

CAPITOLO 2. APPROCCIO TERAPEUTICO.

Al momento non esistono farmaci curativi, in grado cioè di interrompere il processo di deterioramento cellulare; gli unici farmaci esistenti in commercio sono gli inibitori dell'Acetilcolinesterasi (AChE) che agiscono a livello sintomatico, migliorando la memoria e la concentrazione dei pazienti. Si continuano dunque a ricercare inibitori dell'AChE più efficaci a livello sinaptico e farmacologico. Una discussione più dettagliata dell'azione di questi inibitori verrà riportata nel capitolo 5, dopo aver presentato la funzionalità e la struttura dell'enzima.

In parallelo sono sotto studio altri approcci terapeutici dei quali di seguito viene presentato un breve sommario [Schorderet 1995; Scarpini *et al.* 2003; www.alz.org].

Memantina.

La memantina (Namenda™) è un farmaco approvato dalla FDA statunitense nell'Ottobre 2003 per il trattamento dell'Alzheimer moderato e grave.

Il farmaco è stato approvato per la prima volta in Germania nel 1982 per la cura di varie malattie neurologiche con il nome di Axura; dal 2002 è stato approvato nei restanti paesi dell'Unione Europea con il nome di Ebixa.

Dal gennaio 2004 la memantina è disponibile nelle farmacie statunitensi.

La memantina è classificata come un'antagonista non competitivo del recettore dell'N-metil-Daspartato (NMDA) ad affinità bassa o moderata ed è il primo farmaco di questo tipo approvato come terapia per l'AD. Il recettore dell'NMDA ha una complessa struttura con diversi siti di legame per l'NMDA e per il glutammato; la sua attivazione porta ad un ingresso del Ca^{2+} nelle cellule nervose, creando l'ambiente chimico richiesto per l'immagazzinamento delle informazioni. In patologie neurodegenerative l'aumento extracellulare di glutammato porta ad una sovrastimolazione del recettore dell'NMDA, cosa che favorisce un ingresso eccessivo di Ca^{2+} nel neurone provocandone la sua morte. La memantina potrebbe proteggere la cellula nervosa contro un eccesso di glutammato bloccando parzialmente i recettori dell'NMDA.

Sono stati effettuati test clinici su pazienti con Alzheimer moderato e grave e questi hanno dimostrato che la memantina porta risultati positivi

statisticamente significativi (verificati con un test per misurare l'abilità nel condurre attività quotidiane e con un test per misurare la capacità di comprensione di individui con seri problemi mentali) sia in pazienti non sottoposti ad alcuna terapia, sia in pazienti cui veniva somministrato anche l'inibitore dell'Acetilcolinesterasi Aricept® [Tariot *et al.* 2004].

Comunque i dati riportati non si basano su indagini a lungo termine e bisognerà aspettare del tempo per verificare benefici importanti da un punto di vista clinico.

CX516.

Il CX516 (Ampalex) è un farmaco sotto studio per il trattamento dei sintomi cognitivi dell'AD.

Appartiene alla nuova classe di farmaci chiamati "ampakine" che sono state create dalla *Cortex Pharmaceuticals, Inc.* [Knapp *et al.* 2002].

Questo farmaco potrebbe migliorare i sintomi dell'Alzheimer aumentando l'attività dei recettori dell'AMPA (acido α -ammino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolopropionico), un recettore di membrana del neurotrasmettitore eccitatorio glutammato. A concentrazioni normali il legame del glutammato al recettore gioca un ruolo fondamentale nell'apprendimento e nella memoria. Livelli inferiori di glutammato portano problemi in queste capacità cognitive, mentre un eccesso di glutammato sovrastimola la cellula causandone la sua morte. L'AD potrebbe coinvolgere sia l'eccesso che il difetto di glutammato in tempi e circostanze differenti.

IL CX516 potrebbe compensare la diminuzione del glutammato aumentando la possibilità del recettore AMPA di rispondere ai livelli disponibili.

In fase clinica I il farmaco appare ben tollerato ed è stato osservato un aumento dell'apprendimento e della memoria in piccoli gruppi di giovani sani e persone anziane.

Al momento il farmaco è in fase clinica II, nella quale verrà testata la validità nella cura sintomatica su pazienti con Alzheimer.

Inibitori della β -secretasi, della γ -secretasi e delle chinasi.

La β -secretasi (vedi par.1.2 e Fig.1.1) è considerata un *target* terapeutico ideale in quanto catalizza il primo passaggio della produzione dell'A β . Topi *knockout* per la β -secretasi non manifestano fenotipi clinici se non basse concentrazioni di A β . Ulteriori studi dovranno essere eseguiti perché la β -secretasi (detta anche BACE1) è omologa alla BACE2 che è espressa in tessuti altamente vascolarizzati (cuore, reni e placenta) e la cui funzione ancora non è nota.

La γ -secretasi (vedi par.1.2 e Fig.1.2) è l'enzima che determina la proporzione tra A β 40 ed A β 42, ma è anche implicata nel taglio della proteina Notch. L'inibizione di questo complesso enzimatico blocca anche il *cleavage* di Notch e questo nell'embrione è letale.

Recentemente sono stati sviluppati inibitori della γ -secretasi che sono in grado di ridurre la produzione di A β senza influenzare il meccanismo a carico di Notch. Questo fatto ha consentito l'ingresso in fase clinica I di questi nuovi inibitori.

Sono sotto studio anche inibitori di chinasi, responsabili dell'iperfosforilazione della proteina tau, e sostanze che possano ridurre la concentrazione cerebrale della apolipoproteina E4, molecola coinvolta nel trasporto del colesterolo e forse coinvolta nel deposito del β -peptide.

Antiaggreganti e modulatori dell'Amiloide.

Il peptide solubile A β è tossico e può andare incontro a cambiamenti conformazionali che lo portano ad aggregarsi in fibrille ricche di foglietti β . Questa ipotesi ha suggerito l'idea di sintetizzare piccoli peptidi omologhi della regione centrale idrofobica dell'A β che possano distruggere la stabilizzazione dei foglietti β . I peptidi non provocano risposta immunitaria da parte dell'organismo e possono oltrepassare la barriera ematoencefalica.

Questi antiaggreganti dovranno ora essere sottoposti ad indagini cliniche.

Serum Amyloid P (SAP) è una glicoproteina del plasma che si lega a tutti i tipi di fibrille amiloidi, incluso l'A β e sembra proteggerle dalla degradazione e rimozione. E' stata recentemente sintetizzata una molecola che dimerizza SAP e riduce la sua concentrazione nel plasma, probabilmente tramite una via metabolica del fegato. Questa scoperta potrebbe destabilizzare i depositi di A β eliminandone la barriera protettiva costituita

da SAP. Sono necessari ulteriori studi su modelli animali per confermare e chiarire l'utilità dell'eliminazione di SAP nel trattamento dell'AD.

Chelanti di metalli.

Gli ioni metallici potrebbero avere un ruolo nella patogenesi dell'AD; infatti sembra che l'A β si comporti come una metalloproteina con un'alta affinità per il Cu²⁺ e per lo Zn²⁺, i quali potrebbero mediare la sua aggregazione e tossicità. In particolare il legame dei metalli all'A β potrebbe causare la produzione di specie reattive all'ossigeno che sono coinvolte nella neurodegenerazione.

Poiché le concentrazioni di Cu²⁺ e di Zn²⁺ sono elevate nelle cortecce cerebrali di pazienti con AD, è stato proposto l'impiego di chelanti di metalli per impedire l'interazione tra i metalli stessi e l'A β . E' stato in seguito dimostrato che l'impiego di chelanti solubilizza le placche amiloidi in cervelli di pazienti morti di AD.

Uno di questi chelanti, il Clioquinolo, oltrepassa la barriera ematoencefalica ed è stato a lungo impiegato nella cura antiameba, prima di esser ritirato a causa di un possibile coinvolgimento nella neuropatia mielo-ottica. Sembra però che questo inconveniente sia prevenibile con la contemporanea somministrazione di vitamina B12.

Antinfiammatori.

Studi epidemiologici hanno evidenziato una relazione tra l'uso di antinfiammatori non steroidei, come l'aspirina, l'ibuprofene, il nimesulide ed il naproxen, ed il ridotto rischio di contrarre l'AD [Stewart 1997]. Gli studi hanno tratto spunto dall'osservazione di segni di infiammazione in alcune regioni del cervello dei malati di AD. L'infiammazione generalmente costituisce una risposta immunitaria dell'organismo a malattie o traumi ma l'infiammazione cronica può portare essa stessa alla distruzione dei tessuti.

Recenti studi mostrerebbero che alcuni antinfiammatori non steroidei inibirebbero la formazione del peptide A β 42 senza coinvolgere la cicloossigenasi [Weggen *et al.* 2001].

Altre indagini mostrerebbero la riduzione del rischio di contrarre la malattia in seguito ad un uso prolungato di suddetti farmaci [Zandi *et al* 2002].

Sebbene la strategia sembri promettente in campo preventivo, rimane da chiarire il meccanismo alla base dei risultati riscontrati per poter agire in modo mirato su questo particolare processo infiammatorio; non sono poi da trascurare i numerosi effetti collaterali da sempre presenti in terapie con antinfiammatori.

Farmaci che diminuiscono il livello di colesterolo: le statine.

Studi epidemiologici hanno dimostrato un nesso tra l'impiego di statine e la diminuzione dell'insorgenza dell'AD.

Le statine, nome comune per la classe di farmaci noti come inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi, abbassano il livello del colesterolo LDL (Low Density Lipoprotein) bloccando l'enzima del fegato essenziale per la produzione di colesterolo.

I ricercatori hanno esplorato la possibilità di questa correlazione perché diversi precedenti studi sottolineavano il maggiore rischio di Alzheimer in pazienti con problemi cardiovascolari. Altri studi hanno evidenziato che nel cervello la proteina apolipoproteina E (ApoE), deputata al trasporto del colesterolo, promuove l'aggregazione del peptide A β per formare le placche amiloidi. Inoltre, come già sottolineato precedentemente (par.1.2), gli individui che producono la ApoE4 dimostrano un aumentato rischio di sviluppare l'AD.

Queste evidenze suggeriscono che alti livelli di colesterolo e le differenze nel metabolismo del colesterolo possono aumentare il rischio di Alzheimer.

Uno studio ristretto a 44 partecipanti con normali livelli di colesterolo e con diagnosi di AD ha dimostrato che la simvastatina (in commercio come Zocor) potrebbe avere qualche beneficio sui malati di Alzheimer.

Ovviamente tutto questo deve essere verificato e confermato da test clinici su larga scala.

Il futuro: il vaccino.

AN-1792 è il nome di un farmaco che è stato sottoposto ad indagini per la sua capacità di stimolare il sistema immunitario a riconoscere ed ad attaccare le placche amiloidi. Il farmaco, noto comunemente come "vaccino per

l'Alzheimer" è una forma di A β , creata con l'idea che il paziente, in seguito alla sua somministrazione avrebbe prodotto anticorpi anti-amiloidi.

Il primo studio preclinico condotto sugli animali [Schenk *et al.* 1999] ha mostrato che la somministrazione di AN-1792 previene la formazione delle placche nei cervelli dei giovani topi modificati geneticamente per produrre l'amiloide umano.

Sulla base di questi risultati la FDA americana e la *Medicine Control Agency* inglese hanno approvato la Fase I della sperimentazione sugli uomini. I risultati di questa prima fase, resi noti nel 2000, si sono dimostrati positivi, tanto che una parte dei partecipanti presentavano anticorpi anti-amiloidi. I laboratori farmaceutici che hanno sintetizzato l'AN-1792 hanno dunque portato avanti la Fase II della sperimentazione solo su un ristretto numero di pazienti.

Purtroppo nel gennaio del 2002 questa fase è stata interrotta in seguito al fatto che alcuni partecipanti mostravano sintomi di infiammazione cerebrale e del midollo spinale.

Non è nota l'esatta causa dell'infiammazione e si stanno conducendo analisi per comprendere questi risultati.

Un'altra sperimentazione condotta a Zurigo ha invece confermato che i pazienti hanno sviluppato gli anticorpi ma che apparentemente non c'è correlazione tra i livelli di anticorpi ed il rischio di sviluppare infiammazione cerebrale. Inoltre gli anticorpi non interagirebbero con le molecole di APP [Hock *et al.* 2002].

La prima autopsia eseguita su una paziente cui era stato somministrato l'AN-1792 ha mostrato però un'ampia diffusione dell'infiammazione; di contro parecchie aree del cervello (ma non i vasi sanguigni) dimostravano di aver perso le placche amiloidi [Nicoll *et al.* 2003].

E' stato riportato anche un primo accenno sugli effetti del vaccino sulle funzioni cognitive, anche se è stato condotto su un numero di persone statisticamente non significativo [Hock *et al.* 2003].

Purtroppo i dati della sperimentazione di questo primo vaccino sono andati perduti perché i pazienti che erano stati immunizzati non sono stati più monitorati. Ad oggi soltanto un gruppo di 13 persone, a Zurigo, è tenuto sotto controllo e costituisce un serbatoio importante per analizzare gli effetti a lungo termine dell'immunizzazione. Utilizzando un test più sofisticato dei precedenti, è stata trovata una correlazione tra l'aumento delle funzioni cognitive e i livelli di anticorpi anti-amiloidi [Abbot 2004].

Si stanno dunque eseguendo studi per migliorare il vaccino. Una possibilità consiste nel somministrare solo una porzione dell'A β piuttosto

che il frammento intero; questo potrebbe ridurre i rischi di infiammazione. Un'altra possibilità potrebbe essere quella di somministrare direttamente degli anticorpi anti-amiloidi ottenuti tramite ingegneria genetica, piuttosto che stimolarne la produzione da parte del sistema immunitario.

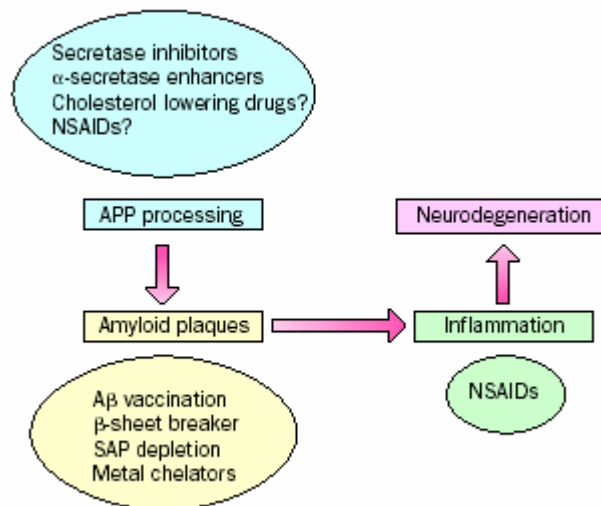


Fig.2.1 Schema che comprende i principali processi patologici ipotizzati ed i relativi approcci terapeutici per l'AD.

NSAID's = farmaci anti-infiammatori non steroidei

APP = *Amyloid Precursor Protein*

SAP = componente *Serum Amyloid P*