

# Per i nuovi farmaci del cervello, la ricerca riscopre lo stress e i suoi mediatori

Si cerca di produrre nuovi farmaci neuroattivi puntando sul circuito del glutammato

di Francesco Bottaccioli\*

Nei laboratori di psiconeurofarmacologia c'è fermento perché è stata avvistata una nuova pista per cercare di porre rimedio alla limitata efficacia dei farmaci antidepressivi che, dopo gli studi di Irving Kirsch della Harvard University, recentemente riassunti nel libro *I farmaci antidepressivi il crollo di un mito*, Tecniche Nuove, è diventata una nozione comune. La nuova pista si chiama glutammato, che i lettori più avvezzi alla cucina conosceranno come modificatore del gusto dei cibi, di cui fanno largo uso i dadi da brodo sintetici e i ristoranti cinesi poco raffinati creando così qualche problema alla salute degli avventori (vedi box). In realtà, il glutammato nel cervello è il più importante neurotrasmettitore attivante (eccitatorio, in gergo), al punto che si ritrova nell'80% dei neuroni della corteccia cerebrale. Dal glutammato deriva il suo antagonista, il GABA (acido gamma amino butirrico), il più importante neurotrasmettitore inibitorio: l'uno è lo yang e l'altro lo yin, direbbero i cinesi antichi. L'importanza dell'equilibrio del glutammato per la salute del cervello viene da diversi studi: l'ultimo è della fine di gennaio pubblicato online da *JAMA Psychiatry* dove si dimostra una presenza di anticorpi verso uno dei recettori del glutammato (NMDA) nel sangue di una percentuale significativa di persone con diagnosi iniziale di schizofrenia. Ma sul legame glutammato-depressione si è molto più avanti: sono ormai diversi gli studi e i commenti sull'uso di un antagonista del recettore NMDA in persone in ricovero per gravi condizioni depressive e in persone con depressione cosiddetta resistente. L'antagonista recettoriale è la ketamina che è conosciuto e usato come anestetico. Al riguardo è curioso che quello che viene presentato come un nuovo giro di boa della ricerca neurofarmacologica si presenti nelle stesse vesti 60 anni dopo l'inizio dell'era degli psicofarmaci, che partì proprio da un anestetico, da un antistaminico, usato dai chirurghi come anestetico, che migliorava l'umore: da lì venne la clorpromazina, il primo antipsicotico, e poi l'imipramina il primo antidepressivo. La ketamina, somministrata per endovena, sembra avere un effetto rapido sulla sintomatologia depressiva, che però svanisce nel giro di qualche ora fino a un massimo di 1-2 giorni. Uno studio che ha applicato ketamina per 3 volte a settimana ha riscontrato una più prolungata azione antidepressiva: fino a 18 giorni dalla sospensione dell'ultima endovena. Ma un 30% dei depressi non risponde e anche gli effetti collaterali non sembrano irrilevanti.

L'aspetto più interessante è però il retroterra di questa linea di ricerca: la ketamina infatti avrebbe effetti antidepressivi perché ridurrebbe l'azione del glutammato che, nel cervello di molti depressi e della gran parte dei sofferenti d'ansia, è in eccesso. Da dove viene questo eccesso del neurotrasmettitore? Dallo stress. Un anno fa su *Nature Review Neuroscience*, Maurizio Popoli del Centro di neurofarmacologia dell'Università di Milano ha redatto un'ampia rassegna sul glutammato evidenziando il ruolo centrale del cortisolo, il principale ormone dello stress, nell'attivare la rapida scarica di glutammato e nell'incrementare il numero dei suoi recettori, fenomeni che vengono regolati dal recettore per i cannabinoidi. Insomma riscopriamo la centralità dello stress nella genesi dei disturbi dell'umore e l'efficacia di comportamenti come le tecniche antistress che riducono il cortisolo e l'attività fisica che aumenta la produzione di cannabinoidi, i regolatori naturali del glutammato. Senza endovenose, dagli effetti incerti.

\*Presidente onorario della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia

## Glutammato: quel gusto particolare chiamato umami

Kikunae Ikeda, professore di chimica all'Università di Tokyo, nel 1908, lavorando sul cibo tradizionale giapponese a base di alghe, scopre che accanto ai quattro gusti noti, acido, amaro, dolce e salato, c'è un quinto gusto che battezza con il nome giapponese di *umami*, che vuol dire saporito. L'umami è stimolato dal sale di glutammato, il glutammato monosodico. Negli ultimi cento anni, il glutammato ha avuto un larghissimo impiego in cucina proprio per la sua capacità di rendere saporiti e appetitosi i cibi. Per questo, soprattutto nei cibi pronti, nei dadi da brodo e nei ristoranti orientali di scarsa qualità se ne fa un gran uso per mascherare la povertà dei cibi. Il cervello infatti viene ingannato: la stimolazione dai recettori per il glutammato presenti nella lingua, nella bocca e anche nello stomaco e nell'intestino dà la sensazione che il cibo ingerito sia ad alto contenuto proteico. Il cervello è sensibilissimo al glutammato ingerito: il messaggio viene veicolato non solo dalla bocca ma anche dallo stomaco tramite il nervo vago che lo trasmette alle aree cerebrali che governano la fame e la sazietà, ma anche ai circuiti del premio e delle emozioni. Un ingerimento eccessivo di glutammato proprio perché stimola notevolmente il vago può produrre una sindrome vagale, conosciuta come "sindrome da ristorante cinese", con sudorazione profusa, cefalea, alterazione del ritmo cardiaco e anche svenimenti. (F.B.)

## Un'altra vecchia conoscenza: il blu di metilene

Nel dicembre scorso il *Journal Anxiety Disorders* ha dedicato una ampia rassegna alle novità della ricerca nel campo della farmacologia dei disturbi d'ansia. Tra i nuovi prodotti che vengono testati c'è una vecchia conoscenza: il blu di metilene. Colorante sintetizzato negli anni '70 dell'Ottocento e subito in mano ai medici che l'hanno usato per una quantità notevolissima di impieghi terapeutici e di laboratorio: come antisettico e antimicrobico, come fissante per i vetrini per il microscopio. Nel 1899 il medico genovese P. Bodoni pubblicò un resoconto sull' "Azione sedativa del blu di metilene in varie forme di psicosi". La spiegazione dell'osservazione sarebbe che il blu di metilene blocca il glutammato e in generale riduce nettamente l'attività nervosa. Al tempo stesso, la sostanza che fa la pipì blu viene sperimentata anche per una sua supposta attività antidepressiva e neuroprotettiva a causa della sua azione verso diversi sistemi biologici: verso i neurotrasmettitori aumentando soprattutto serotonina e acetilcolina, verso i mitocondri migliorando il trasporto di ossigeno. Con il blu di metilene l'industria farmaceutica torna alle sue origini di fabbricanti di coloranti, il che la dice lunga sulla crisi di idee e di progetti che l'attanaglia. (F.B.)

**PUBBLICATO SU LA REPUBBLICA DEL 19.02.2013. RIPRODUZIONE RISERVATA**