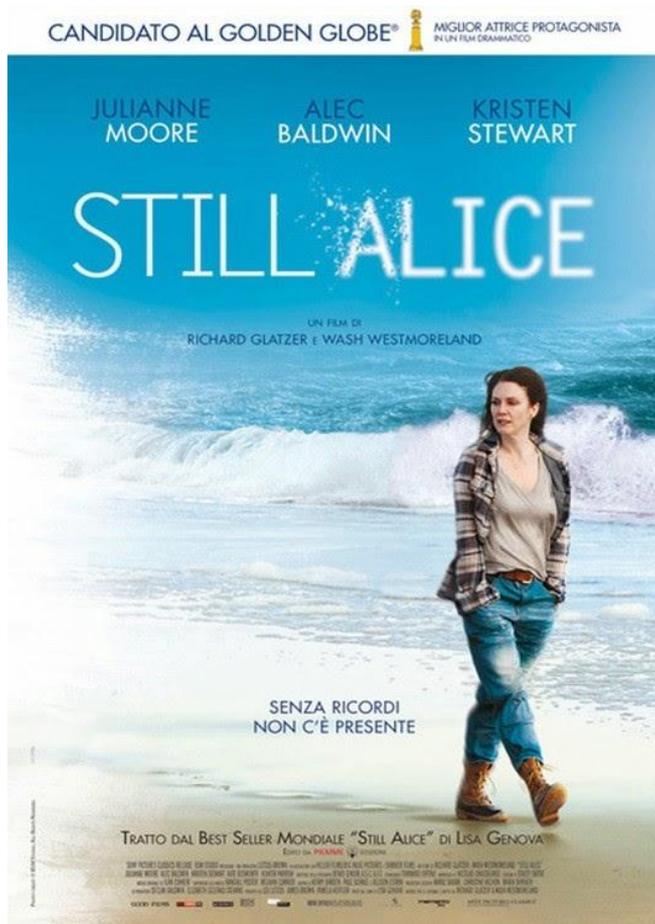


BASI NEUROBIOLOGICHE e ASPETTI FARMACOTERAPEUTICI dei DISTURBI della MEMORIA e delle MALATTIE DEMENTIGENE



- La capacità di ricordare e di conservare le informazioni e le esperienze è una delle funzioni più importanti della mente umana.

- L'organizzazione normale della memoria prevede una interazione ed una elaborazione complessa di più funzioni distinte, dai registri sensoriali (memoria iconica ed ecoica) allo sviluppo di memorie a breve e lungo termine.

- I circuiti cerebrali della memoria coinvolgono aree corticali (corteccia parietale) e sottocorticali (ippocampo, amigdala e sistema limbico in generale)

- Il disturbo della memoria è connaturato al corteo sintomatologico della demenza

LA STRUTTURA DELLA MEMORIA A LUNGO TERMINE

MEMORIA A LUNGO TERMINE

PROCEDURALE O NON ATTENTIVA

Il know-how. Non vi è criterio di falsità o verità, ma solo il riuscire o meno a svolgere un compito. Si manifesta in modo automatico, senza necessità di un laborioso richiamo

PROPOSIZIONALE O DICHIARATIVA

Il know-what. Pone problemi di falsità. Necessita di uno sforzo attentivo per essere evocata

SEMANTICA

Conoscenza delle parole e dei concetti, delle regole per metterli in relazione.

VERBALE

Conoscenza lessicale

NON VERBALE

Conoscenze degli attributi di referenti concreti

PROCEDURE ASTRATTE

Regole e comportamenti di alto livello

EPISODICA (o autobiografica)

Conoscenza di fatto o eventi cui si è partecipato

RECENTE

Fatti datanti ore o mesi

REMOTA

Fatti datanti anni

ENGRAMMA = traccia biochimica della memoria

MEMORIA = Modificazione della efficacia sinaptica

A livello molecolare, l'associazione tra diversi stimoli produce un effetto sinergico sulla formazione dei secondi messaggeri che, con il ripetersi del fenomeno, potenziano in modo duraturo l'efficacia della trasmissione sinaptica.

L'apprendimento della risposta condizionata è anche associato a modulazione di flussi ionici e di processi di fosforilazione proteica.

POTENZIAMENTO E DEPRESSIONE SINAPTICA A LUNGO TERMINE

LONG TERM POTENTIATION (LTP)

Questo evento rappresenta la conferma alla teoria secondo cui modificazioni pre e post sinaptiche sono la conseguenza di processi cognitivi e mnemonici. Caratteristiche importanti per l'instaurarsi della LTP sono:

- 1. Cooperatività = un numero sufficiente di sinapsi devono essere attivate contemporaneamente*
- 2. Associazione = preciso rapporto temporale tra due stimoli di intensità differente*
- 3. Selettività = il potenziamento è specifico per la zona che viene stimolata*

LPT può essere suddiviso in due fasi distinte, ognuna caratterizzata da reazioni neurochimiche abbastanza conosciute e descritte:

- INDUZIONE
- MANTENIMENTO

DEPRESSIONE SINAPTICA A LUNGO TERMINE

LONG TERM DEPRESSION (LTD)

I processi responsabili della plasticità sinaptica si manifestano anche con fenomeni di inibizione dell'efficacia sinaptica. Il fenomeno è stato meglio studiato a livello del cervelletto ma descritto anche in altre aree, come l'ippocampo.

La LTD cerebellare consiste in una depressione della risposta della cellula di Purkinjie allo stimolo del nervo vestibolare in conseguenza della stimolazione elettrica sia del nervo vestibolare che delle fibre rampicanti nel nucleo olivare inferiore.

E' richiesta la correlazione temporale tra i vari eventi.

Meccanismi molecolari potenzialmente coinvolti sembrerebbero riguardare processi di defosforilazione.

LTP = EVENTO CELLULARE CONNESSO CON APPRENDIMENTO E MEMORIA

- **Noradrenalina**

**il sistema NAergico
controlla lo stato di vigilanza**

Locus ceruleus
(mesencefalo),
↓
amigdala,
ippocampo,
ipotalamo, talamo e
corteccia

- **Dopamina**

**il sistema DAergico controlla
la memoria di lavoro**

Mesolimbico corticale
↓
Ippocampo dorsale, corteccia
frontale

- **Acetilcolina**

**ACh sembra il principale trasmettitore
coinvolto nei circuiti della memoria**

Nucleo Basale di
Meynert
↓
Corteccia,
ippocampo

- **Serotonina**

- **GABA**

- **Trasmittitori a struttura peptidergica**

BASI NEUROBIOLOGICHE e ASPETTI FARMACOTERAPEUTICI dei DISTURBI della MEMORIA e delle MALATTIE DEMENTIGENE

- La diagnosi di demenza viene effettuata sulla base del DSM-IV
- Il disturbo della memoria è situato ad un livello gerarchicamente superiore rispetto agli altri sintomi neuropsicologici nella definizione dei criteri diagnostici di demenza
- Le malattie che possono essere responsabili di demenza sono oltre 50.
- Alcune forme di demenza sono caratterizzate da sintomi reversibili (pseudodemenza depressiva, demenza idrocefalica, demenza da ematoma subdurale, demenza associata a terapie farmacologiche, demenza associata a disturbi metabolici extra-cerebrali)

LE MALATTIE DEMENTIGENE

1. Malattie in cui la demenza è associata a segni clinici e di laboratorio di altre malattie internistiche.

. Ipotiroidismo, Sindrome di Cushing, Stati di deficienza nutrizionale, Meningoencefalite cronica, Degenerazione epato-lenticolare, Intossicazione cronica da farmaci

2. Malattie in cui la demenza è associata ad altri segni neurologici, ma non ad altre malattie internistiche

. Corea di Huntington, Malattie demielinizzanti, Idiozia amaurotica ereditaria, Epilessia mioclonica, Encefalopatia subacuta spongiforme, etc...

. Demenza multiinfartuale, Tumore o ascesso cerebrale, Trauma, emorragia cerebrale, Idrocefalo normoteso, leucoencefalite progressiva multifocale, etc....

3. Malattie in cui la demenza è di solito la sola evidenza della malattia neurologica o internistica

- . Malattia di Alzheimer
- . Demenza di tipo frontale
- . Malattia di Pick
- . Demenza alcolica
- . Demenza da AIDS
- . Demenza degenerativa non altrimenti specificata

LE MALATTIE DEMENTIGENE

DEMENZA DI ALZHEIMER (DAT)

. Forma più nota e diffusa di demenza degenerativa. Tutti i comparti mnesici sono coinvolti. La memoria a lungo termine procedurale è relativamente risparmiata nelle fasi iniziali della malattia

DEMENZA DI TIPO FRONTALE (DFT)

. Precoce coinvolgimento della personalità e del carattere. Mantenimento di processi mnesici per tempi variabili

DEMENZA VASCOLARE

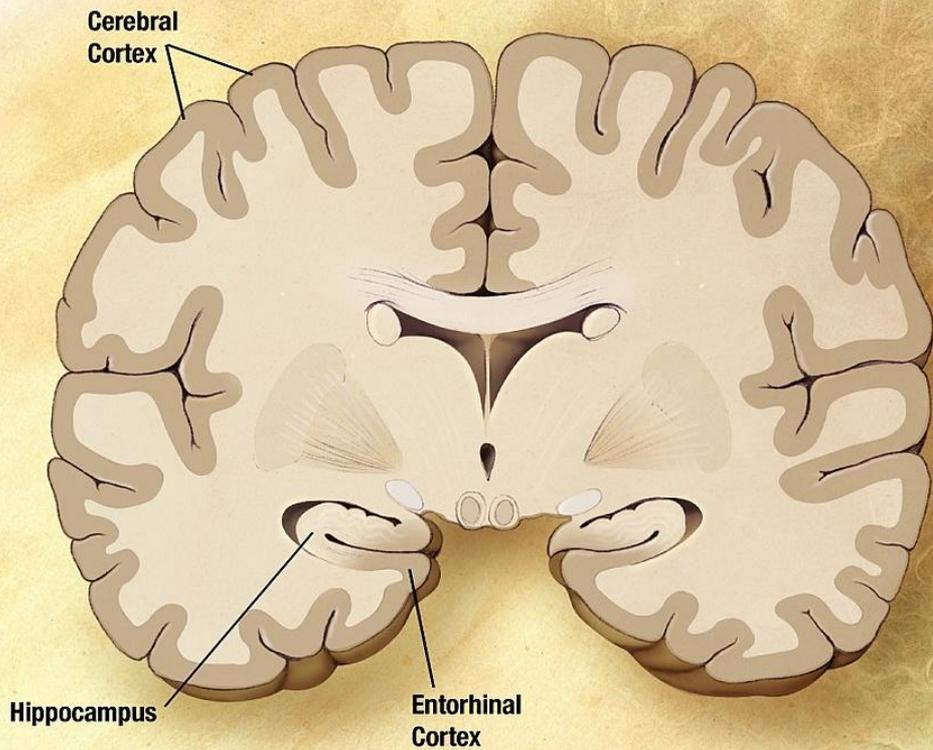
. Quadro neuropsicologico variabile e non univoco, assenza di specificità nei deficit cognitivi o nel disturbo mnesico

PSEUDODEMENZA DEPRESSIVA

. Diagnosi differenziale tra sindrome depressiva e demenza nell'anziano

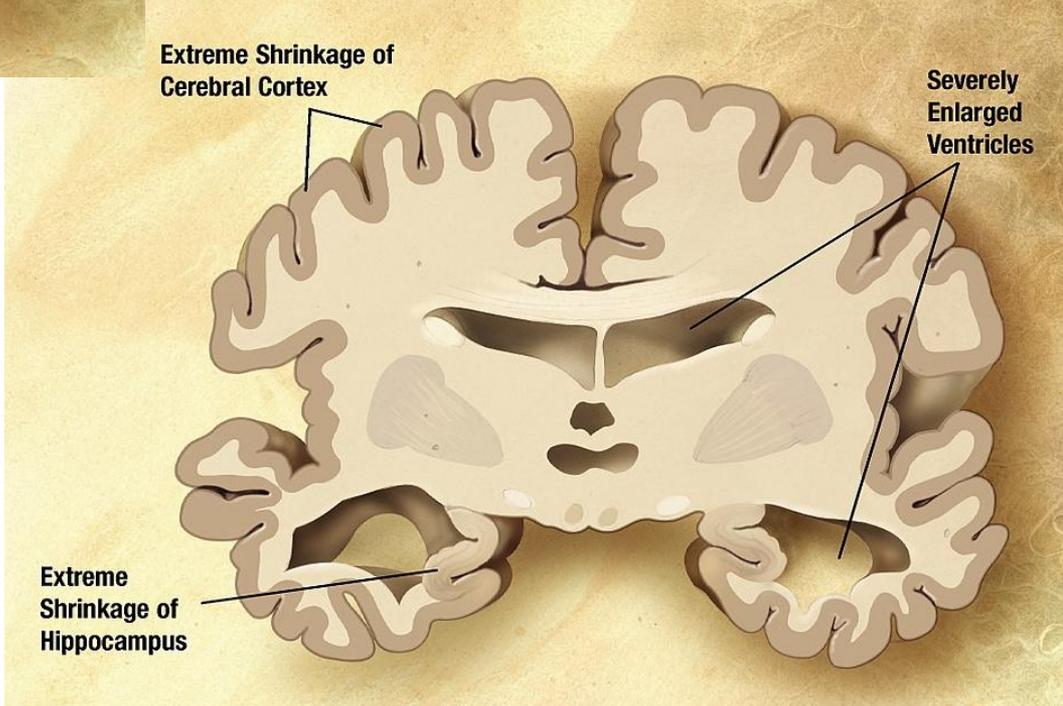
DISTURBO DI MEMORIA ASSOCIATO ALL'ETA'

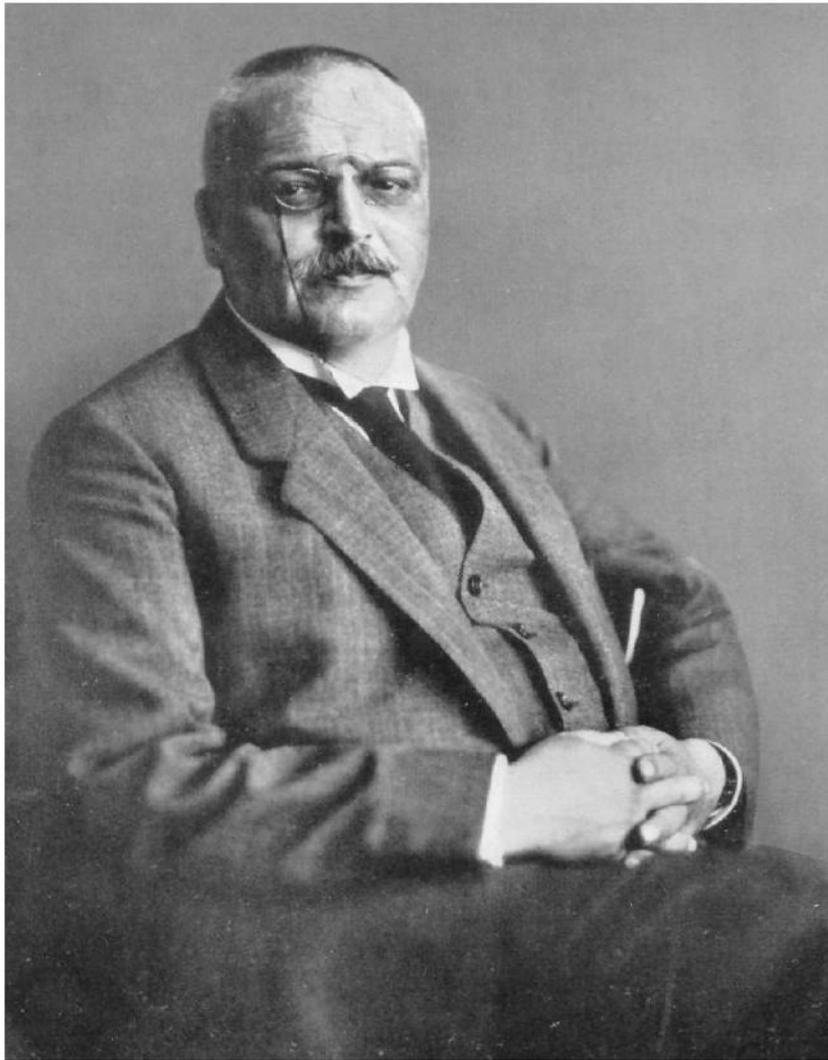
. Impossibile al momento attuale distinguere il disturbo di memoria dell'anziano che evolverà in demenza da quello che non evolverà in demenza



Normale

Patologico

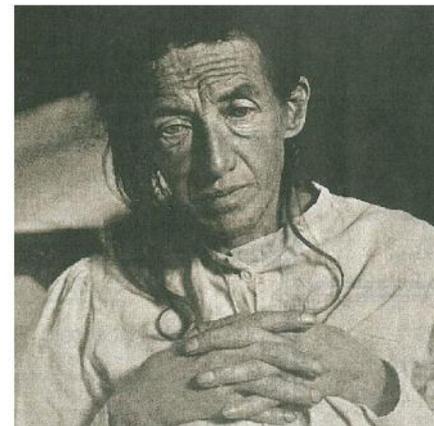




Alois Alzheimer

Birth:	Jun. 14, 1864
Death:	Dec. 19, 1915

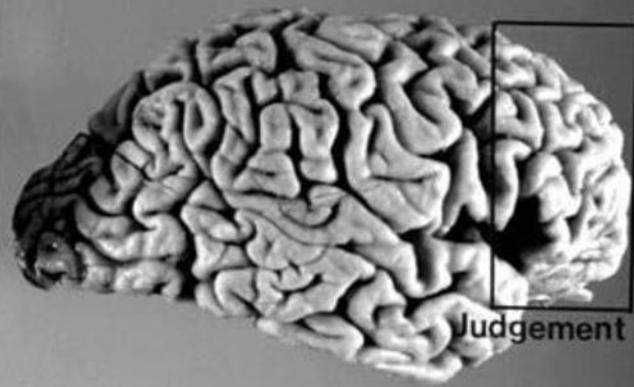
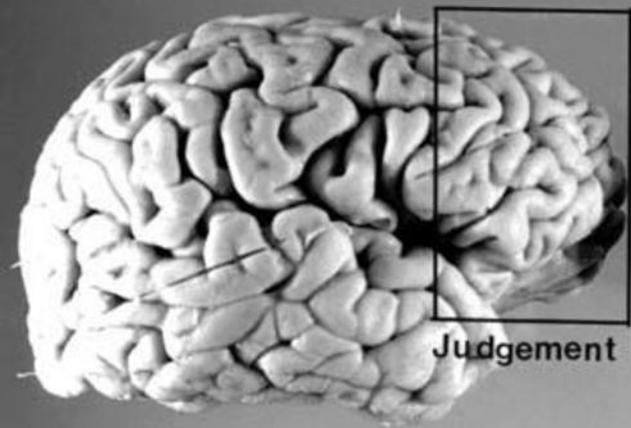
3 November 1906 would be the first time the pathology and the clinical symptoms of presenile dementia would be presented together



Mrs. Auguste Deter

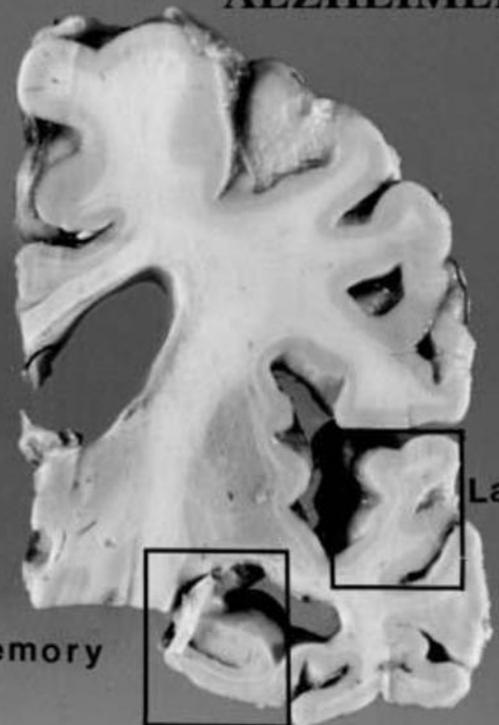
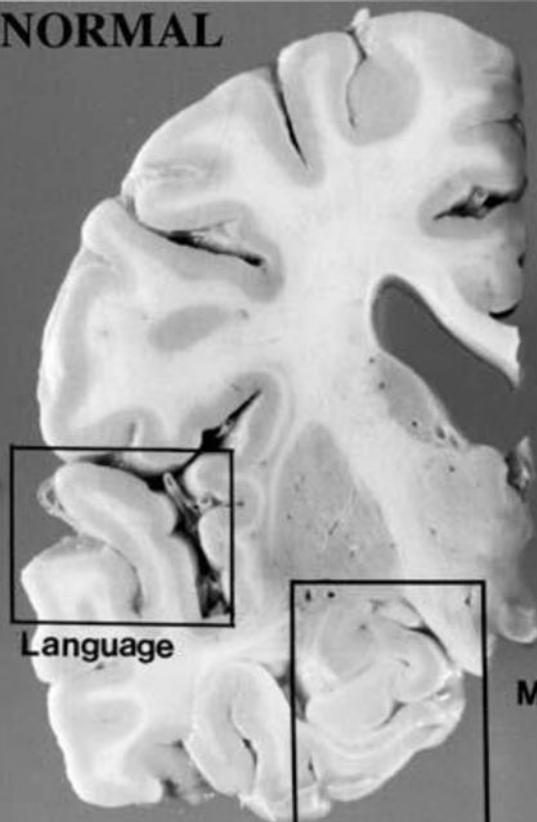
NORMAL

ALZHEIMER'S



NORMAL

ALZHEIMER'S



Language

Memory

SINTOMI



Cognitivi

- Perdita della memoria
- Assenza di pensieri logici
- Confusione
- Disorientamento

Comportamentali

- Agitazione/ansietà
- Delusione, allucinazioni
- Depressione
- Insonnia
- Scarsa attenzione

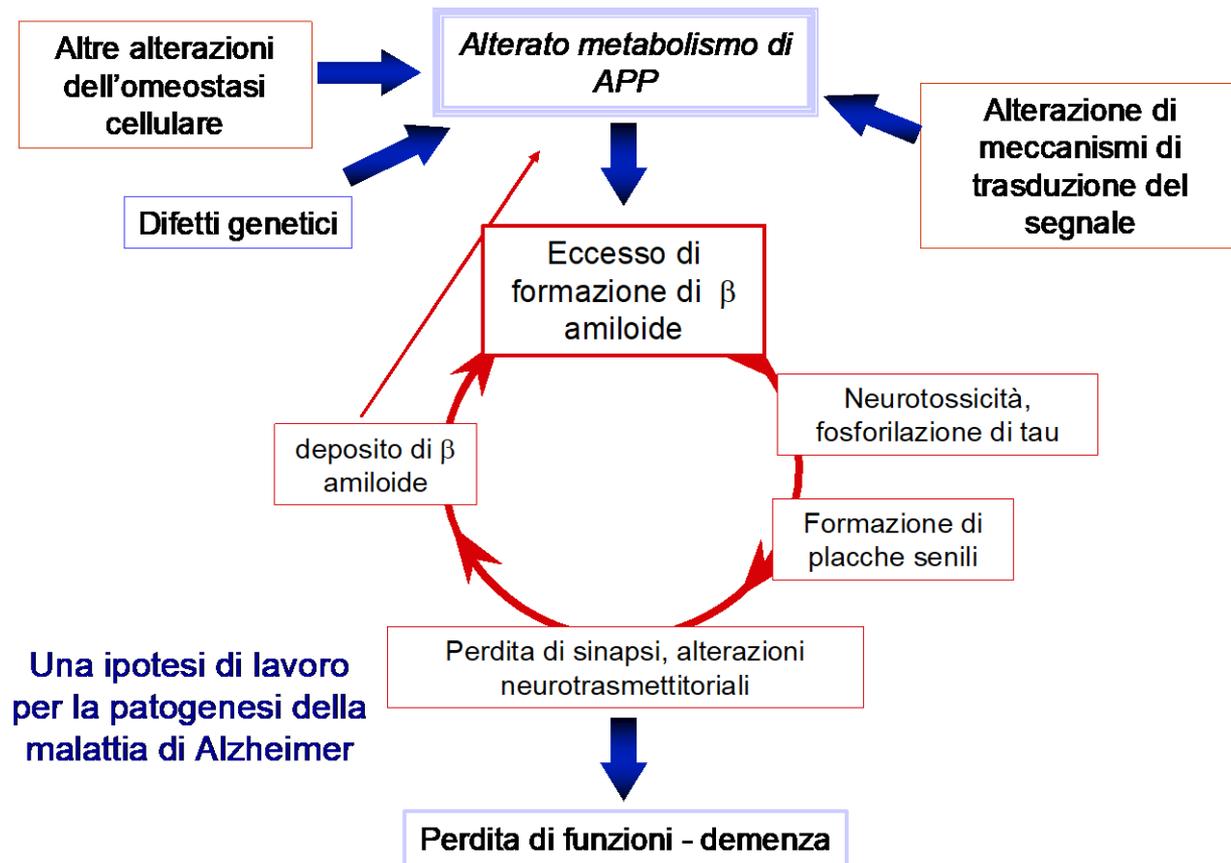
INSORGENZA GRADUALE E CONTINUA PROGRESSIONE

Malattia di Alzheimer

- Accumulo di aggregati di proteine “errate” all’interno e all’esterno dei neuroni
- Placche di amiloide (senili), proteina beta amiloide (A-beta) deriva da glicoproteina: beta apolipoproteina (beta-APP); secretasi, gene su cromosoma 21
- Proteina TAU, legame tra TAU e microtubuli.
Gene su cromosoma 17

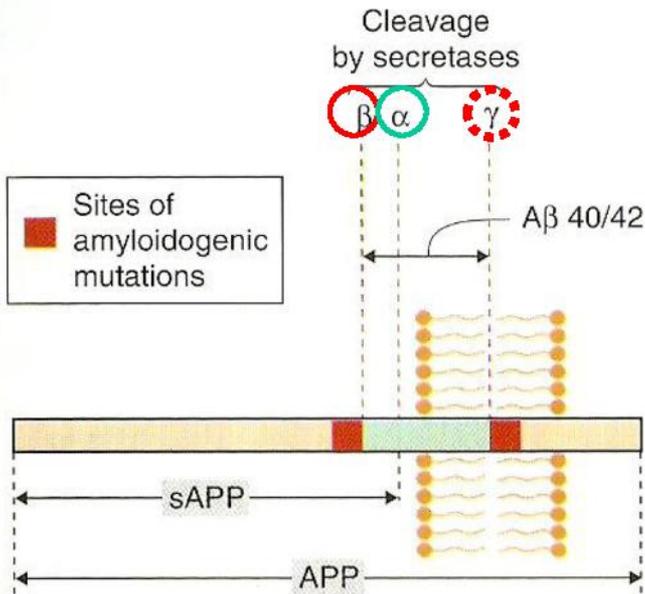
ALZHEIMER - PATOGENESI

AD è un disordine neurodegenerativo progressivo che rappresenta la principale causa di demenza nell'anziano. La malattia si caratterizza per il declino lento ed inesorabile della memoria e della funzione cognitiva.



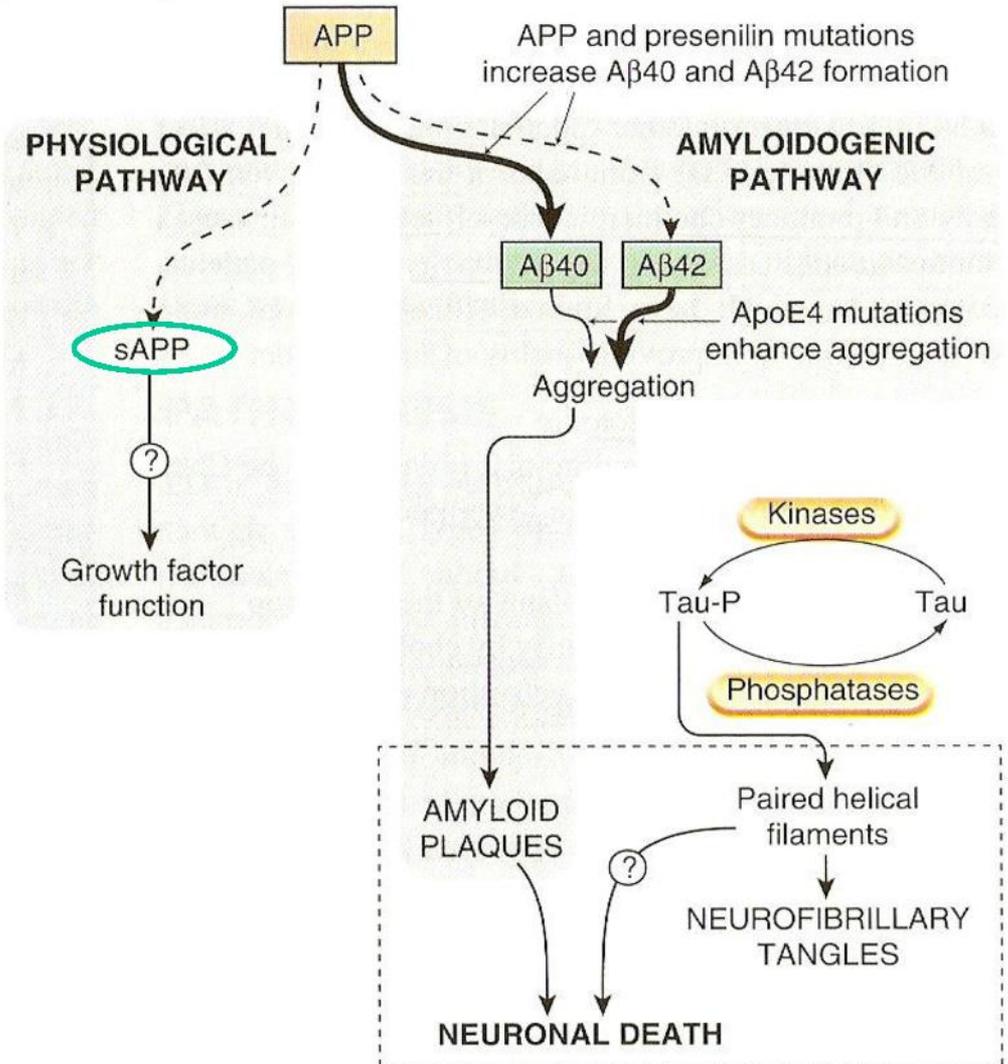
Patogenesi della malattia di Alzheimer

A Structure of APP



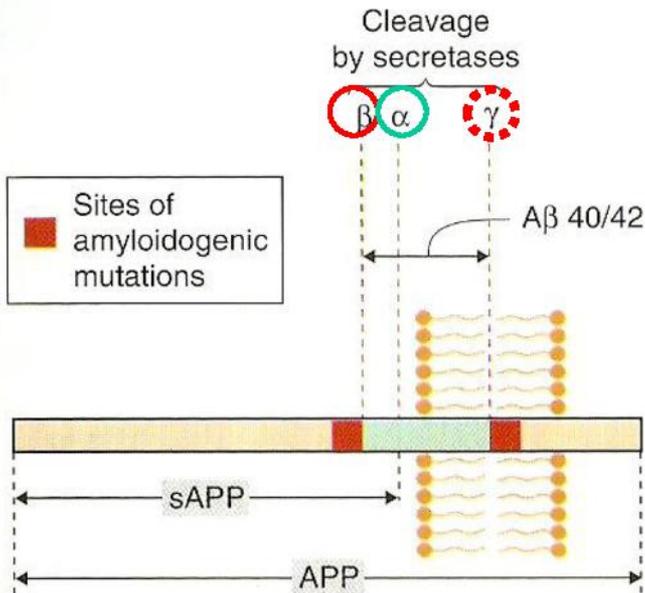
1. Inibizione secretasi β
2. **Inibizione secretasi γ**
3. Aumento secretasi α
4. Aumento eliminazione amiloide Aβ42

B Processing of APP



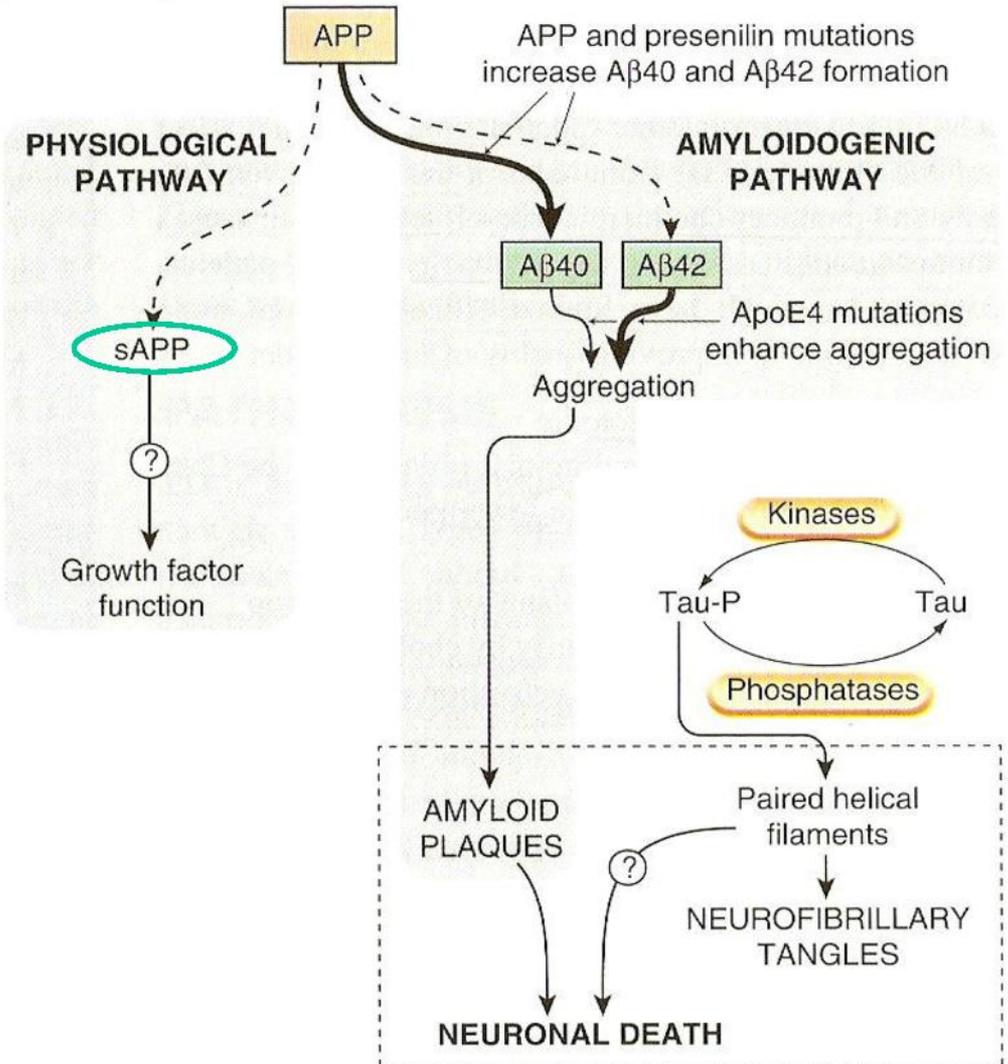
Patogenesi della malattia di Alzheimer

A Structure of APP



1. Inibizione secretasi β
2. **Inibizione secretasi γ**
3. Aumento secretasi α
4. Aumento eliminazione amiloide Aβ42

B Processing of APP



no un supporto strutturale e rappresentano la via lungo la quale vengono trasportate sostanze nutritive e altre molecole. Sono costituiti da tubulina, una proteina a cui TAU si lega.

NUCLEO

SOSTANZE NUTRITIVE

NEURONE

DENDRITI

Proteina TAU

All'interno delle cellule in via di degenerazione si riscontrano delle strutture denominate *paired helical filaments* (PHF) contenenti, tra le altre, una **proteina** denominata **tau**. Questa proteina svolge normalmente un ruolo fondamentale nell'assemblaggio e nell'attività dei microtubuli, strutture polimeriche che presiedono alla crescita delle fibre nervose nel corso dello sviluppo e alle loro molteplici funzioni nel cervello dell'adulto.

Nei PHF, per motivi ancora in gran parte sconosciuti, **tau** è caratterizzata da modificazioni di vario tipo (tagli nella propria struttura, fosforilazioni di varia entità, ecc.) che ne alterano in modo irreversibile la sua funzione primaria.

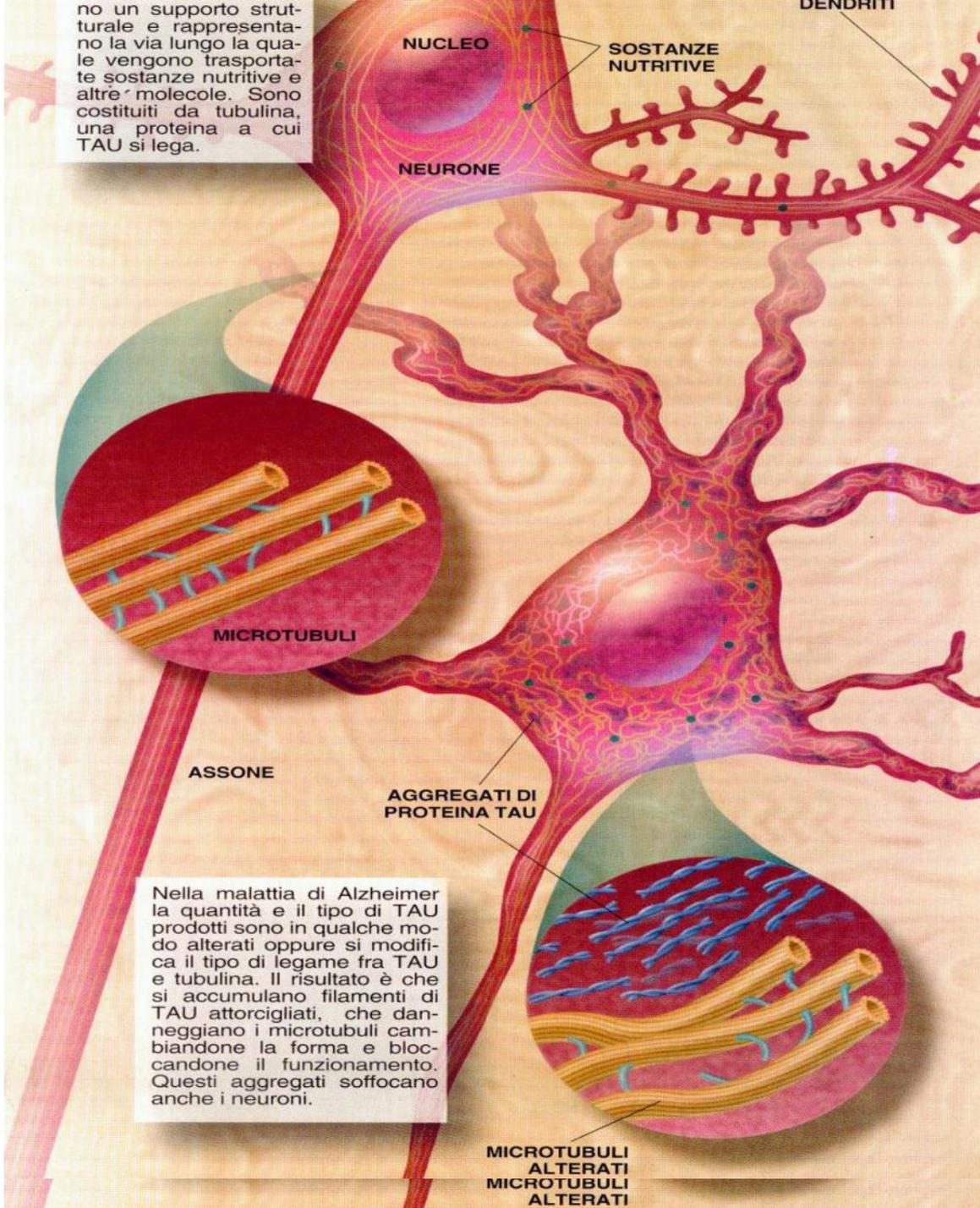
MICROTUBULI

ASSONE

AGGREGATI DI PROTEINA TAU

Nella malattia di Alzheimer la quantità e il tipo di TAU prodotti sono in qualche modo alterati oppure si modifica il tipo di legame fra TAU e tubulina. Il risultato è che si accumulano filamenti di TAU attorcigliati, che danneggiano i microtubuli cambiandone la forma e bloccandone il funzionamento. Questi aggregati soffocano anche i neuroni.

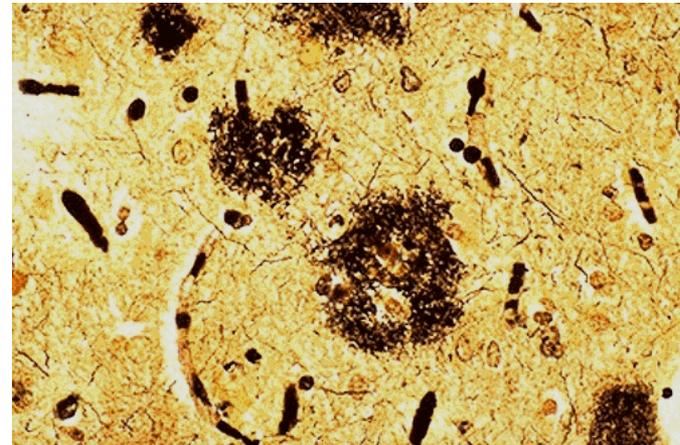
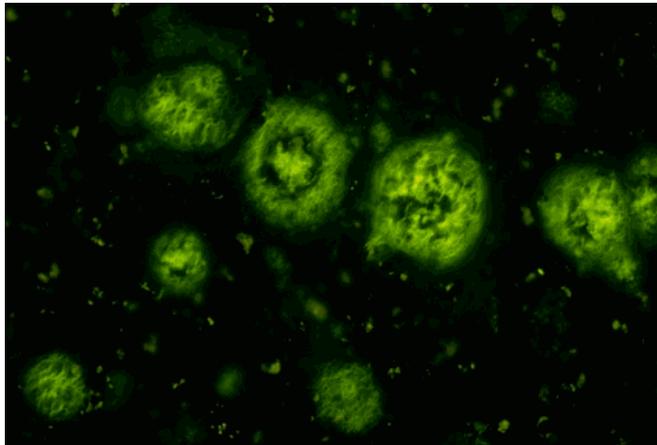
MICROTUBULI ALTERATI
MICROTUBULI ALTERATI



PLACCHE NEURITICHE DIFFUSE (NP)

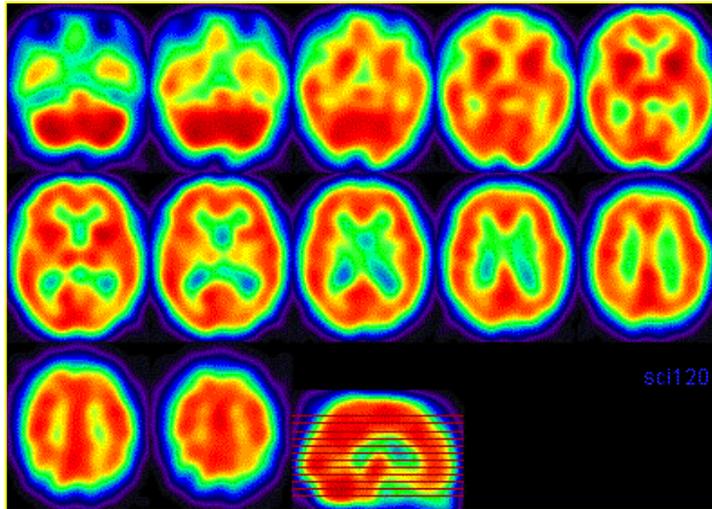
All'esterno dei neuroni in via di degenerazione, inoltre, si vengono progressivamente a depositare delle fibrille altamente insolubili formate da un peptide denominato **β -amiloide**. Questo peptide proviene da una proteina denominata precursore dell'amiloide (**APP**), che è presente nel contesto della membrana dei neuroni ma la cui funzione è sconosciuta.

Le aree distrofiche sono infine caratterizzate da infiltrati neuroinfiammatori costituiti da cellule microgliali e astrocitarie attivate.

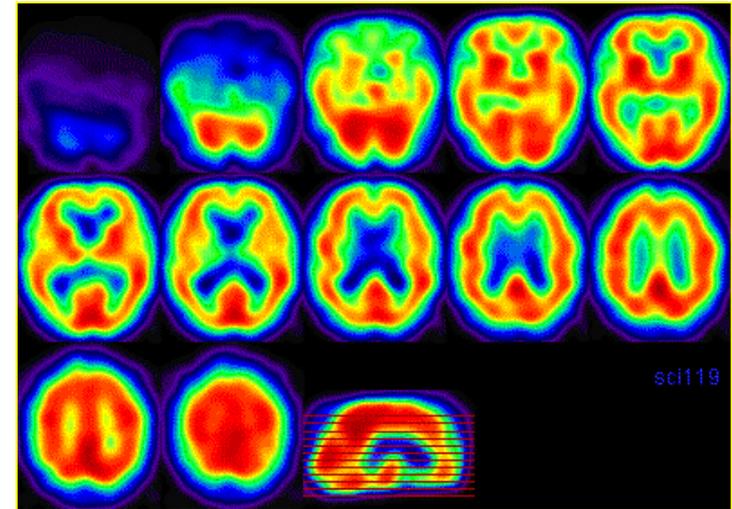


Danno vascolare nella malattia di Alzheimer - SPECT

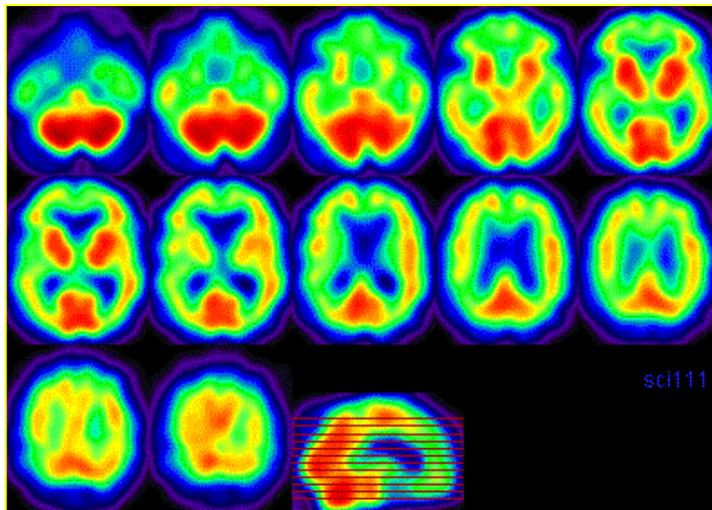
Single Photon Emission Controlled Tomography (SPECT) scans showing blood perfusion of the brain.



Normal



Moderate AD

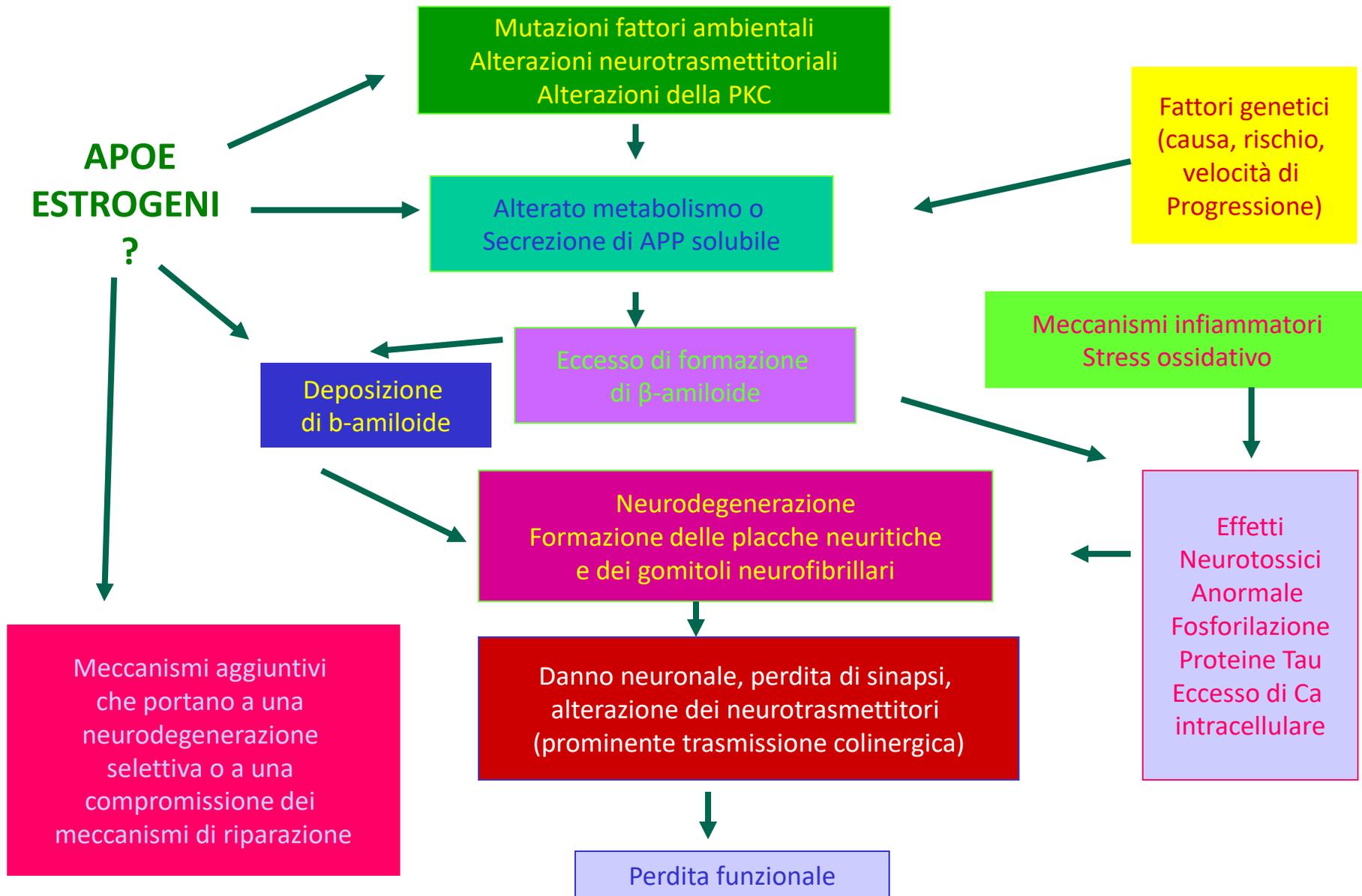


Severe AD

From high to low perfusion:

- red,
- yellow,
- green,
- blue,
- purple
- black

IPOTESI PATOGENETICA DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER



PRINCIPALI APPROCCI FARMACOLOGICI PRESENTI E FUTURI PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

MECCANISMO	
<i>Neurotrasmissione</i>	
<i>Modulazione della neurotrasmissione</i>	
<i>Effetti trofici</i>	
<i>Modulazione del metabolismo di β-amiloide</i>	
?	

ESEMPI DI EFFETTI BIOCHIMICI E COMPORAMENTO DI FARMACI NOOTROPI

EFFETTI BIOCHIMICI	
Aumento del rilascio di dopamina	
Aumento della efficienza della trasmissione colinergica	
Potenziamento della funzione del recettore AMPA	
Mantenimento dei livelli di ATP nel tessuto ischemico	
Aumento del turnover del fosfatidilinositolo	
Stimolo della protein chinasi C	

FARMACI PROPOSTI per il TRATTAMENTO dei DEFICIT MNESICI e delle DEMENZE

A. Principali farmaci vasoattivi

1. INTERFERENZA CON IL TRASPORTO DEL CALCIO

(buflomedil / benciclano / flunarizina / nimodipina)

2. ATTIVITÀ ISTAMINO-SIMILE

(betaistina)

3. ATTIVITÀ PAPAVERINO-SIMILE

(ciclandelato / proxazolo / PAPAVERINA)

4. INIBIZIONE DELLE FOSFODIESTERASI

(pentossifillina / vincamina)

FARMACI PROPOSTI per il TRATTAMENTO dei DEFICIT MNESICI e delle DEMENZE

B. Intervento farmacologico sul sistema colinergico

1. STIMOLANTI DELLA FUNZIONE COLINERGICA

Precursori dell'Acetilcolina

(colina, lecitina / Acetil-carnitina / L-alfa-gliceril fosforilcolina / CDP-colina)

Modulatori della secrezione e dell'immagazzinamento dell'acetilcolina

(aminopiridine / fosfatisilserina / piracetam)

2. AGENTI COLINERGICI

Inibitori della colinesterasi (I e II generazione)

(TACRINA / DONEPEZIL / eptil-fisostigmina / huperzina A e B)

Agonisti colinergici

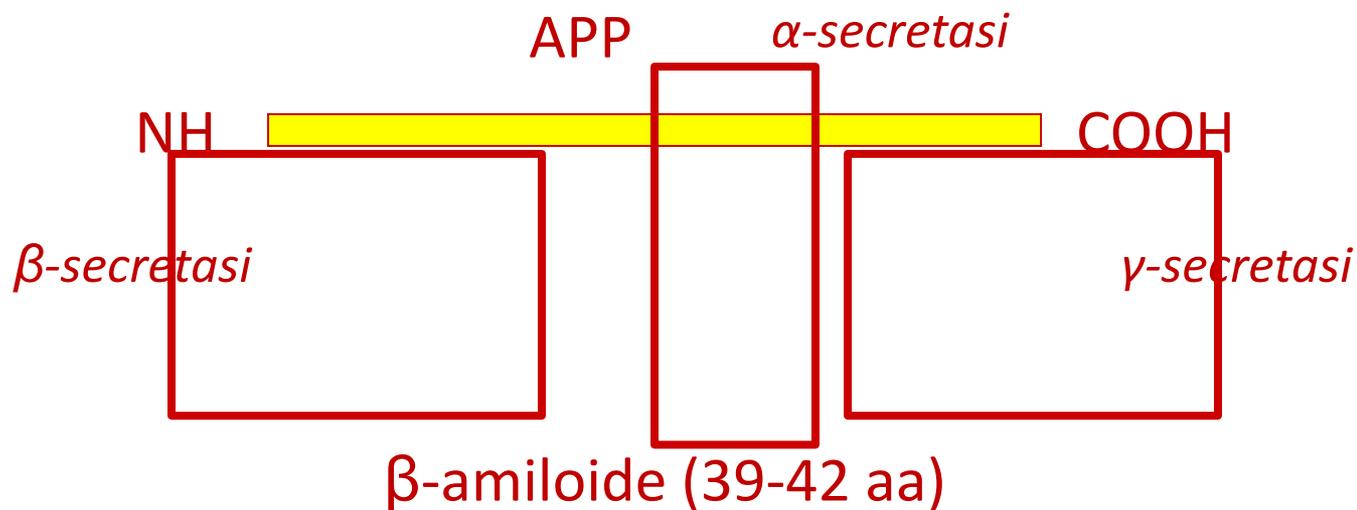
(muscarinici / nicotinici)

FARMACI PROPOSTI per il TRATTAMENTO dei DEFICIT MNESICI e delle DEMENZE

C. Controllo della formazione di beta-amiloide

1. PREVENIRE, RALLENTARE E FAR REGREDIRE L'ACCUMULO DI B-AMILOIDE

2. RALLENTARE LA FORMAZIONE DI SOSTANZE AMILOIDI



FARMACI PROPOSTI per il TRATTAMENTO dei DEFICIT MNESICI e delle DEMENZE

D. Bilancio energetico e metabolismo ossidativo

1. Correzione dello stress ossidativo

(stile di vita, dieta, farmaci antiossidanti –Vit E)

E. Fattori trofici, farmaci attivi su fosfolipidi di membrana, nootropi

1. NGF, FGF, neurotrofina 3

2. Fosfatidilserina e gangliosidi

3. Piracetam, oxiracetam, aniracetam

TERAPIA

Mancanza di farmaci che portano alla regressione della malattia

1. Inibizione secretasi β
- 2. Inibizione secretasi γ**
3. Aumento secretasi α
4. Aumento eliminazione amiloide $A\beta_{42}$

Terapia SINTOMATICA

- **FARMACI SPECIFICI** (inibitori dell'AchE)

- **FARMACI ASPECIFICI**
 - NOOTROPI (Piracetam, Ginko)
 - ANTIPSICOTICI

FARMACI APPROVATI

NOME COMMERCIALE	PRINCIPIO ATTIVO	ANNO	INDICAZIONI	MECCANISMO D'AZIONE
NAMENDA® EXIBA	memantina	2003	Moderate e gravi	Antagonista recet. NMDA
REMINYL®	galantamina	2001	Lievi e moderate	NicR ago, inibitore AchE, release Ach
EXELON®	rivastigmina	2000	Lievi e moderate	Inibitore AchE
ARICEPT®	Donepezil (lunga)	1996	Lievi e moderate	Inibitore AchE
COGNEX®	Tacrina (breve)	1993	Lievi e moderate	Inibitore AchE

MEMANTINA

- ANTAGONISTA non competitivo NMDA
- Effetti collaterali: capogiri, vomito, aumento pressione sanguigna
- Epilessia

TACRINA

- Agisce a livello centrale
- In associazione con lecitina ha effetti sulla memoria
- Effetti collaterali: crampi addominali, nausea, anoressia, aumento delle transaminasi, epatotossicità, breve durata azione

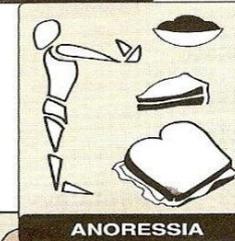
DONEZEPIL

- Inibitore selettivo dell'AchE nel SNC (non agisce su butirrilcolinesterasi)
- Lunga emivita
- Miglioramento dei sintomi cognitivi

RIVASTIGMINA E GALANTAMINA

- Hanno effetti simili al donepezil (più breve durata d'azione)

Effetti collaterali degli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChE)



CYP 3A4 2D6

Inibitori:

Itraconazolo,
Eritromicina,
Fluoxetina

Induttori:

Rifampicina,
Fenitoina,
Carbamazepina,
Alcol

Affaticabilità
Insonnia

Non usare ACh inibitori in associazione (solo memantina)

Titolazione del farmaco nel paziente

ACh inibitori in forme lievi e moderate

Dopo 3 mesi si continua solo se paziente stabile o migliorato

ALTRI FARMACI

DIIDROERGOTAMINA, IDERGINA

Vasodilatatore cerebrale

PIRACETAM, ANIRACETAM

Nootropi (migliorano memoria) aumentano liberazione glutammato (poco efficaci in AD)

?? FARMACI FUTURI ??

Inibitori delle β e γ secretasi? Tarenflurbil (Flurizan), inibitore delle gamma secretasi

Blu di metilene (aggregati di proteina TAU)?

FANS (ibuprofene, indometacina) ?

NGF ?

Clioquinolo (Zn) ?

Vaccinazione

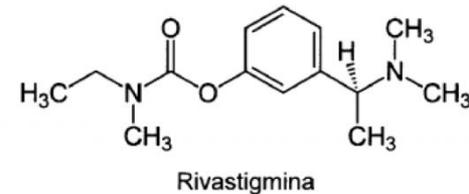
FARMACI ATTUALMENTE UTILIZZATI PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

Anticolinesterasici (ChEI II generazione)

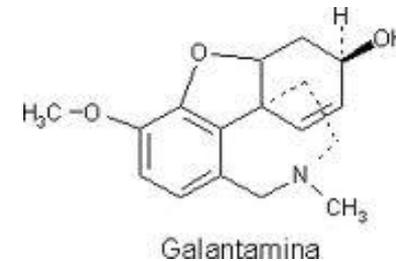
1. DONEPEZIL (FDA 1996) *Aricept*[®]



2. RIVASTIGMINA (FDA 2000) *Exelon*[®]



3. GALANTAMINA (FDA 2001) *Reminyl*[®]



Antagonisti non selettivi NMDAR

1. MEMANTINA (FDA 2003) *Namenda*[®]

