

LE SCHEDE INFORMATIVE

La ricerca farmacologica

Dal Notiziario Alzheimer Italia
© 1997 Federazione Alzheimer Italia

Farmaci colinergici
Farmaci protettivi
Terapie future
Inibitori della proteasi
Bibliografia
Commenti
L.Amaducci
H.Brody (A.D.I.)
S.Garattini

Le ricerche sui trattamenti per la malattia di Alzheimer sono molto promettenti e incoraggianti. Ma le informazioni che, su questi studi, raggiungono il pubblico sono spesso in forma succinta e possono essere mal interpretate e considerate più conclusive o importanti o promettenti di quanto in realtà non siano. Per questo motivo abbiamo cercato di fare il punto della situazione attuale. Le fonti autorevoli a cui abbiamo attinto sono il National Institute on Aging degli Stati Uniti, l' A.D.I., le Associazioni Alzheimer degli Stati Uniti e dell'Inghilterra, che ringraziamo. Ringraziamo, inoltre, Luigi Amaducci, Henry Brodaty, Silvio Garattini, che hanno contribuito con i loro commenti.

Molti passi sono stati fatti, specialmente negli ultimi dieci anni, nella lotta alla malattia di Alzheimer. Alcuni farmaci: il tacrine, il donepezil e l'ENA 713 sono stati approvati da varie autorità regolatorie per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer in fase lieve o moderata; sono farmaci colinergici che utilizzano lo stesso meccanismo d'azione per migliorare il funzionamento della memoria. Inoltre molti ricercatori stanno lavorando per sviluppare farmaci che agiscono con meccanismi completamente differenti per alleviare e posporre i sintomi della malattia di Alzheimer. Molte opzioni farmacologiche sono previste nei prossimi 18 mesi e vari altri farmaci sono attualmente allo studio dice Zaven Khachaturian, Ph.D., direttore dell'Istituto di Ricerca Ronald & Nancy Reagan.

Farmaci colinergici

Nel cervello l'acetilcolina - un neurotrasmettitore coinvolto nella comunicazione tra le cellule nervose - invia messaggi da una cellula all'altra. Un enzima, chiamato acetilcolinesterasi, distrugge l'acetilcolina dopo che questa è stata usata, in modo che non si accumuli tra le cellule nervose e non causi complicazioni. Le ricerche hanno dimostrato che non c'è sufficiente acetilcolina nel cervello dei malati di Alzheimer. Perciò inibendo l'enzima che distrugge l'acetilcolina, gli scienziati sperano di mantenere nel cervello una più elevata concentrazione di acetilcolina intatta e di migliorare la memoria aumentando la comunicazione tra le cellule nervose. Il tacrine, il donepezil e l'ENA 713 funzionano, appunto, come inibitori dell'acetilcolinesterasi e diminuiscono la distruzione dell'acetilcolina. Per quanto riguarda il donepezil uno studio clinico della durata di sei mesi ha dimostrato che più della metà delle persone cui veniva somministrato il placebo (*pastiglia senza principio attivo*) era peggiorato mentre si rilevava un peggioramento solo in un terzo circa di chi riceveva il farmaco. Gli effetti collaterali più comuni sono stati diarrea, nausea, vomito,

insonnia, affaticamento, mancanza di appetito. Nella maggior parte dei casi questi effetti sono diminuiti o scomparsi con l'uso continuo.

Molte opzioni farmacologiche sono previste nei prossimi 18 mesi.

Altri farmaci colinergici con lo stesso meccanismo d'azione (*anticolinesterasici*), attualmente sperimentati in studi clinici in tutto il mondo sono: metrifonato, eptastigmina, galantamina. Questi tipi di farmaci migliorano temporaneamente le capacità cognitive ma non arrestano l'inevitabile degenerazione delle cellule nervose causata dalla malattia di Alzheimer.

Gli scienziati hanno intrapreso anche un'altra strada per aumentare la comunicazione tra le cellule nervose sviluppando farmaci che agiscono come specifici neurotrasmettitori che possono essere deficitari nel cervello dei malati di Alzheimer. Questi farmaci sono chiamati "*agonisti colinergici*". Un esempio è la melanina che mima l'azione dell'acetilcolina. Quando l'acetilcolina invia un "messaggio" da una cellula nervosa all'altra, lo fa in un modo specifico; lascia una cellula nervosa e viaggia verso un'altra dove si attacca ad un recettore specializzato solo per lei e consegna il "messaggio". I farmaci che imitano la sua azione, sostituendosi all'acetilcolina, potrebbero aumentare la trasmissione tra le cellule nervose che utilizzano questa molecola per comunicare e, in questo modo migliorare temporaneamente la funzione della memoria. Nella malattia di Alzheimer qualcosa causa il cattivo funzionamento della comunicazione tra le cellule nervose e porta alla loro morte. I ricercatori ritengono che il deficit di acetilcolina nel cervello, benchè importantissimo, sia uno dei vari deficit biochimici che caratterizzano la malattia. I farmaci colinergici (*anticolinesterasici e agonisti*) che cercano di migliorare il funzionamento del sistema dei neurotrasmettitori non impediscono la morte delle cellule nervose ne' rallentano significativamente o arrestano il decorso della malattia. Nell'attesa che vengano sviluppati farmaci che proteggano o riparino le cellule nervose danneggiate, essi forniscono, comunque, un primo aiuto per migliorare alcuni sintomi della malattia di Alzheimer.

Farmaci protettivi

I ricercatori stanno studiando farmaci che proteggano le cellule nervose dai danni provocati dalla malattia di Alzheimer e, contemporaneamente, trattamenti che possano riparare le cellule nervose danneggiate durante il decorso della malattia.

I ricercatori stanno studiando farmaci che proteggano le cellule nervose e trattamenti che possano ripararle

Sulla base di ricerche epidemiologiche, gli scienziati hanno identificato alcuni tipi di farmaci da studiare e sperimentare: gli estrogeni, gli anti ossidanti e gli anti-infiammatori. Si sta esplorando l'uso degli estrogeni come potenziale prevenzione per ritardare l'insorgenza dell'Alzheimer. Gli estrogeni sono ormoni che hanno un ruolo importante nel cervello e in altre parti del corpo come il sistema femminile di riproduzione. Secondo recenti ricerche di laboratorio e alcuni studi sembrerebbe che gli estrogeni interagiscano con il fattore di crescita nervosa (NGF) ed aiutino le cellule del cervello - particolarmente quelle che usano l'acetilcolina - a svilupparsi e sopravvivere. Una decina circa di piccoli studi clinici hanno inoltre dimostrato che gli estrogeni possono migliorare la memoria e il pensiero nelle donne malate di Alzheimer.

Gli estrogeni possono agire come antiossidanti arrestando l'azione dannosa delle molecole di ossigeno. Secondo una teoria sull'invecchiamento che data da molto tempo i danni dovuti all'ossidazione causerebbero la degenerazione delle cellule nervose. I radicali liberi generati dall'ossidazione giocherebbero un ruolo nell'Alzheimer, nel cancro ed in molte altre malattie. Il normale metabolismo produce radicali liberi; il nostro corpo li produce per aiutare le cellule in varie occasioni come quando, ad esempio, deve combattere un'infezione. Ma una quantità eccessiva di radicali liberi è dannosa alle cellule in quanto, essendo i radicali liberi molto reattivi, possono provocare reazioni a catena che producono sostanze chimiche che possono danneggiare le cellule.

Nell'Alzheimer i radicali liberi sono sospettati per diversi motivi. Attaccano i lipidi delle membrane delle cellule nervose e possono sconvolgere il delicato meccanismo che regola il flusso di ciò che entra ed esce dalla cellula, come il calcio. Inoltre, l'ossidazione può alterare le proteine.

Alcune di queste alterazioni sono state trovate nelle placche amiloidi di pazienti affetti da malattia di Alzheimer. E' stato dimostrato che la beta-amiloide, nelle placche neuritiche, causa il rilascio di radicali liberi. Tutti questi cambiamenti sono irreversibili.

Gli studi dei composti che combattono l'ossidazione portano la ricerca più vicina a capire i processi che danneggiano le cellule

Gli studi dei composti che combattono l'ossidazione portano la ricerca più vicina a capire i processi che danneggiano le cellule e a trovare i mezzi per trattare e prevenire la malattia di Alzheimer. Altri anti-antiossidanti riportati in uno studio dell'ADCS (Alzheimer's Disease Cooperative Study)(1) sono la vitamina E e la selegilina (farmaco registrato per la terapia della malattia di Parkinson) . La ricerca, pubblicata sul *New England Journal of Medicine* (24 aprile 1997), è stata condotta su malati di Alzheimer in fase lieve cui sono stati somministrati per due anni vitamina E e selegilina; questi malati sono peggiorati più lentamente di quelli che assumevano il placebo. Commenta Zaven Khachaturian *"Questa ricerca è molto incoraggiante, ma è prematuro raccomandare l'uso di vitamina E o selegilina come trattamento specifico per la malattia di Alzheimer senza ulteriori ricerche"*.

Per quanto riguarda i farmaci anti-infiammatori una ricerca ha dimostrato una relazione tra l'uso di questi farmaci non steroidei (ibuprofen) e un ridotto rischio di malattia di Alzheimer. La ricerca è stata pubblicata su *Neurology* (Marzo 1997). Sebbene questo studio sia un importante passo avanti, gli esperti sono d'accordo sulla necessità di ulteriori studi clinici più ampi e più controllati. Walter Stewart, Ph.D., professore aggiunto di epidemiologia alla John Hopkins School di Sanità Pubblica ed Igiene, e capo investigatore del progetto, soggiunge *"Sebbene questi farmaci siano promettenti come strategia preventiva o ritardante l'insorgenza della malattia di Alzheimer, sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire i fattori specifici che possono aver contribuito a questi risultati"*. I farmaci anti-infiammatori possono avere effetti collaterali indesiderati, soprattutto a livello gastro intestinale. Chi si affretta ad utilizzarli senza informazioni sufficienti sul dosaggio appropriato e sugli effetti di una terapia a lungo termine può correre il rischio di causare più danni che benefici.

Terapie future

L'obiettivo della ricerca è, ovviamente, sviluppare farmaci che trattino le cause che sono alla base della malattia di Alzheimer e che ritardino, arrestino o prevengano lo sviluppo della malattia. Una possibilità sarebbe di somministrare sostanze che prevengano la morte delle cellule nervose nel cervello. Il fattore di crescita nervosa o NGF ha dimostrato, negli animali, di prevenire la degenerazione delle cellule nervose colinergiche, coinvolte nella malattia di Alzheimer.

Il fattore di crescita nervosa o NGF ha dimostrato, negli animali, di prevenire la degenerazione delle cellule nervose colinergiche

Purtroppo, però, l'NGF non può essere somministrato direttamente ai malati per due ragioni: se somministrato oralmente (per bocca) è attaccato dai succhi gastrici prima di poter essere utilizzato; se somministrato per via parenterale (per iniezione) non è in grado di attraversare la barriera emato encefalica che agisce come filtro protettivo e impedisce l'ingresso nel cervello di sostanze dannose. A causa di questo problema sono allo studio sostanze o farmaci a molecola più piccola che possano passare facilmente nel cervello attraverso la barriera emato encefalica e agire come l'NGF. Inoltre, si stanno studiando i modi migliori per far arrivare i farmaci al cervello, combinando ai farmaci sostanze che li aiutino a passare la barriera.

Inibitori della proteasi

Una classe promettente di sostanze, che deve essere, però, resa sicura per la sperimentazione sull'uomo è quella degli inibitori della proteasi. Queste sostanze potrebbero arrestare la produzione di beta amiloide. La proteasi è un enzima che taglia una proteina in sezioni più piccole. Gli inibitori della proteasi bloccherebbero l'errore di taglio della proteina che produce la beta amiloide nella malattia di Alzheimer.

Gli inibitori della proteasi bloccherebbero l'errore di taglio della proteina che produce la beta amiloide nella malattia di Alzheimer

"Il problema - dice il dott. Leon Thal, direttore dell'ADCS e del Centro Alzheimer dell'Università della California a San Diego - è che questi inibitori della proteasi agiscono non solo sulla proteina APP, ma anche su molte altre proteine e ciò può disturbare e interferire con le funzioni critiche cerebrali"

I ricercatori, perciò, stanno lavorando per sviluppare inibitori della proteasi altamente specializzati che blocchino solo la divisione della proteina APP.

Riferimenti bibliografici

- *Connections*, National Institute on Aging, (U.S.A.), Vol.6 (1), Primavera 1997
- *Alzheimer's Disease Society* (UK), Newsletter, Luglio 1997, pag.6
- *Progressi nella ricerca Alzheimer*, Alzheimer's Association/Ronald & Nancà Reagan Research Institute (U.S.A.), Vol.7, n.2, Estate 1997
- *Alzheimer's Association* (U.S.A.), Newsletter, Vol.17, n.2, Estate 1997
- *Global Perspective*, Alzheimer's Disease International (UK), Vol.7, n.1, Primavera 1997
- *New England Journal of Medicine*, Vol.336, n.17, 1216-1222, 24 aprile 1997
- *Neurology*, Vol.48, n.3, 626-632, Marzo 1997

Note

Il National Institute on Aging (Organismo governativo degli Stati Uniti) finanzia e conduce ricerche di base sul funzionamento del cervello e sulla malattia di Alzheimer. Lo scopo è di identificare attività anormali nelle cellule e molecole che possano suggerire i mezzi per trattare la malattia di Alzheimer. Tra i vari programmi di ricerca organizzati dal NIA l'Alzheimer's Disease Cooperative Studà (ADCS) è un consorzio di 31 centri di ricerca che studiano la sicurezza e l'efficacia dei potenziali trattamenti.

I Commenti

"Gli operatori sanitari e i familiari dei malati sono entusiasti di queste notizie riguardo ai potenziali farmaci per il trattamento della malattia di Alzheimer, ma molti pezzi del mosaico non sono ancora stati trovati. - dice Edward Truschke, presidente dell'Associazione Alzheimer Americana - noi osserveremo da vicino le prossime scoperte" e soggiunge:

"L'Associazione Alzheimer raccomanda di consultare sempre un medico specialista prima di prendere decisioni su di una terapia farmacologica.

Il medico può spiegare al paziente ed ai familiari quali sono gli eventuali risultati del trattamento, i potenziali effetti collaterali e come il farmaco può interagire con altri che il paziente già assume. Insieme al medico, potranno essere valutati i possibili benefici, i rischi ed i costi".

Alzheimer Italia condivide le dichiarazioni dell'Associazione Alzheimer degli Stati Uniti e si associa alle sue raccomandazioni.

Un nuovo farmaco per la malattia di Alzheimer!

Un nuovo farmaco per la Malattia di Alzheimer! E' questa una notizia che ha circolato nell'ultimo anno non più sulle riviste scientifiche ma sulla stampa laica, nelle televisioni e sui giornali delle associazioni di malati. La notizia, come sempre, ha un duplice aspetto: da un lato presenta aspetti entusiasmanti perchè indica come anche la ricerca sperimentale e clinica e l'industria farmaceutica si dedichino alla cura di malattie un tempo considerate *"fatalmente incurabili"* e dall'altro provoca reazioni di sospetto, critica o addirittura rifiuto vista la estrema complessità della patologia in questione. Cosa dire dell'E2020 (donepezil) recentemente in commercio negli USA, nel Regno Unito ed in fase di discussione nei vari comitati di autorizzazione in tutti gli Stati dell'Unione Europea? Sul piano generale è un inibitore delle colinesterasi (garantisce una minore distruzione dell'acetilcolina nel tessuto nervoso dei malati di Alzheimer) stabilizzando o, in alcuni casi, migliorando per un certo periodo alcune funzioni alterate dalla malattia, specie la memoria, il coordinamento motorio (aprassia) ed il linguaggio (afasia). Vi sono, con questo tipo di farmaci, effetti collaterali,

specie dell'apparato gastrointestinale, che tuttavia ai vari organismi, che hanno autorizzato il farmaco, sono parsi accettabili anche tenuto conto dell'età e della patologia dei pazienti: un farmaco quindi secondo il mio avviso da approfondire sia nelle specifiche indicazioni che nelle modalità di somministrazione. Come è noto dalla fase di sperimentazione clinica su un numero ampio ma pur sempre limitato di casi (di solito non viene superato il migliaio) si deve passare alla fase di utilizzo su più larga scala del prodotto cercando di evidenziare sia i tipi di pazienti con più chiara risposta positiva che gli effetti collaterali non evidenziati nella fase di sperimentazione clinica. In questo caso alcuni colleghi inglesi hanno già proposto delle linee guida per il medico specialista ed eventualmente il medico di base (Lancet 26 luglio 1997) in previsione anche della commercializzazione di altri farmaci già in fase avanzata di studio, con caratteristiche farmacologiche analoghe (inibitori delle colinesterasi). La mia impressione è che i dati positivi presentati siano la "media" di pazienti con buona risposta e pazienti con scarsa o nulla risposta e che sia possibile in un futuro, magari prima dell'inizio del trattamento, individuare chi veramente ne potrà trarre giovamento. Ma il salto anche sul piano del comportamento di qualche anno fa è fondamentale: un tempo ai pazienti si davano esclusivamente pesanti sedativi che lentamente peggioravano la malattia, ai familiari a volte un libro a volte un supporto psicoterapeutico, a volte un appoggio assistenziale: ora si prospetta un trattamento! Che sia l'inizio della fine di questa grande epidemia?

Luigi Amaducci Università di Firenze

Donepezil: un cauto benvenuto dall'A.D.I.

Benché il donepezil sia un progresso nel trattamento della malattia di Alzheimer, non è una terapia risolutiva. Può aiutare qualcuno e qualche volta. In questi casi potrebbe trattarsi di una stabilizzazione della malattia piuttosto che di un miglioramento. Altri possono non tollerare il farmaco o non avere alcun beneficio. Non è ancora possibile prevedere chi risponderà positivamente al donepezil. L'Alzheimer's Disease International è vivamente interessata allo sviluppo di nuovi e migliori farmaci. I trattamenti con i farmaci sono un complemento all'opera di informazione, consulenza ai malati e un complemento alla buona assistenza da parte delle famiglie.

Henry Brodaty Presidente del Comitato Scientifico A.D.I.

Una nota di cautela

Va premesso che, nonostante l'approvazione del donepezil da parte di varie autorità regolatorie, a tutt'oggi i risultati delle due sperimentazioni principali non sono stati pubblicati su riviste scientifiche ma unicamente nella product monograph dell'azienda produttrice. Da questa monografia appare un profilo di efficacia del donepezil sovrapponibile a quello degli altri anticolinesterasici sperimentati (fisostigmina, tacrina, velnacrina, eptastigmina, ENA 713, metrifonato, galantamina). Questi risultati paralleli inducono a pensare che questa classe di farmaci abbia effettivamente un'azione, probabilmente, di natura sintomatica, nella malattia di Alzheimer. I benefici sembrerebbero però modesti: dopo 6 mesi di trattamento, infatti, a giudizio del medico, solo circa il 25% dei soggetti che avevano assunto la dose rilevata più efficace di farmaco potevano essere considerati clinicamente migliorati (e per lo più leggermente), contro circa il 12% di quelli che avevano assunto un placebo. Va inoltre ricordato che non si hanno dati sull'efficacia del farmaco per periodi di trattamento superiori a sei mesi, un lasso di tempo questo assai breve se paragonato alla durata media della malattia. Questi risultati sono stati ottenuti in pazienti con un grado di compromissione lieve o moderato e non possono essere estesi, senza ulteriori dati sperimentali, a quelli in stadi più avanzati della malattia. La tollerabilità

sembrerebbe buona: circa un 10% dei soggetti in farmaco ha accusato nausea, diarrea e disturbi del sonno. Semplice la somministrazione: una sola volta al giorno. Il bilancio costi/benefici sembrerebbe gravato da un costo abbastanza elevato.

Silvio Garattini Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

Federazione Alzheimer Italia
Via Tommaso Marino, 7 - 20121 Milano
Tel. 02.809767 - fax 02.875781 - email: info@alzheimer.it
www.alzheimer.it