



DOTTORATO INTERNAZIONALE
IN NEUROFARMACOLOGIA

Anno VI. Numero 2.
Aprile-Giugno 2013

Rivista trimestrale on-line

IL PROMETEO



Bollettino di Dottorato

Direttore: Prof. Filippo Drago

Report attività: Giuseppe Grosso



Le attività del Dottorato di Ricerca Internazionale in Neurofarmacologia dipendono molto dall'anno di studio e dal progetto del singolo studente. Generalmente, il primo anno è dedicato alla pianificazione della tesi che sarà difesa alla fine del corso di studi. Noi studenti siamo assegnati ad un tutor con il quale, in genere, condividiamo interessi simili (riguardo argomenti di ricerca) e lavoriamo insieme per definire quale dovrebbe essere l'obiettivo della tesi sulla base delle risorse dipartimentali, strumentali e le abilità dello studente. Inoltre, noi studenti seguiamo numerose attività formative, quali lezioni giornaliere, lab meeting bimensili e

letture internazionali mensili. Le lezioni giornaliere riguardano numerosi aspetti inerenti alla neurofarmacologia, dai meccanismi molecolari agli effetti di farmaci sul sistema nervoso centrale. I lab meeting consistono in revisioni ed approfondimenti di argomenti di interesse generale (sempre associati alla neurofarmacologia) con la presentazione di un articolo scientifico scelto dagli organizzatori. Le letture internazionali sono svolte da scienziati (italiani e stranieri) invitati per l'occasione, in cui mostrano i risultati e gli aggiornamenti della loro stessa ricerca. Riguardo me, sono un medico con una specializzazione in Igiene e Sanità Pub-



DOTTORATO
INTERNAZIONALE
DI
NEUROFARMACOLOGIA

Università degli Studi di Catania

**Dipartimento di Biomedicina
Clinica e Molecolare**

Sezione di Farmacologia e Biochimica

Viale Andrea Doria, 6 - Catania

Tel.: +39 095 7384237
Tel.: +39 095.7384238

il_prometeo@email.it
<http://www.unict.it/dfsc>

blica ed interessato ad una linea di ricerca in nutrizione. Tale di ricerca era cominciata ben prima di iniziare il corso di studi di dottorato e, pertanto, una volta fatto parte di quest'ultimo, ho incrementato sia quantità che qualità del lavoro grazie alla collaborazione e la sponsorizzazione del corpo docenti del dottorato. Ho iniziato a lavorare col mio tutor e alcuni altri professori, ipotizzando un possibile ruolo dell'assunzione di acidi grassi omega-3 sui sintomi depressivi. La prima fase del mio progetto è stata un'ampia revisione della letteratura per definire il razionale della tesi. La revisione ha incluso circa duecento articoli al fine di avere chiaro il quadro generale della ricerca effettuata sino ad ora riguardo gli acidi grassi omega-3 e la depressione. Ho incluso studi epidemiologici e sperimentali, nonché tutti i possibili meccanismi d'azione suggeriti per dare una spiegazione plausibile dei loro effetti sul cervello. Sebbene il razionale sia convincente, è ancora un dibattito aperto se gli acidi grassi omega-3 riescano ad esercitare questi potenziali effetti protettivi in seguito a somministrazione acuta o cronica. Nello specifico, sarebbe interessante chiarire 1) se esiste un'associazione tra acidi grassi omega-3 e depressione e 2) se gli omega-3 producono un effetto solo come agenti terapeutici o siano già efficaci con la semplice assunzione nella dieta. I risultati di questa ricerca potranno aiutare a definire al meglio il loro valore nel trattamento della depressione (somministrati insieme ai farmaci convenzionali). Inoltre, se sarà dimostrata anche un'azione di prevenzione, i risultati della mia ricerca potranno contribuire a definire le linee guida dietetiche riguardanti gli acidi grassi omega-3 al fine di diminuire il rischio di disordini di tipo depressivo.

Il primo articolo originale della mia tesi consiste in una meta-analisi degli studi sperimentali (clinical trials randomizzati) che hanno valutato gli effetti degli acidi grassi omega-3 in vari tipi di disturbi depressivi. L'analisi di tutti gli studi consiste nel calcolo della differenza media standardizzata dei valori delle scale usate per valutare i livelli di depressione dei pazienti (omega-3 vs. placebo) valutata con modelli ad effetti fissi ed effetti casuali, controllando per eventuale eterogeneità significativa tra gli studi (Higgings' I2). Per valutare eventuali bias di pubblicazione, ho inoltre riportato graficamente i risultati attraverso numerosi forest plot degli studi raggruppati per tipo di diagnosi di depressione, e un funnel plot per valutare eventuale asimmetria nei risultati degli studi (effettuati sui pazienti con depressione senza comorbidità). Nello studio ho dimostrato che la somministrazione di acidi grassi omega-3, insieme con la terapia antidepressiva convenzionale, hanno un effetto benefico sui pazienti con sintomi depressivi, specialmente su quelli diagnosticati di depressione maggiore. Al contrario, non ho riscontrato alcun effetto in pazienti con sintomi depressivi ed affetti da altri disordini, quali schizofrenia, Alzheimer, Parkinson e patologie cardiovascolari. Non ho riscontrato risultati positivi contro sintomi depressivi neanche nell'analisi degli studi che hanno reclutato soggetti sani. L'analisi degli studi condotti su pazienti con disturbo bipolare ha dimostrato risultati

positivi, ma avendo potuto includere nell'analisi soltanto pochi studi, ulteriore ricerca è necessaria al fine di definire delle conclusioni al riguardo.

Insieme alle principali attività collettive e personali, durante il primo anno di dottorato ho contribuito ad alcuni altri studi, ad esempio una revisione sistematica degli studi condotti su disturbi compulsivi dell'alimentazione in pazienti con Parkinson. Abbiamo ipotizzato che la terapia sostitutiva di dopamina possa interagire con i recettori dopaminergici D3 risultando nello sviluppo di disordini compulsivi (nello specifico dell'alimentazione e binge eating). I risultati della revisione sistematica sembrano confermare l'ipotesi, sebbene la letteratura scientifica sull'argomento sia abbastanza scarsa e alcuni studi soffrono di qualità scadente, rimandando al futuro eventuali conclusioni riguardo l'argomento.

Durante il secondo anno di dottorato, ho chiesto l'autorizzazione per iniziare un'internship alla Jagiellonian University a Cracovia (Polonia). L'obiettivo era quello di completare la meta-analisi con ulteriori analisi da aggiungere allo studio e pianificare il secondo articolo originale per la mia tesi. Nello specifico, ho incluso alcune meta-regressioni riguardanti le variabili continue degli studi analizzati che potevano avere un ruolo nei risultati finali (ad esempio, la grandezza dello studio, la gravità della depressione all'inizio dello studio, la dose di acidi grassi omega-3 e l'età dei pazienti). Ho trovato che i risultati erano influenzati dal tipo e dose di acidi grassi, nello specifico dell'acido eicosapentaenoico (EPA). Pertanto ho eseguito un'ulteriore analisi per tipo di acidi grassi omega-3 usati dimostrando che gli effetti erano limitati (o prevalentemente influenzati) dell'utilizzo di EPA.

Analogamente che a Catania, anche a Cracovia seguo degli incontri ogni due settimane, durante i quali a turno noi studenti di dottorato siamo tenuti a riportare gli sviluppi dell'attività di ricerca. Inoltre seguo le lezioni dei programmi internazionali (dunque in inglese) e le letture internazionali con cadenza mensile. Sto infine incrementando le mie nozioni di statistica contribuendo ad ulteriori studi sempre riguardanti le interazioni tra nutrizione e salute.

Giuseppe Grosso

Abstract

Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms

The changing of omega-6/omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in the food supply of Western societies occurred over the last 150 years is thought to promote the pathogenesis of many inflammatory-related diseases, including depressive disorders. Several epidemiological studies reported a significant inverse correlation between intake of oily fish and depression and bipolar disorders. Studies conducted specifically on the association between omega-3 intake and depression reported contrasting results, suggesting that the preventive role of omega-3 PUFA may depend also on other factors, such as the overall diet quality and the social environment. As well, the tertiary prevention with omega-3 supplement in depressed patients reached notable improvements during last years, although definitive statements on their use in depression therapy cannot be done. Among the biological properties of omega-3 PUFA, their anti-inflammatory effects and their role on the structural changing of the brain should be taken into account to better understand the possible pathway through which they can be effective both in preventing or treating the depressive status. However, the problem of how to correct the inadequate supply of omega-3 PUFA in Westernized countries' diet is a priority in order to set food and health policies and dietary recommendations for individuals and population groups.

Omega-3 fatty acids effects in symptomatic depressed patients: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials

Despite omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) supplementation in depressed patients have been suggested to improve depressive symptomatology, previous findings are not univocal. The aim of this study was to conduct an updated meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) of omega-3 PUFA treatment of depression, taking into account the clinical differences among patients included in the studies.

A search on MEDLINE, EMBASE, PsycInfo, and the Cochrane Database of RCTs using omega-3 PUFA on patients with depressive symptoms published up to August 2013 was performed. Standardized mean difference in clinical measure of depression severity was primary outcome. Type of omega-3 used (particularly eicosapentaenoic acid [EPA] and docosahexaenoic acid [DHA]) and omega-3 as mono- or adjuvant therapy was also examined. Meta-regression analyses assessed the effects of study size, baseline depression severity, trial duration, dose of omega-3, and age of patients.

Meta-analysis of 11 and 8 trials conducted respectively on patients with a DSM-defined diagnosis of MDD and patients with depressive symptomatology but no diagnosis of MDD, demonstrated significant benefit of omega-3 PUFA treatment compared to placebo (standardized difference in random-effects model 0.56 SD [95% CI: 0.20, 0.92] and 0.22 SD [95% CI: 0.01, 0.43], respectively; pooled analysis was 0.38 SD [95% CI: 0.18, 0.59] with significant evidence of heterogeneity). Analysis conducted to explore role of type and dose of omega-3 supplement used showed that use of mainly EPA within the preparation, rather than DHA, influence final efficacy. No relation between study size, baseline depression severity, trial duration, age of patients, and omega-3 efficacy was found. Omega-3 PUFA resulted effective in RCTs on patients with bipolar disorder, whereas no evidence was found for those exploring their efficacy on depressive symptoms in young populations, perinatal depression, primary disease other than depression (i.e., patients with schizophrenia, Alzheimer disease, cardiovascular disease) and healthy subjects.



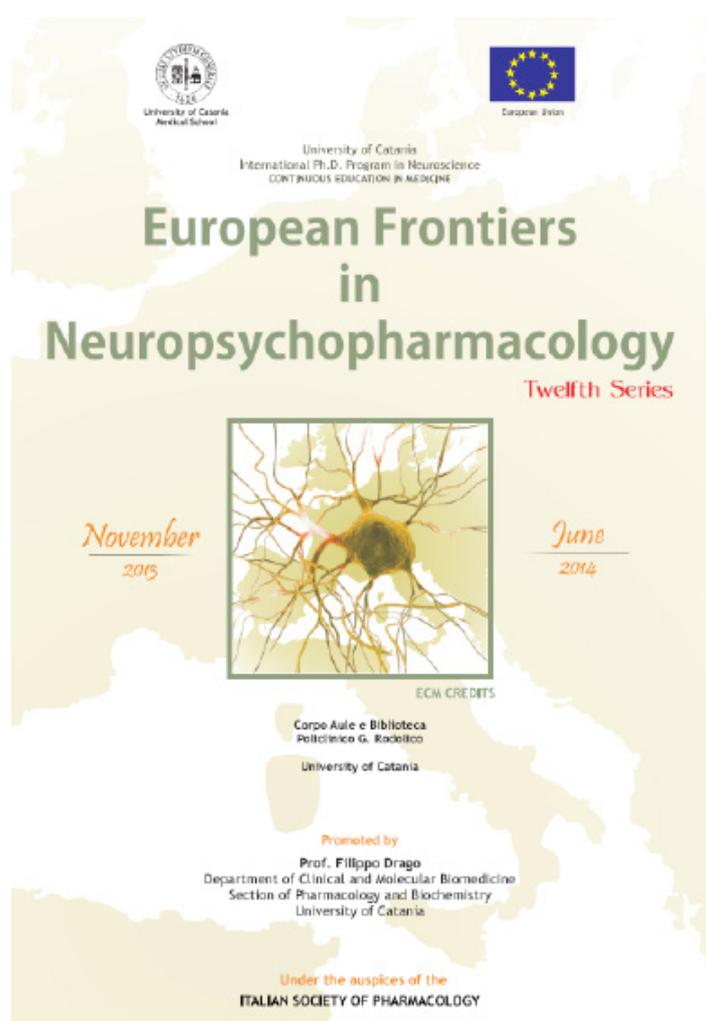
A systematic review of compulsive eating disorders in parkinson's disease patients: role of therapy and dopamine receptors

To systematically ascertain existing evidence of compulsive eating disorders (CEDs) and binge eating disorder (BED) in Parkinson's disease (PD) patients, we searched PubMed, Web of Science and the Cochrane Library.

The articles retrieved comprised seven studies examining BED, ten examining CED, and one study assessing retrospectively both CED and BED. On a total of 7,237 PD patients analyzed (2,023 for CEDs and 5,221 for BED), prevalence of CEDs ranged between 2.9% to 22.6% [40], with a total of 157 (7.7%) cases, while a total of 230 (4.4%) patients were diagnosed with BED. There was no gender predominance, with mean age 64.7 (\pm 4.8) years for CED and 64.1 (\pm 4.8) years for BED. The most reported comorbid impulsive disorders were hypersexuality and gambling, whereas other psychiatric comorbidities associated specifically with BED were depression, impulsivity, obsessive-compulsive disorder and anxiety. In most cases, CEDs and BED were associated with dopamine replacement therapy (DRT). Possible mechanisms may be at presynaptic and postsynaptic level. At presynaptic level, DRT interferes with the pattern of dopamine release and its normal physiological role as an error-prediction or teaching signal. The tonic vs. phasic dopamine presynaptic stimulation induced by DRT and different profile of receptor expression are potential mechanisms that warrant further study. At postsynaptic level, dopamine agonists may stimulate specific dopamine receptors, such as D3 dopamine receptor, thus resulting in altered activity of nucleus accumbens that plays an important role in reward mechanisms.



International PhD Program in Neuropharmacology



Novembre Giugno

CATANIA

AULA MAGNA

CORPO AULE E BIBLIOTECA

A.O.U. "V. EMANUELE - POLICLINICO"