

Il futuro delle terapie per la malattia di Alzheimer

Paolo Nichelli

Università di Modena e Reggio Emilia



UNIMORE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA



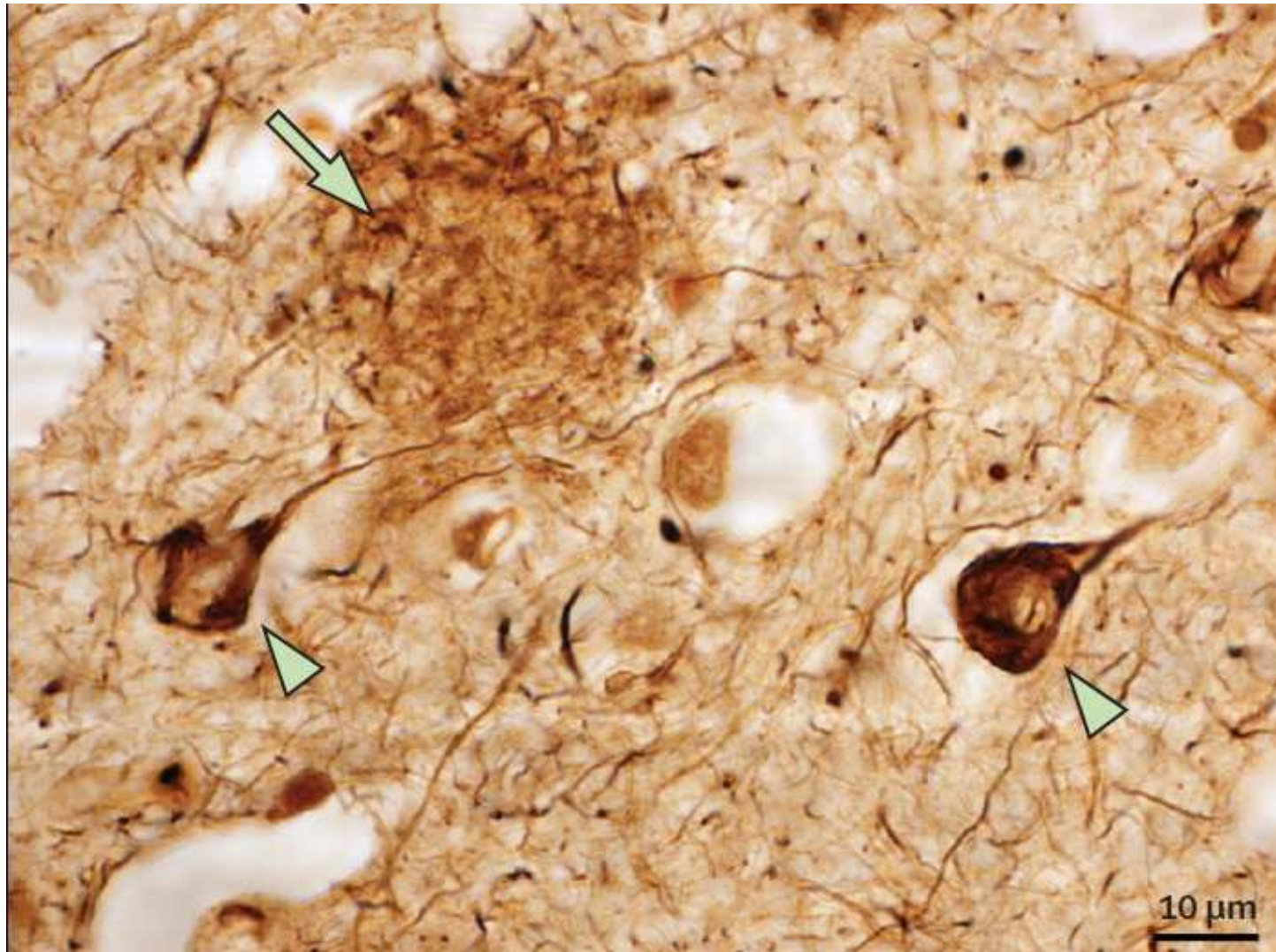
La GERIATRIA in
EMILIA ROMAGNA 2017

La demenza e l'ospedale

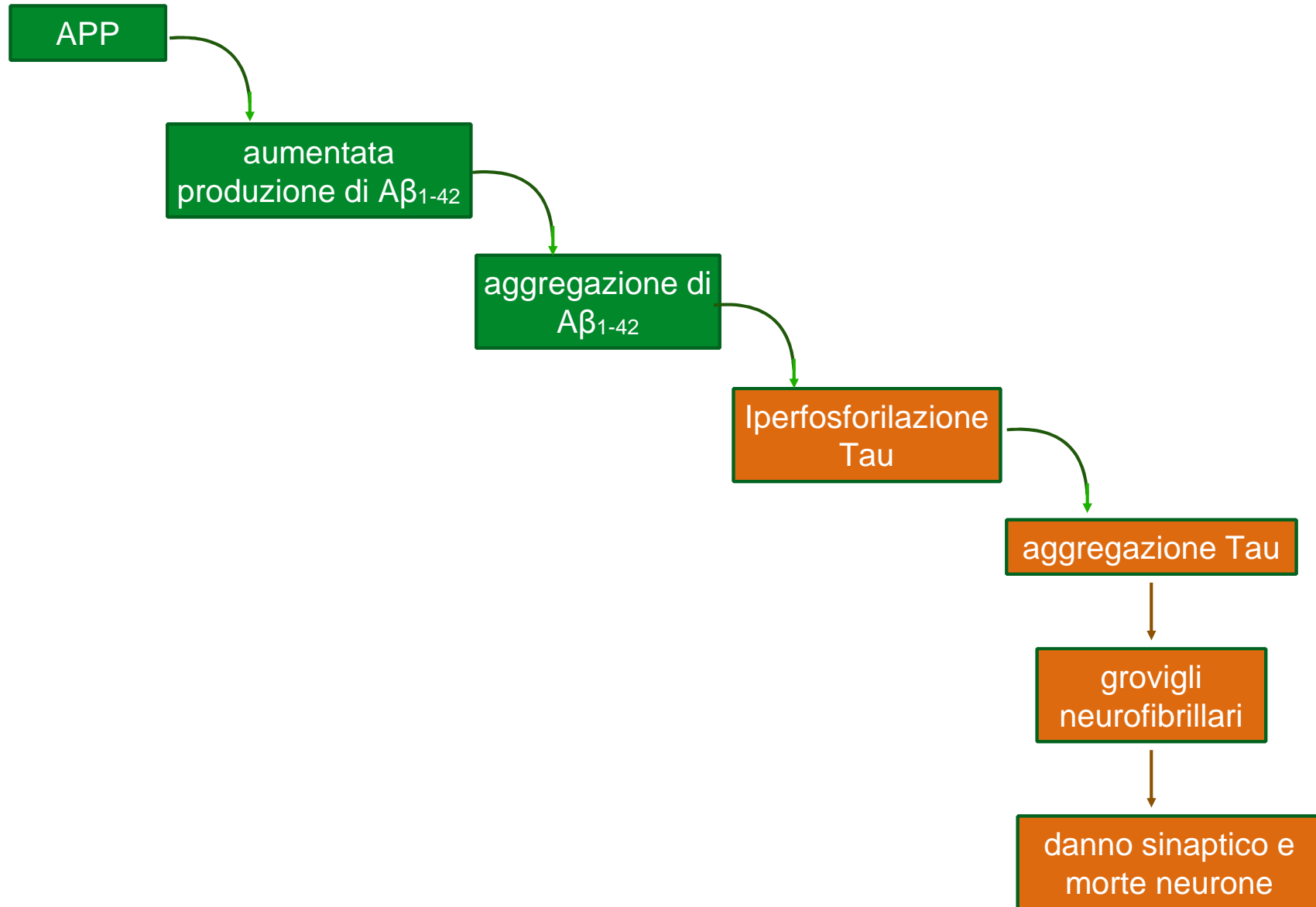
CONVEGNO CONGIUNTO AGE - AIP - SIGG
SIGOT - SEZIONI REGIONALI EMILIA ROMAGNA

Modena, 6 ottobre 2017

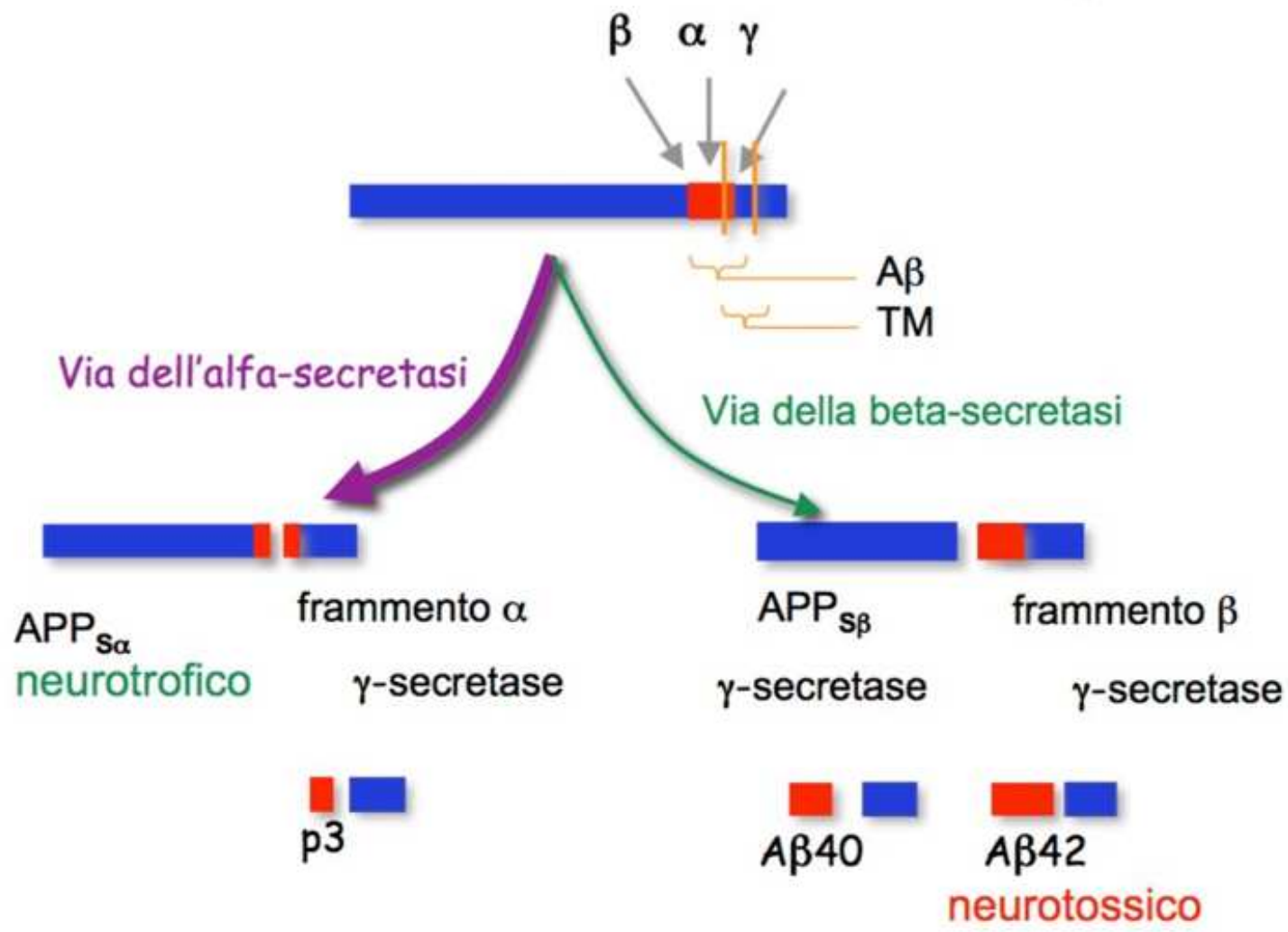
Placche e grovigli neurofibrillari



La cascata dell'amiloide



L'origine delle placche di amiloide



Evidenze a favore della teoria dell'amiloide

- In tutti i pazienti AD depositi di $A\beta$ con circostante citopatologia neuritica e gliale in aree mestiche e cognitive
- Genetica:
 - Le persone con trisomia 21 (3 copie di APP) sviluppano invariabilmente AD
 - Mutazioni missenso di APP (che diminuiscono produzione e aggregazione di $A\beta$) proteggono da AD
 - mutazioni missenso di presenilina1 o 2 (le preseniline sono subunità catalitiche delle γ -secretasi): aumento $A\beta_{42/43}$
 - I portatori di APO- ϵ 4 (aumentato rischio di AD) hanno una clearance ridotta di $A\beta$, che tende ad aggregarsi.

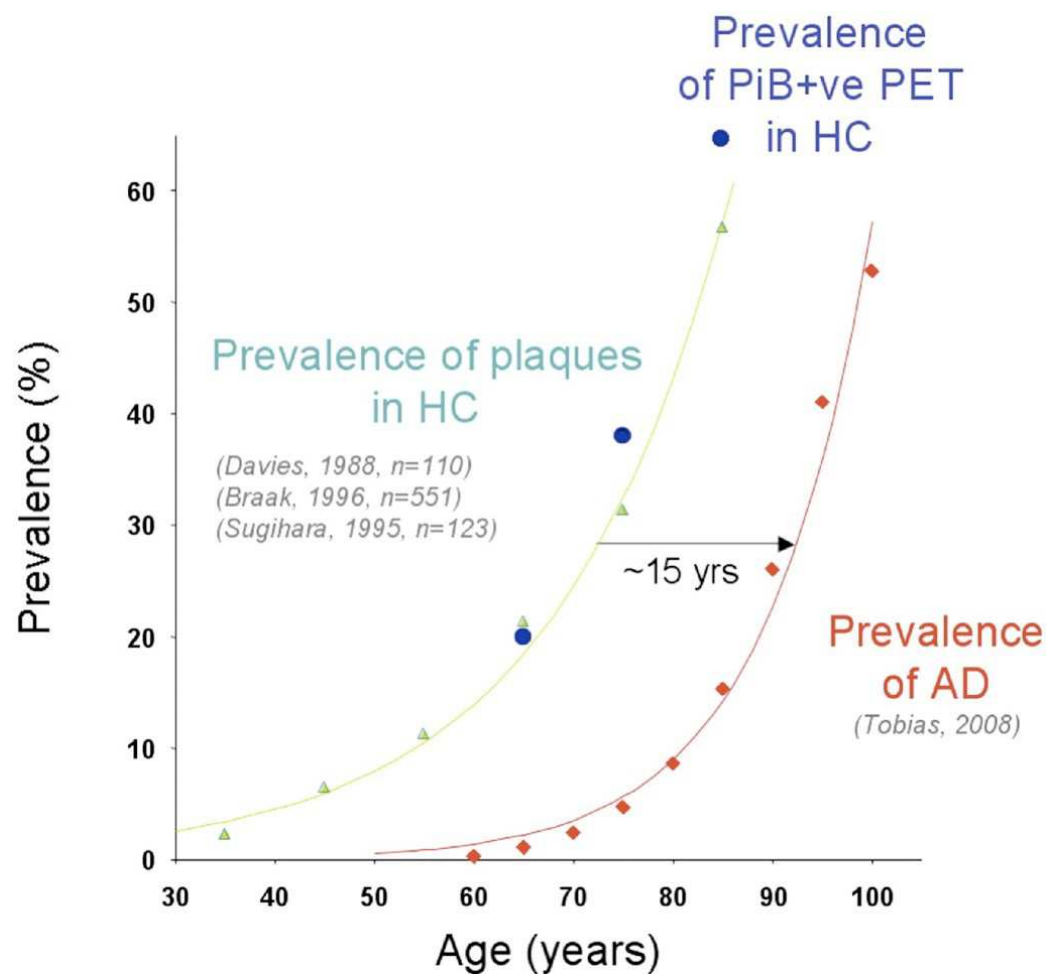
Evidenze a favore della teoria dell'amiloide

- Effetto di $A\beta$:
 - Gli oligomeri di $A\beta_{42}$ diminuiscono la densità sinaptica, inibiscono la LTP, e aumentano la LTD sinaptica nell'ippocampo
 - La loro iniezione intraventricolare causa deficit di memoria nel modello animale
 - Gli oligomeri di $A\beta_{42}$ inducono iperfosforilazione della tau e causano distrofia neuritica, gli Ab anti- $A\beta$ prevengono questo effetto
 - Gli oligomeri di $A\beta$ si trovano spesso nella penombra delle placche neuritiche. La densità sinaptica ha un gradiente centrifugo dal bordo della placca (più marcata al bordo della placca)

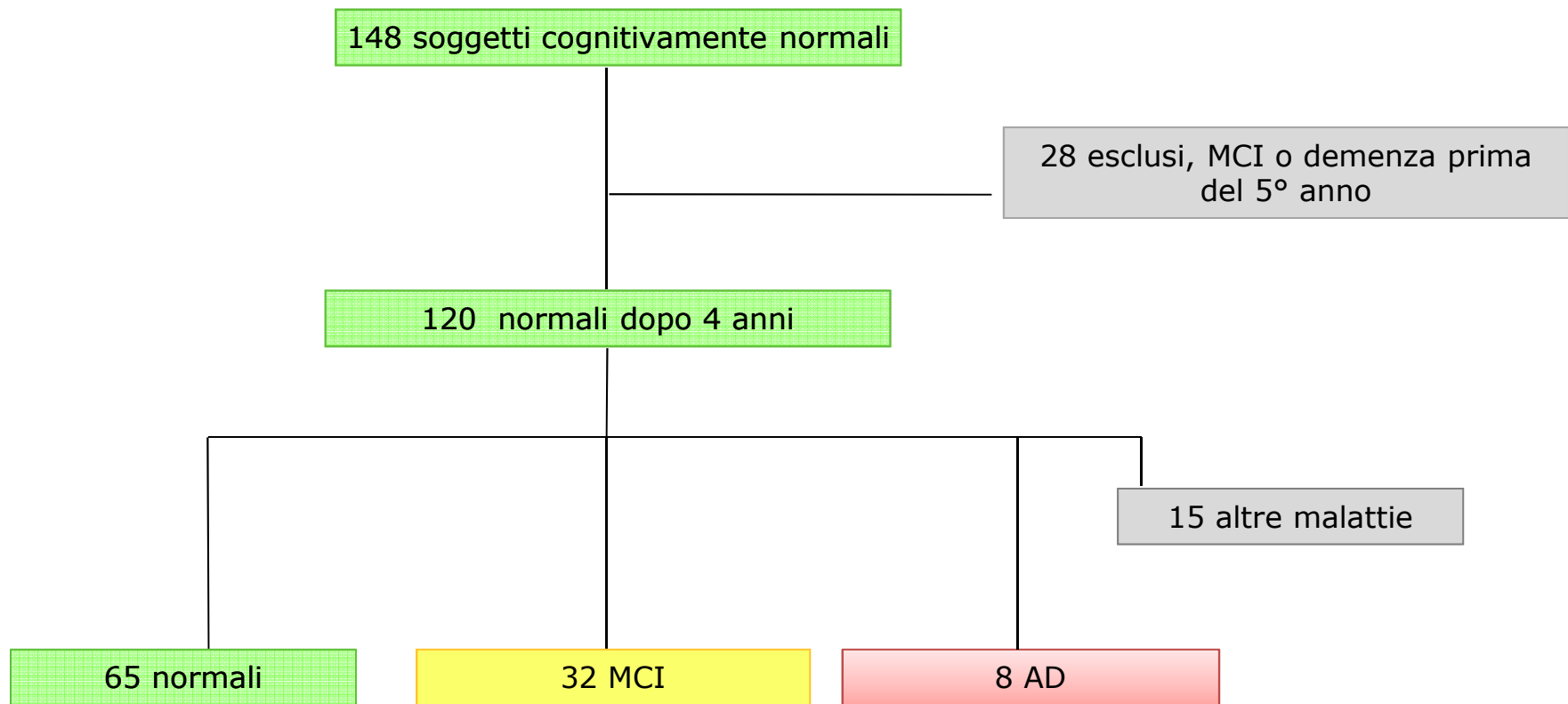
Argomenti contro la teoria dell'amiloide

- NFT correlano con deficit cognitivo meglio delle placche di A β
- Placche di A β si trovano con abbondanza in cervelli sani
- Alcuni studi suggeriscono che i NFT potrebbero precedere le placche di A β (ma hanno cercato bene?) e inoltre le mutazioni di Tau non generano depositi di A β , mentre le mutazioni di APP che aumentano A β generano alterazioni che portano a NFT)

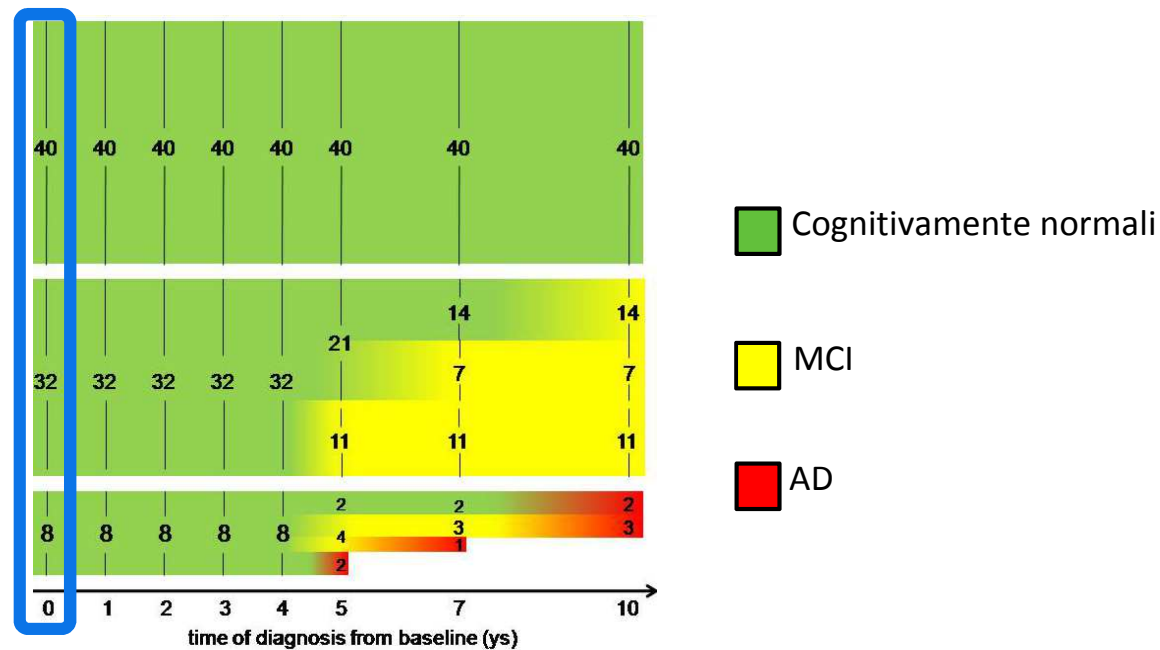
I depositi di amiloide valutati con PIB e all'autopsia precedono la demenza di 15 a



(Rowe, CC et al. 2010)

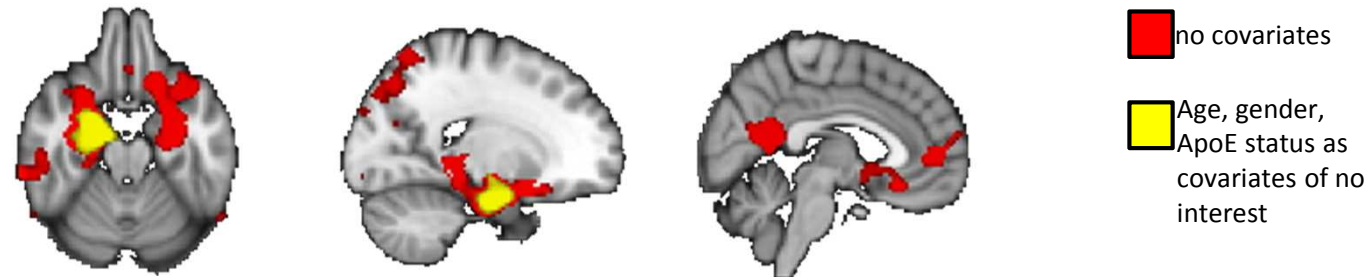


In partenza, nessuna differenza in età, genere, scolarità, ApoE, MMSE, e CAMCOG

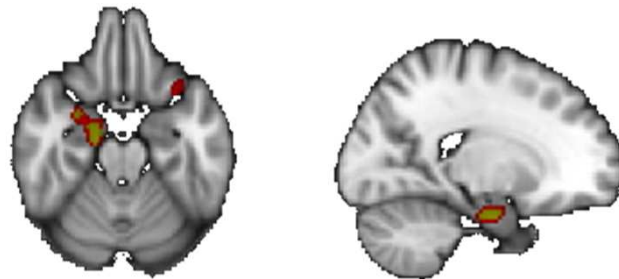


MRI strutturale (T1-W) nella malattia di Alzheimer

AD preclinico 5-10 anni prima del deterioramento < senza deterioramento cognitive dopo 10 anni



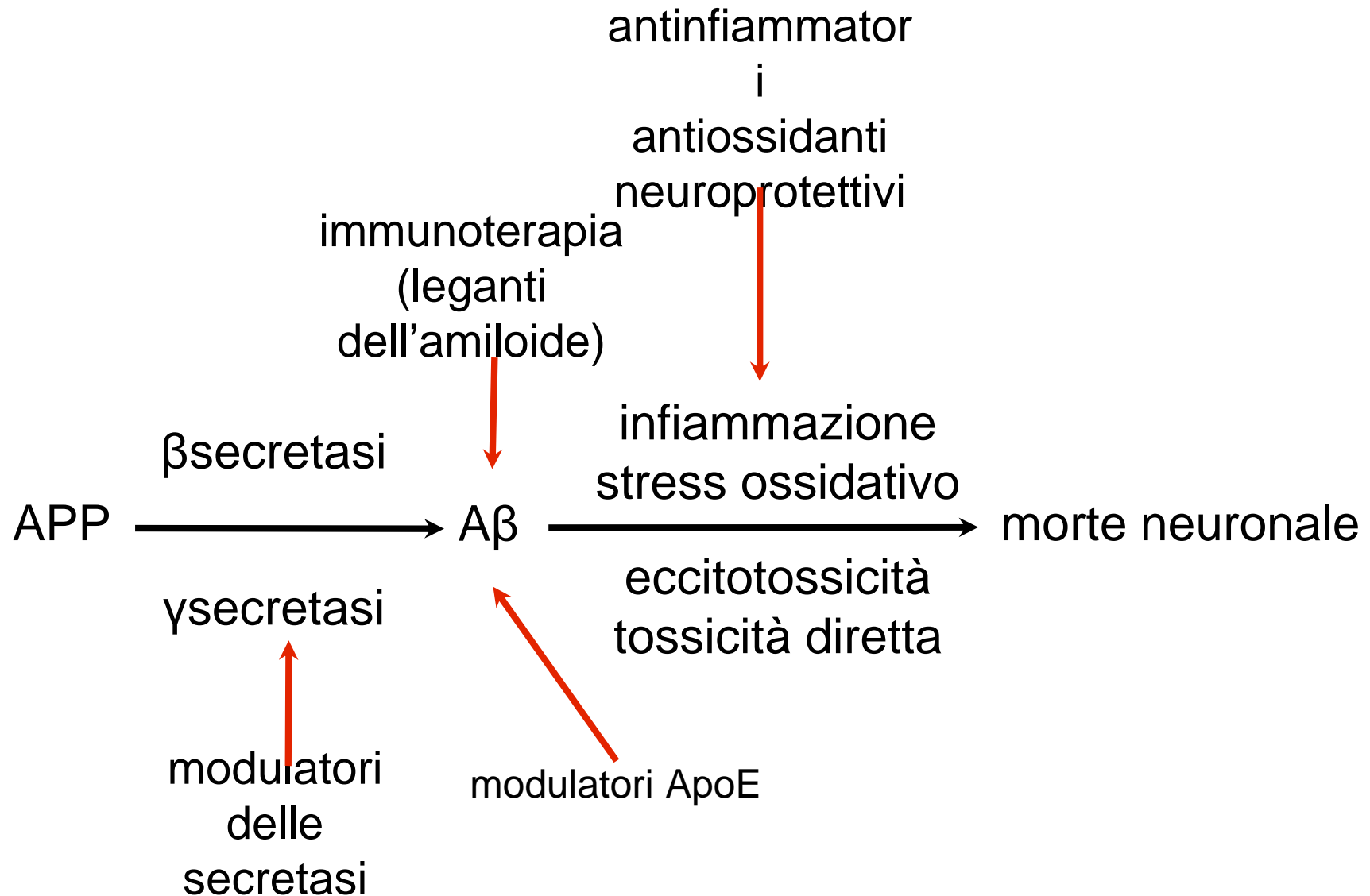
AD preclinico 7-10 anni prima del deterioramento < senza deterioramento dopo 10 anni



L'atrofia non è un fenomeno tardivo, un evento "a valle" nella progressione di AD

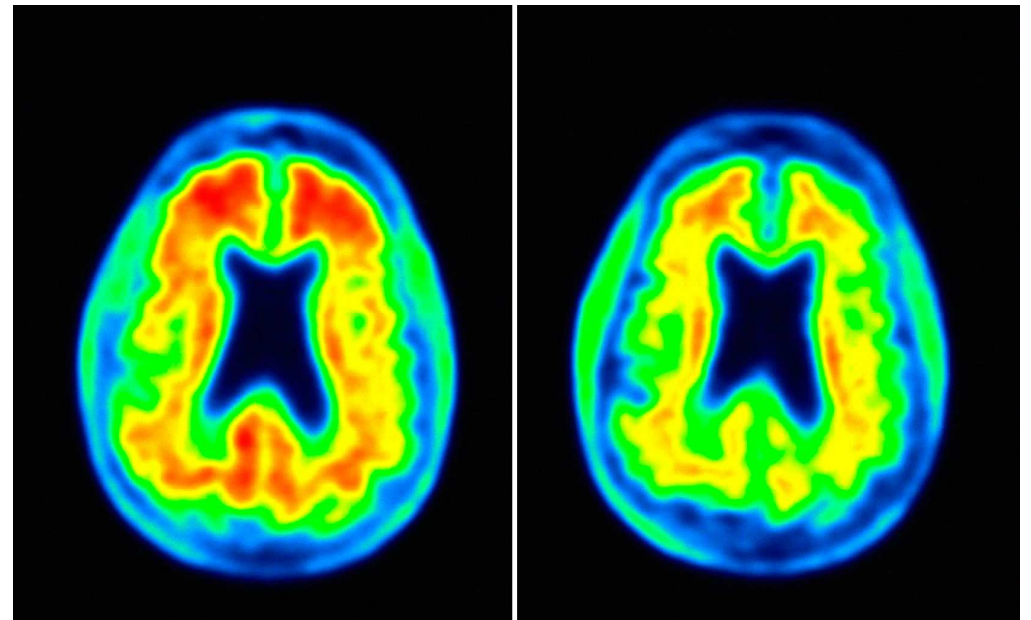
Le alterazioni strutturali che si osservano nell'AD preclicnico interessano le regioni tipicamente interessate dalle alterazioni neuropatologiche

Strategie per modificare il decorso di AD



Risultati

- Una serie di anticorpi monoclonali hanno dimostrato di poter eliminare o ridurre i depositi di amiloide
- Alcuni anticorpi monoclonali (Aducanumab, Solanezumabe Gantenerumab, Crenezumab) **in analisi post-hoc** risultano efficaci nel ridurre l'evoluzione della malattia, ma solo se assunti nella fase prodromica.
- I risultati sono sicuramente inferiori alle attese



Prima e dopo il trattamento con Aducanumab

sperimentazioni su pazienti a rischio di AD

	Mechanism	RCTs	Participants	Duration
Reduced production of amyloid				
Pioglitazone	PPAR γ agonist that acts as a β -secretase inhibitor: inhibits first protease needed for A β production	TOMMORROW (NCT01931566; phase 3)	3500 people aged 65–83 years with <u>healthy cognition at risk of developing MCI due to AD</u> , with risk stratification including age and TOMM40 and APOE genotype; a masked extension is planned with the aim of recruiting 316 participants who complete TOMMORROW with a diagnosis of MCI due to AD (NCT02284906; phase 3)	5 years (completion by 2019); extension study 2 years (completion in 2021)
Increased clearance of amyloid				
Solanezumab	Anti-amyloid monoclonal antibody: passive immunotherapy	A4 study (NCT02008357; phase 3)	1150 people aged 65–85 years with <u>healthy cognition</u> , <u>500 of whom show evidence of brain amyloid accumulation</u>	3 years plus 2 years' follow-up (completion by 2020)
Solanezumab	Anti-amyloid monoclonal antibody: passive immunotherapy	DIAN-TU (NCT01760005; phase 2/3)	210 members of families with early-onset familial AD (age 18–80 years), 105 of whom have an <u>autosomal dominant AD-causing mutation in one of three genes (APP, PSEN1, PSEN2)</u>	2 years plus 3 years' follow-up (completion by 2019)
Gantenerumab	Anti-amyloid monoclonal antibody: passive immunotherapy	DIAN-TU (NCT01760005; phase 2/3)	210 members of families with early-onset familial AD (age 18–80 years), 105 of whom have an <u>autosomal dominant AD-causing mutation in one of three genes (APP, PSEN1, PSEN2)</u>	2 years plus 3 years' follow-up (completion by 2019)
Crenezumab	Anti-amyloid monoclonal antibody: passive immunotherapy	API—autosomal dominant AD (NCT01998841; phase 2)	300 members of Colombian families with early-onset familial AD (age 30–60 years), including <u>200 carriers of an autosomal dominant AD-causing mutation in PSEN1</u>	3 years plus 2 years' follow-up (completion by 2020)

Only selected phase 2 or 3 RCTs due for completion after 2015 are listed. Information obtained from ClinicalTrials.gov. RCT= randomised controlled trial. PPAR γ =peroxisome proliferator-activated receptor γ . A β =amyloid β . MCI=mild cognitive impairment. AD=Alzheimer's disease. A4 study=Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's study. DIAN-TU=Dominantly Inherited Alzheimer Network Trial Unit. API=Alzheimer's Prevention Initiative.

Table 11: Drugs in late-stage clinical development for Alzheimer's disease in people at risk of developing the disorder

Published online: March 29, 2016

Review



EMBO
Molecular Medicine

The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years

Dennis J Selkoe^{1,†} & John Hardy^{2,*,†}

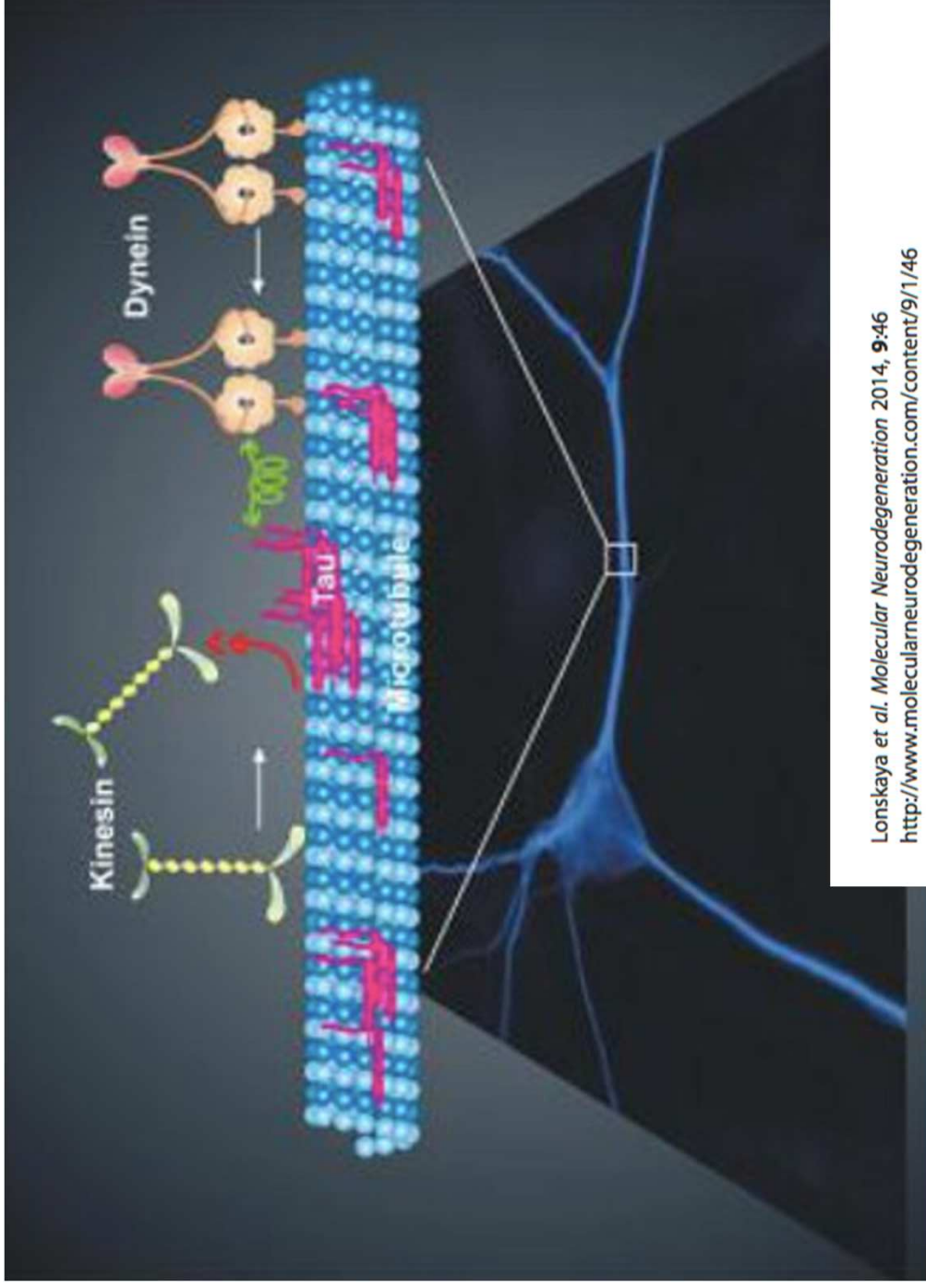


REVIEWS

Alzheimer disease therapy—moving from amyloid- β to tau

Ezio Giacobini and Gabriel Gold

Nat. Rev. Neurol. 9, 677–686 (2013); published online 12 November 2013; doi:10.1038/nrneurol.2013.223



Lonskaya et al. *Molecular Neurodegeneration* 2014, **9**:46
<http://www.molecularneurodegeneration.com/content/9/1/46>

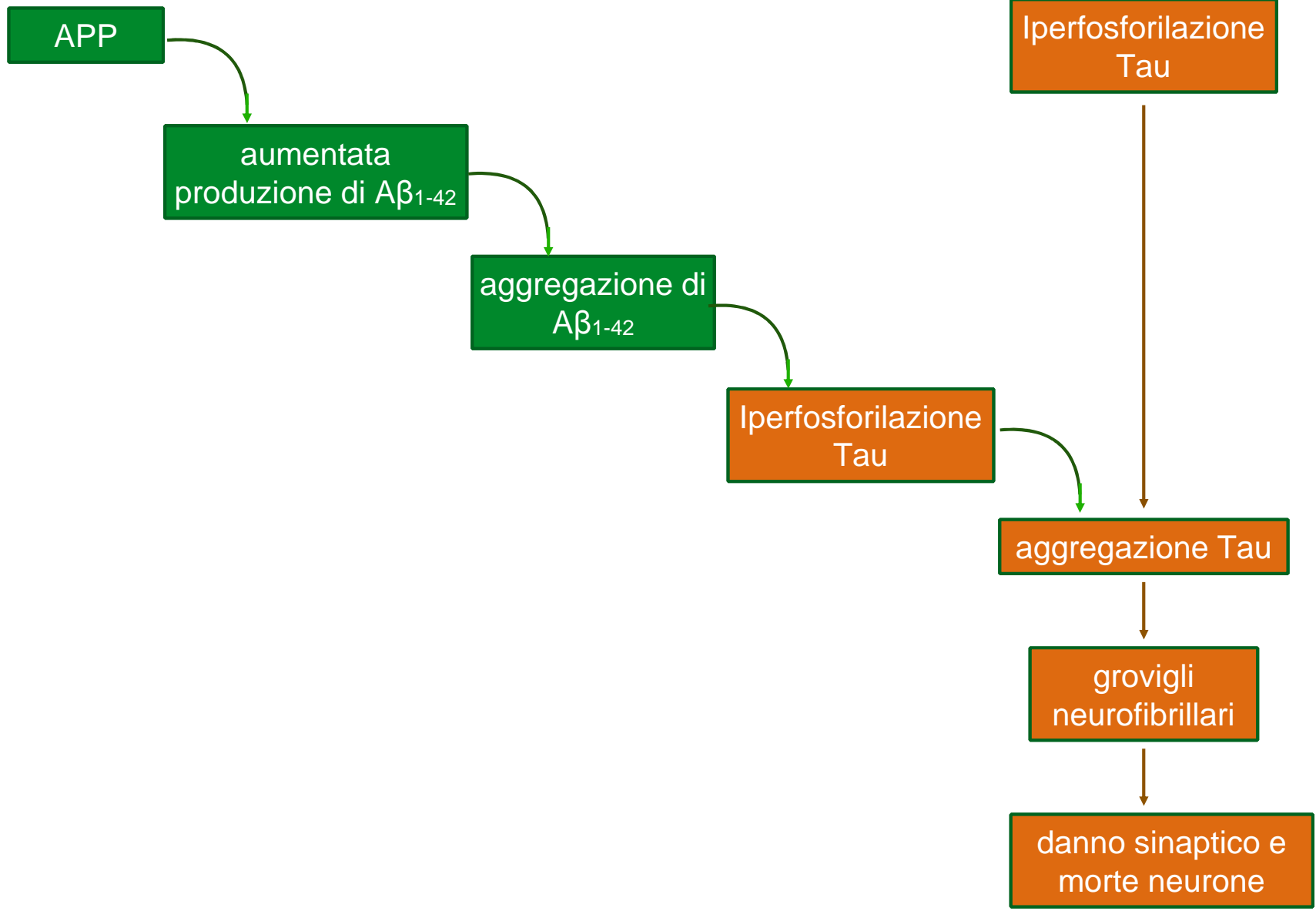


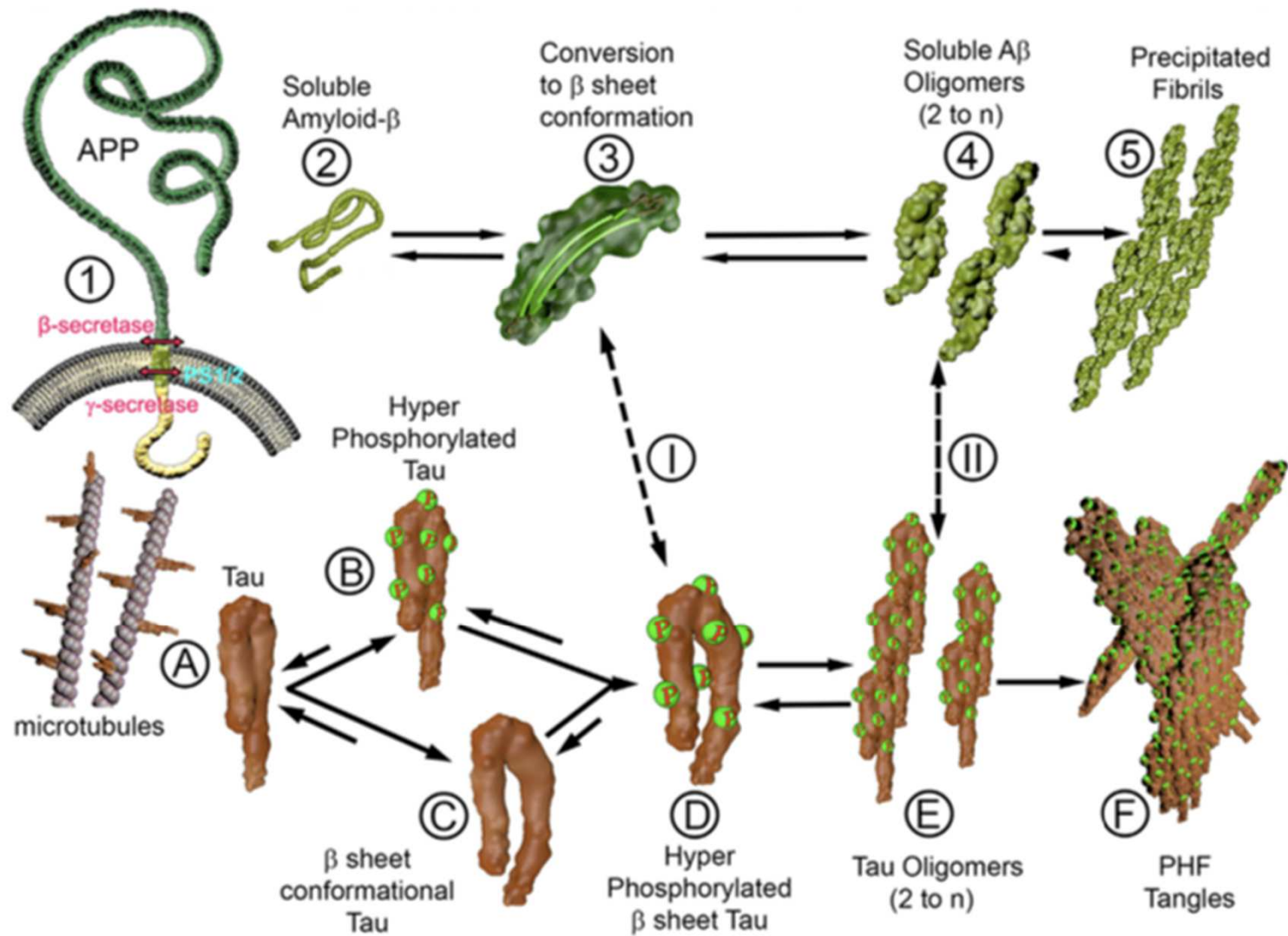
RESEARCH ARTICLE

Open Access

Tau deletion impairs intracellular β -amyloid-42 clearance and leads to more extracellular plaque deposition in gene transfer models

Irina Lonskaya¹, Michaeline Hebron¹, Wengqiang Chen^{1,2}, Joel Schachter³ and Charbel Moussa^{1*}





La tau si propaga con un meccanismo simile a quello dei prioni

(Wisniewski T, Goni F, 2015)

Nome	Sinonimo	Ditta Farmaceutica	Funzione	Fase	Termine
-------------	-----------------	---------------------------	-----------------	-------------	----------------

LMTM	TRx0237, LMT-X, Methylene Blue,	TauRx Therapeutics Ltd	Inibizione aggregazione della Tau	tre RCT (fase3)	2 neg
------	--	---------------------------	---	-----------------------	-------

TPI 287	Derivato dei taxani	Cortice Biosciences	Stabilizzatore dei microtubuli	1	2017
---------	------------------------	---------------------	-----------------------------------	---	------

Nome	Sinonimo	Ditta Farmaceutica	Immuno terapia	Fase	Termine
AADvac-1	Axon peptide 108 conjugated to KLH	Axon Neuroscience SE	Attiva	2	2019
ACI-35		AC Immune SA, Janssen	Attiva	1b	NA
CN2 8E12	ABBV-8E12	AbbVie, C2N Diagnostics, LLC	Passiva	2	2020
RG7345	RO6926496	Roche	Passiva		sospeso
RO 7105705	RG 6100	AC Immune SA, Genentech, Hoffmann- La Roche	Passiva	1	2017

Conclusioni

- Terapie eziologiche in fase di sperimentazione, forse utile in sottogruppi ristretti di pazienti, con un approccio di tipo preventivo.
- Siamo ad un cambio di paradigma...
- E' verosimile che terapie eziologiche dovranno comunque essere mirate alle fasi iniziali, se non prodromiche, della malattia
- Nel frattempo: l'incidenza della malattia diminuisce (anche se la prevalenza aumenta). Prevenzione primaria è efficace.
 - controllo fattori di rischio
 - dieta, attività fisica, attività cognitiva, socializzazione