

**Relazione del lavoro svolto presso il laboratorio del dott. Keith Murphy,  
School of Biomolecular and Biomedical Science University College,  
UCD University College Dublin, Dublino.**

I farmaci antipsicotici rappresentano la prima scelta farmacologica per la cura della schizofrenia, una malattia psichiatrica caratterizzata da molteplici sintomi, classicamente suddivisi in sintomi positivi (allucinazioni, deliri, disturbi del pensiero), sintomi negativi (anedonia, apatia, isolamento sociale) e deficit cognitivi (deficit di attenzione e concentrazione, di memoria e apprendimento). Quest'ultima categoria di sintomi ha suscitato negli ultimi anni l'attenzione di neuropsichiatri, preoccupati a trovare una soluzione farmacologica non solo per i gravi e disabilitanti sintomi positivi e negativi, ma anche per i deficit della sfera cognitiva. In base al loro profilo recettoriale e alla loro efficacia terapeutica, i farmaci antipsicotici vengono tradizionalmente suddivisi in due categorie: gli antipsicotici di prima generazione o tipici (ad esempio clorpromazina e aloperidolo) e gli antipsicotici di seconda generazione o atipici (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone, aripiprazolo, ziprasidone). Mentre gli antipsicotici di prima generazione sono particolarmente efficaci, e per questo ancora frequentemente prescritti, nel miglioramento dei sintomi positivi, gli antipsicotici di seconda generazione migliorano, oltre i sintomi positivi, anche quelli negativi e i deficit cognitivi. I meccanismi molecolari alla base della diversa efficacia terapeutica tra gli antipsicotici tipici e atipici non sono ancora del tutto noti, ma dati di letteratura suggeriscono che diverse modificazioni cellulari e molecolari hanno luogo a livello cerebrale dopo somministrazioni ripetute di questi farmaci.

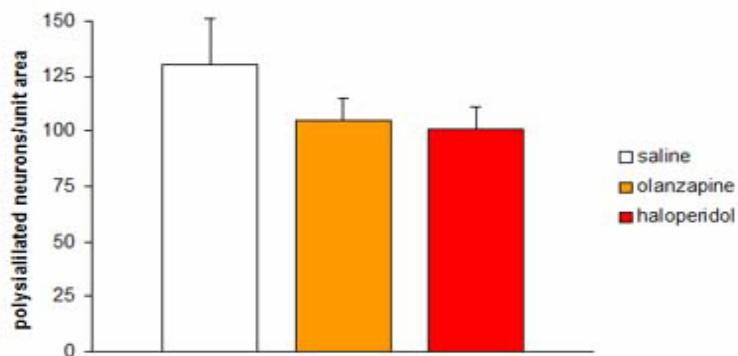
Il progetto di ricerca di cui mi occupo riguarda lo studio delle modificazioni molecolari che si instaurano nel cervello di ratto dopo un trattamento prolungato con il farmaco di prima generazione aloperidolo e quello di seconda generazione olanzapina. Dati precedentemente ottenuti nel nostro laboratorio hanno dimostrato che, se somministrati ripetutamente, questi farmaci antipsicotici inducono modificazioni dell'espressione e dello stato di attivazione di proteine coinvolte nei processi di plasticità sinaptica, come BDNF (brain derived neurotrophic factor) (Fumagalli et al., 2003) ed ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases) (Fumagalli et al., 2006), in aree cerebrali importanti nella regolazione delle funzioni cognitive e nei processi di memoria e apprendimento, come l'ippocampo e la corteccia prefrontale.

Nel laboratorio del Dott. Keith Murphy, mi sono occupata dell'analisi di PSA-NCAM, una proteina di adesione appartenente alla famiglia delle immunoglobuline e determinante per eventi "plastici", quali la crescita assonale, la riorganizzazione sinaptica, processi di migrazione cellulare e modificazioni morfologiche neuronali. La PSA-NCAM è coinvolta nei meccanismi di plasticità sinaptica, nei processi di LTP, nel consolidamento della memoria e in particolare nella memoria spaziale, come ampiamente dimostrato da esperimenti condotti nel laboratorio del Dott. Keith Murphy (Foley et al., 2003).

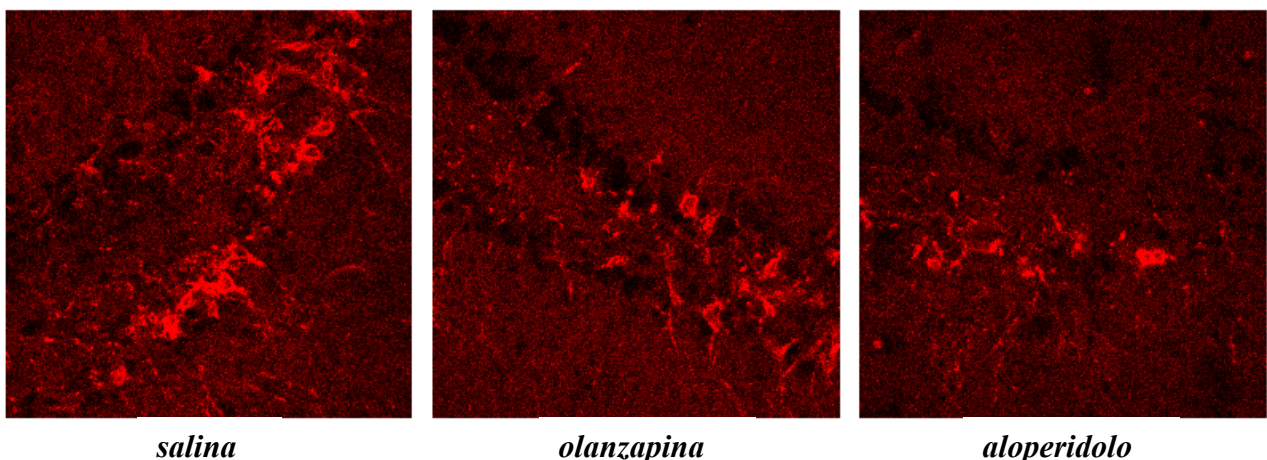
È noto che i farmaci antipsicotici possono interferire nei processi di memoria spaziale. Quando somministrati acutamente, sia gli antipsicotici tipici che atipici peggiorano la memoria spaziale, anche se l'effetto sedativo del farmaco potrebbe in questo caso mascherare ciò che veramente succede ai processi mnemonici (Ortega-Alvaro et al., 2006). Dopo trattamento prolungato condotto in animali normali, gli antipsicotici classici provano un peggioramento della memoria spaziale, mentre gli antipsicotici atipici hanno effetti differenti a seconda del farmaco considerato. In particolare, un lavoro di Terry del 2002 dimostra che aloperidolo somministrato per 90 giorni peggiora la memoria spaziale, misurata mediante il test water maze di Morris, in modo più marcato rispetto l'olanzapina, mentre Rosengarten e collaboratori hanno osservato che aloperidolo, clozapina e risperidone peggiorano le performance cognitive nel radial arm maze test, mentre olanzapina non le modifica. Al contrario, quando viene condotto un trattamento cronico con l'antipsicotico atipico clozapina in animali che presentano dei deficit di memoria spaziale (indotti dal blocco farmacologico dei recettori NMDA o dall'aumentato rilascio di dopamina o da lesioni al

principale input dell'ippocampo, il fimbria-fornix) si evidenzia un miglioramento delle capacità cognitive (Bardgett et al., 2006; Addy et al., 2005). Essendo la PSA-NCAM una proteina determinante per i processi "plastici" e per il consolidamento della memoria, la sua modulazione rappresenta un possibile meccanismo molecolare, che potrebbe spiegare la diversa efficacia terapeutica tra farmaci tipici e atipici.

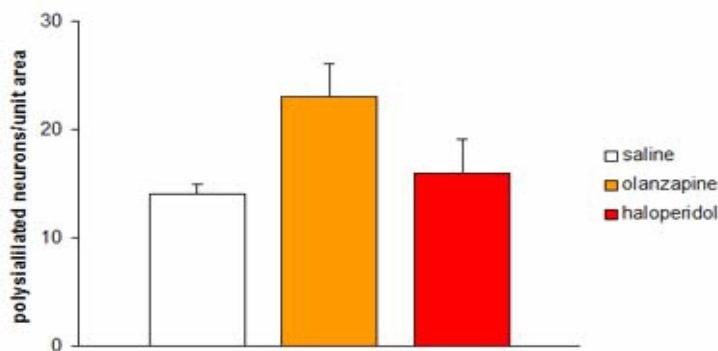
Pertanto, nel laboratorio del dott.Keith Murphy, ho condotto l'analisi dell'espressione della PSA-NCAM nel giro dentato dell'ippocampo e in corteccia prefrontale mediante la tecnica di immunistoichimica a fluorescenza, dopo un trattamento di 14 giorni con aloperidolo e olanzapina. Inoltre, nel giro dentato dell'ippocampo, le immagini sono state analizzate successivamente al microscopio confocale al fine di studiare l'espressione di PSA-NCAM a livello subcellulare. I risultati ottenuti suggeriscono che sia olanzapina che aloperidolo riducono i livelli di PSA-NCAM nel giro dentato (Figura 1), senza però che venga raggiunta la significatività statistica. Le analisi al microscopio confocale confermano la stessa tendenza verso una riduzione di espressione di PSA-NCAM con entrambi i farmaci (Figura 2). In corteccia prefrontale, olanzapina, ma non aloperidolo, aumenta i livelli di PSA-NCAM, ma non in modo significativo (Figura 3).



*Figura 1:* Effetto del trattamento cronico con olanzapina e aloperidolo sull'espressione di PSA-NCAM nel giro dentato dell'ippocampo. I dati sono espressi come numero di cellule positive per unità di area.



*Figura 2:* Immagini del giro dentato dell'ippocampo ottenute al microscopio confocale. Esprimendo i dati come % rispetto ai controlli, l'analisi quantitativa suggerisce una riduzione del 32% e del 27% per olanzapina e aloperidolo dei livelli di PSA-NCAM.



*Figura 3:* Effetto del trattamento cronico con olanzapina e aloperidolo sull'espressione di PSA-NCAM in corteccia prefrontale. I dati sono espressi come numero di cellule positive per unità di area.

Gli effetti prodotti da olanzapina e aloperidolo sull'espressione di PSA-NCAM in ippocampo e in corteccia prefrontale potrebbero derivare dalla diversa azione di questi farmaci sui diversi sistemi neurotrasmettitoriali nelle due aree cerebrali.

In ippocampo, la modulazione della PSA-NCAM potrebbe essere una conseguenza degli effetti di olanzapina e aloperidolo sulla trasmissione colinergica, essendo l'espressione della PSA-NCAM aumentata dal trattamento cronico con agenti colinergici, quali tacrina (Murphy et al., 2006), mentre l'aumento selettivo con olanzapina in corteccia prefrontale potrebbe essere dovuto alla capacità di questo farmaco di aumentare la trasmissione sinaptica in quest'area cerebrale.

Sulla base dei risultati ottenuti, è possibile ipotizzare che l'effetto a livello della corteccia prefrontale sia determinante per spiegare la diversa azione dell'olanzapina, rispetto aloperidolo, nel miglioramento delle funzioni cognitive.

### Referenze

- Addy NA, Pocivavsek A, Levin ED. Reversal of clozapine effects on working memory in rats with fimbria-fornix lesions. *Neuropsychopharmacol.*, 30, 1121-7, 2005.
- Bardgett ME, Griffith MS, Foltz RF, Hopkins JA, Massie CM, O'Connell SM., The effects of clozapine on delayed spatial alternation deficits in rats with hippocampal damage. *Neurobiol Learn Mem.*, 85, 86-94, 2006.
- Murphy K., Foley A., O'Connell A., Regan C. Chronic Exposure of Rats to Cognition Enhancing Drugs Produces a Neuroplastic Response Identical to that Obtained by Complex Environment Rearing. *Neuropsychopharmacol.*, 31, 90-100, 2006.
- Murphy KJ, Foley AG, O'Connell AW, Regan CM. Chronic exposure of rats to cognition enhancing drugs produces a neuroplastic response identical to that obtained by complex environment rearing. *Neuropsychopharmacology.* 31, 90-100, 2006.
- Ortega-Alvaro A., Gibert-Rahola J., Mico J.A. Influence of chronic treatment with olanzapine, clozapine and scopolamine on performance of a learned 8-arm radial maze task in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30, 104-11, 2006.

Foley A., Ronn L., Murphy K., Regan C. Distribution of polysialylated neural cell adhesion molecule in rat septal nuclei and septohippocampal pathway: transient increase of polysialylated interneurons in the subtriangular septal zone during memory consolidation. *J Neurosci Res.*, 15, 807-17, 2003.

Fumagalli F., Molteni R., Roceri M., Bedogni F., Santero R., Fossati C., Gennarelli M., Racagni G., Riva M.A. Effect of antipsychotic drugs on brain-derived neurotrophic factor expression under reduced N-methyl-D-aspartate receptor activity. *J Neurosci Res.*, 72, 622-8, 2003.

Fumagalli F., Frasca A., Spartà M., Drago F., Racagni G., Riva M.A. Long-term exposure to the atypical antipsychotic olanzapine differently up-regulates extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 phosphorylation in subcellular compartments of rat prefrontal cortex. *Mol Pharmacol.* 69, 1366-72, 2006.

Rosengarten H, Quartermain D. The effect of chronic treatment with typical and atypical antipsychotics on working memory and jaw movements in three- and eighteen-month-old rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26, 1047-54, 2002.

Terry AV Jr, Hill WD, Parikh V, Evans DR, Waller JL, Mahadik SP. Differential effects of chronic haloperidol and olanzapine exposure on brain cholinergic markers and spatial learning in rats. *Psychopharmacology*, 164, 360-8, 2002.

Angelisa Frasca  
Università degli Studi di Milano Bicocca