

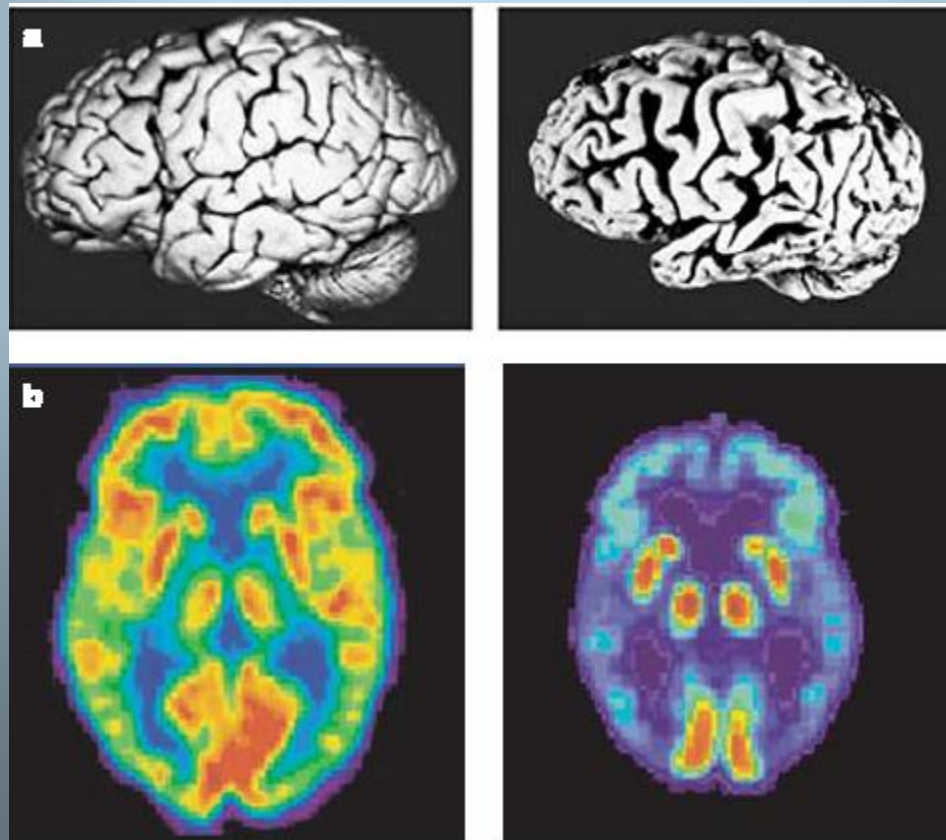
*Corso di Studio in CTF*

MECCANISMI MOLECOLARI e  
FARMACOLOGIA DELLA  
MALATTIA DI ALZHEIMER

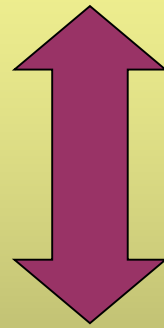
Il morbo d'Alzheimer è una patologia neurodegenerativa caratterizzata dalla presenza di regioni cerebrali di dimensioni ridotte.

Normal Brain

Alzheimer's Brain

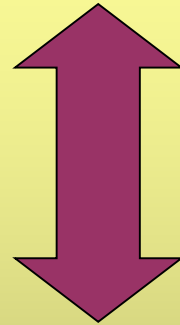


# PLACCHE NEURONALI



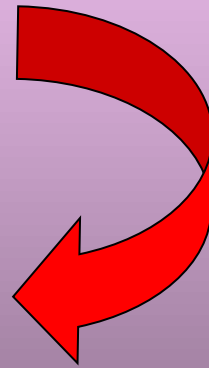
Depositi extracellulari  
di fibrille ed aggregati amorfi  
di peptide  $\beta$ -amiloide

# GROVIGLI NEURONALI



aggregati neurofibrillari  
intracellulari della  
proteina tau

Punto centrale del disturbo è  
l'alterata processazione della  
Proteina Precursore dell'Amiloide



**(APP)**

# APP

```
graph TD; APP([APP]) --> A[Regola la crescita neuronale ed assonale]; APP --> B[Modula la plasticità sinaptica]; APP --> C[Coordina l'adesione cellulare]; APP --> D[Recettore di membrana];
```

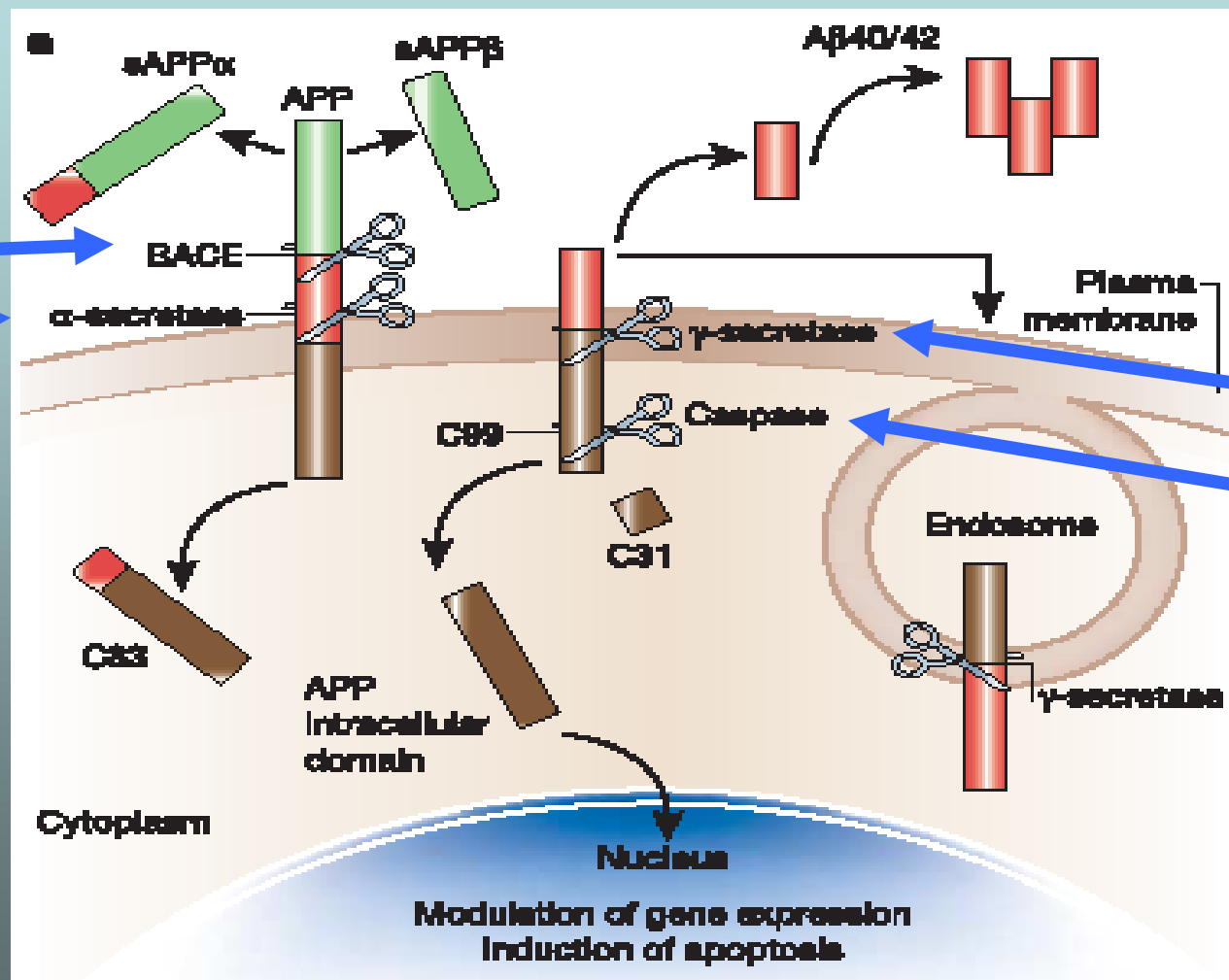
Regola la crescita neuronale ed assonale

Modula la plasticità sinaptica

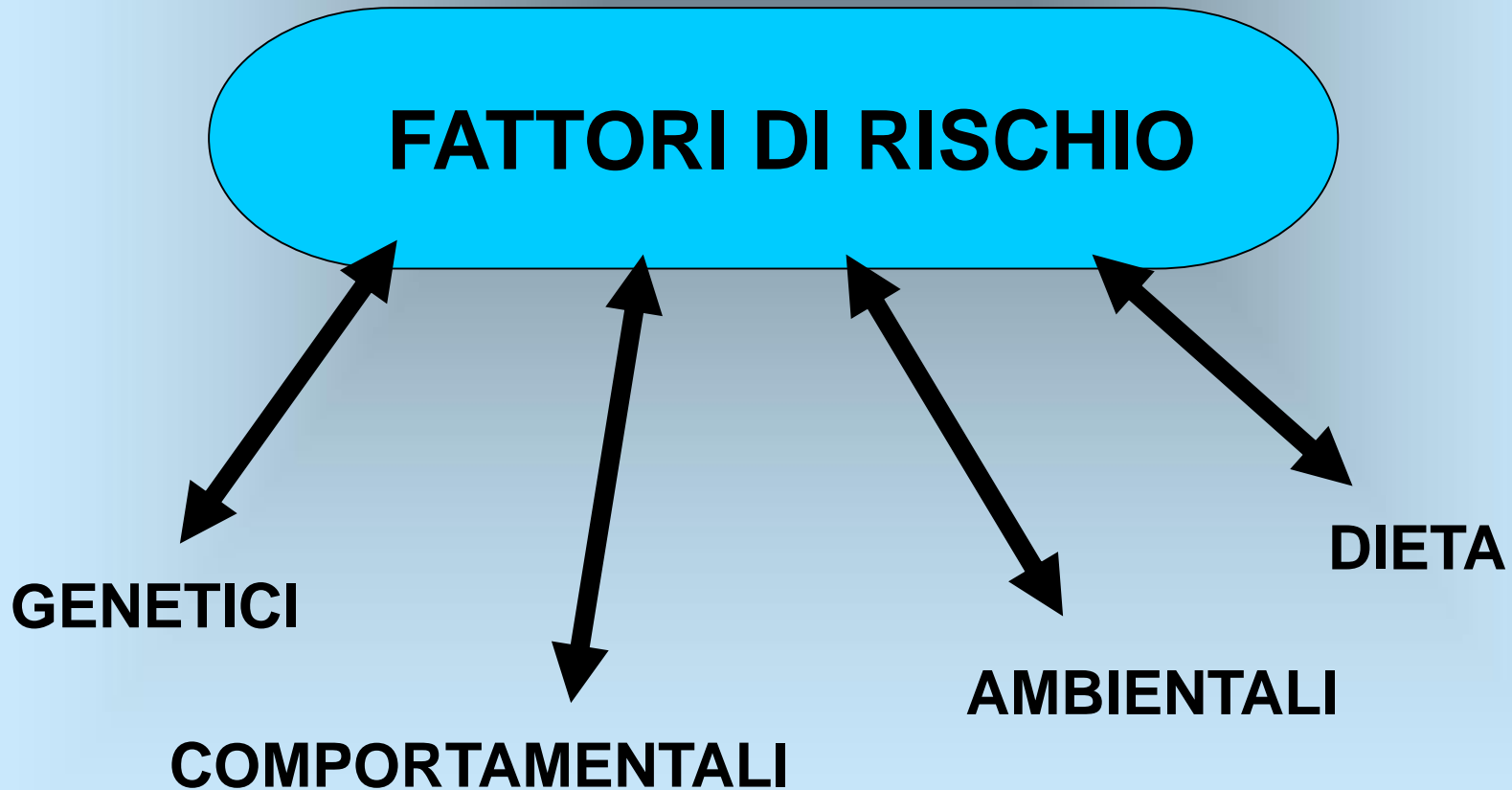
Coordina l'adesione cellulare

Recettore di membrana

Sono state identificate le attività enzimatiche coinvolte nella scissione della APP

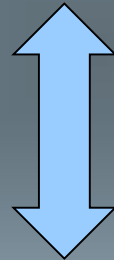


# Caratteristiche ricorrenti nell'Alzheimer





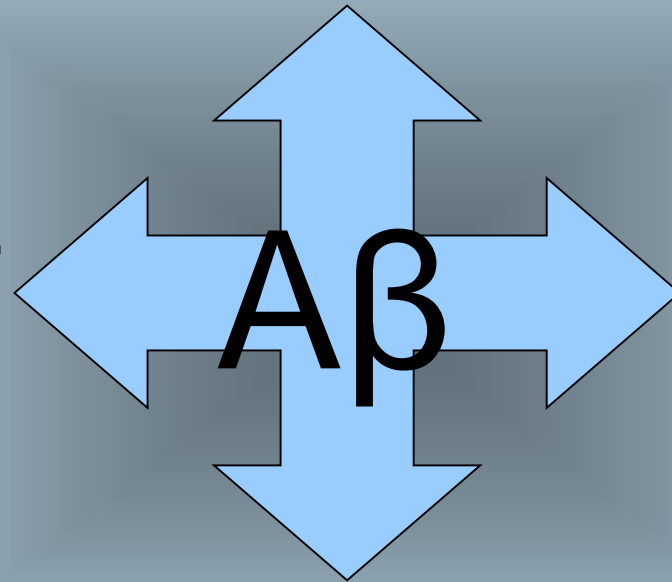
**DEGENERAZIONE SINAPTICA E  
NEURONALE**



**DEPOSIZIONE  
 $\beta$ -AMILOIDE ( $A\beta$ )**

**PERTURBAZIONE DEL TRASPORTO  
ASSONALE E SINAPTICO  
VESCICOLARE**

**ALTERAZIONE  
OMEOSTASI  
DEL CALCIO**



**STRESS  
OSSIDATIVO**

**MODIFICHE DELLA FUNZIONE  
MITOCONDRIALE E DEL  
RETICOLO ENDOPLASMATICO**

# DANNO ALLE CELLULE GLIALI

## - ASTROCITI

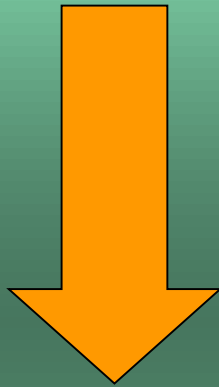
- ALTERAZIONE DELL'OMEOSTASI DEL CALCIO
- DANNO AL TRASPORTO DEL GLUTAMMATO
- PRODUZIONE DI CITOCHINE INFIAMMATORIE

## - OLIGODENDROCITI

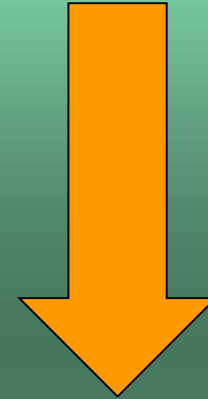
## - MICROGLIA

GENESI DI IL-1 E IL-6

# Fattori che contrastano l'Alzheimer



**FATTORI AMBIENTALI,  
COMPORTAMENTALI  
E LEGATI ALLA  
DIETA**



**TERAPIE**

# **TERAPIE**

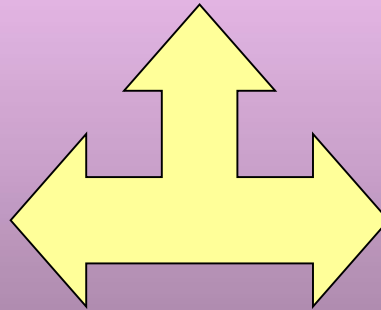
**1) Stimolazione  
colinergica**

**2) Limitazione delle  
lesioni**

**3) Rallentamento del  
processo  
neurodegenerativo**

# 1) STIMOLAZIONE COLINERGICA

- Inibitori della colinesterasi



- Agonisti nicotinici

# PRECURSORI DELLA SINTESI DI ACETILCOLINA

- Colina cloridrato
- Fosfatidilcolina

Ben tollerati ma privi di efficacia clinica significativa

# INIBITORI DELL'ACETILCOLINESTERASI

- Fisostigmina  
sintomi sistemici da eccesso di attività colinergica
- Tacrina  
epatotossicità, crampi addominali, anoressia, nausea, diarrea, vomito, insonnia
- Donepezil, rivastigmina e galantamina  
nausea, diarrea, vomito, insonnia



# ANTAGONISTA AL RECETTORE NMDA DEL GLUTAMMATO

MEMANTINA



Riduzione eccitotossicità

Effetto sintomatico

Effetti collaterali reversibili e di lieve entità, cefalea e capogiri

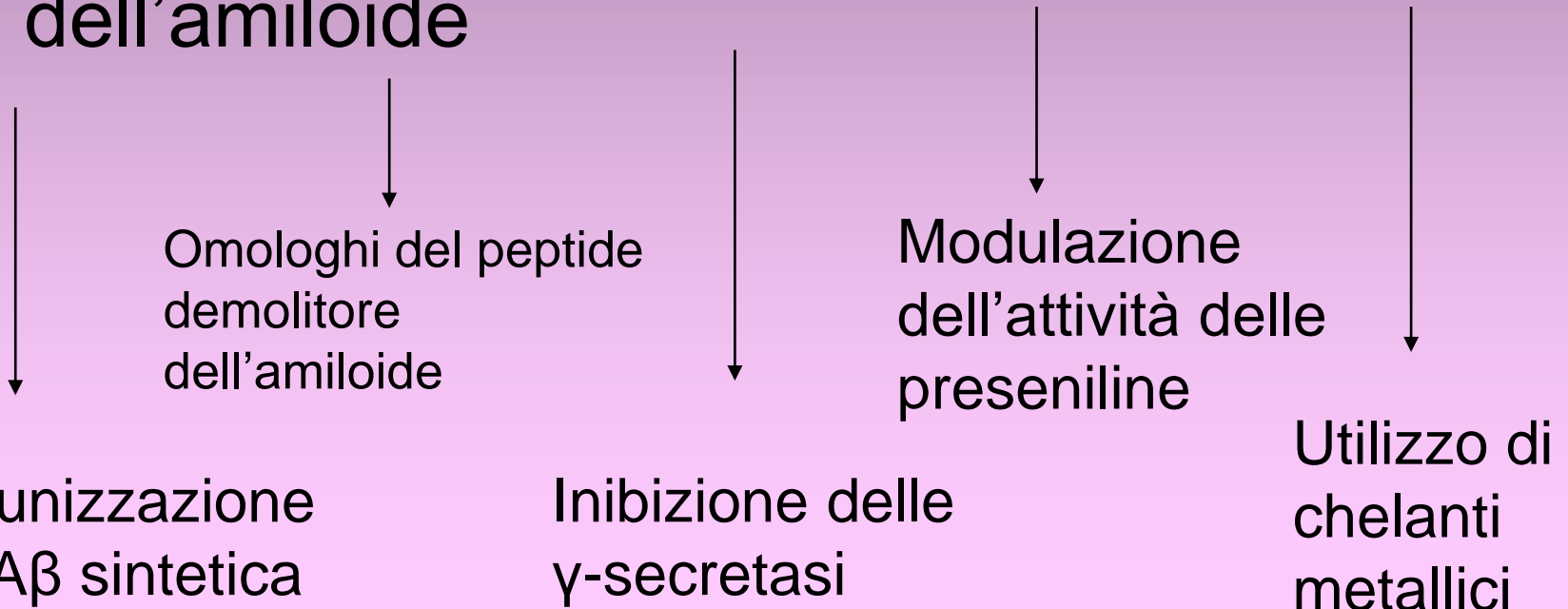
## **2) LIMITAZIONE DELLE LESIONI**

Esistono tre tipi di lesioni neuronali:

1. Placche senili
2. Lesioni neurofibrillari
3. Lesione infiammatorie

# PLACCHE SENILI

1. Limitare la sintesi dell'amiloide
2. Limitare l'aggregazione dell'amiloide
3. Promuovere la disaggregazione dell'amiloide



# LESIONI NEUROFIBRILLARI

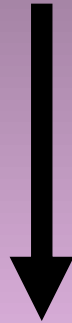


**Inibizione delle  
proteine chinasi**



**Modulazione  
indiretta della  
fosforilazione**

**LESIONI INFIAMMATORIE**



**Farmaci anti-infiammatori**

### **3) RALLENTAMENTO DEL PROCESSO NEURODEGENERATIVO**

- **Stimolazione GABAergica**
- **Antagonisti dei recettori ionotropici del glutammato**
- **Agonisti dei recettori metabotropi del glutammato**
- **Ca-antagonisti**
- **Blocco della ricaptazione dell'adenosina**
- **Promozione della ricaptazione del glutammato a livello astrocitario**

- **Somministrazione di fattori che promuovono la crescita neuronale**



**Derivati non-peptidici**

**veicoli**

- **Stimolazione della produzione di fattori di crescita da parte delle cellule del SNC**

**TERAPIA  
GENICA**

**E**

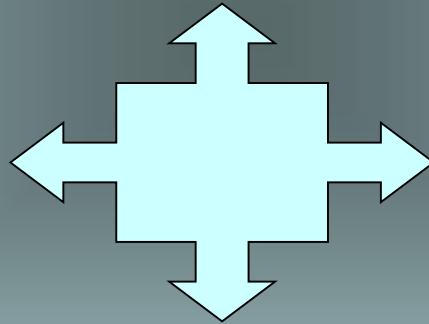
**TERAPIA  
CELLULARE**



# LINEE DI RICERCA PIU' PROMETTENTI

## INIBITORI DI APOPTOSI

**MINOCICLINA**



**FATTORI  
TROFICI  
(EPO)**

**STIMOLAZIONE DOPAMINERGICA E  
SEROTONINERGICA**

## Farmaci biotecnologici in sviluppo

L'A $\beta$  svolge un ruolo centrale nella patogenesi della MA, pertanto l'immunoterapia contro A $\beta$  ha attirato nel tempo un notevole interesse in quanto offre la possibilità di raggiungere gli obiettivi terapeutici con farmaci altamente specifici. L'immunizzazione attiva e l'immunizzazione passiva sono stati i due approcci maggiormente utilizzati nello sviluppo di farmaci biotecnologici per la MA. L'immunizzazione attiva prevede la somministrazione di un vaccino contenente antigeni o altri stimoli progettati per indurre una risposta immunitaria che genera anticorpi nel destinatario, mentre nell'immunizzazione passiva si somministrano anticorpi monoclonali (mAbs) umanizzati o anticorpi umani derivanti da donatore.

Il primo approccio risale al 1999 quando iniziarono le sperimentazioni cliniche del vaccino AN1792, che si era mostrato efficace in modelli murini di MA nel ridurre i depositi di amiloide in corteccia e ippocampo. La sperimentazione clinica dell'AN1792 fu bloccata in fase II a causa dello sviluppo di meningoencefalite mediata da cellule T in circa il 6% dei pazienti vaccinati. Un ulteriore elemento negativo in questo studio fu la constatazione che solo il 20% dei pazienti vaccinati incrementò il titolo anticorpale al di sopra del livello prefissato per avere un effetto terapeutico.

Si è quindi passati a un approccio di immunizzazione passiva, utilizzando anticorpi indirizzati a specifici eptopi target.

Questo approccio ha avuto successo nella clinica in una serie di malattie tra cui disturbi autoimmuni e cancro. L'idea di trasferire le conoscenze acquisite dall'uso di terapie anticorpali monoclonali ai disturbi neurodegenerativi è stata una naturale estensione delle stesse.

Diversi anticorpi anti-A $\beta$  sono entrati negli studi clinici seppur con diverse caratteristiche e con risultati molto diversi. Tra questi bapineuzumab, solanezumab, aducanumab, gantenerumab e crenezumab. I primi tre verranno trattati come esempio.

**Bapineuzumab** Il bapineuzumab è un mAb umanizzato, derivante dal mAb murino 3D6, progettato per legare e rimuovere i depositi di A $\beta$  che si accumulano nel cervello. Si lega alla regione N-terminale dell'A $\beta$ , compresa tra gli amminoacidi 1-5, che rimane esposta nel momento della formazione di fibrille di A $\beta$ . Il bapineuzumab è un anticorpo della classe IgG1 che lega maggiormente le forme fibrillari di A $\beta$  rispetto a quelle solubili. Esso è stato oggetto di trattamento in studi clinici di fase I, II e III per la sua potenziale efficacia nel ridurre la formazione di placche amiloidi e nel rallentare la progressione della malattia in pazienti con MA da lieve a moderata. Tuttavia, già negli studi di fase I, tre dei dieci pazienti che hanno assunto la dose più elevata hanno sviluppato edema vasogenico, attualmente identificato col termine ARIA-E, per indicare anomalie dell'immagine connesse all'amiloide (*Amyloid-Related Imaging Abnormalities*; ARIA) in riferimento allo spettro di immagini ottenute mediante risonanza in seguito a terapie che riducono l'amiloide. L'ARIA-E è stato l'unico evento noto per essere correlato alla dose anche in studi di fase II e III.

Sulla base della mancanza di efficacia clinica e degli effetti avversi riportati in questi studi, sono stati interrotti gli studi di fase III che indagavano efficacia e tollerabilità a lungo termine del bapineuzumab.

**Solanezumab** Il solanezumab è un mAb umanizzato della classe delle IgG1 diretto contro la regione centrale dell'A $\beta$  compresa tra gli amminoacidi 12-28. Il solanezumab ha dimostrato di legare preferenzialmente le forme solubili di A $\beta$  rispetto a quelle fibrillari. Esso viene somministrato endovena e circa lo 0,1% della dose attraversa la BEE. Il rationale terapeutico è quello di trarre vantaggio sequestrando l'A $\beta$ , spostando l'equilibrio tra diverse specie di A $\beta$ , e rimuovendo piccole specie solubili di A $\beta$  che sono direttamente tossiche per la funzionalità sinaptica. Le differenze negli epitopi legati da solanezumab e bapineuzumab inducono effetti differenti. Il solanezumab lega la regione centrale delle forme solubili di A $\beta$  mentre il bapineuzumab interagisce con il dominio N-terminale di A $\beta$ : questa differenza potrebbe essere alla base del minor tasso di incidenza di ARIA-E riportato con il solanezumab rispetto a quello riportato con il bapineuzumab.

Gli studi di fase II consistevano nel somministrare da 100 a 1600 mg al mese di solanezumab per 12 settimane; il monitoraggio della sicurezza e dei biomarcatori per un anno ha confermato la sicurezza e la tollerabilità del solanezumab. Gli studi di fase II hanno mostrato un aumento dose-dipendente di varie specie di A $\beta$  nel plasma e nel CSF ma non hanno rilevato nessuna indicazione di beneficio clinico.

Studi di fase III sono stati condotti successivamente ma hanno fallito nel dimostrare un'efficacia terapeutica significativa su pazienti con MA di grado lieve.

**Aducanumab** L'aducanumab è un mAb umano della classe delle IgG1 derivante da una libreria di cellule B raccolte da donatori anziani sani senza segni di deterioramento cognitivo. Il razionale che sta alla base di tale scelta è che se i sistemi immunitari di questi soggetti avevano resistito con successo allo sviluppo della MA, gli anticorpi da essi derivanti potevano essere trasformati in farmaci mediante un processo noto come *reverse translational medicine* (Box 23.1). L'aducanumab è l'unico mAb in grado di legare in maniera altamente selettiva sia gli oligomeri solubili sia gli aggregati fibrillari insolubili di A $\beta$ .

Le comparazioni con altri mAb diretti contro la regione N-terminale dell'A $\beta$  rivelano che l'aducanumab lega un epitopo particolarmente compatto, il quale contribuisce all'avidità e all'alta selettività nei confronti degli oligomeri e delle fibrille di A $\beta$ , inclusi gli aggregati composti da varianti troncate di A $\beta$ , senza nessuna affinità nei confronti dell'A $\beta$  fisiologico in forma monomeric.

Gli studi preclinici con l'aducanumab si sono rivelati particolarmente promettenti e hanno rivelato che questo farmaco (somministrato in singola dose intraperitoneale di 30 mg/kg) è in grado di legare placche compatte e diffuse di A $\beta$ . La somministrazione di una singola dose di aducanumab non ha influenzato la concentrazione plasmatica e cerebrale di A $\beta$ , in accordo con l'osservazione che questo mAb non è in grado di legare i monomeri di A $\beta$ .

Negli studi clinici l'aducanumab ha mostrato un buon livello di sicurezza e tollerabilità fino alla dose di 60 mg/kg e non è stato osservato l'effetto collaterale ARIA-E durante il trattamento. Gli effetti avversi erano di lieve o moderata entità correlati con il farmaco ma non con la dose somministrata. In studi di fase II, il trattamento con l'aducanumab ha ridotto le placche di A $\beta$  in maniera dipendente dalla dose e dal tempo, così come mostrato dalle scansioni PET con 18F-florbetapir. Inoltre, è stato rilevato un rallentamento nella progressione clinica della malattia, come mostrato dalle variazioni, rispetto al basale, dei punteggi rilevati da scale di valutazione cognitiva. Tuttavia, gli studi di fase III non hanno evidenziato un'efficacia terapeutica significativa su pazienti con MA.

Appena approvato da FDA !

# Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Treatment Effect

Marina Miguel-Álvarez · Alejandro Santos-Lozano · Fabian Sanchis-Gomar ·  
Carmen Fiuza-Luces · Helios Pareja-Galeano · Nuria Garatachea ·  
Alejandro Lucia

© Springer International Publishing Switzerland 2015

## Abstract

*Introduction* Alzheimer's disease (AD) is the cause of more than two-thirds of all dementia cases. Although there is no effective treatment against this disorder, its association with neuroinflammation suggests that non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) might represent a potential therapeutic option.

## 5 Conclusions

Current preliminary evidence suggests no significant beneficial effect of NSAIDs on cognition and on overall disease severity (as suggested by ADAS-cog, CDR-SOB, and MMSE results). Thus, current evidence does not support the use of NSAIDs for AD treatment. The high prevalence of AD and the lack of an effective cure for this disorder urge development of new research in the field, particularly using well-designed RCTs.

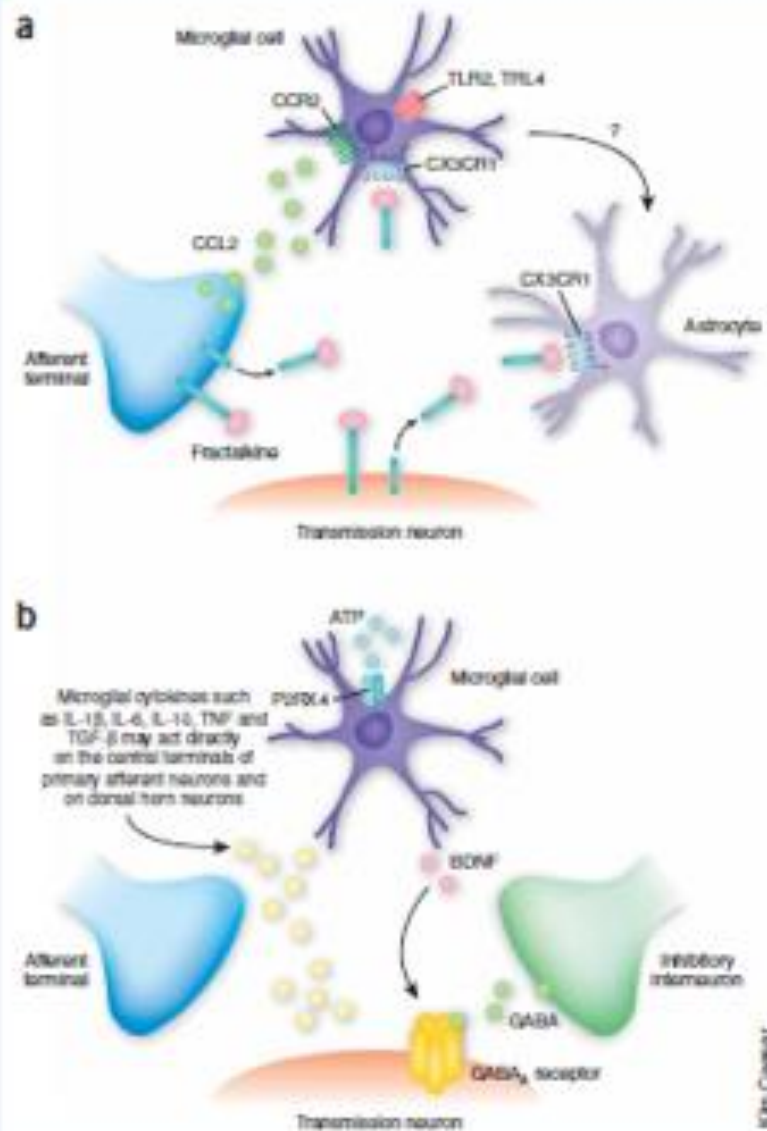
### The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia

Published online: 21 October 2010

#### Recruitment and activation of spinal microglia and astrocytes.

(a) Microglial recruitment depends on signaling pathways involving TLR2 and TLR4, and on the chemokine CCL2 acting on CCR2. The neuronal protein fractalkine has a chemokine domain that can be cleaved from its membrane bound portion. Both bound and soluble fractalkine have chemokine function and may attract microglia as well as astrocytes by acting on CX3CR1. Because the microglial response to nerve injury precedes the proliferation of astrocytes, a direct path of communication may exist between these two glial cell types to coordinate their sequential temporal patterns of activation.

(b) ATP binding to the purinergic receptor P2RX4 triggers microglial activation after nerve injury. Active microglia releases BDNF, which induces in a subpopulation of dorsal horn lamina I neurons an inversion of inhibitory GABAergic currents. In addition, microglial cytokines are likely to act directly on the central terminals of primary sensory afferents and on dorsal horn neurons.



**È importante sottolineare come, nonostante il notevole progresso in campo medico, sia al momento **utopistico** immaginare di trovare una cura per questa malattia, che è stata definita come una sorta di castigo, e come sia presente una diffusa delusione tra i farmacologi, correlata al fatto che la terapia dell'Alzheimer è basata sull'utilizzo di molecole vecchie.**

**Malgrado ciò, è giusto continuare a pensare alla ricerca di nuove molecole che mirino a prevenire o comunque a rallentare il decorso di questa patologia.**