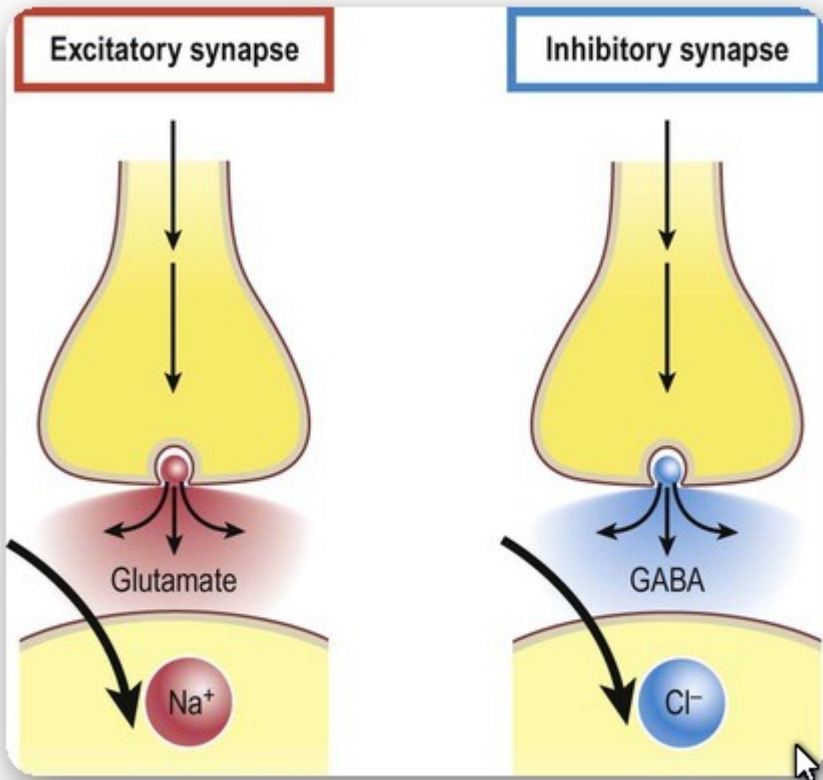


Στοχεύοντας στην  
γλουταματεργική μεταβίβαση  
στην σχιζοφρένεια  
Γεώργιος Παπαγεωργίου  
Ψυχίατρος  
Διευθυντής ΕΣΥ  
Επιστημονικά και

# Οι δύο κύριοι νευρομεταβιβαστές στο ΚΝΣ



# Το Γλουταμινικό σύστημα (Moghaddam, 2005)

- **Glutamate ( GLU) : ο πλέον συνήθης στο ΚΝΣ-.**
- **Στον εγκέφαλο των θηλαστικών συνυπάρχει με το GABA**
- **Οι δύο παραπάνω νευρομεταβιβαστές επηρεάζουν οιονδήποτε άλλο στο ΚΝΣ.**

# Πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές

(MRC Centre for Synaptic Plasticity 2010)

- Εγκεφαλική ισχαιμία
- Επιληψία
- Parkinson's
- Alzheimer's
- Υπεραλγησία
- MS
- Διαβήτης
- Σχιζοφρένεια
- Αγχος
- Κατάθλιψη

# Εν αρχή ήν ....



- **Η δοπαμινεργική θεωρία**
- Δεν εξηγούσε αρχικά επαρκώς τα **αρνητικά συμπτώματα** στην σχιζοφρένεια
  - Επεξετάθη και στην υπόθεση της μεσοφλοιώδους υποδραστηριότητας της δοπαμίνης
  - όμως....
- Η θεωρία αυτή δεν εξηγεί γιατί η **μεσοφλοιώδης οδός υπολειπургεί** και η **μεσομετακινική υπολειπургεί**

# Γλουταματεργικό σύστημα και σχιζοφρένεια (Moghaddam, 2005)

Η ιδέα μιας γλουταματεργικής ανωμαλίας στην  
σχιζοφρένεια (Kim et al 1980): μειωμένα επίπεδα  
γλουταμινικού στο ΕΝΥ σχιζοφρενών

## Studies about Antiglutamatergic substances:

- Phencyclidine (PCP) or ketamine produces "schizophrenia-like" symptoms in healthy individuals and profoundly exacerbates pre-existing symptoms in patients with schizophrenia

**Επίσης τελευταία  
κυριάρχησε ....**

# Η διχοτομική προσέγγιση

- υπονοεί :
- ότι η DA **δεν εμπλέκεται ολοκληρωτικά** στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας
- Και πολλαπλά ελαττωματικά νευροδιαβιβαστικά συστήματα **συγκλίνουν** για να εκδηλωθούν συμπτώματα





# Σε μία απόπειρα να καλυφθούν οι ελλείψεις της δοπαμινικής

- Εθεωρήθη ότι ~~θεωρείται~~ **υπολειτουργία του NMDA υποδοχέα του γλουταμινικού**, διότι :
  - *phencyclidine (PCP)*
  - *Ketamine*
  - επάγουν ψυχωτομιμητική κατάσταση που ομοιάζει πολύ με σχιζοφρένεια σε υγιείς
  - Αναζωοπυρώνονται προϋπάρχοντα συμπτώματα σε σχιζοφρενείς

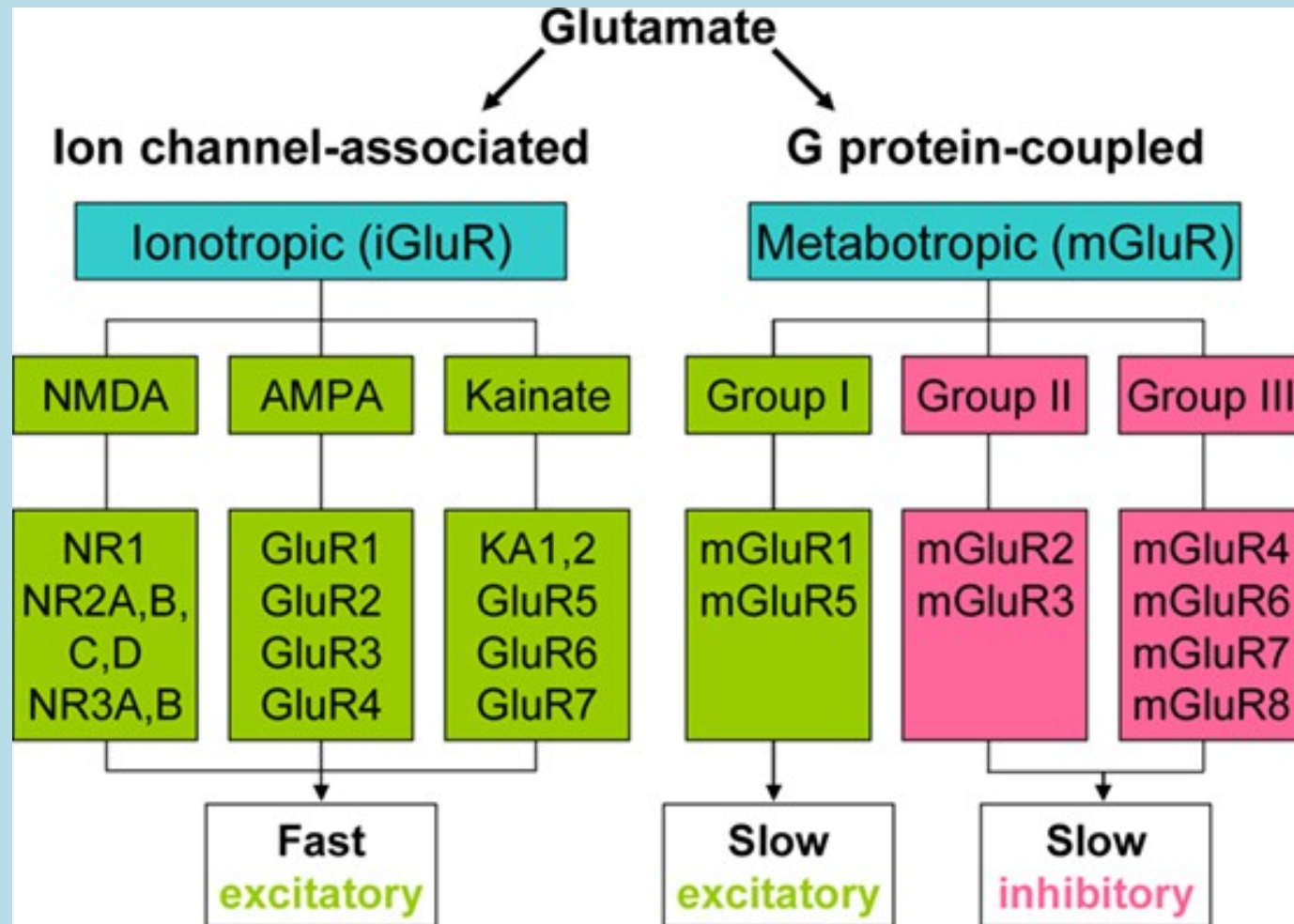
Και εν συνεχεία ....



# Πρόσφατα ευρήματα

- ✦ Εχουν ανακαλυφθεί αντισώματα **NMDA υποδοχέων** σε ασθενείς δυνητικά με διάγνωση σχιζοφρένειας αλλά που αποκαθίσταντσαι πλήρως υπο ανοσολογική θεραπεία
- ✦ Τα αντισώματα εμφανίζονται σε μικρό ποσοστό ασθενών με σχιζοφρένεια ( 1-2 %)
- ✦ βλάβη στους NMDA υποδοχείς μπορεί να

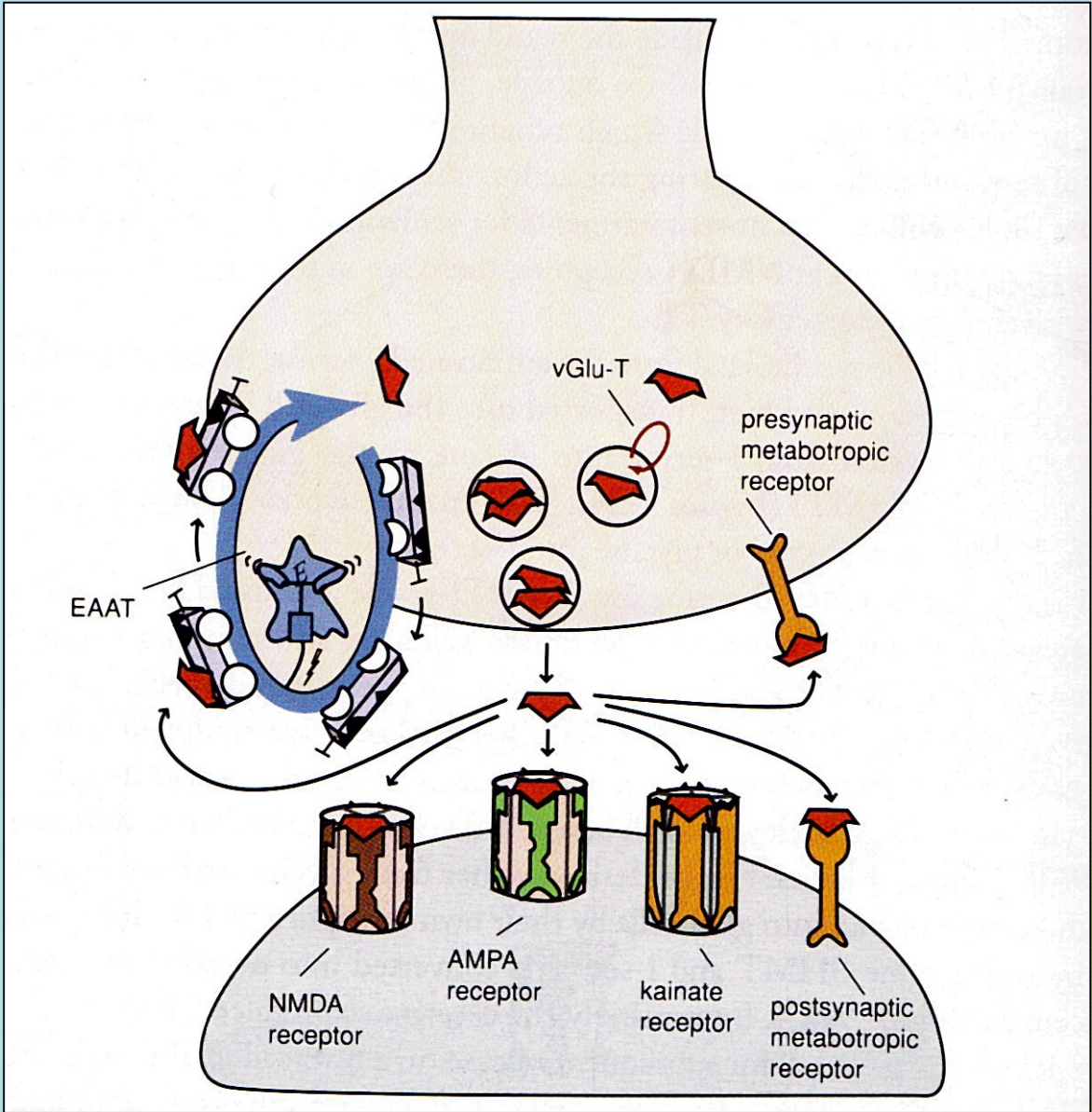
## Είδη υποδοχέων GLU



# Γλουταματεργικό σύστημα : λειτουργίες

(Swanson et al, 2005)

- Οι **ιονοτροπικοί υποδοχείς** : NMDA, kainate & AMPA ευοδώνουν
  - ταχεία μετάβιβαση
  - νευρωνική πλαστικότητα
    - Pruning
    - Apoptosis
- Οι **μεταβοτροπικοί υποδοχείς (mGlu1 - mGlu8)** ,  
ρυθμίζουν :
  - την απελευθέρωση του γλουταμινικού
    - μετασυναπτική διεγερσιμότητα .
- Οι **μεταφορείς στα κυστίδια (vGluT1 and vGluT2)**  
αποθηκεύουν γλουταμινικό στα προσυναπτικά  
κυστίδια
- **Μεταφορείς του γλουταμινικού (EAAT1–5)**



## Ionotropic receptor

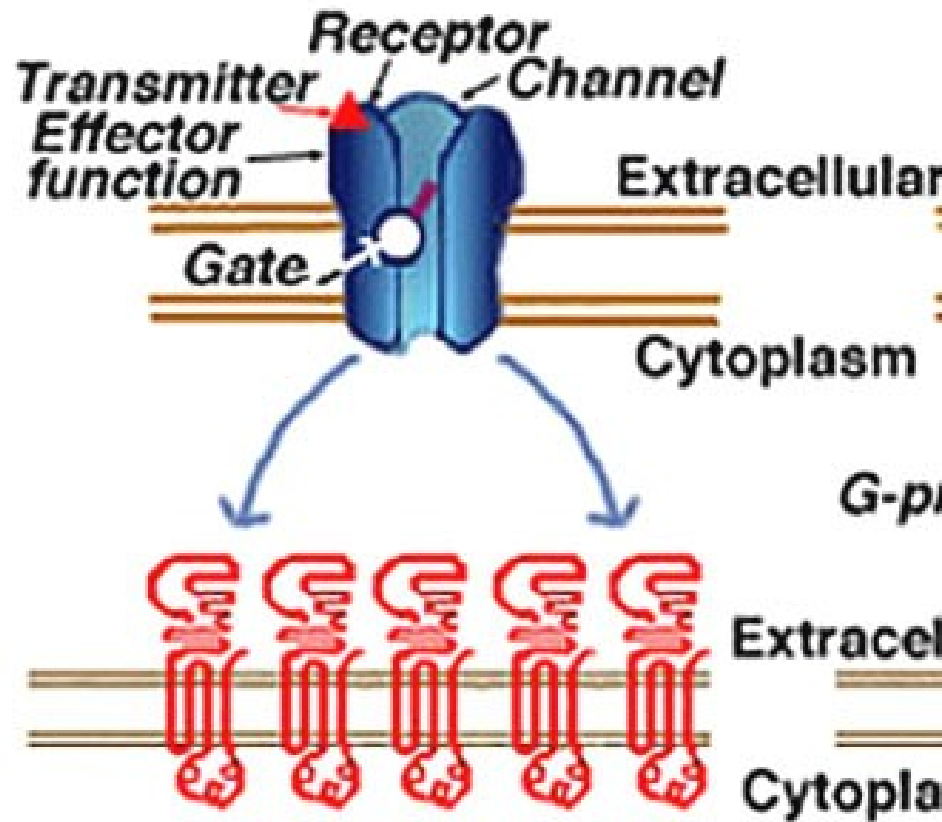


Fig. 5a. Ionotropic receptors and their associated ion channels form one complex (top). Each iGluR is formed from the co-assembly of multiple (4-5) subunits (From Kandel et al., 1991).

## Metabotropic receptor

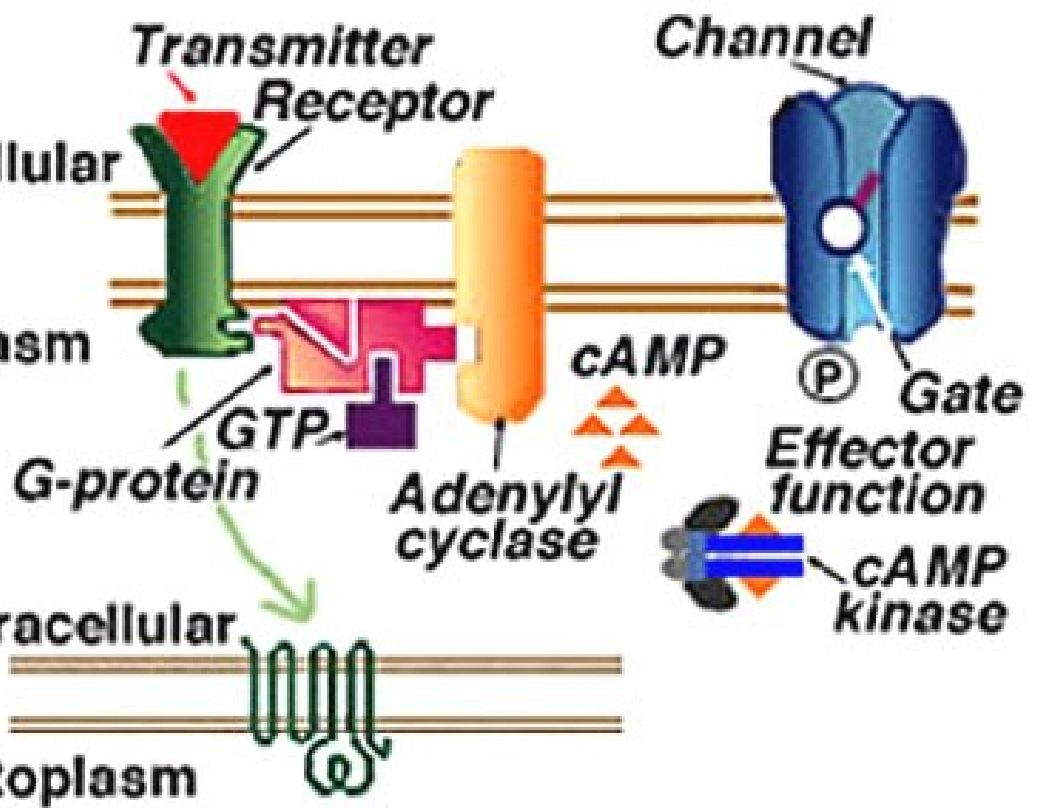
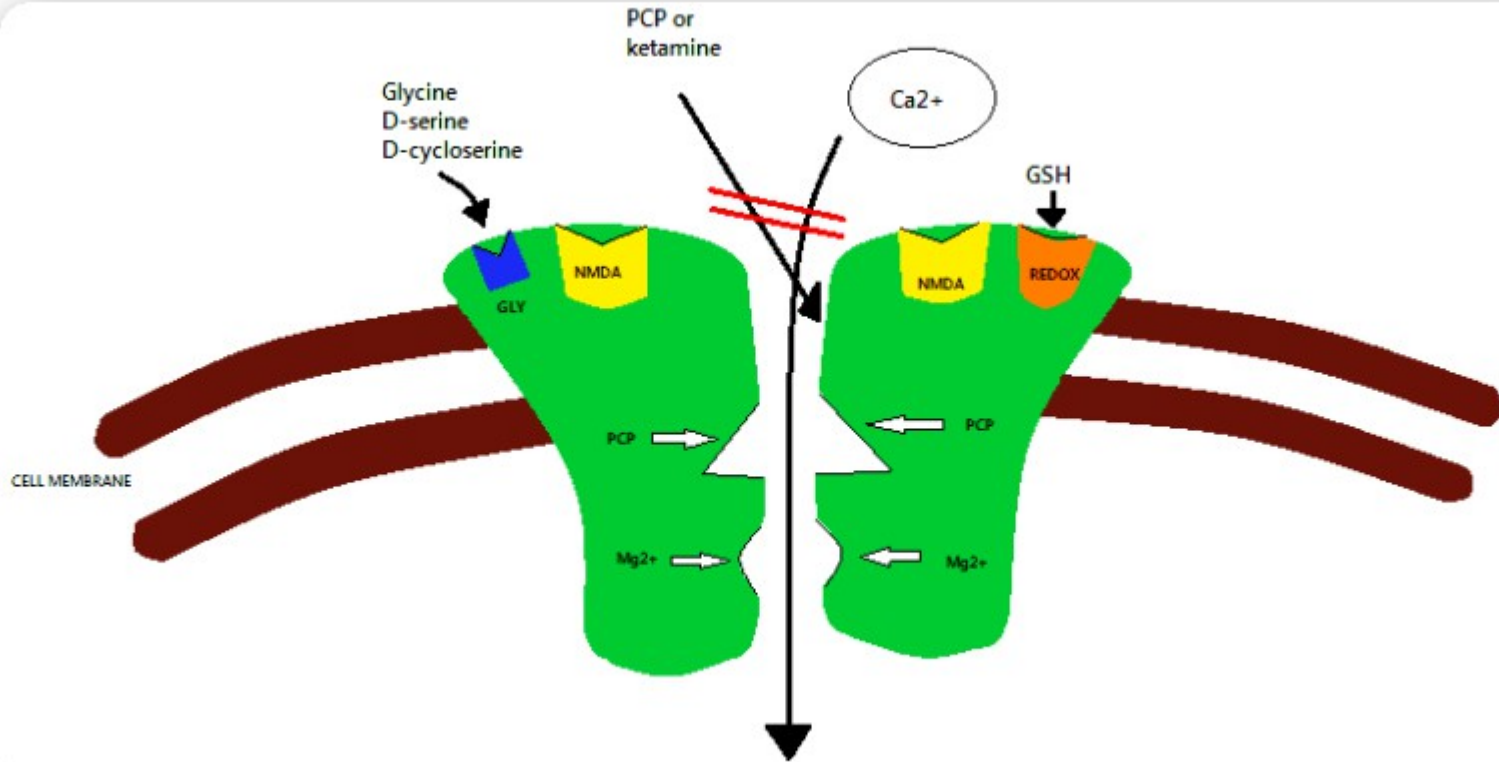


Fig. 5b. Metabotropic receptors are coupled to their associated ion channels by a second messenger cascade (top). Each mGluR is composed of one polypeptide, which is coupled to a G-protein (from Kandel et al., 1991).

# NMDA





# Πού ευρίσκεται η δοπαμίνη?

**δοπαμίνη** : σε περιορισμένη έκταση στον εγκέφαλο

- ✓ Μετωποραβδωτή και μεταιχμιακές περιοχές

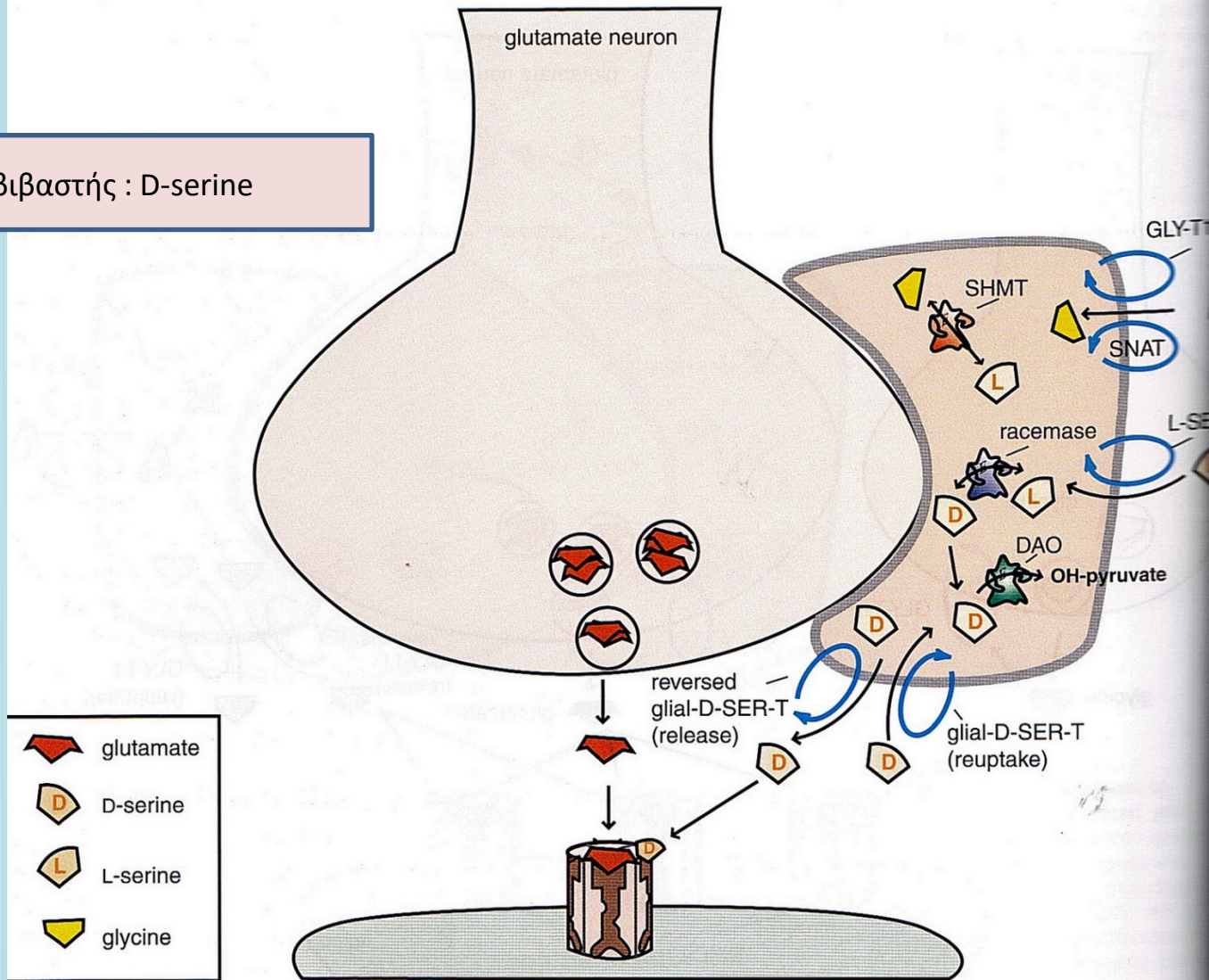
**Το Γλουταμινικό και οι NMDA υποδοχείς έχουν ευρυτατη κατανομή στον εγκέφαλο**

- ✓ Οδηγούν στην διατύπωση της “whole brain” δυσλειτουργίας
  - ✓ που δεν εμπλέκουν μόνο το μεταιχμιακό ή τον προμετωπιαίο φλοιό
  - ✓ αλλά και τον **οπτικό** και **ακουστικό** φλοιό .



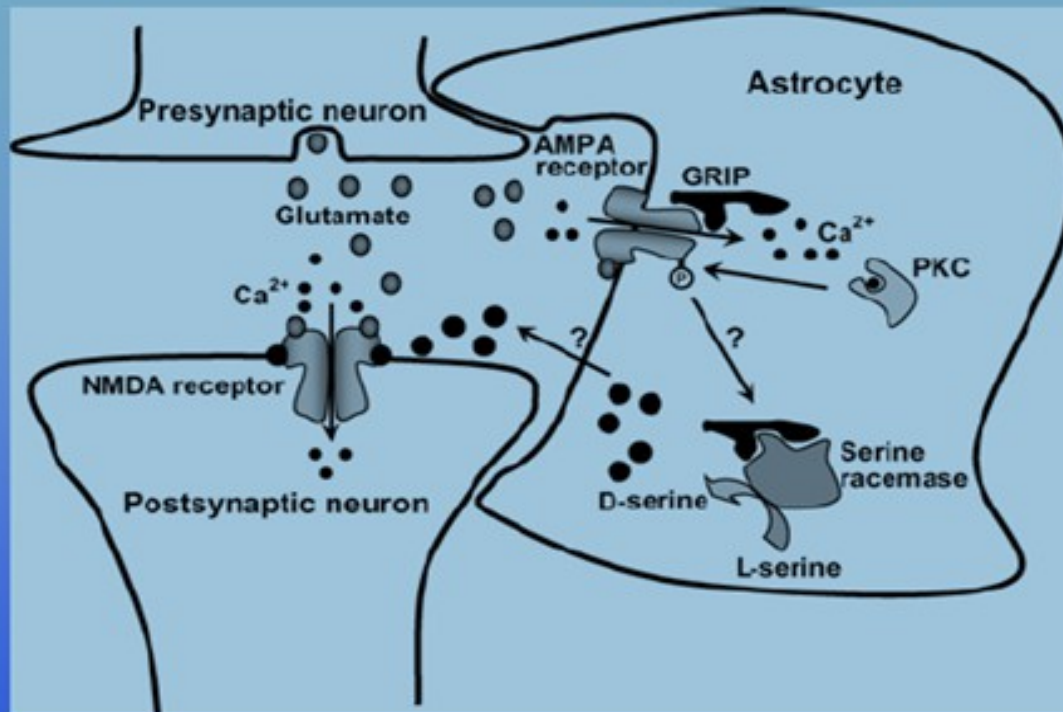
# NMDA Receptor Cotransmitter D-Serine is Produced

Συν-μεταβιβαστής : D-serine



συν-μεταβιβαστής : D-serine

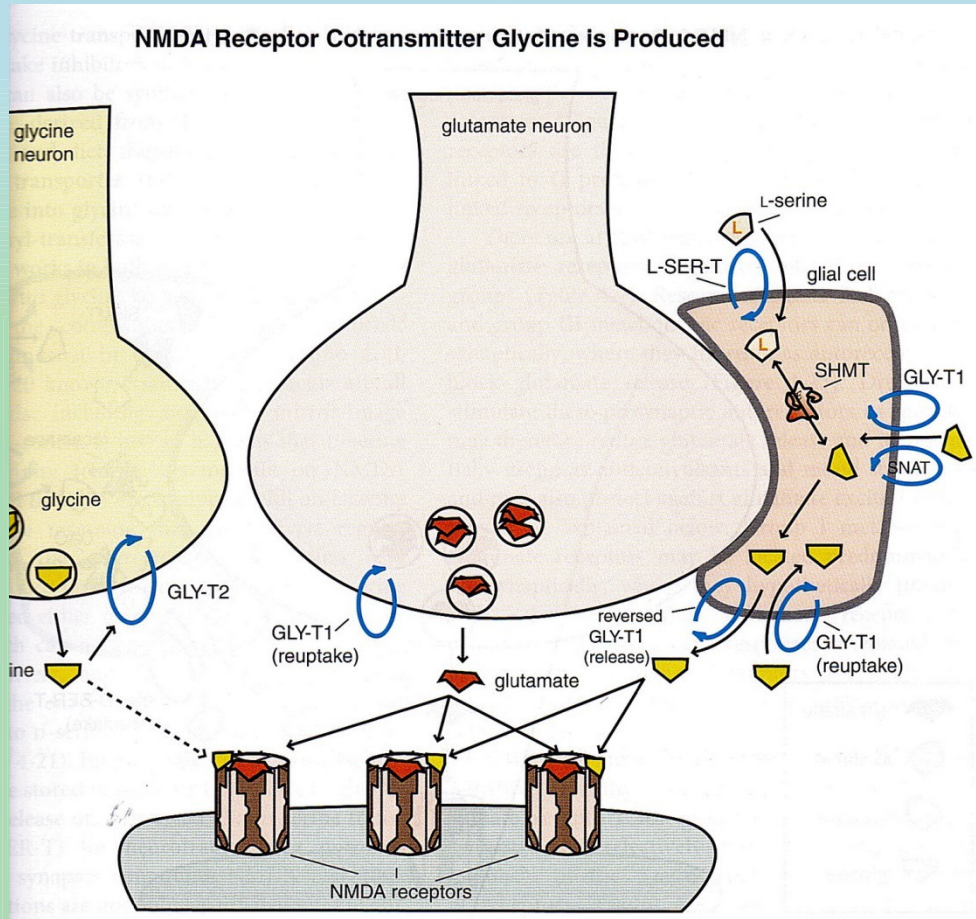
## atypical neural messengers: D-serine



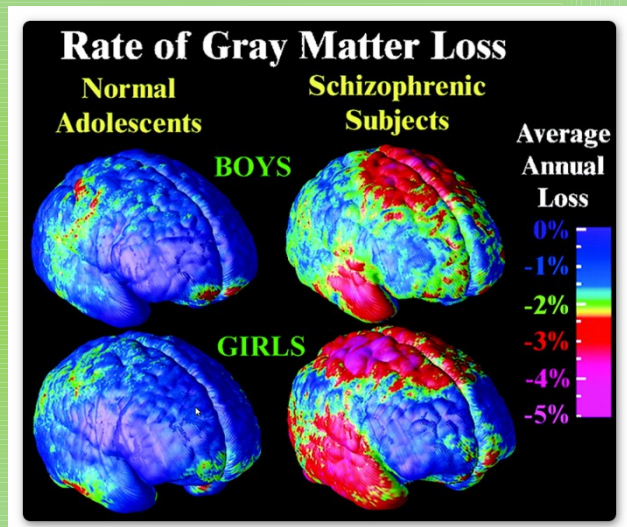
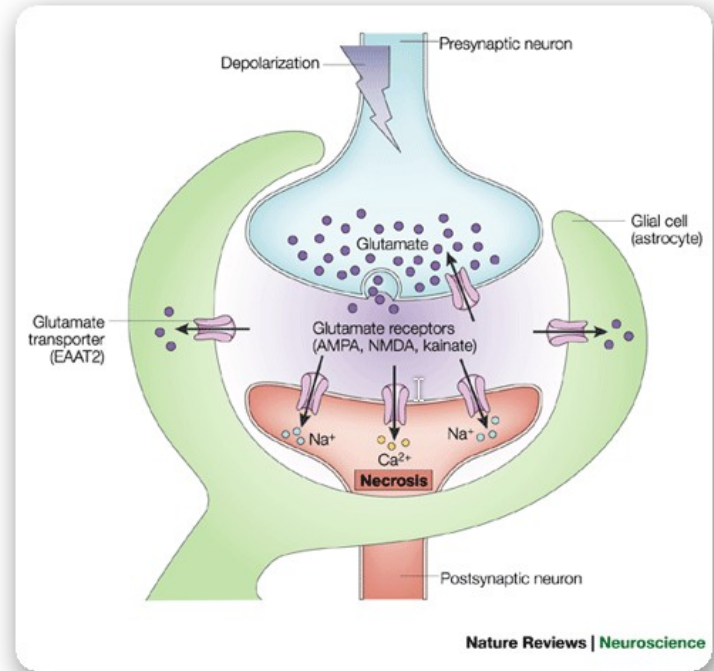
current working hypothesis for D-serine modulation of NMDA receptor activity

Boehning & Snyder, Annu.Rev.Neurosci. 26:105, 2003.

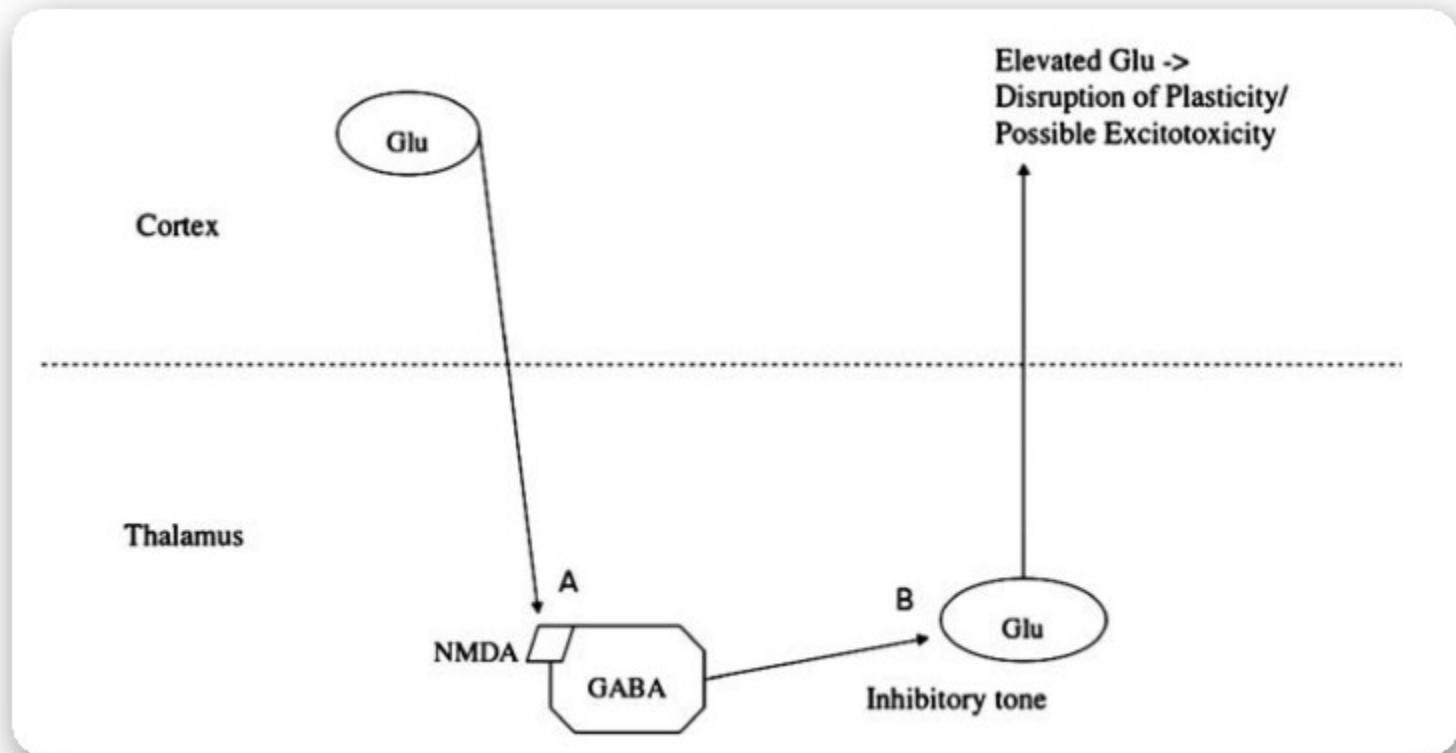
# συν-μεταβιβαστής :glycine



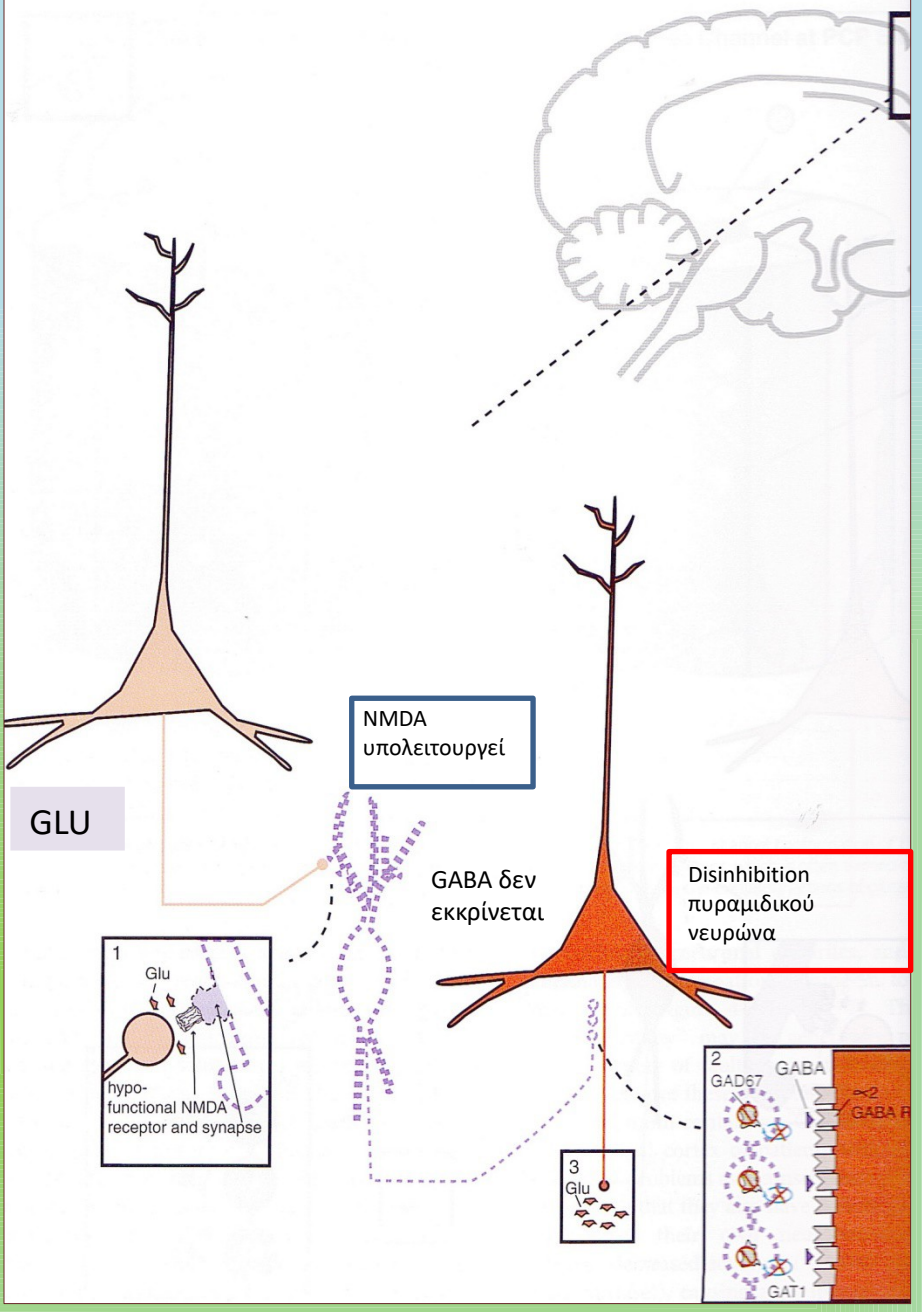
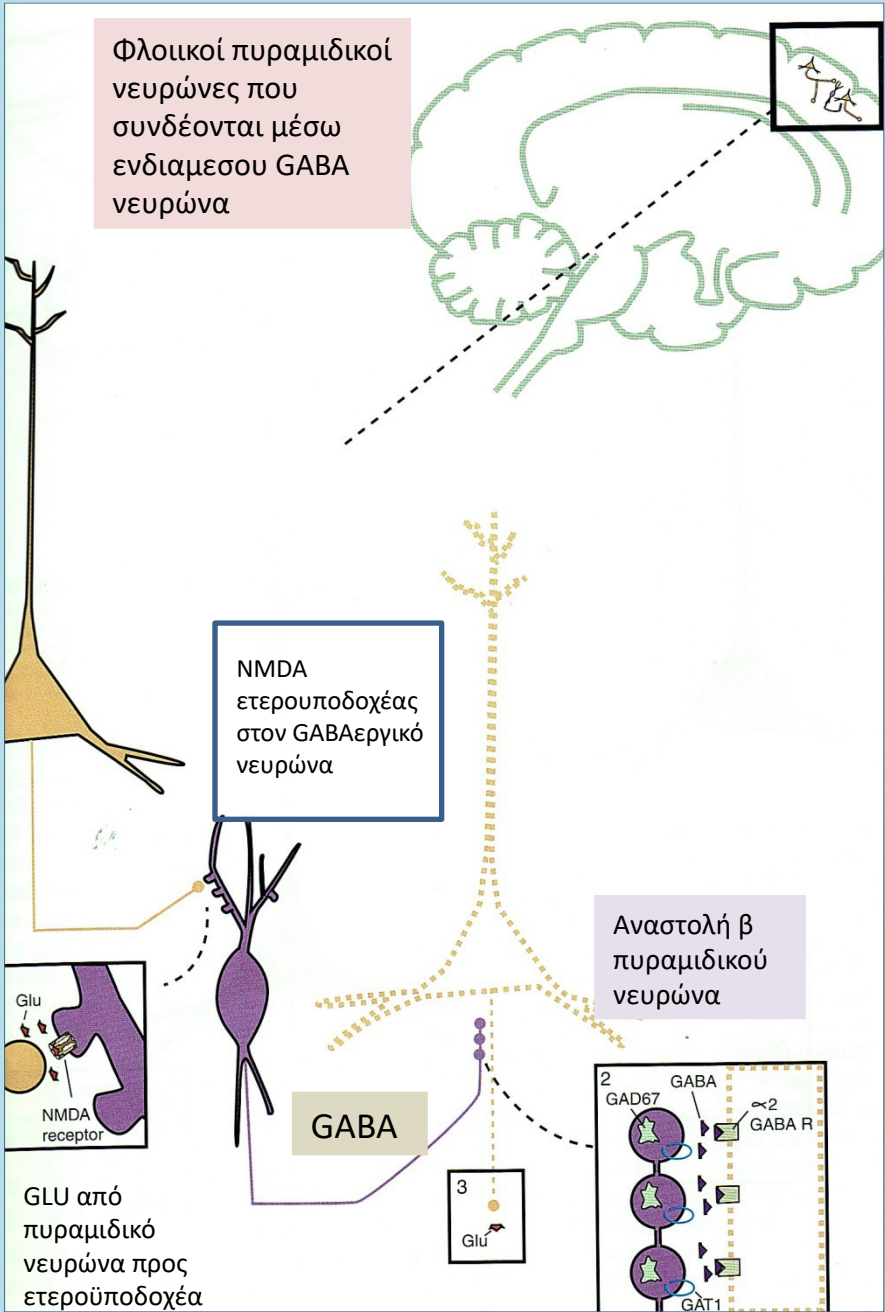
Glutamate excitotoxicity :  
Εξηγεί πιθανά τις  
παθολογοανατομικές  
αλλοιώσεις στον εγκέφαλο  
των σχιζοφρενών



Αλλά .....

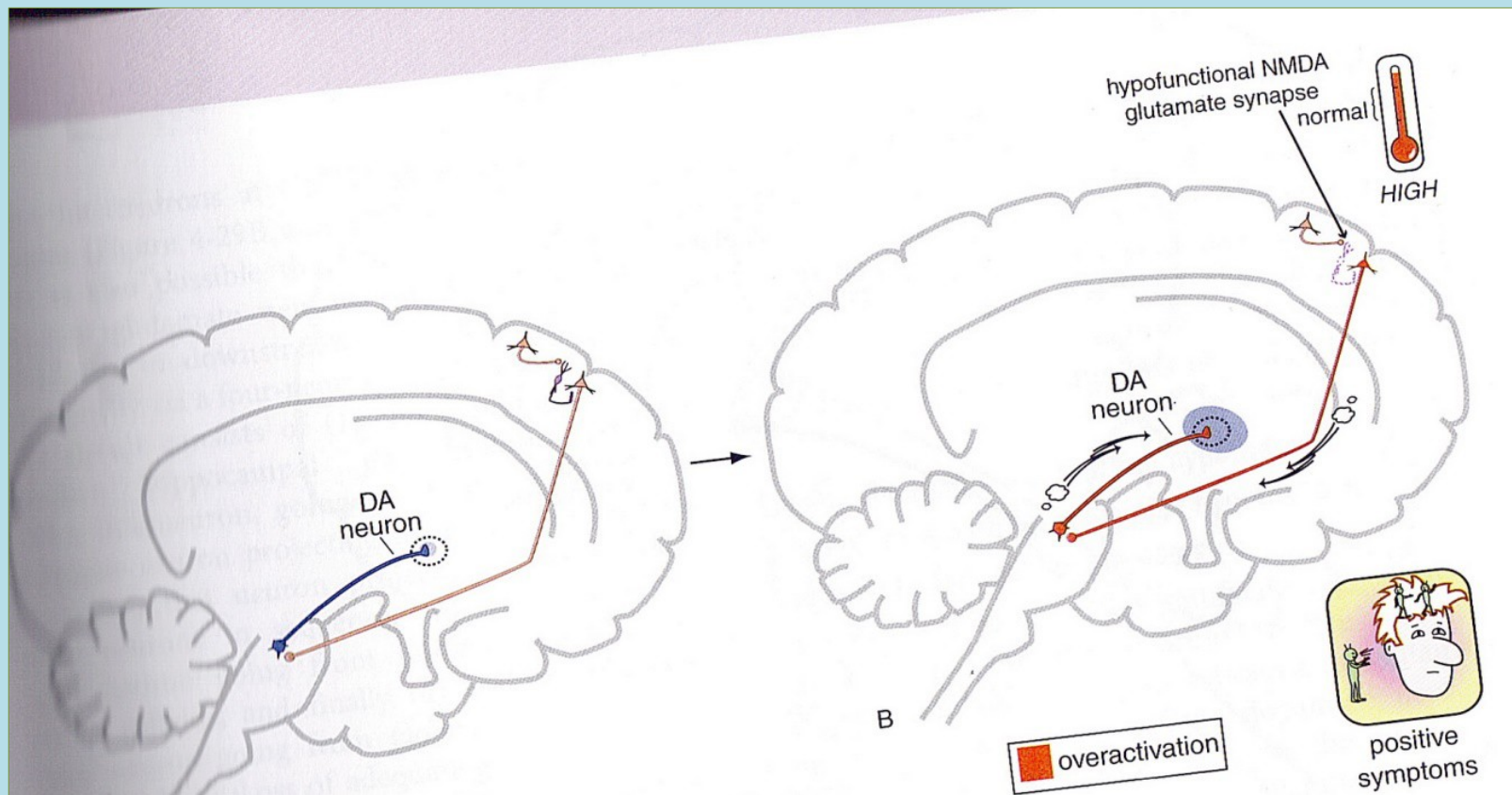


Υποθετική βάση της γλουταματεργικής δυσλειτουργίας στην σχιζοφρένεια



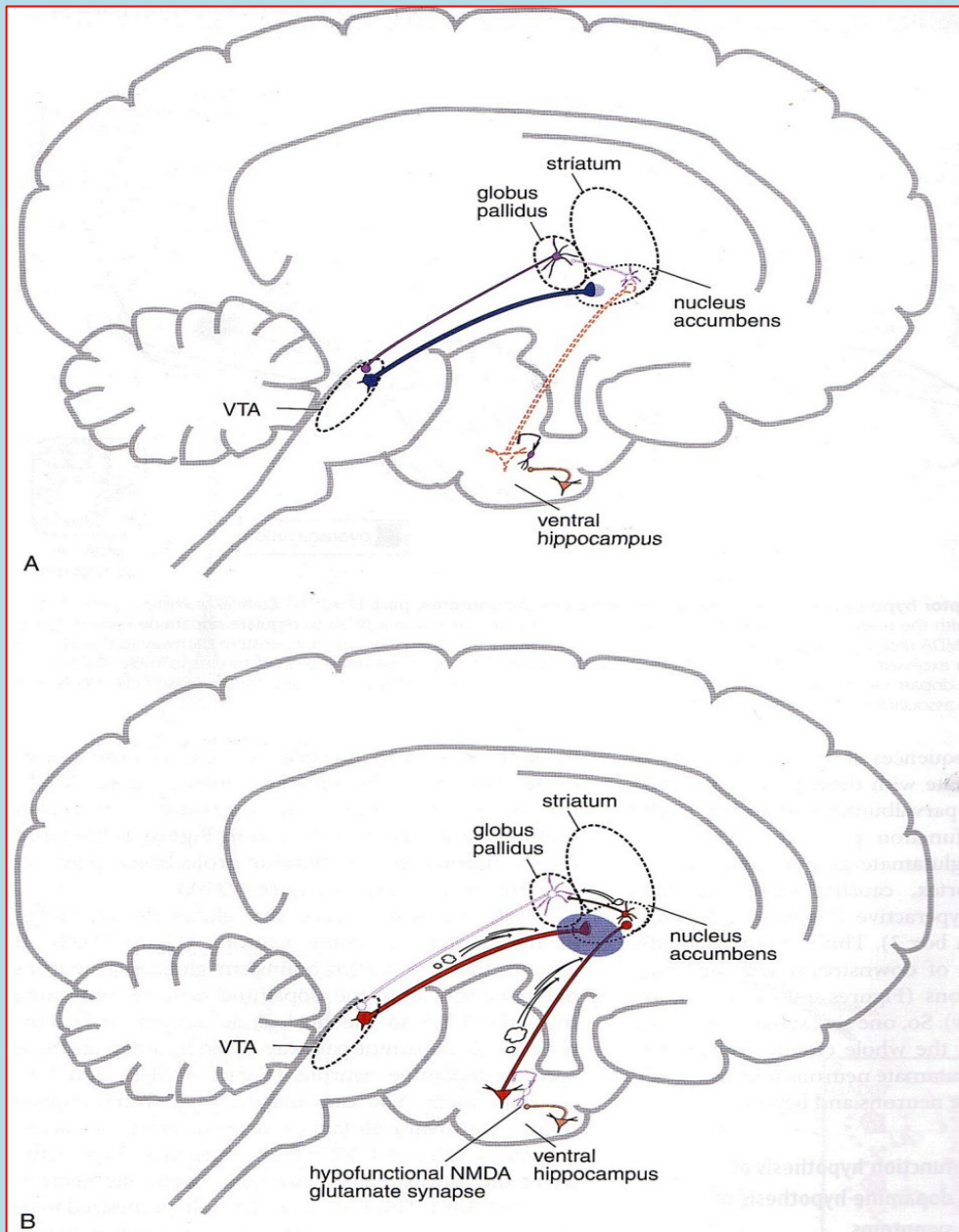


Υποθετική βάση της γλουταματεργικής δυσλειτουργίας στην σχιζοφρένεια-θετικά συμπτώματα



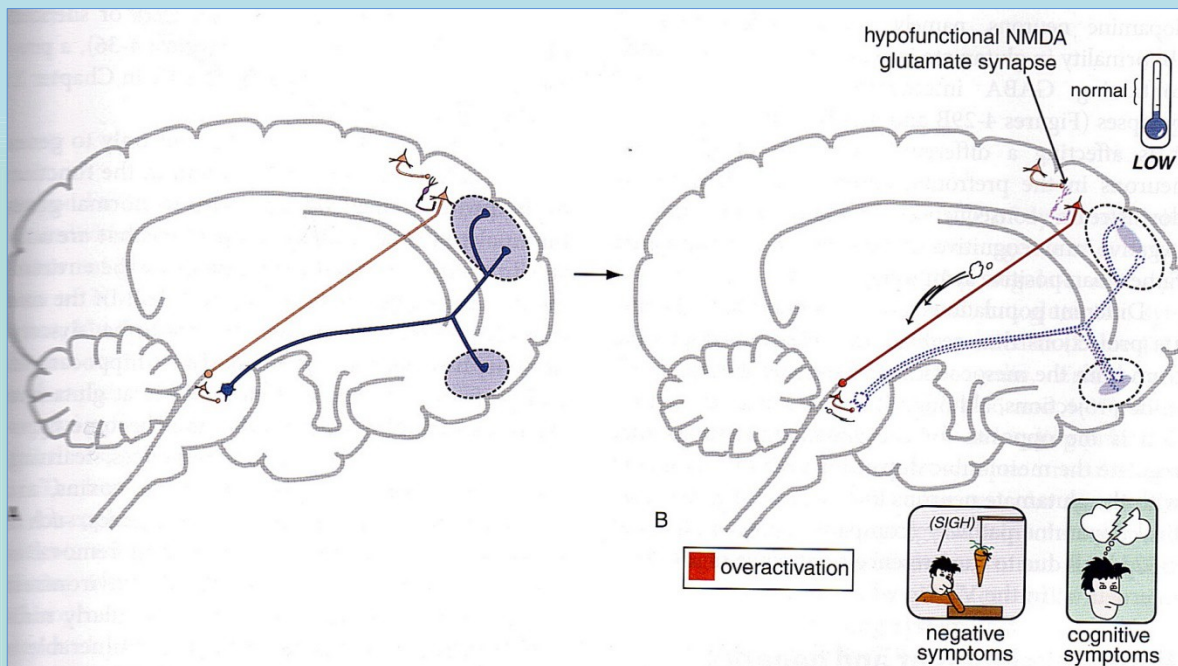
(red) φλοιική προβολή GLU.νευρ. Επικοινωνεί με μεσομεταιχμιακή DA οδό στην VTA  
NMDA υπολειτουργικοί : GLU φλοιοστελεχιαία οδός υπερδιεγείρεται —DA> ↑

Υποθετική βάση της γλουταματεργικής δυσλειτουργίας στην σχιζοφρένεια-θετικά συμπτώματα (2)



Υπολειπτικοί NMDA σε  
GLU συνάψεις στον  
ιπόκαμπο αυξημένη  
μεσομεταιχμιακή  
δραστηριότητα  
Α. GLU συζεύγνυται σε  
GABA ενδονευρώνα  
απελευθέρωση GABA  
αναστολή πυραμιδικού ν.  
στον επικλινή πυρήνα(Nac)  
- ( αμφιδρόμως μεσω  
ωχρας σφαίρας στην VTA)  
Β. Υπολειπτικοί NMDA :  
GLU υπερδραστηριότητα  
στον Nac .Overactivation  
GABAergic νευρώνων στην  
ωχρά σφαίρα μείωση  
GABA στηνVTA –  
disinhibition DA

Υποθετική βάση της γλουταματεργικής δυσλειτουργίας στην σχιζοφρένεια- αρνητικά και γνωστικά συμπτώματα



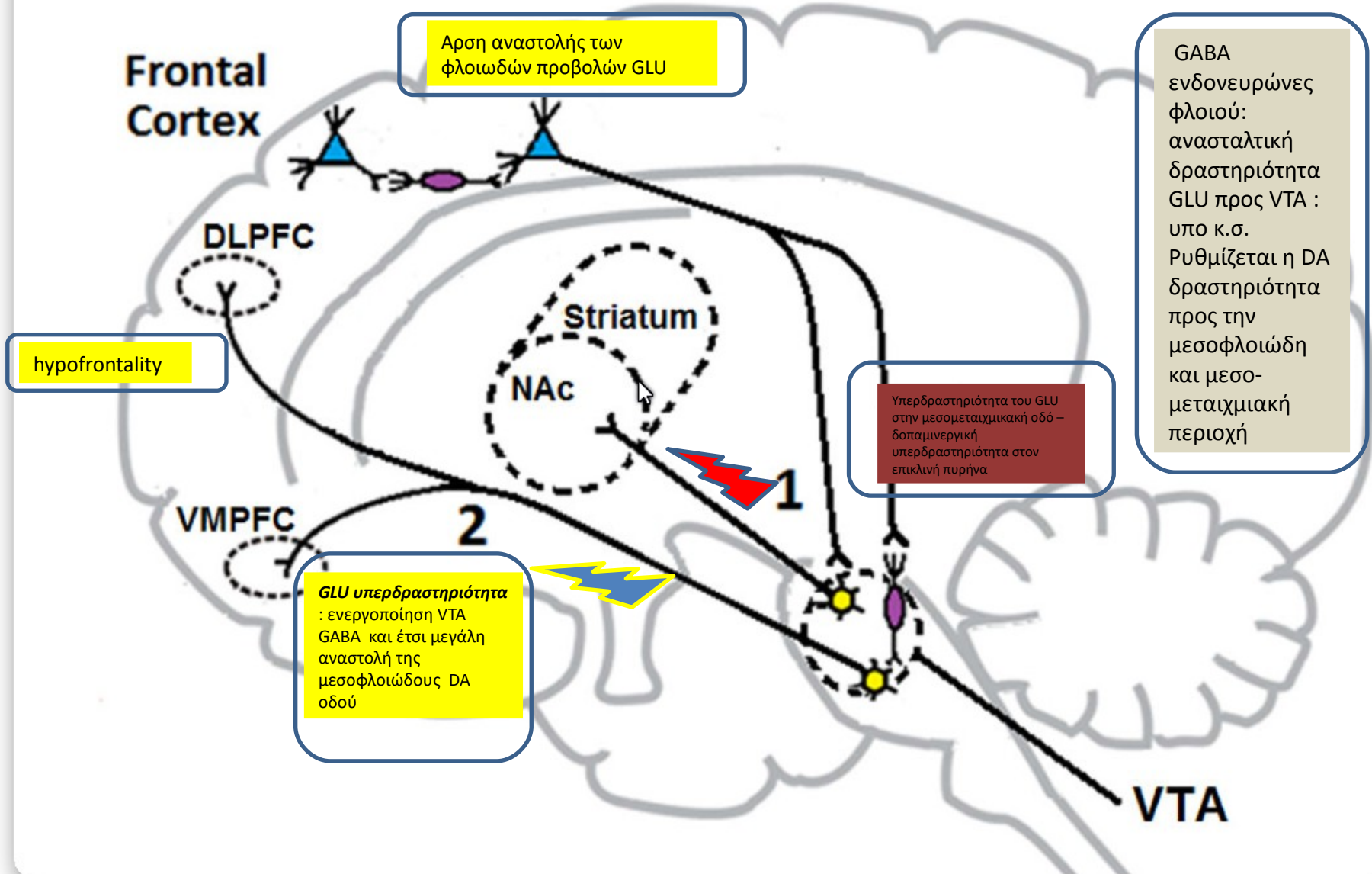
Εμμεσα

Φλοιοστελεχιαία GLU προβολή επικοινωνεί μεσω πυραμιδικών ν. με μεσοφλοιώδη DA οδό στην VTA . Ρύθμιση DA στον φλοιό. Εάν υπολειτουργικοί NMDA σε GLU φλοιικές συνάψεις τότε η φλοιοVTA GLU οδός υπερδραστήρια . VTA GLU ↑  
Ενεργοποίηση των στελεχιαίων πυρ. ν. Inhibition φλοιικών πυρ. νευρώνων (GABA)

# γλουταματεργική υπόθεση ως προς DA υπόθεση

Ellaihy et al.

Page 23



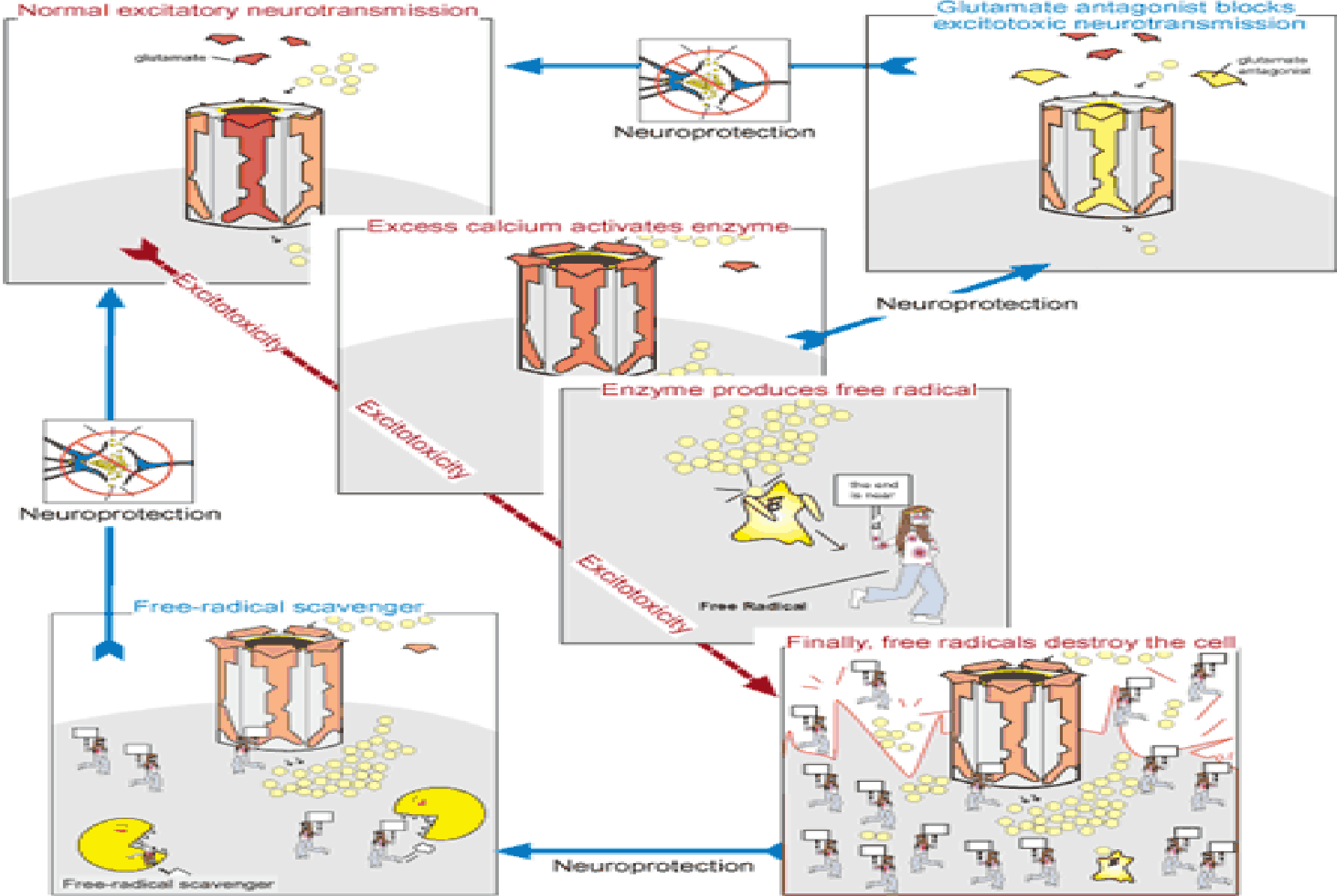
# Θεωρία της υπολειτουργίας του γλουταμινικού στον εγκέφαλο : η χρυσή

~~τριάδα~~

1. Αντιγλουταματερικά φάρμακα : π.χ. PCP και Ketamine : NMDA υποδοχείς υπολειτουργούν  
ψύχωση →

2. Φάρμακα που συνδέονται με το γλουταμινικό :  
βελτίωση θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων στην  
σχιζοφρένεια

3. Μελέτες νευροφυσιολογίας : υπολειτουργία των  
NMDA υποδοχέων : πιθανόν να εξηγεί καλύτερα  
όλο το φάσμα της σχιζοφρενικής ψυχοπαθολογίας

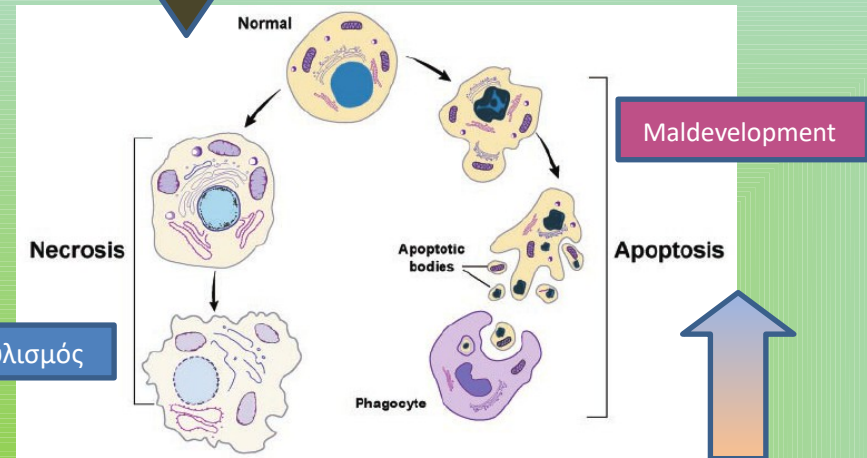
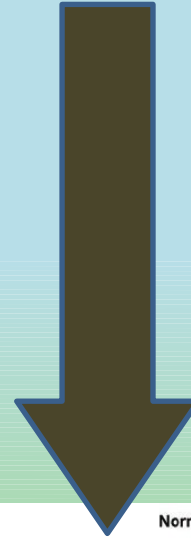


**Δύο κυρίαρχες θεωρίες ...**

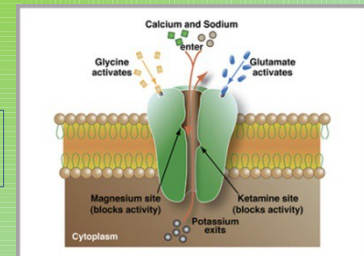
# Νευροαναπτυξιακές θεωρίες στην σχιζοφρένεια (Corroon, 2005)

- **(1) πρώιμο νευροαναπτυξιακό μοντέλο :**  
εστιακή βλάβη στην πρώιμη ζωή **αλληλεπιδρά  
με την φυσιολογική νευροανάπτυξη :**  
ευρίσκεται **εν υπνώσει** μέχρι την επαρκή  
ωρίμανση του εγκεφάλου που ενεργοποιεί τα  
δυσλειτουργικά συστήματα (Murray & Lewis, 1987).
- **(2) όψιμο νευροαναπτυξιακό μοντέλο :**  
ανωμαλία στην προεφηβική ηλικία του pruning  
των συνάψεων (Feinberg, 1983).





NMDA



GLU

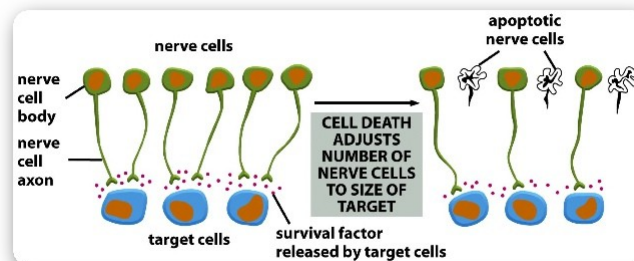
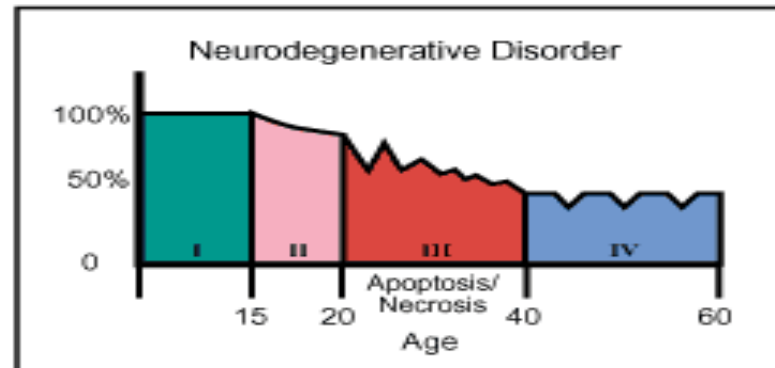
Αύξηση  
αποπτωσης  
στην  
σχιζοφρένεια

*necrosis*

*apoptosis*

*neuronal  
assassination*

*neuronal  
suicide*



# Γλουταμινικό και νευροεκφυλιστικό μοντέλο στην σχιζοφρένεια

- Το γλουταμινικό εμπλέκεται κύρια στην **απόπτωση** των νευρώνων
- Υψηλή συσσώρευση γλουταμινικού στον εγκέφαλο εμπλέκεται σε νευροεκφυλιστικές διεργασίες
- *in vitro* μελέτες :
  - Γλουταμινικό ισχυρή νευροτοξίνη
    - Καταστρέφει τους νευρώνες μέσω απόπτωσης

# Υπολειτουργία του γλουταμινικού έναντι των νευροεξελικτικών θεωριών στην σχιζοφρένεια

- Υποτίθεται ότι η Glutamate excitotoxicity στην εφηβεία οδηγεί σε αποπτωτικές διεργασίες
- Χρόνια κατάσταση υπολειτουργίας του γλουταμινικού που συντηρεί την σχιζοφρενική ψυχοπαθολογία σε ύστερα στάδια
- ***“Two Hit Hypothesis”***

Σχιζοφρένεια : δεν εξηγείται μόνον από μια διεργασία  
δυσεξελικτική ή εκφυλιστική

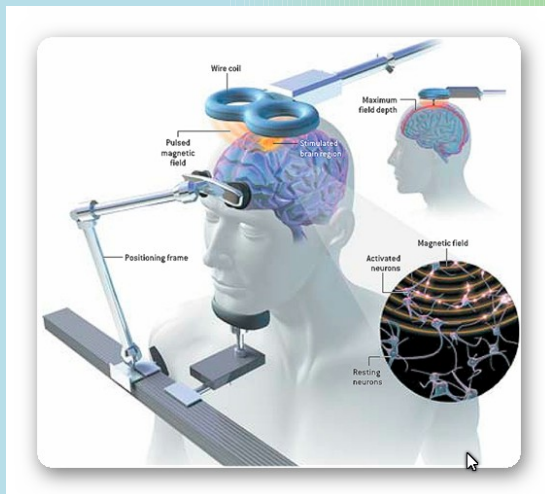


***Apoptosis*** → υπολειτουργία γλουταμινικού → **Necrosis.**

**Γλουταματεργική υπόθεση  
και σύγχρονες  
τάσεις στην ψυχοφαρμακολογία της  
σχιζοφρένειας**

*Η μεχρι τούδε αποτυχία των πειραματικών σκευασμάτων δεν έχει εξηγηθεί*

- Η γλουταματεργική δυσλειτουργία κατά την διάρκεια της **προδρομικής φάσης** και κατά το **πρώτο επεισόδιο** μπορεί να οδηγήσει σε **μη αναστρέψιμη ατροφία** βασικών εγκεφαλικών σχηματισμών



# Μερικοί αγωνιστές NMDA : (Stahl, 2009)

- **Θεραπεία excitotoxicity σε πρώιμα στάδια**
  - *PCP and Ketamine: σχιζοφρενιογόνα*
  - memantine (ήδη χρησιμοποιείται στην Alzheimer)
  - Φάρμακα που αναστέλλουν την προσυναπτική απελευθέρωση του γλουταμινικού
    - *Lamotrigine, gabapentin και pregabalin.*
  - Εναντίον των ελευθέρων ριζών
    - vitamin E
    - lazarooids



## **Μινοκυκλίνη**

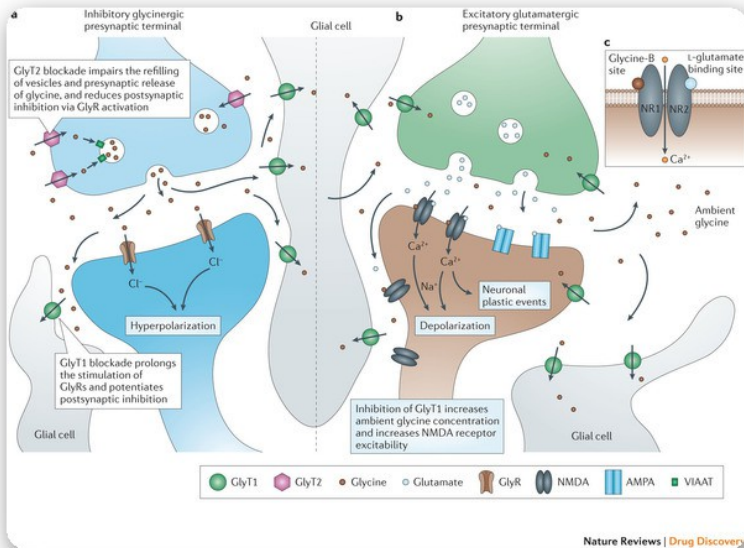
Αναστρέφει την επίδραση του ανταγωνισμού του NMDA υποδοχέα από το MK-801 σε επίμυες

## ***Νευροπροστατευτική δράση***

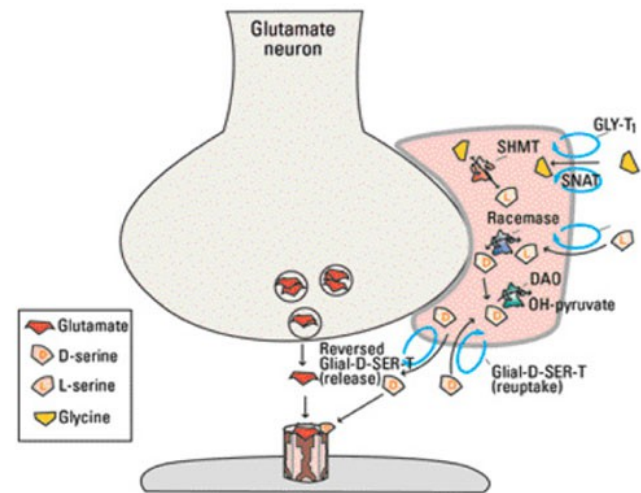
Ενθαρρυντικά –αλλά μη αναπαραχθέντα- αποτελέσματα σε σχιζοφρενείς

# Φάρμακα υπό ανάπτυξη

Glycine/D-serine receptor	Allosteric modulator of the NMDA receptor	Glycine, D-serine, D-alanine, D-cycloserine	Phase II
Glycine-type I transport inhibitor	Blocks the reuptake of glycine, akin to SSRIs' action on serotonin	Sarcosine, RG1678	Phase II/III



**FIGURE 2.** NMDA receptor co-transmitter D-serine is produced<sup>3</sup>



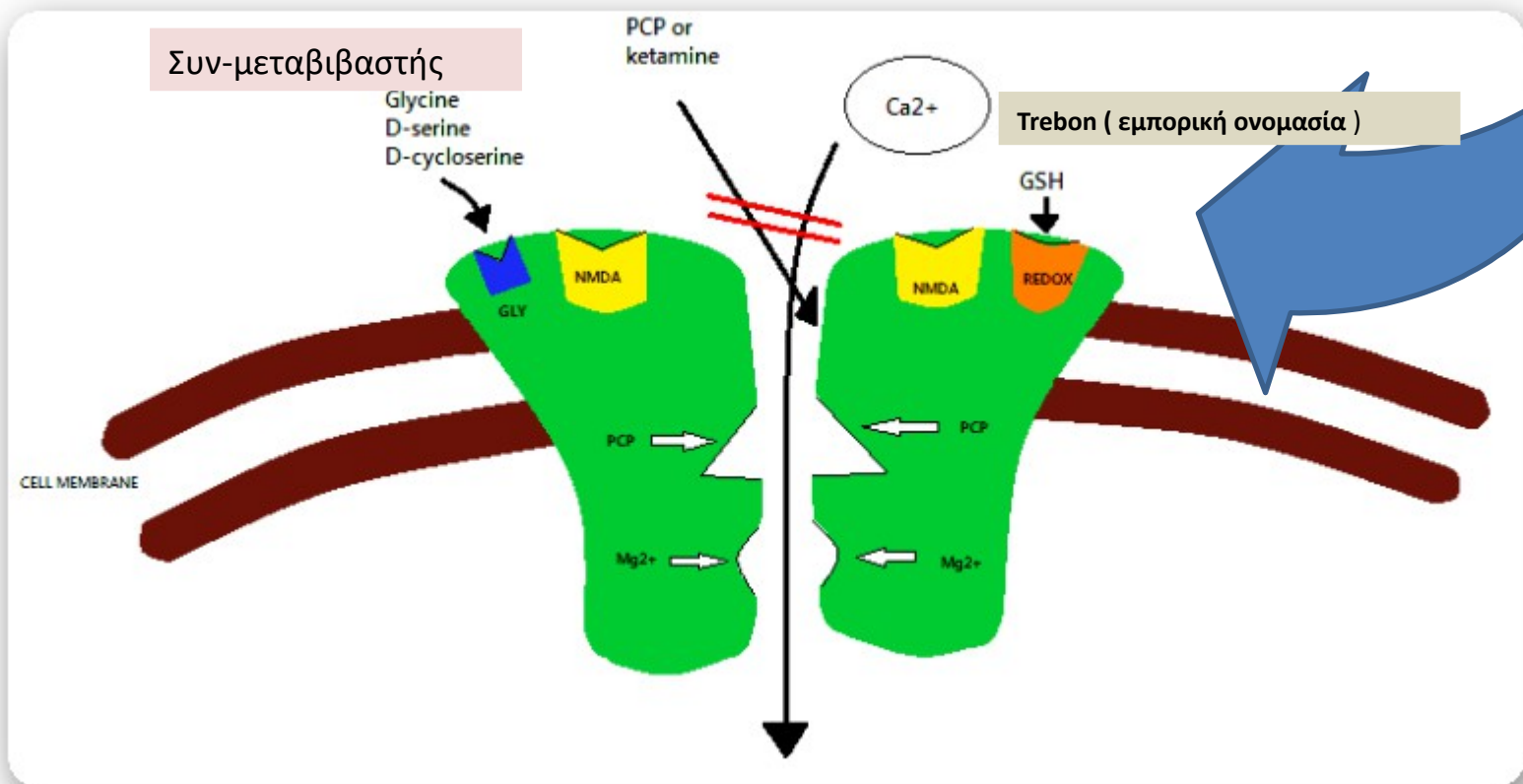
NMDA=*N*-methyl-D-aspartate; GLY-T<sub>1</sub>=type-1 glycine transporter; SNAT=specific neutral amino acid transporter; SHMT=serine hydroxy methyl transferase; L-SER-T=L-serine transporter; DAO=D-amino acid oxidase; OH=hydroxy; D-SER-T=D-serine transporter.

Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*. 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press. In press. Reproduced with permission. Copyright Neuroscience Education Institute.

Stahl SM. *CNS Spectr*. Vol 12, No 6. 2007.

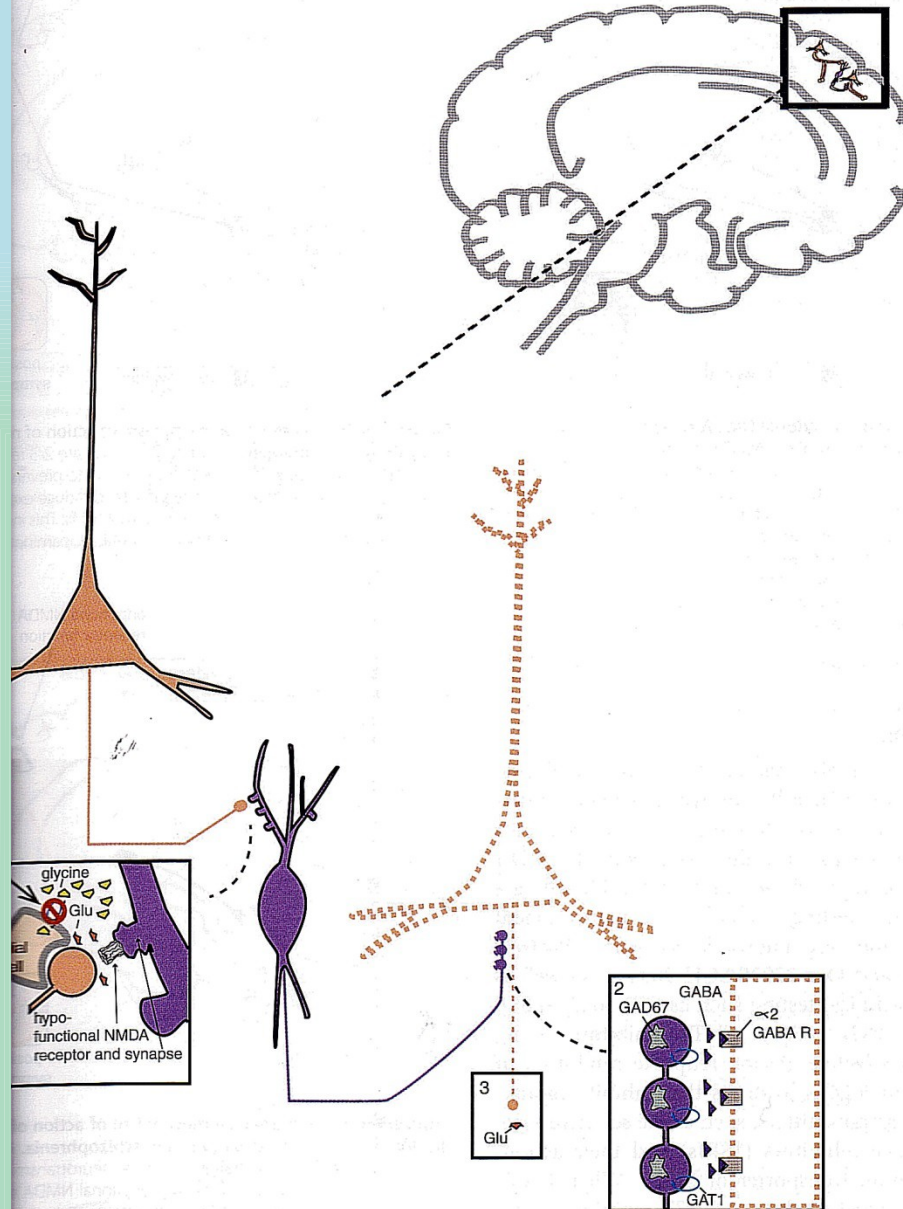
Redox sensitive site	Allosteric modulator of the NMDA receptor	<i>N</i> -acetylcysteine	Phase II
D-amino acid oxidase (DAAO) inhibitors	Inhibits the enzyme that metabolizes D-serine	Remains in preclinical stage	
Tetrahydrobiopterin (BH <sub>4</sub> )	Indirectly modulates glutamatergic system	Remains in preclinical stage	

NMDA: *N*-methyl-D-aspartate; SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors



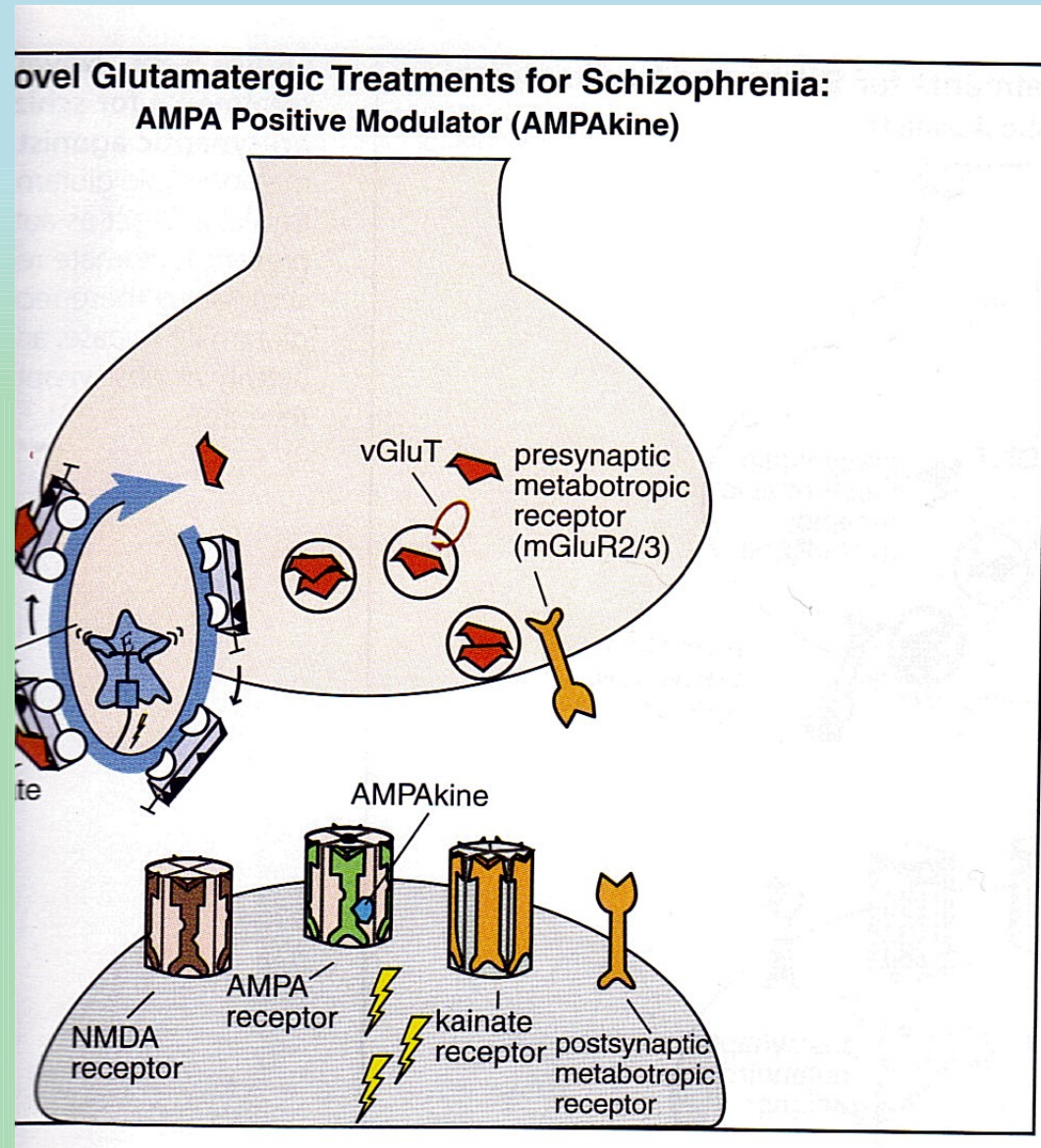
SGRI

Hypothetical Mechanism of Action of SGRI (Selective Glycine Reuptake Inhibitor) in Schizophrenia: Enhancing Glycine Action on Hypofunctional NMDA Receptors



90C. Hypothetical mechanism of action of selective glycine reuptake inhibitors (SGRI) in schizophrenia. Anot

# AMPAκίνες : θετικοί διαμορφωτές του NMDA



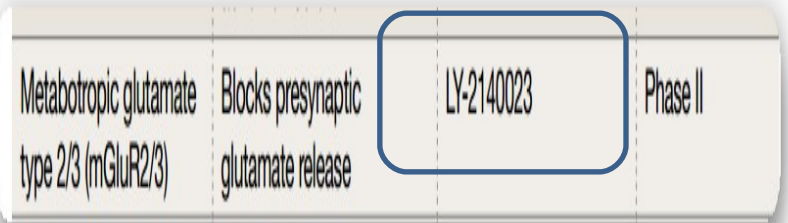
## mGluRs

- Οι group II μεταβοτροπικοί γλουταμινικοί υποδοχείς ( mGluRs) ευρίσκονται **προσυναπτικά** στους υπερδραστήριους γλουταματεργικούς νευρώνες ως **αυτοϋποδοχείς** για να ρυθμίζουν τον τονο του GLU
- *Η ενεργοποίηση των υποδοχέων βελτιώνει πιθανόν τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας*
- mGlu2Rs: εκφράζονται και μετασυναπτικά
  - έλεγχος της απάντησης στα ΑΨ.

**Υπόθεση : όχι αποκλεισμός του NMDA αλλά απορρύθμιση της προσυναπτικής απελευθέρωσης γλουταμινικού**

mGluR2/3 :  
αυτούποδοχείς  
εμποδίζουν την  
απελευθέρωση  
γλουταμινικού

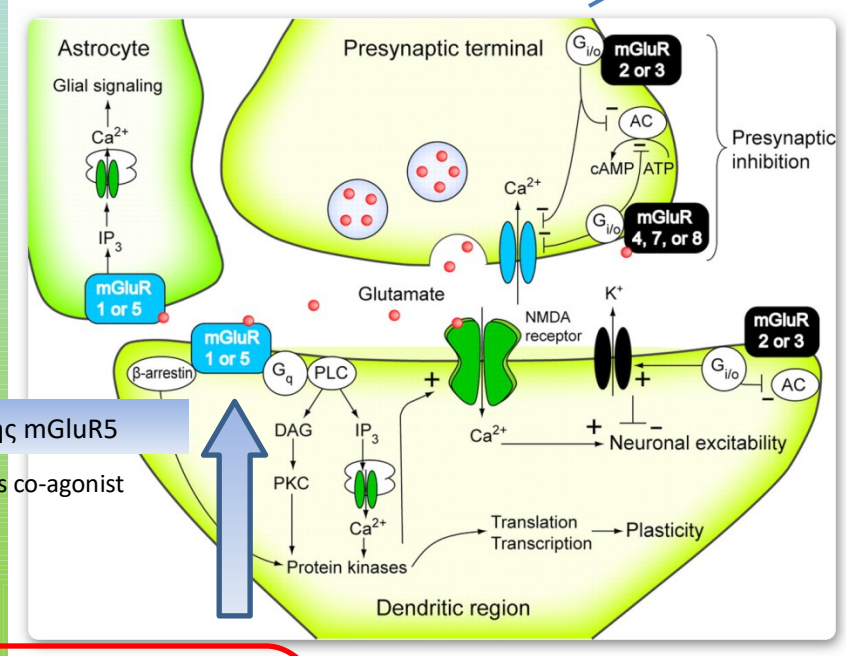
NAAG ενδογενής  
συζεύκτης του  
mGluR2/3 . Διασπάται  
από πεπτιδάση .  
Αναστολέας της NAAG  
πεπτιδάση πιθανά  
θεραπευτική δράση  
στην σχιζοφρένεια



Αναστροφή της επίδρασης PCP & ketamine σε πειραματικό επίπεδο

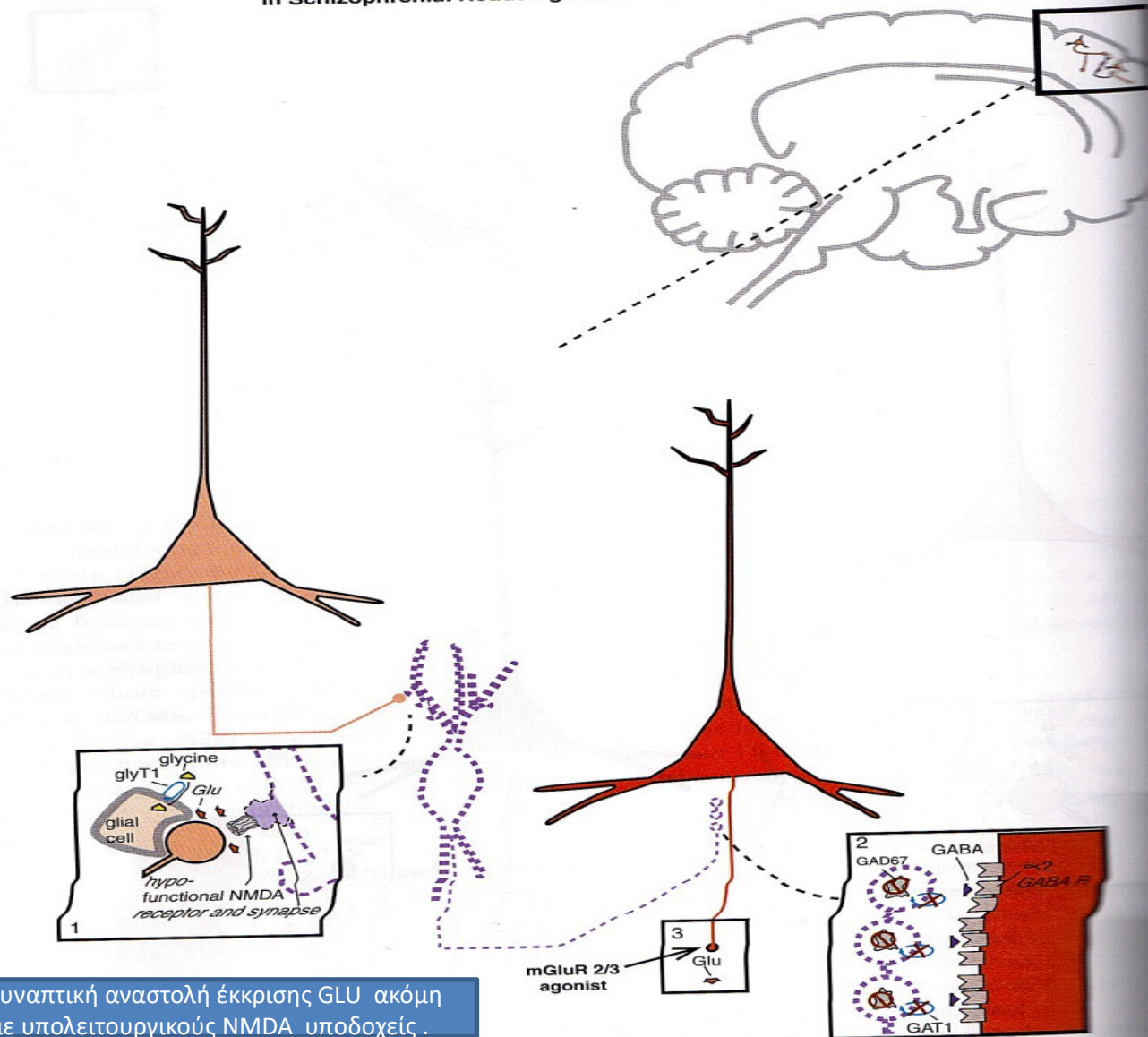
**LY404039**  
παρόμοια αποτελεσματικότητα στην συμπτωματική βελτίωση σχιζοφρενών (Patil et al., 2007).

mGluR5 : συνεντόπιση με NMDA υποδοχείς- ενίσχυση της διέγερσης



mGlu autoreceptors co-agonist

Hypothetical Mechanism of Action of mGluR2/3 Agonists  
in Schizophrenia: Reducing Excessive Downstream Glutamate Release

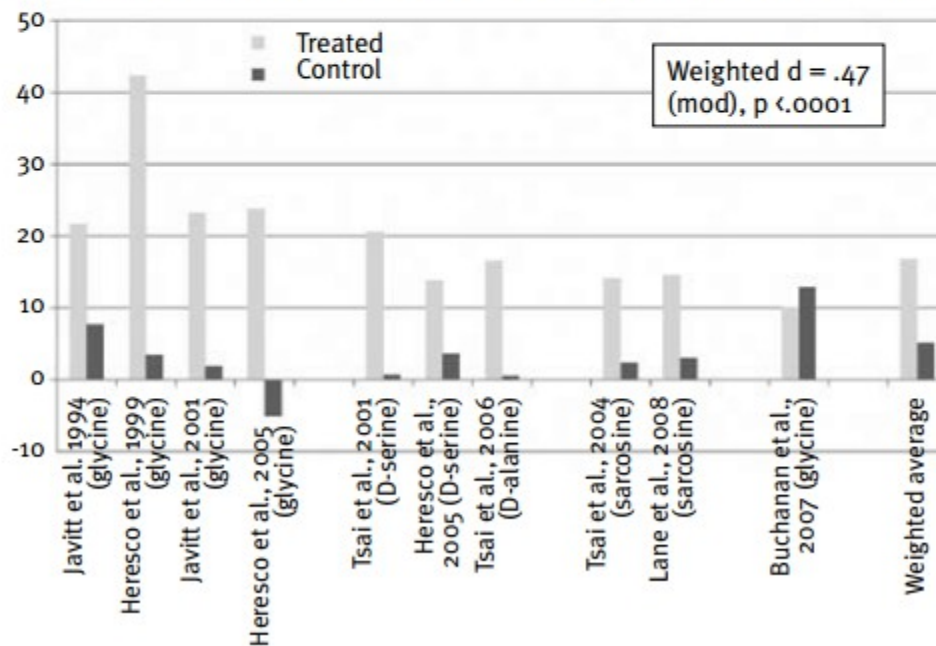


Προσυναπτική αναστολή έκκρισης GLU ακόμη και με υπολειπόμενους NMDA υποδοχείς .





## Αποτελέσματα : πλήρεις αγωνιστές NMDA

**Figure 3.** Summary of clinical trials performed to date with full NMDA agonists combined with antipsychotics other than clozapine. Studies were conducted using the amino acid glycine at doses of 0.4-0.8 g/kg (30-60 g/d) unless otherwise indicated. Further details about individual studies are provided in (83). CONSIST refers to The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (132). Statistics were calculated as weighted average of % change scores for negative symptoms, across trials.



Συνδυασμός 60-80 γρ/ημ. γλυκίνης με ΑΨ

# Φαρμακολογικές προοπτικές

-  Η έρευνα του γλουταμινικού στην φαρμακοθεραπεία έδωσε νέες κατευθύνσεις στην καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της σχιζοφρένειας
-  NMDA υποδοχείς έχουν σημεία σύζευξης για **glycine, d-serine, και glutathione.**



# Glutamate Theory and Recent Trends in Molecular Medicine

(Lieber Institute for Brain Development; Daniel Weinberger, 2013)

1. Schizophrenia has numerous genetic, biological (non-genetic) and environmental factors.
2. Abnormal genetic or molecular mechanisms >120 discovered so far, associated with schizophrenia.
3. It is no longer realistic to have treatment base on a single or a small number of factors.
4. Schizophrenia seems now to be a brain maturational disorder that is caused by different genetic and none genetic factors; like in Learning Disabilities; any group of factors can cause the disorder.
5. The current tendency that individual schizophrenic patients are assessed for their own vulnerability factors and treated on those basis starting with personal genetic map for genetic effects.
6. Individualised treatment not single treatment for all.

# Σχόλια

- Η γλουταματεργική θεωρία στην σχιζοφρένεια είναι πολλά υποχόμενη:

- 1) Δεν βασιζόμαστε μόνο σε μια θεωρία για την εύρεση καινοτόμων θεραπειών
- 2) Κατανόηση της αλληλεπίδρασης γλουταμινικού και μονοαμινών
- 3) Εφαρμογή στην ανάπτυξη φαρμάκων για ποικίλες ψυχικές διαταραχές και επιληψία

Αλλά.....

1) Glutamate excitotoxicity και NMDA υπολειτουργία στην schizophrrenia **δεν είναι σαφής**

2) Γιατί οι mGlu2/3R agonists ενεργοποιούν την γλουταματεργική δραστηριότητα ενώ κατ ουσίαν μειώνουν την απελευθέρωση γλουταμινικού

**Ευχαριστώ**