

# Etanercept, la soluzione per l'Alzheimer?

di Wanda Maraglio, farmacista

**Il sintomo precoce più comune è la difficoltà nel ricordare eventi recenti.**

**Con l'avanzare dell'età subentrano afasia, disorientamento, cambiamenti repentini di umore, problemi comportamentali.**

**A poco a poco, anche le facoltà cognitive basilari vengono perse. Nonostante la velocità di progressione dell'Alzheimer possa variare, l'aspettativa media di vita dopo la diagnosi va dai tre ai nove anni.**

**Da qui un interesse costante per la ricerca di strategie innovative che possano far fronte a questa malattia che ancora manca di una terapia risolutiva.**



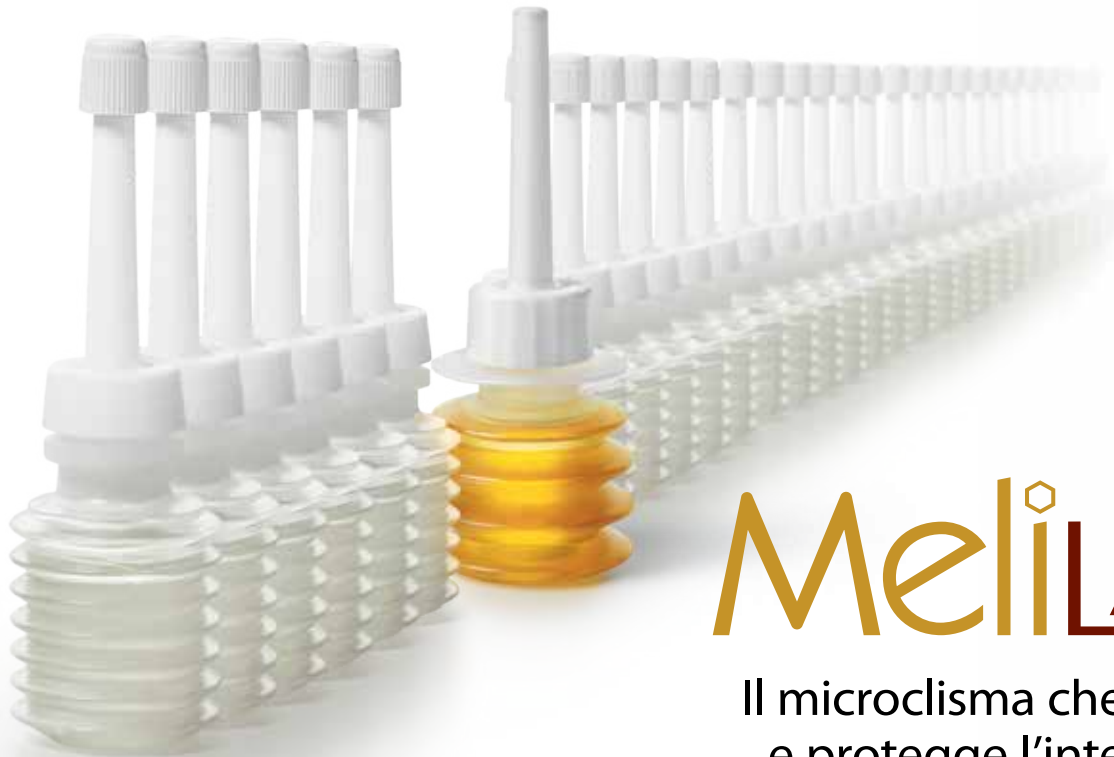
**L'**Alzheimer è la forma più comune di demenza degenerativa progressivamente invalidante: si stima che circa il 60-70% dei casi di demenza sia dovuta ad Alzheimer. Le due lesioni tipiche di questa patologia sono l'accumulo extracellulare di placche costituite principalmente dal peptide  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), e quello intraneuronale di ammassi fibrillari formati da proteina tau iperfosforilata. È noto che le specie più abbondanti e più pericolose di  $A\beta$  siano rap-



presentate dai frammenti 40 e 42. Questi frammenti possiedono infatti un'elevata capacità adesiva, tanto da rendere impossibile la trasmissione degli impulsi nervosi a livello sinaptico e da provocare quindi la morte del neurone stesso, con conseguente progressiva atrofia cerebrale. La risposta infiammatoria che si accompagna a questo processo vede protagoniste le cellule microgliali. Analisi istologiche e studi colturali, hanno mostrato infatti che la comparsa di placche amiloidi nel cervello coincide con una forte presenza di fenotipo attivato nella microglia circostante. L'attività fisiologica delle cellule microgliali consiste nello scandagliare le aree cerebrali alla ricerca di danni neuronali, e

una volta individuato l'agente eziologico di danno, nella sua eliminazione tramite fagocitosi. Questo stesso processo viene attuato in presenza delle placche amiloidi, nel tentativo di degradarle. Tuttavia un'aberrante attivazione della microglia può peggiorare la neuro-infiammazione associata all'Alzheimer, in quanto comporta il rilascio di diversi fattori citotossici, che facilitano la perdita neuronale e peggiorano i deficit cognitivi. ►

# Stitichezza? Cambia prospettiva



## Melilax

Il microclisma che libera  
e protegge l'intestino



Con PROMELAXIN®  
Complesso di Miel  
e Polisaccaridi  
da Aloe e Malva



**PER ADULTI E RAGAZZI**

Disponibile anche **PER LATTANTI E BAMBINI**



**NOVITÀ 2016**

- SOFFIETTO ESCLUSIVO  
**Easy Use**  
+ facile da applicare
- FORMULA BREVETTATA

## Marketing mix unico per alte rotazioni

- Grande campagna TV nei mesi di giugno e luglio 2016
- Informazione Medica
- Campionamento e nuovi materiali

SONO DISPOSITIVI MEDICI  0373

PER CONOSCERE TUTTI I DETTAGLI DELL'OPERAZIONE CONTATTA  
L'AGENTE DI ZONA O L'UFFICIO COMMERCIALE (frontoffice@aboca.it - 0575 746 316)  
Materiale ad esclusivo uso professionale



INNOVAZIONE PER LA SALUTE

[www.aboca.com](http://www.aboca.com)



## FARMACI INNOVATIVI

ETANERCEPT, LA SOLUZIONE PER L'ALZHEIMER?

### I NUMERI DELL'ALZHEIMER

La Federazione Alzheimer Italia, rappresentante per il nostro Paese di ADI- Alzheimer's Disease International, ha presentato il Rapporto Mondiale Alzheimer 2015 intitolato "L'impatto Globale della Demenza: un'analisi di prevalenza, incidenza, costi e dati di tendenza".

Il Rapporto rileva che:

- 46,8 milioni sono le persone nel mondo affette da una forma di demenza (la malattia di Alzheimer rappresenta il 50-60% delle demenze e quindi si possono stimare circa 24/28 milioni di casi)
- 74,7 milioni saranno le persone affette nel 2030 e 131,5 milioni nel 2050
- 9,9 milioni sono i nuovi casi di demenza ogni anno
- ogni 3 secondi circa si sviluppa un nuovo caso di demenza
- 818 miliardi di dollari sono gli attuali costi economici e sociali della demenza, e ci si aspetta che raggiungano 1000 miliardi di dollari in soli tre anni. I costi globali della demenza sono cresciuti del 35% rispetto ai 604 miliardi di dollari calcolati nel Rapporto Mondiale 2010.

### LE CELLULE MICROGLIALI

Nel cervello sano la microglia gioca un ruolo chiave in molti aspetti delle funzioni del SNC, come il suo sviluppo postnatale, l'angiogenesi, il differenziamento di altre cellule, la plasticità sinaptica dei circuiti nervosi nell'adulto, la presentazione degli antigeni alle cellule T e l'immunità adattativa contro i patogeni.

Dal punto di vista immunitario, il lavoro di queste cellule consiste in un processo di scansione dei loro domini territoriali. Attraverso diversi metodi di segnalazione possono comunicare con cellule macrogliali, neuroni e cellule del sistema immunitario. Allo stesso modo, le cellule microgliali esprimono i recettori classicamente descritti per la comunicazione neurale e quelli responsabili della segnalazione immunitaria. Le cellule microgliali sono considerate i sensori più selettivi di patologia cerebrale. Ad ogni rilevamento di lesione cerebrale o disfunzione del sistema nervoso, queste cellule subiscono un complesso processo di attivazione multistadico che le converte in "cellule microgliali attivate". Inoltre nella forma attivata, possono migrare verso il sito di lesione, proliferare, e fagocitare cellule e compartimenti cellulari. La microglia presenta dunque due fenotipi, la cui attività deve essere finemente regolata, in quanto il primo ha funzione di sorveglianza, mentre il secondo immunitaria.



Tra questi fattori i più importanti sono TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alfa) e INF- $\gamma$  (interferone gamma) che non solo hanno effetti tossici diretti sui neuroni, ma riducono anche i livelli dell'enzima degradante l'insulina, una proteasi chiave nel processo di catabolismo del  $\beta$ -amiloide. Questi fattori aumentano la produzione di  $\beta$ -amiloide nei neuroni corticali che esprimono APP (proteina precursore dell'amiloide) e al tempo stesso riducono la capacità delle cellule microgliali di degradarlo. Un numero sempre maggiore di prove di laboratorio mostra il ruolo del TNF- $\alpha$  nei meccanismi molecolari alla base dei processi di neuro-tossicità, morte neuronale e interazione con l'amiloide. La soppressione dell'infiammazione, mediata in buona parte dalla microglia, è considerata quindi un'importante strategia terapeutica nelle patologie neurodegenerative ed è stato provato che l'impiego di specifici agenti anti infiammatori induce benefici terapeutici nei pazienti malati di Alzheimer.

### I farmaci innovativi

Sono recentemente stati resi disponibili per uso umano farmaci che inibiscono selettivamente l'attività biologica di TNF- $\alpha$ ; uno di questi è Etanercept, una proteina di fusione preparata mediante la tecnologia del DNA ricombinante e costituita da un frammento del recettore umano per il TNF- $\alpha$  legato ad una porzione di immunoglobulina. Etanercept si lega selettivamente al TNF- $\alpha$  e inibisce la sua interazione con il relativo recettore di membrana. Questo farmaco, già approvato dalla FDA per il trattamento dell'artrite reumatoide, della spondilite anchilosante e della psoriasi, con ulteriori studi scientifici suggerisce un possibile impiego per una grande varietà di malattie neurologiche.



Francesco Ventola  
Responsabile Business Unit



Angelo Di Palma  
Commerciale Divisione Tech



Marco Di Nunno  
R&D Divisione Tech

# LA NOSTRA QUALITÀ HA TANTI VOLTI.



Giuseppe Mancini  
R&D Divisione Tech



Massimo Conti  
Commerciale Divisione Tech

farmacia.eu

Farmalabor Tech è espressione di qualità, grazie all'esperienza e alle competenze delle persone che guidano tutti i settori della divisione: ricerca e sviluppo, produzione, vendite e customer service. In Farmalabor si lavora in squadra per raggiungere l'eccellenza e offrire il supporto ideale per la progettazione e l'allestimento dei laboratori galenici.

**Farmalabor. La qualità, in ogni suo aspetto.**

[www.farmalabor.it](http://www.farmalabor.it)

Farmalabor Tech è una divisione:  
 **FARMALABOR**  
Farmacisti Associati

**FARMALABOR** tech

**Stabilimento:** Via Pozzillo, z.i. - Canosa di Puglia (Bt) - T. +39 0883 1975111 **Sede di rappresentanza:** Via Palermo, 23 - Assago (MI)



## FARMACI INNOVATIVI

ETANERCEPT, LA SOLUZIONE PER L'ALZHEIMER?



Con uno studio clinico randomizzato a doppio cieco, si è verificata l'efficacia di iniezioni sottocutanee di Etanercept, paragonato all'effetto dell'iniezione del placebo. La somministrazione sottocutanea (50 mg al giorno) di questo farmaco è risultata ben tollerata e non ha causato effetti avversi rilevanti nei pazienti che si sono sottoposti al trattamento; tuttavia sono necessari studi clinici su un gruppo più ampio ed eterogeneo di persone affette da questa patologia, prima che possa essere raccomandato l'uso diffuso del farmaco. Inoltre il più grande limite di Etanercept è la sua incapacità di oltrepassare la barriera ematoencefalica, di conseguenza la sua attività rimane vincolata a livello periferico. Nel maggio 2015 è stato effettuato uno studio pilota monocentrico aperto, nel quale 15 pazienti affetti da Alzheimer di gravità da medio a severa, sono stati trattati per 6 mesi con una somministrazione settimanale di Etanercept 25/50 mg per via perispinale. Più precisamente mediante un'iniezione interspinale extratecale, nella parte posteriore del collo.

Sono poi stati mantenuti nella posizione di Trendelenburg per 5 minuti. I parametri indicativi della compromissione cognitiva che sono stati esaminati comprendevano la Mini-Mental State Examination (MMSE), la Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale (ADAS-Cog), e la Severe Impairment Battery (SIB). A differenza del declino cognitivo che ci si sarebbe aspettati in un lasso di tempo lungo 6 mesi, i dati emersi dallo studio hanno dimostrato un aumento significativo delle capacità cognitive, che è stato documentato dalle principali variabili MMSE, ADAS-Cog, e SIB. Ma nonostante i risultati promettenti sull'efficacia del farmaco di per sé, si necessita di studi su più ampia scala e maggiormente controllati per determinare una terapia più accurata. Etanercept infatti, anche se normalmente ben tollerato nei suoi impieghi più comuni, ha un potenziale tossico notevole, che comprende infezioni, citopenia, rischio di malattie demielinizzanti, ipertensione e possibile aumento del rischio di linfoma. Un quadro più completo dell'efficacia e della tossicità di questo farmaco sarà possibile solo quando si avrà un numero maggiore di pazienti trattati e per un periodo di tempo più esteso.

### La reversibilità della malattia

Altri recenti studi in aggiunta ai risultati presenti, supportano l'ipotesi che alcune disfunzioni neuronali nell'Alzheimer, come ad esempio la perdita di memoria, siano parzialmente reversibili. Per esempio, nel ratto, la liberazione delle citochine causata dalla risposta infiammatoria alle placche di  $\beta$ -amiloide, (compreso il TNF- $\alpha$ ), è stata soppressa mediante la somministrazione orale di

un nuovo farmaco, inibitore selettivo della produzione di citochine gliali, in grado di penetrare la barriera ematoencefalica. La soppressione della neuro infiammazione si è accompagnata alla riparazione delle disfunzioni sinaptiche dell'ippocampo. Da questi risultati si evince il ruolo cardine della neuro infiammazione nei processi alla base delle malattie neurodegenerative, e la necessità di rivolgere l'attenzione a target terapeutici quali le cellule microgliali, il controllo della loro attivazione e del conseguente rilascio di citochine infiammatorie, che se da una parte promuovono le vie riparative dei danni cerebrali, dall'altra pongono le basi per un potenziale peggioramento del quadro patologico.

