

# Schizofrenia, le chance delle nuove molecole

di Francesca Calabrese\* e Giorgio Racagni\*\*

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico cronico e debilitante che colpisce circa l'1% della popolazione mondiale, con frequenza maggiore nel sesso maschile rispetto a quello femminile. La sintomatologia della schizofrenia è suddivisa in tre principali categorie: sintomi positivi, sintomi negativi, sintomi cognitivi. Mentre i sintomi positivi, quali deliri, allucinazioni, elquio disorganizzato e comportamento catatonico, sembrano riflettere un eccesso delle funzioni normali, i sintomi negativi sono l'espressione di una perdita o diminuzione delle funzioni normali. Questi includono appiattimento affettivo, apatia, anedonia e deficit dell'attenzione. I sintomi cognitivi possono sovrapporsi a quelli negativi e includono compromissione della fluidità verbale, problemi nell'apprendimento seriale e difficoltà nella vigilanza per il funzionamento esecutivo. A fare il punto il convegno organizzato dalla [Società Italiana di Farmacologia \(SIF\)](#) dal titolo "Il ruolo del farmacologo nel sistema sanitario nazionale".

## La patologia

Dopo oltre 100 anni dalla sua prima descrizione clinica, la fisiopatologia della schizofrenia non è stata ancora chiarita. Si suppone che tale disturbo possa essere il risultato di un processo associato a un'anomalia dello sviluppo del sistema nervoso centrale che avrebbe luogo nel feto e durante lo sviluppo cerebrale nell'età evolutiva. Altre ipotesi suggeriscono che la schizofrenia sia attribuibile a disfunzioni delle trasmissioni dopaminergiche, glutammatergiche, serotoninergiche e molte altre ancora.

## Il trattamento "classico"

I farmaci antipsicotici sono ormai alla base del trattamento farmacologico da diversi decenni. Sono disponibili per l'uso clinico più di 20 differenti tipi di farmaci antipsicotici. Esiste una distinzione tra i farmaci di prima generazione (es. clorpromazina e aloperidolo) spesso definiti antipsicotici tipici o neurolettici, e i farmaci sviluppati più recentemente (come la clozapina, il risperidone e l'olanzapina) che vengono chiamati farmaci antipsicotici atipici o di seconda generazione. Nonostante questi termini siano ampiamente utilizzati, non forniscono una chiara definizione. Con il termine "atipico" ci si riferisce principalmente alla minore tendenza di questi nuovi composti a causare gli effetti indesiderati di tipo motorio.

Il problema principale resta che gli antipsicotici tipici e atipici tradizionali dimostrano una buona efficacia clinica nel trattamento di sintomi positivi, quali allucinazioni e delusioni, mentre sono in gran parte inefficaci e possono persino peggiorare i sintomi negativi, nonché le funzioni cognitive. L'incapacità di trattare questi ultimi sintomi può contribuire a compromettere la vita sociale dei pazienti.

## Le nuove strategie di trattamento: agonismo parziale e recettore D3

Negli ultimi anni si è quindi reso necessario lo sviluppo di nuove molecole caratterizzate da un profilo farmacologico innovativo, in grado di migliorare non solo i sintomi positivi ma anche quelli negativi e cognitivi.

Mentre i farmaci più classici hanno come meccanismo d'azione principale l'antagonismo a livello dei recettori dopaminergici D2, i farmaci di nuovissima generazione vengono definiti "stabilizzatori del sistema dopaminergico", in quanto agiscono come agonisti parziali in grado quindi di ridurre il tono dopaminergico lì dove è iperattivo e incrementarlo nelle aree ipofunzionanti. L'aripiprazolo è il capostipite degli antipsicotici di terza generazione, e come il brexpiprazolo, agisce come agonista parziale dei recettori pre- e postinaptici della dopamina D2.

Infine, il farmaco di più recente sintesi è la cariprazina che è un agonista parziale dei recettori dopaminergici D3 e D2. Ciò che differenzia la cariprazina dagli altri antipsicotici è la sua elevata affinità per i recettori D3 piuttosto che per i D2, affinità che è anche maggiore di quella della dopamina stessa. Per questi motivi il recettore D3 non risulta occupato da nessun antipsicotico, ad eccezione della cariprazina. Uno studio pubblicato su The Lancet nel 2017 dimostra che la somministrazione cronica di cariprazina è più efficace di quella con risperidone nel trattare i sintomi negativi primari della schizofrenia.

Questi risultati suggeriscono che l'attività sul sottotipo recettoriale D3 possa rappresentare un bersaglio promettente per la soluzione di alcuni degli unmet needs di questa patologia, soprattutto in termini di efficacia sui sintomi negativi. La cariprazina potrebbe rappresentare il capostipite di una nuova classe di farmaci antipsicotici.

\*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli studi di Milano

\*\*Presidente eletto [Società Italiana di Farmacologia \(SIF\)](#)