

## ALZHEIMER

È una patologia di tipo neurodegenerativo, fa parte nelle forme di Demenza e rappresenta la più rilevante dal punto di vista sia numerico sia per l'impatto che la condizione patologica ha sulla salute pubblica. Altre forme di demenza sono demenza vascolare, demenza da Parkinson, demenza fronto-temporale.

Nel 1906, Alois Alzheimer, neurologo tedesco, descrive il primo caso della malattia che successivamente riceverà il suo nome. Alzheimer descrive le alterazioni anatomo-patologiche del cervello -> placche senili e grovigli neurofibrillari.

La patologia affligge un numero elevato di soggetti ed è una patologia degenerativa di tipo progressivo con una tempistica molto più rapida rispetto al Parkinson. Non ha cura, i farmaci cercano solo di rallentare lo sviluppo della patologia.

La patogenesi è sconosciuta, abbiamo conoscenze rigiuro ai meccanismi che possono portare alla patologia, Normalmente la patologia si sviluppa a partire dai 65-70 anni in poi, ha incidenza e prevalenza che cresce esponenzialmente con l'età.

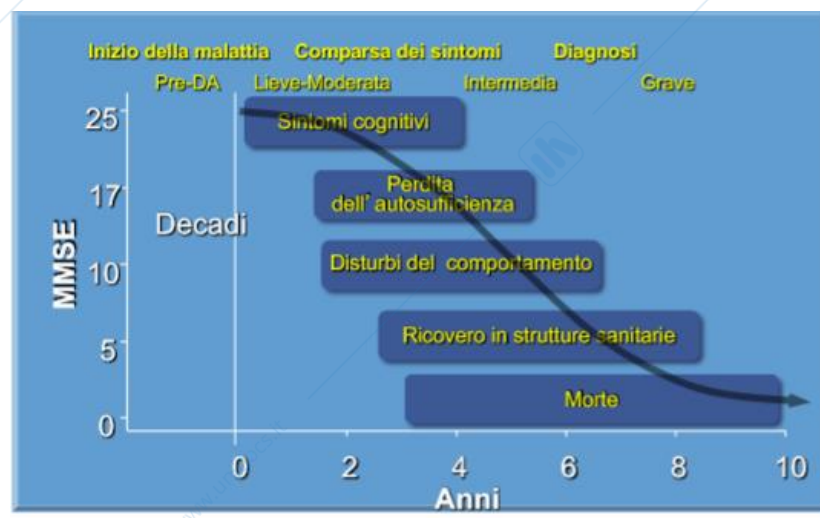
Ha come core sintomatologico è la perdita e la disfunzione a livello dei meccanismi di memoria e quindi perdita delle funzioni cognitive.

In genere i primi sintomi tipici della malattia di Alzheimer sono a carico della memoria. Dopo un numero variabile di anni compaiono:

- Afasia - difficoltà o impossibilità di parlare e di capire il linguaggio orale, scritto o dei segni.
- Aprassia - incapacità di eseguire movimenti volontari e finalizzati, nonostante l'integrità della funzione motoria.
- Agnosia - incapacità di riconoscere gli oggetti e l'uso cui sono destinati.

Alcuni malati inoltre, negli stadi iniziali, possono presentare alterazioni della personalità, come irritabilità e aggressività. La durata media della malattia è di circa 10 anni. La progressione della malattia di Alzheimer può essere suddivisa in tre stadi successivi, anche se si tratta, in realtà, di una suddivisione superficiale. I malati possono anche manifestare alterazioni della personalità, come aggressività.

La durata media della patologie è di 10 anni, e progredisce in 3 stadi ->



- **Fasi cliniche malattie ->**

La malattia viene spesso anticipata dal cosiddetto mild cognitive impairment (MCI), un calo di prestazioni in diverse funzioni cognitive in particolare legate alla memoria, all'orientamento o alle capacità verbali. Questi primi segni di disturbi cognitivi sono un elemento molto importante perché rappresentano il primo segnale. Riuscire a identificare precocemente i soggetti malati permette di intervenire precocemente per cercare di modificare andamento malattia.

**Stadio 1, amnestico ->**

Dura in genere dai 2 ai 4 anni - dominato dai disturbi della memoria, presenti anche disturbi del linguaggio o a carico delle altre funzioni cognitive. Primi segni:

- perdita significativa della memoria (soprattutto dell'apprendimento di nuove informazioni);
- difficoltà del linguaggio;
- disorientamento temporale;
- mancato riconoscimento di luoghi familiari;
- difficoltà nel prendere decisioni;
- perdita d'iniziativa e motivazione;
- segni e sintomi di depressione e aggressività;
- anedonia.

**Stadio 2 - della demenza ->**

Dai 2 ai 10 anni. In questa fase la perdita delle facoltà cognitive si riflette nella vita di tutti i giorni in termini di grave e progressiva perdita dell'autonomia. In questa fase diventa necessaria un'assistenza a tempo pieno.

Nella fase intermedia la persona:

- può dimenticare molto facilmente, in particolare eventi recenti e nomi di persone;
- sviluppa ulteriori difficoltà del linguaggio;
- non è più in grado di vivere da sola e può divenire estremamente dipendente;
- è incapace di cucinare, pulire o fare acquisti;
- necessita di assistenza per l'igiene personale, per lavarsi, per vestirsi;
- mostra la tendenza a smarrirsi anche in luoghi familiari;
- esibisce disturbi del comportamento quali deliri ed allucinazioni

**Stadio 3, vegetativo->**

In genere da 1 a 3 anni. In questa fase la persona ha perso totalmente la sua autonomia, non mangia, non comunica, non bada all'igiene personale e quindi necessita di una continua assistenza che, se appropriata, consente una sopravvivenza di durata imprevedibile. Nella 3 fase la persona può:

- avere difficoltà ad alimentarsi;

- non riconoscere parenti, amici e oggetti noti;
- avere difficoltà a capire o interpretare gli eventi;
- mostrare dei comportamenti inappropriati in pubblico;
- non riconoscere i percorsi interni alla propria abitazione;
- avere difficoltà a camminare;
- diventare incontinente;
- essere confinata a una sedia a rotelle o a un letto.

- **Diagnosi ->**

Non esiste un test specifico per diagnosticare la malattia. La vera e propria diagnosi si fa solo post mortem. Si arriva alla diagnosi per esclusione, dopo un attento esame delle condizioni fisiche e mentali. Esistono 3 tipi di diagnosi di Malattia di Alzheimer:

- 1 - Malattia possibile: osservazione di sintomi clinici e sul deterioramento di 2 o più funzioni cognitive, in presenza di una patologia in comorbilità.
- 2- Malattia probabile - come sopra, in assenza di altra patologia in comorbilità
- 3 - Malattia certa - grazie all'identificazione di placche neuritiche e grovigli neurofibrillari nel cervello. Può essere formulata solamente mediante biopsia cerebrale.

Per avere diagnosi di demenza, bisogna avere ->

Perdita delle abilità intellettive di gravità tale da interferire con le attività lavorative e sociali

Perdita della memoria

Almeno una della seguenti alterazioni – perdita del pensiero astratto – perdita delle capacità di giudizio – perdita di funzioni corticali superiori

Sono stati fatti dei questionari associati a scale, questi permettono valutare il declino cognitivo e fare delle diagnosi. Es. ->

MMSE (Mini-Mental State Examination): si basano su 11 domande che analizzano 5 domini, hanno a che vedere con la memoria a breve termine, con la capacità di orientarsi, con il linguaggio, capacità di ritenere e mantenere informazioni appena acquisite. È un test che può essere influenzato da una serie di variabili e esiste una variabilità interindividuale e ci sono dei fattori che giocano un ruolo importante su questa variabilità come il livello di educazione, il livello di età, talvolta anche problematiche legate alla barriera linguistica. Alla fine di questi test si ha un punteggio:

- Massimo=30
- 24-30 = non si ha nessun tipo di deficit cognitivo
- 17-23 = disfunzione cognitiva di tipo lieve
- 10-16 = Moderate cognitive impairment
- < 10 = Severe cognitive impairment

MoCA (Montreal Cognitive Assessment): presenta 8 domini che hanno a che vedere con i diversi aspetti della memoria e mantenimento delle informazioni e anche in questo caso alla fine di questo test si ha un punteggio:

- Massimo = 30
- 26-30 = No cognitive impairment
- 18-25 = Mild cognitive impairment
- 10-17 = Moderate cognitive impairment
- < 10 = Severe cognitive impairment

Confrontando le due scale, la moca identifica in modo più efficace le mild cognitive impairment, permette diagnosi precoce.

Abbiamo anche strumenti di brain imaging per fare diagnosi ->

TAC - RM La tomografia computerizzata (TAC) e la risonanza magnetica (RM) sono usate sia per la diagnosi della demenza, sia per determinare se questa è causata da un danno strutturale al cervello secondario a infarto, tumore o altra lesione.

PET La tomografia ad emissione di positroni in seguito ad iniezione di fluorodeossiglucosio (FDG-PET) permette di misurare l'attività metabolica locale, specialmente nelle aree neocorticali di associazione. Nel cervello di pazienti AD si ha un minore consumo di FDG nel cingolato posteriore, nella corteccia di associazione latero-frontale e tempoparietale.

Sebbene i cambiamenti misurabili con RM e FDG-PET siano spesso correlabili con lo stadio del morbo di Alzheimer, tale correlazione non è sempre univoca.

#### - **Alterazioni strutturali** ->

*Atrofia cerebrale* ->

Nei pazienti affetti da Alzheimer vi è sovente una pronunciata atrofia corticale. Più colpiti sono generalmente il lobo frontale, la parte anteriore del lobo temporale e il lobo parietale. L'ippocampo è molto colpito dall'atrofia. Sono generalmente interessate dall'atrofia anche il locus coeruleus e le aree limbiche (probabile causa dei disturbi dell'umore) ed il nucleo basale di Meynert.

*Degenerazione dei neuroni colinergici del nucleo di Meynert* ->

Le proiezioni di questo nucleo si portano alla corteccia, all'ippocampo, all'amigdala, al bulbo olfattivo, al talamo e al tronco dell'encefalo. Il nucleo riceve afferenze da ipotalamo, amigdala, mesencefalo e altri nuclei. La degenerazione del nucleo di Meynert può spiegare la grave diminuzione della concentrazione di acetilcolina nella corteccia (60-70% dell'attività corticale). Su questa osservazione si basa il trattamento farmacologico della patologia.

*Degenerazione sinaptica* ->

Nel cervello di individui affetti da Alzheimer si riscontra degenerazione delle strutture sinaptiche: vi è una diminuzione del numero di sinapsi, e carenza di proteine presenti nelle sinapsi di cellule sane. La degenerazione ha una buona correlazione con il decorso e l'entità della malattia. I sintomi potrebbero dunque essere interpretati come conseguenza del deficit sinaptico.

Le caratteristiche della malattia sono determinate dal deposito di placche senili e dagli agglomerati neurofibrillari. Abbiamo aggregati alla base dell'evento degenerativo. Le placche senili sono arricchite da una serie di proteine e mediatori, in particolare modo dal peptide  $\beta$  amiloide che si porta appresso una serie di proteine che si aggregano in queste placche.

- **Metabolismo della proteina APP (precursore amiloide) ->**

Proteina transmembrana, che normalmente viene tagliata da alfa secretasi. A causa di eventi sconosciuti o di mutazioni di geni, questo taglio può avvenire ad opera di beta secretasi o gamma secretasi, che la tagliano alle estremità e non al centro, liberando il peptide A-beta. A-beta tende ad aggregarsi, questi aggregati si depositano nella cellula, innescando meccanismi di tossicità.

Abbiamo quindi dimeri di proteina beta amiloide nei malati di Alzheimer. Questi dimeri determinano deficit di memoria. I dimeri di peptide beta amiloide non sono presenti nei pazienti sani.

- **Agglomerati neurofibrillari ->**

Originano da anomalie più complesse. Sono coinvolti i microtubuli, cioè entità utili per trasporto assonale nel neurone). I microtuboli vengono regolati da fosforilazione di serie di proteine, tra cui la Tau. Se la tau viene iperfosforilata, questo porta a disgregazione di microtuboli e alla formazione di agglomerati neurofibrillari. Questi interferiscono con la funzionalità neuronale.

- **Genetica dell'Alzheimer ->**

La genetica spiega una frazione molto ridotta della malattia, circa il 10% dei casi di Alzheimer è di origine genetica.

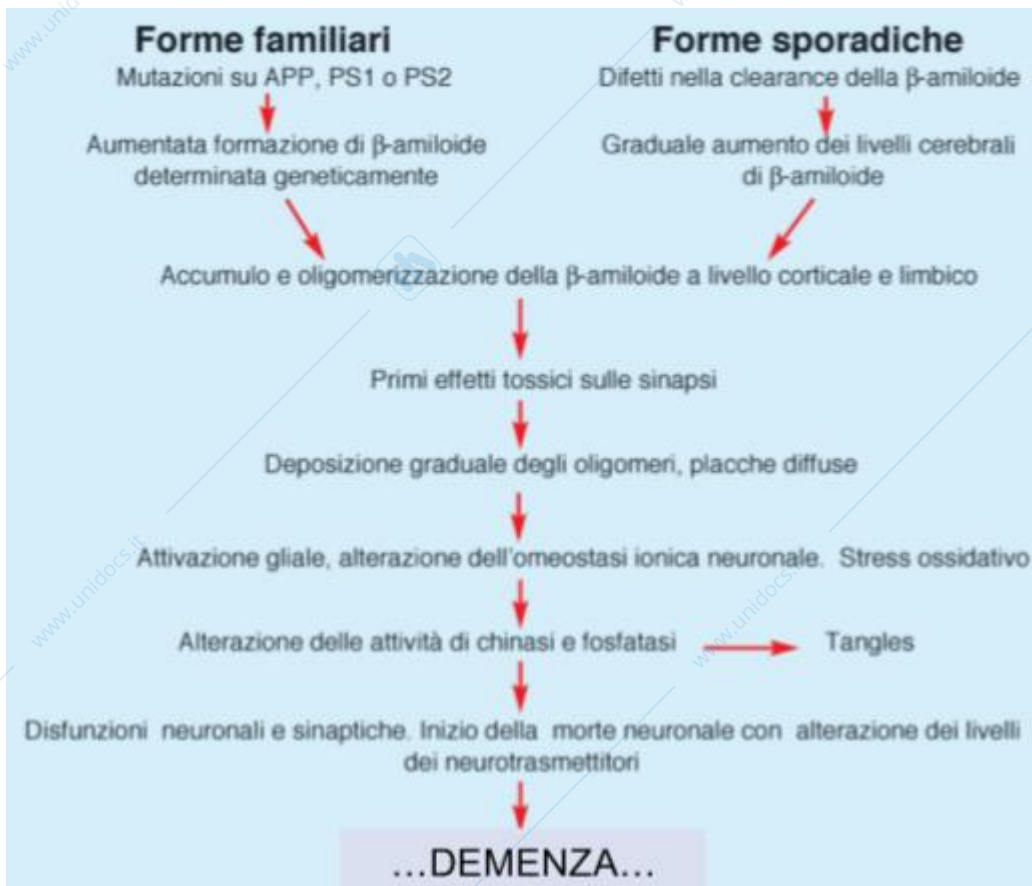
Sono state individuate però delle mutazioni a carico di precursore dell'amiloide e a carico di enzimi per il taglio proteolitico della beta amiloide. Queste mutazioni favoriscono formazione del peptide A-beta e quindi della formazione di aggregati di beta amiloide.

Le mutazioni possono essere sui geni che codificano per->

APP, precursore proteina amiloide

PS1, presenilina 1

PS2, presenilina 2



L'Alzheimer è legato a 3 elementi importanti e sequenziali->

1. Disfunzione sinaptica -> i peptidi A beta vanno ad alterare la normale trasmissione sinaptica. Questo è il vero punto di partenza, cioè che non abbiamo più comunicazione sinaptica efficace. Possono interferire coi recettori sinaptici. Questa tossicità iniziale determina formazione di radicali.
2. Stress ossidativo -> dovuto alla formazione di specie radicaliche. Queste vanno ad alterare i potenziali di membrana, interferire coi meccanismi di trasporto, interferire con funzionalità dei mitocondri. Abbiamo quindi problemi anche con la richiesta energetica della cellula.
3. Meccanismi infiammatori -> la tossicità neuronale determina attivazione delle cellule gliali, abbiamo produzione di citochine infiammatorie che hanno ruolo tossico per il neurone stesso. Il neurone manda segnali tossici, la cellula gliale potenzia l'effetto tossico con le citochine.

- **Modelli sperimentali** ->

Molto importanti per studiare i meccanismi che provocano Alzheimer e la loro cronologia, ci sono ancora tante cose non chiare.

Anche se le forme genetiche spiegano percentuale minoritaria della malattia, i modelli genetici sono comunque utilizzati. I primi modelli transgenici di Alzheimer sono stati fatti negli anni 90, negli anni successivi sono stati sviluppati dei modelli basati sulla mutazioni di particolari proteine. Le mutazioni erano su geni associati allo sviluppo di Alzheimer. Questi modelli permettono di vedere quando compaiono le placche, gli agglomerati neurofibrillari e quando compare la demenza. Il roditore normalmente vive 24 mesi, si può capire la progressione della malattia nel topo senza andare ad aspettare anni e anni.

Si è osservato che, in alcuni modelli, l'alterazione comportamentale compariva prima delle alterazioni molecolari; in altri modelli, avevamo sovrapposizione di quasi due eventi; in altri ancora abbiamo le placche leggermente in anticipo rispetto alle alterazioni comportamentali. Si pensa che sia la placca a innescare il meccanismo che poi determina comparsa del deficit comportamentale.

### - **TERAPIA DELL' ALZHEIMER ->**

Abbiamo due aspetti ->

Gestione del paziente-> eliminare\ valutare elementi che possono peggiorare l'outcome del paziente

Intervento diretto sul paziente

GESTIONE ->

Il paziente è diverso: non sa prendere decisioni, non aderisce al piano terapeutico, ha problemi di memoria, non può riportare eventi avversi. Se non nelle fasi iniziali, la gestione del paziente fa affidamento sui familiari.

Innanzitutto, bisogna valutare che il deficit cognitivo non si associ ad altre cause (diabete, carenza B12, ipotiroidismo...) . bisogna anche gestire componenti psichiatrica, manipolare l'ambiente del paziente per facilitare la sua vita, eliminare farmaco che possa ridurre la capacità di concentrazione, come ->

- Antiemetici
- Antidepressivi triciclici
- Anti Parkinson
- Alcuni antipsicotici
- Antistaminici
- Ansiolitici
- Miorilassanti
- Antispastici

### **TRATTAMENTO FARMACOLOGICO ->**

Non esistono farmaci che possono far guarire dalla malattia, né che interrompano la degenerazione. I farmaci che vengono usati possono rallentare la progressione dell'evento cognitivo, anche se la malattia avanza in maniera inesorabile.

Ci sono delle considerazioni da fare prima di iniziare il trattamento farmacologico -> bisogna capire se conviene iniziare una terapia e quali agenti usare. La decisione di iniziare un trattamento deve essere individualizzato a seconda del paziente che abbiamo davanti, dall'età, dalle sue altre problematiche di salute, per valutare quali possono essere i benefici rispetto agli aspetti avversi, la presenza di comorbidità e di altre patologie. Se si inizia un trattamento, bisogna osservare dei miglioramenti in un arco temporale di 3-6 mesi. Se dopo 6 mesi la memoria non migliora neanche un po', bisogna cambiare farmaco, non bisogna insistere con quel trattamento.

Non esistono dati che dimostrano che un farmaco sia superiore all'altro. Le linee guida suggeriscono di iniziare il trattamento il prima possibile, non appena abbiamo una diagnosi, questo aumenta il beneficio

clinico. Identificare il paziente il prima possibile significa cercare di mantenere il più a lungo questa un funzione cognitiva decente.

Gli obiettivi della terapia sono il miglioramento della qualità della vita. È molto importante un equilibrio con gli eventi avversi, bisogna capire se effettivamente il paziente ha un beneficio dal trattamento.

- Opzioni terapeutiche ->

1. Inibitori dell'acetilcolina esterasi
2. Antagonista del recettore NMDA
3. Combinazione di questi due trattamenti

**INIBITORI ACETILCOLINA ESTERASI ->**

Abbiamo un deficit di acetilcolina, abbiamo una degenerazione dei neuroni colinergici, quindi l'idea è di andare ad aumentare i livelli di acetilcolina, il modo più efficace è bloccare acetilcolina esterasi.

Acetilcolina viene formata a partire da colina e acetilCoA, attraverso acetilcolina transferasi. Viene rilasciata e poi viene degradata a livello sinaptico dall'acetilcolina esterasi. La degradazione è molto efficace. Inibire questo enzima significa aumentare C di acetilcolina nello spazio intersinaptico e quindi di garantire miglioramento della funzionalità del sistema.

Aumento di acetilcolina è associato a miglioramento delle funzioni cognitive.

Abbiamo 3 farmaci ->

- Donezepil
- Galantemina
- Rivastigmina

Sono tutti inibitori reversibili dell'acetilcolina esterasi. Sono farmaci approvati nel trattamento dell'Alzheimer lieve e moderato. Donezepil e rivastigmina sono stati approvati anche per la condizione più severa.

Eventi avversi sono disturbi del GI, perché abbiamo aumento dell'attività parasimpatica. Effetti collaterali che tendono a diminuire nel tempo, si sviluppa tolleranza. La strategia è di fare lenta calibrazione del trattamento, aumentare il farmaco lentamente così il paziente può abituarsi. Meglio prendere il farmaco durante in pasti.

Questi farmaci esistono con formulazioni e dosaggi diversi. Es ->

**donepezil** esiste da 5, 10 e 23 mg; Gli effetti collaterali sono dose-dipendente

**rivastigmina** esiste sia come capsule, soluzione orale, patch transdermici.

**Galantamina** esiste in diverse formulazioni. Ha certa attività anche su recettori nicotinici, possibile sinergia negli effetti.

Se si interrompe la terapia per più di tre giorni, bisogna ricominciare la calibrazione lenta da capo. I pazienti devono essere monitorati, bisogna monitorare eventuali miglioramenti cognitivi. I benefici si notano facendo riesamina delle scale di valutazione cognitiva. La valutazione più oggettiva in genere è fatta dai

familiari. Bisogna monitorare anche eventi come bradicardia, (che può insorgere sempre a causa dell'iperattivazione del parasimpatico), sanguinamenti del GI, funzione renale, funzione epatica, peso corporeo.

La somministrazione del farmaco deve avvenire per un minimo di tre mesi alla dose massima raccomandata. Qui si fa una prima valutazione sull'efficacia del farmaco, soprattutto si guardano gli effetti collaterali.

### **ANTAGONISTI DEL RECETTORE NMDA ->**

Questi recettori del glutammato, quando attivati fanno entrare Na e Ca. Ma questi recettori possono contribuire alla degenerazione neuronale, attraverso meccanismo citotossico. Il recettore NMDA è un recettore eccitatorio, ha ruolo funzionale, ma se questo recettore viene attivato eccessivamente innesca meccanismi tossici.

L'azione di antagonismo su questo recettore è azione neuro protettiva. Il blocco di NMDA può provocare allucinazioni. Il problema sta in come i farmaci possono bloccare questo recettore.

In particolare, gli antagonisti competitivi, come ketamina, determinano effetti collaterali importanti come allucinazioni e coma.

**Bloccanti non competitivi del canale aperto** -> meccanismo di blocco dell'attività del recettore in eccesso, mantenendo però l'attività del recettori che funzionano fisiologicamente bene. Blocca solo recettori iperattivati.

C'è un solo farmaco in questa classe -> **memantina**.

È un farmaco che ha attività abbastanza bassa per recettore NMDA, si ritiene che possa bloccare selettivamente gli effetti legati all'iperattivazione del glutammato, mantenendo la funzione fisiologica. In questo sta l'utilità e la peculiarità della memantina.

Il recettore NMDA è recettore canale bloccato da ione Mg, all'interno del canale stesso. Quando la cellula si depolarizza, il Mg se ne va, il canale si apre, entra Ca, abbiamo risposta della cellula.

La memantina va a legarsi dove si lega Mg, ma viene scalzata da questa posizione solo in condizione di attivazione sinaptica; se abbiamo condizioni patologiche, memantina non si muove e quindi impedisce attivazione del recettore.

Bisogna anche tenere conto della localizzazione dei recettori del glutammato -> gli NMDA sono sia a livello sinaptico che extra sinaptico. Questi due hanno soglia di attivazione diversa. I recettori sinaptici hanno soglia più alta, quelli extra sinaptici hanno soglia più bassa, possono essere pericolosi.

Azione tossica del glutammato è dovuta a C troppo elevate, perché glutammato esce dalla sinapsi, e andrà ad attivare recettori extra sinaptici che hanno soglia più bassa, vanno ad attivare cascata di segnali di morte per la cellula.

La memantina è selettiva (anche se non totalmente) per recettori extra sinaptici. Questo garantisce la sicurezza della molecola

Memantina è usata nella fase moderata-severa della patologia, non ci sono evidenze che funzioni nelle fasi precoci.

Ha meno effetti collaterali degli inibitori della acetilcolina esterasi. I suoi effetti collaterali comprendono sonnolenza, confusione .

Disponibile in diverse formulazioni, sia a rilascio prolungato che soluzione orale.

## **COMBINAZIONE TRA INIBITORI DELL'ACETILCOLINESTERASI E MEMANTINA**

Memantina + donepezil

Si usa per le fasi avanzate della malattia, in quei soggetti che non rispondono agli altri farmaci.

Questo farmaco "combinato" è il **Namzaric**.

Namzaric ha dosaggio fisso -> 2 memantina + 10 mg di donepezil

### **- PROSPETTIVE FUTURE ->**

Grande interesse per le nuove molecole. La maggior parte dei trials clinici hanno fallito, non si trovano nuove strategie.

L'unico tentativo che era promettente è stato fatto con l'idea di modificare la patologia stessa. Si voleva interferire con la formazione del peptide A beta e degli aggregati beta amiloidi attraverso processo di immunizzazione. L'idea era di immunizzare il soggetto contro il peptide A beta per modificare il decorso della malattia.

Questo era stato dimostrato a livello sperimentale preclinico nel 1999 -> era stato dimostrato che l'immunizzazione contro il peptide A beta era in grado di migliorare i deficit cognitivi nei modelli animali. Gli animali malati vaccinati avevano attività cognitive migliori rispetto ai topi malati non vaccinati.

Questo ha portato all'idea di sviluppare immunizzazione attiva e passiva, usare anticorpi contro il peptide A beta, con l'idea di eliminare le placche.

È stato sperimentato **bapineuzumab**, farmaco con anticorpi, è arrivato fino alla fase 3, ma poi la sperimentazione non ha portato agli effetti sperati.

È stato studiato anche il **solanezumab**, altro anticorpo arrivato in fase 3 ma che si è fermato, non ha portato a miglioramento dei processi cognitivi. Questo farmaco però ha rallentato il declino cognitivo in pazienti con Alzheimer lieve. Sono stati fatti altri studi solo su pazienti lievi ma hanno mollato nel 2016. Il farmaco "funzionava", ma portava a miglioramenti minimi, in confronto alle altre terapie contro Alzheimer c'erano miglioramenti cognitivi troppo lievi. Ora l'azienda cerca di capire cos'è andato storto.

L'anticorpo più recente è **aducanumab**, che dovrebbe agire contro peptide A beta nell'Alzheimer lieve e precoce. Nel 2015 sono iniziati studi di fase 3, nel 2019 la fase 3 è finita, non ha funzionato. Nell'ottobre del 2019 però c'è stata una revisione dei dati, si sta valutando l'efficacia di aducanumab a dosi più alte, si pensa che possa esserci effetto. Potrebbe essere svolta importante.

Sono tutti trials enormi, che coinvolgono grande numero di pazienti e che durano per moltissimo tempo, perché con questa patologia devono passare mesi\anni per poter vedere gli effetti sui pazienti, non settimane come in altre patologie. Tempi e costi molto importanti. L'Alzheimer ha enorme interesse per la ricerca, perché si stima che nei prossimi anni colpirà sempre più persone con l'avanzare dell'età media.