

Omotaurina, nuove prospettive per il trattamento e la prevenzione della patologia di Alzheimer.

La malattia di Alzheimer (AD) è una malattia neurodegenerativa progressiva e la causa più comune in età adulta di demenza, cioè di uno stato clinico caratterizzato dalla perdita di memoria e di funzioni cognitive complesse. L'AD ha un esordio tipicamente senile e in molti paesi la sua incidenza, soprattutto in ragione dell'allungamento della vita media, è in costante aumento. Gli ultimi dati presentati dall'Alzheimer Association parlano di una triplicazione dei casi di Alzheimer da oggi al 2050, definendo questa malattia una vera e propria epidemia silente.

Questo argomento acquista sempre maggiore importanza in una società, come la nostra, che sta vivendo una sorta di 'rivoluzione demografica': nel 2000, nel mondo c'erano circa 600 milioni di persone con più di 60 anni, nel 2025 ce ne saranno 1,2 miliardi e 2 miliardi nel 2050. Una caratteristica misteriosa dell'AD è la variabilità con cui colpisce le persone e la difficoltà di porre una diagnosi precoce.

I pazienti affetti da AD presentano un progressivo aumento di deficit cognitivi, lungo un arco di 8 - 10 anni di media dalle prime manifestazioni cliniche, che vanno da lievi deficit mnestici nelle prime fasi della malattia fino alla morte passando per disturbi cognitivi, disturbi di carattere emotivo, alterazioni motorie, disturbi comportamentali, episodi di depressione, psicosi con deliri e allucinazioni e disturbi del sonno. La diagnosi richiede l'applicazione di un pacchetto di test neuropsicologici piuttosto ampio. Tuttavia l'analisi neuropsicologica non riveste caratteri di specificità eziopatogenetica. Tipicamente risulta difficile porre una diagnosi precisa, soprattutto all'esordio.

I sintomi vengono spesso confusi con cambiamenti dell'umore e del comportamento o si presentano in modo incompleto. Attualmente la diagnosi di AD è anatomopatologica e si fonda sul riscontro autoptico a livello cerebrale delle placche di beta amiloide e dei grovigli neurofibrillari, le due tipiche lesioni che caratterizzano questa malattia.

Sebbene sia noto che alla patogenesi dell'AD concorrono la formazione di aggregati proteici e la perdita di popolazioni neuronali, poco si conosce circa le modalità con le quali questi fattori interagiscono tra loro e quale di essi sia causa o conseguenza della patologia. Altrettanto poco noti sono gli eventi molecolari alla base del processo di morte causato dalle proteine coinvolte in queste malattie.

Secondo una delle ipotesi patogenetiche più accreditate, il peptide di 42 aa beta amiloide (A β), che rappresenta la maggior componente delle placche amiloidi, gioca un ruolo determinante nel causare la degenerazione neuronale caratteristica dell'AD. Il peptide deriva dal metabolismo della proteina precursore dell'amiloide (APP) ad opera di tre enzimi: alfa, beta e gamma secretasi. L'ipotesi della cascata amiloidea sostiene che l'abnorme produzione e deposizione di A β in sede extracellulare è responsabile di una serie concatenata di eventi che hanno come esito finale fenomeni neurotossici. Un dato costante comunque è che la presenza di aggregati proteici è associata a morte neuronale.

La prevenzione degli effetti devastanti di queste malattie richiede pertanto la prevenzione della morte e perdita dei neuroni. La scarsa efficacia dimostrata dagli inibitori dell'acetilcolinesterasi nel frenare la progressione della malattia sembra supportare l'idea che solo la diagnosi ed il trattamento precoce potrebbero incidere significativamente sulla sopravvivenza neuronale e sul risparmio delle funzioni cognitive.

In particolare la perdita di volume dell'ippocampo, una area del sistema nervoso centrale fondamentale per la memoria e tra le prime ad essere danneggiate durante lo sviluppo della patologia neurodegenerativa, è stata direttamente collegata al grado di declino cognitivo dei pazienti di Alzheimer.

Il livello di perdita di volume dell'ippocampo valutato attraverso Risonanza Magnetica (MRI) è stato proposto come un valido strumento diagnostico per predire la progressione e l'andamento della patologia di Alzheimer. Su tali basi, composti in grado di proteggere il cervello contro la neurotossicità da Abeta, in grado di ridurre i cambiamenti volumetrici dell'ippocampo e al tempo stesso di rallentare il declino cognitivo costituirebbero degli ideali strumenti terapeutici per il trattamento dell'AD.

L'omotaurina, o tramiprosato, è un composto solfonato di basso peso molecolare in grado di legarsi, in vivo ed in vitro, al peptide Abeta nella sua forma solubile. Il legame con la forma solubile di beta amiloide impedisce al peptide di assumere la struttura fibrillare, non più solubile, e ne favorirebbe l'eliminazione prevenendone l'accumulo. In vitro l'omotaurina si è dimostrata in grado di proteggere nei ratti i neuroni e il tessuto di ippocampo in cultura contro la tossicità da beta amiloide.

L'omotaurina si è dimostrata anche in grado di revertire l'inibizione della long-term potentiation (LTP) indotta da beta amiloide, in fettine di ippocampo di ratto, grazie anche alla sua specifica capacità di legare i recettori di tipo A dell'acido gamma amino butirrico (GABA). In vivo l'omotaurina produce una riduzione dose-dipendente di entrambe la beta amiloide solubile e aggregata, nei cervelli di topi transgenici (TgCRND8).

Nell'uomo la somministrazione di omotaurina in soggetti sani, giovani e anziani, e nei pazienti di Alzheimer è risultata essere sicura e ben tollerata. Sul numero di Luglio della rivista scientifica "The Journal of Nutrition, Health and aging" il gruppo di ricerca della McGill University di Montreal ha pubblicato i primi dati relativi allo studio Alphase, uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato e controllato con placebo, condotto su 1052 pazienti affetti da Alzheimer da lieve a moderato, già in trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi, e seguiti per 18 mesi.

Il presente studio ha valutato un sottogruppo di pazienti (312) a cui sono state effettuate analisi di imaging mediante risonanza magnetica volumetrica per valutare l'andamento della perdita di volume dell'ippocampo durante il periodo del trattamento. In questa pubblicazione gli autori dimostrano per la prima volta che l'omotaurina somministrata due volte al giorno ad un dosaggio di 100 mg o di 150 mg, è in grado di ridurre in maniera significativa la perdita di volume dell'ippocampo tipica della patologia di Alzheimer.

Nello stesso studio gli autori hanno anche evidenziato nei pazienti osservati, un migliore andamento dello stato cognitivo, valutato attraverso la scala per la valutazione cognitiva del morbo di Alzheimer (ADAS-cog). Lo studio rappresenta la prima sostanziale evidenza di una efficacia clinica dell'omotaurina nei pazienti affetti da Alzheimer, anche in un'ottica di trattamento coadiuvante la terapia con inibitori dell'acetilcolinesterasi. Questo studio rappresenta anche un fondamentale incoraggiamento per la valutazione di tale sostanza come trattamento specifico per la prevenzione dell'insorgenza della malattia di Alzheimer, soprattutto nei numerosi soggetti affetti da Mild Cognitive Impairment" (MCI), cioè in persone non dementi con deficit cognitivi evidenziabili ed un maggior rischio di sviluppare demenza.

Di seguito è riportata la traduzione dell'abstract dello studio in oggetto:

Effetto del tramiprosato (omotaurina) nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer da lieve a moderata: analisi esplorativa del sottogruppo dello studio Alphase valutato con MRI.

S. GAUTHIER¹, P.S. AISEN², S.H. FERRIS³, D. SAUMIER^{4,9}, A. DUONG⁴, D. HAINE⁵, D. GARCEAU⁶, J. SUHY⁷, J. OH⁷, W. LAU⁷, J. SAMPALIS⁸ FOR THE ALPHASE GROUP

McGill Ctr/Studies in Aging 6825 Lasalle Blvd, Verdun, QC, H4H 1R3, Canada; 2. University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive M/C 0949, La Jolla CA 92093, United States; 3. New York University School of Medicine, 550 First Avenue, New York, NY 10016 and Nathan Kline Institute, Orangeburg, NY 10962, United States; 4. BELLUS Health Inc., 275 boul. Armand-Frappier, Laval, Quebec, H7V 4A7, Canada; 5. JSS Medical Research, 4492 St-Catherine Street West, Westmount, Quebec, H3Z 1R7, Canada; 6. OVOS Natural Health Inc., 275 boul. Armand-Frappier, Laval, Quebec, H7V 4A7, Canada; 7. Synarc Inc., 575 Market Street, 17th Floor, San Francisco, CA, 94105, United States; 8. Division of Clinical Epidemiology, McGill University, Research Institute of the McGill University Health Centre, Royal Victoria Hospital, V Building, 687 Pine Avenue West, Montreal, Quebec, H3A 1A1, Canada. 9.

Obiettivi: L'efficacia, la sicurezza e la capacità di modificare l'andamento della patologia del tramiprosato (omotaurina) sono state recentemente investigate in un completo studio clinico di fase III su larga scala in pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado lieve e moderato, lo studio Alphase. Le modifiche sull'andamento della patologia sono state valutate in uno studio longitudinale mediante misurazioni con risonanza magnetica volumetrica (vMRI) dell'ippocampo di un sottogruppo di pazienti. Il presente studio descrive i risultati ottenuti con vMRI e le valutazioni dello stato cognitivo e clinico ottenuti su tale sottogruppo.

Disegno: Uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo su di un sottogruppo dei 1052 pazienti reclutati nello studio Alphase.

Setting: 51 centri di diagnosi con vMRI negli Stati Uniti e in Canada. **Partecipanti:** Un totale di 508 pazienti è stato valutato con vMRI. Di questi 312 hanno effettuato le scansioni necessari alla misurazione dei cambiamenti volumetrici dell'ippocampo e sono stati inclusi nello studio.

Interventi: I pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo bid (n=109), tramiprosato 100 mg bid (n=103) o tramiprosato 150 mg bid (n=100) per 78 settimane.

Misurazioni: I test Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) e Clinical Dementia Rating-Sum-of-boxes (CDR-SB) sono stati somministrati in condizioni basali e a 13, 26, 39, 52, 65 e 78 settimane. Le analisi dei dati sono state effettuate usando due modelli statistici denominati First and Final, similmente a quanto sviluppato per l'intero gruppo reclutato dallo studio Alphase.

Risultati: I punteggi dei risultati psicometrici hanno dimostrato un trend numerico favorevole al tramiprosato sebbene non è stata raggiunta una completa significatività statistica. Usando il modello First, non è stata raggiunta una significatività delle differenze volumetriche dell'ippocampo dei pazienti studiati. Al contrario mediante l'approccio del modello Final, è stata riscontrata una significativa diminuzione dose- risposta della riduzione del volume dell'ippocampo. Inoltre, usando il modello di analisi Final, è stato anche riscontrato un significativo effetto generale del trattamento e una differenza di andamento dei punteggi del ADAS-cog in favore del tramiprosato. I risultati ottenuti con ADAS-cog hanno dimostrato una differenza in favore del gruppo trattato con tramiprosato 150 mg alla settimana 26 e 52, con una differenza marginalmente significativa alle settimane 13 e 39. L'analisi della pendenza dei cambiamenti dei punteggi ottenuti con l' ADAS-cog ha dimostrato una significativa differenza in favore del gruppo trattato con 150 mg bid, e di tutti e due i gruppi trattati rispetto al placebo. Ambedue i modelli di valutazione non hanno individuato differenze significative nei punteggi ottenuti con CDR-SB. Sebbene, usando il modello Final, sia stata riscontrata una simile relazione dose-risposta nel mantenimento del volume dell'ippocampo e nei punteggi ADAS-cog, i cambiamenti complessivi dei volumi dell'ippocampo e del ADAS-cog non presentano una correlazione significativa. **Conclusioni:** L'analisi del vMRI nel sottogruppo di pazienti oggetto dello studio indica che l'omotaurina rallenta l'atrofia dell'ippocampo, e rivela alcuni effetti benefici di tale trattamento sui processi cognitivi nei pazienti affetti da AD.