Newsletter quadrimestrale N.° 33

III quadrimestre 2022

MULTIMEDICA ALZHEIMER ONLUS notizie

PERIODICO DI INFORMAZIONE PER I SOCI DELL'ASSOCIAZIONE MULTIMEDICA ALZHEIMER ONLUS

PERCHE' I NUOVI FARMACI CONTRO L'ALZHEIMER FALLISCONO?

Su circa 400 studi clinici, più di 30 farmaci contro l'Alzheimer hanno superato tutte le prove fino alla fase III, ma solo uno (aducannumab) ha raggiunto la condizione di farmaco approvato dalle autorità competenti per il mercato (negli Stati Uniti).

L'Alzheimer è la patologia che possiede il rapporto più basso di sviluppo di farmaci con il 99% di composti candidati che sono stati interrotti perchè non hanno mostrato benefici clinici.

Questi insuccessi hanno generato molta frustrazione nel mondo scientifico e alcune case farmaceutiche (come Pfizer) hanno abbandonato la ricerca su questa malattia; altre (come Lilly, Merck, J&J) hanno abbandonato completamente alcuni filoni di ricerca.

In particolare, se come sembra evidente la beta-amiloide riveste un ruolo centrale nella patogenesi di questa malattia, perché la quasi totalità di molecole dirette contro la beta-amiloide fallisce? Le ragioni sono molte.

Una di queste è il mosaicismo genomico e il polimorsfismo della beta-amilode. Esistono cioè diversi geni che sintetizzano la proteina precursore dell'amiloide (APP) e quindi esistono diversi tipi della stessa. E' dimostrato che a diversi tipi strutturali di beta-amiloide corrispondono a diverse varianti di malattia di Alzheimer. Quindi alcuni farmaci possono effettivamente legare ed eliminare la loro beta-amiloide bersaglio, ma probabilmente non intercettano altre forme di beta-amiloide potenzialmente patogenetiche.

Un'altra causa è la presenza di significativi danni neuronali prima che si arrivi alla diagnosi: ormai è dimostrato che le alterazioni istologiche della malattia precedono di molti anni la comparsa dei primi sintomi e quindi quando si inizia un qualsiasi trattamento è troppo tardi.
Non bisogna dimenticare poi che la progettazione e le analisi degli studi clinici talvolta sono imperfette.
Infine va menzionata la difficoltà di alcune molecole ad oltrepassare la barriera ematoencefalica. Per proteggere il cervello, un organo particolarmente delicato, la parete dei vasi sanguigni cerebrali rispetto ai vasi sanguigni degli altri organi del corpo presenta una membrana meno porosa e quindi meno oltrepassabile da molecole nocive, ma anche da farmaci. Gli anticorpi monoclonali contro l'amiloide sono composti di elevato peso molecolare e quindi per loro è particolarmente difficile superare questa barriera. Alcuni anticorpi monoclonali come aducanumab che agiscono in modo dose dipendente (cioè sono tanto più efficaci a dosi tanto più elevate) superano la barriera ematoencefalica, ma tendono anche a distruggerla e questo genera alcuni effetti collaterali potenzialmente gravi come infiammazione vasogenica ed anche emorragie.
Gli inibitori dell'enzima beta-secretasi e presenilina 1 invece possono causare l'inibizione di altri enzimi importanti e vitali per la cellula neuronale.
Anche i farmaci diretti contro le gamma-secretasi non riescono ad essere selettivi e hanno determinato un aumento del rischio di tumore della pelle.
Un altro aspetto da considerare è che numerosi studi ci dicono che circa il 30% dei pazienti alzheimeriani che vengono reclutati per partecipare a studi clinici sono in realtà affetti da altre forme di demenza (che vengono riconosciute successivamente dall'analisi autoptica).
Per minimizzare questi errori diagnostici si sono rilevati fondamentali i biomarkers e la classificazione ATN della malattia. Purtroppo l'analisi dei biomarkers è ancora troppo costosa (PET) oppure conseguente a indagini invasive (esame del liquor mediante puntura lombare).