

DIRECȚII DE CERCETARE PENTRU POSIBILE NOI ANTIPSIHOTICE

Asist univ. dr. **Lorena Dima**

Universitatea „Transilvania” din Brașov, Facultatea de Medicină

Abstract:

After more than half century since the introduction of first antipsychotic drug, and despite extensive research on the field, aspects such as efficacy (especially on negative and cognitive symptoms) in schizophrenia, social integration of schizophrenic patients, or relapse rate after current available treatments are far from having idealistic values. The present paper aims to summarize the available data on the main lines of research for developing future therapies in schizophrenia, from modulation of neurotransmitter systems involved in pathogeny or physiopathology of psychosis (dopaminergic, glutamatergic, serotonergic, cholinergic, adrenergic, and others systems, more recently involved), to neurotrophic factors.

Keywords: Schizophrenia Treatment, Antipsychotics, Dopamine Receptors, N-Methyl-D-Aspartate Receptors, Metabotropic Glutamatergic Receptors, Serotonin Receptors, Muscarinic Receptors, Nicotinic Receptors, Neurokinin 3 Receptors, Neurotensin, Cannabinoids, Neurosteroids, Neurotrophic Factors

Introducere

După mai mult de jumătate de secol de la introducerea primului antipsihotic, clorpromazina, în pofida cercetărilor extinse în domeniu, schizofrenia rămâne cea mai devastatoare dintre afecțiunile psihiatrice. Dezvoltarea antipsihoticelor din generația a II-a, așa-numitele „atipice” și apoi a reprezentanților unei posibile a treia generații, precum aripiprazolul, a adus avantaje semnificative ale tratamentului, dar și un spectru nou al reacțiilor adverse, în timp ce aspecte precum eficacitatea (în special asupra simptomelor de tip negativ sau cognitiv), reintegrarea pacienților în societate, sau rata recăderilor sunt departe de a avea valori ideale.

Simptomele de tip psihotic rezultă în urma dereglărilor funcționale și de integrare a sistemelor cerebrale care controlează funcțiile cognitive și cele afective. Neurotransmițători, molecule sinaptogene, elemente metabolice și factori de transcripție sunt potențiali candidați în cercetările bazelor moleculare ale circuitelor anormale asociate cu tulburările psihotice. În paralel cu încercările de a defini rolul acestor factori și legătura dintre ei în patogenia și fiziopatologia afecțiunilor, aceste cercetări se axează pe dezvoltarea de noi mijloace terapeutice. Astfel, fiecare dintre tipurile de modificări constatate în schizofrenie sau alte psihoze, precum cele genetice, ale neurotransmițătorilor, structurale macro- sau microscopice, sau teoriile patogenice construite pe baza acestor modificări, au constituit puncte de plecare în încercările de a dezvolta noi strategii de tratament.

Posibile noi ținte terapeutice

Locusuri **genetice** asociate cu o susceptibilitate crescută pentru schizofrenie au fost identificate pe diferiți cromozomi, cercetătorii încercând să restrângă aria regiunilor cromozomiale responsabile, în scopul identificării genelor cauzale pentru afecțiune. În ce mod ar influența o asemenea identificare tratamentul? Cel mai simplu scenariu ar fi acela în care o genă anormală ar duce la producerea în exces a unei neurotoxine, și, prin urmare, o antitoxină de sinteză ar avea efect terapeutic. Cercetarea unor afecțiuni precum boala Huntington, în care a fost identificată mutația genetică care duce la apariția bolii, a arătat însă că un astfel de scenariu este greu de pus în practică; deși gena responsabilă este identificată, nu se știe în ce mod această mutație afectează selectiv regiuni cerebrale specifice, pentru că, în timp ce proteina codificată de genă este răspândită în întreg organismul, boala Huntington implică o afectare cerebrală selectivă în caudat-putamen și cortexul cerebral [34].

Până la identificarea unei gene responsabile de apariția schizofreniei, progresele tehnologiei folosite în cercetările genetice vor permite identificarea genelor și proteinelor afectate de medicația antipsihotică. Ar putea, de asemenea, să apară posibilitatea îmbunătățirii răspunsului individual la tratament prin detectarea unor particularități ale ADN-ului pacientului. Cunoașterea relației dintre polimorfismul genetic specific al genelor care influențează farmacocinetica sau farmacodinamia unui medicament ar putea duce la îmbunătățirea

design-ului noilor medicamente și la o farmacoterapie individualizată [30]. În plus, informațiile structurale și funcționale furnizate de tehnicile de neuroimagică din ce în ce mai sofisticate ar putea fi utile în definirea unor eventuali „markeri” ai efectului tratamentului [30].

Dacă terapii bazate pe descoperiri ale anomaliilor genetice apar într-o perspectivă îndepărtată, promisiuni considerabile pe termen scurt sunt oferite de dezvoltarea de noi medicamente pornind de la *modificări ale neurotransmițătorilor* în schizofrenie. Ipoteza dopaminergică în schizofrenie, precum și demonstrarea interacțiunilor dintre dopamină și alți neurotransmițători în rețele neuronale complexe, au dus la studiul unor substanțe cu acțiune pe receptori dopaminergici, serotoninergici, sau glutaminergici, ca posibili noi agenți terapeutici.

Rolul exact al diferitelor subtipuri de receptori *dopaminergici*, precum și înțelegerea profundă a implicării lor în schizofrenie ar putea deschide noi perspective în îmbunătățirea funcționalității și optimizarea capacității lor de adaptare la modificările circuitelor neuronale.

Având în vedere că simptomele persistente în schizofrenie sunt predominant de tip negativ și par să fie datorate unui status dopaminergic deficitar la nivel cortical și nu unei hiperfuncții dopaminergice subcorticale, devine explicabil faptul că acestea nu răspund la antagoniști dopaminergici. În această idee a apărut ipoteza ca astfel de simptome să fie responsive la tratamentul cu agonști dopaminergici cu selectivitate corticală. Mai mult decât atât, întrucât activitatea Dopa corticală reglează negativ activitatea Dopa de la nivel striatal [10], agonști cu selectivitate corticală ar putea fi utili, în asociere cu antagoniști D₂ tradiționali și în tratamentul psihozelor acute [18]. Deoarece neuronii dopaminergici de la nivel mezocortical sunt în principal de tip D₁ și D₅, s-a considerat că agonști selectivi D₁ sau D₅ ar putea fi utili în tratamentul schizofreniei [18, 20]. Studii la primat efectuate cu agonști ai receptorilor D₁ precum dihidrexidina (DAR-0100), A77636 și SKF81297 au demonstrat o acțiune de stimulare cognitivă a acestor agenți [30], sugerând posibilitatea apariției unei noi clase de agenți medicamentoși pentru tratamentul simptomelor de tip negativ și cognitiv. Aspecte practice, precum lipsa biodisponibilității pentru administrarea orală și timpul de înjumătățire scurt, au întârziat

efectuarea de studii cu DAR-0100 la om. Rezultatele primului studiu clinic cu DAR-0100 20mg, administrat subcutanat, menit să evalueze tolerabilitatea și profilul de siguranță al DAR-0100 la pacienți cu schizofrenie, a furnizat rezultate încurajatoare [12].

O importanță clinică deosebită pot avea și receptorii D₃, care au anumite similitudini funcționale și farmacologice cu receptorii D₁, dar care sunt localizați în mod specific în structurile limbice și nu se găsesc la nivel striatal. S-a demonstrat în ultimii ani că receptorii D₃ mediază anomaliile comportamentale induse de antagoniști ai receptorilor glutamatergici NMDA [42] și participă la reglarea sistemului de transducție a semnalului Akt/GSK3, implicat în fiziopatologia schizofreniei și a altor afecțiuni psihiatrice [2, 3, 4]. Studii preclinice cu antagoniști selectivi ai receptorilor D₃ (SB-277011-A) au arătat că aceștia scad capacitatea de întărire a substanțelor de abuz, ameliorează deficitul cognitiv și sunt eficiente pe modele experimentale de schizofrenie în studii pe animale [29]. Rolul antagoniștilor receptorilor D₃ în tratamentul afecțiunilor asociate cu disfuncții dopaminergice, precum psihozele sau abuzul de substanțe, rămâne să fie stabilit de studiile clinice.

Antagoniști ai receptorilor D₄ au fost de asemenea studiați ca posibile noi antipsihotice. Datele din studiile pe animale erau promițătoare, dar astfel de agenți nu și-au dovedit eficacitatea ca antipsihotice în studiile clinice (de fază II pentru unul dintre ei, *sonepiprazolul*) [30].

Având în vedere dovezile multiple care indică gena pentru COMT (catecol-O-metiltransferaza) ca genă de susceptibilitate pentru disfuncțiile cognitive din schizofrenie și rolul unic jucat de enzima COMT în reglarea funcției dopaminergice de la nivel prefrontal, *inhibitori ai COMT* cu acțiune centrală, precum tolcapone, sunt în studiu ca posibili agenți de ameliorare a deficitelor cognitive în schizofrenie [1]. Alte strategii propuse pentru ameliorarea funcției cognitive în schizofrenie prin creșterea nivelului extracelular de dopamină prefrontal includ utilizarea *inhibitorilor recaptării noradrenalinei*, precum atomoxetina (aprobată pentru deficitul de atenție), sau a modafinilului, stimulant central cu mecanism complex, care inhibă recaptarea monoaminelor, dar interferează și transmiterea glutamatergică, GABA-ergică, sau histaminergică [1]. Nivelul cortical de dopamină

poate fi influențat și prin intermediul receptorilor adrenergici α_2 , care par să aibă și ei un rol important în funcția cognitivă. Clozapina și alte antipsihotice atipice au proprietăți α_2 blocante, care ar putea contribui la caracterul lor atipic, inducând creșterea preferențială a eliberării de dopamină la nivel frontal. În plus, s-a arătat că asocierea la tratamentul cu antipsihotice tipice a idoxazonei, antagonist selectiv pe receptorii α_2 , produce un profil al acțiunii antipsihotice similar celui al clozapinei [23]. Aparent în contradicție cu aceste date, în studii clinice mici, tratamentul cu agonști adrenergici α_2 , clonidină și guanfazină, a avut un efect pozitiv asupra funcțiilor cognitive în schizofrenie. Există ipoteza că obținerea prin tratament a unui nivel optim al activității receptorilor adrenergici α_2 ar duce la o acțiune cu eficacitate combinată, atât asupra funcției cognitive, cât și antipsihotică [15].

Similitudinile dintre efectele comportamentale ale antagoniștilor receptorilor NMDA și multiplele dovezi ulterioare venite în sprijinul ipotezei unei *hipofuncții NMDA* în schizofrenie [25, 34, 45] au dus la încercări de a influența farmacologic activitatea unor astfel de receptori. Având în vedere că receptorii NMDA conțin mai multe locusuri modulatorii [25], oportunitățile de influențare farmacologică a funcțiilor acestor receptori sunt multiple: locusul modulator al glicinei, transportori ai glicinei, serin racemaza, locusul pentru poliamine, locusul pentru Zn. Multiple studii controlate placebo au utilizat substanțe cu acțiune la nivelul locusului modulator al glicinei, arătând că agonști la nivelul acestui locus precum *D-serina*, *D-cicloserina*, sau *glicina*, ameliorează semnificativ funcțiile cognitive și simptomatologia de tip negativ, administrate în schizofrenia cronică, în asociere cu tratamentul neuroleptic, cu excepția clozapinei [30]. O posibilă explicație a particularității asocierii acestor substanțe la tratamentul cu clozapină e oferită de studii electrofiziologice și neurochimice care arată că, pe lângă interacțiunea sa cu receptorii aminergici, efectul clozapinei pe simptomele de tip negativ este mediat și prin ocuparea locusului modulator al glicinei de pe receptorii NMDA [13]. Astfel, în prezența clozapinei care ocupă locusurile glicinei, agonști deplini precum glicina și D-serina nu au efect terapeutic adițional, în timp ce un agonist parțial ca D-

cicloserina devine antagonist, producând înrăutățirea simptomelor de tip negativ, efecte confirmate de studiile clinice [13]. Dezavantaje precum activitatea de agonist parțial a D-cicloserinei, sau slaba penetrare a barierei hematoencefalice în cazul glicinei par să indice D-serina ca cea mai promițătoare dintre acești trei agenți [30]. În contradicție cu rezultatele pozitive anterioare, trialul CONSIST (*Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial*), cu rezultate publicate în 2007 [7], efectuat pe 136 de pacienți în scopul determinării eficacității asocierii glicinei și a D-cicloserinei la tratamentul antipsihotic (altul decât clozapina) pe simptomele cognitive și negative, nu a putut demonstra avantaje ale asocierii niciunui dintre cei doi agenți. Rolul acestor agenți în ameliorarea simptomelor negative, cognitive din schizofrenie, sau în faze prodromale ale afecțiunii (având în vedere rolul receptorilor NMDA în neuroplasticitate și neurodezvoltare) rămâne să fie determinat în viitor în urma trialurilor clinice largi, multicentrice.

Ținte adiționale pentru dezvoltarea de noi medicamente care să influențeze funcția receptorilor NMDA sunt reprezentate de transportori de tip GLYT1 sau SNAT („*small neutral aminoacids transporters*”) care reglează nivelul extracelular al glicinei [43]. Date din studii preclinice sugerează că administrarea de *blocanți specifici ai acestor transportori* care ar crește nivelul sinaptic al glicinei ar putea reprezenta o altă metodă de potențare a neurotransmiterii NMDA-mediate și, deci, un posibil nou mijloc terapeutic în schizofrenie. Studii cu unul dintre acești blocanți, N-metil-glicina (*sarcozina*), au furnizat rezultate promițătoare și în studii clinice, în domeniul simptomelor negative, cognitive, pozitive, și chiar și în ameliorarea simptomelor de tip extrapiramidal [38, 46]. Au fost sintetizați și alți inhibitori ai transportorilor pentru glicină, cu potență mai mare decât cea a sarcozinei, agenți care se află în faze preclinice de studiu [43]. Se așteaptă în prezent confirmarea rezultatelor încurajatoare prin rezultate ale studiilor largi, controlate, pe termen lung.

Ipoteza că modificările comportamentale induse de antagoniști NMDA sunt legate de creșterea eliberării glutamatului a dus la apariția ideii că agenți care scad eliberarea de glutamat ar bloca efectele antagoniștilor NMDA [30].

Eliberarea de glutamat poate fi inhibată de blocante ale canalelor de Na, Ca, sau K, de toxine care să împiedice fuziunea veziculelor sinaptice cu membrana presinaptică, sau de agoniști ai receptorilor presinaptici grup II metabotropi [17]. Studii preclinice efectuate cu *agoniști selectivi ai receptorilor mGluR2/3*, precum LY404039, au indicat un potențial efect antipsihotic al acestor agenți. Un studiu clinic controlat, de fază II, efectuat cu compusul oral prodrog al LY404039 (LY2140023), a demonstrat eficacitatea agentului asupra simptomelor pozitive și negative din schizofrenie [32]. Rezultatul rămâne să fie confirmat de studii viitoare. Rezultate pozitive ale trialurilor aflate în desfășurare sunt așteptate cu mari speranțe, ele ar deschide calea către o nouă generație de antipsihotice, și poate către o reconsiderare a teoriei dopaminergice care a stat atâtea decenii la baza tratamentului antipsihotic. *Receptorii metabotropi grup I (mGluR1/5)*, în special mGluR5, au suscitât interesul prin constatări precum aceea că unul dintre efectele induse prin activarea lor este potențarea semnificativă a funcției receptorilor NMDA, precum și prin date recente care sugerează că interacțiunile moleculare și celulare dintre receptorii NMDA și cei mGlu5 sunt implicate în reglări complexe comportamentale [30]. Datorită ratei mari de desensibilizare a receptorilor mGlu5, agoniștii lor nu pot fi utili în terapia schizofreniei, dar locusuri alosterice de pe acești receptori, cu rol în modularea pozitivă a funcției lor, pot fi viitoare ținte terapeutice [9].

Receptorii AMPA acționează sinergistic cu receptorii NMDA și sunt necesari pentru menținerea integrității sinapselor glutamatergice. Agoniști ai receptorilor AMPA nu pot fi utilizați în scopuri terapeutice întrucât receptorii sunt desensibilizați rapid, însă *ampakinele*, o clasă de modulatori pozitivi, pot stimula receptorii AMPA fără să inducă sensibilizarea acestora. Studii preclinice și multiple studii clinice mici au arătat că administrarea cronică a unei ampakine în asociere cu clozapina ameliorează simptomele de tip negativ și cognitiv din schizofrenie [30]. Din păcate însă, prima dintre ampakinele studiate, CX-516, în asociere cu clozapina, olanzapina, sau risperidona, nu și-a dovedit eficacitatea în studii largi. În prezent sunt în studiu alte ampakine cu afinitate și potență mai mari [14].

Dovezile în sprijinul implicării *sistemului colinergic* în patologia schizofreniei, dar și cele care indicau faptul că receptori colinergici muscarinici pot modula activitatea neuronilor dopaminergici și glutamatergici au sugerat că agenți colinergici ar putea avea un rol în tratamentul schizofrenie. Pornind de la rolul receptorilor nicotinici α_7 sau $\alpha_4\text{-}\beta_2$ în „gating”-ul auditiv, afectat în schizofrenie, studii preclinice au indicat *agoniști nicotinici α_7* ca potențiale terapii adjuvante ale deficitelor cognitive din schizofrenie. Mai mulți agenți din această categorie sunt în prezent în studii clinice de fază II, ca posibili agenți terapeutici în schizofrenie: 3-(2,4-dimetoxibenziliden anabaseina (DMXB-A) [11], MEM3454 (Memory Pharmaceuticals/Roche), PH-399733 (Pfizer) [24]. În același scop au fost testați și *modulatori alosterici ai receptorilor nicotinici* sau *inhibitori reversibili ai acetilcolinesterazei*. Deși unele studii mici au raportat rezultate pozitive asupra funcției cognitive la pacienți cu schizofrenie prin asocierea donepezilului sau a rivastigminei la tratamentul antipsihotic, în studii largi, controlate, inhibitorii colinesterazei nu au dovedit nici un beneficiu terapeutic [6]. Excepție pare să facă galantamina, care ar putea avea efecte pozitive asupra memoriei verbale și asupra vitezei de procesare. Diferența dintre galantamină și celelalte substanțe inhibitoare ale colinesterazei ar putea fi datorată efectului modulator alosteric pozitiv al galantaminei asupra receptorilor nicotinici $\alpha_4\beta_2$ și α_7 . Proprietățile modulatorii alosterice ale galantaminei ar putea induce creșterea eliberării de acetilcolină și sensibilizarea receptorilor nicotinici postsinaptici, sau ar putea avea efect indirect asupra funcției cognitive, prin interferarea eliberării altor neurotransmițători, precum dopamina sau glutamatul [6].

Dovezi care leagă receptorii colinergici muscarinici de cei dopaminergici sau glutaminergici, precum și dovezi ale interacțiunilor dintre clozapină sau olanzapină și receptori M_1 , M_2 , sau M_4 au dus la cercetarea posibilului rol terapeutic al agoniștilor pe receptori muscarinici. După studii preclinice cu rezultate încurajatoare, în primul studiu clinic pe un lot de 20 de pacienți cu schizofrenie, tratamentul timp de 4 săptămâni cu xanomelină, un agonist pe receptorii muscarinici M_1 și M_4 , a dus la ameliorarea simptomelor de tip pozitiv și

negativ, dar și a unor teste de evaluare a funcției cognitive, comparativ cu placebo [37]. Întrucât xanomelina acționează pe receptori multipli, în paralel cu studii viitoare cu xanomelină, care să confirme posibilul rol terapeutic al agoniștilor muscarinici în schizofrenie, se încearcă sintetizarea de agoniști cu selectivitate mai mare (pentru receptorii M_1) sau cu proprietăți de modulatori alosterici, atât în scopul reducerii efectelor adverse, cât și pentru elucidarea rolului terapeutic distinct al diferitelor subtipurilor de receptori [22].

Rolul *receptorilor serotoninergici* în fiziopatologia schizofreniei și în mecanismul de acțiune al antipsihoticelor constituie un subiect de intensă cercetare. Receptorii 5-HT_{1A} par să aibă un rol important în funcțiile cognitive. Antipsihoticele atipice stimulează eliberarea de dopamină la nivel cortical printr-un mecanism mediat de receptorii 5-HT_{1A}. În studii pe animale, atât agoniști ai receptorilor 5-HT_{1A}, dar și antagoniști pe aceiași receptori, în unele studii, par să aibă efecte pozitive asupra funcțiilor cognitive. Rezultatele studiilor clinice cu tandospirona sau bupiriona, agoniști 5-HT_{1A}, sugerează un posibil rol în ameliorarea funcțiilor cognitive la pacienți cu schizofrenie, în asocieră cu antipsihotice tipice sau atipice [27]. Există, însă și suspiciunea ca agoniștii 5-HT_{1A} ar putea agrava simptomatologia de tip pozitiv la pacienți cu schizofrenie [15]. Studii viitoare vor putea determina rolul agoniștilor deplini sau parțiali, sau al antagoniștilor receptorilor 5-HT_{1A} în tratamentul schizofreniei.

Receptorii 5-HT_{2A} se găsesc în concentrație mare în neuronii piramidali din stratul V cortical, unde co-localizează cu neuronii NMDA glutamatergici și cresc eliberarea de glutamat din celulele piramidale. Studii preclinice au sugerat că antagoniștii receptorilor 5-HT_{2A} ar avea efect benefic asupra funcțiilor cognitive în schizofrenie prin normalizarea funcției receptorilor NMDA. În plus, antagoniștii 5-HT_{2A} par să stabilizeze transmiterea dopaminergică. Întrucât toate antipsihoticele atipice au acțiune antagonistă sau de invers agonist pe receptorii 5-HT_{2A}, este posibil ca efectul de ameliorare a funcțiilor cognitive să fie mascat de acțiuni pe alți receptori, spre exemplu de acțiunea anticolinergică. Sunt în prezent în desfășurare studii clinice de fază II cu invers agoniști 5-HT_{2A}, precum ACP-103 (primavan-

serina), ca posibilă terapie adjuvantă a deficitelor cognitive din schizofrenie [41]. Cercetările rolului receptorilor serotoninergici în deficitelă cognitive din boli neuro-psihiatrice precum boala Alzheimer sau schizofrenie includ, ca posibili agenți terapeutici și agoniști ai receptorilor 5-HT₄, antagoniști 5-HT₆ (spre exemplu, SB-271046), sau activatori selectivi ai receptorilor 5-HT₇ [15].

În paralel cu noile informații dobândite despre rolul diferitelor tipuri și subtipuri de neurotransmițători și a interacțiunilor complexe dintre aceștia în patogenia sau fiziopatologia schizofreniei, au fost sintetizați noi compuși ca posibile noi *antipsihotice cu acțiuni complexe pe receptori multipli*, în diferite faze de cercetare clinică.

Două astfel de noi antipsihotice au fost recent aprobate de către FDA pentru tratamentul schizofreniei. *Asenapina* este o substanță cu acțiune pe receptori multipli, aprobată de FDA în august 2009 pentru tratamentul schizofreniei și al tulburărilor bipolare, sub formă de tablete pentru administrare sublinguală. Profilul particular de legare pe receptori, cu multiple diferențe comparativ cu alte psihotice în ceea ce privește ordinea afinităților pentru subtipuri de receptori și proprietățile antagoniste (receptori serotoninergici multipli 5-HT_{1(A-B)}, 5-HT_{2(A-C)}, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇, pentru adrenoreceptorii α_1 și α_2A-C , pentru receptorii dopaminergici D₁, D₂, D₃ și D₄ și histaminergici H₁ și H₂) ar putea sta la baza unui profil particular al efectelor clinice [36, 47]. Un alt antipsihotic atipic, recent aprobat de FDA, în mai 2009, este *iloperidona*, antagonist D₂/5-HT_{2A}, cu structură de benzoxazol, ca și risperidona, și cu acțiune pe receptori multipli, ca și celelalte atipice [8]. *Ocaperidona* este un antagonist dopaminergic și serotoninergic aflat la sfârșitul fazei II de cercetare, de la care se așteaptă o eficacitate similară haloperidolului asupra simptomelor pozitive din schizofrenie și un profil al reacțiilor adverse similar celui al risperidonei [26].

Se așteaptă în prezent rezultatele studiilor clinice de fază III pentru un alt antipsihotic cu un profil particular al legării pe receptori multipli, *lurasidona*. Este antagonist potent al receptorilor dopaminergici D₂ și al celor serotoninergici 5-HT_{2A}, dar și al receptorilor implicați în funcții cognitive (5-HT₇, 5-HT_{1A} și adrenergici α_2C),

nu are afinitate pentru receptorii muscarinici M₁ și histaminergici H₁, și are afinitate minimă pentru alfa₁ adrenergici, D₁, D₃, 5-HT_{2C} și alfa_{2A}. În studiile clinice efectuate până în prezent lurasidona a ameliorat atât simptomatologia de tip pozitiv, cât și simptomatologia de tip negativ, fără să inducă efecte de tip extrapiramidal, cu un profil al reacțiilor adverse relativ bine tolerat. Mai mult, studiile preclinice și considerente teoretice legate în principal de profilul legării de receptori al lurasidonei, sugerează și un posibil efect terapeutic al acesteia asupra deficitelor cognitive din schizofrenie [28].

Neurosteroizii, precum dehidroepian-drosterona (DHEA) și alopregnanolona au fost implicați în neuroprotecție și activarea receptorilor NMDA, posibil prin interacțiune cu receptorii sigma₁, receptori considerați inițial subtip al receptorilor opioizi, dar despre care s-a arătat ulterior că sunt o entitate farmacologică separată [15]. După rezultatele unor studii pe animale care au sugerat un posibil rol al DHEA în ameliorarea funcției cognitive, într-un studiu clinic efectuat în 2003 DHEA asociat tratamentul antipsihotic la pacienți cu schizofrenie cronică și simptomatologie predominant de tip negativ a avut efect favorabil asupra simptomelor negative, asupra depresiei și anxietății, în special la femei [44]. Potențialul neurosteroizilor de a ameliora simptomatologia de tip negativ sau deficitelor cognitive în schizofrenie rămâne să fie demonstrat, deși, administrarea acestora pe termen lung ar putea fi problematică. Rămâne de asemenea de demonstrat care este rolul receptorilor sigma în acțiunea neurosteroizilor și posibilitatea ca substanțe cu afinitate pentru receptorii sigma₁ să aibă efect terapeutic în schizofrenie.

Antagoniști ai receptorilor pentru neurokinina 3 (NK3). Receptorii pentru neurokinina NK-3 au fost implicați în modularea transmiterii monoaminergice și prin aminoacizi în structuri cerebrale implicate în afecțiuni psihiatrice, precum cortex frontal, parietal, cingulat și ganglionii bazali. Studii clinice cu antagoniști ai receptorilor pentru NK-3 precum *talnetantul* (aflat în prezent în fază II) au indicat un posibil rol terapeutic în schizofrenie [40].

Analogi ai neurotensinei. Neurotensina este o neuropeptidă care are strânse relații anatomice și funcționale cu sistemul dopaminergic mezo-cortico-limbic și nigro-striatal, dar

și cu alte sisteme de neurotransmițători afectate în schizofrenie și care a fost implicată în fiziopatologia schizofreniei și în mecanismul de acțiune al antipsihoticelor. Date din studii preclinice sugerează că agoniști pe receptorii pentru neurotensină ar avea efecte antipsihotice cu un profil al reacțiilor adverse mai bun, comparativ cu antipsihoticele atipice. Întrucât neurotensina este rapid degradată de peptidaze, se încearcă în prezent dezvoltarea de agoniști stabili ai neurotensinei care să poată fi administrați sistemic și să străbată bariera hematoencefalică, ca posibili agenți terapeutici în schizofrenie sau în abuzul de substanțe [5, 21].

Antagoniști ai receptorilor canabinoizi. În ultimii ani a fost descris sistemul canabinoid endogen cu receptorii CB1 și CB2 și cel puțin 5 liganzi endogeni și s-a arătat că, cel puțin la o parte dintre pacienții cu schizofrenie, în patologia afecțiunii sunt implicate disfuncții la nivelul acestui sistem [31]. Studii preclinice au sugerat că antagoniști centrali pe receptorii canabinoizi, precum canabidiolul (CBD), al doilea component din cannabis, și SR141716 (rimonabant), antagonist selectiv potent pe CB1, au efect antipsihotic. Canabidiolul inhibă recaptarea și hidroliza anandamidei, cel mai important agonist endogen pe receptorii CB1, este antagonist slab pe receptorii CB1 și are acțiune antioxidantă neuroprotectoare. Studii clinice preliminare cu rimonabant nu au confirmat efectul antipsihotic al acestuia. Se investighează în continuare implicarea sistemului canabinoid în psihoze, care ar putea fi mai complexă decât s-a considerat inițial, în paralel cu posibilul efect antipsihotic al CBD, dar și al unor agoniști ai receptorilor canabinoizi, precum dronabinolul [33, 35].

Strategii viitoare de dezvoltare. Ipotezele de neuro-dezvoltare și cele care implică factorii neurotropi au condus la ideea că medicamente care ar stimula selectiv producerea de factori neurotropi ar putea reprezenta o nouă abordare în oprirea evoluției schizofreniei și în prevenirea morbidității corespunzătoare. Multiple studii pe animale, dar și studii imagistice la om au sugerat existența unor efecte neurotrofice sau neuroprotectoare pentru unele antipsihotice, spre exemplu clozapina [16]. Factorii neurotropi nu străbat bariera hematoencefalică, însă posibile strategii pentru administrarea acestor factori ar putea fi reprezentate de transplantul de

celule producătoare de factori neurotropi, implantarea directă de gene ale factorilor neurotropi, sau de dezvoltarea unor compuși care să moduleze homeostazia și/sau să influențeze mecanismelor de transducție a semnalelor acestor factori [30]. O astfel de terapie de augmentare prin intermediul factorilor neurotropi (deocamdată nedemonstrată) ar putea constitui o strategie inovativă în tratamentul schizofreniei.

Interferarea sistemelor de neurotransmitere prin acțiune asupra moleculelor implicate în transducția semnalului este de asemenea o strategie inovativă în dezvoltarea de noi terapii. Astfel de noi „ținte” terapeutice în schizofrenie, dar și în alte afecțiuni, includ izoforme ale protein kinazei C și glicogen sintazo-kinaza 3 (GSK3) (inhibitori GSK-3) [19], sau fosfodiesteraza (PDE) (inhibitori selectivi pe subtipuri de PDE, în special PDE10A sau PDE4) [39].

Concluzii

Cercetările psihofarmacologice de până în prezent s-au axat pe dezvoltarea unor compuși cu profiluri unice în ceea ce privește combinația de efecte la nivelul diferitelor structuri perisinpaptice. Este necesar ca eforturile viitoare să se extindă dincolo de modularea neurotransmiterii chimice de la nivel sinaptic, către dezvoltarea unor agenți care să influențeze alte funcții celulare, precum transducția semnalelor, sau expresia genelor, și care stau la baza mecanismelor dezvoltării celulare, plasticității, și refacerilor celulare. În plus, eforturile de identificare a mecanismelor genetice implicate în patogenia afecțiunii vor identifica noi ținte pentru dezvoltarea unor medicamente. Cumulate cu rezultatele studiilor de până acum, aceste eforturi ar putea constitui și o metodă inovativă, mai eficientă, pentru identificarea mecanismelor genetice și moleculare care duc la apariția schizofreniei.

Bibliografie

1. Apud J.A., Weinberger D.R. - Treatment of cognitive deficits associated with schizophrenia: potential role of catechol-O-methyltransferase inhibitors. *CNS Drugs.*, 2007, 21(7), 535-57.
2. Beaulieu J.M., Gainetdinov R.R. and Caron M.G. - The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(4), 166-172.

3. Beaulieu J.M., Marion S., Rodriguiz R.M., Medvedev I.O., Sotnikova T.D., Ghisi V., Wetsel W.C., Lefkowitz R.J., Gainetdinov R.R. and Caron M.G. - A beta-arrestin 2 signaling complex mediates lithium action on behavior. *Cell*, 2008, 132(1), 125-136.
4. Beaulieu J.M., Tirotta E., Sotnikova T.D., Masri B., Salahpour A., Gainetdinov R.R., Borrelli E., Caron M.G. - Regulation of Akt signaling by D2 and D3 dopamine receptors in vivo. *J Neurosci*, 2007, 27(4), 881-885.
5. Boules M., Shaw A., Fredrickson P., Richelson E. - Neurotensin agonists: potential in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*, 2007, 21(1), 13-23.
6. Buchanan R.W., Freedman R., Javitt D.C., Abi-Dargham A., Lieberman J.A. - Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2007, 33, 1120-1130.
7. Buchanan R.W., Javitt D.C., Marder S.R., Schooler N.R., ș.a. - The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): The Efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry*, 2007, 164, 1593-1602.
8. Cutler A.J. - Iloperidone: a new option for the treatment of schizophrenia. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(12), 1727-1741.
9. Darrach B.J.M., Stefani M.R. Moghaddam. - Interaction of N-methyl-D-aspartate and group 5 metabotropic glutamate receptors on behavioral flexibility using a novel operant set-shift paradigm. *Behav Pharmacol*, 2008, 19(3), 225-234.
10. Deutch A.Y. - The regulation of subcortical dopamine systems by the prefrontal cortex: interactions of central dopamine systems and the pathogenesis of schizophrenia. *J Neural Trans*, 1992, 36(Suppl), 61-89.
11. Freedman R., Olincy A., Buchanan R.W., Harris J.G., ș.a. - Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(8), 931-936.
12. George M.S., Molnar C.E., Grenesko E.L., ș.a. - A single 20mg dose of dihydrexidine (DAR-0100), a full dopamine D (1) agonist, is safe and tolerated in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 2007, 93, 42-50.6.
13. Goff D.C., Coyle J.T. - The Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology and

- Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2001, 158, 1367-1377.
14. Goff D.C., Lambert J.S., Leon A.C., *ş.a.* – A placebo-controlled add-on trial of ampaquine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(3), 465-472.
 15. Gray J.A., Roth B.L. - Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2007, 33(5), 1100-1119.
 16. Hunsberger J., Austin D.R., Henter I.D., Chen G. - The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents. *Dialogues Clin Neurosci*, 2009, 11(3), 333-348.
 17. Javitt D.C. - Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 2004, (11), 979-984.
 18. Kahn R.S., Davis K.L. - New developments in dopamine and schizophrenia. In: Bloom F.E., Kupfer D.J. (eds.) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, New York, 1995, 119-204.
 19. Koros E., Dorner-Ciossek C. - The role of glycogen synthase kinase-3beta in schizophrenia. *Drug News Perspect*, 2007, 20(7), 437-445.
 20. Lambe E.K., Aghajanian G.K. - Prefrontal cortical network activity: Opposite effects of psychedelic hallucinogens and D1/D5 dopamine receptor activation. *Neuroscience*, 2007, 30, 145(3), 900-910.
 21. Li Z., Boules M., Williams K., Peris J., Richelson E. - The novel neurotensin analog NT69L blocks phencyclidine (PCP)-induced increases in locomotor activity and PCP-induced increases in monoamine and amino acids levels in the medial prefrontal cortex. *Brain Res*. 2009 Nov 27. [Epub ahead of print]
 22. Lieberman J.A., Javitch J.A., Moore H. - Cholinergic agonists as novel treatments for schizophrenia: the promise of rational drug development for psychiatry. *Am J Psychiatry*, 2008, 165, 931-936.
 23. Litman R.E., Su T.P., Potter W.Z., Hong W.W., Pickar D. - Idazoxan and response to typical neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. Comparison with the atypical neuroleptic, clozapine. *Br J Psychiatry*, 1996, 168, 571-579.
 24. Mazurov A., Hauser T., Miller C.H. - Selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor ligands. *Curr Med Chem*, 2006, 13(13), 1567-1584.
 25. Meador-Woodruff J.H., Kleinman J.E. - Neurochemistry of schizophrenia: glutamatergic abnormalities. In: Charney D, Coyle J.T., Davis K., and Nemeroff C. (eds): *Neuropsychopharmacology, The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins, 2002, 717-728.
 26. Megens A.A., Awouters F.H., Meert T.F., Schellekens K.H., Niemegeers C.J., Janssen P.A. - Pharmacological profile of the new potent neuroleptic ocapiperidone. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 260(1), 146-159.
 27. Meltzer H.Y., Sumiyoshi T. - Does stimulation of 5-HT1A receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav. Brain Res*, 2008, 195(1), 98-102.
 28. Meyer J.M., Loebel A.D., Schweizer E. - Lurasidone: a new drug in development for schizophrenia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2009, 18(11), 1715-1726.
 29. Micheli F., Heidbreder C. - Selective dopamine D3 receptor antagonists: a review 2001-2005. *Recent Patents CNS Drug Discov*, 2006, 1(3), 271-288.
 30. Miyamoto S., Duncan G.E., Marx C.E., Lieberman J.A. - Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, 2005, 10, 79-104.
 31. Müller-Vahl K.R., Emrich H.M. - Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(7), 1037-1048.
 32. Patil S.T., Zhang L., Martenyi F., Lowe S.L., Jackson K.A., Andreev B.V., Avedisova A.S., Bardenstein L.M., Gurovich I.Y., Morozova M.A., Mosolov S.N., Neznanov N.G., Reznik A.M., Smulevich A.B., Tochilov V.A., Johnson B.G., Monn J.A., Schoepp D.D. - Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med*, 2007, 13(9), 1102-1107.
 33. Roser P., Vollenweider F.X., Kawohl W. - Potential antipsychotic properties of central cannabinoid (CB1) receptor antagonists. *World J Biol Psychiatry*, 2008, 7, 1-12.
 34. Sawa A., Snyder S.H. - Schizophrenia: Neural mechanisms for novel therapies. *Mole-*

- cular medicine, 2003, 1-9.
35. Schwarcz G., Karajgi B., McCarthy R. - Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 2009, 29(3), 255-258.
 36. Shahid M., Walker G.B., Zorn S.H., Wong E.H. - Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol*, 2009, 23(1), 65-73.
 37. Shekhar A., Potter W.Z., Lightfoot J., Lienemann J., Dubé S., Mallinckrodt C., Bymaster F.P., McKinzie D.L., Felder C.C. - Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2008, 165, 1033-1039.
 38. Shim S.S., Hammonds M.D., Kee B.S. - Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused on the glycine site. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2008, 258(1), 16-27.
 39. Siuciak J.A. - The role of phosphodiesterases in schizophrenia : therapeutic implications. *CNS Drugs*, 2008, 22(12), 983-993.
 40. Smith P.W., Dawson L.A. - Neurokinin 3 (NK3) receptor modulators for the treatment of psychiatric disorders. *Recent Patents CNS Drug Discov*, 2008, 3(1), 1-15.
 41. Snyder E.M., Murphy M.R. - Schizophrenia therapy: beyond atypical antipsychotics. *Nature Reviews Drug Discovery*. AOP, publicationonline 16 Mai 2008, doi:10.1038/nrd2571, 1-2.
 42. Sokoloff P., Diaz J., Le Foll B., Guillin O., Leriche L., Bezard E., Gross C. - The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Neurol Disord Drug Targets*, 2006, 5(1), 25-43.
 43. Stahl S.M. - Novel therapeutics for schizophrenia: targeting glycine modulation of NMDA glutamate receptors. *CNS Spectr*, 2007, 12(6), 423-427.
 44. Strous R.D., Maayan R., Lapidus R., et al. - Dehydroepiandrosterone augmentation in the management of negative, depressive, and anxiety symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60, 133-141.
 45. Tsai G., Coyle J.T. - Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *An Rev Pharmacol Toxicol*, 2002, 42, 165-79.
 46. Tsai G.E. - New approaches to treatment of schizophrenia by enhancing N-Methyl-D-aspartate neurotransmission. *Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology*, 2008, 3, 275-289.
 47. Yan J. - Asenapine Adds to Arsenal to Treat Psychotic Disorders. *Psychiatric News*, 2009, 44(17), 2-28.