

Farmacologia cellulare e molecolare

PR

III PARTE

Trasmissione neuronale

**Fattore neurotrofico BDNF
(Brain-derived neurotrophic factor)**

vecchie e nuove evidenze

Le neurotrofine sono **fattori neurotrofici (NF)** appartenenti a una famiglia di **Molecole di natura proteica che promuovono la crescita, sopravvivenza, sviluppo e funzione di gruppi diversi di neuroni**

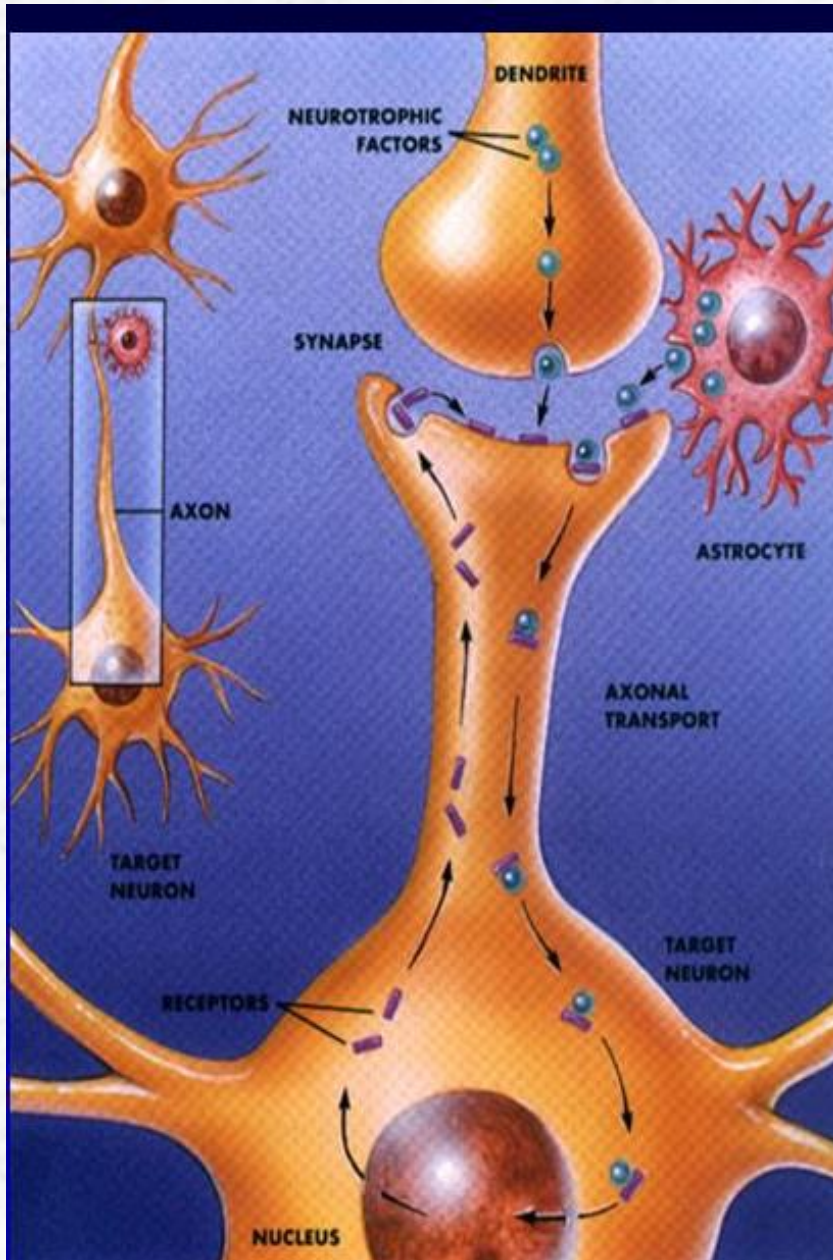


Agendo su specifici recettori di membrana posti sulle cellule bersaglio generano segnali intracellulari in grado di regolare i processi di sopravvivenza e di morte



La prima neurotrofina, il Fattore di Crescita Neuronale o Nerve Growth Factor o NGF, fu scoperta da Rita Levi Montalcini nel 1951.





Sono state caratterizzate quattro differenti neurotrofine:

-Il nerve growth factor (NGF) o fattore di crescita nervoso

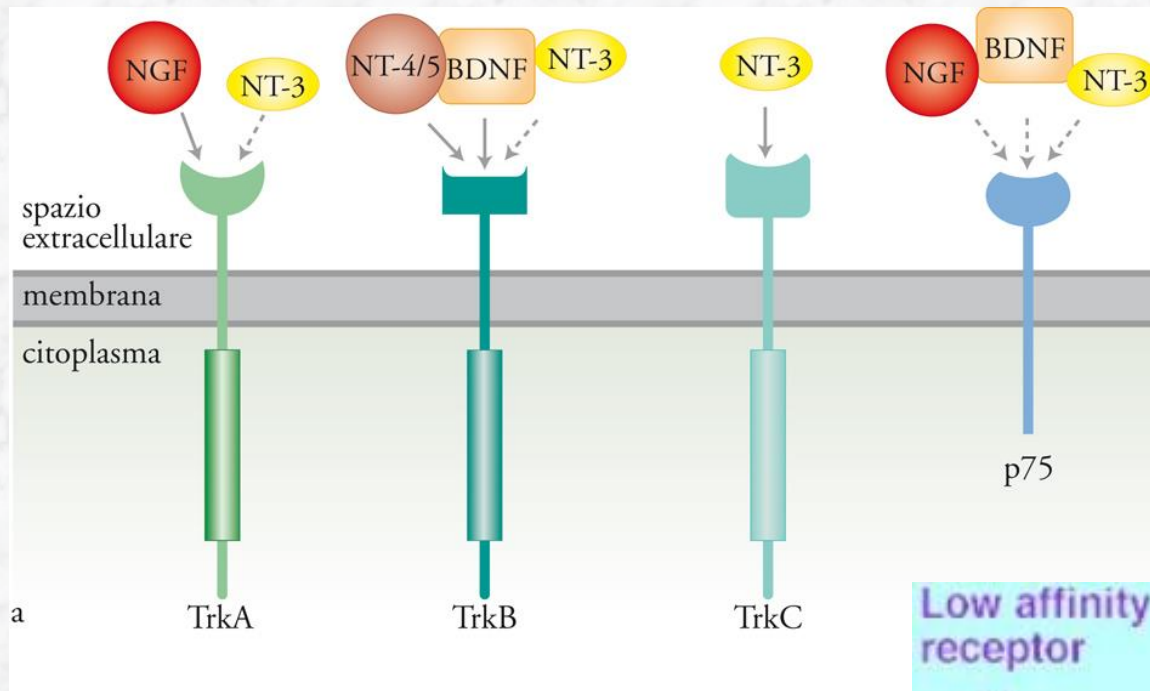
-Il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF)

-Neurotrofina 3

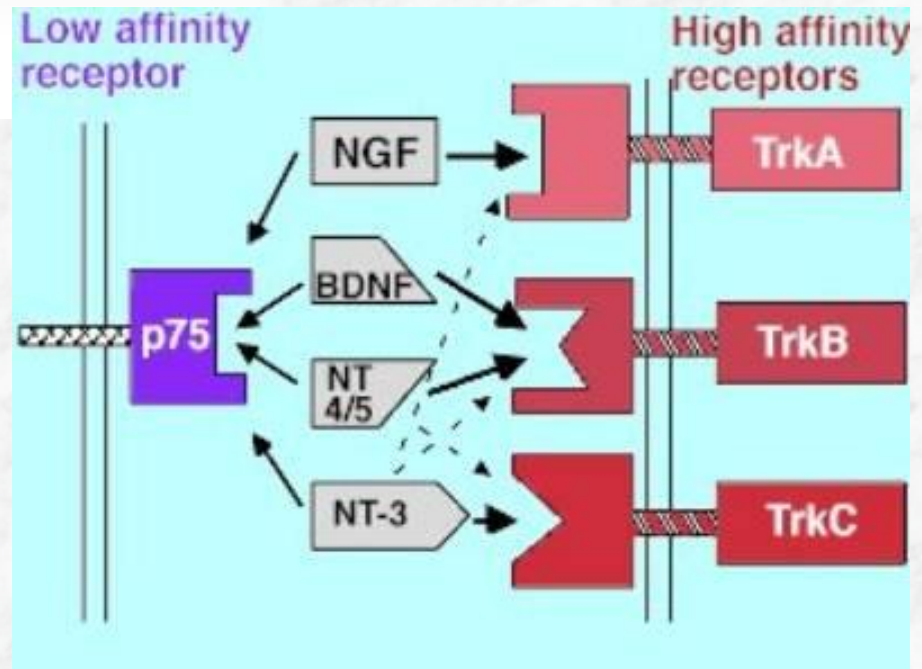
- Neurotrofina 4

Oltre a garantire la sopravvivenza neuronale, **sono fondamentali per la plasticità sinaptica** = ovvero per il fenomeno di continuo rimodellamento delle sinapsi e dei dendriti che prosegue tutta la vita e che è fortemente influenzato dalla neurotrofina BDNF

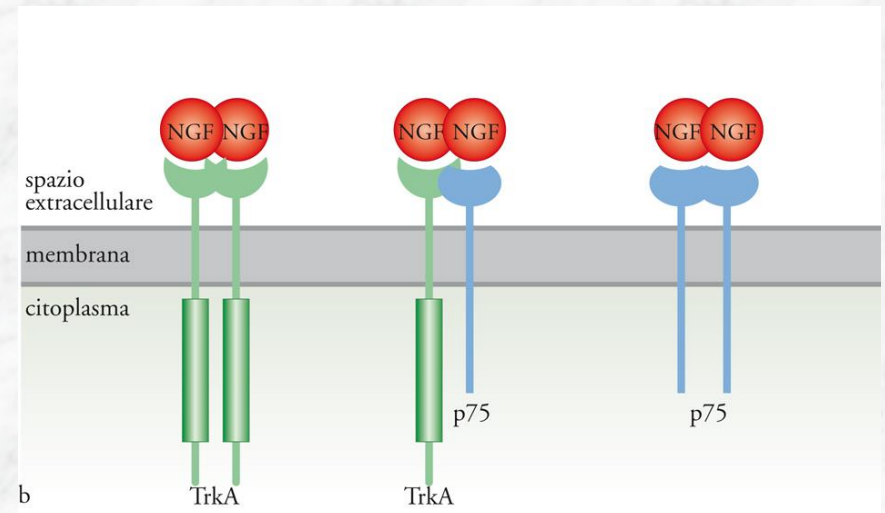
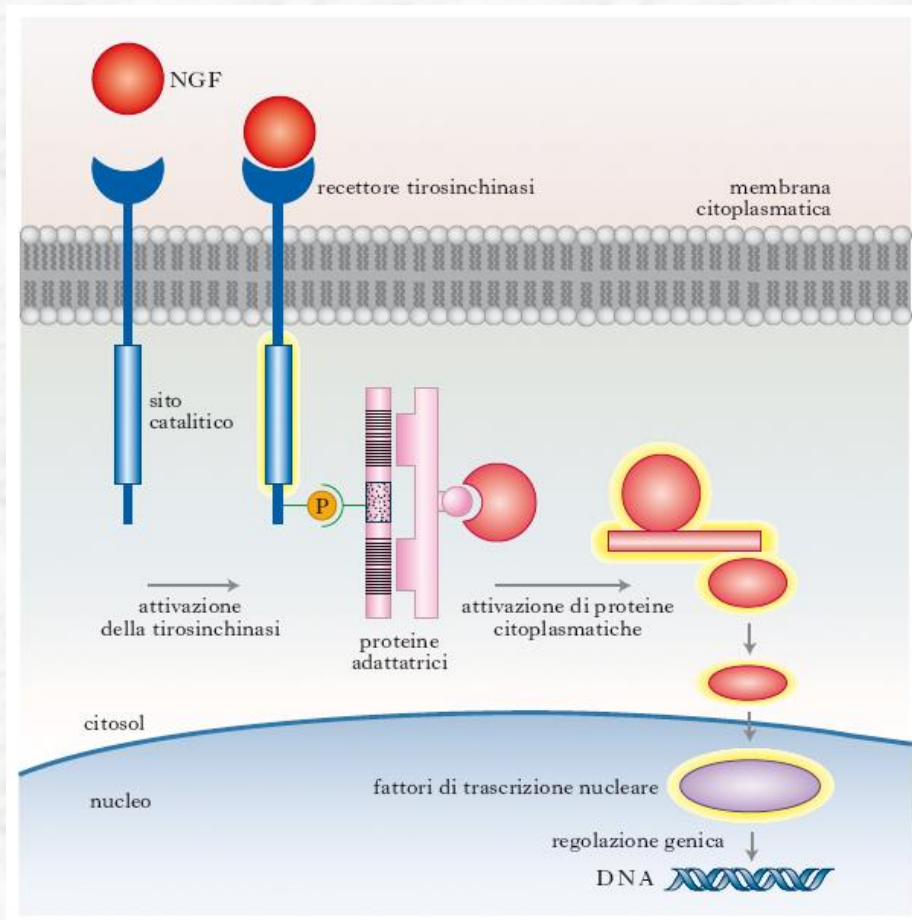
Il BDNF lega con elevata affinità il recettore TrkB, con minore affinità il p75

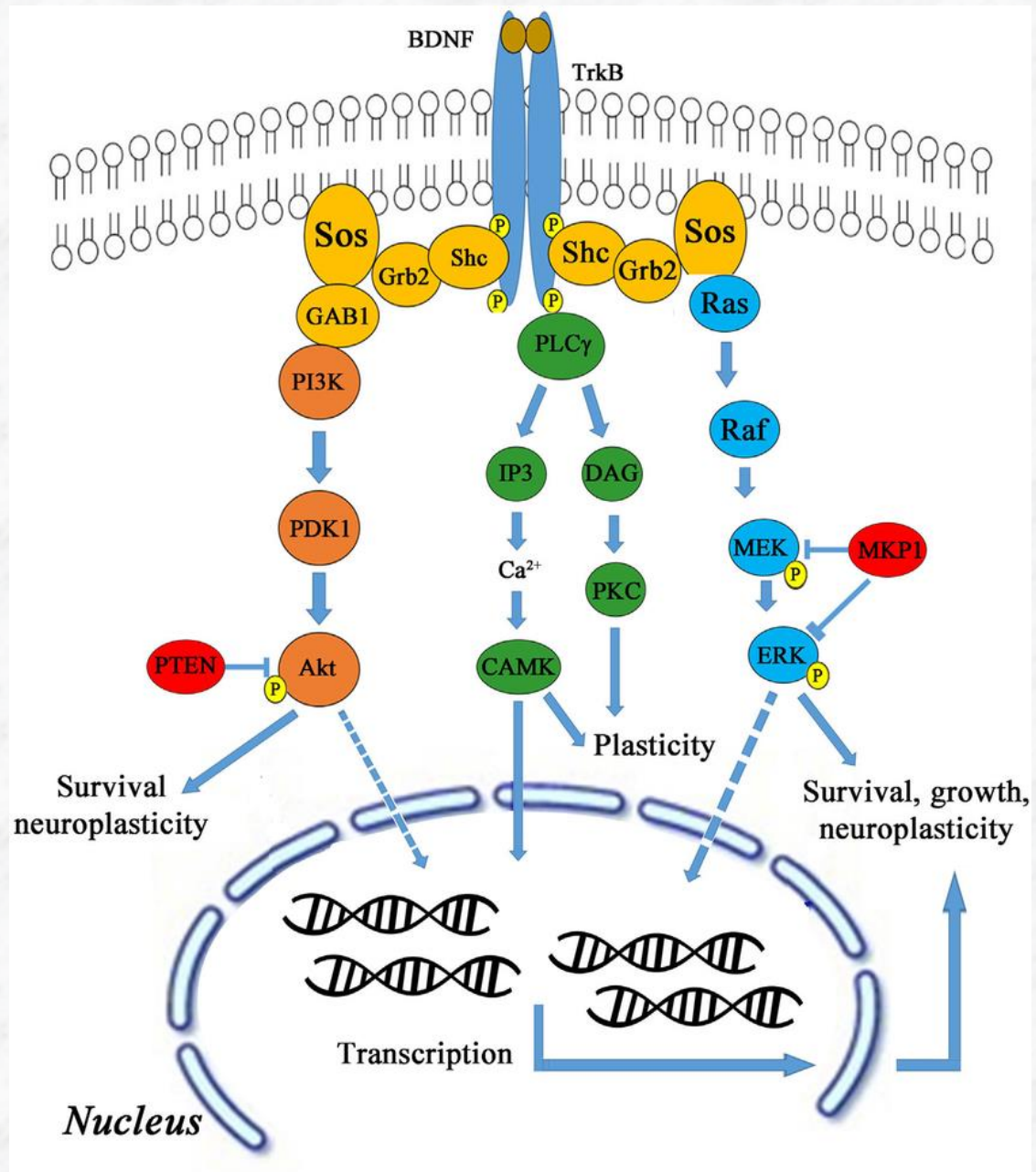


**Sono tutti recettori ad attività
Tirosin-chinasica**



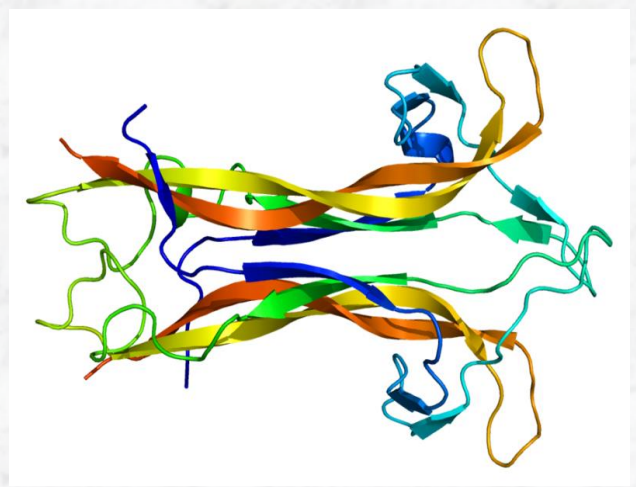
Ad es. NGF lega con elevata affinità il recettore TrkA formando omodimeri o eterodimeri con il recettore p75 (verso cui ha una minore affinità) → attivando un segnale intracellulare che attraverso la fosforilazione di domini citosolici del recettore e reclutamento di proteine attivatrici → regola la trascrizione genica





Il BDNF, legando il suo recettore ad elevata affinità TrkB, regola:

- Crescita, sopravvivenza e differenziamento neuronale
- Modulazione della trasmissione sinaptica
- Plasticità sinaptica
- Apprendimento e Memoria



Il suo coinvolgimento nelle patologie

1- DISTURBI PSICHIATRICI

La riduzione dei livelli di neurotrofine e di BDNF è un fattore che contribuisce alla patogenesi di depressione e schizofrenia.

2- MALATTIE NEURODEGENERATIVE

I livelli di neurotrofine possono essere determinanti per il declino cognitivo (malattia di Alzheimer)

3- TOSSICODIPENDENZA

Alterazioni a carico del BDNF sembrano essere fondamentali nel passaggio dall'uso occasionale di sostanze psicoattive al loro utilizzo cronico.

1- BDNF e disturbi neuropsichiatrici

IPOTESI nella DEPRESSIONE: a seguito delle teorie monoaminergiche e recettoriali della depressione è seguita quella neurotrofica → una situazione di stress produce una drammatica riduzione dei livelli di BDNF (insieme ad aumento dei livelli di cortisolo) che provoca una forte atrofia e anche morte dei neuroni in aree cerebrali molto importanti, come l'ippocampo.

Es. alcuni pazienti depressi mostrano proprio una riduzione del volume ippocampale

Nei modelli animali: infusione intracerebrale di BDNF migliora lo stato depressivo

Studi sull'uomo post-mortem: hanno rivelato bassi di livelli di BDNF in diverse strutture cerebrali

Individuati polimorfismi genici (Val e Met) per il gene del BDNF che influenzano il suo trasporto intracellulare e la sua secrezione



Molecular Psychiatry (2011) 16, 1088–1095
© 2011 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved 1359-4104/11
www.nature.com/mp

Open

ORIGINAL ARTICLE

Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state–trait issues, clinical features and pharmacological treatment

ML Molendijk^{1,2}, BAA Bus³, Ph Spinhoven^{1,2,4}, BWJH Penninx^{4,5,6}, G Kenis⁷, J Prickaerts⁷, RC Oude Voshaar^{2,8} and BM Elzinga^{1,2}

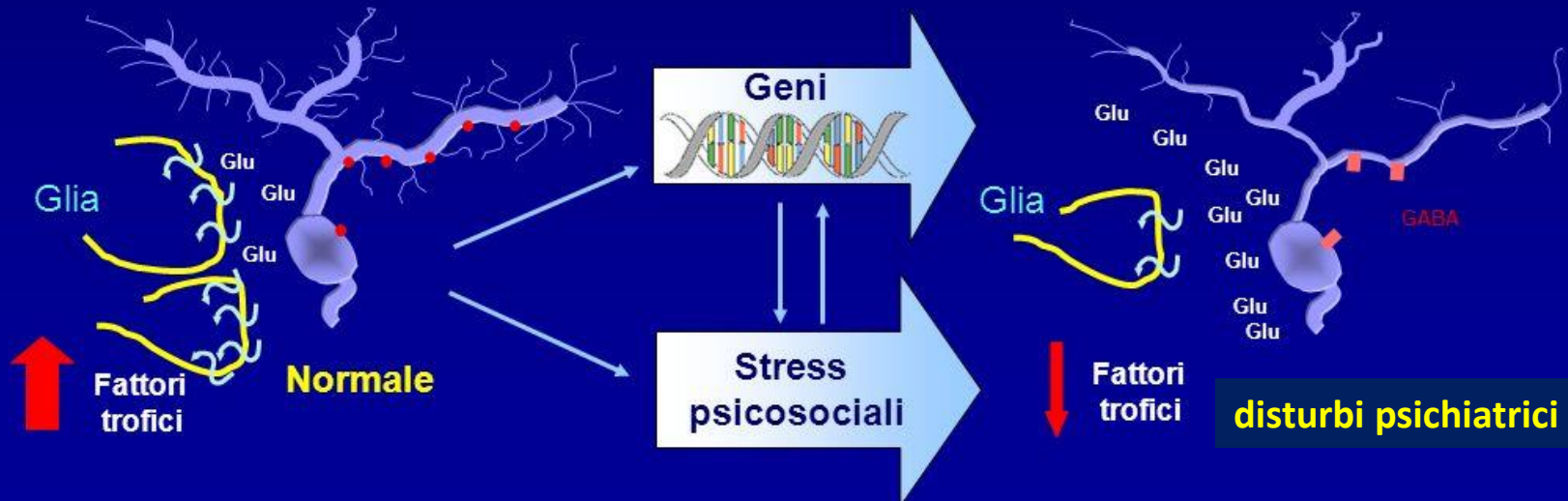
Proliferazione e maturazione neuronale

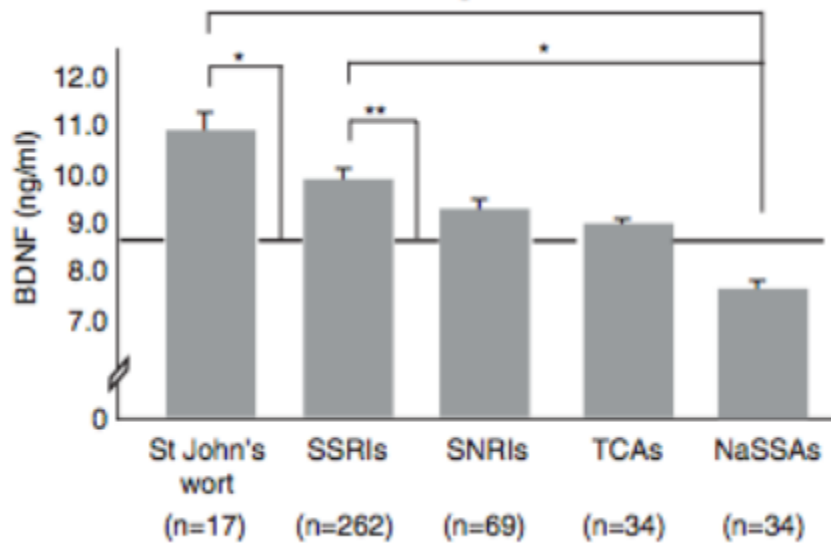
Mantenimento e sopravvivenza neuronale

FATTORI NEUROTROFICI (BDNF, NGF)



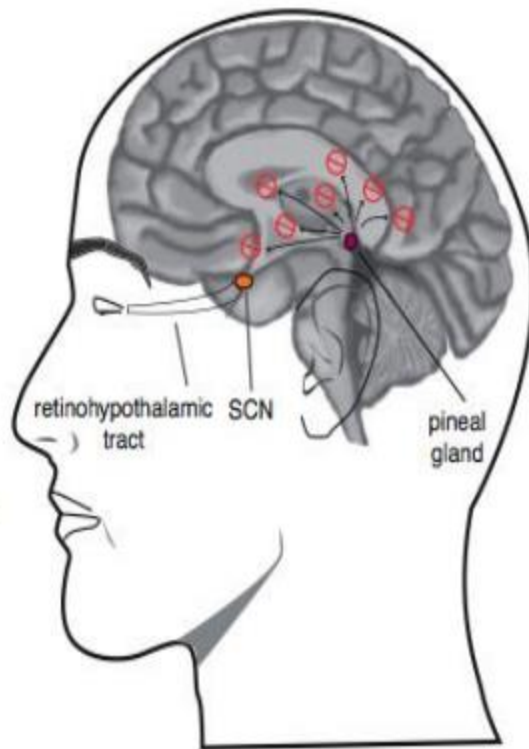
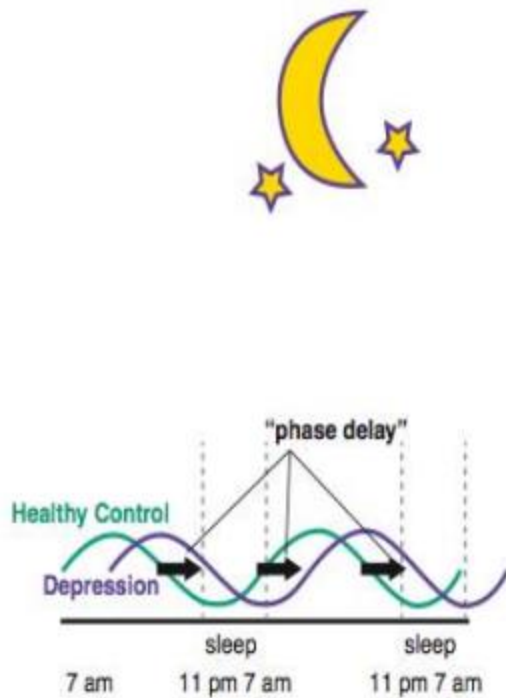
Plasticità cellulare – trofismo neuronale





I livelli di BDNF sembrano aumentare in modo molto differente in base alla terapia farmacologica assunta.

Sembrano subire incrementi sensibilmente maggiori assumendo agenti con spiccata azione serotoninergica



L'alterazione dei ritmi circadiani, una delle caratteristiche core della depressione, potrebbe influire sui livelli di BDNF e sulla neurogenesi che trova il suo picco nella fase notturna in un normale ciclo sonno-veglia.

nella SCHIZOFRENIA

Il **BDNF** (importante nella neurogenesi e nella neuroplasticità) svolge un ruolo determinante anche nella modulazione di diversi sistemi di neurotrasmettitori incluso il sistema dopaminergico coinvolto nella patofisiologia della schizofrenia

I farmaci antipsicotici rimangono il cardine della farmacoterapia per la schizofrenia, ma ci sono ampie variazioni individuali nell'efficacia e negli effetti collaterali dei farmaci antipsicotici → **esiste una forte domanda di farmaci personalizzati per il trattamento della schizofrenia!!**

La ricerca farmacogenetica ha esaminato una serie di varianti genetiche e sono stati trovati solo **alcuni polimorfismi che promettono di essere associati all'efficacia terapeutica e agli effetti collaterali dei farmaci antipsicotici.**

[Neurosci Lett.](#) 2018 Oct 9. pii: S0304-3940(18)30691-8. doi: 10.1016/j.neulet.2018.10.015. [Epub ahead of print]

BDNF as a pharmacogenetic target for antipsychotic treatment of schizophrenia.

[Han M](#)¹, [Deng C](#)².

Polimorfismo del gene Val66Met BDNF e farmaci antipsicotici → è stato correlato alla fisiopatologia della schizofrenia, alla sintomatologia psicotica, all'efficacia e agli effetti collaterali dei farmaci antipsicotici. Le varianti di Val66Met BDNF potrebbero essere un obiettivo promettente per lo sviluppo di farmaci antipsicotici di prossima generazione.

2- BDNF e tossicodipendenza

CONDIZIONI DI STRESS → ABBASSANDO I LIVELLI DI BDNF → FAVORISCONO L'ADDICTION

- **Esposizioni acute di alcol** aumentano i livelli di BDNF, invece dopo un periodo di **astinenza a seguito di assunzione cronica i livelli di BDNF sono molto bassi nell'AMIGDALA** (area associata all'ansia e della paura) = **infatti l'animale mostrava un aumento del comportamento ansioso;**
- **Modelli animali eterozigoti (+/-) per il gene BDNF** sono predisposti alla dipendenza da alcol
- **L'infusione di BDNF diminuisce il consumo volontario di alcol**

→ **Alterazioni significative dei livelli di BDNF sono state osservate in diverse regioni cerebrali anche dopo esposizione a cocaina, amfetamina e metamfetamina**

l'aumento dei livelli di BDNF è associato ad un aumento della neurotrasmissione dopaminergica, dell'attivazione motoria e dei comportamenti di scelta.

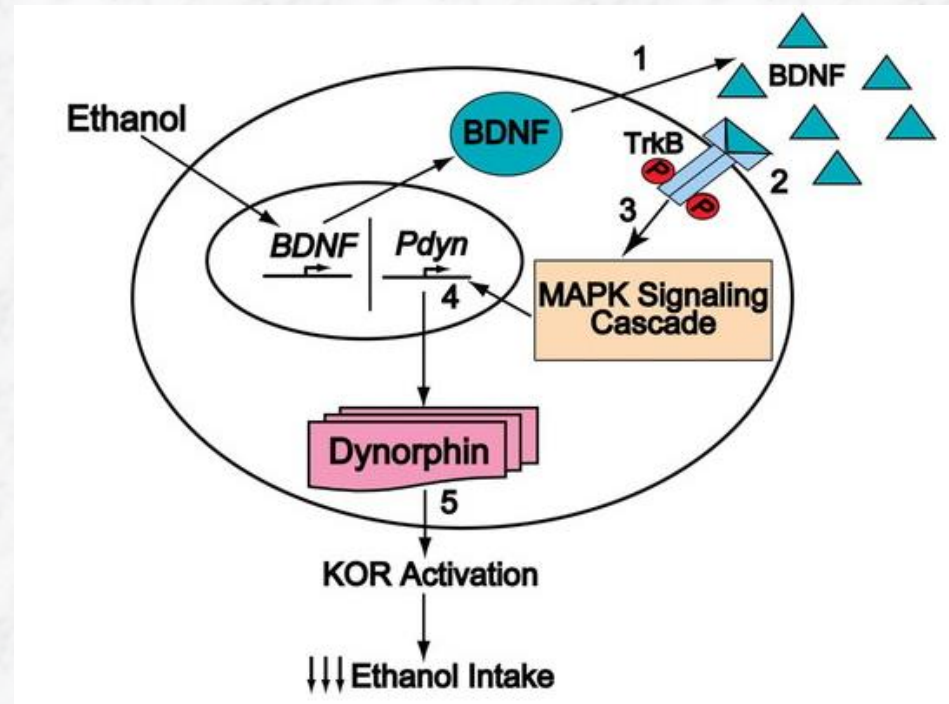
In accordo con questa ipotesi, la microinfusione di anticorpo contro il BDNF nel nucleo accumbens **attenua l'aumento acuto indotto da METH nei livelli extracellulari di dopamina e l'attività motoria indotta dallo psicostimolante**

Dynorphin is a downstream effector of striatal BDNF regulation of ethanol intake.

Logrip ML¹, Janak PH, Ron D.

Ethanol treatment of primary striatal neurons results in activation of the BDNF receptor, TrkB, and subsequent activation of the MAP kinase cascade, in a BDNF-dependent fashion. **We also identify dynorphin as a downstream effector of BDNF signaling in striatal neurons**, as ethanol treatment results in increased production of *Pdyn* via a BDNF- and MAP kinase-dependent mechanism.

Importantly, we show that blockade of dynorphin signaling inhibited the ability of BDNF to reduce ethanol intake, suggesting that dynorphin is required, at least in part, for the reduction of ethanol intake by BDNF.



3- BDNF e malattia di Alzheimer

Le disfunzioni della corteccia cerebrale entorinale rappresentano la causa della perdita di memoria, il principale sintomo della malattia e in questa regione il BDNF è molto espresso

[Nat Med.](#) 2009 Mar;15(3):331-7. doi: 10.1038/nm.1912. Epub 2009 Feb 8.

Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease.

[Nagahara AH](#)¹, [Merrill DA](#), [Coppola G](#), [Tsukada S](#), [Schroeder BE](#), [Shaked GM](#), [Wang L](#), [Blesch A](#), [Kim A](#), [Conner JM](#), [Rockenstein E](#), [Chao MV](#), [Koo EH](#), [Geschwind D](#), [Masliah E](#), [Chiba AA](#), [Tuszynski MH](#).

→ I risultati dello studio mostrano che nei topi transgenici la somministrazione di BDNF, dopo l'insorgenza della malattia, sembra contrastare la perdita sinaptica e migliorare la trasmissione cellulare, potenziando memoria e apprendimento.

→ Nei ratti e nei primati adulti sani l'iniezione di BDNF contrasta il declino cognitivo e l'atrofia neuronale, migliora le espressioni geniche anomale legate all'invecchiamento e previene la morte dei neuroni

I risultati sono promettenti e supportano l'efficacia neuroprotettiva della somministrazione di BDNF !!!

Fattore di rilascio della corticotropina CRF

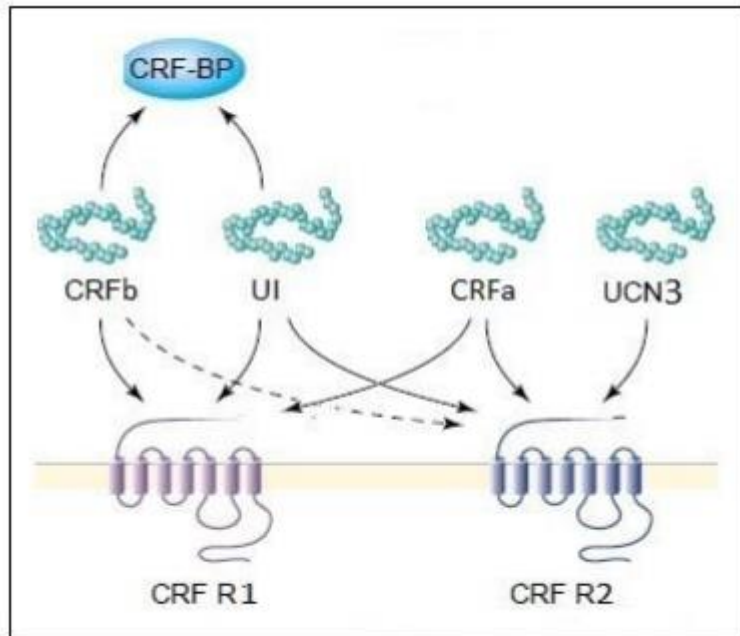
vecchie e nuove evidenze

Il CRF o CRH è un ormone

Ormone di rilascio della corticotropina = CRH

Fattore di rilascio della corticotropina = CRF

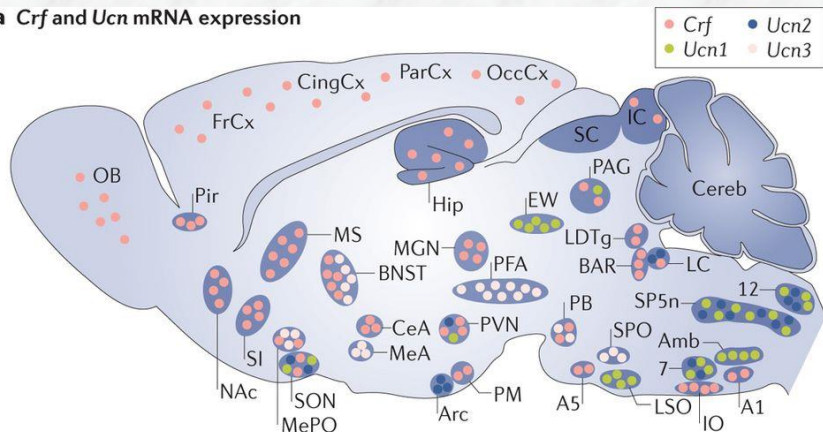
- Ormone peptidico della lunghezza di 41 a.a.
- Legame a recettori a 7 domini transmembrana: **CRF-R1** e **CRF-R2**



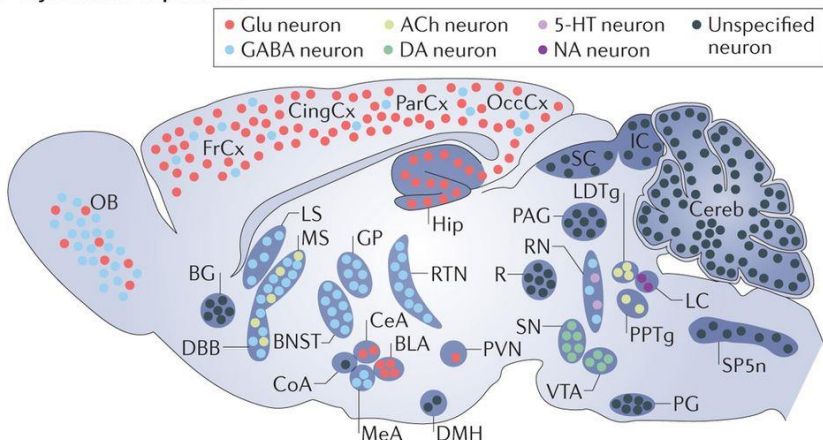
I recettori per il CRF sono stati trovati in numerosi siti del cervello, cioè significa che tale peptide, rilasciato dalle terminazioni nervose, ha nel cervello funzioni di neurotrasmettitore.

Esistono neuroni CRFergici e i suoi recettori li troviamo anche su numerosi altri tipi di neuroni

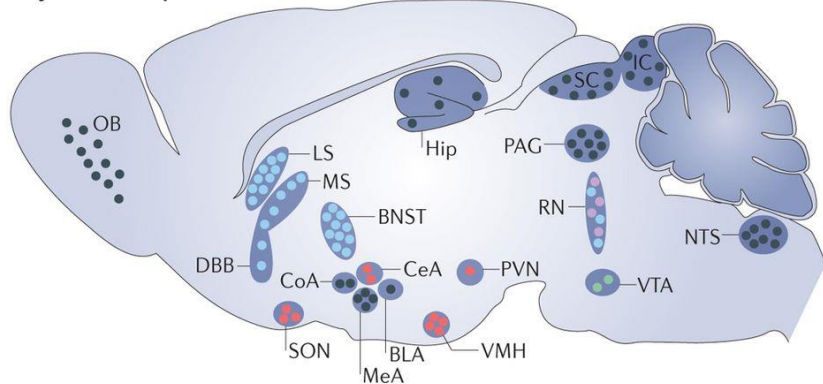
a Crf and Ucn mRNA expression



b Crfr1 mRNA expression



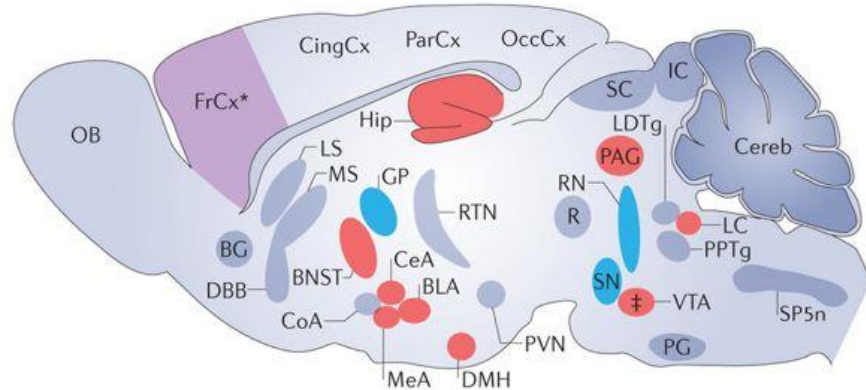
Crfr2 mRNA expression



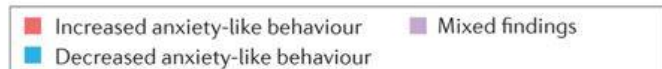
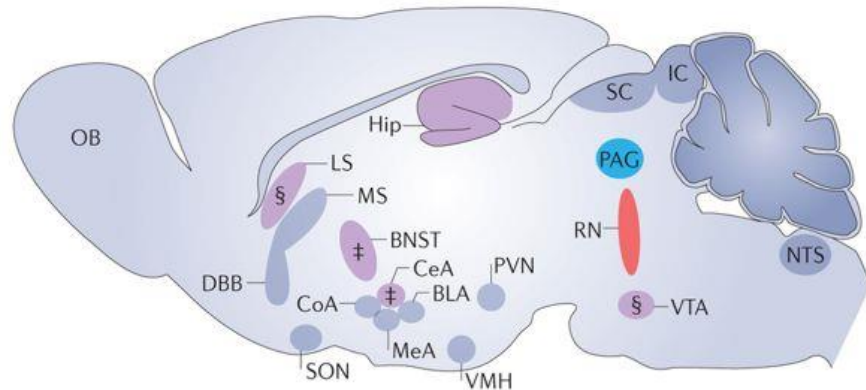
IL CRF è ampiamente distribuito nel cervello dove modula la risposta allo stress

Principalmente attraverso interazione con il recettore CRF-R1

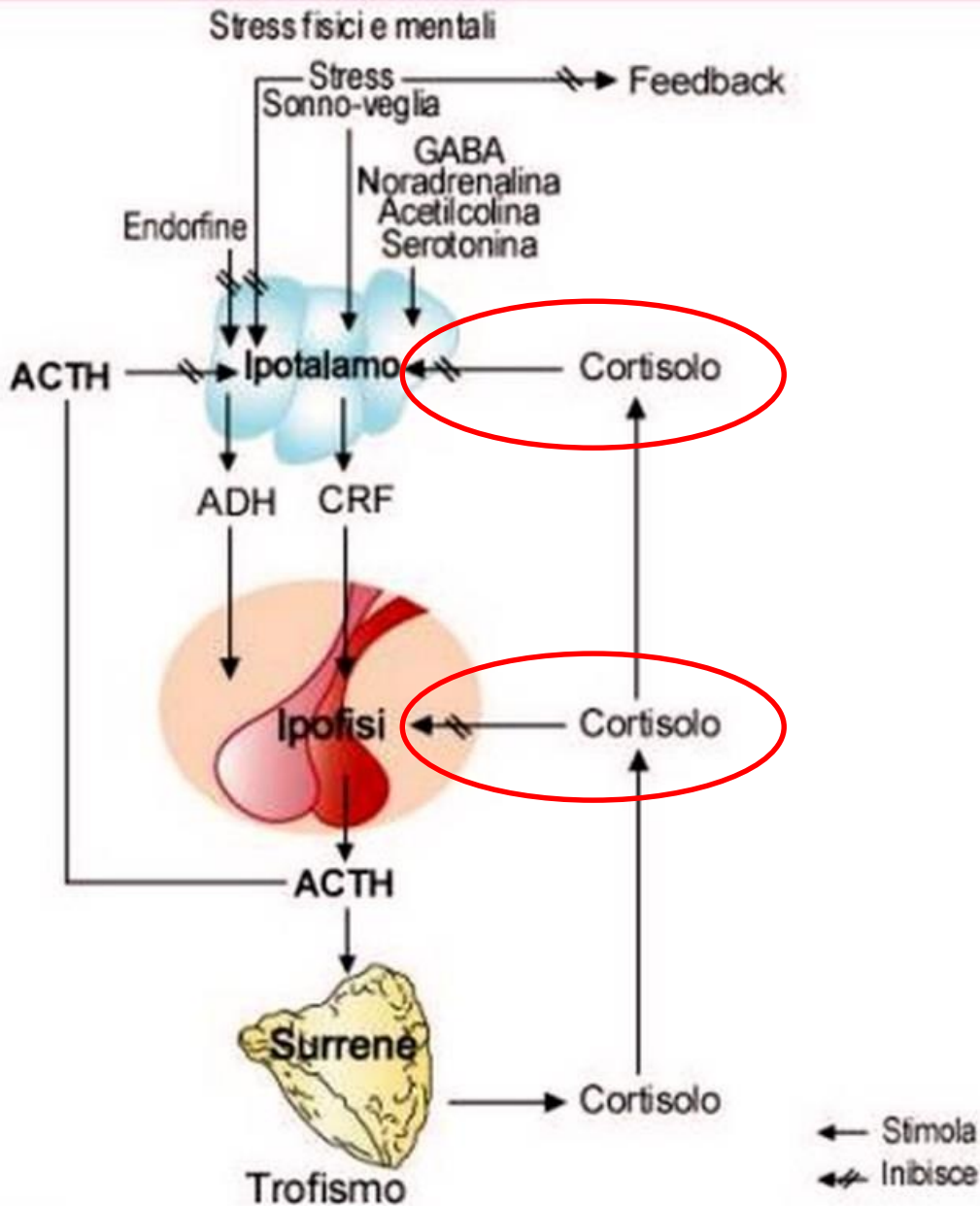
a Effect of CRFR1 activation on anxiety-like behaviour



b Effect of CRFR2 activation on anxiety-like behaviour



STRESS e ATTIVAZIONE DELL'ASSE IPOTALAMO/IPOFISI/SURRENE



Il CRF è prodotto nell'ipotalamo da cui viene rilasciato → entra nel circolo portale dell'adenoipofisi **andando a stimolare il rilascio di ACTH (corticotropina)** e di altre sostanze biologiche (per esempio β -endorfina).

→ **La corticotropina (ACTH)**, che entra nel circolo sistemico, va a **stimolare la produzione degli ormoni surrenali, in particolare quella dei glucocorticoidi come il cortisolo.**

ACTH = ormone adrenocorticotropo
ADH = ormone antidiuretico

La risposta adattativa allo stress modulata dal CRF non riguarda solo la secrezione di ormoni dell'ipofisi → **ma coinvolge, attraverso connessioni nervose dirette, la maggior parte dei neurotrasmettitori.**

Infatti la somministrazione di CRF nel cervello comporta un **AUMENTO** di **catecolamine** e, in particolare, della **noradrenalina (ma anche serotonina, Minore azione su Ach)**



Dal punto di vista psichiatrico lo stress a lungo andare è responsabile della "Neuropsychiatric Syndroms", caratterizzata da **ipercortisolismo, incremento di neurotrasmettitori eccitatori.**

Quadri neuropsichiatrici che derivano dalla condizione stressogena:

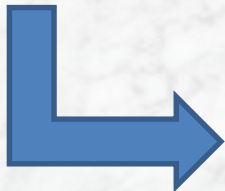
- 1) primary anxiety disorder (disordine ansiogeno)
- 2) depression
- 4) anorexia nervosa
- 5) obsessive - compulsive disorder

1- CRF e disturbi neuropsichiatrici

Il legame fra stress e depressione è clinicamente ben noto, tuttavia molto meno conosciuti sono i dettagli dei meccanismi neurobiologici che mediano l'abnorme risposta depressiva ai fattori stressanti.

Come lo stress può trasformarsi in depressione → ricercatori hanno ipotizzato che a fungere da **snodo nello sviluppo** di una depressione da stress potesse essere il **nucleo accumbens**, una regione cruciale per il piacere, ma anche interfaccia fra circuiti dei sistemi cognitivo e motorio.

- **Normalmente il CRF potenzia il rilascio di dopamina**, facilitando la tendenza a sviluppare spinte motivazionali e legami sociali
- **Nel caso di un grave e/o prolungato stress, invece, questa capacità del CRF appare completamente abolita**, senza segni di recupero neppure molto tempo dopo



Si verifica un drastico cambiamento della **risposta affettiva allo stress** che viene percepito come ostacoli insormontabili, avviando un processo che può portare a forme depressive anche gravi

2- CRF e tossicodipendenza

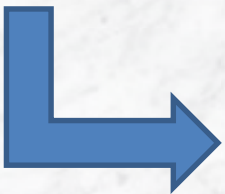
ELEVATO e PROLUNGATO STRESS → rappresenta un fattore di rischio per l'abuso di sostanze

STRESS E USO/ABUSO DI ALCOL

L'idea di base è che l'esposizione a fattori stressanti che accadono nella vita quotidiana possano causare, nelle persone suscettibili, l'avvio o la ricaduta nell'abuso di alcol.

In questi soggetti l'alcol è utilizzato per attenuare le sofferenze indotte da cause stressanti.

→ Da una parte abbiamo che il consumo di alcol attenua gli effetti emozionali dello stress e il suo consumo aumenta nei periodi stressanti, dall'altra parte l'alcol contribuisce ad aumentare i livelli di stress creando una sorta di corto circuito che porta poi a un incremento nelle bevute.



IPOTESI: che la transizione verso un fenotipo alcol dipendente coinvolga una **disregolazione non solo del sistema della ricompensa ma anche dei circuiti che mediano le risposte comportamentali e neuroendocrine allo stress**

Ad es.

→ ratti alcol-preferenti mostrano alti livelli basali di CRF nel nucleo centrale dell'amigdala

→ antagonisti per i recettori del CRF veicolati in questa stessa area sono in grado di sopprimere un comportamento ansioso e il consumo di alcol

Molti studi sono attualmente in corso per valutare il coinvolgimento del CRF nell'abuso di altre sostanze psicotrope

3- CRF e dolore

Il CRF è coinvolto nella regolazione del dolore e **può produrre un effetto analgesico nell'uomo e negli animali**, anche se i meccanismi dell'analgesia indotta da CRF rimangono poco chiari.

- i livelli di CRF possono influenzare gli stati dolore infiammatorio cronico
- esiste una relazione tra sistema oppioide e CRF

EVIDENZE SPERIMENTALI: I recettori CRF-R1 e CRF-R2, così come i recettori dei glucocorticoidi e degli oppioidi sono tutti coinvolti nell'analgesia periferica

La somministrazione periferica del CRF causa effetto analgesico (aumento delle soglie di latenza nelle risposte al dolore) e aumenta i livelli plasmatici di corticosterone.

Il pretrattamento con:

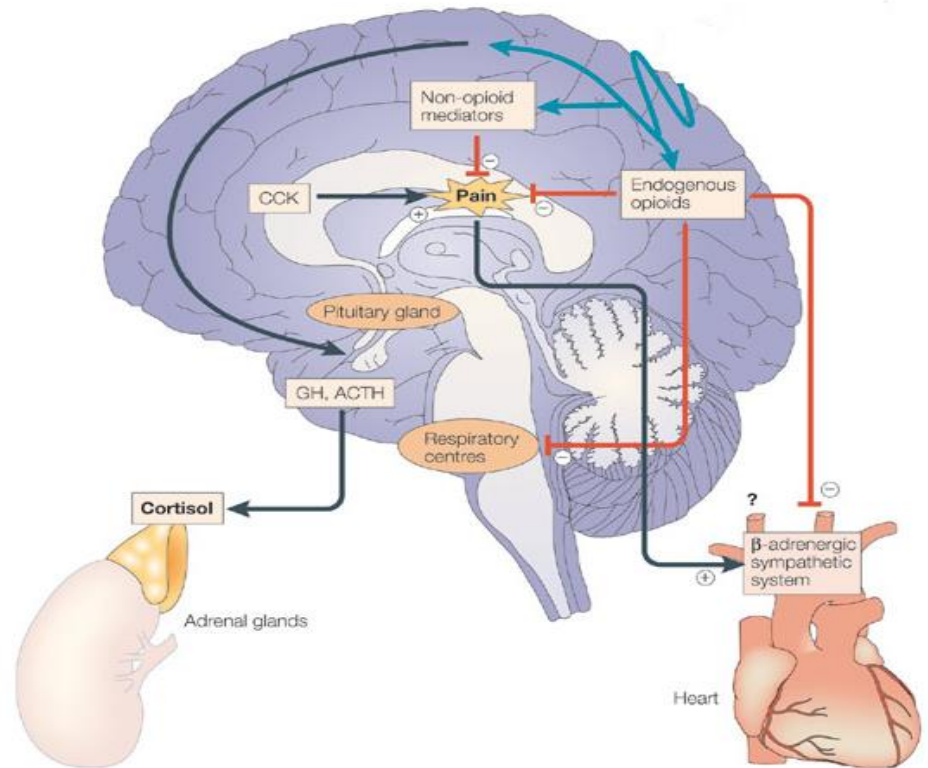
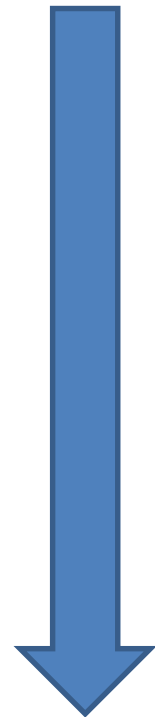
Naltrexone (Antagonista oppioide)
NBI-27941 (Antagonista CRF-R1)
astressina 2-B (Antagonista CRF-R2)
Mifepristone (anti-progestinico)

attenua questo effetto analgesico suggerendo che l'effetto analgesico può essere mediato attraverso il coinvolgimento di CRF-R1 e CRF-R2 così come i recettori oppioidi e glucocorticoidi

La condizione di **dolore cronico** è spesso associata ad un elevato livello di stress e ad una condizione di depressione

Contributo di:

Sistema oppioide
Sistema del CRF



Nature Reviews | Neuroscience

il dolore cronico nella malattie, interferendo con la qualità della vita, rappresenta uno dei maggiori fattori predittivi di sviluppo della depressione