

# HO L'ANSIA

## MA NON DITEMI DI CALMARMMI!



**Facciamo il punto sui farmaci sedativo-ipnotici, in un momento particolare, con molte persone in difficoltà nell'affrontare la situazione pandemica**



di **Vincenzo Zottoli**,  
farmacista, dottore in biologia,  
master universitario in alimentazione e dietetica clinica

L'ansia è definibile come uno stato caratterizzato da un senso di estrema attenzione apprensiva.

Questa non è sempre deleteria in quanto, in quantità ragionevoli, può avere degli effetti positivi sull'individuo (preparazione di un esame). L'insorgenza delle caratteristiche patologiche

del processo mentale dell'ansia si verificano quando, questo stato di estrema apprensione, risulta inappropriato o eccessivo rispetto alla situazione che si sta vivendo.

Esempi di queste situazioni possono essere gli attacchi di panico notturni o ancora le fobie specifiche come l'irrazionale paura di uscire di casa.

In tal senso secondo il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali uno stato anormale di ansia viene definito come quello che rende il soggetto incapace di svolgere le normali azioni sociali quotidiane ed occupazionali.

I sintomi dell'ansia non devono dipendere da sostanze eccitanti come la caffeina o da patologie come nel caso dell'ipertiroidismo. Dunque quando si parla di ansia ci si riferisce a fobie specifiche e disturbi di ansia generalizzati, disturbi ossessivi-compulsivi, attacchi di panico con o senza agorafobia o ancora ansia relativa a stress post-traumatico.

Praticamente capita spesso di imbattersi in soggetti che presentano fobie sociali come paura di stare o di parlare in pubblico, scappare da situazioni che vengono ritenute dal soggetto in grado di causargli attacchi di panico ed alti livelli cronici di dispiacere. A livello eziologico i soggetti affetti da ansia patologica non presentano lesioni neuroanatomiche ma presentano, a livello neurofunzionale, una differente utilizzazione del glucosio in particolari aree del cervello. In particolare l'ippocampo e la corteccia prefrontale sono coinvolti nel processo di ansia, panico e disturbo ossessivo compulsivo.

Esiste una correlazione tra depressione ed ansia ma non è stato ancora stabilito se una sia parte dell'altra e l'ordine di insorgenza. A livello molecolare diversi sono i composti coinvolti nella neurotrasmissione alterata dell'ansia :

- Adenosina
- Colecistochinina
- Neuropeptide Y
- Fattore di rilascio della corticotropina
- GABA
- Noradrenalina
- Serotonina

Lo studio farmacologico del coinvolgimento di tali molecola ha permesso di capire importanti relazioni funzionali ed anatomiche come ad esempio che la stimolazione del locus ceruleus, zona che contiene il più alto numero di corpi cellulari contenenti noradrenalina nel SNC, genera uno stato di agitazione e paura negli animali da laboratorio.

## **I RECETTORI GABA**

Il neurotrasmettitore principale che risulta coinvolto nei processi inibitori del SNC è il GABA o acido-gamma-amminobutirrico.

Bisogna specificare che circa un terzo di tutte le sinapsi nel SNC utilizzano questo tipo di molecola per la comunicazione intercellulare.

Esistono diverse classi di recettori GABA :

- GABA a : Recettore ionotropico
- GABA b : Recettore metabotropico
- GABA c : giocano un ruolo cognitivo e nella memoria.

## **RECETTORI GABA A**

I recettori GABA A appartengono alla famiglia dei recettori ionotropici attivati da ligando.

Questa tipologia di proteine sono caratterizzate dall'avere un'ansa N-terminale contenente cisteina e per tal motivo vengono chiamati recettori "Cys-loop".

Strutturalmente sono costituiti da cinque subunità polipeptidiche eteropentameriche che circondano un canale centrale permeabile allo ione cloruro.

Numerosi studi strutturali hanno dimostrato che le subunità sono caratterizzate da una porzione extracellulare e da quattro elementi transmembrana cilindrici ad alfa elica e da una grande ansa citoplasmatica intracellulare.

Il canale responsabile della conduttanza è formato dal secondo dei quattro elementi di ogni subunità costituente il recettore.

La prima subunità fu identificata nel 1987 e sequenziata lo stesso anno.

Studi farmacologici dimostrarono l'esistenza di 19 tipologie diverse di subunità:

- $\alpha$  1-6
- $\beta$  1-3
- $\gamma$  1-3
- $\delta$
- $\epsilon$
- $\pi$
- $\theta$
- $\rho$  1-3

# REGISTRO DI ENTRATA E USCITA STUPEFACENTI BUONI ACQUISTO



Normative vigenti e massima semplicità in sole 50 pagine. L'invio del registro e del bollettario è gratuito per i soci che ne fanno richiesta a Utifar

## REGISTRI E BOLLETTARI UTFAR

Per l'acquisto contattare la segreteria di Utifar al numero 0270608367

La tipologia di recettore GABA a maggiormente rappresentato in un cervello adulto di ratto (60%) è costituito dalle seguenti subunità:  $\alpha 1, \beta 2, \gamma 2$ .

La porzione strutturale N-terminale è quella che maggiormente caratterizza il legame con differenti farmaci neuroattivi come barbiturici, neurosteroidi,  $\beta$ -caroline e benzodiazepine.

Le benzodiazepine sono i farmaci maggiormente prescritti per i disturbi di ansia e la struttura dei loro recettori, soprattutto a livello della subunità  $\alpha$  e  $\gamma$  può influenzare l'affinità e l'efficacia del ligando.

Il recettore per le benzodiazepine è dunque definito principalmente dalle subunità  $\alpha$  e  $\gamma$  dove è presente il sito di legame.

Concettualmente parlando lo studio di struttura del recettore per le benzodiazepine ha portato alla scoperta degli "agonisti inversi".

Una molecola che agisce come agonista inverso porta ad una diminuzione della conduttanza dello ione cloro modulando in senso negativo il legame del GABA al recettore GABA a.

Gli agonisti al recettore per le benzodiazepine hanno portato a risposte neurofisiologiche terapeutiche per combattere l'ansia, traducendosi in un aumento della conduttanza dello ione cloro attraverso il canale centrale del recettore.

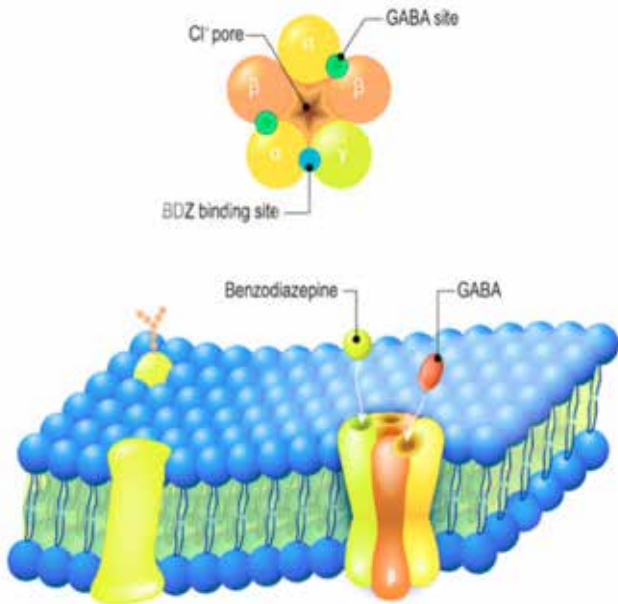
Le molecole che agiscono in tal senso hanno attività anticonvulsivante ed ansiolitica, al contrario degli agonisti inversi che aumentano l'attività ansiogenica. In caso di sovradosaggio farmacologico da benzodiazepine, molecole come il flumazenil, agiscono come antagonisti.

La molecola antagonista è una molecola che agisce evitando il legame del GABA al suo recettore evitandone la risposta, ma non viene modificata l'attività intrinseca del recettore stesso. Studi sul legame BZR (Recettore per le benzodiazepine) e molecola sono alla base della comprensione del processo neurofisiologico dell'ansia.

La presenza di un recettore per le benzodiazepine suggerisce l'esistenza di ligandi endogeni per il recettore GABA a.

Un eccesso relativo di un antagonista o agonista inverso ed un calo di molecole ad attività agonista potrebbe essere ricollegabile agli stati neuropatologici caratterizzanti il processo dell'ansia.

## GABA receptor



### RECETTORE GABA B

I recettori GABA B presentano un meccanismo di trasduzione del segnale completamente diverso rispetto ai precedenti. In tal senso c'è da specificare che i GABA B esistono in due sottotipi diversi: GABA B (1) e GABA B (2). Nel caso dei GABA B(1) sappiamo che esistono due: 1a ed 1b. Queste sono derivanti dallo stesso gene ma diverse nel dominio extracellulare N-terminale. Successivamente fu dimostrato che rispetto ai recettori GABA B nativi, tali isoforme, espressi in cellule eterologhe, presentavano una minore affinità nei confronti del loro ligando di circa 150 volte. La loro "cattiva" efficienza di recettori risultava da un accoppiamento inefficiente tra recettore e sistemi effettori come G $\alpha$ i e G $\alpha$ o. Tali recettori ricombinanti, espressi in cellule eterologhe, restano intrappolati al livello del RE. Inoltre i recettori GABA B(1) non migrano sulla superficie cellulare senza la presenza di GABA (2). Studi dimostrarono che tali recettori si esprimono come eterodimeri/omodimeri formati da due sottotipi GABA B; GABA B(2) + GABA B (1a) /GABA B (1b).

Questo assetto farmacologico di trasduzione del segnale spiegherebbe la molteplicità funzionale di questa famiglia di proteine che funziona in tandem e mai come singola proteina.

### PRINCIPIO ATTIVO

Le benzodiazepine sono il prototipo degli agenti antiansia. Il loro bersaglio farmacologico risulta essere il recettore GABA A, ma sebbene la ricerca sia rivolta anche verso altri tipi di bersagli molecolari, come i recettori serotoninergici, per ora l'efficacia, la sicurezza e la prontezza d'azione delle benzodiazepine non è stata ancora replicata.

La prima benzodiazepina scoperta ed utilizzata in ambito clinico nel 1960 fu il clordiazepossido. La sicurezza di questa nuova classe di composti farmacologici fu importantissima per sostituire altre classi di composti come i barbiturici. Dal clordiazepossido derivarono diversi composti benzodiazepinici tutti con caratteristiche diverse. A livello farmaceutico la scelta di un composto deve essere fatta anche in base alla sue caratteristiche in termini di velocità di assorbimento, presenza o meno di metaboliti attivi e grado di lipofilia.

Un composto molto lipofilo e senza metaboliti attivi potrà essere utile come ipnotico, ma sarà meno utile come molecola per contrastare lo stato cronico di ansia.

Di contro, una molecola poco liposolubile con metaboliti attivi e difficilmente assorbibile sarà utile per combattere gli stati di ansia, ma meno utile come sonnifero.

La loro efficace azione contro l'ansia patologica non ha fatto guadagnare a queste molecole il titolo di "ansiolitici perfetti". Questo avviene perché l'ansiolitico perfetto è quella molecola che non presenta effetti comportamentali riferibili a stati mentali al di fuori di quello dell'ansia. Questo tipo di selettività sarà raggiunta nel futuro solo se si conoscerà con precisione la correlazione tra azione clinica recettoriale e composizione del recettore stesso in termini di subunità specifiche.

Da un punto di vista storico, tornando indietro negli anni 50<sup>2</sup>, Sternbach si accorse che i gruppi basici erano dotati di una certa capacità biologica.

IL CLORDIAZEPOSSIDO, COME VENNE CHIAMATO SUCCESSIVAMENTE, CONSERVAVA OLTRE L'AZIONE FARMACOLOGICA TERAPEUTICA BENEFICA ANCHE MOLTI LATI "SCOMODI" DA UN PUNTO DI VISTA FARMACODINAMICO E FARMACOCINETICO

Tale osservazione fu fondamentale per arrivare alla formulazione del composto chiamato in codice RO 50690. Questo composto derivava dalla reazione del 6-cloro-2-clorometil-4-fenilchinazolina-3-ossido con una metilammina.

Nel 1957 fu studiata l'attività farmacologica di tale prodotto che mostrava proprietà sedative, ipnotiche ed antistricnino-simili al meprobamato, un propandiole che presenta attività tranquillante solo a dosi tossiche.

Il composto RO50690 mostrando queste caratteristiche interessanti arriva sul mercato nel 1960 con il nome di Librium.

Il clordiazepossido, come venne chiamato successivamente, conservava oltre l'azione farmacologica terapeutica benefica anche molti lati "scomodi" da un punto di vista farmacodinamico e farmacocinetico. Gli esperimenti successivi furono condotti per migliorare la sua "eleganza farmaceutica". Variazioni strutturali portarono ad un composto ancora oggi in uso come il diazepam. Il diazepam, scoperto nel 1959, mostrava delle caratteristiche strutturali che ridimensionavano le problematiche relative al clordiazepossido.

La scoperta di questo nuovo composto sovvertiva un pò quanto detto in precedenza da Sternbach e cioè che i gruppi basici fossero tutti

dotati di un'attività biologica.

La struttura del diazepam non presenta gruppi basici ma ha mostrato una potenza dalle 3-10 volte superiore rispetto al clordiazepossido.

Il mercato farmaceutico nel 1963 apre le porte al diazepam commercializzato con il nome di Valium.

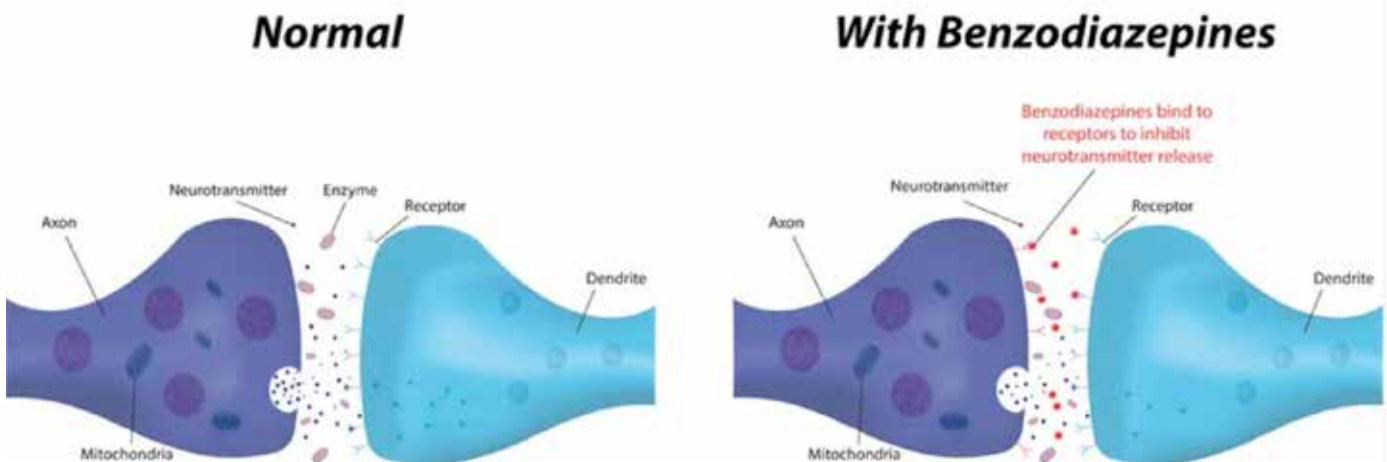
**I progressi scientifici farmaceutici fatti finora portarono ad una svolta nel 1981.**

Questa fu una data molto importante per lo studio di composto benzodiazepinici in quanto fu scoperto il flumazenil.

Tale composto risulta mostrò delle attività specifiche di antagonista puro in quanto non veniva influenzato dall'azione del GABA o da altri ioni che portano a modifiche strutturali del recettore. L'antagonista puro si comporta come una molecola insensibile alle variazioni conformazionali del recettore, in questo caso del BZR, e questo portò alla consapevolezza che tale molecola potesse essere usata in caso di sovradosaggio di benzodiazepine.

L'azione del flumazenil fu paragonata ad altre molecole che presentavano azione "negativa" nei confronti del recettore come il RO 15-4513, ma si dimostrò che i meccanismi erano completamente diverse.

Il RO 15-4513 fu catalogato come "agonista



## IL FUTURO DELLA FARMACOLOGIA DELLE BENZODIAZEPINE SARÀ QUELLO DI ANDARE A STABILIRE QUALI SIANO LE FUNZIONI DELLE DIVERSE SUBUNITÀ NELLA COMPOSIZIONE RECETTORIALE E LA DIVERSA AFFINITÀ A MOLECOLE SEMPRE PIÙ SPECIFICHE

inverso parziale” ovvero una molecola capace di agire modificando il legame del GABA con il suo recettore e di conseguenza la conduttanza del cloro in senso negativo ma in maniera parziale. Questa consapevolezza fu confermata dalla prova sperimentale derivante da studi effettuati su ratti nei quali produceva effetti ansiogeni.

### **MECCANISMO D'AZIONE**

Le benzodiazepine agiscono come dei ligandi del BZR localizzato sul recettore GABA A. In realtà queste molecole non agiscono direttamente modificando la conduzione del cloro attraverso la membrana, ma agiscono sul legame tra GABA e suo recettore e di conseguenza modulando la conduzione dello ione a livello transmembrana-

rio. Nello specifico agonisti ed agonisti parziali agiscono potenziando il legame del GABA e quindi la sua azione portando alla classica azione ansiolitica.

Al contrario agonisti inversi ed agonisti inversi parziali agiscono in modo da modulare negativamente il legame tra GABA e suo recettore portando ad effetti ansiogeni.

Gli antagonisti competitivi, invece, si comportano in maniera diversa in quanto non vanno ad agire sull'affinità di legame tra GABA e recettore bensì andando ad ostacolare il legame di altre molecole con funzione di agonista.

Studi strutturali della proteina recettoriale e di risposta alle differenti molecole hanno consigliato un modello funzionale basato sulla presenza dello stesso recettore in diversi stati :

- Stato attivo o agonista
- Stato neutro o riposo
- Stato inattivo o agonista inverso

Le differenti molecole che hanno proprietà di ligandi agiscono andando a stabilizzare uno dei tre stati. Per esempio gli agonisti ed agonisti parziali vanno a stabilizzare lo stato attivo in modo da provocare una risposta massimale o sub-massimale nella conduzione del cloruro transmembrana.

Al contrario gli agonisti inversi o agonisti inversi parziali agiscono stabilizzando lo stato inattivo, mentre molecole che sono catalogate come antagonisti competitivi non presentano alcuna preferenza di legame e non inducono alcuna variazione di conformazione strutturale. Il legame delle benzodiazepine al recettore BZR può essere reso insensibile andando ad agire su un residuo di istidina della subunità alfa sostituendolo con un residuo di arginina. Il legame avviene all'interfaccia tra la subunità alfa e quella gamma e studi meccanicistici molecolari, hanno dimostrato come le caratteristiche strutturali del recettore, in termini di tipologie di subunità proteiche, si traduce in differenti sottotipi recettoriali con azioni fisiologiche differenti.

Nello specifico in differenti studi condotti su scimmie è stato notato che l'azione sedativa è riconducibile a recettori che danno effetti sedativi, mentre recettori con le subunità  $\alpha 2,3$  e  $5$  presentano azione ansiolitica e di rilassamento muscolare. Il futuro della farmacologia delle benzodiazepine sarà quello di andare a stabilire quali siano le funzioni delle diverse subunità nella composizione recettoriale e la diversa affinità a molecole sempre più specifiche.

Questo obiettivo finale servirà per garantire l'azione farmacologica mirata ad una determinata risposta fisiologica senza inficiarne una correlata. Alcune molecole che in vitro mostravano una selettività abbastanza alta per il recettore GABA A andando ad avere una presunta azione ansiolitica, poi in vivo hanno mostrato una minore efficacia rispetto alle benzodiazepine standard.

La composizione proteica del recettore risulta fondamentale per l'efficienza di accoppiamento delle varie subunità. Questa deduzione fu successiva all'osservazione di un disaccoppiamento del complesso recettoriale BZR con GABA A in risposta alla somministrazione cronica di benzodiazepine. Si tenga presente che l'affinità, l'efficacia e l'attività intrinseca per la molecole benzodiazepinica dipende dalla natura di entrambe le subunità alfa e gamma.