



INVECCHIAMENTO CEREBRALE E DEMENZA
LE EVIDENZE SCIENTIFICHE DELLA MEDICINA
COMPLEMENTARE

Monza, Auditorium CAM, 23 gennaio 2013



La farmacoterapia convenzionale nella malattia di Alzheimer

Dott.ssa Margherita Alberoni

Unità di Neurologia Riabilitativa – Direttore Prof. R. Nemni

Unità Valutazione Alzheimer

IRCCS Santa Maria Nascente Fondazione Don C. Gnocchi ONLUS

Milano-Università di Milano

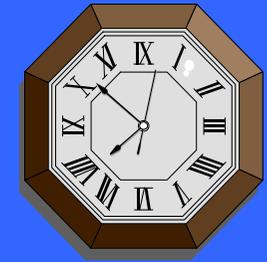
Malattia di Alzheimer (AD)

- La malattia di Alzheimer è la causa più frequente di **demenza** = perdita progressiva delle capacità intellettive come memoria, linguaggio e giudizio, con conseguente compromissione dell'autonomia e della condotta sociale del paziente
- Rappresenta la terza causa di morte nei paesi occidentali.
- È determinata da una lenta perdita di cellule nervose (neurodegenerazione) in tutte le aree della corteccia cerebrale.

	EuroCoDe (2009)	EURODEM (1991)
Austria	126,296	111,294
Belgium	163,511	144,594
Bulgaria	99,291	90,584
Cyprus	8,024	7,285
Czech Republic	123,194	111,141
Denmark	78,744	70,108
Estonia	17,825	15,831
Finland	77,516	68,738
France	974,391	854,219
Germany	1,368,330	1,214,085
Greece	159,275	144,745
Hungary	131,995	118,169
Ireland	37,417	33,719
Italy	1,012,819	896,688
Latvia	29,846	26,583
Lithuania	40,619	36,423
Luxembourg	5,814	5,178
Malta	4,524	4,122
Netherlands	210,666	187,912
Poland	391,344	354,160
Portugal	153,386	137,403
Romania	227,036	207,789
Slovakia	51,622	46,607
Slovenia	25,380	22,822
Spain	690,992	611,734
Sweden	161,327	141,948
UK	931,134	822,679
Total European Union	7,299,318	6,486,560
Iceland	3,319	2,967
Norway	71,447	62,679
Switzerland	125,614	110,654
Turkey	253,367	242,771
	7,753,065	6,905,631

**Prevalenza della
demenza in
Europa (fonte:
*Alzheimer Europe in
base ai dati
EuroCode e
statistiche ONU*)**

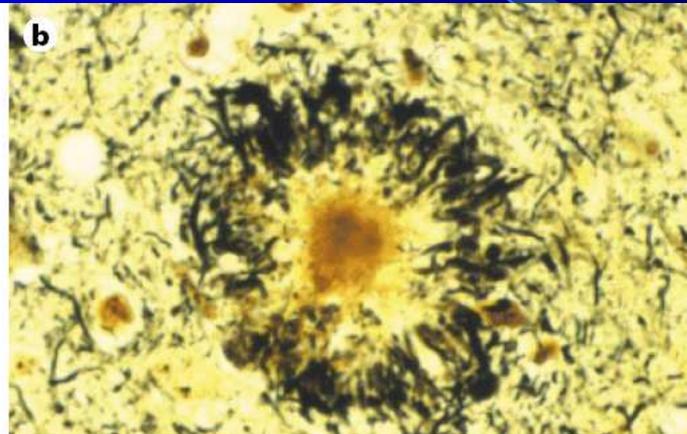
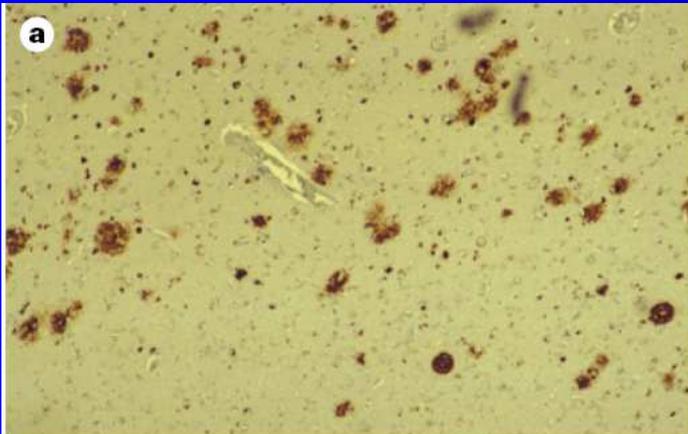
Malattia di Alzheimer: storia naturale



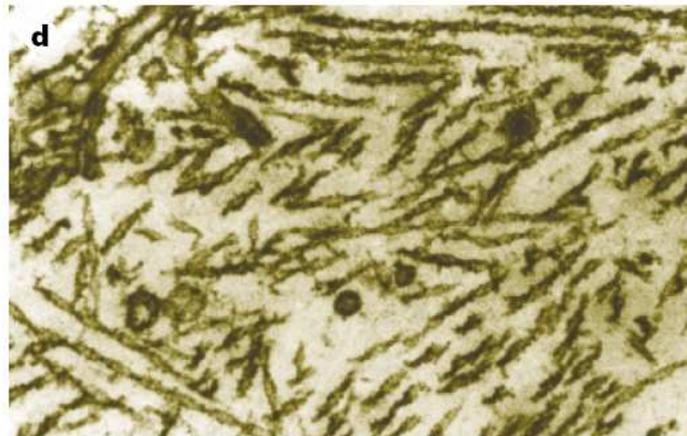
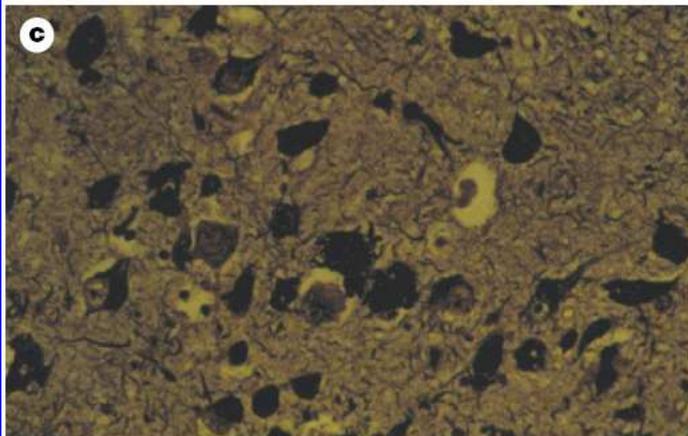
Fase preclinica	ANNI ?
Inizio sintomi	1 - 2 anni
Deficit funzionale (Diagnosi)	0
Progressione dei sintomi	0 - 5 anni
Istituto/complicanze	5 - 6 anni
Morte	6 - 12 anni



AD: lesioni caratteristiche

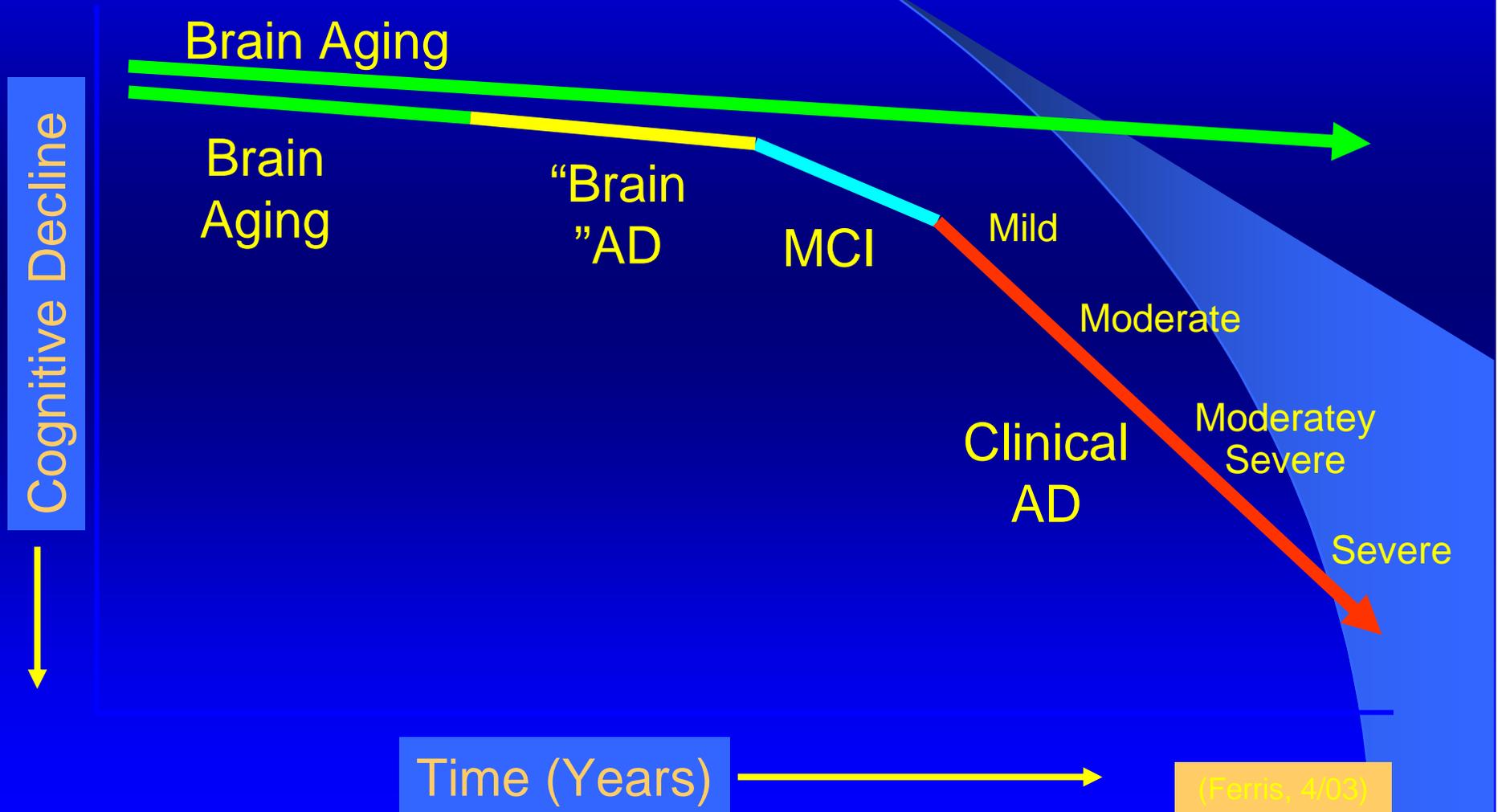


Placche senili: $A\beta$



Grovigli
neurofibrillari: τ

Course of Aging, MCI and AD



IPOSTESI DELLA CASCATA AMILOIDE

Fattori influenti:

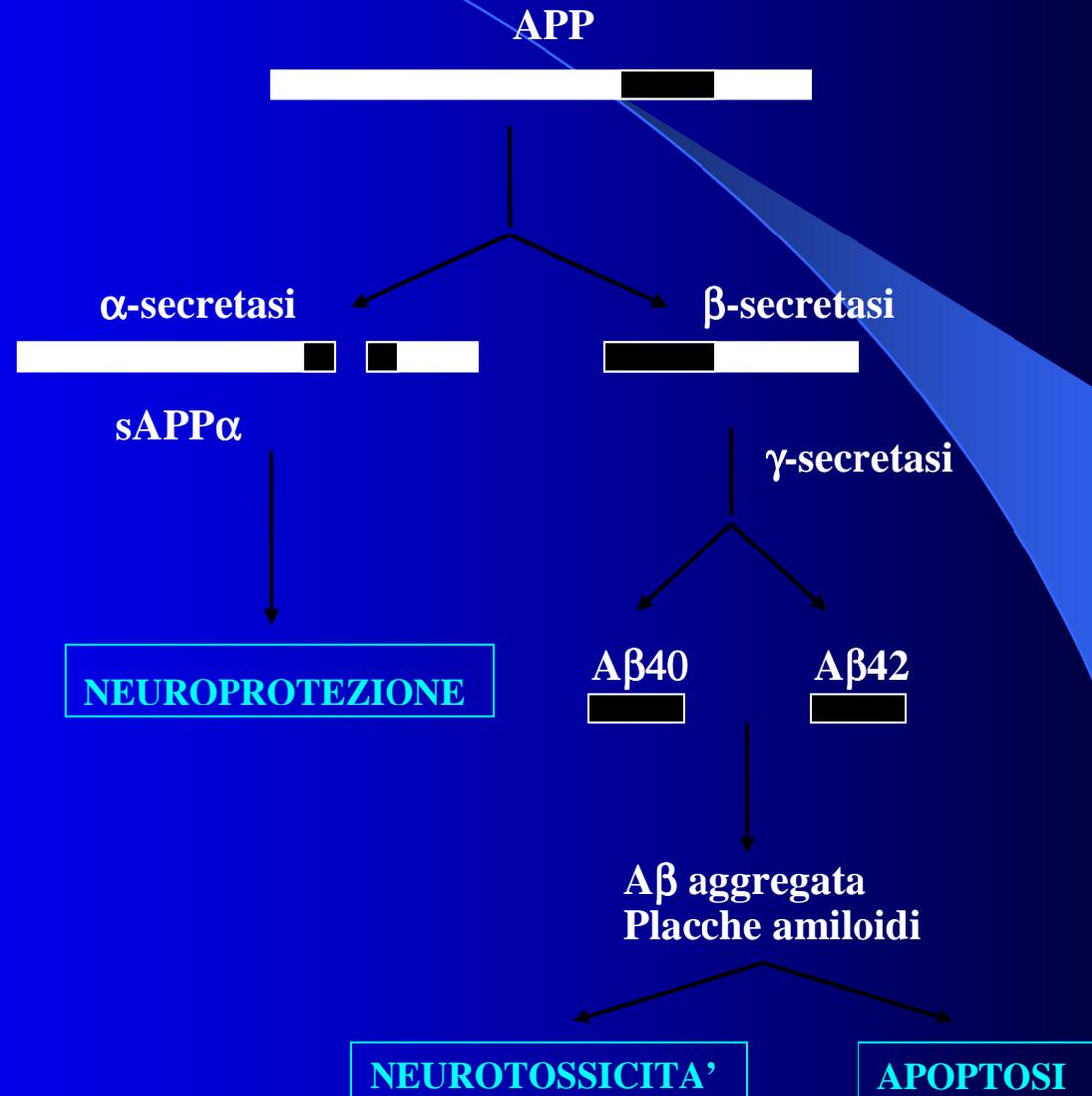
- Mutazioni APP
- Mutazioni PS-1
- Mutazioni PS-2
- ApoE

Altri fattori:

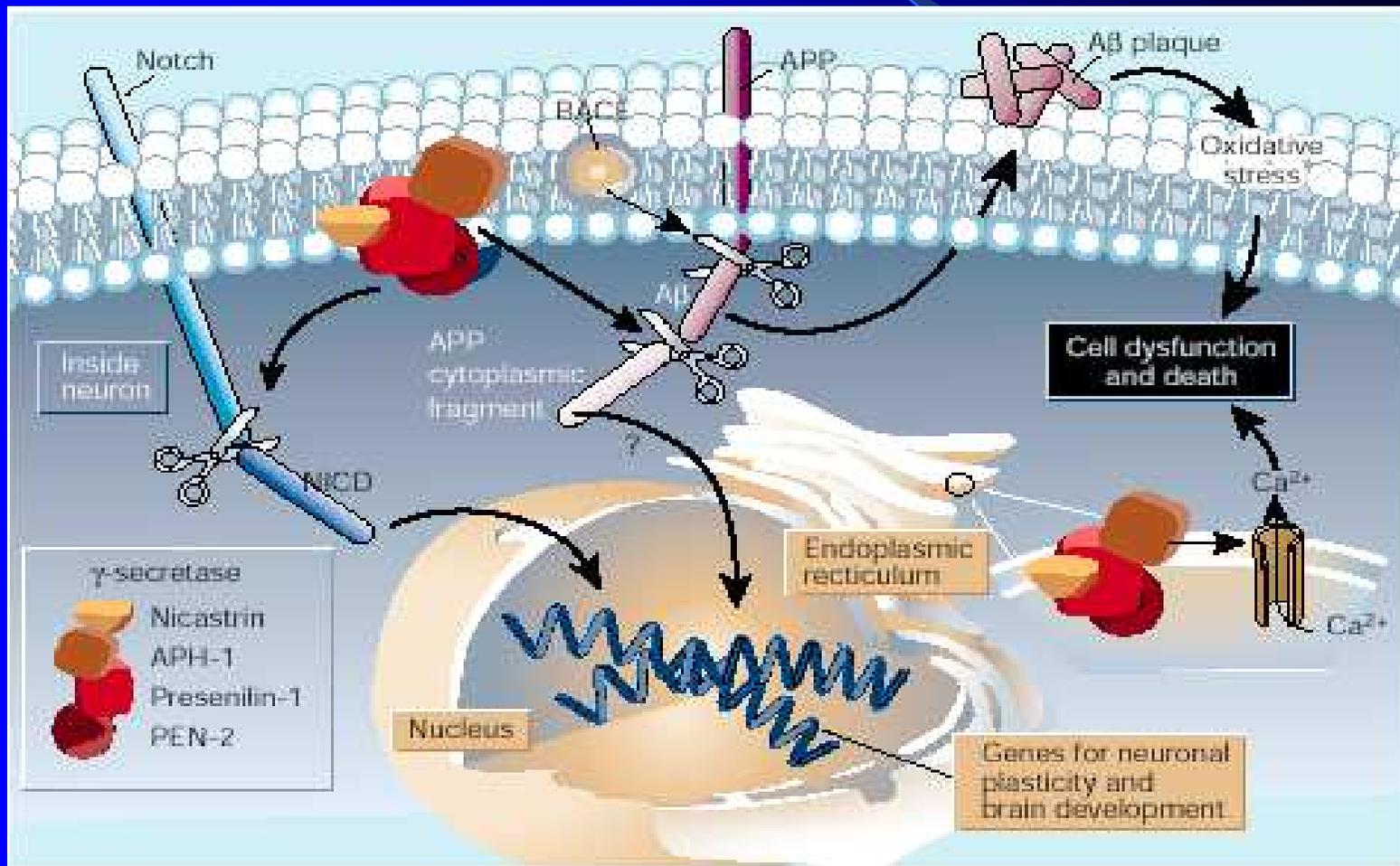
- polimorfismi di:
IL-1 α , IL1 β , α 1-ACT,
 α 2-macroglobulina,
recettore per LRP,
recettore per estrogeni,

GSK3, SORL1

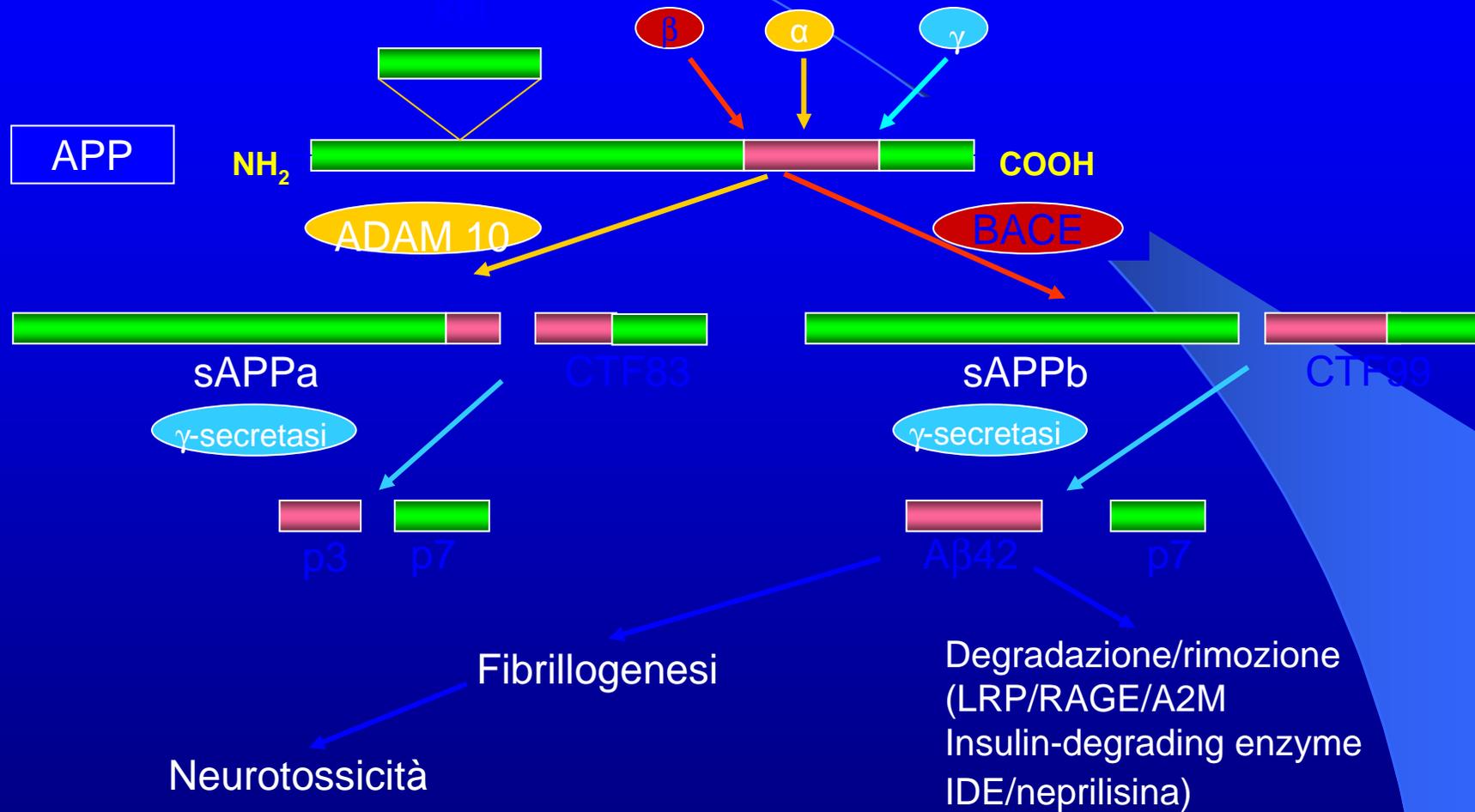
(una review del 2008 ritiene che vi siano 20 geni che hanno un modesto ma significativo effetto sul rischio di sviluppare AD)



Meccanismo dell'amiloidogenesi



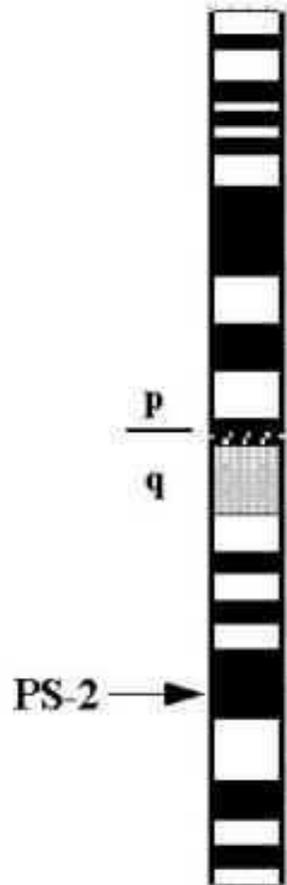
Aspetti fisiopatologici del metabolismo della Proteina Precursore di Amiloide



Cause di M. di Alzheimer (AD)

Cause	% di casi
Cromosomiche (s. di Down)	<1%
Familiari <ul style="list-style-type: none">● Esordio tardivo (AD2)● Esordio precoce (AD1, AD3, AD4)	~ 25% <ul style="list-style-type: none">• 15-25%• 2-5%
Sconosciute (comprese interazioni genetiche/ambientali)	~ 75%

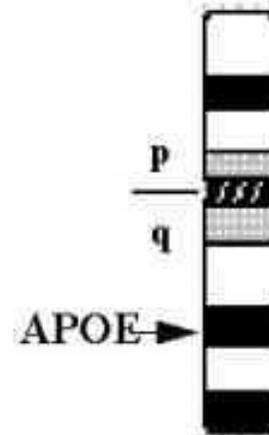
Chromosome 1



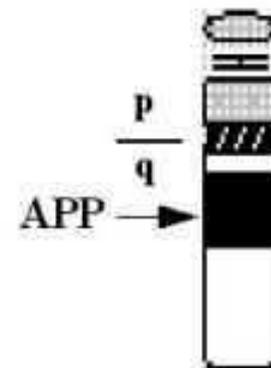
Chromosome 14



Chromosome 19



Chromosome 21



- Le mutazioni di APP, PS1 e PS2 (forme familiari mendeliane AD a esordio precoce) determinano un'eccessiva deposizione di amiloide a livello cerebrale.
 1. Le mutazioni di APP ne favoriscono il “taglio” da parte della β e γ -secretasi, con accumulo di isoforme tossiche di amiloide ($A\beta$).
 2. PS1 fa parte del sistema γ secretasico di “taglio” di APP (altre componenti: nicastrina, Aph-1, Pen-2). Le mutazioni favoriscono l'accumulo di forme tossiche di $A\beta$ ($A\beta_{42}$).
 3. PS2 è un gene assai simile a PS1.
 4. Inibire la γ secretasi potrebbe essere una strategia utile nella AD ma potrebbe portare anche a ledere processi fisiologici essenziali per la vita.

- Nelle forme familiari ad esordio tardivo sono probabilmente coinvolti vari geni di suscettibilità.
 1. ApoE4: ↑ rischio 3-15 volte. E' il più importante trasportatore dei lipidi, del colesterolo e dell'A β nel plasma e nel cervello. Promuove deposito di A β 42 e ne diminuisce la clearance.
 2. Secondo alcune ricerche un alto livello di CHO aumenta il rischio di AD e può incrementare la produzione della forma tossica di A β dall'APP.
- MA: il 50% dei pazienti AD NON hanno ApoE4. Si stanno perciò studiando altri geni di suscettibilità.

Nell'AD sporadico, a differenza che nell'AD familiare a esordio precoce l'accumulo di $A\beta$ potrebbe essere legato non ad un aumento della produzione, ma a una riduzione della sua eliminazione. Molti enzimi sono coinvolti nell'eliminazione della $A\beta$.

Fra questi, la neprilisina, un enzima (metalloendopeptidasi) presente nella membrana plasmatica cellulare e contenente un sito legante lo Zn, è considerata la più importante.

La carenza del gene per la neprilisina causa un aumento dei livelli di $A\beta$ nel topo (è vero anche l'inverso) → la riduzione di attività di questo enzima (come si verifica nell'invecchiamento) potrebbe contribuire alla patogenesi dell'AD.

L'aumento di attività della neprilisina rappresenta una strategia terapeutica per la AD (somatostatina).

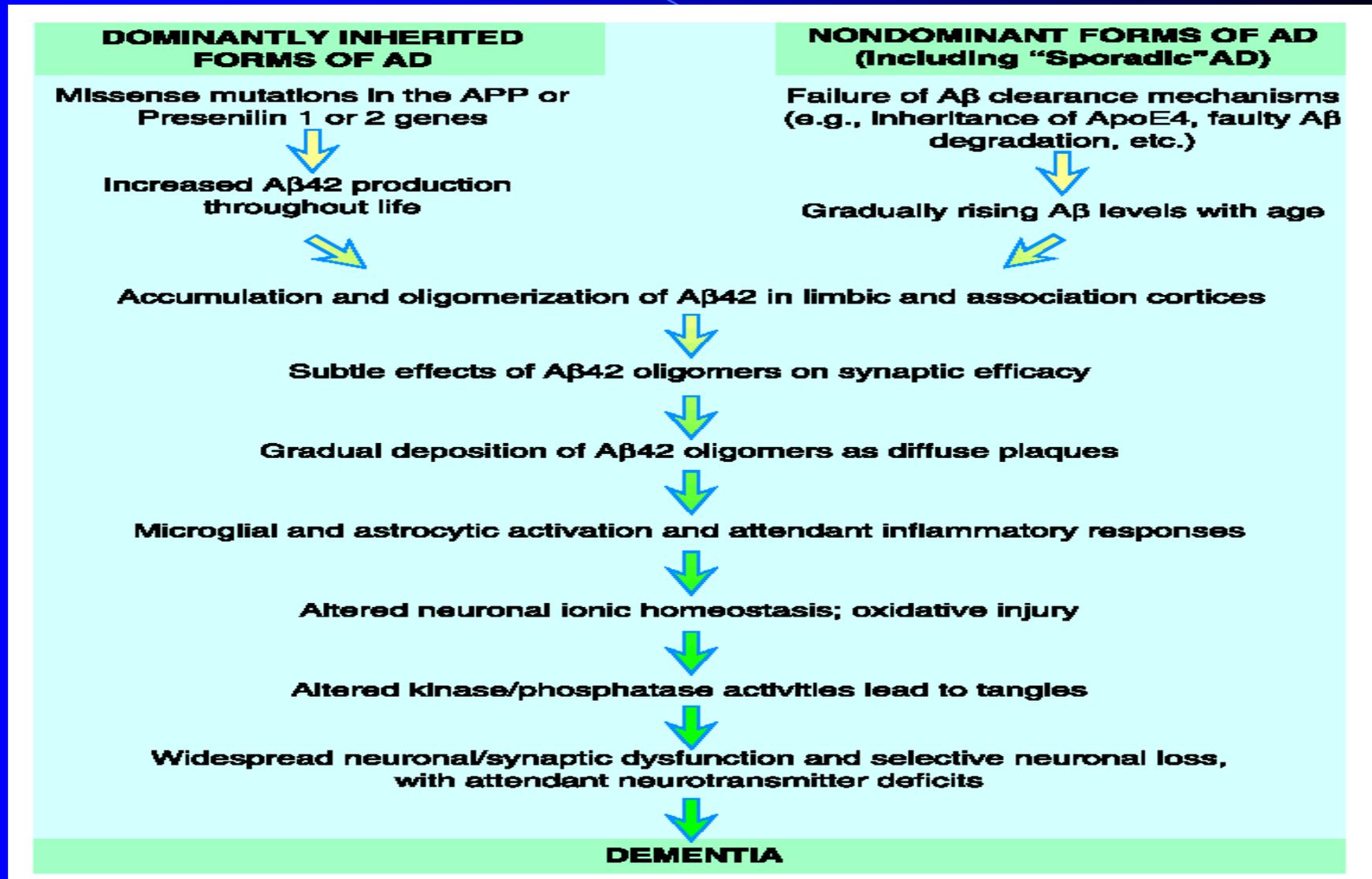
Nell'AD sporadico, a differenza che nell'AD familiare a esordio precoce l'accumulo di $A\beta$ potrebbe essere legato non aumento della produzione, ma a una riduzione della sua eliminazione. Molti enzimi sono coinvolti nell'eliminazione della $A\beta$.

Fra questi, la neprilisina, un enzima (metalloendopeptidasi) presente nella membrana plasmatica cellulare e contenente un sito legante lo Zn, è considerata la più importante.

La carenza del gene per la neprilisina causa un aumento dei livelli di $A\beta$ nel topo (è vero anche l'inverso) → la riduzione di attività di questo enzima (come si verifica nell'invecchiamento) potrebbe contribuire alla patogenesi dell'AD.

L'aumento di attività della neprilisina rappresenta una strategia terapeutica per la AD.

La cascata amiloide



AD: Meccanismi patogenetici Tau

- Proteina fosforilata associata ai microtubuli, presente ampiamente sia nel SNC sia nel SNP.
- Il gene tau si trova sul cromosoma 17q21.
- Nell'AD la formazione di una forma tossica di tau (fosforilata in maniera anormale – Tau-iF) che determina a lungo andare degenerazione neuronale.
- L'inibizione di Tau-iF può perciò rappresentare una possibile strategia terapeutica nell'AD.

AD: meccanismi patogenetici Stress ossidativo e Infiammazione

- Lo stress ossidativo (radicali liberi) è stato chiamato in causa nella patogenesi dell'AD (marker di stress ossidativo presenti nei cervelli di pazienti AD).
- Il danno causato dallo stress ossidativo appare determinare morte cellulare programmata (apoptosi) attraverso meccanismi diversi, in cui sarebbero coinvolti particolari enzimi detti caspasi.
- Nella scorsa decade si sono accumulate molte evidenze relativamente all'associazione fra AD e infiammazione (marker cellulari e biumorali)
- L'attivazione della risposta infiammatoria può indurre stress ossidativo.

MALATTIA DI ALZHEIMER

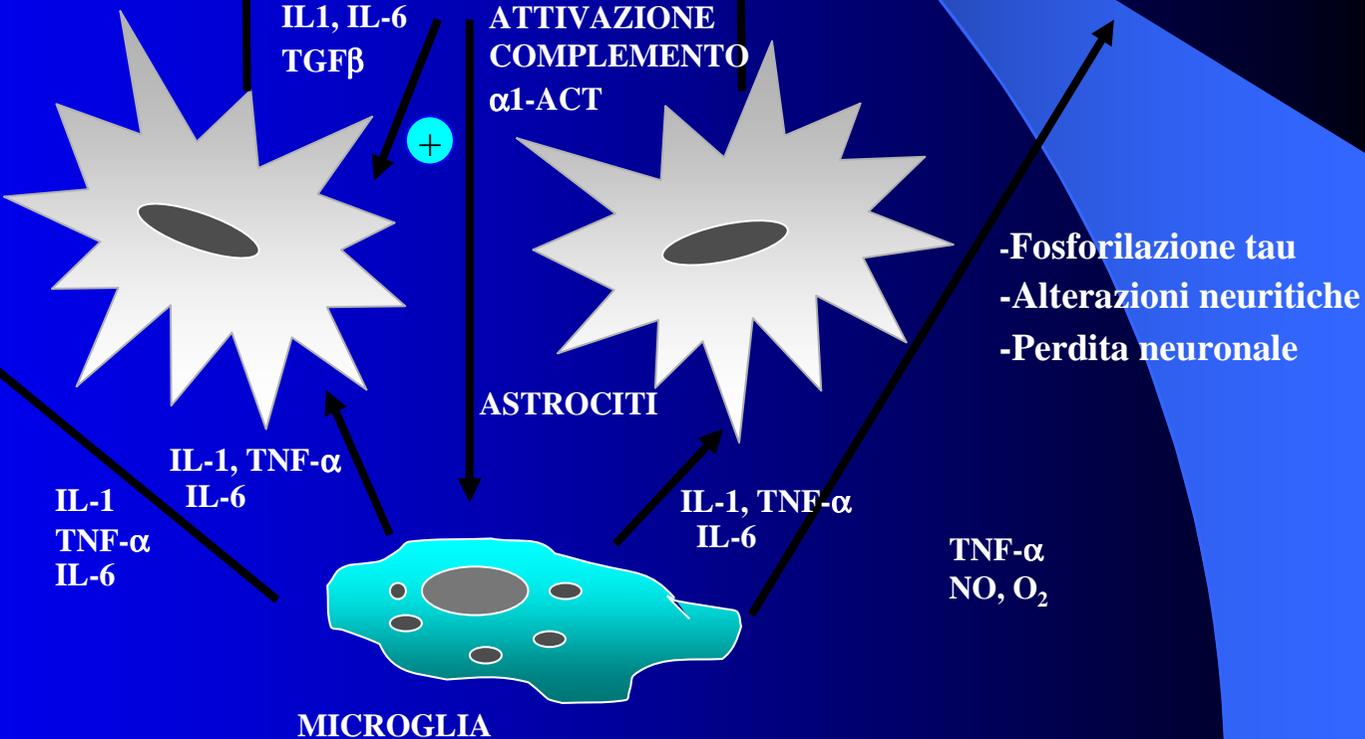
CLINICA

Disturbi comportamentali

Demenza



NEUROPTOLOGIA



Recenti progressi nella diagnosi di malattia di Alzheimer

Marker biologici - Liquor

- I marker attualmente più affidabili sono rappresentati da T-Tau, P-Tau (\uparrow) e $A\beta_{42}$ (\downarrow).
- Sensibilità media nel \neq AD e normali: 80-85%, specificità circa 90%.
- L'uso di T-Tau, P-tau e $A\beta_{42}$ o una loro combinazione è utile anche per identificare i casi di Deterioramento Cognitivo Lieve (Mild Cognitive Impairment:MCI) che evolvono verso l'AD (sensibilità intorno al 90%, specificità anche del 100%).
- I livelli di $A\beta_{42}$ correla con la Q di placche senili e quelli di Tau con la Q di grovigli neurofibrillari
- La specificità di tali marker non è però del tutto soddisfacente per quanto riguarda la diagnosi differenziale fra AD e altre demenze (ad es. FTD e LBD).

Marker biologici - sangue

- Allo stato attuale nessun marker sufficientemente sensibile e specifico per l'AD è stato individuato su sangue periferico

Neuroimmagini-RMN

- La quantificazione dell'atrofia temporale mesiale appare utile per discriminare AD e normali, anche se esistono tuttora problemi metodologici e il dato è meno specifico rispetto ai marker liquorali e quelli PET per l'amiloide
- La misurazione longitudinale dell'atrofia della corteccia entorinale (nel lobo temporale mesiale) è in grado di distinguere AD e normali (perdita del 4%/anno vs 1%), e di evidenziare la progressione da MCI ad AD

Neuroimmagini-PET

- Lo studio del metabolismo regionale con FDG mostra una ↓ nella corteccia parieto-temporale e nel cingolo
- Uno studio multicentrico con conferma autoptica ha calcolato una sensibilità del 95% dell'esame e una specificità del 91%
- Questo pattern sembra predittivo anche della conversione da MCI ad AD (anche se sinora studi di piccole dimensioni)

Neuroimmagini-PET

- Recentemente sono stati proposti composti PET in grado di legarsi alla A β 42 (forma tossica dell'amiloide) in vivo (cioè nei pazienti con AD) (Mathis et al., 2005): , florbetaben, ¹⁸F-AV-45, ecc.
- Elevati valori di legame corticale per il PiB sono predittivi per lo sviluppo di AD in individui anziani asintomatici
- Il legame del PiB a livello della corteccia correla con la quantità di placche senili

TABELLA 2 CRITERI DIAGNOSTICI PROPOSTI DA DUBOIS E COLL. (2007) PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER PROBABILE

Criterio principale

- ▶ Graduale e progressivo disturbo di memoria, presente da almeno 6 mesi, e accompagnato da almeno uno dei biomarkers di supporto

Biomarkers

- ▶ Atrofia delle strutture del lobo temporale mesiale misurata con tecniche di risonanza magnetica
- ▶ Livelli anormali di proteine in liquido cerebrospinale (bassi livelli di amiloide β 1-42; aumento della Tau totale, incremento della fosfo-Tau - o una combinazione di questi), piú altri biomarkers validati o che ancora devono essere scoperti
- ▶ Specifici pattern metabolici osservati con la PET, per esempio ridotto metabolismo del glucosio nelle regioni temporo-parietali bilateralmente e altri ligandi valicati
- ▶ Mutazioni geniche autosomiche dominanti comprovate per l'AD, riscontrate nei familiari del paziente

Criteri di esclusione

- ▶ Anamnestici: esordio improvviso, precoce manifestazione di disturbi della marcia, presenza di crisi epilettiche, cambiamenti comportamentali
- ▶ Clinici: segni neurologici focali, per esempio emiparesi, deficit sensoriali, deficit di campo visivo, segni extrapiramidali

Altri disturbi abbastanza gravi da giustificare il deficit di memoria e i sintomi correlati, per esempio demenze non AD, depressione maggiore, malattia cerebrovascolare, alterazioni metaboliche o tossiche, alterazione di segnale alla risonanza magnetica compatibile con segni vascolari o con infezioni

Criteri per definire la Malattia di Alzheimer

- ▶ Presenza di evidenze sia cliniche che istopatologiche
- ▶ Presenza di evidenze sia cliniche che genetiche, per esempio mutazioni sul cromosoma 1, 14 o 21

Una nuova nomenclatura per la malattia di Alzheimer/1

(Dubois et al., 2010)

- **Malattia di Alzheimer (AD)**: il termine comprende sia fasi predemenziali sia con demenza
- **M. di Alzheimer prodromica (o predemenziale)**: deficit di memoria episodica di tipo ippocampale (non risposta al cueing) + marker liquorali o PET specifici (in precedenza: MCI “amnesico”)
- **Demenza di Alzheimer** (in precedenza: malattia di Alzheimer)

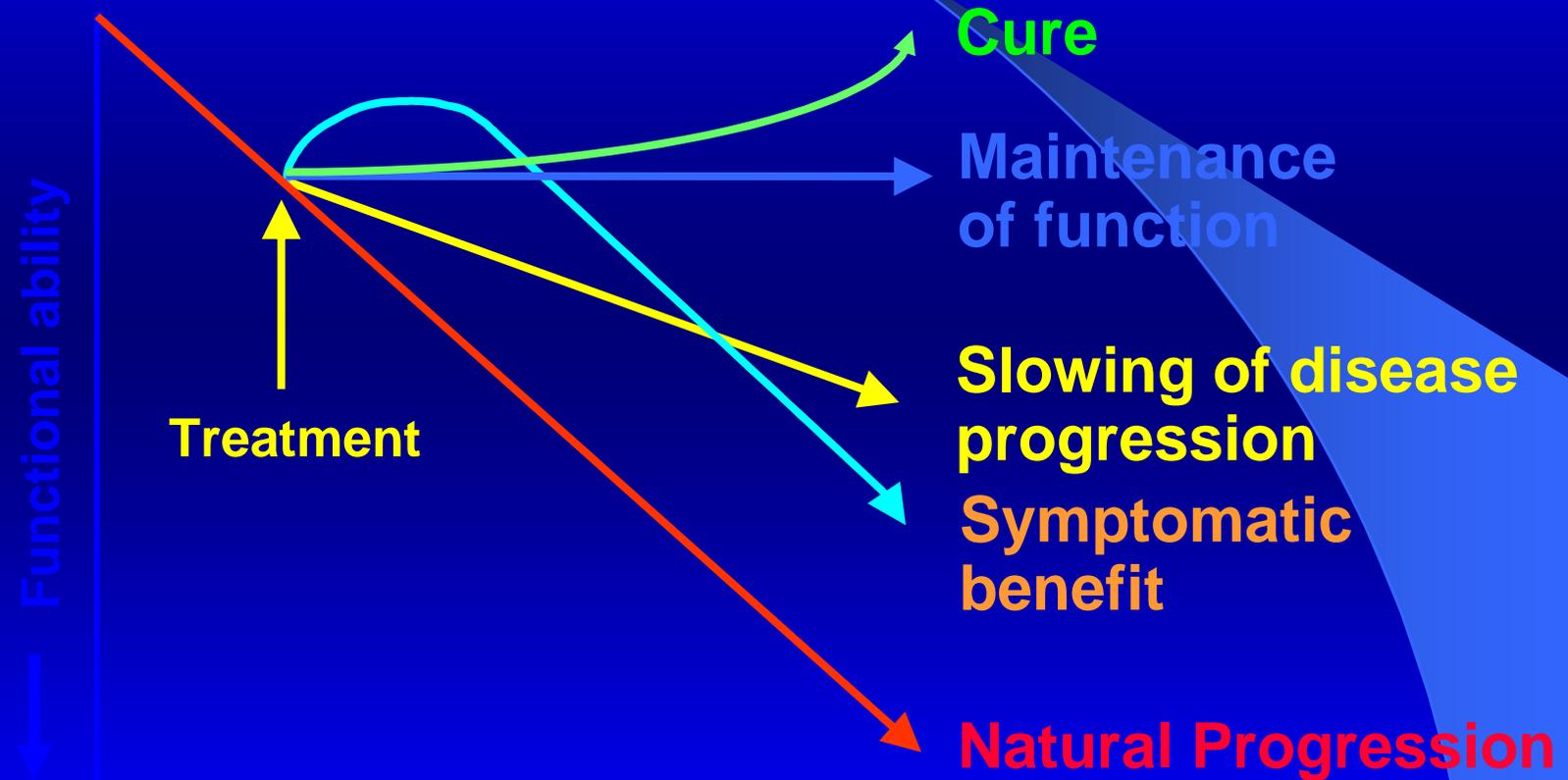
Una nuova nomenclatura per la malattia di Alzheimer/3

(Dubois et al., 2010)

- **Stati preclinici di Malattia di Alzheimer:** comprendono lo stato di “asintomatico a rischio di AD” (persone con evidenza liquorale o PET di malattia ma asintomatici) e lo stato di “AD presintomatico (persone portatrici di mutazioni dell’AD monogenico)
- **Lesioni anatomopatologiche Alzheimer:** il termine si riferisce solo alle manifestazioni anatomopatologiche senza riferimento alla clinica
- **Mild Cognitive Impairment:** persone con MCI non suggestivo di AD e/o con marker negativi

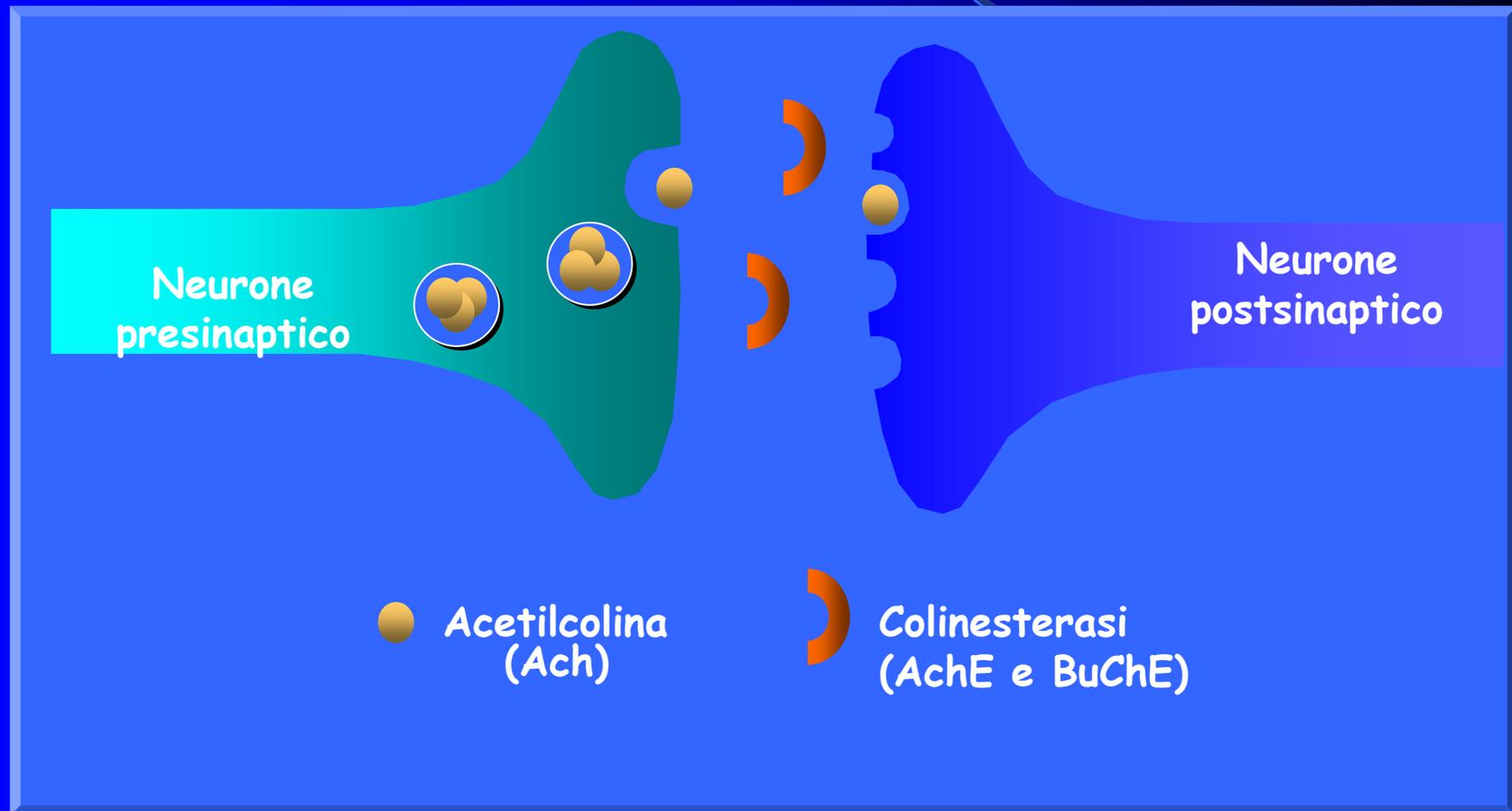
Quali sono i farmaci
attualmente in uso nella
malattia di Alzheimer?

Treatment Outcomes in Alzheimer's Disease



(Ferris, 8/03)

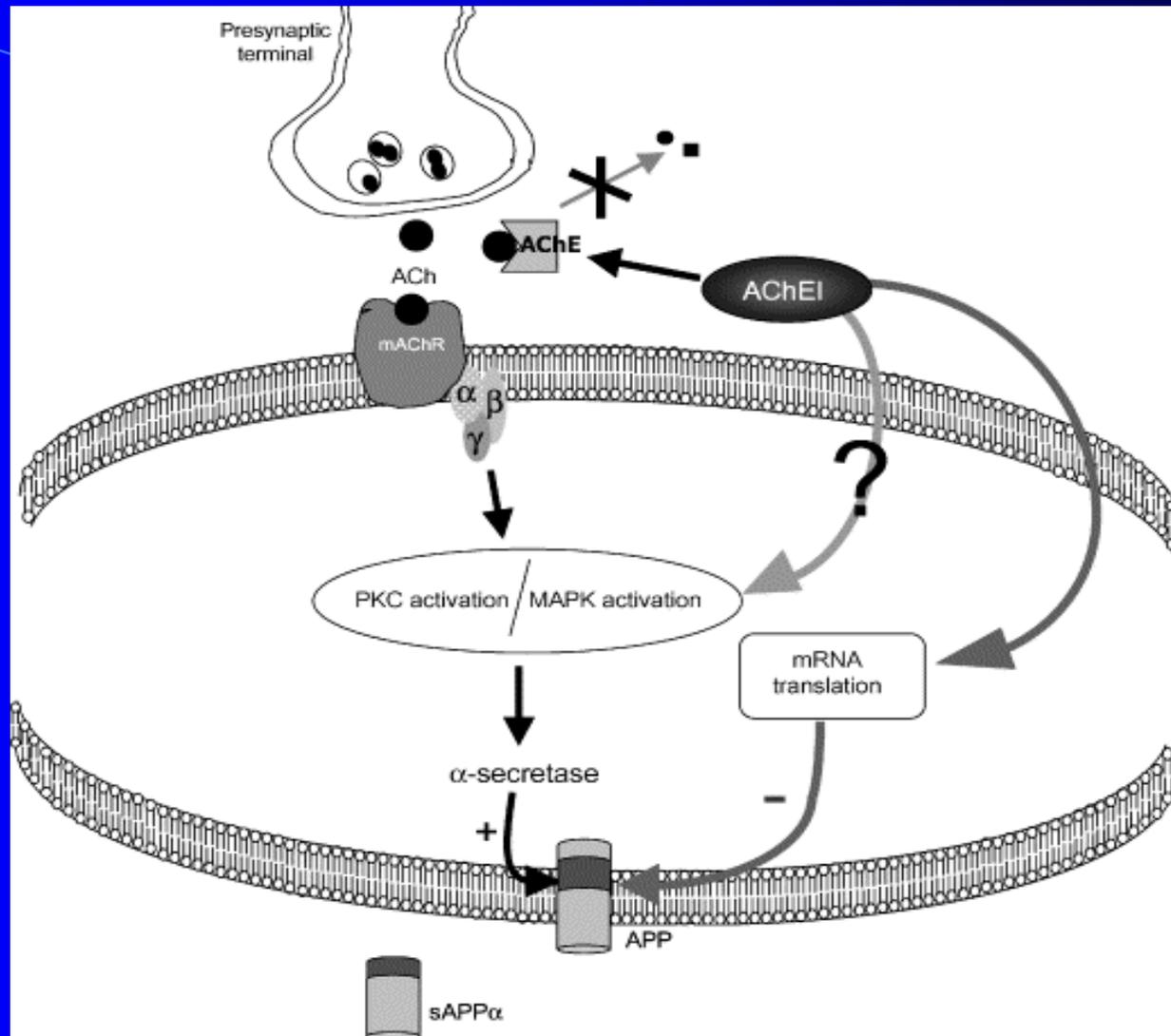
Razionale della terapia colinergica



Le basi molecolari della terapia AChEI

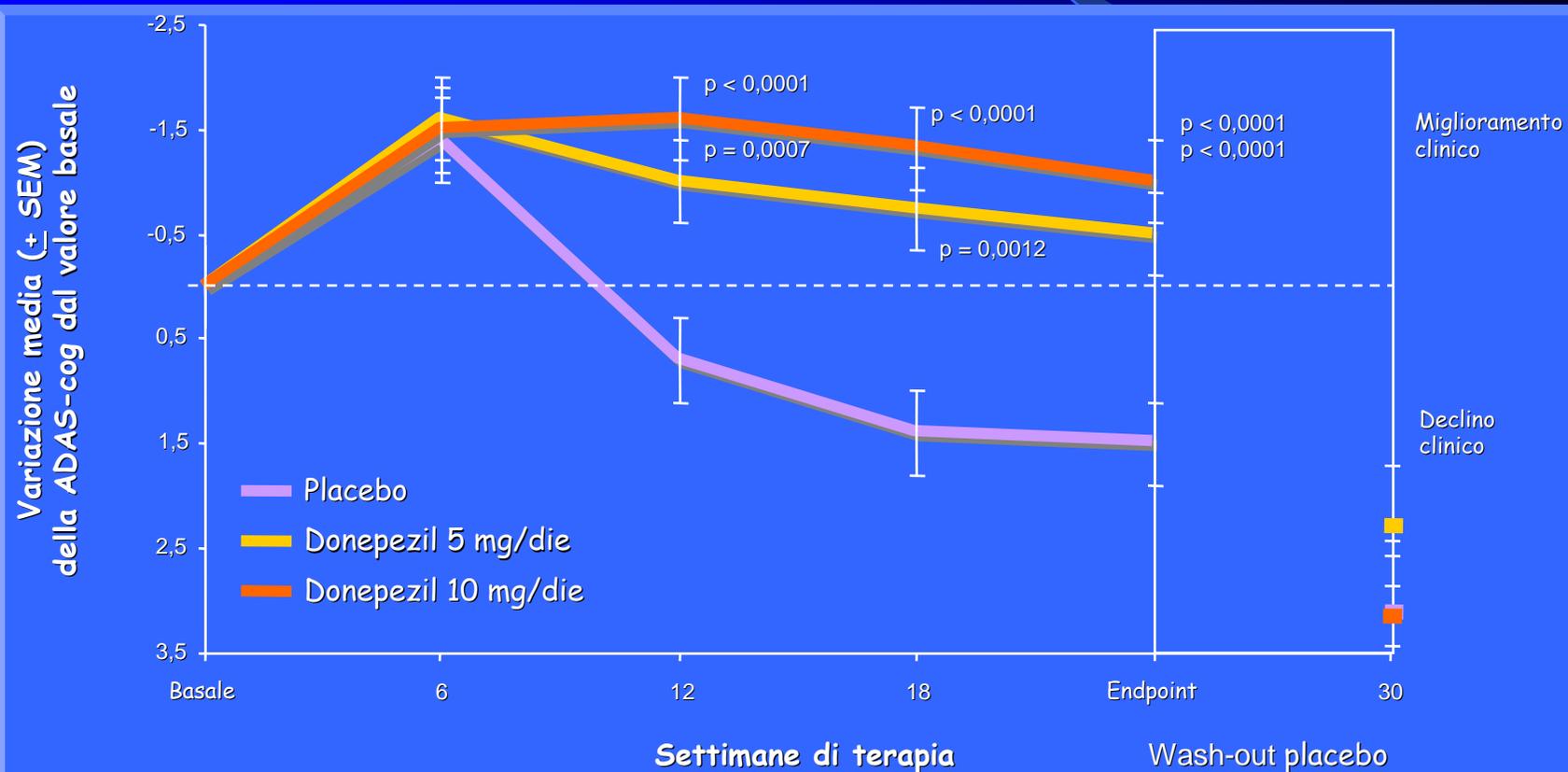
- Amplificazione della funzionalità colinergica (Krall et al., 1999; Rogers et al., 1998).
- Promozione del metabolismo non amiloidogenico di APP:
 - Stimolando il recettore muscarinico e la sua trasduzione del segnale (Nitsch et al. 1996, Racchi et al., 1999)
 - Riducendo la traduzione di mRNA di APP (Shaw et al., 2001)
 - Aumentando la traslocazione di ADAM10 alla membrana (Zimmermann et al., 2004, 2005)

Le basi molecolari della terapia AChEI

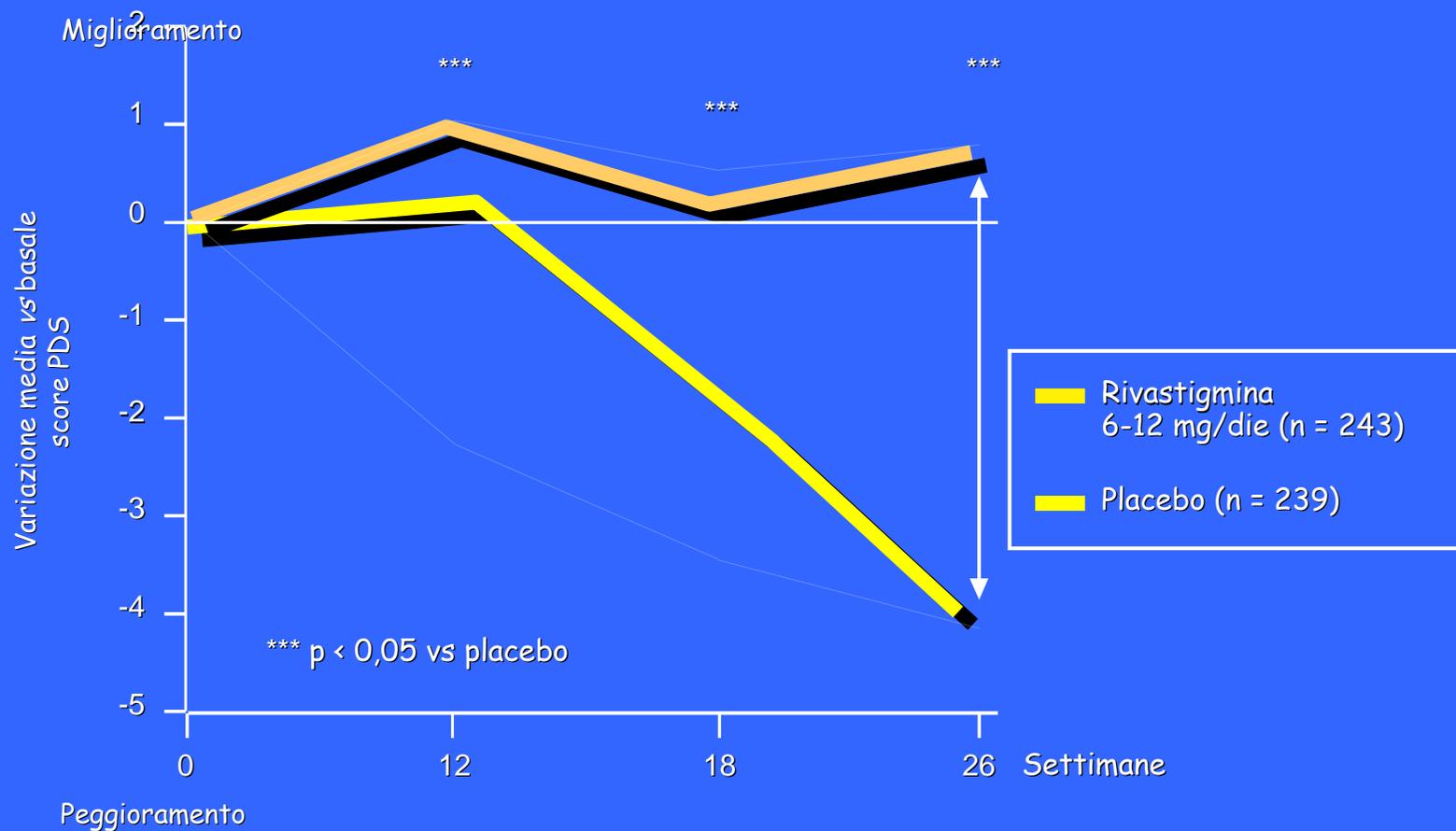


	Tacrina (Cognex)	Donepezil (Aricept-Memac)	Rivastigmina (Exelon)	Galantamina (Reminyl)
ADAS-cog	1.4-2.2	2.5-2.9	2.3-3.8	3.1-3.9
Dose	80-160 quid	5-10 uid	3-12 bid	8-24 bid
Emivita	3	70	2	7
Elimin.ne	epatica	epatica	epatica	epatica
Effetti collaterali	Nausea vomito diarrea epatotossicità	Nausea vomito anoressia, crampi, bradicardia	Nausea vomito , diarrea, anoressia , bradicardia	Nausea, vomito, diarrea anoressia, bradicardia

Effetti di Donepezil sulla performance cognitiva: ADAS-cog

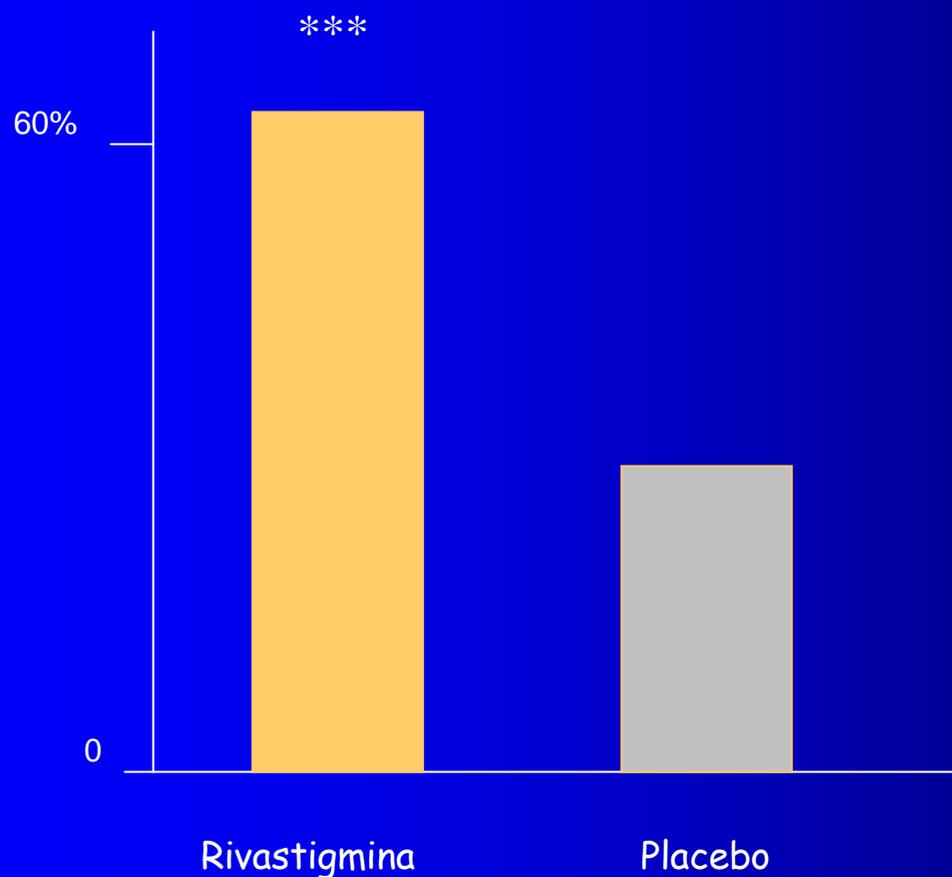


Rivastigmina: ADL



Rivastigmina: sintomi comportamentali (LBD)

NPI 10 item score: % di pazienti con miglioramento > 30% rispetto al basale



*** p= 0.001 vs placebo; McKeith et al., 2000

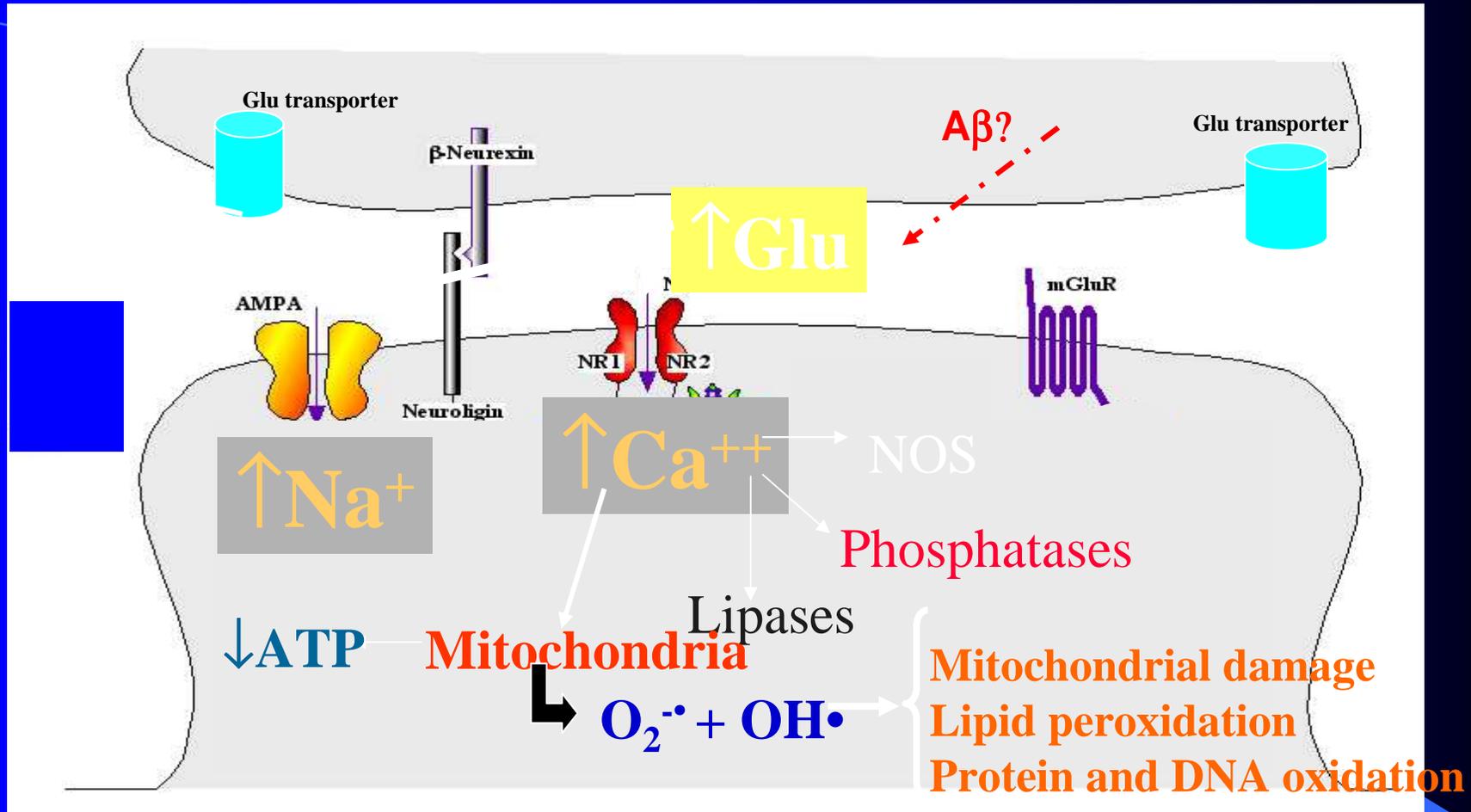
Table 1. Clinical Pharmacology of Agents Useful for Reducing the Signs of Dementia.*

Characteristic	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine	Memantine
Time to maximal serum concentration (hr)	3–5	0.5–2	0.5–1	3–7
Absorption affected by food	No	Yes	Yes	No
Serum half-life (hr)	70–80	2†	5–7	60–80
Protein binding (%)	96	40	0–20	45
Metabolism	CYP2D6, CYP3A4	Nonhepatic	CYP2D6, CYP3A4	Nonhepatic
Dose (initial/maximal)	5 mg daily/ 10 mg daily	1.5 mg twice daily/ 6 mg twice daily	4 mg twice daily/ 12 mg twice daily	5 mg daily/ 10 mg twice daily
Mechanism of action	Cholinesterase inhibitor	Cholinesterase inhibitor	Cholinesterase inhibitor	NMDA-receptor antagonist

* CYP2D6 denotes cytochrome P-450 enzyme 2D6, CYP3A4 cytochrome P-450 enzyme 3A4, and NMDA N-methyl-D-aspartate.

† Rivastigmine is a pseudo-irreversible acetylcholinesterase inhibitor that has an eight-hour half-life for the inhibition of acetylcholinesterase in the brain.

Aspetti di patogenesi secondaria: alterazioni della funzionalita' sinaptica

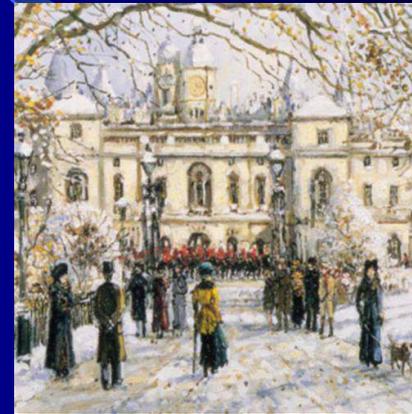


Memantine for dementia

R McShane, A Areosa Sastre, N Minakaran

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2

- La Memantina ha un **piccolo effetto benefico a 6 mesi nella malattia di Alzheimer di grado moderato severo**
- La Memantina è ben tollerata



Il futuro della terapia per la malattia di Alzheimer

Prospettive farmacologiche future

- Inibitori di BACE
- Inibitori di γ -secretasi
- Immunoterapia
- Inibitori della fibrillogenesi
- Farmaci in grado di aumentare l'eliminazione della β -amiloide

Strategie terapeutiche mirate sull'ipotesi amiloidogenica della malattia

- 1. ridurre la produzione di A β amiloide
- 2. facilitare la eliminazione di A β amiloide
- 3. prevenire l'aggregazione di A β amiloide

Ridurre la formazione di A β attraverso un legame diretto o alterandone il trasporto intracellulare

Abeta42 vaccines, monoclonal A β antibodies, polyclonal antibodies

- Gli anticorpi formati attivamente o passivamente potrebbero drenare il peptide A β dal cervello attraverso la barriera ematoencefalica verso il sangue o alternativamente promuovere la fagocitosi microgliale e la sua clearance.

Immunizzazione attiva (vaccini)

- Trial di fase II del primo vaccino (AN-1792, Elan/Wyeth): primi risultati incoraggianti, (riduzione deposizione Ab amiloide nelle placche) ma sospeso per casi di meningoencefalite (6%)
- Alcuni vaccini di II generazione, geneticamente manipolati per essere meno immunogeno, sono attualmente in fase II.

- Ad oggi tutti gli approcci amiloidocentrici giunti in fase III di sperimentazione sono falliti...

Tramiprosate

- Tramiprosate (omotaurina) :inibitore dell'aggregazione di A β amiloide
- - studio in fase II su 58 pazienti affetti da AD in fase lieve-moderata : diminuzione A β nel liquor, ma minimi effetti cognitivi
- - studio in fase III : non differenze significative sul piano cognitivo vs placebo; solo marginale effetto su atrofia ippocampale a dose 150 mg bid.

Semagagestat (Lily)

- Inibitore della gamma secretasi
- Studi fase III IDENTITY 1 e 2 su complessivamente 3000 pazienti interrotti nell'agosto 2010 a seguito del peggioramento del gruppo dei soggetti trattati vs placebo sia in test cognitivi che in abilità funzionali.

Tarenflurbil

- Modulatore della gamma secretasi
- - Studio in fase III 800 mg bid per 19 mesi vs placebo in pazienti con AD lieve : non effetti né su sfera cognitiva né su scale comportamentali (forse dose insufficiente a raggiungere livelli adeguati nel SNC)

Immunizzazione passiva con Ab monoclonali,

- **Bapineuzumab** (Elan/Wyeth)
- risultati in fase II solo parzialmente incoraggianti (> pazienti non ApoE4 +), trial di fase III sospeso ad agosto la somministrazione ev, prosegue con somministrazione sc
- No effetti nè su sfera cognitiva nè su scale funzionali in pazienti affetti da AD lieve-moderata; in corso analisi dati su andamento atrofia ipocampale alla RM e su quantificazione del carico lesionale con PIB-PET e dosaggio abeta e fosfotau su liquor : possibili indicazioni a un suo utilizzo in fasi iniziali di malattia
- Problemi di insorgenza di edema vasogenico (cd ARIA Amyloid Related Imaging Abnormalities) hanno reso necessario ridurre il dosaggio in parte dei pazienti, forse a livello subterapeutico.

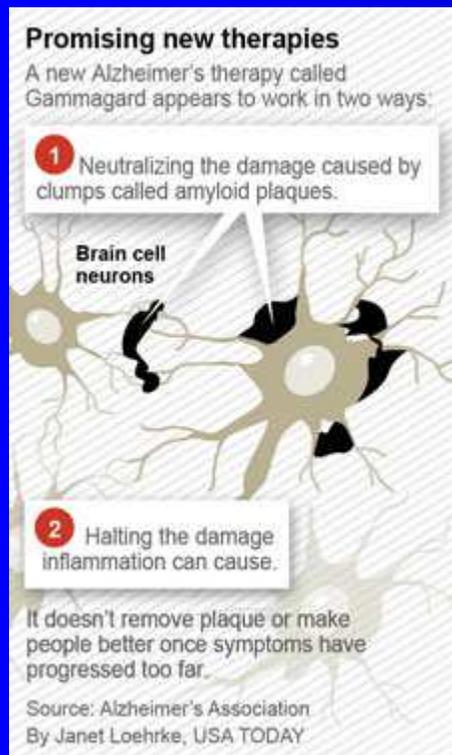
immunizzazione passiva con Ab monoclonali, I

- **Solanezumab (Lily)**
- Ac monoclonale contro A β amiloide solubile
- Studio in fase III EXPEDITION 1 (1000 pts con AD lieve/moderata) . No n effetti statisticamente significativi su test cognitivi e scale funzionali
- Studio in fase III EXPEDITION 2 (pts con AD lieve) . Non effetti statisticamente significativi su test cognitivi
- Dall'analisi congiunta dei dati degli studi EXPEDITION 1 e 2 : rallentamento del declino cognitivo in AD lievi
- No edema vasogenico
-

Immunizzazione passiva con Ab monoclonali,

- **Crenezumab (Genentech)**
 - - in corso trial su famiglie con AD a trasmissione autosomica dominante
- **Gantenerumab (Roche)**
 - Ac monoclonale contro aggregati A β amiloide
 - - trial fase II-III (Scarlet ROAD) su pazienti affetti da Prodromal AD
 - - Studio DIAN su 160 soggetti portatori asintomatici di mutazioni PSEN 2 di età tra 30 e 50 anni e 80 non portatori – durata 24 mesi - vs solunazemab vs inibitore BACE (Lily) e vs placebo

Immunizzazione passiva con Ab policlonali : Immunoglobuline Umane



Piccolo trial di fase II con IgIV (24 pazienti) con evidenza di benefici cognitivi e clinici dalla somministrazione di IgIV 2 volte/mese per 36 mesi, con rallentamento della progressione del declino cognitivo , e anche sul piano comportamentale e dell'autonomia nelle ADL , specie nei pazienti trattati con dose 0.4 gr/kg 8 non declino vs baseline)

In corso tre trial di fase III: su pazienti portatori di mutazioni genetiche per AD

Agire su Tau

Blu di Metilene (Rember)

- Colorante istologico; interferisce con l'aggregazione di Tau. Uno studio di fase 2 ha mostrato qualche beneficio in una sottopopolazione dei partecipanti. In corso trial di fase III.

- **Epotilone B**

- Stabilizzatore dei microtubuli . In corso trial fase II-III su AD lievi, incluso dosaggio Ab su liquor e progressione atrofia alla RM encefalo

NAP

- Piccolo peptide derivato da una proteina neurotrofica naturale, può essere somministrato per via nasale. Studi su animali indicano che può ridurre la fosforilazione di Tau, studi preliminari sugli uomini sono stati incoraggianti.

