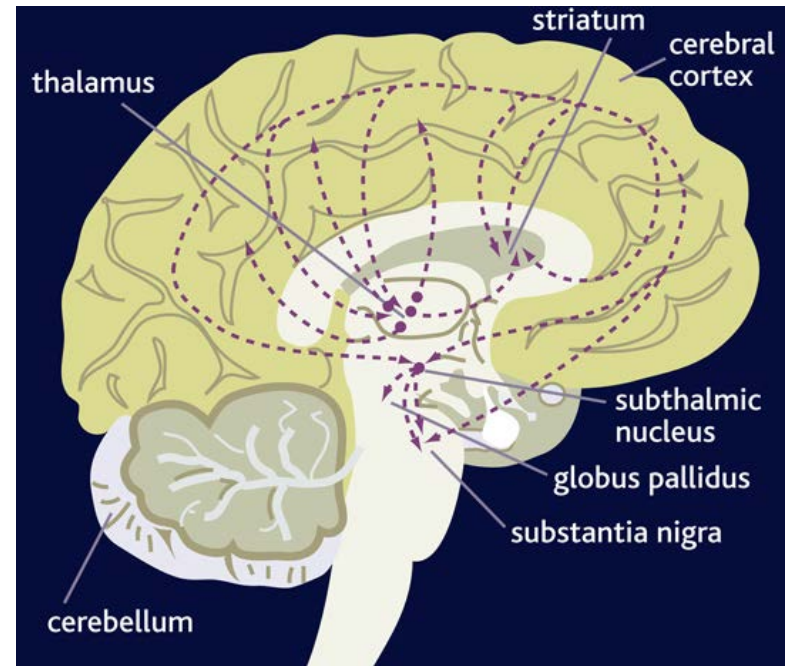


Glutamatergic pathways in the brain

- Principali vie glutammatergiche
 - Vie cortico-corticali
 - Vie corticotalamiche
 - Vie extrapiramidali (corticostriatali)
 - Vie ippocampali
- Altre vie glutammatergiche
 - Proiezioni tra la corteccia, substantia nigra, nucleo subtalamico e globus pallidum.



E' il più abbondante trasmettitore eccitatorio del SNC

Funzioni mediate dal glutammato a livello del SNC

- Percezione localizzata delle sensazioni e dolore
- Apprendimento e memoria
- Controllo della funzione motoria

Patologie legate ad una alterazione della trasmissione glutammatergica

- Epilessie
- Malattie neurodegenerative (Ischemia cerebrale, malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, SLA)
- Invecchiamento cerebrale
- Schizofrenia
- Dolore cronico

Sintesi e metabolismo del glutammato nel sistema nervoso centrale

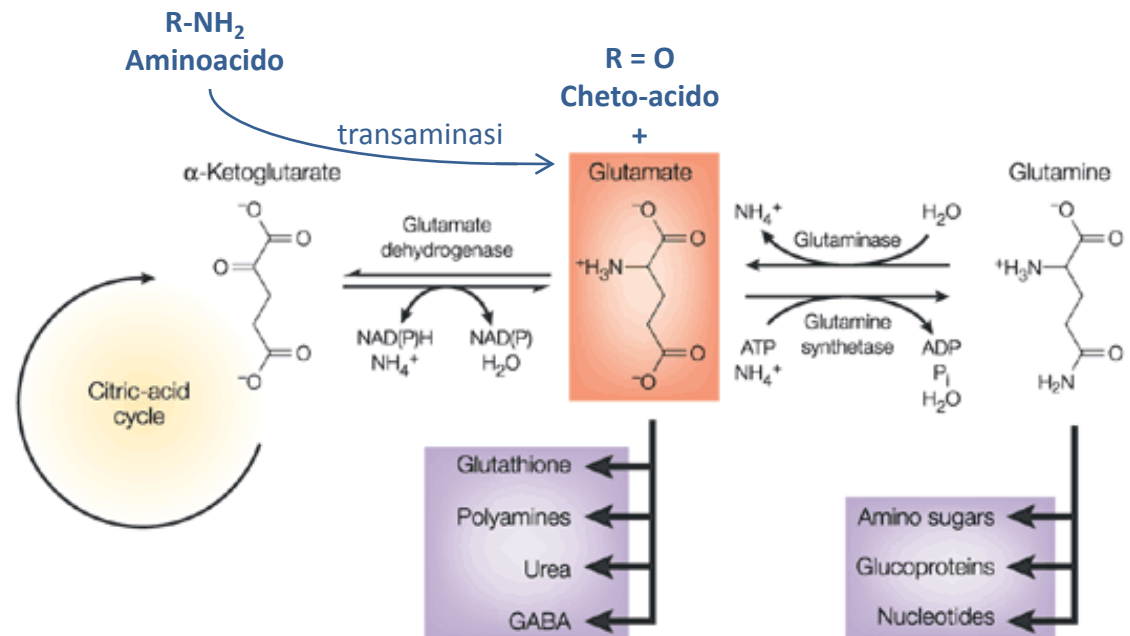
- Precursori:

- Glucosio

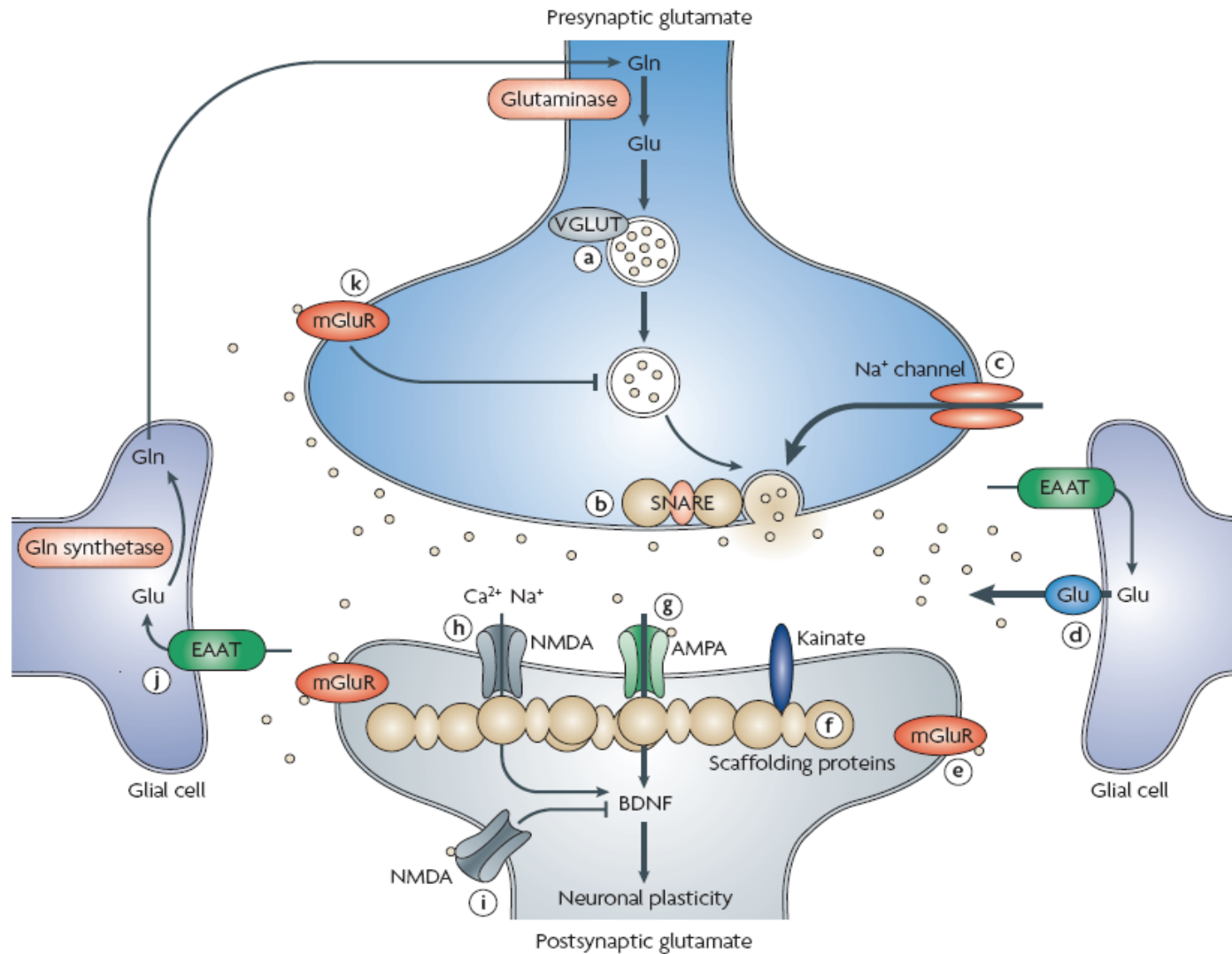
1. Glicolisi
2. Ciclo di Krebs
3. A-ketoglutarato
4. *Transaminasi*
5. Glutammato

- Glutamina

1. *Glutaminasi*
2. Glutammato



Sintesi e metabolismo del glutammato



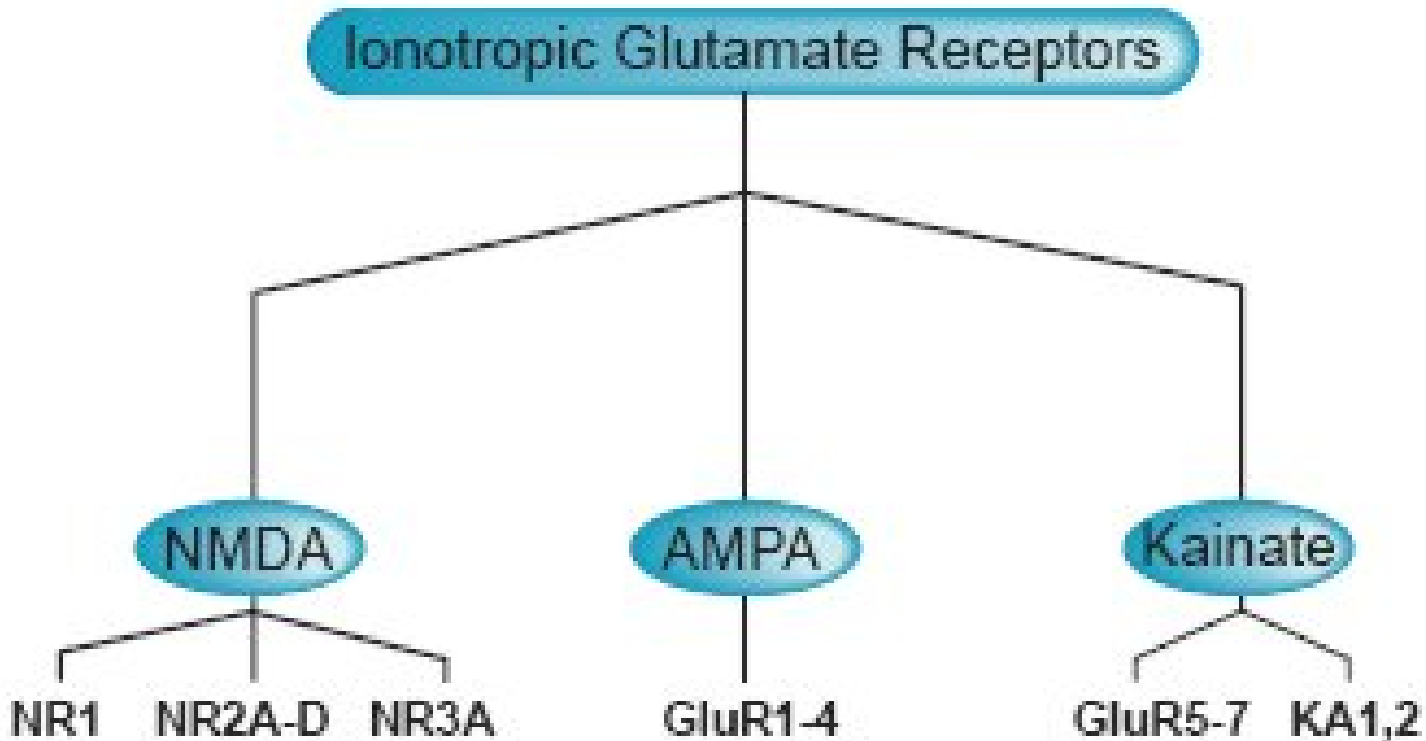
Recettori del glutammato

Iontropi (iGlu)

- AMPA
- KA
- NMDA

Metabotropici (mGlu)

- mGlu1
- mGlu2
- mGlu3
- mGlu4
- mGlu5
- mGlu6
- mGlu7
- mGlu8



I recettori ionotropici per il glutammato sono complessi polimerici costituiti da 4 o 5 subunità che partecipano a formare un canale ionico transmembrana aperto all'interazione con il glutammato

Vengono distinti in tre gruppi in base all'agonista selettivo e alla cinetica di Attivazione/inattivazione e alle differenze di conduttanza ionica

Recettori AMPA

- Localizzazione: membrana postsinaptica
- Sono responsabili della risposta eccitatoria (depolarizzante) rapida tipica delle sinapsi glutammatergiche
- Struttura molecolare: oligomeri composti da diverse subunità (*i*GluR1-4)
- Permeabilità: Na⁺ e Ca²⁺
- Subunità più diffusa: *i*GluR2
- Nel SNC i recettori AMPA sono costituiti da più subunità di cui almeno una è *i*GluR2

Recettori per il kainato (KA)

- Subunità: GluR5, GluR6, GluR7, KA1, KA2
- Localizzazione: pre- e postsinaptica in specifiche aree neuronali del SNC (striato, strati profondi della corteccia cerebrale, giro dentato e regione CA3 dell'ippocampo) selettivamente vulnerabili in diverse malattie neurodegenerative
- Il topiramato può antagonizzare le risposte dei recettori AMPA e del Kainato

Recettori NMDA

- Localizzazione: prevalentemente postsinaptica
- Composizione:
 - Una subunità NR1 comune a tutti i recettori
 - ed almeno una delle subunità NR2A, NR2B, NR2C, NR2D o NR3A e NR3B
- Lenta cinetica di attivazione, permeabilità al Ca^{2+} e sensibilità al blocco del Mg^{2+}
- *Ruolo essenziale nei processi di apprendimento*
- *Si attivano solo in condizioni di depolarizzazione della cellula*

NMDA receptor

Channel blockers



Memantine



Mg²⁺

Antagonists



AP5



5,7-dih-KYN

Agonists

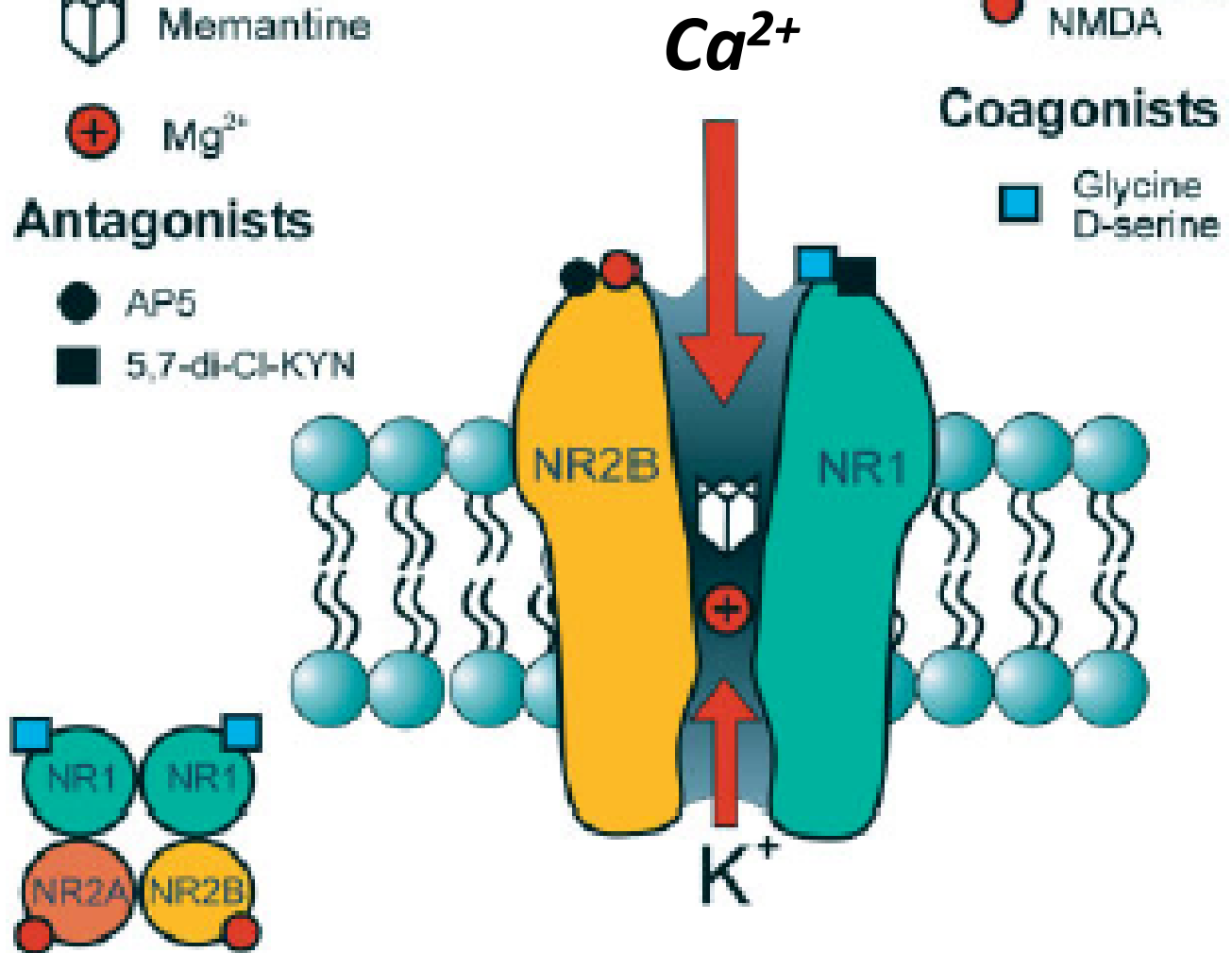


Glutamate
NMDA

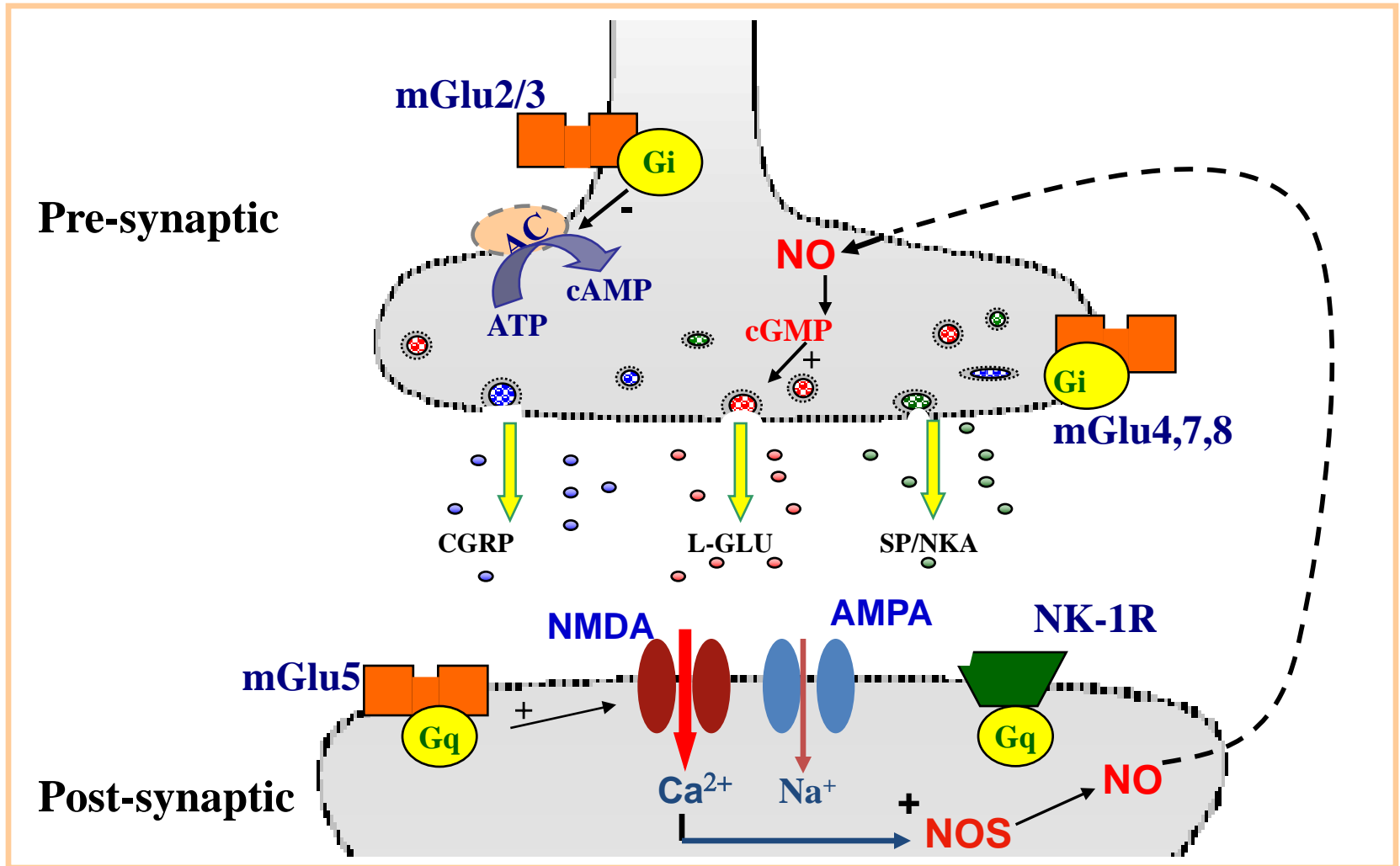
Coagonists



Glycine
D-serine



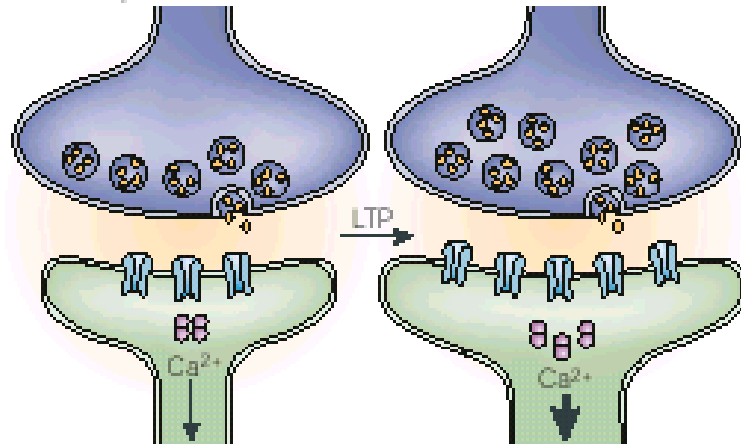
Ruolo del glutammato nei fenomeni dell'LTP



La Long term potentiation (LTP) è un fenomeno essenziale per i processi di apprendimento, solitamente studiato nell'ippocampo che richiede l'attivazione ad alta frequenza del recettore NMDA

Changes in dendritic spines during LTP/learning

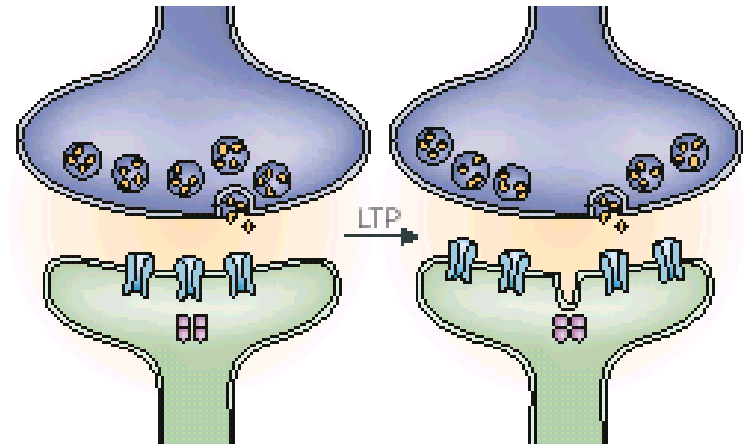
a Changes in size



Cellular correlation:

Increase in number of neurotransmitter receptors
 Increase in presynaptic vesicles
 Increase in postsynaptic ribosomes
 Changes in calcium compartmentalization

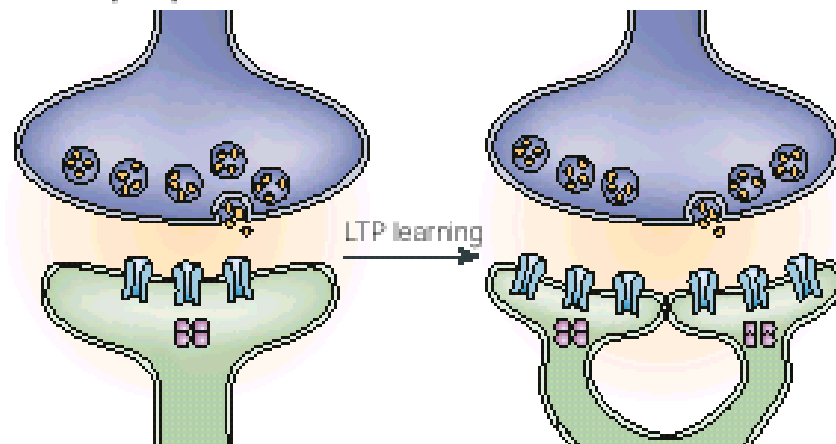
b Perforation



Cellular correlation:

Increase in receptor recycling
 Increase in transmission

c Multiple spines bouton

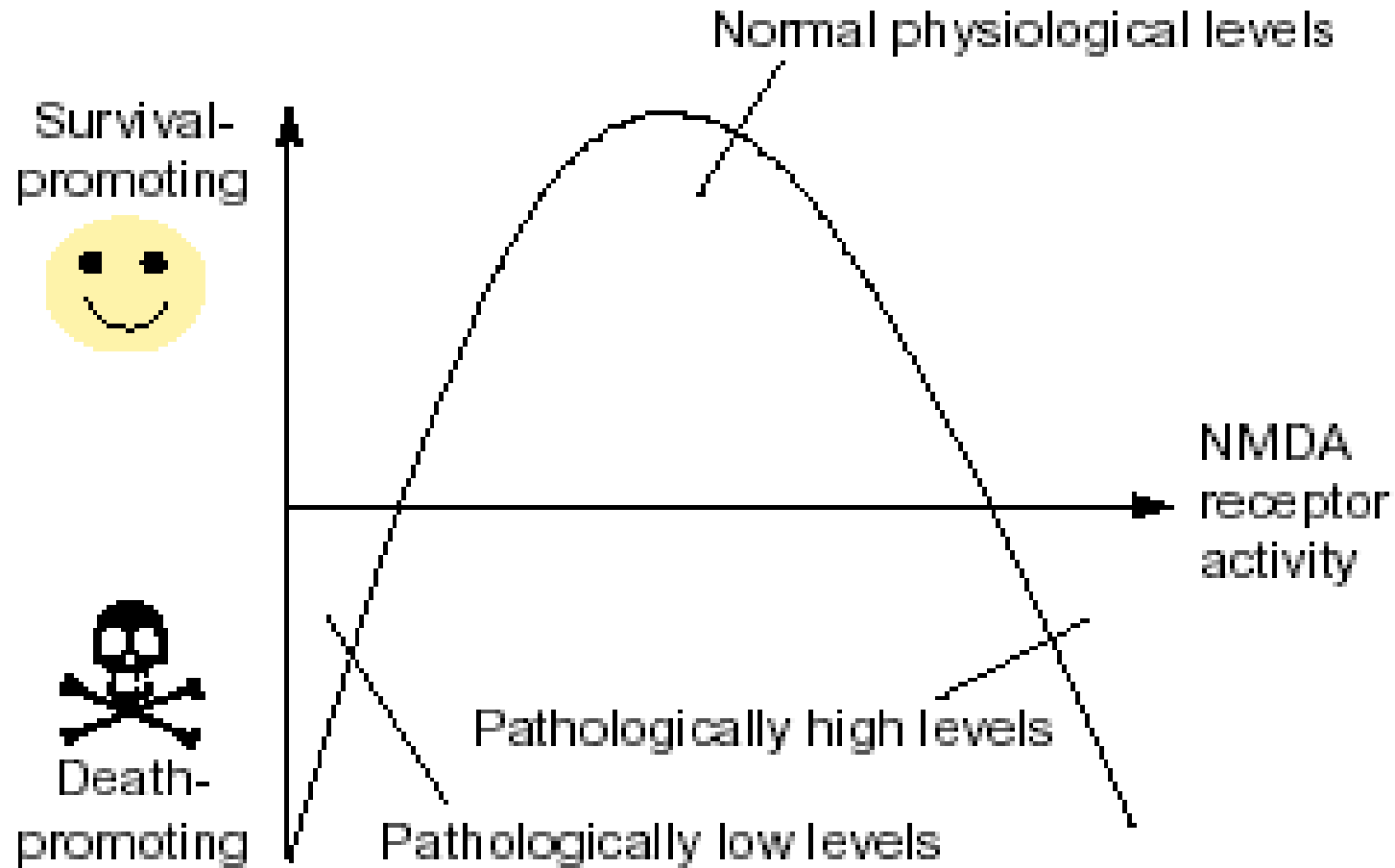


Cellular correlation:

Increase in independent synaptic release sites
 Increase in transmission



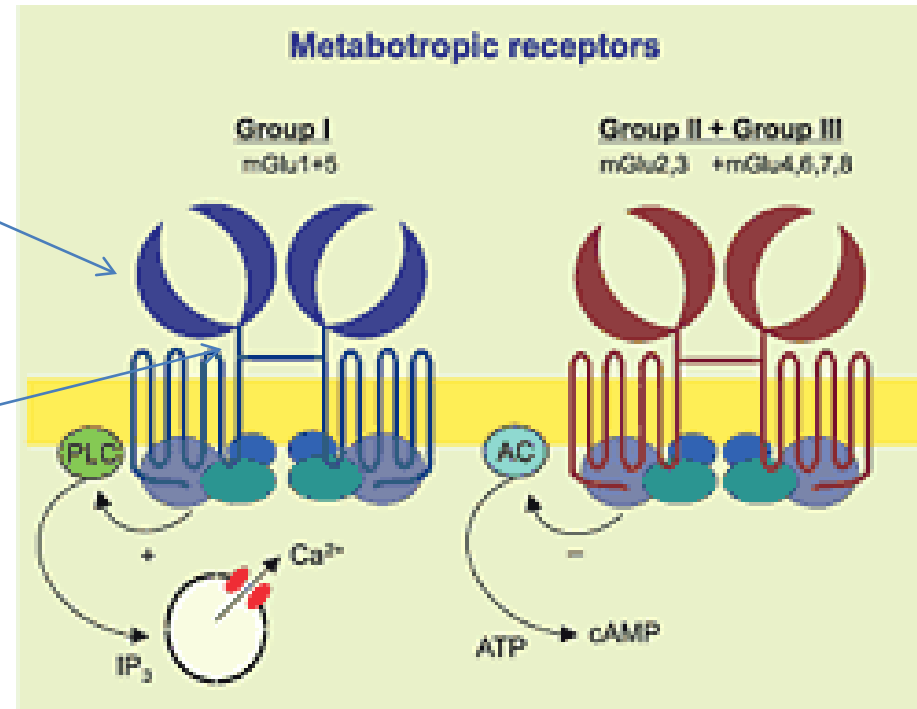
***L'ECCESSIVA ATTIVAZIONE DEI RECETTORI NMDA DETERMINA
FENOMENI DI DEGENERAZIONE E MORTE NEURONALE
PER L'ECCESSIVO INGRESSO DI CALCIO NEI NEURONI***



Recettori metabotropici per il glutammato (mGlu)

Struttura molecolare:


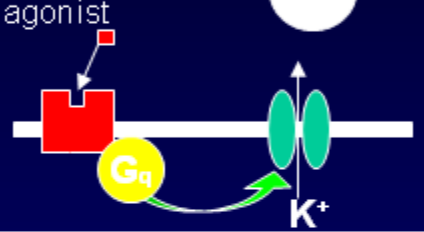

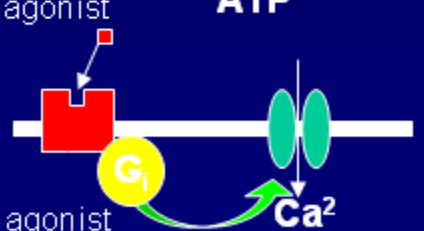

- Largo dominio N terminale (ECD) che comprende le regioni S1 e S2 responsabili del legame con il glutammato
- Regione ricca di cisteine che connette la ECD con i 7 TM

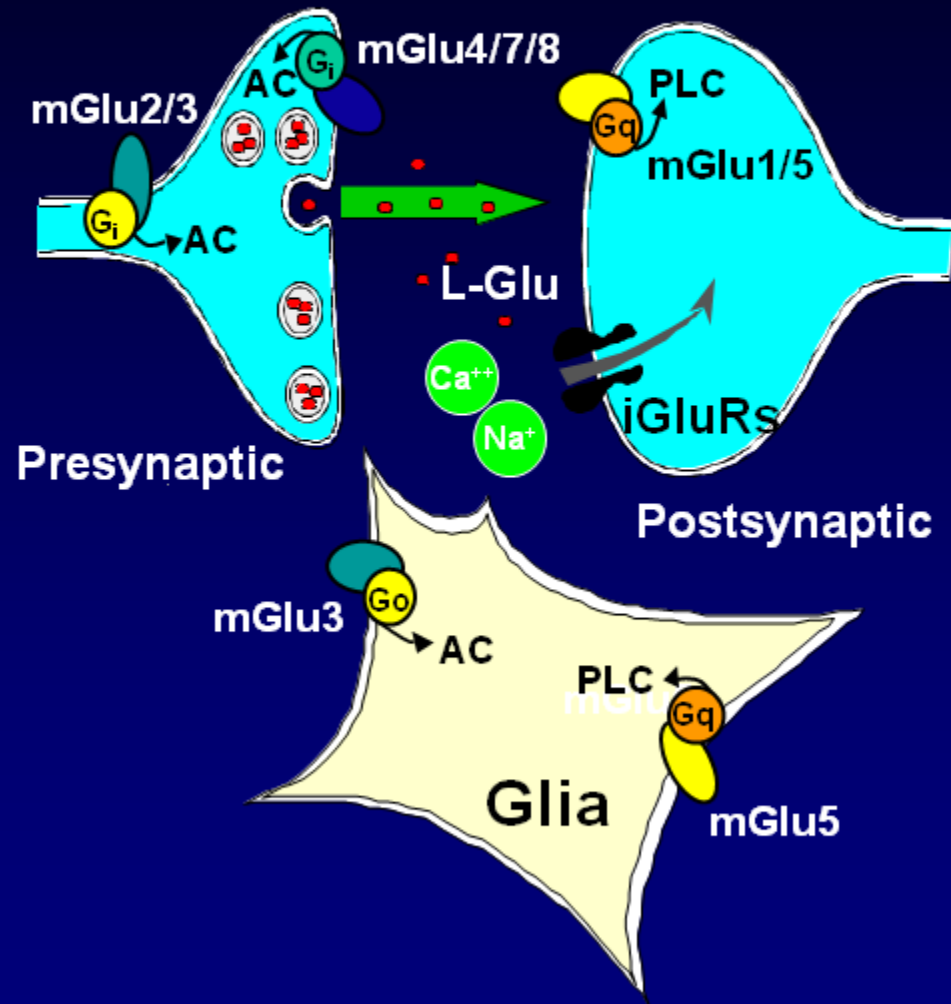


Controllano l'eccitabilità del SNC ed i processi di plasticità neuronale e agiscono da modulatori della sinapsi glutammatergica, in quanto reclutati solo in condizioni di elevate concentrazioni extracellulari di glutammato.

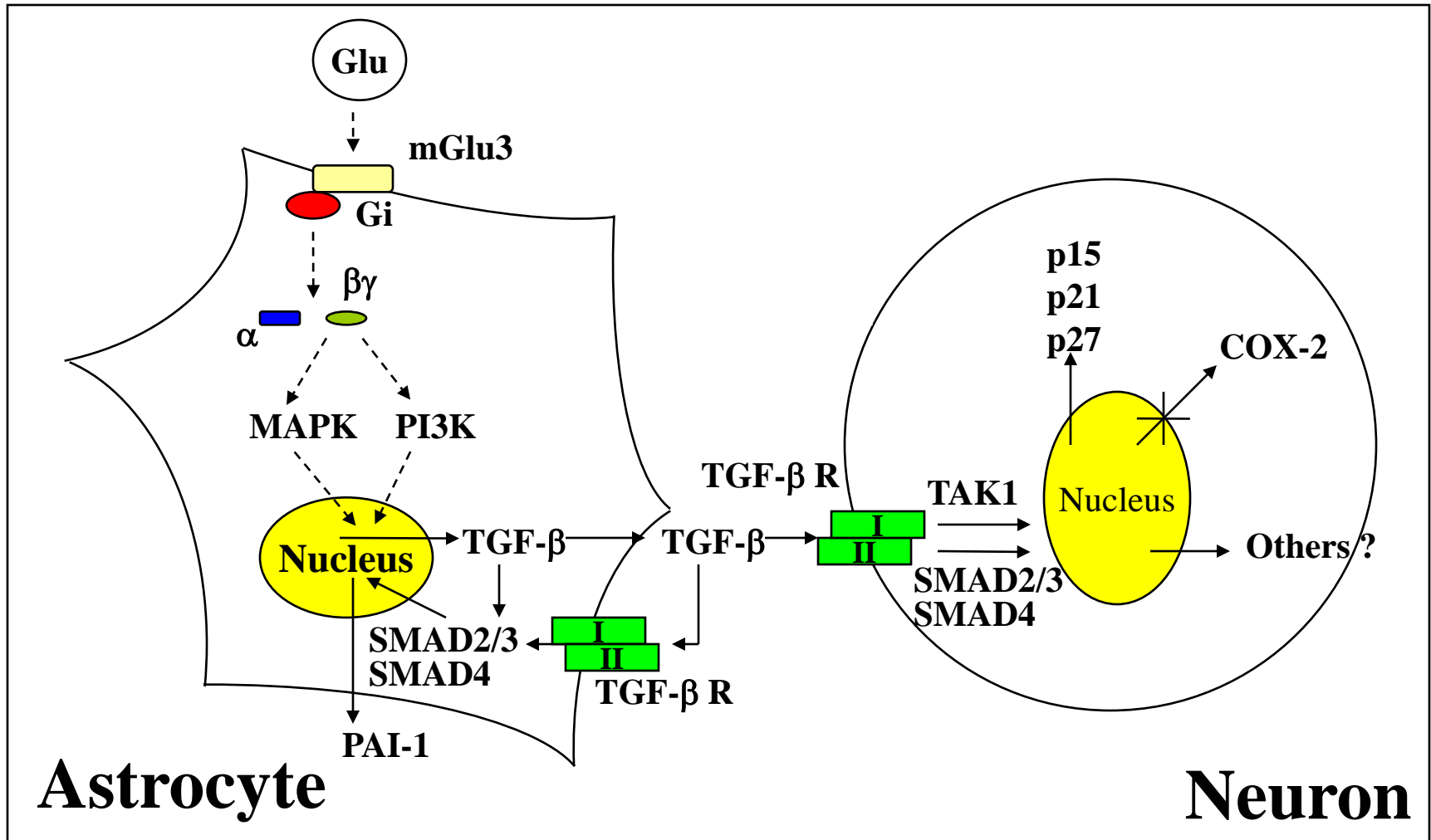
Gli mGlu2 sono ad esempio espressi su neuroni non glutammatergici (GABA) dove modulano negativamente, come eterorecettori, il rilascio di GABA

METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS

Groups	Subtypes	Signal transduction	Effect
I	mGlu1a mGlu1b mGlu1c mGlu1d mGlu1e	agonist 	$[Ca^{2+}]_i \uparrow$ PKC
	mGlu5a mGlu5b	agonist 	$I_{K^+} \downarrow$
II	mGlu2 mGlu3	agonist 	cAMP \downarrow
	III	mGlu4a mGlu4b	agonist 
mGlu6 mGlu7a mGlu7b		agonist 	cGMP \downarrow
mGlu8a mGlu8b			

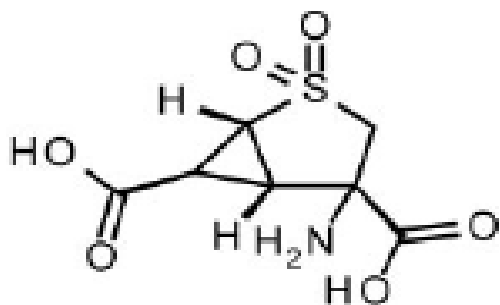


Gli agonisti dei recettori metabotropici per il glutammato 3 (mGlu3) esercitano effetti neuroprotettivi stimolando la sintesi da parte della glia di un fattore neurotrofico: il TGF- β 1



Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial

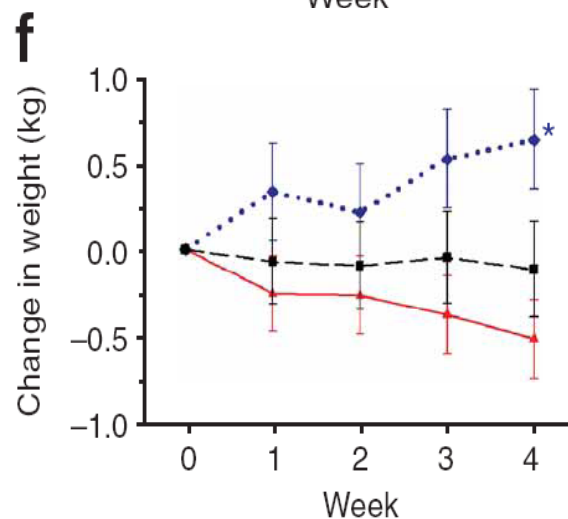
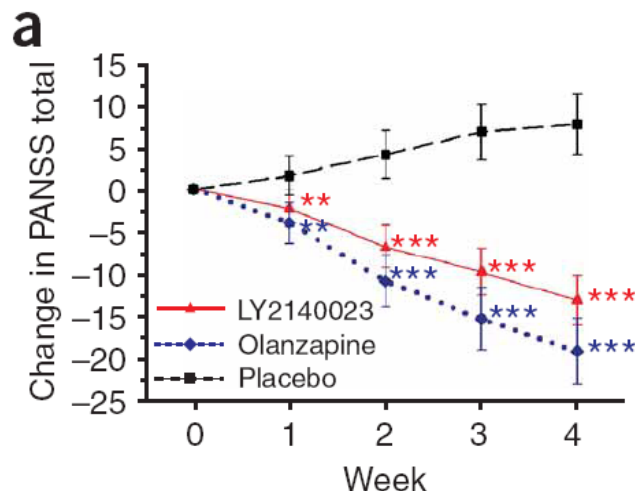
Sandeep T Patil^{1,13}, Lu Zhang¹, Ferenc Martenyi², Stephen L Lowe³, Kimberley A Jackson⁴, Boris V Andreev⁵, Alla S Avedisova⁶, Leonid M Bardenstein⁷, Issak Y Gurovich⁸, Margarita A Morozova⁹, Sergey N Mosolov⁸, Nikolai G Neznanov¹⁰, Alexander M Reznik¹¹, Anatoly B Smulevich⁹, Vladimir A Tochilov¹², Bryan G Johnson¹, James A Monn¹ & Darryle D Schoepp^{1,13}



LY404039

LY2140023

*28-day trial vs. olanzapine
and vs. placebo*



Nuovi target molecolari per il trattamento dei disturbi d'ansia

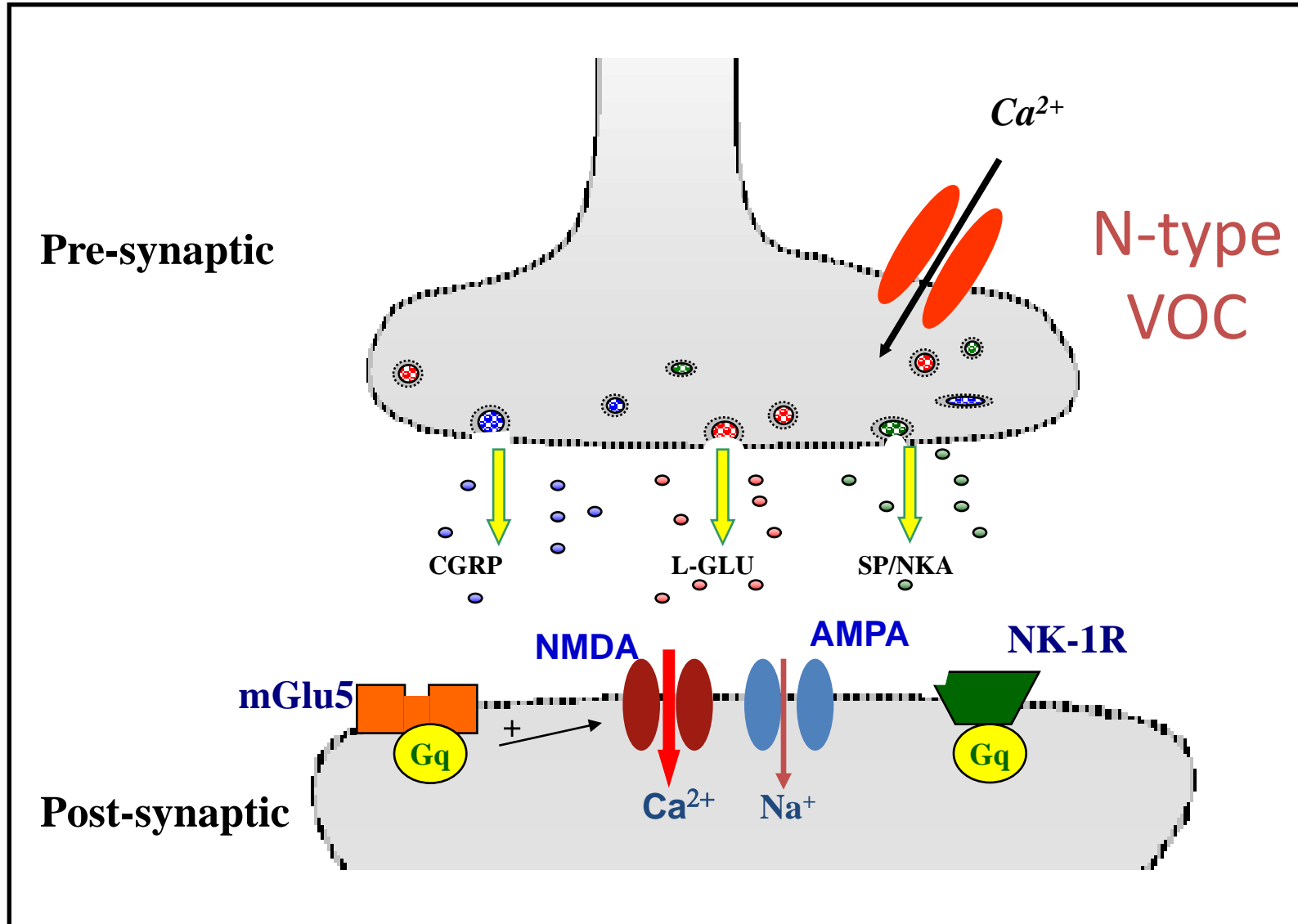
Il sistema glutamatergico gioca un ruolo essenziale nei circuiti neuronali dell'ansia

```
graph TD; A[Il sistema glutamatergico gioca un ruolo essenziale nei circuiti neuronali dell'ansia] --> B[Sistema limbico]; A --> C[Amigdala Nucleo centrale];
```

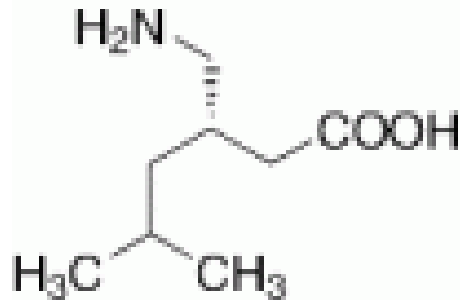
Sistema limbico

Amigdala
Nucleo centrale

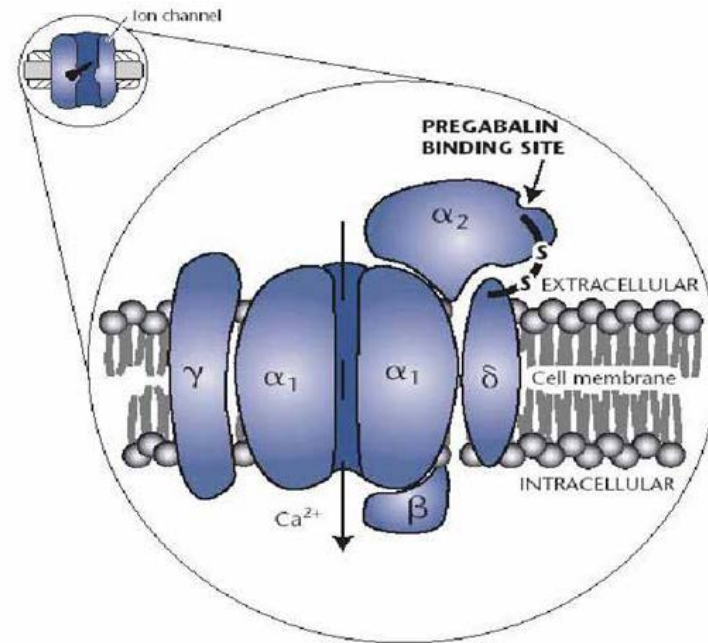
I canali voltaggio-dipendenti per il calcio come nuovi target per farmaci ansiolitici



Il pregabalin è un ligando della subunità α_2 - δ dei canali del calcio voltaggio-dipendenti



S-(+) isobutilGABA



Meccanismo d'azione

- Si lega alla subunità α_2 - δ dei canali del calcio voltaggio-dipendenti con un'affinità 2-3 volte superiore a quella del gabapentin
- Modula l'ingresso di calcio a livello presinaptici e induce il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori (Glu, SP, noradrenalina)
- Efficace nel trattamento del GAD (indicazione registrata non rimborsabile)

Pregabalin: profilo farmacocinetico

Variabile	Pregabalin	Rilevanza clinica
Assorbimento	$T_{\max} \leq 1$ ora	Rapido raggiungimento dei livelli plasmatici
Biodisponibilità	$\geq 90\%$	Somministrazione indipendente dall'assunzione di cibo
Farmacocinetica	Lineare	Chiara relazione dose-risposta
Steady state	24-48 ore	Aggiustamento posologico rapido
Legame proteico	Assente	Facilitato passaggio della barriera emato-encefalica
Metabolismo epatico	Assente (< 2%)	Assenza di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti Non induce né inibisce gli enzimi epatici (es. CYP450)
Escrezione renale	98% immodificato	Aggiustamento posologico in presenza di disfunzione renale

