1000 volte più fortemente dei classici antidepressivi.

Hanno inoltre dimostrato che i farmaci hanno stimolato i neuroni di ratto e topo a sviluppare un numero maggiore di connessioni neurali, indicando una maggiore neuroplasticità.

Questi risultati evidenziano inoltre che i farmaci psichedelici potrebbero avere un effetto antidepressivo agendo su **TrkB**, anche [senza attivare il recettore della serotonina](#).

Quindi il team ha somministrato ai topi LSD insieme a un composto che impedisce al farmaco di legarsi al recettore della **serotonina 2A**, per vedere se questo ridurrebbe il comportamento simile alla depressione senza indurre allucinazioni.

Rafael Moliner del team di Helsinki coordinato da **Eero Castrén**



ha argutamente commentato che mentre puoi chiedere ad un umano se ha avuto allucinazioni con i topi non è così facile

Il team ha approfittato del fatto che i roditori che assumono una droga allucinogena normalmente muovono la testa come se si stessero scrollando di dosso una mosca. I topi trattati con LSD insieme al bloccante della serotonina 2A non hanno mostrato la risposta di contrazione della testa. Ma hanno mostrato un miglioramento nel comportamento di "congelamento" che i ricercatori usano come analogo della depressione umana, suggerendo che i farmaci avevano ancora un effetto antidepressivo.

Questi risultati potrebbero suscitare maggiore interesse nella ricerca di farmaci che prendono di mira esclusivamente **TrkB**; tuttavia molti ricercatori del settore ricordano come gli studi sugli animali sulla depressione spesso non si traducono in terapie efficaci per gli esseri umani e che la promessa degli psichedelici negli studi clinici non è ancora chiara.

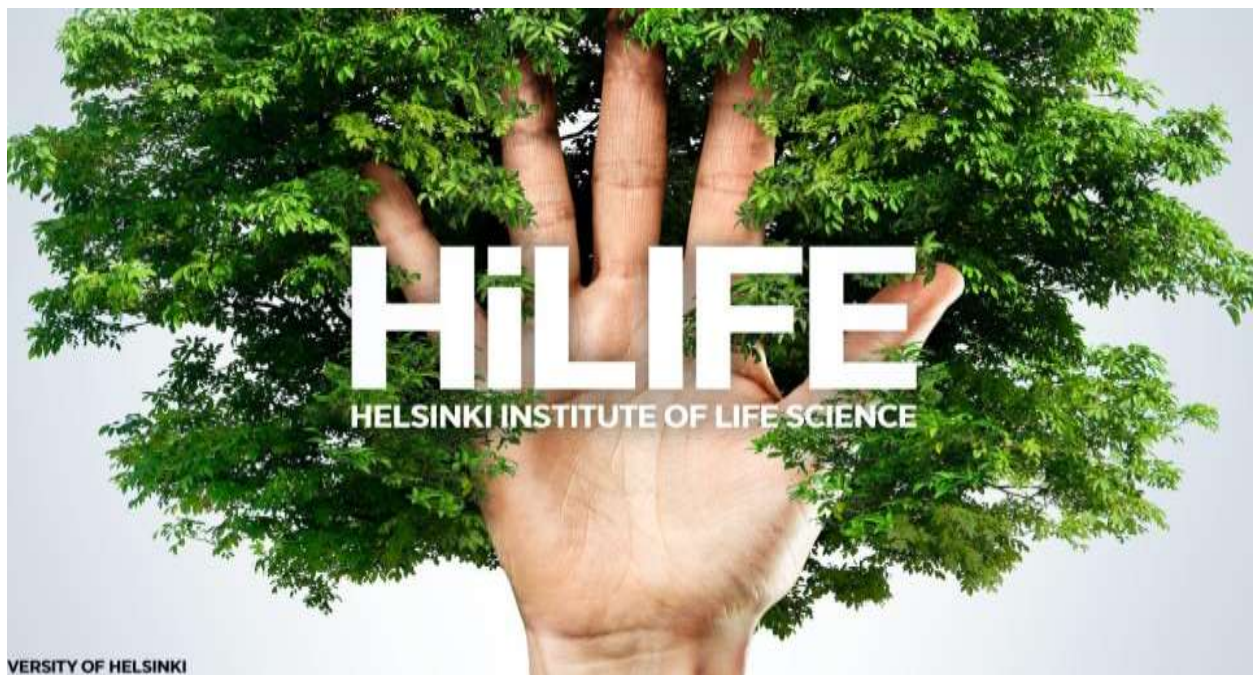
Eiko Fried, psicologo clinica dell'Università di Leida .



Osserva che centinaia di articoli hanno in un recente passato trovato meccanismi promettenti per il trattamento antidepressivo nei topi, tuttavia nessuno è arrivato allo sviluppo di nuovi farmaci che fanno meglio dei trattamenti gold standard per la depressione. E sebbene le sostanze psichedeliche sembrano davvero aiutare i pazienti a sentirsi meglio, non è possibile nascondere ai pazienti se hanno assunto una sostanza psichedelica o un placebo,

Eero Castrén, neuroscienziato leader del team di Helsinki, ritiene che questa ricerca possa aprire percorsi promettenti per gli antidepressivi di ispirazione psichedelica, ma che tuttavia "*Questo sarà un viaggio piuttosto lungo*".

Anche se tali farmaci dovessero dimostrarsi efficaci negli animali, sarebbero necessari test approfonditi sull'uomo per confermare che questi psichedelici rinnovati alleviano la depressione e non siano allucinogeni e questo "*Non accadrà nei prossimi 5 anni.*"



Domani 8 giugno
Badeker

Ciao micio !

una terapia genica sterilizza i gatti senza intervento chirurgico



Vansandt LM et al

Durable contraception in the female domestic cat using viral-vectored delivery of a feline anti-Müllerian hormone transgene.

Nat Commun. 2023 Jun 6;14(1):3140.

Assolutamente da non perdere



“Il lavoro migliore di una vita di ricerca può saltare fuori per caso: lo si incontra su una strada percorsa per andare da un'altra parte.” “Le idee spesso sono come un boomerang: partono in una direzione ma poi vanno a finire altrove. Se si ottengono risultati interessanti e insoliti, le applicazioni possono apparire in campi assolutamente imprevisi.” Realtà sperimentali che sembrano sfuggire a ogni legge, ricerche che portano a scoperte che sorprendono lo stesso ricercatore, il lampeggiare dell'intuizione fisica e matematica: è il mondo indagato da più di cinquant'anni da Giorgio Parisi, vincitore nel 2021 del premio Nobel. Dall'ingresso, nel 1966, all'istituto di Fisica di Roma (dal retro, perché gli studenti dei primi due anni non potevano passare dalla porta principale) al Nobel sfiorato già all'età di venticinque anni, dagli studi pionieristici sulle particelle all'interesse per fenomeni enigmatici come le trasformazioni di stato, i “vetri di spin” e il volo degli storni, dalle riflessioni su come nascono le idee a quelle sul senso della scienza nella nostra società, questo libro è un viaggio nella mente geniale di un fisico che ha cercato le regole dei sistemi complessi, perché quelli semplici gli sono sempre sembrati un po' troppo noiosi.