

ESTRATTO DA:

Psicogeriatría

QUADRIMESTRALE - ANNO VI - NUMERO 2 - MAGGIO-AGOSTO 2011

IL RUOLO DELL'OMOTAUURINA NELLA PREVENZIONE DEL DECLINO COGNITIVO DA AD

CARLO CALTAGIRONE¹, LUIGI FERRANNINI², NICCOLÒ MARCHIONNI³,
GIUSEPPE NAPPI⁴, GIOVANNI SCAPAGNINI⁵, MARCO TRABUCCHI⁶

¹Professore Ordinario di Neurologia, Università di Roma Tor Vergata,
Direttore Scientifico IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma

²Direttore Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze,
Presidente Società Italiana di Psichiatria, Genova

³Professore Ordinario di Geriatria, Università di Firenze, Presidente Società Italiana
di Gerontologia e Geriatria, Firenze

⁴Direttore Scientifico IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia
Professore Ordinario di Neurologia, Università Sapienza, Roma

⁵Professore Associato di Biochimica Clinica, Università degli Studi del Molise, Campobasso

⁶Presidente Associazione Italiana Psicogeriatría, Direttore Scientifico GRG, Brescia

Il ruolo dell'omotaurina nella prevenzione del declino cognitivo da AD

CARLO CALTAGIRONE¹, LUIGI FERRANNINI², NICCOLÒ MARCHIONNI³, GIUSEPPE NAPPI⁴, GIOVANNI SCAPAGNINI⁵, MARCO TRABUCCHI⁶

¹Professore Ordinario di Neurologia, Università di Roma Tor Vergata, Direttore Scientifico IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma

²Direttore Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze, Presidente Società Italiana di Psichiatria, Genova

³Professore Ordinario di Geriatria, Università di Firenze, Presidente Società Italiana di Gerontologia e Geriatria, Firenze

⁴Direttore Scientifico IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia
Professore Ordinario di Neurologia, Università Sapienza, Roma

⁵Professore Associato di Biochimica Clinica, Università degli Studi del Molise, Campobasso

⁶Presidente Associazione Italiana Psicogeriatrics, Direttore Scientifico GRG, Brescia

Introduzione

Nonostante l'aspettativa di vita sia cresciuta in maniera considerevole, l'anziano è ancora frequentemente interessato da disabilità e multimorbilità croniche che rappresentano ad oggi la sfida maggiore dell'invecchiamento e della longevità¹. Patologie correlate all'età quali cancro, malattie cardiovascolari e neurodegenerative, osteoporosi, rappresentano la causa maggiore di morbidità e mortalità nei Paesi occidentali.

La malattia di Alzheimer (AD), che è la più comune forma di demenza, è la quinta causa di morte degli ultra65enni negli USA e, contrariamente a quanto avvenuto per altre importanti patologie la cui mortalità specifica è in costante diminuzione, nel caso dell'AD stiamo assistendo negli ultimi anni ad una drammatica crescita, con aumento delle morti attribuibili a AD di circa il 47% dal 2000 al 2006². Considerando l'attuale tasso di invecchiamento della popolazione degli USA, si prevede che il numero di pazienti affetti da AD raggiunga i 14 milioni entro il 2050, con un'incidenza attesa di circa un milione di nuovi casi/anno. Si è stimato che ipotetiche modalità di intervento in grado di ritardare di 5 anni la comparsa dei primi segni clinici di demenza potrebbero portare ad una riduzione del 57% del numero di pazienti con AD³. Simili considerazioni sono estendibili a tutti gli altri Paesi industrializzati⁴.

Purtroppo, nonostante gli sforzi scientifici profusi, non sono al momento disponibili opzioni farmaco-terapeutiche per la prevenzione e la modifica del decorso dell'AD. Solo 2 classi di farmaci sono oggi approvate per il trattamento dell'AD: gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (ChEIs) e la memantina, un derivato dell'adamantano. Il peso di questa situazione potrebbe dunque diventare insostenibile per le strutture socio-sanitarie delle future generazioni e la ricerca di nuove soluzioni di intervento terapeutico e preventivo risulta pertanto essere quanto mai critica.

I risultati emersi dalle ricerche di base così come le considerazioni generate dai risultati piuttosto deludenti dei trial clinici di questi ultimi anni sembrerebbero suggerire l'ipotesi che interventi precoci dovrebbero con più probabilità raggiungere l'obiettivo della *disease modification*. È altresì possibile che, similmente a quanto accade per altre patologie, l'AD possa essere meglio trattato alla comparsa delle prime manifestazioni sintomatiche

della patologia (*Mild Cognitive Impairment*) o, verosimilmente, anche prima della comparsa clinica del declino cognitivo, negli stadi presintomatici o preclinici³.

Patogenesi dell'AD

L'AD è caratterizzato clinicamente da progressivo declino cognitivo, disturbi delle funzioni cerebrali e anomalie psichiche e del comportamento. Inoltre con il termine AD ci si riferisce anche ai meccanismi patogenetici all'origine delle condizioni cliniche di cui sopra. Quest'ultima definizione comprende numerosi processi fisiopatologici che si crede abbiano inizio molti anni prima dell'emergere delle osservazioni cliniche. Si conoscono ormai differenti meccanismi che possono contribuire alla progressione dei deficit cognitivi attraverso l'interruzione delle normali vie di trasduzione del segnale coinvolte nella memoria e nelle altre funzioni cognitive. I riscontri patologici caratteristici sono l'accumulo di proteina amiloide (A β), grovigli neurofibrillari e depauperamento neuronale, ma l'esatto meccanismo attraverso il quale questi si sviluppino rimane irrisolto e lesioni neuropatologiche considerate tipiche dell'AD possono essere riscontrate anche in autopsie di soggetti anziani sani⁵.

La neurodegenerazione nell'AD sembra essere di natura multifattoriale, con molteplici processi biochimici operanti in serie o in parallelo. Secondo il modello della cascata da A β , si suppone che un'alterata omeostasi tra produzione, taglio post traslazionale e clearance del peptide A β sia un evento centrale nell'onset dell'AD⁶. Il peptide A β (in particolare A β 42) ha una forte tendenza ad aggregarsi in oligomeri, e proprio alla formazione di questi ultimi si attribuisce una spiccata neurotossicità. Gli oligomeri possono poi aggregarsi ulteriormente in fibrille e protofibrille, portando alla formazione delle cosiddette placche amiloidee. A queste ultime non è attribuita neurotossicità e, da alcuni autori, è addirittura proposto un loro ruolo come meccanismo di protezione e sequestro delle specie oligomeriche tossiche. Gli ulteriori elementi della cascata, il cui ruolo secondo alcune scuole di pensiero può essere precedente o più centrale rispetto al peptide A β , includono reazione infiammatoria locale, meccanismi ossidativi, eccitotossicità (eccesso di glutammato) e iperfosforilazione della proteina tau. L'anomala fosforilazione della proteina tau rende quest'ultima resistente alla proteolisi e può portare ad un suo considerevole

accumulo. Uno studio recente ha suggerito un legame tra l'amiloide ed i grovigli neurofibrillari, ipotizzando che l'esposizione al peptide A β inneschi un taglio della proteina tau ad opera di specifiche caspasi e ne promuova di conseguenza l'assemblaggio in filamenti patologici⁷.

La patogenesi e la progressione dell'AD è stata anche legata a reazioni infiammatorie locali e stress ossidativo^{8,9}. In questo contesto, il deposito di A β gioca un ruolo chiave per l'induzione di una risposta infiammatoria cronica e la generazione di uno stress ossidativo. Queste risposte stimolano il reclutamento di astrociti e l'attivazione della cascata del complemento e delle cellule microgliali, portando alla sintesi di mediatori pro-infiammatori (citochine e chemochine), con conseguente danno neuronale¹⁰. Questa situazione può, a sua volta, promuovere una maggiore formazione di A β e grovigli neurofibrillari (NFT) la cui presenza, in un ciclo di feedback positivo che progredisce rapidamente e irreversibilmente, riporta a quanto già descritto in termini di stimolo di risposta infiammatoria e stress ossidativo.

L'ipotesi che l'aggregazione di A β portasse alla formazione di oligomeri neurotossici ha stimolato e guidato la ricerca verso lo studio di soluzioni terapeutiche e composti che potessero prevenire tale meccanismo. Gli studi genetici delle mutazioni causa di AD ad esordio precoce, così come le alterazioni genetiche legate a maggior rischio di AD ad esordio tardivo, hanno supportato l'idea che l'inibizione della fibrillogenesi potesse essere un target rilevante per il trattamento dell'AD. APOE, il maggiore fattore di rischio genetico, è implicato nel trasporto dell'amiloide e nella clearance delle placche. Similmente, evidenze genetiche da studi condotti sulla demenza fronto-temporale mostrano che mutazioni della proteina tau portano ad un anormale accumulo della stessa nei NFT ed in altri aggregati più piccoli e suggeriscono che l'anomalo accumulo di tau possa anche essere legato alla neurodegenerazione indotta da A β nell'AD.

In quest'ottica, sia il peptide A β che tau sono stati oggetto di studi approfonditi quali potenziali target per terapie *disease-modifying* nell'AD. Tuttavia, nonostante gli enormi investimenti in ricerca, solo pochi trial anti-A β -e meno ancora rivolti a tau- hanno raggiunto fasi avanzate di sperimentazione nell'uomo.

L'omotaurina (tramiprosate, Alzhemed®, Vivimind®) è il solo inibitore della fibrillogenesi del peptide A β che abbia raggiunto un trial clinico di fase III.

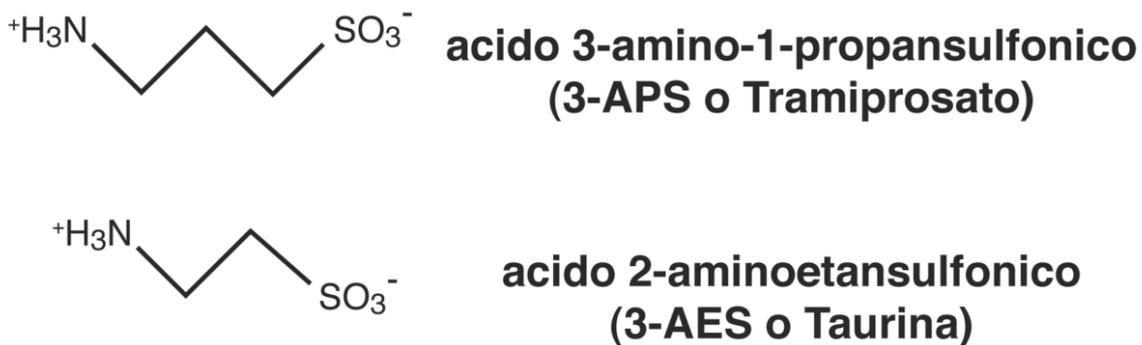
Tramiprosato (omotaurina): una breve storia, dalle alghe all'ippocampo

L'omotaurina (3-aminopropansulfonato) (Fig.1) è un piccolo composto naturale identificato in differenti specie di alghe marine rosse, originariamente estratto da queste ultime^{11,12}, ed in seguito sintetizzato chimicamente ed introdotto nel mercato farmaceutico con il nome di tramiprosato¹³. L'estrazione, l'isolamento e l'identificazione dell'omotaurina è stata studiata in *Gratelupia livida*, *Chondrus ocellatus*, *Rhodymenia palmata*, *Acrosorium uncinatum* e *Cladophora*

densa. In biologia sperimentale questa molecola è stata anche utilizzata come componente del buffer di Good's CAPS14 [3-(cicloexilamino)-1-propansulfonato] (sigma Aldrich C2632).

Il nome omotaurina è stato scelto in virtù dell'alta omologia di questa molecola con la taurina (2-aminoetansulfonato), che è uno dei più abbondanti amminoacidi liberi nel cervello. Le due molecole condividono una struttura chimica simile, sebbene l'omotaurina presenti un atomo di carbonio addizionale che ne modifica in maniera sostanziale le proprietà rispetto alla taurina (Fig.1).

Figura 1: Struttura chimica del tramiprosato (omotaurina) e della taurina



L'omotaurina è analoga anche del 4-aminobutirrato (γ -acido amminobutirrico; GABA), ed ha proprietà di agonista per il recettore GABA, soprattutto di tipo A. Grazie a queste omologie di struttura, l'omotaurina ha dimostrato di poter interferire con numerose *pathway* biologiche, in modelli sperimentali sia in vitro che in vivo, e di possedere attività neuroprotettiva attraverso più di un meccanismo. Quale aminoacido contenente zolfo, al pari della taurina, l'omotaurina può esercitare un effetto protettivo nei confronti dei danni a cellule nervose, in particolare nei confronti del danno ossidativo a carico del DNA causato da radicali liberi generati dall'ossidazione di catecolammine^{15,16}.

In studi di approfondimento sull'attività di agonista recettoriale GABA, l'omotaurina si è dimostrata in grado di antagonizzare crisi in modelli di animali epilettici^{17,18} e di espletare attività antinocicettive ed analgesiche¹⁹, probabilmente mediate da meccanismi oppioidi e colinergici²⁰. In virtù degli effetti GABAergici e dell'abilità di inibire il firing dopaminergico, il calcio-acetilomotaurinato, un derivato dell'omotaurina altresì noto come acamprosato,

è stato impiegato con successo per la riduzione dell'auto-somministrazione di etanolo e degli episodi di recidiva sia in animali che in umani²¹. Considerando la rilevanza del GABA nella fisiologia dei processi cognitivi, la potenziale attività dell'omotaurina nel SNC è stata investigata anche nei meccanismi di apprendimento e memoria, in modelli animali in vivo^{22,23}.

Infatti, al di là degli effetti neuroprotettivi e neurotropici correlati all'attivazione dei recettori GABA di tipo A, si è scoperto come l'omotaurina prevenga la neurotossicità da A β riducendo l'aggregazione del peptide A β . È stato proposto come, al contrario della taurina che ha una debole attività anti-fibrillogena²⁴, l'omotaurina possa interferire efficacemente con il legame dei glicosamminoglicani al peptide amiloide, bloccando attraverso questo meccanismo la formazione di fibrille A β . In particolare, l'omotaurina ha dimostrato di bloccare la transizione molecolare del peptide A β da una struttura *random coil* ad una struttura a foglietto β , e la sua conseguente oligomerizzazione con formazione di composti neurotossici. Un lavoro molto recente ha mostrato, con l'utilizzo della tecnica di spettrometria di

massa con ionizzazione elettrospray (ESI-MS), l'abilità dell'omotaurina di legare il peptide Aβ, suggerendo peraltro come il legame avvenga primariamente attraverso l'estremità sulfonata della molecola e non coinvolga il gruppo amino terminale del composto²⁵.

In vitro, l'omotaurina ha mostrato di conferire neuroprotezione nei confronti di neurotossicità indotta da Aβ in colture di cellule neuronali e organotipiche di ippocampo di roditori e di annullare l'inibizione della long term potentiation (LTP) indotta da Aβ in fettine di ippocampo di ratto²⁶, in parte attraverso il legame con il recettore GABA di tipo A²⁷. In vivo, l'omotaurina ha prodotto una riduzione dose-dipendente del carico di Aβ40 e Aβ42 sia solubile che insolubile nel cervello di topi

transgenici (TgCRND8)²⁸(FIG2-3).

Il meccanismo attraverso il quale l'omotaurina agisce sulla frazione sia solubile sia insolubile del peptide Aβ rimane da definire. L'evidenza che l'omotaurina interagisca con i livelli di Aβ40 e Aβ42 solubile potrebbe segnalare un'azione a livello del catabolismo di Aβ o del suo efflusso. Visto che omotaurina e GAG condividono simili proprietà di legame all'amiloide, si può ipotizzare che l'omotaurina possa influenzare anche la processazione della proteina APP, come già mostrato per alcuni proteoglicani²⁹.

In conclusione, le proprietà dell'omotaurina dal punto di vista dell'attività anti-amiloide e la sua farmacocinetica hanno giustificato il suo passaggio e impiego in studi clinici su umani come molecola *disease modifying* nell'AD.

Figura 2: IG 2: Il trattamento con tramiprosato riduce la formazione di placche Aβ corticali.

(A) Numero di placche ThS+ per intera sezione neocorticale (i) e percentuale di area corticale occupata da placche (ii). I punti rappresentano i valori per i singoli animali e le barre rappresentano i valori medi. *Analisi della varianza a una via (F0.05[2,31] = 3.615, P = 0.039) seguita dal metodo di Dunnett, confronti multipli vs. controllo, P < 0.05.

(B) Deposizione di Aβ nel cervello degli animali di controllo (i) e in topi trattati per 8 settimane con tramiprosato (s.c.): 30 mg/kg/d (ii) o 100 mg/kg/d (iii). Fotomicrografie a campo illuminato (iv, v, vi) corrispondenti rispettivamente a (i, ii, iii). Abbreviazioni: cc – corpus callosum; RS – corteccia retrospleniale; V2 – corteccia visiva secondaria. Scala = 100µm.

Fonte: Gervais F, Paquette J, Morissette C, et al. Targeting soluble Aβ peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiol Aging* 2007; 28:537-547.

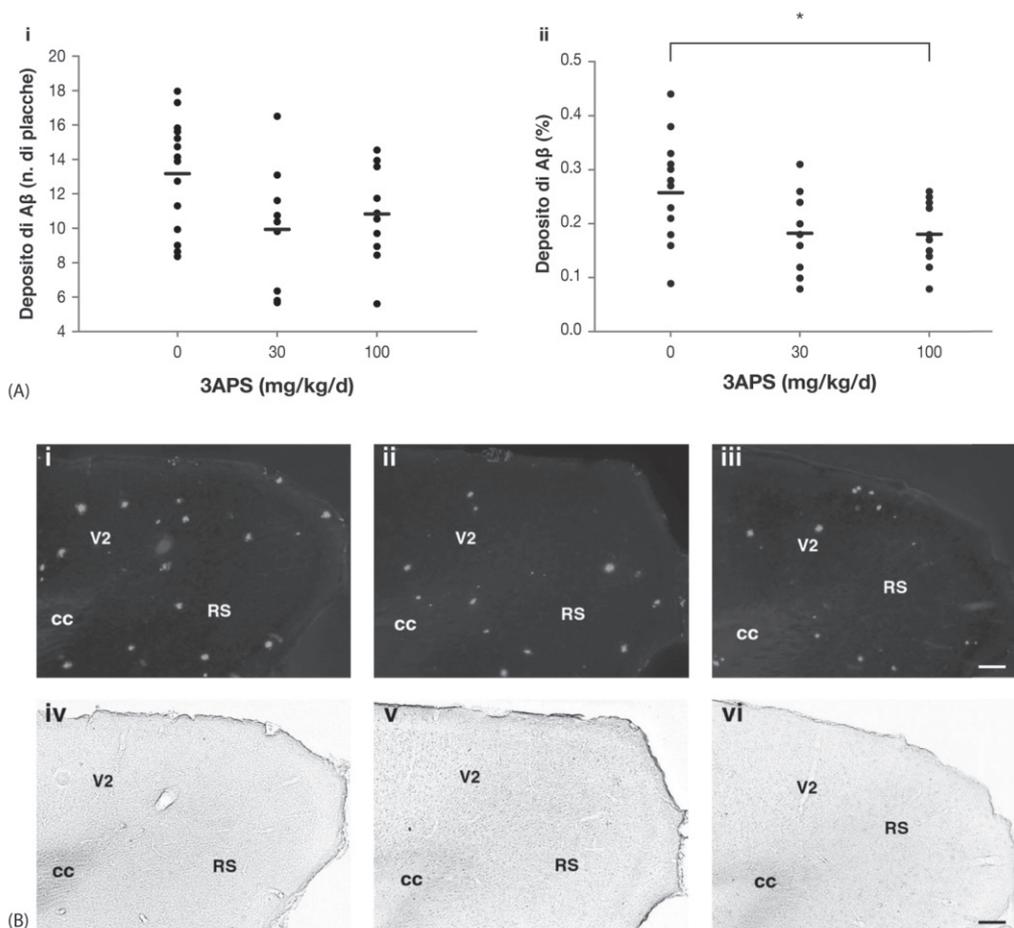
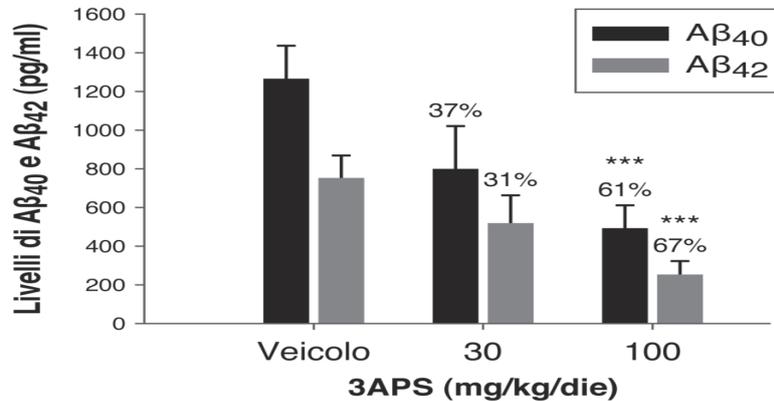


Figura 3: IG 3: Il trattamento con tramiprosato riduce i livelli di A β plasmatica in topi TgCRND8. Livelli plasmatici di A β 40 e A β 42 dopo 8 settimane di trattamento con veicolo o tramiprosato (30 o 100 mg/kg/d). I livelli plasmatici sono stati determinati con ELISA. I risultati sono espressi come pg A β /ml plasma \pm S.E.M. ***Analisi di A β 40: F0.05[2,43] = 5.953, P = 0.005 e A β 42: F0.05[2,43] = 6.106, P = 0.005 seguita da metodo di Dunnett, confronti multipli vs. controllo, P < 0.05. Fonte: Gervais F, Paquette J, Morissette C, et al. Targeting soluble A β peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiol Aging* 2007; 28:537-547.



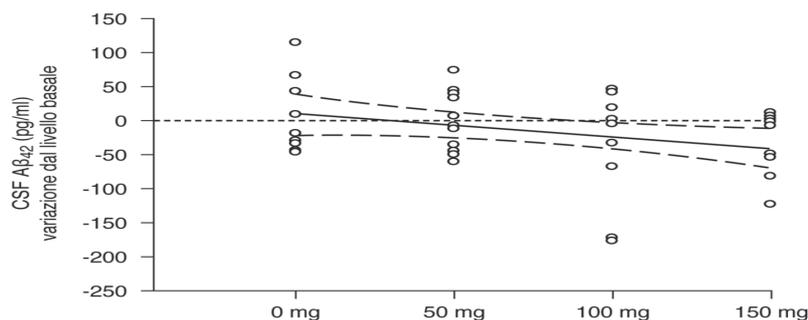
Tramiprosato (omotaurina): trial clinici

In qualità di promettente candidato al trattamento *disease modifying* dell'AD, il tramiprosato è stato ampiamente studiato in alcuni trial clinici.

In particolare, la sicurezza e la tollerabilità del tramiprosato sono state ampiamente investigate in studi di fase I, II e III: un totale di 1703 soggetti (288 soggetti sani, 24 pazienti con angiopatia cerebrale amiloide e 1391 pazienti con AD) hanno assunto tramiprosato in questi trial. In tutti gli studi il tramiprosato si è dimostrato sicuro e ben tollerato alla dose raccomandata di 100 mg x2/die. La sua farmacocinetica e farmacodinamica sono state valutate in un trial di fase II randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, nel quale 58 pazienti con AD lieve-moderato hanno ricevuto placebo o tramiprosato

alla dose di 50, 100, o 150 mg x2/die per 3 mesi²⁹. Gli effetti collaterali più frequenti sono stati nausea, vomito e diarrea, tutti intermittenti e di grado da lieve a moderato, e non si è riscontrato alcun effetto collaterale grave attribuibile all'assunzione della molecola. Il tramiprosato ha dimostrato di oltrepassare la barriera ematoencefalica e di ridurre, in maniera dose dipendente, i livelli di A β 42 nel liquido cerebro-spinale di pazienti con AD dopo 3 mesi di trattamento, il che suggerisce una potenziale capacità di interferenza con meccanismi patogenetici attivi nell'AD, e nel modificare pertanto il decorso della patologia, e validando così il concetto che un trattamento indirizzato al peptide A β solubile può avere un impatto significativo sui livelli di A β nel cervello di pazienti con AD. (FIG-4).

Figura 4: Cambiamenti nei livelli di A β 42 nel liquido cerebro-spinale di soggetti trattati con placebo o acido 3-amino-1-propansulfonico (3APS o tramiprosato) a 50, 100, o 150 mg (x2/die) dopo 3 mesi di trattamento. I punti rappresentano i valori dei singoli individui; la linea continua rappresenta la curva di migliore approssimazione ($Y = 2.53 - 0.320X$; $R = 0.306$; $F = 4.4$, $p = 0.041$); la linea tratteggiata rappresenta l'intervallo di confidenza al 95%. Fonte: Aisen PS, Saumier D, Briand R, et al. A Phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67:1757-63.



Al fine di esplorare ulteriormente l'attività anti amiloide, uno studio di fase II in doppio cieco condotto su 5 centri è stato effettuato per valutare la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica del tramiprosato in 24 soggetti con emorragia intracerebrale lobare, affetti da probabile o possibile angiopatia cerebrale amiloide³⁰. Questo studio della durata di 12 settimane con 3 differenti dosi (50, 100, o 150 mg x2/die), ha confermato il profilo di sicurezza del tramiprosato.

L'efficacia e l'effetto del tramiprosato sulla progressione dell'AD sono stati investigati in un ampio studio di fase III in pazienti con AD lieve-moderato esaminati per un periodo di 18 mesi. Lo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, con disegno a bracci paralleli, è stato condotto in 67 centri negli USA ed in Canada (ALPHASE).

In totale, hanno preso parte allo studio 1.052 pazienti (età>50 anni) con diagnosi di probabile AD determinata attraverso criteri standardizzati (DSM-IV-TR e NINCDS-ADRDA) di severità lieve-moderata (Mini-Mental State Examination [MMSE] 16-26 inclusi). Tutti i pazienti erano trattati con una dose stabile di ChEI che poteva essere integrata con memantina, per un minimo di 4 mesi prima della visita di *screening*. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere (x2/die) tramiprosato 100 mg (n = 352), 150 mg (n = 347) o placebo (n = 353) per 70 settimane

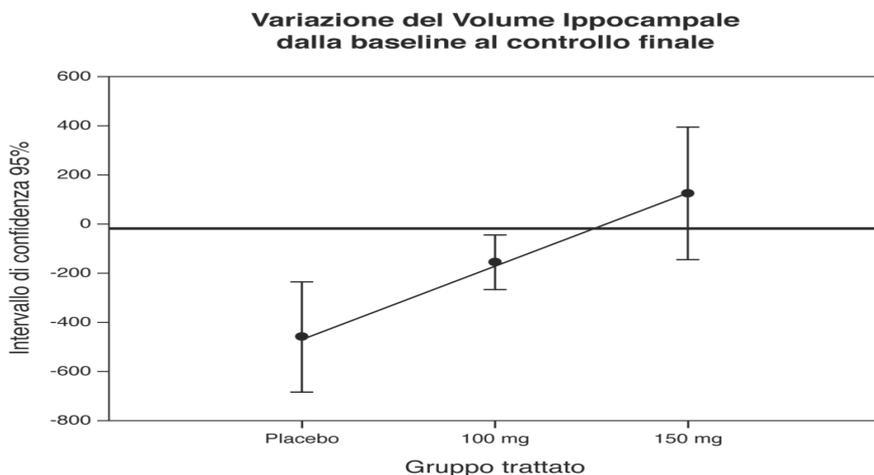
consecutive, precedute da un periodo di titolazione di 8 settimane.

Gli *outcome* di efficacia includevano la Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) e la Clinical Dementia Rating-Sum-of-boxes (CDR-SB) scale, mentre il potenziale effetto di *disease modification* era valutato attraverso misure longitudinali con MRI volumetrico (vMRI) dell'ippocampo in un sottogruppo di pazienti³¹. In totale, 508 pazienti sono stati sottoposti a scansione vMRI; in 312 è stato possibile ottenere scansioni basali e finali e, pertanto, dopo i 18 mesi di trattamento, sono stati inclusi nell'analisi. Le valutazioni ADAS-cog sono state effettuate al basale ed a 13, 26, 39, 52, 65 e 78 settimane. Una completa descrizione del disegno dello studio e dei criteri di inclusione è descritta dettagliatamente altrove^{32,33}.

Le analisi pianificate nel disegno iniziale e concernenti i dati psicometrici non hanno mostrato differenze intra-gruppo significative, tuttavia l'*outcome* primario relativo agli ADAS-cog ha mostrato un'evidenza numerica di minor declino alla settimana 78 nel gruppo 100 mg vs. placebo. (-0.70 punti). I dati derivanti dal sottogruppo di pazienti sottoposti a vMRI hanno rivelato un trend verso una minore riduzione del volume dell'ippocampo nel gruppo trattato con tramiprosato, suggerendo l'ipotesi che il tramiprosato rallenti l'atrofia ippocampale, ed hanno mostrato alcune evidenze di un effetto

Figura 5: Cambiamento nel volume dell'ippocampo (HV) = (Volume alla settimana 78). Le unità sono in mm³. L'atrofia è da intendersi indicata da un cambiamento medio < 0.

Fonte: Saumier D, Aisen PS, Gauthier S, Vellas B, Ferris SH, Duong A, Suhy J, Oh J, Lau W, Garceau D, Haine D, Sampalis J. Lessons learned in the use of volumetric MRI in therapeutic trials in Alzheimer's disease: the Tramiprosate experience. *J Nutr Health Aging*. 2009 Apr;13(4):370-2.



benefico nei domini psicometrici.

Tuttavia, sia i dati psicometrici che i modelli di analisi del volume ippocampale sono confusi da un effetto sito (*site effect*) ed influenzati da un'alta varianza fra pazienti. La mancanza di un'adeguata validità dei modelli di analisi pianificati nel design dello studio ha portato allo sviluppo di modelli predittivi alternativi.

Analisi post-hoc indirizzate alla riduzione del *site effect* ed all'ottimizzazione del modello statistico sono state effettuate attraverso lo sviluppo di modelli ad analisi multivariata (*mixed effects multivariate repeated-measures models*) e con l'inclusione di covariate aggiuntive.

Queste analisi hanno mostrato trend di riduzione del declino cognitivo misurato con ADAS-cog ed una significativa diminuzione, dose dipendente, della perdita di volume ippocampale in pazienti trattati con tramiprosato (Fig. 5).

Per esaminare se specifici domini cognitivi fossero influenzati dal tramiprosato, paragonato al gruppo placebo, i dati ADAS-cog sono stati analizzati nei singoli sotto-domini³³. L'ADAS-cog valuta il cambiamento globale includendo 11 strumenti dominio-specifici: 7 performance test (*Word recall, Object Naming, Commands, Constructional Praxis, Ideational Praxis, Orientation, Word Recognition*), e 4 scale con punteggio (*Remembering Test Instructions, Spoken Language Ability, Word Finding Ability, Language Comprehension*). Un punteggio basso in ognuno dei sub-test indica una performance debole ed un cambiamento positivo dal basale

indica dunque la presenza di declino.

I risultati di queste analisi hanno mostrato differenze statisticamente significative o trend statistici a favore del tramiprosato in 6 sub-scale dell'ADAS-cog, ovvero *Following Commands, Language Comprehension, Ideational Praxis, Object Naming, Remembering Test Instructions, e Spoken Language Ability*. Differenze a favore del placebo sono state osservate nella sub-scala *Constructional Praxis*.

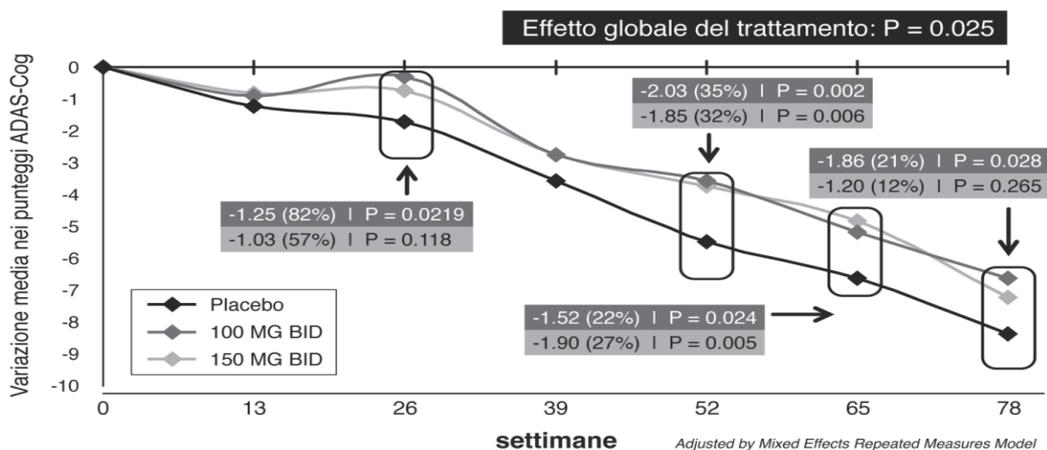
Quest'analisi esplorativa suggerisce che il tramiprosato può avere benefici sulla memoria, il linguaggio e la prassia, in individui con AD lieve-moderato.

Un'ulteriore analisi condotta su un sottogruppo (n = 599) di pazienti APOE4+ ha mostrato un effetto statisticamente significativo a favore del tramiprosato per quanto riguarda la scala globale ADAS-cog (p = 0.025). L'incidenza di effetti collaterali in questo sottogruppo non si è discostata da quella globale.

In conclusione, mentre le analisi pianificate nel disegno dello studio di fase III ALPHASE si sono dimostrate non conclusive, analisi post-hoc effettuate utilizzando metodi predittivi alternativi hanno mostrato *trend* di un effetto positivo del tramiprosato sulle funzioni cognitive ed un effetto statisticamente significativo nella riduzione del volume ippocampale in pazienti con AD. Il beneficio nella funzione cognitiva è stato più prominente in una popolazione omogenea di pazienti positivi per l'allele APOE4 (Fig. 6).

Figura 6: Il tramiprosato riduce significativamente il declino cognitivo da AD in pazienti- ApoE4+ in modelli statistici ad analisi multivariata.

Fonte: J. Sampalis, GERONTONET Symposium, Roma 2009



Conclusioni: una nuova, potenziale prevenzione secondaria dell'AD

Tutte le più recenti evidenze risultanti dalle analisi di gruppi di popolazione con fattori genetici di rischio e da soggetti clinicamente normali suggeriscono che il processo fisiopatologico dell'AD cominci in realtà molti anni prima della diagnosi clinica di deficit cognitivo, indicando la possibilità della definizione concettuale di un continuum nella progressione della patologia e determinando al contempo un'opportunità critica per interventi potenziali con approcci preventivi e molecole in grado di modificare il percorso e decorso della malattia³⁴.

In questo caso si dovrebbe parlare di prevenzione secondaria, in quanto il soggetto, qualora si giunga a una definizione formale ed accettata di specifici parametri di riferimento, si collocherebbe in una fase del continuum che non può già più rientrare nei canoni di invecchiamento "normale".

La sfida più importante, per la ricerca di soluzioni efficaci nell'ambito dell'AD, è dunque, come delineato dalle raccomandazioni del *National Institute on Aging*, nella definizione di nuovi criteri condivisi per le fasi precliniche dell'AD.

Nuovi dati originati da studi in anziani clinicamente normali suggeriscono che l'evidenza, come biomarker, di accumulo di Ab è associata ad alterazioni funzionali e strutturali consistenti con i pattern di anormalità riscontrati in pazienti con *Mild Cognitive Impairment* e AD³. Anche se si rendono necessari ulteriori studi, ci sono stringenti evidenze che marcatori di A β in individui anziani clinicamente normali siano associati con altre alterazioni cerebrali, consistenti con quanto riscontrabile in soggetti con demenza, e che specifiche analisi possano essere predittive di un più elevato rischio di progressione verso stadi clinicamente evidenti.

Molteplici studi hanno, ad esempio, riportato come individui anziani, normali dal punto di vista cognitivo, con bassi livelli di A β 1-42 nel liquido cerebro-spinale o con elevati coefficienti di binding alla PET, dimostrino un indebolimento dei *network* funzionali³⁵ ed un diminuito volume cerebrale

compatibile con *pattern* riscontrabili in AD³⁶.

Queste evidenze suggerirebbero dunque come l'analisi dei livelli di A β possa proporsi come un criterio, o uno dei criteri, da adottare nelle definizioni del continuum fisiopatologico e nell'identificazione dei soggetti a rischio.

Considerando anche prospettive differenti, studi recenti suggeriscono come anche il *self report* di difficoltà cognitive, spesso legate alla memoria, anche in assenza di una disfunzione oggettiva da tests psicometrici, possa essere in soggetti anziani predittiva di un futuro declino clinico.

In quest'ottica l'omotaurina, in base alle caratteristiche esaminate nei paragrafi precedenti, si pone come un interessante candidato per un'azione di prevenzione secondaria.

L'omotaurina ha difatti mostrato di essere in grado di diminuire la quantità di A β solubile ed insolubile ed interferire con i processi di formazione di oligomeri tossici. Inoltre, modelli statistici predittivi hanno mostrato un trend a favore di effetti benefici cognitivi esercitati da questa molecola, particolarmente nei domini della memoria, delle abilità di pianificazione ed esecuzione e delle abilità verbali. Analisi post-hoc hanno altresì rivelato un'azione neuroprotettiva nella riduzione della perdita di cellule ippocampali; inoltre, i benefici per la funzione cognitiva, si sono dimostrati statisticamente significativi in tutti i domini ADAS-cog in una sotto-popolazione omogenea dello studio ALPHASE, ovvero nei pazienti APOE4+.

Allo stesso tempo, l'assunzione cronica di omotaurina è associata ad un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. Tutte queste caratteristiche possono dunque suggerirne un ruolo potenziale di impiego in una prevenzione secondaria a lungo termine.

In questa prospettiva, l'utilizzo a lungo termine dell'omotaurina potrebbe costituire un'aggiunta essenziale ad ulteriori approcci oggi consigliati nella prevenzione primaria e secondaria dell'AD (controllo della dieta, aumento dell'attività fisica e dell'esercizio mentale) o nella prevenzione medica di comorbidità (controllo dell'ipertensione, del diabete o della dislipidemia).

Bibliografia

- Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57:225-30.
- Alzheimer's Association (2009) 2009 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 5:234-270.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Clifford RJ, Kaye J, Montine TJ, Park DC,

Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup.

- Mura T, Dartigues JF, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol.* 2010; 17(2):252-9.

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky

- ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010; 9:1118-27.
- ⁶ Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H, Alzheimer's disease. *Lancet.* 2006; 368:387-403.
- ⁷ Gamblin TC, Chen F, Zambrano A, Abraha A, Lagalwar S, Guillozet AL, Lu M, Fu Y, Garcia-Sierra F, LaPointe N, Miller R, Berry RW, Binder LI, Cryns VL. Caspase cleavage of tau: linking amyloid and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100:10032-7.
- ⁸ Rojo LE et al. Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Med Res.* 2008; 39:1-16.
- ⁹ Butterfield DA et al. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide. *Trends Mol Med.* 2001; 7:548-54.
- ¹⁰ Weiner HL, Frenkel D. Immunology and immunotherapy of Alzheimer's disease. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(5):404-16.
- ¹¹ Ito K, Miyazawa K and Matsumoto F. Amino acid composition of the ethanolic extractives from 31 species of marine red algae. *Hiroshima Daigaku Suichikusangakubu Kiyō.* 1977; 16:77-90.
- ¹² Miyasawa K, Ito K and Matsumoto F. Occurrence of (Δ)-2-hydroxy-3-aminopropanesulfonic acid and 3-aminopropanesulfonic acid in a red alga. *Grateloupia livida.* *Nippon Suisan Gakkaishi* 2007; 36:109-14.
- ¹³ Wright TM. Tramiprosate. *Drugs Today (Barc).* 2006; May;42(5):291-8.
- ¹⁴ Good NE et al. Hydrogen Ion Buffers for Biological Research. *Biochemistry.* 1996; 5(2), 467-77.
- ¹⁵ Biasetti M, Dawson R Jr. Effects of sulfur containing amino acids on iron and nitric oxide stimulated catecholamine oxidation. *Amino Acids.* 2002 Jun; 22(4):351-68.
- ¹⁶ Messina SA, Dawson R Jr. Attenuation of oxidative damage to DNA by taurine and taurine analogs. *Adv Exp Med Biol.* 2000; 483:355-67.
- ¹⁷ Adembri G, Bartolini A, Bartolini R, Giotti A, Zilletti L. Proceedings: Anticonvulsive action of homotaurine and taurine. *Br J Pharmacol.* 1974 Nov;52(3):439P-440P.
- ¹⁸ Fariello RG, Golden GT, Pisa M. Homotaurine (3 aminopropanesulfonic acid; 3APS) protects from the convulsant and cytotoxic effect of systemically administered kainic acid. *Neurology.* 1982 Mar; 32(3):241-5.
- ¹⁹ Ruiz de Valderas RM, Serrano MI, Serrano JS, Fernandez A. Effect of homotaurine in experimental analgesia tests. *Gen Pharmacol.* 1991; 22(4):717-21.
- ²⁰ Serrano MI, Serrano JS, Asadi I, Fernández A, Serrano-Martino MC. Role of K⁺ -channels in homotaurine-induced analgesia. *Fundam Clin Pharmacol.* 2001 Jun;15(3):167-73.
- ²¹ Scott, LJ, Figgitt DP, Keam SJ and Waugh J. Acamprosate: a review of its use in the maintenance of abstinence in patients with alcohol dependence. *CNS Drugs.* 2005; 19:445-64.
- ²² Giotti A. Effect of homotaurine on the learning and maintenance of the conditioned reflex of escape in the rat. *Boll Soc Ital Biol Sper.* 1975; 51(22):1723-6.
- ²³ Liljequist R, Paasonen MK, Soltanturi E, Halmekoski J. Comparison of guanidinoethanesulfonic acid, homotaurine and beta-alanine in a learning situation. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1983 Feb; 52(2):158-60.
- ²⁴ Santa-María I, Hernández F, Moreno FJ, Avila J. Taurine, an inducer for tau polymerization and a weak inhibitor for amyloid-beta-peptide aggregation. *Neurosci Lett.* 2007 Dec 18; 429(2-3):91-4. Epub 2007 Oct 11.
- ²⁵ Martineau E, de Guzman JM, Rodionova L, Kong X, Mayer PM, Aman AM. Investigation of the noncovalent interactions between anti-amyloid agents and amyloid beta peptides by ESI-MS. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2010 Sep; 21(9):1506-14. Epub 2010 May 31.
- ²⁶ Krzywkowski P, Sebastiani G, Williams S, et al. Tramiprosate Prevents Amyloid Beta-induced Inhibition of Long-term Potentiation in Rat Hippocampal Slices. 8th. International Conference AD/PD, Salzburg, Austria, March 14-18. 2007.
- ²⁷ Azzi M, Morissette C, Fallon L et al. Involvement of both GABA-dependent and - independent pathways in tramiprosate neuroprotective effects against amyloid-beta toxicity. 8th International Conference AD/PD, Salzburg, Austria, March 14-18. 2007.
- ²⁸ Gervais F, Paquette J, Morissette C, et al. Targeting soluble A β peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiol Aging.* 2007; 28:537-47.
- ²⁹ Aisen PS, Saumier D, Briand R et al. A Phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology.* 2006; 67:1757-63.
- ³⁰ Greenberg SM, Rosand J, Schneider AT, Creed Pettigrew L, Gandy SE, Rovner B, Fitzsimmons BF, Smith EE, Edip Guro M, Schwab K, Laurin J, Garceau D. A phase 2 study of tramiprosate for cerebral amyloid angiopathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006 Oct-Dec; 20(4):269-74.
- ³¹ Saumier D, Aisen PS, Gauthier S, Vellas B, Ferris SH, Duong A, Suhy J, Oh J, Lau W, Garceau D, Haine D, Sampalis J. Lessons learned in the use of volumetric MRI in therapeutic trials in Alzheimer's disease: the ALZHEMED (Tramiprosate) experience. *J Nutr Health Aging.* 2009 Apr; 13(4):370-2.
- ³² Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, Haine D, Garceau D, Duong A, Suhy J, Oh J, Lau WC, Sampalis J. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease -a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). *Arch Med Sci.* 2011; 7, 1: 102-111.
- ³³ Saumier D, Duong A, Haine D, Garceau D, Sampalis J. Domain-specific cognitive effects of tramiprosate in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: ADAS-cog subscale results from the Alphase Study. *J Nutr Health Aging.* 2009 Nov;13(9):808-12.
- ³⁴ Morris JC. Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005;19:163-5.
- ³⁵ Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, O'Brien J, Rentz DM, Pihlajamaki M, et al. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 2009;63:178-88.
- ³⁶ Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, et al. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex.* 2009;19:497-510.