



TRANSMISIA

GLUTAMATERGICĂ

**Ciubotaru Andreea-Elena, medic
rezident psihiatrie**

CUPRINS

- 1) Generalități
 - 2) Sinteza glutamatului
 - 3) Receptorii glutamatergici
 - 4) Implicarea glutamatului în apariția schizofreniei
 - 5) Implicarea glutamatului în depresie
 - 6) Concluzii
- Bibliografie



1) Generalități

- Prima sugestie că glutamatul ar putea funcționa ca un transmițător a venit de la T. Hayashi în 1952, motivat de constatarea că injecțiile de glutamat în ventriculele cerebrale ale câinilor ar putea provoca convulsii.[5]
- Glutamatul sau acidul glutamic reprezintă principalul neurotransmițător de tip excitator din SNC și este supranumit „întrerupătorul general al creierului.”[1] Reprezintă peste 90% din conexiunile sinaptice din creierul uman.
- Glutamatul deține un rol central în fiziopatologia schizofreniei, precum și în alte boli psihiatrice, printre care se numără și depresia.
- Rol în plasticitatea sinaptică, implicat în funcțiile cognitive (învățare, memorare).



2) SINTEZA GLUTAMATULUI

Glutamatul este sintetizat în mitocondria neuronului presinaptic, din glutamină, sub acțiunea enzimei glutaminază, în cadrul ciclului glutamat-glutamină.

În sinapsele chimice, glutamatul este stocat în vezicule. Impulsuri nervoase declanșează eliberarea glutamatului din neuronul pre-sinaptic, iar în neuronii post-sinaptici sunt activați receptorii pentru glutamat, cum ar fi receptorii NMDA.

Transportatorii de glutamat se găsesc în membranele neuronale și în celulele gliale.

După recaptarea la nivelul celulei gliale, glutamatul este convertit în glutamină, sub acțiunea enzimei glutaminază.[1]

Glutamatul în sine, servește drept precursor metabolic pentru neurotransmițătorul GABA, sub acțiunea enzimei glutamat decarboxilază.[2]



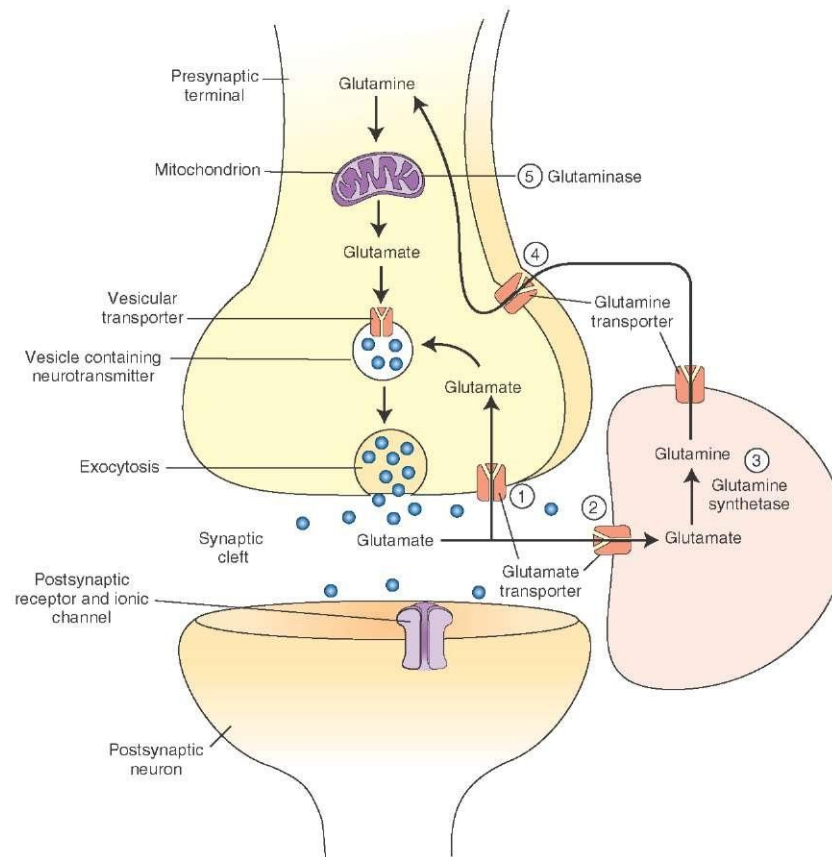


Fig 1. Sinteza glutamatului (<http://what-when-how.com/neuroscience/neurotransmitters-the-neuron-part-3/>, 2012)



3) Receptorii glutamatergici

Au fost indentificate 4 grupe de receptori glutamatergici:

1) Ionotropici:

- NMDA (N-metil-D-aspartat)
- Kainat
- AMPA (acid amino-3-hidroxi-5-metilzoxazol-4 propionic)

2) Metabototropici:

- mGluR (L-AP4, ACPD, L-QA)

Patologii asociate cu deficiențe ale receptorilor glutamatergici: depresie, autism, scleroză multiplă, boala Parkinson (prin supraactivarea receptorilor NMDA), schizofrenie (prin hipofunctia receptorilor NMDA), .[3;4]



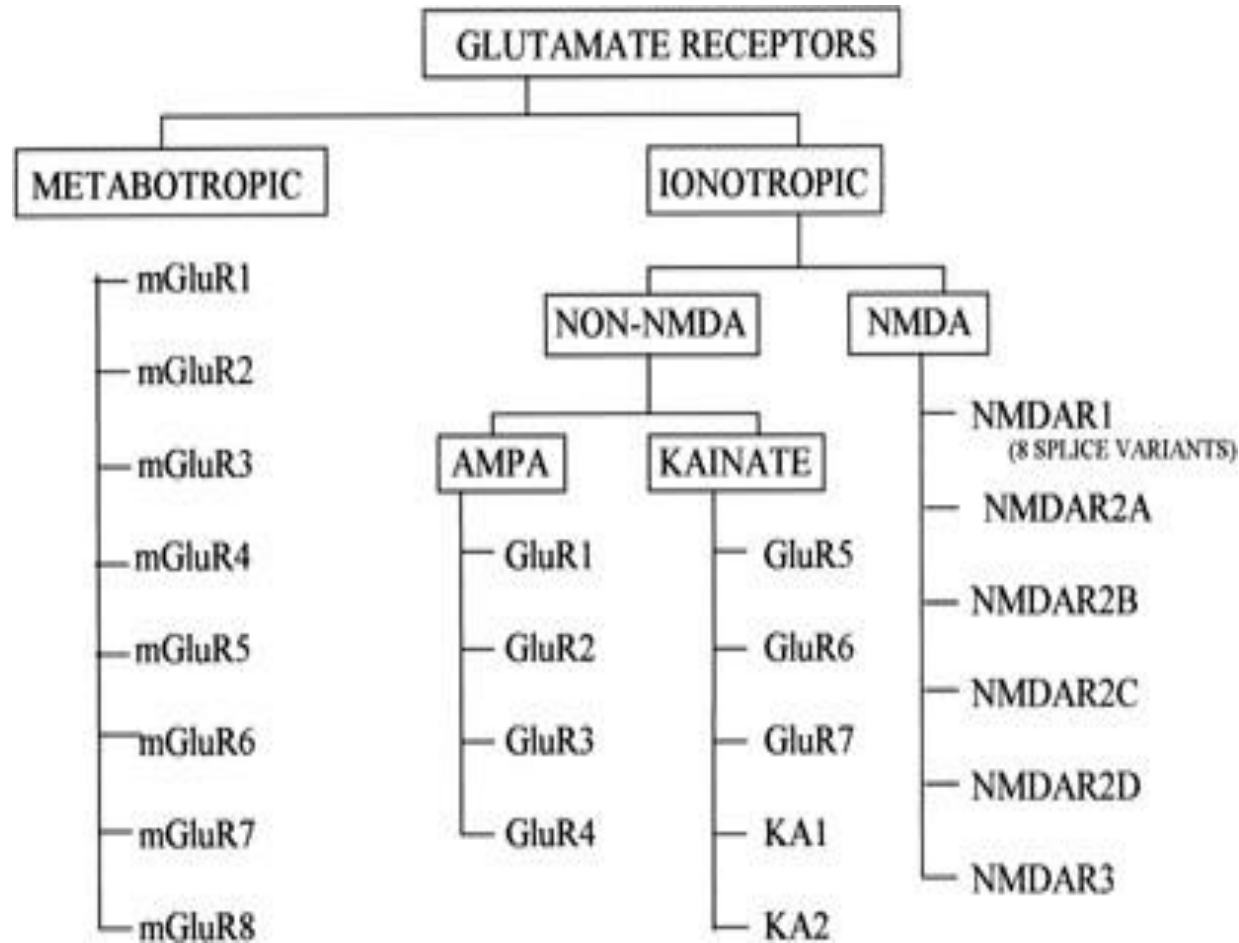


Fig.2. Receptorii glutamatergici

(https://www.researchgate.net/figure/Classification-of-the-glutamate-receptor-GluR-subtypes-and-subunits-by-functional-and_fig2_11096280, 2017)

IMPORTANTA RECEPTORULUI NMDA

- Receptorul NMDA reprezintă cel mai complex receptor glutamatergic, și hiper/hipofunctia sa duce la aparitia unor boli psihiatrice.
- Este un receptor ligand-dependent, a carui activare depinde de nivelul glutamatului și al glicinei.
- Un receptor NMDA controleaza un canal ionic. Acest canal ionic este insa singurul care permite conductanta atat a calciului, cat si a sodiului si potasiului. In timpul activarii, apare influx de calciu si sodiu simultan cu efluxul de potasiu.
- De asemenea, este voltaj-dependent. Ionii extracelulari de Mg se pot lega la situsuri specifice de pe receptor, blocand astfel trecerea altor cationi prin canalul ionic deschis. Astfel, blocheaza influxul de Ca si duce la dezactivarea receptorului. Prin depolarizarea membranei se contracarează efectul inhibitor al Mg.
- Acțiunea glutamatului la nivelul receptorilor NMDA este dependenta de prezenta unui co-transmițător, care poate fi glicina sau d-serina.
- Glicina poate fi preluată din aminoacizii din dietă si transportată la nivelul celulei gliale printr-un transportor numit GlyT1. Producția glicinei poate avea loc în cantități reduse în neuroni și celulele gliale.[1]



Căi de transmitere:

- cortico-corticală;
- între talamus și cortexul cerebral
- calea extrapiramidală (între cortexul cerebral și striatum);
- alte căi: între cortex, substanța neagră, nucleul subtalamic și globus palidus.

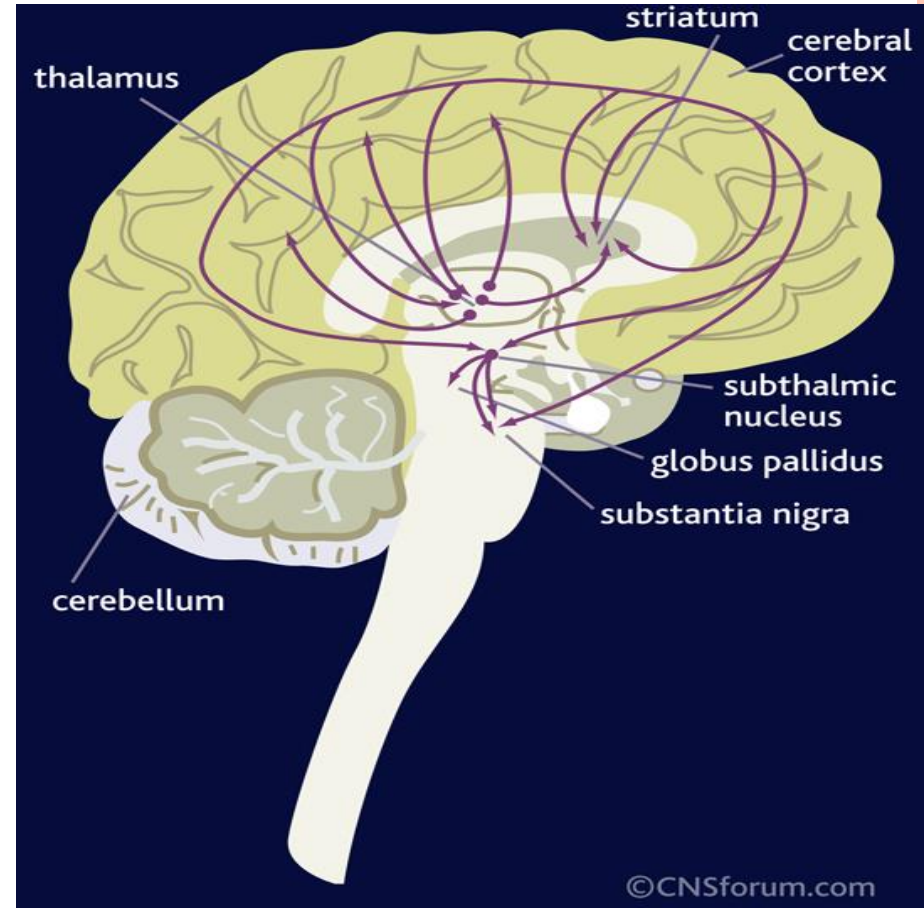


Fig.3-

<http://www.usdbiology.com/cliff/Courses/Behavioral%20Neuroscience/Transmitters/transmitterfigs/transmitters.html>

4) Importanța glutamatului în schizofrenie

- Una din primele observatii referitoare la implicarea glutamatului in schizofrenie a fost inducerea unor simptome schizofrenia-like de către antagoniști ai receptorului NMDA, fiind sugerat astfel ca mecanism etiologic hipofunția căii glutamatergice.[6]
- Are loc hipofunția receptorilor NMDA in sistemul mezolimbic si nucleul accumbens. Disfunctia receptorilor NMDA se datorează unor anomalii de dezvoltare a sinapselor NMDA gluergice în timpul neurodezvoltării.
- Sunt implicate în principal calea mezolimbică și cea mesocorticală.
- Au fost gasite nivele anormal de joase de glutamat la autopsia creierelor pacienților schizofrenici.



ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR NMDA

- Administrarea acută de ketamină la pacienții sănătoși a produs o simptomatologie psihotică ușoară, în timp ce administrarea cronică a produs hipofrontabilitate, cu un model valid schizofreniei.
- Amfetamina, prin eliberarea de dopamină, produce de asemenea simptome psihotice precum delirul și halucinațiile.
- Fenciclidina (PCP), antagonist al receptorului NMDA, mimează de asemenea simptomele schizofreniei. [7]



Antipsihotice cu actiune asupra receptorilor NMDA:

POMAGLUMETAD (LY – 404,039)

- Aminoacid care actionează ca un agonist selectiv pentru receptorii metabotropici ai glutamatului.
- Are potențial antipsihotic și anxiolitic.
- Mecanism de acțiune:
 - Modulează activitatea glutamatergică prin reducerea eliberării de glutamat la nivel presinaptic din ariile cerebrale: frontală și limbică.
- Experimentele în laborator au demonstrat efecte terapeutice.
- In anul 2007, un studiu clinic a aratat ca Ly-404,039 administat de 2 ori pe zi, timp de 4 saptamani, imbunatateste simptomele schizofreniei.[8]



BITOPERTIN

- Inhibitor al recaptării glicinei la nivel sinaptic.
- Cercetat ca adjuvant al antipsihoticelor în scopul terapiei simptomelor negative persistente și pozitive insuficient controlate terapeutic din schizofrenie.
- Mecanism de acțiune:
 - Crește nivelul de glicină prin inhibarea recaptării acesteia la nivel sinaptic (*glicina este un co-agonist împreună cu glutamatul la nivelul receptorilor NMDA).[9]



5) IMPLICAREA GLUTAMATULUI ÎN DEPRESIE

- Susținută de corelarea cu stresul=> crește gradul de neurotoxicitate glutamatergică, iar antagoniștii receptorilor NMDA pot diminua pierderile neuronilor hipocampici induse de efectul neurotoxic al stresului.
- Pacienții depresivi au un nivel cortical crescut al glutamatului.
- Amantadina- antagonist non-selectiv NMDA, prin efecte de tip antidepressiv-like potențează efectele antidepressivelor tipice.



Concluzii:

- Glutamatul-principalul neurotransmițător de tip excitator din SNC
- Deține rol central în fiziopatologia schizofreniei
- Sintetizat în mitocondria neuronului presinaptic din glutamină
- NMDA-cel mai complex receptor glutamatergic, cu implicații majore în schizofrenie
- Ketamina și fenciclidina pot produce efecte schizofrenia-like la persoanele sănătoase
- În depresie, crește gradul de neurotoxicitate glutamatergică



Bibliografie

- 1) Stephen M. Stahl-Essential psychopharmacology, 4th edition
- 2) Meldrum BS (April 2000). "[Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology](#)" (PDF). *The Journal of Nutrition*. **130** (4S Suppl): 1007S–15S. [doi:10.1093/jn/130.4.1007s](#). [PMID 10736372](#)
- 3) Robert Sapolsky (2005). "Biology and Human Behavior: The Neurological Origins of Individuality, 2nd edition". The Teaching Company. S
- 4) Hynd MR, Scott HL, Dodd PR (October 2004). "Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease". *Neurochemistry International*.
- 5) Watkins JC (2000). "l-glutamate as a central neurotransmitter: looking back". *Biochemical Society Transactions*. **28** (4): 297–309. [doi:10.1042/0300-5127:0280297](#). [PMID 10961913](#).
- 6) Holcomb H.H., Lahti A.C., Medoff R.R., Weiler M.A., Tamminga C.A. (2001) Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with H₂(15)O demonstrate ketamine action in CNS dynamically. *Neuropsychopharmacology*. 25; 165-172.
- 7) avitt D.C., Zylberman I., Zukin S.R., Heresco-Levy U., Lindenmayer J.P. (1994) Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am. J. Psychiatry*. 151; 1234-1236.
- 8) Adams, D. H.; Kinon, B. J.; Baygani, S.; Millen, B. A.; Velona, I.; Kollack-Walker, S. & Walling, D. P. (2013). "[A long-term, phase 2, multicenter, randomized, open-label, comparative safety study of pomaglumetad methionil \(LY2140023 monohydrate\) versus atypical antipsychotic standard of care in patients with schizophrenia](#)". *BMC Psychiatry*. **13** (1): 143. [doi:10.1186/1471-244X-13-143](#). [PMC 3666887](#) . [PMID 23694720](#).
- 9) *Umbricht D, Alberati D, Martin-Facklam M, et al. (June 2014). "Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study". JAMA Psychiatry. 71 (6): 637–46. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.163. PMID 24696094*

