

FARMACOLOGIA 2

Farmaci per il trattamento della malattia di Alzheimer

Sono state diagnosticate e classificate almeno 100 tipi di demenza, ma la malattia di Alzheimer è di gran lunga la forma di demenza più diffusa nella popolazione (circa 50/75 %)

L'invecchiamento è il principale fattore di rischio di insorgenza della malattia, e siccome l'età media della popolazione sta aumentando sempre più, la proiezione per il futuro è che il numero di pazienti sarà in vertiginoso aumento

L'Alzheimer è considerata la patologia del sistema nervoso più costosa per la società, insieme ai disturbi dell'umore (tanti pazienti → tanti soldi spesi)

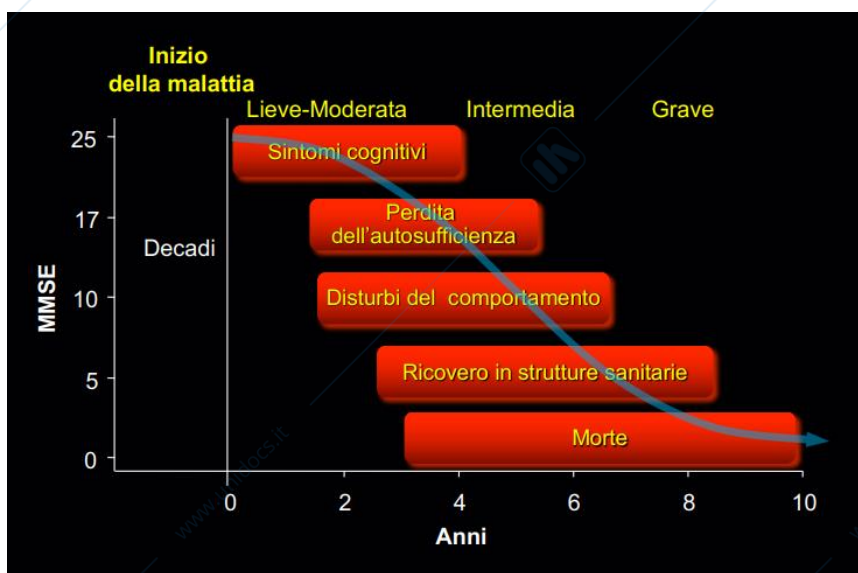
La malattia di Alzheimer

È caratterizzata prima di tutto da un deficit delle capacità cognitive → la prima cosa che i geriatri fanno per diagnosticare la malattia è un test chiamato "mini-mental state exam (MMSE)" di 30 domande per verificare le capacità cognitive del paziente, il soggetto sano dovrebbe riuscire a prendere 30 punti.

L'alterazione delle capacità cognitive va di pari passo con una neurodegenerazione (morte del neurone nel SNC) che può essere diagnosticata e misurata anche tramite analisi d'immagine → analisi del volume del SNC (nei pazienti con Alzheimer si vede una riduzione del volume della corteccia dell'ippocampo)

Negli ultimi anni si è capito che nella malattia di Alzheimer ci sono due proteine considerate importanti nell'insorgenza della malattia (peptide A-β42 → peptide β amiloide, e la proteina tau → proteina citoscheletrica) → elevati livelli di proteina tau e bassi livelli di β-amiloide in periferia, mentre la β-amiloide si accumula nel SNC, per questo negli ultimi anni per diagnosticare la malattia si sono sviluppati dei traccianti (fluorofori) che legano le β-amiloidi e emettono una fluorescenza che si può rilevare tramite vari studi (es. PET → tomografia ad emissione di positroni)

STATO DELLA MALATTIA

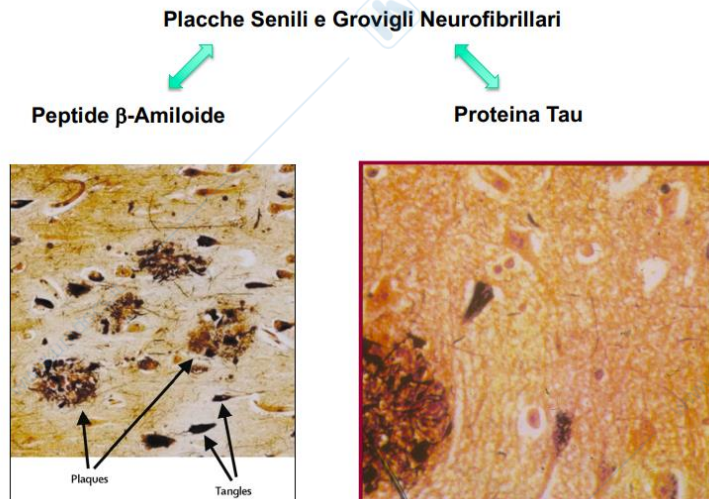


Patogenesi dell'Alzheimer:

neurodegenerazione di molteplici aree cerebrali (la corteccia e l'ippocampo sono le prime colpite) e di fenotipi neuronali e sistemi neurotrasmettitoriali (i primi colpiti sono il sistema glutammatergico e colinergico)

- presenza nel parenchima extra cellulare delle **placche senili** → depositi di peptide β -amiloide (peptide di 42 aa)
- presenza nel parenchima intra cellulare di **grovigli neurofibrillari** → aggregati di proteina tau

Normalmente, nella prima fase della malattia, i grovigli neurofibrillari e le placche sono solo nell'ippocampo e nella corteccia entorinale, poi diffondono a tutto il SNC



Peptide β -amiloide

Il peptide β -amiloide in condizioni fisiologiche è un dominio (una parte) di una proteina di circa 700 aa, chiamata **APP** (amyloid precursor protein), questa proteina subisce normalmente un taglio proteolitico da alcune proteine → **secretasi**

- **α -secretasi** taglia l'APP all'interno della sequenza, tra l'amminoacido 16 e 17 → così non può venire prodotto il peptide tossico β -amiloide
- **β e γ secretasi** sono sempre delle proteasi che tagliano all'estremità del peptide

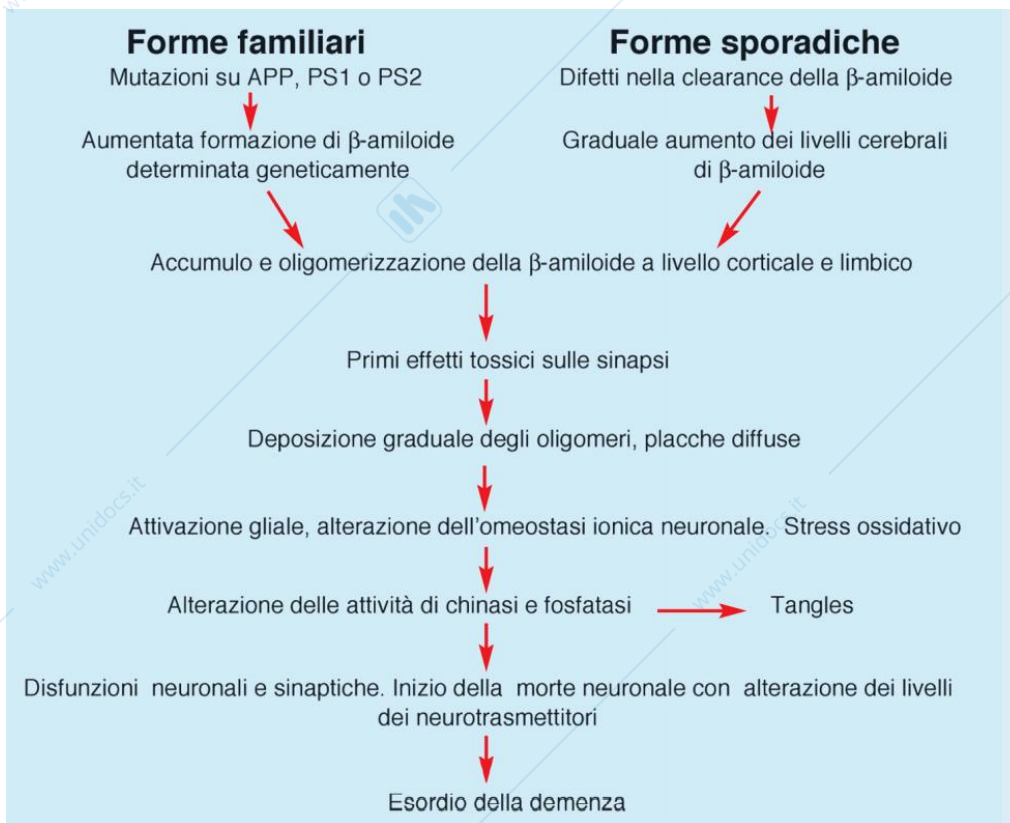
β -amiloide → il taglio proteolitico concertato prima di β poi di γ secretasi liberano il peptide β -amiloide che viene rilasciato **inizialmente come monomero** nello spazio extracellulare → poi questo peptide tende rapidamente a fare oligomeri, prima piccoli poi sempre più lunghi, arrivando a formare placche senili (basta anche solo un dimero di β -amiloide per produrre tossicità neuronale → la densità delle sinapsi viene subito drasticamente ridotta)

Proteina tau

Proteina associata ai microtubuli e al citoscheletro, lega il citoscheletro del neurone stabilizzando i microtubuli.

Nella malattia di alzheimer questa proteina viene eccessivamente fosforilata (**iperfosforilazione della proteina tau**) che ne cambia la conformazione, rendendo la proteina tau meno efficace di legare ad alta affinità i microtubuli → si stacca dai microtubuli → questi diventano instabili e quindi si ha un'alterazione della funzionalità del citoscheletro dell'assone → danno a livello dell'assone e aggregamento di proteina tau che formano grovigli neurofibrillari insolubili intracellulari

Ipotesi sulla patogenesi della malattia



Le forme sporadiche sono più del 95% dei casi di malattia

Nelle forma di Alzheimer familiare i geni mutati sono 3:

1. mutazione a carico dell' APP, che facilita il taglio proteolitico di β -amiloide
2. gene presenilina 1
3. gene presenilina 2, parti della γ secretasi, la loro mutazione aumenta l'azione di γ secretasi

Approccio farmacologico

Tra le principali alterazioni trasmettitoriali da parte dell'Alzheimer si hanno principalmente:

Trasmissione colinergica

- livelli di acetilcolina estremamente bassi
- ridotta attività dei recettori nicotinici

Trasmissione glutamatergica

- elevati livelli del neurotrasmettitore eccitatorio (glutammato) → portano a morte neuronale caratterizzata da un'eccessiva trasmissione sinaptica eccitatoria
- alterazioni strutturali/morfologiche dei neuroni che esprimono i recettori per il glutammato

infatti se si vanno a vedere i farmaci ad oggi in commercio sono **inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE)** o **antagonisti del recettore NMDA per il glutammato**.

Drug	Manufacturer	Mechanism of action	Launched
Donepezil (Aricept)	Eisai Inc.	Cholinesterase inhibitor; prevents the breakdown of acetylcholine in the brain	1997
Memantine (Namenda)	Forest Pharmaceuticals	NMDA receptor antagonist; blocks toxic effects associated with excess glutamate and regulates glutamate activation	2003
Rivastigmine (Exelon)	Novartis Pharmaceuticals Corporation	Cholinesterase inhibitor; prevents the breakdown of acetylcholine and butyrylcholine in the brain	2000
Galantamine (Razadyne)	Ortho-McNeil Neurologics Inc.	Cholinesterase inhibitor; prevents the breakdown of acetylcholine and stimulates nicotinic receptors to release more acetylcholine	2001

Side effects
Nausea, diarrhea, insomnia, vomiting, muscle cramps, fatigue, anorexia
Dizziness, headache, confusion, constipation
Nausea, vomiting, loss of appetite, indigestion, weakness/lack of energy, dizziness, diarrhea, headache, stomach pain
Nausea, vomiting, diarrhea, anorexia, weight loss

Inibitori acetilcolinesterasi

Donepezil

Inibitore specifico e reversibile dell'AChE

Biodisponibilità vicino al 100% (viene assorbito molto bene)

5-10mg/die, singola somministrazione (emivita di circa 12 ore)

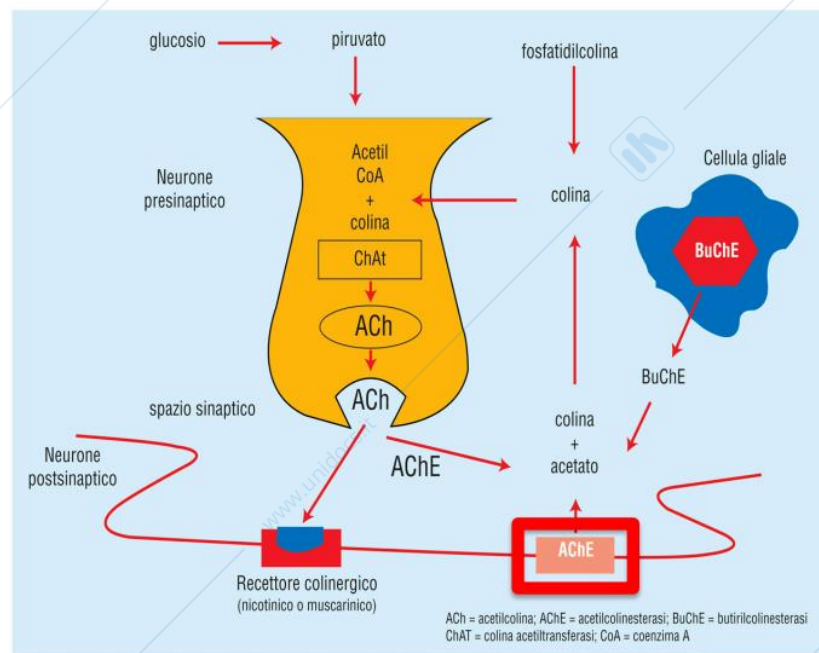
Eventi avversi a carico dell'apparato GI, sistema nervoso, rash cutanei, cefalea, bradicardia → in alcuni casi può dare problemi di conduzione cardiaca (può aumentare il tempo di conduzione cardiaca)

Rivastigmina

Inibitore reversibile dell'AChE e della BuChE

2 Somministrazioni/die, 6-10 mg/die.

Cautela in soggetti con problemi di conduzione cardiaca.



Questi farmaci sono solo sintomatici, quindi non toccano la patogenesi della malattia, ma potenziando la trasmissione colinergica rallentano il decadimento cognitivo, aumentano il punteggio de MMSE di 1/2 punti per un periodo limitato

Memantina

Bloccante del recettore NMDA, previene soprattutto l'attivazione di recettori NMDA localizzati fuori dalle sinapsi (perché se attivati inducono morte cellulare) che sono attivati quando c'è un eccessivo rilascio del neurotrasmettitore

Indicata nel trattamento di pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado moderato severo. Biodisponibilità vicino al 100% dopo somministrazione per os

20 mg/die

Effetti avversi: solitamente ben tollerato, può provocare allucinazioni, confusione, cefalea, ansia, vomito. Rischio di psicosi in caso di somministrazione concomitante di altri bloccanti NMDA.

La memantina può aumentare l'effetto dei dopamino-agonisti e L-dopa.

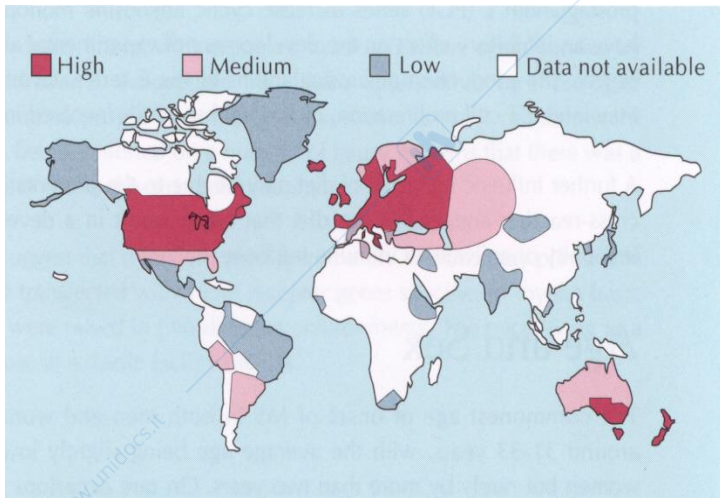
Ha un'efficacia relativamente modesta

L'idea sarebbe quella di mettere a punto farmaci disease-modifying, ovvero farmaci che modifichino la progressione della malattia → approcci farmacologici che contrastino la cascata della β -amiloide

Per bloccare la cascata patogenetica si può:

- prevenire la formazione di β -amiloide (inibire le secretasi β e γ)
- bloccare l'oligomerizzazione della β -amiloide (particolarmente difficile)
- produrre degli anticorpi che vadano a riconoscere l'amiloide e ne inducano l'eliminazione da parte del sistema immunitario

Sclerosi multipla



La sclerosi multipla:

- Età giovane adulta (età insorgenza 18-45 anni).
- **Incidenza** maggiore nel **sexo femminile** (F:M= 2-3:1) e nella razza caucasica.
- **Incidenza** di malattia aumenta con la **distanza dall'equatore** (relazione con latitudine).
- **Prevalenza** e incidenza variano nel mondo da regione a regione.
- Prevalenza più elevata in nord Europa, sud Australia e regioni centrali del nord America.

- Classificazione delle regioni del mondo in base alla prevalenza:
 - Bassa (<5 casi/100000 persone)
 - Intermedia (5-30 casi/100000 persone)
 - Alta (>30 casi/100000 persone)

Le donne hanno in genere risposte immunitarie più spiccate e conseguente maggiore incidenza di malattie autoimmuni nel sesso femminile (80%):

	F/M
Tiroidite di Hashimoto	10/1
Epatite cronica attiva	8/1
lupus eritematoso sistemico	6/1
Artrite reumatoide	2,5/1

COSTI

È la patologia che costa di più in quanto anche se il numero di pazienti è basso in relazioni ad altre patologie, le cure sono ancora molto costose e quindi grava sui costi sanitari della società.

EZIOLOGIA

Patologia infiammatoria demielinizzante, verosimilmente si basa autoimmune, che causa progressiva disabilità.

Presenta lesioni caratteristiche (placche), sedi preferenziali e disseminazione spazio-temporale.

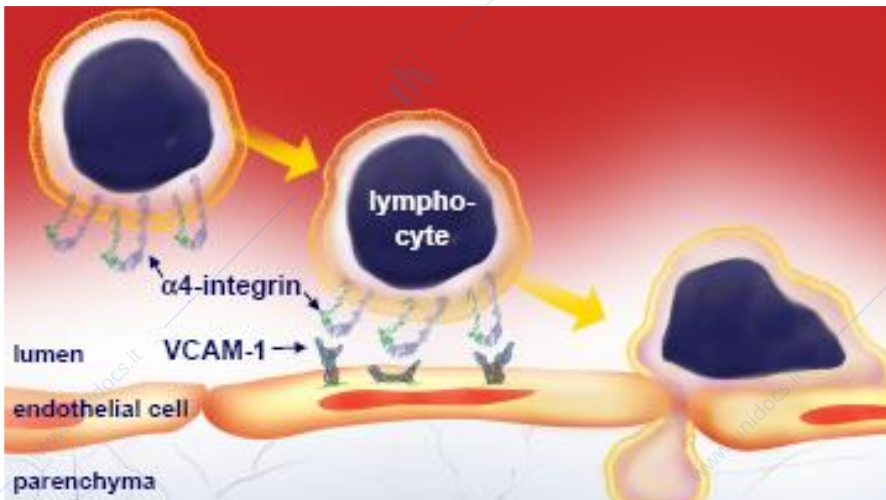
Eziologia ignota → Mai dimostrata trasmissione interumana

Ipotesi più accreditate:

- Malattia di origine autoimmune (mediata almeno in parte dai linfociti T).
- Predisposizione genetica:
 - (5% di malattia in parenti di 1° grado di pazienti affetti da sclerosi multipla);
 - Tasso di concordanza circa 30% in gemelli monozigoti;
 - Loci genetici multipli indipendenti.
- Fattore esterno: infezioni.

- o Infezioni da virus: JC virus; HTLV-1, Paramixovirus (parotite, Morbillo); Herpesvirus (HHV-6, EBV); Corona virus; Virus parainfluenzali, Chlamydia Pneumoniae

Malattia di origine autoimmune



1. Insulto immunitario aspecifico (infezione?);
2. Attivazione dei linfociti T e monociti;
3. Adesione ad endotelio della BEE e transmigrazione delle cellule del sistema immunitario;
4. Risposta infiammatoria locale del parenchima;
5. Danno mielinico.

Le **integrine** presenti sulla membrana dei linfociti T mediano l'adesione dei linfociti alle cellule endoteliali della BEE tramite interazione con VCAM-1. Questo rappresenta il primo step per l'eccessiva attivazione dei linfociti nel SNC.

Tutto nasce da un *linfocita T altamente reattivo* che aderisce a barriera ematoencefalica ed entra nel sistema nervoso centrale dando vita ad infiammazione.

Le cellule del sistema immunitario vanno quindi ad attaccare anche la guaina mielinica che ricopre l'assone che porta ad alterata funzionalità del SNC dovuta a perdita della guaina e l'assone perde la sua corretta funzionalità neuronale con inizio di morte neuronale e quindi neurodegenerazione.

È comunque una **malattia considerata multifattoriale**, ovvero sembra che sia l'insieme di più fattori, e non uno singolo, ad innescare il meccanismo autoimmunitario alla base dell'insorgenza di questa patologia.

È infatti causata da differenti interazioni tra ambiente, predisposizione genetica, ed un sistema immunitario disregolato.

La SM è una delle più comuni **malattie autoimmuni del SNC**, in cui è compromessa la normale comunicazione tra cervello e midollo spinale. Si assiste infatti alla distruzione selettiva e coordinata della mielina, attraverso processi infiammatori, e conseguenti danni a carico degli assoni, che li rendono incapaci di trasmettere efficacemente gli impulsi elettrici.

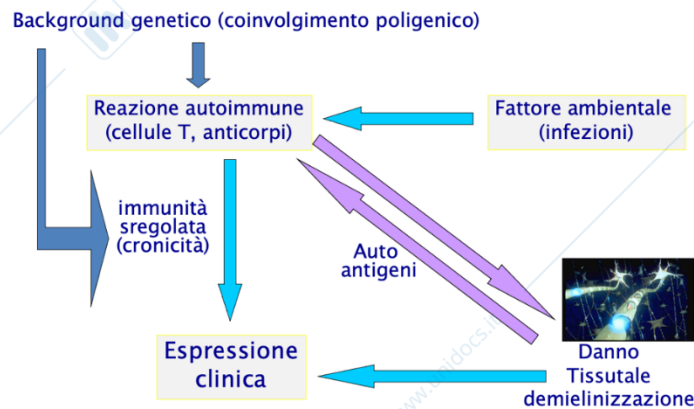
Anche l'intero sistema immunitario riveste un importante ruolo nella patogenesi della SM e per lungo tempo si è ritenuto che questa malattia fosse mediata soprattutto dai linfociti T.

Recenti evidenze, tuttavia, hanno evidenziato che anche i linfociti B devono essere considerati componenti immunitarie critiche e necessarie per l'induzione della patogenesi della SM, attraverso meccanismi dipendenti e indipendenti dagli anticorpi.

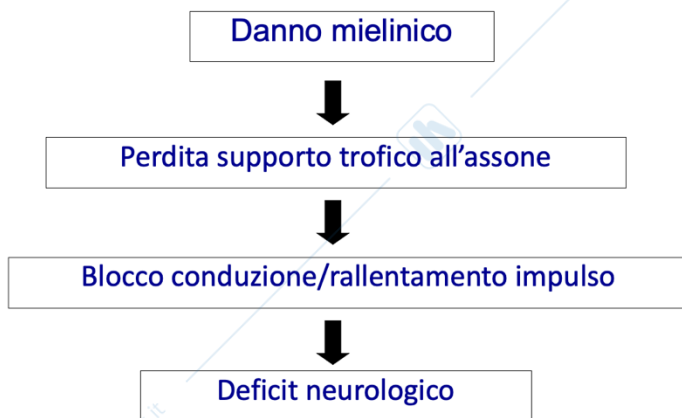
La collaborazione tra le cellule T e le cellule B comporta la disregolazione del sistema immunitario e può favorire il rilascio di citochine a carattere pro-infiammatorio ed altamente patogenico, oltre a determinare la produzione di anticorpi conformazione-sensibili che possono indurre demielinizzazione.

Quindi, il danno mielinico porta alla perdita del supporto trofico all'assone e blocco di conduzione e rallentamento dell'impulso nervoso fino ad un deficit neurologico.

DANNO A LIVELLE DEL SNC → DEMIELINIZZAZIONE

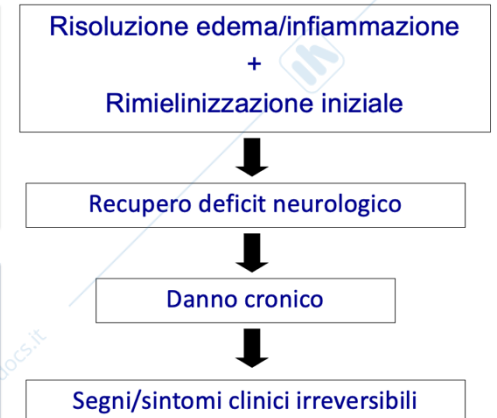


FISIOPATOLOGIA



FISIOPATOLOGIA

FASE I



Danno mielinico che porta prima ad un rallentamento, poi ad un blocco della trasmissione dell'impulso nervoso.

Si riconoscono due fasi:

- Fase 1 (iniziale) → si ha una fase di recupero in seguito a un evento acuto.
- Fase 2 → malattia cronica e progressiva, anche le manifestazioni cliniche diventano irreversibili.

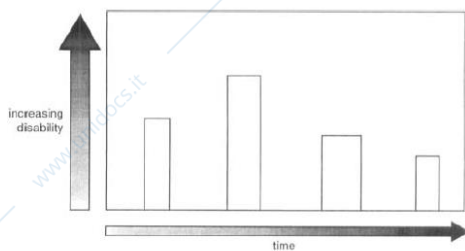
Estrema *variabilità temporale e spaziale* delle **manifestazioni cliniche** → funzioni visive, funzioni piramidali ed extra, spasticità, fatica, funzioni cerebellari, funzioni tronco-encefaliche, funzioni sensitive, funzioni sfinteriche e viscerali, manifestazioni epilettiche, funzioni mentali, dolore ed altro.

Riassumendo la sclerosi multipla SM è una malattia **infiammatoria cronica** del sistema nervoso centrale in cui un infiltrato linfocitario focale porta ad un danno della mielina e degli assoni: il danno si verifica in zone multiple con conseguente formazione di cicatrici dette **placche sclerotiche**.

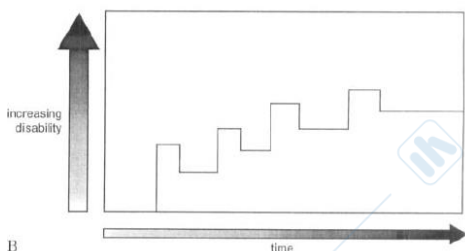
La presenza di queste placche aiuta a fare una corretta diagnosi.

PRINCIPALI VARIANTI CLINICHE

1. SM a riacutizzazioni e remissioni con o senza recupero completo dagli attacchi (**Forma recidivante-remittente - RR o Relapsing Remitting - RR**) – 45% → attacchi acuti con ripresa.
2. SM **secondariamente progressiva** con o senza sovrapposti attacchi durante la fase progressiva (**SP**) – 35%
3. SM **primitivamente progressiva (PP)** – 10%
4. SM progressiva con riacutizzazioni con o senza recupero completo dagli attacchi (**progressivo recidivante - RP**) – 10%



A



B

Ricaduta chiaramente diagnosticata con (A) o senza (B) pieno recupero del deficit neurologico, i periodi inter-critici sono assenti da progressione di malattia

- Frequenza media di ricadute: 0.5/anno (maggiore nei primi anni con seguente tendenza alla riduzione).

- Il 10% di pazienti con SM-RR tende dopo 10 anni a sviluppare una forma Secondariamente Progressiva (SP).

Forma benigna → Dopo 15 anni dall'esordio determina solo minima disabilità.

Forma maligna → Decorso rapidamente progressivo con inabilità completa in poche settimane/mesi.

MORTALITÀ

La mortalità avviene a causa di SM in 2/3 dei casi ed è media dopo 30 anni dalla diagnosi con riduzione tra i 5/10 anni dell'aspettativa di vita.

Alcune complicanze sono rappresentate da infezioni cutanee polmonari e vescicali nei casi con disabilità avanzata. Inoltre si aggiunge un rischio di maggiore suicidio infatti giunge una depressione nel 50% dei casi.

TERAPIE

Terapie della fase acuta: Corticosteroidi

I corticosteroidi sono più potenti antinfiammatori oggi in commercio. Una dose massiccia di questi permette un'importante azione antinfiammatoria che aiuta i sintomi della crisi acuta.

- Azione anti-infiammatoria.
- Riparazione della barriera ematoencefalica.
- Effetto immunomodulante (prevenzione della proliferazione delle cellule T e B, riduzione dei livelli di interferone gamma): mediano soprattutto l'attacco dei linfociti T.

Durante la fase acuta il trattamento dura 5-6 giorni con dose decrescente nei giorni successivi.

Questo tipo di cura serve a ridurre la disabilità dopo la crisi acuta che permette di migliorare in modo importante la disabilità del paziente nelle settimane successive

TERAPIE MODIFICANTI IL DECORSO (TMD)

Introdotte negli ultimi 25 anni e modificano significativamente la storia naturale di malattia il più possibile il decorso della malattia allungando la speranza di vita del paziente.

Di conseguenza l'aspettativa in termini di durata e qualità nei pazienti di SM è completamente cambiata rispetto a circa 30 anni fa sia in monoterapia che in terapia combinata in modo da attenuare il più possibile i sintomi nei pazienti.

Ci sono farmaci completamente diversi tra loro con meccanismi e vie di somministrazione diversi in base al paziente e alla gravità e aggressività del paziente.

Si usa la combinazione di farmaci con la maggior efficacia anche se si va incontro a gravi effetti collaterali (soprattutto nei casi di elevata aggressività della malattia).

Negli ultimi anni stanno entrando in commercio nuovi farmaci biotecnologici molto promettenti.

Interferoni

Primi farmaci sono gli **interferoni** in particolare **1a e 1b**.

Descritti per la prima volta nel 1957, rappresentano ancora oggi una terapia di riferimento.

- Proteine naturali;
- Azione antivirale;
- Azione antiproliferativa/antitumorale;
- Azione immunomodulatoria (inibiscono la produzione di anticorpi);
- Utilizzo clinico: epatite B e C, carcinomi.

Negli ultimi anni il loro utilizzo principale è in terapia contro SM e anche se in commercio da 25 anni sono ancora di riferimento per molti pazienti in quanto efficaci e molto tollerabili.

Interferone-1a → ricombinante prodotto da *cellule ovariche di hamster*, glicosilato, cisteina in posizione 17, 166 aminoacidi, identico alla molecola endogena. Riducono di circa il 30% degli attacchi acuti e il numero di lesioni a livello del sistema nervoso centrale.

Interferone-1b → ricombinante prodotto da *Escherichia coli*, non-glicosilato, serina in posizione 17, 165 aminoacidi. Riduce il numero di attacchi acuti. Negli anni si ha una riduzione significativa del numero di ricadute → di circa il 30%.

L'efficacia si può misurare anche in base al numero di lesioni nel sistema nervoso centrale.

Meccanismo d'azione

- Riduzione della attivazione di cellule T.
- Riduzione dell'attraversamento della barriera emato-encefalica da parte delle cellule T.
- Modulazione delle citochine sia pro che anti infiammatorie. Il loro bilancio è vitale per una corretta risposta infiammatoria. Gli interferoni spostano l'equilibrio verso le anti infiammatorie intervenendo nell'infiammazione eccessiva.
 - Riduzione dei livelli di agenti pro-infiammatori (TNF, IFN, IL-2)
 - Aumento dei livelli di agenti anti-infiammatori (citochine IL-4, IL-10)

Effetti avversi

→ Reazioni locali:

- Molto comuni: arrossamento e dolore persistente con la somministrazione sottocutanea;
- La necrosi cutanea si verifica con la somministrazione s.c.;
 - La frequenza è maggiore con INF 1b rispetto a 1a.

→ Sintomi simil influenzali:

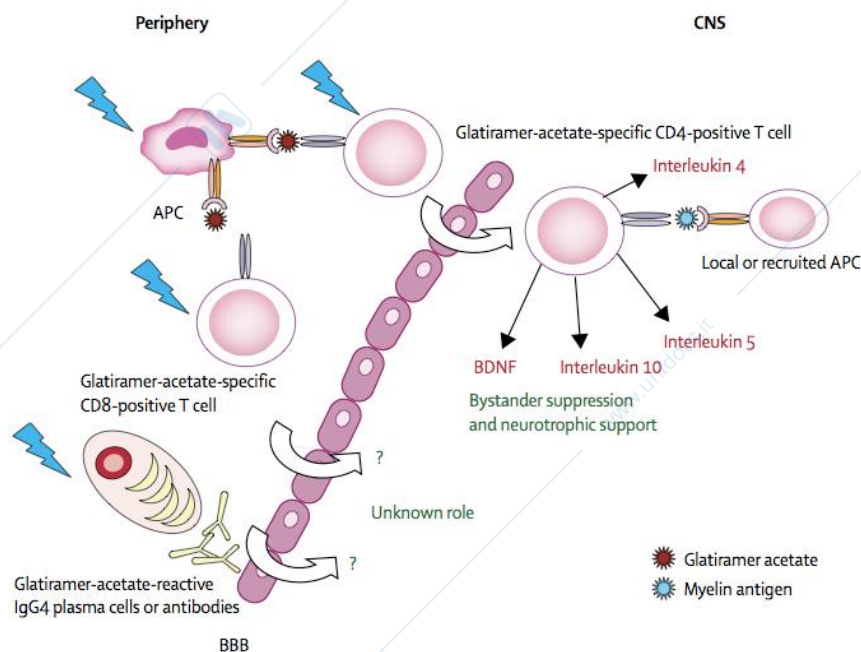
- Febbre, cefalea, malessere generale, mialgie.
- Inizio 2-6 ore dopo l'iniezione, risoluzione completa in 6-12 ore.
- Correlate al temporaneo incremento di interleuchina 6 e prostaglandine.
- Presenti nel 60% dei pazienti, nei primi 6 mesi.
- Si riducono progressivamente con la prosecuzione della terapia.

→ Epatopatie ovvero tossicità a livello epatico:

- Il 30% dei pazienti sviluppa incremento delle transaminasi.
- L'entità dell'aumento delle transaminasi è dose correlato.

→ Nel 2% dei casi insorgenza di tiroiditi ovvero tossicità alla tiroide che è un organo molto sensibile a livello immunitario (effetto più grave).

Glatiramer Acetato



Farmaco simile alla proteina basica della mielina.

La presentazione ai linfociti di questa molecola porta a uno spostamento di linfociti che hanno proprietà anti infiammatorie e non pro infiammatorie.

In poche parole converte i linfociti T da pro infiammatori ad anti infiammatori ovvero è riconosciuto dai linfociti T verso un **sistema meno aggressivo** evitando l'innescò del sistema patologico infiammatorio eccessivo.

Permette poi la produzione di **interluchine** (molecole con caratteristiche positive come le **IL5** e le **IL10**) anti infiammatorie e molecole come quella per il fattore di crescita del SN.

La somministrazione di questo farmaco avviene per iniezione sottocutanea parenterale.

Sintomatologia sistemica post-iniettiva

- È un effetto collaterale immediato dopo l'iniezione e si verifica in circa il 10% dei pazienti (Johnson KP et al. Neurology 1995)
- Caratteristiche:
 - Arrossamento del viso
 - Dolore toracico – Palpitazioni
 - Ansia
 - Dispnea - Senso di costrizione alla gola
- Durata compresa tra 30 sec. e 30 minuti – non richiede alcun trattamento ed è autolimitante.

Linfoadenopatia

Si verifica dopo alcuni mesi di terapia.

- Prevalenza compresa tra il 12 - 33% dei pazienti (Windhagen A. JNNP 2001).
- Non associata ad arrossamento della cute sovrastante.
- Prevalde nella regione inguinale – occasionalmente generalizzata.
- Gli esami ematologici sono normali – nel quadro biotipico è presente iperplasia linfo-follicolare senza atipie.

Natalizumab

Farmaco messo in commercio nel 2006.

- È un anticorpo umanizzato su una base di IgG4.
- È diretto contro la catena α_4 delle **integrine dimeriche $\alpha_4\beta_1$ e $\alpha_4\beta_7$** - inibizione competitiva. Riconosce con specificità un antigene – riconosce la subunità α_4 delle integrine, complessata insieme alla subunità beta 1 e beta 7.
- La dose standard è di 300 mg e va somministrata ogni 4 settimane per infusione endovenosa.
- La sua emivita è di 16 ± 4 giorni.

Natalizumab inibisce il trafficking dei linfociti-T attraverso la BEE.

Natalizumab può causare, come effetto avverso, la **leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**.
Compete con le molecole di adesione delle molecole dell' endotelio dei vasi sanguigni.

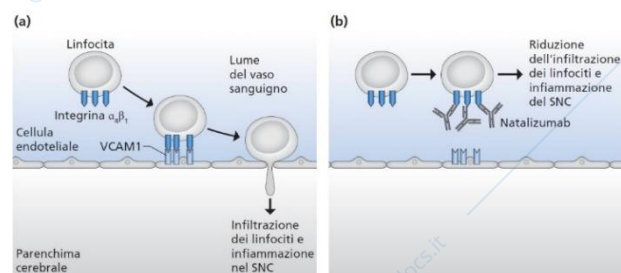


Figura 23.1 (a) I linfociti aderiscono alle cellule endoteliali mediante l'interazione dell'integrina $\alpha_4\beta_1$ con il recettore VCAM1. (b) Il natalizumab lega la catena α_4 dell'integrina $\alpha_4\beta_1$ impedendo l'interazione di quest'ultima con il suo recettore; di conseguenza, i linfociti non aderiscono alle cellule endoteliali. [Fonte: modificata da Steinman L. 2015. No quiet surrender: molecular guardians in multiple sclerosis brain. *J Clin Invest.* 125(4):1371-8].

Studio randomizzato controllato in 942 SM RR:

- 627 Natalizumab 300 mg e.v. ogni 4 settimane per > 2 anni
- 315 Placebo

Effetti avversi

Primo farmaco biotecnologico che ha fatto vedere effetti avversi. Natalizumab può causare, come effetto avverso, la **leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**. È una patologia spesso fatale, che porta a una progressiva demielinizzazione generalmente dovuta alla riattivazione di un'infezione latente del SNC data da **virus John Cunningham**.

La gran parte delle persone sane (86%) è sieropositiva al JCV e la riattivazione dello stesso può avvenire dopo immunosoppressione. È stato notato che la riattivazione può occorrere anche dopo la somministrazione di natalizumab per combattere il trafficking e l'adesione delle cellule T nella sclerosi multipla.

La manifestazione di PML nei pazienti con la sclerosi multipla è notevole siccome entrambi sono patologie demielinizzanti, ma di caratteristiche e origini molto diverse.

Stratificazione del rischio PML: sono state proposte linee guida per la selezione e il monitoraggio dei pazienti per ridurre al minimo il rischio di PML.

1. Il pretrattamento immunosoppressivo è descritto come fattore di rischio di PML.
2. Esiste una forte relazione per quanto riguarda la durata del trattamento, con un'incidenza molto bassa durante il primo anno di trattamento

Vedolizumab

Vedolizumab è un anticorpo monoclonale che si lega in modo selettivo alla **proteina CD52**, presente in grandi quantità **sulla superficie delle cellule T e B** e in misura minore su altre cellule.

Il trattamento con vedolizumab determina la **deplezione delle cellule T e B circolanti**, ritenute responsabili del processo infiammatorio tipico della sclerosi multipla.

Stratificazione del rischio PML → sono state proposte linee guida per la selezione e il monitoraggio dei pazienti per ridurre al minimo il rischio di PML.

1. Il pretrattamento immunosoppressivo è descritto come fattore di rischio di PML.
2. Esiste una forte relazione per quanto riguarda la durata del trattamento, con un'incidenza molto bassa durante il primo anno di trattamento, un aumento poi successivo.

È un anticorpo che si lega in modo specifico a proteina CD52 che è espressa solo da linfociti C e T e il legame del farmaco con questa determina un meccanismo immunitario della distruzione antigene – anticorpo.

Le proteasi nel sangue o complessi del Si riconoscono il farmaco legato ai linfociti e di conseguenza lisano i linfociti in modo che non possano creare infiammazione fuori controllo.

Si ha quindi un calo drammatico della concentrazione dei linfociti che se esprimono proteina CD52 sono eliminati.

Questo anticorpo è somministrato la prima volta una volta al giorno per 5 giorni e poi una volta all'anno una volta al giorno per tre giorni e questo basta per ridurre la progressione della patologia.

Ha una buona efficacia, leggermente inferiore a natalizumab con riduzione di cadute tra 50-55%.

Antagonista delle **integrine $\alpha 4\beta 7$** utilizzato per la terapia della colite ulcerosa. La colite ulcerosa causa infiammazioni e ulcere nel rivestimento interno dell'intestino crasso e può portare a dolori addominali, sanguinamento.

Vedolizumab può essere usato in pazienti con colite ulcerosa da moderata a grave che hanno avuto risposte deboli ad una o più delle terapie standard (corticosteroidi, immunomodulatori, anticorpi anti-TNF).

Nessun caso di PML si è verificato tra i pazienti che hanno partecipato alle sperimentazioni cliniche di vedolizumab, tuttavia il rischio per i pazienti che assumono il nuovo farmaco rimane poco chiaro e i medici dovrebbero monitorare eventuali segni di insorgenza di PML.

Effetti collaterali

Utilizzando questo farmaco si abbatta il SI e quindi il primo effetto collaterale sono le infezioni che il corpo non riesce ad eliminare in quanto si ha immunosoppressione con esposizione maggiore ad agenti patogeni esterni con conseguente infezioni. Inoltre causa tiroiditi.

Negli ultimi anni si sono trovate molecole molto complesse e farmaci biotecnologici somministrati con vie particolari come quella endovenosa o parenterale.

Negli ultimi anni si sono trovate piccole molecole di sintesi chimica e non biotecnologica somministrate per via orale.

I farmaci sono tre:

- Fingolimod
- Dimetil fumarato
- Teriflunomide

Fingolimod

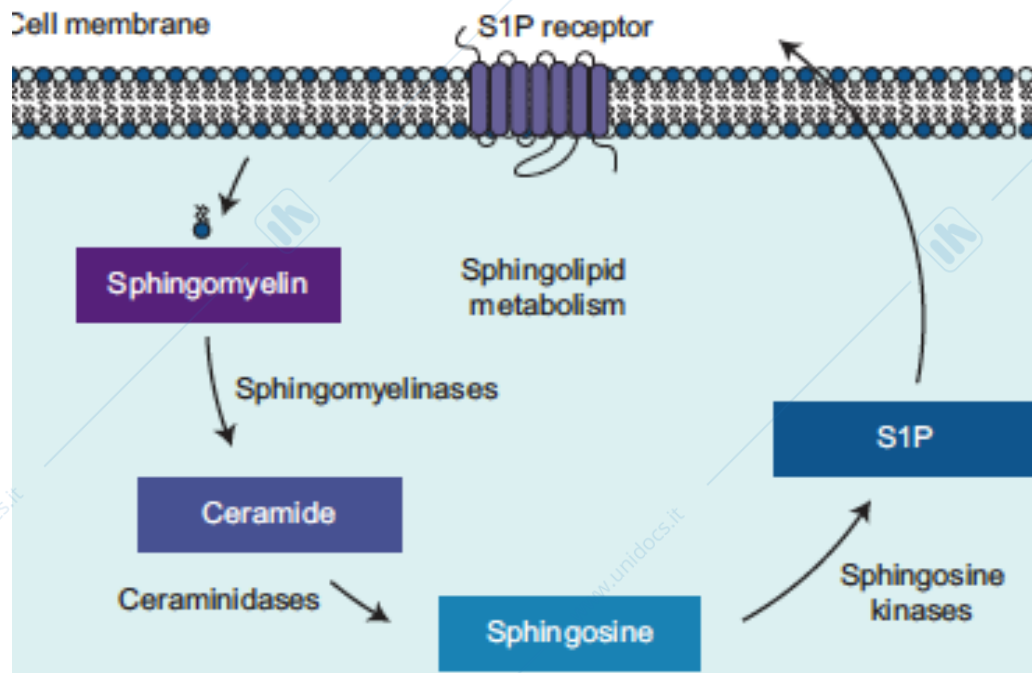
Primo farmaco che ha come bersaglio la **sfingosina e sinfosina-1-fosfato**, che è una molecola con una catena alifatica con gruppo amminico e aggancio finale di un gruppo Pi a dare gli sfingolipidi.

Sono coinvolti nei processi infiammatori e immunitari e nella loro regolazione.

La S1P è fosforilata nella cellula e messa in ambiente extracellulare e può legarsi a suoi recettori (di 4 tipi diversi) localizzati o su cellule del SN sia su neuroni, che oligoendrociti o cellule natural killer.

Il recettore di tipo 1 invece è sulla membrana dei linfociti promuovendo, se attivo, l'uscita di noduli linfatici dove avviene l'espansione clonale dei linfociti. L'uscita dai vasi linfatici dei linfociti è modulata dai recettori per S1P.

A livello dei nodi linfatici dove arrivano i linfociti circolanti si ha espansione clonale e quando si ha richiesta di linfociti si ha la fuoriuscita di questi dai vasi in presenza di dosi molto elevate di S1P che media questo processo portandoli al sistema linfatico e poi nel circolo sistemico.



Il fingolimod è analogo alla sfingosina e funziona da agonista non selettivo in grado quindi di attivare tutti i recettori della S1P e come questa va ad attivarli.

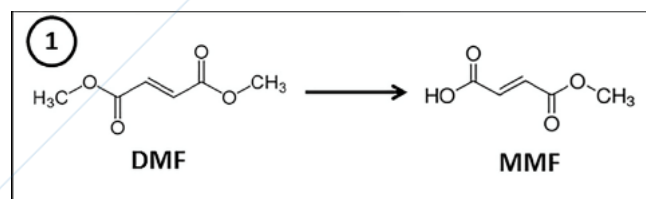
L'azione del farmaco che viene fosforilato dopo la somministrazione agisce in modo molto attivo dei recettori 1 ed è un agonista così potente che stimola l'attivazione dei recettori talmente tanto che poi questo è immediatamente endocitato dalla cellula e degradato in modo da diminuire drasticamente la riduzione dei linfociti nella circolazione sistemica.

Questa riduzione però è reversibile e torna a livello normale in massimo 90 giorni quando il recettore per la S1P sono rimessi sulla superficie cellulare e i linfociti rientrano nel circolo sistemico (non causa immunosoppressione).

Il S1P1R è altamente espresso sui linfociti T e B ed è responsabile della regolazione della uscita di linfociti da tessuto linfoide.

Il legame di fingolimod-fosfato con il S1P1R porta alla down-regolazione del recettore e la conseguente sequestro dei linfociti nei tessuti linfatici, prevenendo il loro riciclo e riducendone la conta dei linfociti periferici.

Dimetil fumarato (DMF)



1. Nell'organismo viene convertito nel composto attivo **monometil fumarato**.
2. DMF reduce il numero di linfociti T circolanti.

- DMF induce uno shift dei linfociti T da **Th1 e Th17 (pro-infiammatori) a Th2 (anti-infiammatori)**.
- DMF reduce l'espressione di molecole di adesione con conseguente alterazione del passaggio di linfociti T attivati attraverso la barriera ematoencefalica.
- A livello cellulare, DMF inibisce la traslocazione nel nucleo di **NF-kB**, bloccando quindi l'espressione di geni regolati da questo fattore di trascrizione. Questo meccanismo determina la riduzione dell'espressione di citochine pro-infiammatorie, chemochine e molecole di adesione.
- DMF induce la traslocazione di Nrf2 nel nucleo, promuovendo in questo modo la produzione di enzimi antiossidanti.**

Molecola molto semplice e piccola. Viene introdotto come monometil fumarato ma il gruppo metile è eliminato subito dal corpo con conseguente attivazione del corpo.

La sua efficacia non è dimostrata in vivo ma induce una conversione dai linfociti Th1 a TH17 ovvero da pro ad anti infiammatori. Lavora anche sull'espressione delle molecole di adesione riducendola evitando il superamento della BEE dei linfociti.

Inoltre favorisce la traslocazione al nucleo di fattori di trascrizione con riduzione di formazione di molecole pro infiammatorie e produzione di molecole anti infiammatorie e anti ossidanti.

Teriflunomide

Inibitore selettivo e reversibile dell'enzima mitocondriale diidroorotato deidrogenasi (DHO-DH)

DHODH converte il diidroorotato in orotato nella sintesi delle pirimidine.

La sintesi delle pirimidine è un passaggio fondamentale per il metabolismo di cellule in attiva proliferazione come i linfociti attivati inducendo quindi un'azione neuroprotettiva.

Farmaco in commercio da 2012.

È un farmaco completamente diverso che impedisce la produzione di pirimidine necessarie per la produzione di nuove catene di DNA necessaria per proliferazione cellulare a cui vanno incontro i linfociti a causa di una sovra stimolazione. Riduce quindi il numero di linfociti circolanti.

CLASSIFICAZIONE FINALE FARMACI OGGI

Optimizing the risk/efficacy balance

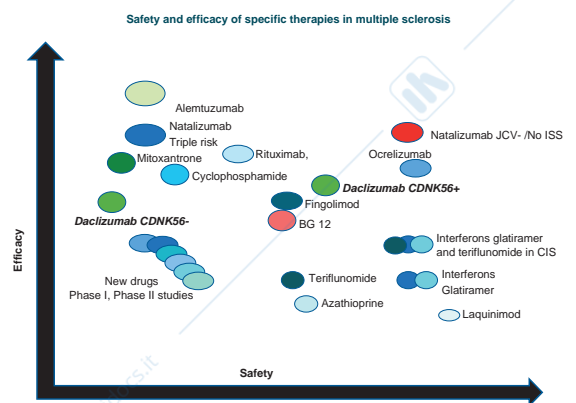
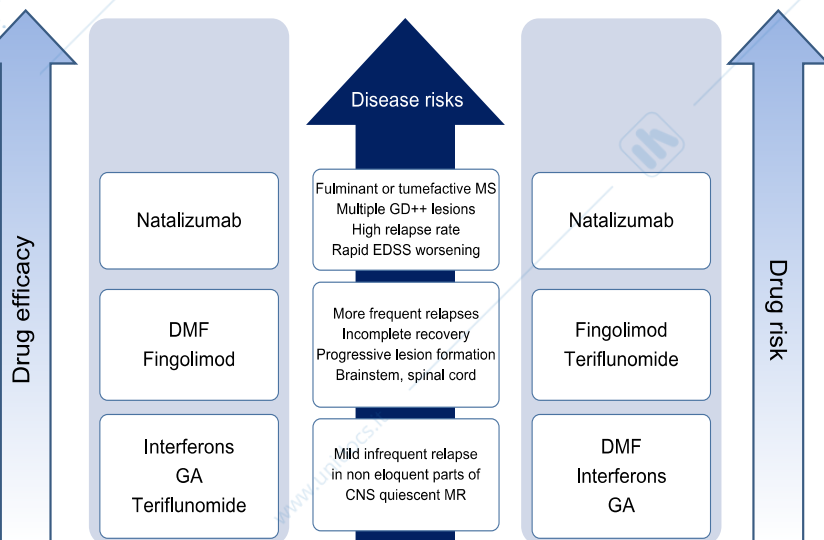


Figure 1. Safety and efficacy of specific therapies in multiple sclerosis. Daclizumab constitutes a new avenue in the research and treatment of MS. It has shown effects on both the innate and adaptive immune systems in MS, involving expansion of CD56^{bright} natural killer cells, inhibition of T-cell activation. Whether approved, its place in the MS treatment will be determined by its ability to merge high safety and efficacy profiles. The differences in terms of efficacy and safety based on the presence or not of a marked expansion in CD56^{bright} cells led to consider this biomarker as mirror of daclizumab's use in MS.

Farmaci SEDATIVO-ANSIOLITICI IPNOTICI

Il loro impiego terapeutico è quello di causare sedazione con concomitante liberazione "relief" dall'ansia (effetto sedativo) e di stimolare/indurre il sonno (effetto ipnotico)

Un effetto sedativo-ansiolitico esercitato da un principio attivo dovrebbe ridurre l'ansia ed esercitare un effetto calmante senza determinare effetti avversi sulle funzioni motorie o mentali (il grado di depressione esercitato dal sedativo a livello del SNC dovrebbe quindi essere minimo) → si può guidare e svolgere tutte le azioni quotidiane

Un agente ipnotico dovrebbe produrre sonnolenza e stimolare l'insorgenza di uno stato di sonno che sia il più possibile simile al sonno naturale → un effetto ipnotico determina una maggiore depressione del SNC

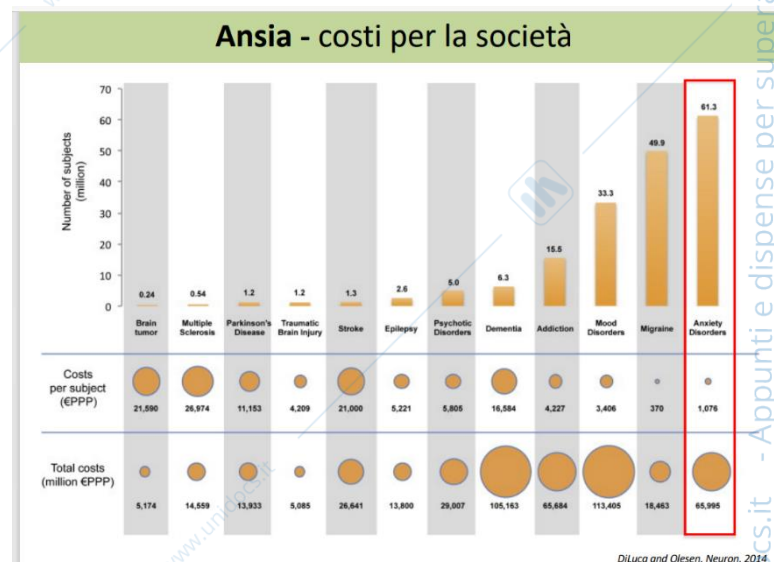
Natura dell'ansia

Nello stato d'ansia le reazioni fisiologiche di paura scatenate da stimoli minacciosi avvengono in anticipo, indipendentemente dagli eventi esterni, non è facile distinguere uno stato d'ansia "fisiologico" da uno "patologico".

Lo stato d'ansia è definito da: attacchi di panico e fobie (sensazione di paura incontrollata) o uno stato più generico in cui compare un continuo comportamento ansioso

Si possono classificare gli stati d'ansia a livello clinico con:

- manifestazioni di ansia generalizzate
- fobia sociale
- fobie
- attacchi di panico
- disturbo post-traumatico da stress
- disturbi ossessivo-compulsivi



Classi di farmaci ansiolitici

- Benzodiazepine (super usate per il trattamento di ansia e insonnia in fase acuta)
- È sempre più comune anche utilizzare diverse classi di farmaci come ansiolitici, come antiepilettici e antipsicotici, anche antagonisti dei recettori β -adrenergici, buspirone

Classi di farmaci ansiolitici

- I farmaci antidepressivi (SSRI, SNRI, TCA e IMAO; sono ansiolitici efficaci.
- Le benzodiazepine sono usate per il trattamento di ansia e insonnia in fase acuta.
- Il **buspirone** è un agonista parziale dei recettori 5-HT_{1A} con attività ansiolitica ma scarso effetto sedativo.
- Alcuni farmaci antiepilettici (per esempio, **gabapentina, pregabalina, tiagabina, valproato e levetiracetam**) hanno proprietà ansiolitiche.
- Alcuni antipsicotici atipici possono essere utili per trattare alcune forme d'ansia, ma hanno significativi effetti indesiderati.
- Gli antagonisti dei recettori β -adrenergici sono utilizzati principalmente per ridurre i sintomi fisici dell'ansia (tremori, palpitazioni ecc.); non hanno effetto sulla componente affettiva.

BENZODIAZEPINE

Sono farmaci ad alto indice terapeutico, bassa tossicità e ridotti effetti collaterali → sono farmaci utilizzatissimi negli ultimi decenni (addirittura abusati)

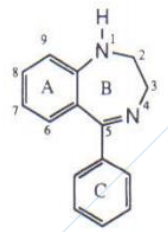
Sono farmaci per:

- terapia dell'ansia
- altri disturbi emotivi (migliorano la sintomatologia generale di un paziente con depressione)
- insonnia
- epilessia e in altre manifestazioni convulse (hanno proprietà anti-convulsive)
- impiegati come miorilassanti centrali in preanestesia per facilitare l'induzione dell'anestesia

Effetti farmacologici delle benzodiazepine:

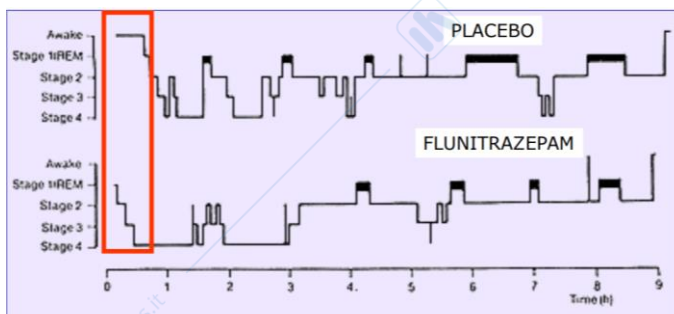
- Ansiolitico
- Sedativo
- Anticonvulsivante
- Miorilassante

Il flumazenil (della stessa classe delle benzodiazepine) viene considerato un antagonista delle benzodiazepine perché si lega al sito delle benzodiazepine, impedendo la loro interazione con il recettore → viene usato come antidoto in caso di overdose da benzodiazepine



1,4-Benzodiazepina

Esempio dell'effetto di una benzodiazepina (flunitrazepam) sul sonno



Riduzione del tempo di addormentamento e del numero di risvegli, aumento del tempo totale di sonno

Come agiscono le benzodiazepine

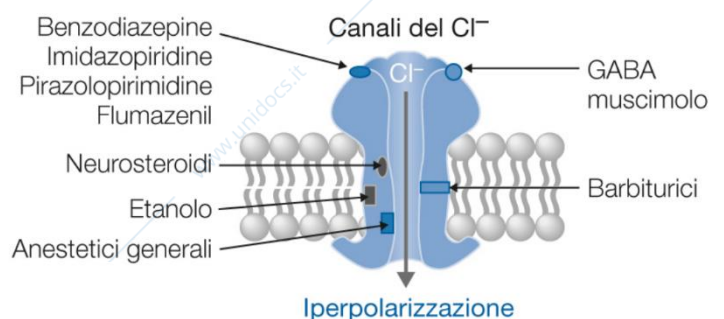
Tramite i recettori per il GABA_A → recettore canale permeabile allo ione Cl⁻ → mediano l'azione inibitoria veloce

Contengono diversi siti di legame tra cui:

- benzodiazepine (il sito di legame è **differente** dal sito di legame per il GABA)
- alcol
- neurosteroidi
- barbiturici

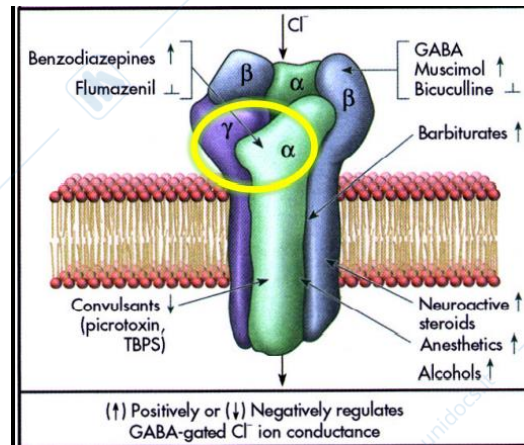
Recettore delle benzodiazepine

Agonisti e modulatori positivi



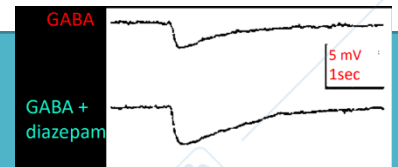
Il recettore GABA_A è formato da 5 subunità: 2 subunità α , 2 subunità β e 1 subunità γ o ϵ o δ :

- Il GABA si lega alla subunità β
- Le benzodiazepine si legano in un sito di legame localizzato sulla subunità α , dove questa è affacciata sulla subunità γ → sono necessarie tutte e due le subunità per permettere il legame delle benzodiazepine



Sono considerati farmaci **allosterici positivi** (sono degli agonisti) per il recettore GABA

- aumentano la frequenza di apertura del canale al Cloro (ma solo in presenza di Gaba)
- migliorano la capacità del GABA di legarsi al proprio recettore e attivare il canale



Si è scoperto che il legame per le benzodiazepine è posto sull'amminoacido 101 della subunità α del recettore GABA_A perché mutandolo non era più in grado di legare le benzodiazepine

Ci sono 6 diversi tipi di subunità α e non tutte le subunità α sono capaci di legare le benzodiazepine:

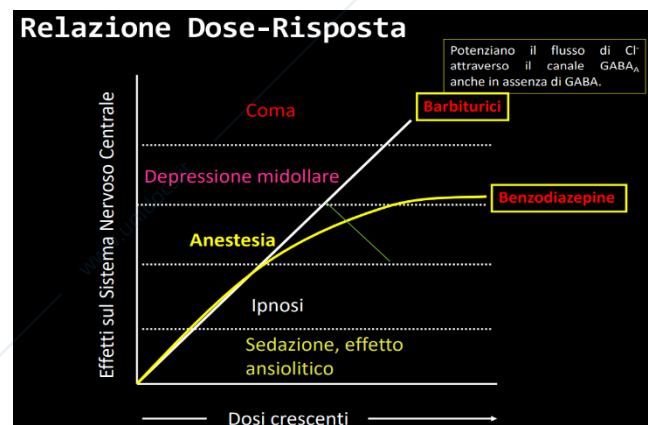
-i recettori GABA_A che hanno la subunità $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_5$ hanno un'elevata affinità per le benzodiazepine

Ruolo dei sottotipi di recettori GABA _A nell'azione delle benzodiazepine				
Effetto farmacologico	α_1	α_2	α_3	α_5
Sedazione	+	-	-	-
Amnesia	+	-	-	+
Anticonvulsivante	±	±	-	-
Ansiolitico	-	+	-	-
Miorilassante	-	+	+	-
Tolleranza	-	-	-	+

-i recettori GABA_A che hanno subunità α_4 e α_6 sono insensibili alle benzodiazepine (non hanno i loro recettori)

I recettori contenenti la subunità α_1 sembrano mediare l'attività dei farmaci sedativo-ipnotici mentre quelli contenenti α_2 sembrano mediare l'attività ansiolitica

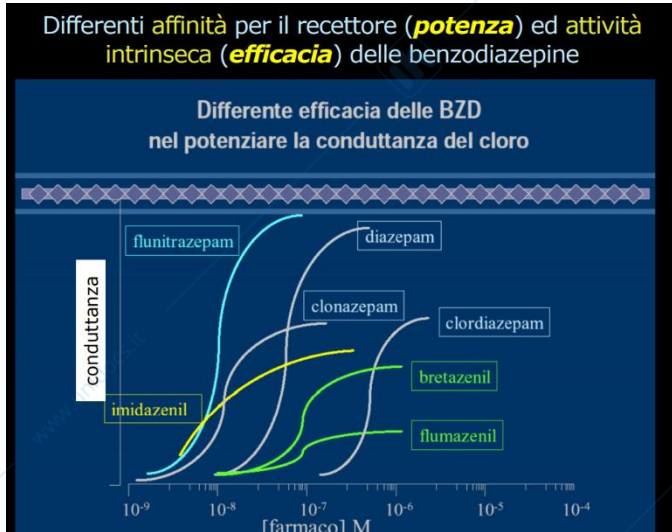
I barbiturici, a differenza delle benzodiazepine (si legano a livello del dominio transmembrana del canale) anche senza la presenza di GABA



possono promuovere una grande apertura del canale (→ potente aumento dell'iperpolarizzazione della membrana plasmatica → depressione dell'attività neuronale molto grande)

Classificazione delle benzodiazepine

Si possono classificare e distinguere in base alle loro proprietà **farmacodinamiche e farmacocinetiche**



Possono essere

agonisti pieni (diazepam, flunitrazepam) che hanno il massimo dell'efficacia → hanno elevata attività intrinseca

agonisti parziali (bretazenil, imidazenil, clonazepam ecc.) che non producono il massimo dell'efficacia anche quando tutti i recettori sono occupati → debole attività intrinseca

antagonisti (flumazenil) debolissima o nulla attività intrinseca ma buona potenza → interferiscono con l'interazione di agonisti con il recettore

Possono avere potenza alta (flunitrazepam) perché ci vuole meno dose per avere un effetto → riga spostata a destra, o potenza più bassa (diazepam, clordiazepam ecc.) riga spostata a sinistra

Oltre al concetto di farmacodinamica, è molto importante la loro durata d'azione (quanto ci mettono a agire e per quanto tempo agiscono) → farmacocinetica

Servono molecole con durata d'azione diversa a seconda della funzione → es. effetto ipnotico per il sonno (si cerca una benzodiazepina con durata d'azione di 8/10 ore) o sollievo dall'ansia (con durata d'azione maggiore, una giornata)

Si dividono in:

- A breve durata d'azione (3-8 ore)
- A durata intermedia (10-20 ore)
- A lunga durata d'azione (1-3 giorni)

Principio attivo	Specialità medicinale
Flurazepam	Dalmadorm, Felison, Valdorm
Diazepam	Ansiolin, Noan, Valium
Clonazepam	Rivotril
Bromazepam	Compendium, Lexotan
Lorazepam	Control, Tavor
Alprazolam	Frontal, Valeas, Xanax,
Lormetazepam	Minias
Triazolam	Halcion

Regole empiriche per l'uso corretto delle benzodiazepine

- utilizzare sempre la **dose minima efficace** per quel paziente
- prevedere la **durata** del trattamento e la sua possibile conclusione
- ridurre gradualmente** il trattamento (evitare una brusca sospensione)

Effetti indesiderati → si tratta di farmaci dal buon indice terapeutico

-effetti tossici da sovradosaggio acuto

-effetti indesiderati che si manifestano durante il normale uso terapeutico → ridotte performances di tipo cognitivo e psicomotorio, sedazione residua diurna (hangover)

-tolleranza e dipendenza

Tolleranza → riduzione della risposta a un farmaco determinata dall'assunzione ripetuta, si sviluppa riguardo agli effetti anticonvulsivante e ipnotico perché il sistema si adatta alla somministrazione delle benzodiazepine e va a ridurre il numero di recettori per il GABA esposti sulla membrana → ogni tot la dose di farmaco va alzata se no diventa inattivo

Dipendenza → si manifesta alla brusca sospensione del trattamento con stato d'ansia, insonnia, irritabilità, nausea, cefalea, palpitazioni, tremore, sudorazione e in casi gravi convulsioni (sindrome di astinenza) perché il sistema si trova in squilibrio con eccessiva attività stimolatoria glutamatergica rispetto che GABAergica

Il 15-44% dei pazienti va incontro a disturbi di astinenza

La crisi di astinenza spontanea ha un inizio lento e dura per alcuni giorni

I sintomi più comuni sono: iperattività, ansia, agitazione psicomotoria, nausea, cefalea, palpitazioni, tremori alle mani

Meno comuni: dolori muscolari, vomiti, convulsioni e sintomi psicotici

Le BDZ ad **emivita breve** e/o **elevata attività intrinseca** inducono crisi di astinenza più severe rispetto alle altre

NON prescrivere BDZ per più di due-tre settimane e NON prescrivere a pazienti prone alla dipendenza (es. alcol)

Scelta del farmaco:

- Le BDZ sono in genere intercambiabili (possono essere usate per tutti i sintomi con adeguati dosaggi)
- Generalmente si tiene conto della loro emivita e della loro potenza (a lunga emivita → ansiolitici, a emivita breve → ipnotici)