



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale, DPG e Dipartimento di Neuroscienze, DNS

Corso di laurea in Scienze psicologiche cognitive e psicobiologiche

Tesi di laurea triennale

“Le basi neurobiologiche del Disturbo Neurocognitivo maggiore e lieve”

“The neurobiological bases of Major and Mild Neurocognitive Disorder”

Relatore

Prof. Angelo Antonini

Laureanda: Kiara Rizvani

Matricola: 2046302

Anno accademico 2023/2024

*A mio nonno,
il disturbo neurocognitivo maggiore
ti faceva dimenticare tante cose nell'ultimo periodo,
ma mai l'amore che ci legava.*

Indice

Introduzione	5
Capitolo I: Il disturbo neurocognitivo	7
1.1 Definizione	7
1.2 Criteri diagnostici per il <i>delirium</i>	8
1.3 Criteri diagnostici per il NCD lieve	8
1.4 Criteri diagnostici per il NCD maggiore	9
1.5 Specificatori	10
1.6 Disturbo Neurocognitivo nella malattia di Alzheimer	11
1.7 Disturbo Neurocognitivo vascolare	12
1.8 Disturbo Neurocognitivo nella malattia con corpi di Lewy	13
1.9 Disturbo Neurocognitivo nella demenza frontotemporale	14
Capitolo II: Basi neurobiologiche	15
2.1 Invecchiamento sano e patologico	15
2.2 Basi neurobiologiche tra le varie demenze	16
2.3 Biomarcatori principali nella malattia di Alzheimer e la loro integrazione nella pratica clinica	17
2.4 Tomografia a emissione di positroni	18
2.5 Biomarcatori del liquido cerebrospinale	21
2.6 Biomarcatori plasmatici	23
2.7 Relazioni tra biomarcatori PET, CSF e plasma	25
Capitolo III: Trattamenti farmacologici attuali e in sperimentazione	27
3.1 Fisiopatologia dell'AD, trattamenti attuali e in arrivo	27
3.2 Inibitori dell'acetilcolinesterasi e del recettore NMDA	29
3.3 Anticorpi monoclonali	31
3.4 Nuovi farmaci per l'AD con target le placche A β e l'iperfosforilazione di Tau	34
3.5 Agenti multitarget	37
3.6 Agenti anti-neuroinfiammazione, antidiabetici e vari	38
3.7 Supplementi che migliorano la cognizione in pazienti AD	39
Conclusione	41
BIBLIOGRAFIA	43
RINGRAZIAMENTI	51

Introduzione

Il disturbo neurocognitivo rappresenta uno dei maggiori problemi socio-sanitari mondiali attuali. L'Organizzazione Mondiale della Sanità lo inserisce al settimo posto delle cause di morte nel mondo, e stima che i tassi di incidenza raddoppieranno ogni 20 anni. La forma grave del disturbo neurocognitivo è caratterizzata da un progressivo deterioramento della cognizione, del comportamento emotivo e sociale e della funzionalità. Data la sua insorgenza subdola e progressiva, risulta cruciale fare luce sui processi fisiopatologici alla base del declino cognitivo e della demenza. Una diagnosi tempestiva e accurata è essenziale per iniziare un trattamento: attualmente i criteri diagnostici per la demenza di Alzheimer (AD) e le altre demenze neurodegenerative includono l'uso di biomarcatori per aumentare la certezza nella diagnosi e rilevarla prima nel continuum patologico. I biomarcatori distintivi dell'AD sono l'accumulo di placche β -amiloide ($A\beta$) extracellulari e di grovigli neurofibrillari (NFT) intracellulari: includono la tomografia a emissione di positroni (PET) e i biomarcatori basati su fluidi derivati dal liquido cerebrospinale e dal plasma. Tuttavia, il loro uso diffuso è limitato a causa del costo economico, invasività e limitazioni di accesso. Gli studi clinici e le ricerche in corso continuano a sviluppare terapie più efficaci e mirate, basandosi sulla patofisiologia dell'AD. Il trattamento attuale si concentra principalmente sul sollievo sintomatico: gli agenti farmacologici convenzionali trattati comprendono inibitori dell'acetilcolinesterasi e inibitori del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA). Ulteriori agenti farmacologici esaminati, o tutt'ora sotto esame, sono farmaci anti neuroinfiammatori e antidiabetici, anticorpi monoclonali mirati a tau e amiloide, agenti multitarget, integratori alimentari e supplementi che migliorano la cognizione. Ad oggi, le strategie disponibili non sono efficaci nel rallentare la progressione della malattia, ed anche quelle biologiche in sviluppo hanno documentato un'efficacia parziale con eventi avversi potenzialmente significativi. L'identificazione precoce e lo sviluppo di terapie mirate a rallentare il declino cognitivo e prevenire la demenza rimane quindi un obiettivo della ricerca clinica nei disturbi neurocognitivi.

Capitolo I: Il disturbo neurocognitivo

1.1 Definizione

I disturbi neurocognitivi (NCD) sono caratterizzati da deficit nel funzionamento cognitivo acquisito durante la vita: rappresentano un declino rispetto ad un livello di funzionamento precedentemente raggiunto. Il deterioramento cognitivo è comunemente accompagnato da cambiamento nel comportamento emotivo e sociale, causando una grave compromissione della vita normale. Quando si fa riferimento a questi disturbi è importante delineare i domini della funzione cognitiva che probabilmente saranno colpiti. La quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-V) delinea sei domini cognitivi specifici: attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria e cognizione sociale. Il nuovo dominio della cognizione sociale è molto importante poiché riconosce il fatto che, in alcuni disturbi neurocognitivi, il comportamento socialmente inappropriato può manifestarsi come una caratteristica saliente. La versione precedente invece, il DSM-IV, utilizzava le aree di disfunzione cognitiva per definire le demenze (compromissione della memoria, afasia, aprassia, agnosia e disfunzione esecutiva).

I criteri del DSM-V sono più inclusivi nella categorizzazione di una gamma di potenziali disturbi cognitivi e non si limitano ai disturbi neurocognitivi che si verificano principalmente negli anziani. Il DSM-V fornisce un quadro per la diagnosi di NCD basato su tre sindromi: delirio, disturbo neurocognitivo lieve e disturbo neurocognitivo maggiore (a differenza delle quattro categorie del DSM-IV: delirio, demenza, disturbi amnesici e altri disturbi cognitivi). I NCD lievi e maggiori sono costrutti diagnostici categorici imposti su un continuum sottostante di deterioramento cognitivo, dalla normalità al grave deterioramento. Il Disturbo Neurocognitivo lieve rappresenta un nuovo quadro per la diagnosi comunemente usata di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) e il Disturbo Neurocognitivo maggiore sostituisce il concetto di demenza. La diagnosi di delirio è un criterio di esclusione per i pazienti con altri NCD. (Sachdev et al., 2014)

1.2 Criteri diagnostici per il *delirium*

Il delirio è caratterizzato dalla compromissione dell'attenzione e della consapevolezza di sé e degli altri: l'individuo ha difficoltà nel dirigere, focalizzare, mantenere e spostare il proprio focus e ha un ridotto senso di orientamento all'ambiente. Il disturbo si sviluppa in un breve periodo di tempo (solitamente da ore a pochi giorni) e tende a fluttuare in gravità durante il corso di una giornata. Per la diagnosi è necessaria la presenza di un ulteriore disturbo della cognizione (deficit di memoria, disorientamento, linguaggio, abilità visuo spaziale o percezione), il quale, insieme al disturbo dell'attenzione e della consapevolezza, non devono essere meglio spiegati da un altro disturbo neurocognitivo preesistente, stabilito o in evoluzione e non si devono verificare nel contesto di un livello di vigilanza gravemente ridotto (come il coma). Devono essere presenti evidenze dalla storia clinica, dall'esame fisico o dai risultati di laboratorio che il disturbo è una conseguenza fisiologica diretta di un'altra condizione medica, intossicazione o astinenza da sostanze, esposizione a tossine, induzione da farmaci o è dovuta a eziologie multiple. (Sachdev et al., 2014)

1.3 Criteri diagnostici per il NCD lieve

La diagnosi di NCD lieve è riservata agli individui con difficoltà cognitive che vanno oltre quanto ci si aspetterebbe per un invecchiamento normale, ma non al punto di limitare la capacità della persona di vivere in modo indipendente. Per la diagnosi è necessaria l'evidenza di un significativo declino cognitivo rispetto a un precedente livello di prestazione in uno o più domini cognitivi basata su:

1. Preoccupazione dell'individuo, di un informatore esperto o del medico che si sia verificato un declino significativo della funzione cognitiva; e
2. Compromissione delle prestazioni cognitive, preferibilmente documentata da test neuropsicologici standardizzati (per esempio il *Mini-Mental State Examination*) o, in assenza di questi, da un'altra valutazione clinica quantificata. Come linea guida, la performance nei test neuropsicologici dovrebbe rientrare nell'intervallo di 1-2 deviazioni standard al di sotto della media normativa).

I deficit cognitivi non interferiscono con la capacità di indipendenza nelle attività quotidiane (le attività strumentali complesse nella vita quotidiana, come il maneggiare i soldi o la gestione dei farmaci, sono preservate, ma potrebbero essere richiesti uno sforzo maggiore o strategie compensatorie). Per la diagnosi di NCD lieve è necessario che questi deficit cognitivi non si verifichino esclusivamente nel contesto di un delirio e che non siano meglio spiegati da un altro disturbo mentale (ad esempio disturbo depressivo maggiore, schizofrenia).

L'iniziativa di diagnosticare i disturbi neurocognitivi il più presto possibile è emersa dal riconoscimento di una lunga fase pre-demenza nelle malattie neurodegenerative, dai miglioramenti nella diagnosi precoce e dal crescente accento sull'intervento precoce per prevenire o posticipare la demenza. È importante sottolineare che il disturbo neurocognitivo lieve non è sempre un precursore del disturbo neurocognitivo maggiore, e la diagnosi non richiede necessariamente un ulteriore declino: potrebbe esserci un declino continuo, come nei disturbi neurodegenerativi, oppure la compromissione potrebbe essere statica, come nel caso del trauma cranico. (Sachdev et al., 2014)

Le NCD lievi includono diagnosi come il deterioramento cognitivo lieve, il quale si applica principalmente agli adulti più anziani, mentre le NCD gravi includono tutte le fasce d'età. (McDonald W. M. et al., 2017)

1.4 Criteri diagnostici per il NCD maggiore

Il Disturbo Neurocognitivo maggiore è caratterizzato da un declino significativo delle capacità cognitive che interferisce con le attività quotidiane. La principale distinzione tra una NCD lieve e una grave è che le persone con NCD gravi hanno una compromissione nei test neuropsicologici di oltre due deviazioni standard al di sotto della norma e una diminuzione delle loro capacità di vivere in modo indipendente. I criteri diagnostici rimangono gli stessi riportati nel paragrafo precedente: la struttura dei criteri del DSM-V per il Disturbo Neurocognitivo maggiore è parallela a quella per il Disturbo Neurocognitivo lieve, con la differenza che sta nella gravità del deficit cognitivo e del deterioramento funzionale. (Sachdev et al., 2014)

1.5 Specificatori

Per completare una diagnosi di Disturbo Neurocognitivo è importante innanzitutto stabilire il grado di certezza riguardo alla possibile presenza di altre condizioni mediche: si applicano infatti le designazioni “probabilmente dovuto a” e “possibilmente dovuto a”. Specificare se accompagnato da un disturbo comportamentale clinicamente significativo (ad esempio, sintomi psicotici, disturbi dell’umore, agitazione, apatia o altri sintomi comportamentali) e la gravità con la quale si presenta (McDonald W. M. et al., 2017):

1. Lieve: difficoltà nelle attività strumentali della vita quotidiana (ad esempio faccende domestiche, gestione del denaro)
2. Moderata: difficoltà nelle attività di base della vita quotidiana (ad esempio alimentazione, vestizione)
3. Grave: totalmente dipendente.

La classificazione del DSM-5 struttura la stesura della diagnosi attraverso due fasi: prima si fa una diagnosi sindromica e poi si esaminano i potenziali fattori causali per attribuire l’eziologia. Il criterio esclusivo è che il disturbo non possa essere spiegato da un’altra eziologia: il processo diagnostico implica la considerazione di tutte le possibili eziologie e la loro esclusione sistematica per arrivare alla causa più probabile. (Sachdev et al., 2014)

I Disturbi Neurocognitivi maggiori e lievi sono quindi suddivisi in sottotipi secondo l’eziologia e i principali specificatori sono: malattia di Alzheimer (AD), degenerazione frontotemporale, Malattia ai corpi di Lewy (DLB), Malattia vascolare (VaD), trauma cranico, uso di sostanze/ farmaci, infezioni da HIV, malattie da prioni, Morbo di Parkinson, Malattia di Huntington, un’altra condizione medica, eziologie molteplici e non specificate. Le principali NCD più comuni sono AD (60-80% dei casi), demenza vascolare (15-25%), demenza con corpi di Lewy (15-25%) e degenerazione frontotemporale.

In molti pazienti con disturbi neurocognitivi, vi è evidenza di un disturbo causale come il morbo di Parkinson, il morbo di Huntington, il trauma cranico, l’infezione da HIV o

ictus. In altri pazienti i sintomi cognitivi e comportamentali si manifestano per primi, come nei casi di malattia di Alzheimer, malattia cerebrovascolare, degenerazione frontotemporale e malattia ai corpi di Lewy. Occasionalmente, e specialmente nelle persone anziane, possono esserci sovrapposizioni in tutte queste demenze. Ad esempio, la malattia vascolare è comune nelle persone di età superiore ai 75 anni e quindi risulta più probabile che il paziente sia già affetto da altre NCD. In questi casi è importante riconoscerle tutte, ma assegnare la priorità a una o due. (McDonald W. M. et al., 2017)

1.6 Disturbo Neurocognitivo nella malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer è la forma più comune di demenza (secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità rappresenta il 60-80% dei casi), un disturbo neurodegenerativo con esordio insidioso e una progressione graduale dei deficit cognitivi. Per la diagnosi del disturbo neurocognitivo maggiore dovuto all'AD secondo il DSM-5 è necessario, oltre i criteri per la demenza, il declino in almeno due domini cognitivi, uno dei quali deve essere apprendimento e memoria: apprendimento e memoria, ragionamento, capacità visuo spaziale, linguaggio, personalità e comportamento. Per il Disturbo neurocognitivo lieve dovuto all'AD il deficit di apprendimento e memoria è sufficiente per la diagnosi, sebbene sia necessario il profilo caratteristico di esordio insidioso e progressione graduale. (Sachdev et al., 2014)

Il gruppo di lavoro del *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* delinea due tipi di presentazioni: Presentazione amnesica e Presentazione non amnesica.

La presentazione amnesica è la presentazione sindromica più comune, presenta compromissioni principalmente dell'apprendimento e del richiamo di informazioni apprese di recente. Deve essere accompagnata da carenze in almeno un altro dominio cognitivo: ragionamento e gestione di compiti complessi, funzioni linguistiche o capacità visuo spaziale.

Nella presentazione non amnesica non sono presenti problemi di memoria evidenti ma hanno uno dei seguenti deficit cognitivi primari: linguaggio (ricerca di parole), capacità visuospatiale (incapacità di riconoscere volti o oggetti comuni) o disfunzione esecutiva (ragionamento, giudizio e risoluzione dei problemi compromessi). (McDonald W. M. et al., 2017)

L'AD è ulteriormente categorizzato come possibile o probabile. Una diagnosi di possibile demenza AD è riservata ai pazienti che hanno un decorso atipico (ad esempio, soddisfano i criteri di base ma sperimentano un'improvvisa insorgenza di sintomi) o che hanno una presentazione eziologicamente mista (ad esempio, evidenza di significativa malattia cerebrovascolare concomitante).

1.7 Disturbo Neurocognitivo vascolare

La malattia vascolare (VaD) causa circa il 15% dei casi di demenza, può avere un esordio improvviso e un declino graduale. Come già affermato in precedenza, la VaD è comune nelle persone di età superiore ai 75 anni e quindi risulta più probabile la sovrapposizione ad altre NCD (la VaD pura è relativamente rara).

La diagnosi di demenza cerebrovascolare include lesioni causate da ictus ischemici ed emorragici, eventi ipossico-ischemici cerebrali e lesioni leucoencefalopatiche senili. *La Neuroepidemiology Branch del National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) e l'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN)*, hanno portato alla definizione di criteri di ricerca per la diagnosi di VaD:

1. Il paziente deve dimostrare un declino cognitivo da un livello di funzionamento precedentemente più elevato caratterizzato da una compromissione della memoria e di due o più domini cognitivi (orientamento, attenzione, linguaggio, funzioni visuospatiali, funzioni esecutive, controllo motorio)
2. I deficit devono essere sufficientemente gravi da interferire con le attività della vita quotidiana e non devono essere causati esclusivamente dagli effetti dell'ictus
3. Devono essere presenti prove di malattia cerebrovascolare, inclusa la presenza di segni focali all'esame neurologico (ad esempio, emiparesi, debolezza facciale inferiore, segno di Babinski, deficit sensoriale, emianopsia e disartria) e neuroimaging coerente con ictus o significativa malattia cerebrovascolare
4. L'insorgenza deve verificarsi entro tre mesi dall'ictus o con un brusco deterioramento o una progressione graduale dei deficit cognitivi

Queste linee guida inoltre sottolineano la variabilità del decorso clinico (statico, remittente o progressivo) e specifici riscontri clinici all'inizio del decorso (ad esempio, disturbi dell'andatura, incontinenza o cambiamenti di umore e personalità) che supportano una causa vascolare piuttosto che degenerativa. La diagnosi, in base ai livelli di certezza, si declina in: definito, probabile e possibile. (Román G. C. et al., 1993). Una diagnosi di VaD probabile viene data ai pazienti con segni neurologici di malattia cerebrovascolare, tra cui disturbi precoci dell'andatura, cadute, sintomi urinari e paralisi pseudobulbare. Per essere definita devono esserci prove temporali di malattia cerebrovascolare in relazione alla demenza, con l'assenza di grovigli neurofibrillari e placche neuritiche superiori a quelle attese per l'età della persona.

I fattori di rischio per lo sviluppo di demenza dopo un ictus includono basso livello di istruzione, genere femminile, fattori di rischio vascolare (ipertensione, diabete, fumo e obesità), posizione dell'ictus e atrofia temporale globale e mediale. (McDonald W. M. et al., 2017)

1.8 Disturbo Neurocognitivo nella malattia con corpi di Lewy

Secondo diversi studi autoptici neuropatologici dal 15 al 25% dei pazienti anziani dementi presentano corpi di Lewy nel tronco encefalico e nella corteccia. I corpi di Lewy sono inclusioni citoplasmatiche neuronali sferiche, eosinofile, composte di aggregati di alfa-sinucleina, una proteina sinaptica, che alterano i livelli di neurotrasmettitori e le vie neuronali tra striato e neocorteccia. I corpi di Lewy si ritrovano anche nella substantia nigra dei pazienti con morbo di Parkinson, e la demenza può svilupparsi tardivamente nel decorso della malattia. Circa il 40% dei pazienti con morbo di Parkinson sviluppa demenza del morbo di Parkinson.

Come nell'AD, questo disturbo si presenta con compromissione cognitiva di esordio insidioso e progressione graduale, ma i cambiamenti precoci riguardano l'attenzione complessa e le funzioni esecutive piuttosto che l'apprendimento e la memoria.

Il *Consortium on Dementia with Lewy bodies* si è riunito per stabilire le linee guida per la diagnosi clinica della demenza con corpi di Lewy (DLB) (McKeith I. G. et al., 1996):

1. Un declino progressivo della funzione cognitiva che interferisce con il normale funzionamento, causando un significativo deterioramento della memoria e deficit dell'attenzione, funzione esecutiva e capacità visuo spaziale.
2. Presenza di attenzione fluttuante, allucinazioni visive ricorrenti che sono ben formate e dettagliate e caratteristiche motorie parkinsoniane.

Per una diagnosi di probabile DLB devono essere soddisfatti entrambi i criteri, per la possibile solo uno. Ulteriori caratteristiche suggestive sono il disturbo del comportamento REM (rapid eye movement) del sonno e una grave sensibilità ai neurolettici. (McDonald W. M. et al., 2017)

1.9 Disturbo Neurocognitivo nella demenza frontotemporale

La demenza frontotemporale (FTD) è una sindrome clinica neurodegenerativa selettiva delle corteccie frontali e temporali, con esordio insidioso, caratterizzata da deficit progressivi nel comportamento, nelle funzioni esecutive e nel linguaggio. La FTD è il quarto tipo principale di demenza (dopo AD, VaD e DLB) ed è caratterizzato dal suo esordio precoce: il 70% dei pazienti sperimentano l'esordio prima dei 65 anni. A causa dei cambiamenti comportamentali associati al disturbo, risulta difficile la distinzione dai disturbi psichiatrici.

La demenza frontotemporale è classificata in tre varianti cliniche:

1. La variante comportamentale è associata a deficit comportamentali ed esecutivi precoci;
2. La variante non fluente è associata ad afasia progressiva primaria con deficit progressivi nel linguaggio, nella grammatica e nell'output di parole;
3. La variante semantica è associata ad afasia progressiva primaria semantica, che è un disturbo progressivo della conoscenza semantica e della denominazione.

Con il progredire della demenza frontotemporale, i sintomi delle tre varianti cliniche possono convergere, poiché una degenerazione inizialmente focale diventa più diffusa e si diffonde fino a colpire ampie regioni nei lobi frontali e temporali. (McDonald W. M. et al., 2017)

Capitolo II: Basi neurobiologiche

2.1 Invecchiamento sano e patologico

Un complesso insieme di modificazioni strutturali e funzionali deriva dal processo fisiologico di invecchiamento. Tra gli anziani, la funzione cognitiva varia ampiamente con l'avanzare dell'età. Possiamo fare una divisione tra funzioni cognitive che rimangono relativamente stabili e quelle che subiscono un declino: le prime riguardano il vocabolario e la conoscenza degli eventi mondiali, le seconde si basano sulla velocità di elaborazione mentale, l'attenzione, la memoria di lavoro, la funzione esecutiva e il richiamo verbale (McDonald W. M. et al., 2017). Questi decrementi sono stati correlati a cambiamenti nelle strutture neuroanatomiche sottostanti, come diminuzioni nell'integrità della sostanza bianca e volumi ridotti del caudato, del cervelletto, dell'ippocampo, della corteccia prefrontale e dei lobi temporali mediali. La riduzione della densità della sostanza bianca influisce sulla connettività tra le regioni del cervello, portando a reti neurali meno efficienti e cambiamenti nel modello di risposta alle sfide mentali. A fronte di questi decrementi, meccanismi neurali compensatori, a seconda della riserva cognitiva, permettono il mantenimento adattivo di livelli di funzionamento accettabili dinanzi ad un aumento delle richieste ambientali e del quadro di progressivo declino strutturale. È stato dimostrato che un'attivazione prefrontale aumentata in risposta a compiti mentali si verifica negli anziani sani, così come negli individui con lieve deterioramento cognitivo e demenza precoce, per contrastare la scarsa attività nelle regioni posteriori (McDonald W. M. et al., 2017).

La connettività cerebrale è influenzata dalla formazione di placche senili e grovigli neurofibrillari: una condizione che troviamo sia con l'invecchiamento fisiologico che con l'invecchiamento patologico, con una differenza di concentrazione marcata.

Risulta dunque cruciale l'integrazione di tradizionali procedure di assessment cognitivo con biomarcatori in grado di rispecchiare lo sviluppo dei processi di invecchiamento fisiologico e patologico. Tale integrazione permetterebbe di confermare ulteriormente una diagnosi di Alzheimer e di rilevare la malattia prima nel continuum.

2.2 Basi neurobiologiche tra le varie demenze

Le basi neurobiologiche sottostanti differiscono leggermente tra le varie demenze. Della demenza di Alzheimer si stima che gran parte del rischio abbia origine genetica. La malattia può insorgere prima dei 65 anni (forma familiare, autosomica dominante) ed è dovuta principalmente a mutazioni di tre geni: gene APP (Proteina precursore dell'amiloide), Presenilina 1 e Presenilina 2. La proteina APP, che ha funzione di sostegno e che promuove la crescita dei neuroni, una volta utilizzata viene degradata e riciclata. In situazioni disfunzionali però, dalla degradazione della proteina, si genera un frammento non solubile che porta alla formazione di agglomerati nello spazio extracellulare: le placche beta-amiloidi. Queste placche, costituite dalla proteina β -amiloide, ostruiscono la comunicazione tra neuroni. In soggetti affetti da AD si è osservata una riduzione nella concentrazione di β -amiloide nel CSF: correlata al processo di deposizione nelle placche cerebrali. I geni Presenilina 1 e 2 codificano per la produzione degli enzimi che presiedono al taglio della proteina APP: mutazioni di questi geni possono influire sul punto nel quale l'enzima andrà a tagliare la proteina APP, rendendola dunque insolubile. Un altro gene legato alla malattia di Alzheimer, specialmente nella forma comune con insorgenza dopo i 65 anni, è il gene Apoe (apolipoproteina E). Questo gene ha 3 possibili alleli: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. Nei pazienti con malattia di Alzheimer è presente la variante $\epsilon 4$ dell'apolipoproteina E: quest'ultima causa alterazioni del metabolismo della glia e dei neuroni, che porta la microglia a diventare inefficiente nel degradare le proteine amiloidi in eccesso o di scarto, contribuendo dunque all'accumulo di placche beta-amiloidi. Sono presenti anche elevati livelli di tau (fosfoproteina associata ai microtubuli) fosforilata e tau totale nel liquido cerebrospinale: a causa del gruppo fosfato in più, la proteina non è più in grado di sostenere i microtubuli, i quali disgregandosi e creando frammenti all'interno della cellula ne compromettono il funzionamento. Altri dati di supporto alla malattia di Alzheimer sono: atrofia ippocampale e temporoparietale alla risonanza magnetica e ipometabolismo temporoparietale alla PET.

La demenza vascolare comprende invece: un'evidenza di accidente cerebrovascolare (ictus) sulla neuroimmagine in prossimità temporale della perdita di memoria (entro tre

mesi) e presenza di segni focali all'esame neurologico coerenti con un ictus (McDonald W. M. et al., 2017).

La demenza con corpi di Lewy comprende: disturbo del comportamento del sonno REM, grave sensibilità ai neurolettici e basso assorbimento del trasportatore della dopamina nei gangli della base dimostrato da immagini SPECT o PET (McDonald W. M. et al., 2017).

La demenza frontotemporale è caratterizzata da: atrofia frontale o temporale predominante, atrofia nella regione fronto insulare con ipoperfusione e ipometabolismo di queste regioni su FDG-PET (McDonald W. M. et al., 2017).

2.3 Biomarcatori principali nella malattia di Alzheimer e la loro integrazione nella pratica clinica

Come già accennato nel precedente paragrafo, i segni distintivi dell'AD sono l'accumulo di placche β -amiloide ($A\beta$) extracellulari e di grovigli neurofibrillari (NFT) intracellulari (composti da filamenti a doppia elica di tau iperfosforilata). Secondo le conoscenze attuali, l'accumulo di placche $A\beta$, NFT e le loro interazioni reciproche scatenano cambiamenti patologici a valle, inclusa neurodegenerazione, che possono iniziare decenni prima dell'effettiva manifestazione clinica (Iaccarino L et al., 2023). Questa complessa cascata di eventi rientra nell'ipotesi amiloide, la quale termina con morte neuronale delle cellule, perdita di sinapsi neuronali, e deficit progressivo di neurotrasmettitori. Se prima la diagnosi definitiva di malattia di Alzheimer era possibile solo attraverso l'esame post mortem, negli ultimi due decenni, attraverso lo studio dei biomarcatori è stato possibile iniziare ad ottenere una diagnosi più accurata ante-mortem. Nel 2018 il National Institute on Aging (NIA) e l'Alzheimer's Association hanno proposto una nuova classificazione della patologia basata sulla presenza di 3 processi: amiloidosi, taupatia, neurodegenerazione (classificazione ATN), rilevabili tramite esami del liquor, PET e MRI. La classificazione Amiloide-Tau-Neurodegenerazione richiede misure anormali di entrambi i biomarcatori di amiloide (A+) e Tau (-) per diagnosticare l'AD, con lo stato di neurodegenerazione che rappresenta un indicatore non specifico dello stadio della malattia, anche se in questo

quadro, uno stato A+ è sufficiente per collocare un individuo nel continuum dell'AD (Iaccarino L et al., 2023).

Nell'ambiente degli studi clinici l'uso dei biomarcatori di amiloide e tau permette di rilevare la malattia in anticipo nel continuum, rispetto ai marcatori di neurodegenerazione (come la risonanza magnetica strutturale), permettendo fin da subito una valutazione dei trattamenti. I biomarcatori approvati includono la tomografia a emissione di positroni (PET) con traccianti radiografici per l'amiloide e la tau, che si legano rispettivamente alle placche A β e agli NFT; e i biomarcatori basati su fluidi derivati dal liquido cerebrospinale e, più recentemente, dal plasma che includono A β 42, A β 40 e tau iperfosforilata. Le prestazioni diagnostiche dei test sui biomarcatori disponibili sono state validate utilizzando vari standard di verità (SoT) tra cui: la verifica patologica post-mortem e il confronto dei risultati dei test di una popolazione con AD con quelli di individui sani o con altre malattie neurodegenerative.

Nonostante però la crescente disponibilità di biomarcatori diagnostici nell'ambiente della ricerca, il loro uso nella pratica clinica è limitato. Questo è probabilmente dovuto a molteplici fattori tra cui: scetticismo riguardo al ruolo dell'amiloide, limitata disponibilità di opzioni di gestione della malattia, limitata accessibilità o esperienza con i biomarcatori, politiche di rimborso specifiche di ogni paese, fattori socioeconomici ed esitazione dei pazienti (Iaccarino L et al., 2023).

2.4 Tomografia a emissione di positroni

La PET è una tecnica non-invasiva di imaging molecolare che misura l'attività metabolica delle cellule del corpo umano. Utilizza radiotraccianti, molecole marcate con sostanze radioattive, che si legano a proteine specifiche o processi di interesse: le aree dove hanno luogo intensi processi metabolico-chimici sono quelle dove il radiotracciante va a concentrarsi maggiormente. La soluzione radioattiva contenente atomi che emettono positroni (elettroni dotati di carica positiva) viene introdotta nel flusso sanguigno. I positroni interagiscono con gli elettroni e producono fotoni di radiazione elettromagnetica. La posizione degli atomi che emettono positroni viene rilevata da sensori che captano i fotoni. Il computer ricostruisce la localizzazione esatta

dell'emissione dei segnali e calcola il numero di segnali che provengono da ciascun punto (Bear M. F. et al., 2016)

Per la patologia dell'AD, i radiotraccianti PET sono impiegati per mostrare il pattern e la densità delle placche A β (PET amiloide) o della patologia NFT (PET tau) nel cervello.

Per l'uso nella pratica clinica, i radiotraccianti approvati per la PET amiloide e tau richiedono l'interpretazione visiva del segnale del tracciante (approccio qualitativo). Nel contesto della ricerca, le scansioni PET amiloide e tau vengono anche analizzate attraverso un approccio quantitativo: vengono identificate sia le regioni target (in cui il legame suggerirebbe un processo patologico in corso) sia le regioni di riferimento (non influenzate dal processo patologico o senza legame specifico) e il rapporto del valore di assorbimento standardizzato (SUVr) viene calcolato come il rapporto tra i legami della regione target e della regione di riferimento. L'analisi quantitativa viene solitamente eseguita nelle specifiche regioni di interesse ed è utile per stimare la gravità della malattia o monitorare i cambiamenti longitudinali (Iaccarino L et al., 2023).

Nel caso della PET amiloide, le regioni target e di riferimento scelte sono generalmente simili tra gli studi. La scala Centiloid è stata sviluppata per standardizzare le misurazioni dell'imaging Pet dell'amiloide. Il gruppo di lavoro Centiloid ha sviluppato un insieme di regioni di interesse armonizzate: le corteccie frontali, temporali, parietali e precuneo, così come le corteccie striate e insulari (Iaccarino L et al., 2023). I principali traccianti radioattivi per l'amiloide, approvati sia negli Stati Uniti che in Europa, sono tre: il F-Florbetapir, il F-Florbetaben, il F-Flutemetamol. Il F-Florbetapir è un tracciante radioattivo marcato con Fluoro 18 che consente di individuare i depositi nel cervello di proteina beta-amiloide. Lo studio centrale su questo tracciante comprende 59 partecipanti (di età compresa tra 47 e 103 anni): 29 con diagnosi di AD, 13 con un altro disturbo della demenza, 13 con una lieve compromissione cognitiva e 5 cognitivamente normali. Per 46 di loro, tra la scansione PET e l'autopsia, è passato meno di un anno. Le letture visive binarie (positivo/negativo) sono state eseguite da cinque medici di medicina nucleare e confrontate con la patologia amiloide, valutata secondo gli standard del Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Florbetapir ha dimostrato una sensibilità del 92%, una specificità del 100% e un'accuratezza complessiva del 95% nel rilevare placche da moderate a frequenti. Inoltre, un'analisi

quantitativa semi-automatica della scansione PET ha dimostrato una correlazione significativa tra i risultati della PET con florbetapir e l'A β misurata mediante immunostochimica all'autopsia nei partecipanti deceduti entro 2 anni dalla scansione. Lo stato di florbetapir ha dimostrato una sensibilità del 97%, una specificità del 100% e un'accuratezza del 98% nel rilevare placche neuritiche da moderate a frequenti (Clark C. M. et al., 2012).

Per convalidare il tracciante β -amiloide marcato con F-Florbetaben (18F) è stato eseguito uno studio di fase 3 confrontando l'imaging PET in vivo con l'istopatologia post-mortem. Sono stati presi in considerazione i risultati di 74 partecipanti: 57 con diagnosi clinica di AD, 3 con diagnosi di demenza con corpi di Lesy, 6 con altri disturbi della demenza e 8 con nessun deficit cognitivo). Per 46 partecipanti c'era meno di un anno tra la scansione PET e l'autopsia. Attraverso la lettura visiva binaria eseguita da tre lettori si è dimostrato che il tracciante Florbetaben ha una sensibilità del 98%, una specificità dell'89%. In un sottogruppo è stata eseguita un'analisi regionale di abbinamento di scansione tissutale: le letture visive della maggioranza regionale nelle regioni frontale media, cingolata anteriore e cingolata/posteriore precuneo hanno mostrato una sensibilità dell'82-90% e una specificità dell'86-95% nel rilevare placche neuritiche, con una correlazione significativa tra il legame della PET con florbetaben quantificato e i punteggi istopatologici (Iaccarino L et al., 2023).

L'ultimo tracciante per l'amiloide è il Flutemetamol (18F). Uno studio cardine di Fase 3 ha incluso una coorte di pazienti terminali composta da 68 partecipanti: 30 con diagnosi clinica di AD, 17 con diagnosi di altre demenze e 21 con nessuna storia di compromissione cognitiva. In media tra la scansione PET e l'autopsia sono passati 3,5 mesi. Le letture visive binarie sono state effettuate da 5 lettori e hanno dimostrato una sensibilità dell'86% e una specificità del 92% (Iaccarino L et al., 2023).

Per rilevare la presenza di tau elevata nelle primissime fasi dell'AD, le regioni target più informative sono generalmente le strutture del lobo temporale mesiale e temporo-occipitale inferiore. Con l'avanzare della malattia, anche altre regioni (incluse le regioni parieto-frontali mediali e laterali) mostrano un legame significativamente elevato alla PET tau: la corteccia cerebellare e le regioni composte di materia bianca. Attualmente solo un radiotracciante PET per la tau è approvato per l'uso clinico negli Stati Uniti

(nessuno è approvato nell'UE): il Flortaucipir (18F). Lo studio cardine sul Flortaucipir ha coinvolto individui con una malattia terminale di età superiore a 50 anni e con un'aspettativa di vita inferiore a 6 mesi: 49 individui con diagnosi di AD, 1 con decadimento cognitivo lieve e 1 con nessuna compromissione cognitiva. Le scansioni PET sono state eseguite, in media, 2,6 mesi prima della morte. Le letture visive binarie sono state effettuate da 5 lettori e i risultati sono stati confrontati con la stadiazione patologica NFT di Braak all'autopsia, il livello B3 (stadi Braak V o VI; NFT in tutta la neocorteccia) è stato considerato positivo. Gli stadi di Braak sono sei: nei primi due gli NFT sono presente solo nelle aree temporali e non si osservano sintomi, dallo stadio Braak III in poi è possibile osservare la loro rapida moltiplicazione e propagazione alle aree corticali in concomitanza con l'esordio clinico. Le letture della maggioranza delle scansioni con flortaucipir hanno dimostrato una sensibilità del 92% e una specificità dell'80% nel predire un punteggio NFT B3 (Iaccarino L et al., 2023).

2.5 Biomarcatori del liquido cerebrospinale

Tra l'aracnoide e la pia madre è presente lo spazio subaracnoideo che contiene il liquido cerebrospinale (CSF), che circonda il cervello, il midollo spinale e riempie i ventricoli. L'analisi del liquido cerebrospinale è un approccio clinicamente ben consolidato e, rispetto alla PET, è più accessibile ed economica, meno intensiva in termini di risorse e non richiede l'esposizione alla radioattività (viene effettuata una puntura lombare). Potrebbe essere influenzata da fattori preanalitici e, a differenza della PET, non fornisce informazioni dirette sull'aggregazione proteica (Iaccarino L et al., 2023).

Storicamente, le misure di interesse del CSF erano A β 42, P-tau181 (tau iperfosforilata alla treonina 181) e T-tau (tau totale); più recentemente, i rapporti A β 42/40 e P-tau181/A β 42 si sono dimostrati in grado di identificare accuratamente l'AD utilizzando diversi standard di verità (SoTs). L'A β 42, forma lunga di A β , è il principale componente delle placche amiloidi, e l'ipotesi attuale suggerisce che concentrazioni più basse sia di A β 42 che del rapporto tra le isoforme A β 42 e A β 40 nel liquido cerebrospinale riflettano la sua deposizione nelle placche amiloidi cerebrali: quando sono diminuiti rispetto ai valori normativi, indicano una patologia amiloide in corso (Bouwman F.H. et al., 2022). L'accuratezza dei biomarcatori A β del CSF nel riflettere la patologia amiloide dell'AD è

stata generalmente validata utilizzando la conferma autoptica come standard di riferimento.

La concentrazione di P-tau 181, principale costituente delle NFT intracellulari, è un biomarcatore ben consolidato per l'AD. Si ritiene che l'aumento della fosforilazione e della secrezione di tau nell'AD siano legati all'esposizione neuronale all'A β e siano associati alla formazione di NFT. La validazione dei test che misurano P-tau181 nel CSF ha utilizzato la densità o la stadiazione delle NFT basate su autopsia (stadi di Braak) e, più recentemente, la PET tau come SoT (Iaccarino L et al., 2023).

Le concentrazioni dei biomarcatori del CSF possono essere misurate con varie tecnologie, tra cui, il saggio immunoenzimatico (ELISA), il saggio immunologico con rilevamento mediante elettrochemiluminescenza (ECL, talvolta denominato ECLIA), il saggio immunoenzimatico a chemiluminescenza (CLEIA) e l'array a singola molecola (Simoa). La capacità di Innostest, saggio immunoenzimatico, di predire la presenza di placche neuritiche è stata valutata in uno studio con 123 partecipanti: 79 con diagnosi clinica di AD, 29 con diagnosi di altre demenze e 15 con altre malattie neurologiche (Tapiola T. et al., 2009). Con un intervallo di 13-34 mesi (a seconda del sottogruppo di malattia) tra l'analisi del CSF e l'autopsia, Innostest CSF A β 42 ha presentato una sensibilità dell'80%, una specificità dell'82% e un'area sotto la curva di 0.87 (AUC). Il CSF Innostest P-tau181 invece ha mostrato un AUC di 0,82, una sensibilità del 69% e una specificità dell'85%.

Riguardo le prestazioni di Lumipulse G CSF A β 42 e CSF A β 42/40 nel predire la patologia amiloide all'autopsia non ci sono dati pubblicati a riguardo. Tuttavia, diversi studi hanno indagato l'accuratezza dei biomarcatori amiloidi nel CSF misurati con Lumipulse G utilizzando la positività alla PET amiloide (valutata tramite lettura visiva o analisi quantitativa) come standard di riferimento, registrando un'AUC di 0.76-0.92. Attualmente non ci sono dati sulla performance del Lumipulse G CSF P-tau181 nel predire la patologia tau, utilizzando SoT basati sia su autopsia che su PET tau (Iaccarino L et al., 2023).

La capacità degli immunodosaggi Elecsys, saggio immunologico con rilevamento mediante elettrochemiluminescenza, di discriminare tra ADNC (Alzheimer's disease neuropathologic change) basso-assente e ADNC intermedio-alto all'autopsia tramite

uno studio su 101 partecipanti con diagnosi neuropatologiche eterogenee (comprese diagnosi di AD e FTLD) ha dimostrato un'AUC di 0.89. Il CSF P-tau181 di Elecsys ha mostrato un AUC di 0,75 nella differenziazione tra ADNC non-basso e ADNC intermedio-alto (Iaccarino L et al., 2023).

Non ci sono dati pubblicati sulle relazioni tra L'Euroimmun (saggio immunoenzimatico) CSF A β 42 o il rapporto A β 42/40 e i risultati dell'autopsia. Piuttosto gli studi hanno utilizzato la PET come amiloide SoT: grandi studi su coorti clinicamente eterogenee hanno dimostrato che Euroimmun CSF A β 42 predice la positività alla PET amiloide con un alto grado di precisione, con AUC di 0.81-0.89. Non sono presenti studi pubblicati sulla performance del CSF P-tau181 utilizzando evidenze basate su autopsia: tuttavia, uno studio (N=101) ha valutato la performance del CSF P-tau181 di Euroimmun rispetto alla PET. Rispetto alla positività alla PET flortaucipir, stimando il legame nella corteccia temporale inferiore o in regioni più avanzate simili a Braak V/VI, il CSF P-tau181 ha mostrato concordanze del 77% e del 65% e Cohen K di 0,59 e 0,58, rispettivamente (Iaccarino L et al., 2023).

La capacità del CSF ADMark A β 42, saggio immunoenzimatico, di prevedere le manifestazioni neuropatologiche dell'AD è stato studiato coinvolgendo 154 partecipanti con idrocefalo normoteso presunto e che hanno effettuato una biopsia del lobo frontale al momento del posizionamento dello shunt. Utilizzando soglie specifiche per lo studio, il CSF ADMark A β 42 ha mostrato un AUC di 0,78, con una sensibilità del 93% e una specificità del 54%. Utilizzando soglie specifiche dello studio, il CSF P-tau181 di ADMark ha mostrato un AUC di 0,85, con una sensibilità e una specificità entrambe dell'80% (Iaccarino L et al., 2023).

2.6 Biomarcatori plasmatici

Negli ultimi anni si è assistito ad un rapido sviluppo dei biomarcatori plasmatici per la patologia amiloide e tau, data la loro maggiore accessibilità. Questi offrono vantaggi rispetto ai biomarcatori del liquido cerebrospinale e alla PET: sono meno invasivi e più economici. Tuttavia, come i biomarcatori del liquido cerebrospinale, anche i biomarcatori plasmatici non forniscono informazioni sulla localizzazione della patologia amiloide o tau e possono essere influenzati da fattori preanalitici (relativi al prelievo e

alla conservazione del sangue). Diverse piattaforme tecnologiche sono attualmente utilizzate o testate per i biomarcatori plasmatici: cromatografia liquida con spettrometria di massa a coppia (LC-MS/MS), ELISA e Simoa (Iaccarino L et al., 2023).

PrecivityAD utilizza la quantificazione del rapporto plasma A β 42/40 e la rilevazione di peptidi specifici dell'apolipoproteina E (ApoE) tramite LC-MS/MS. Il rapporto A β 42/40 plasmatico, il proteotipo ApoE e l'età del paziente sono usati per determinare un punteggio di probabilità amiloide (APS), una misura della probabilità che l'individuo abbia un esame PET amiloide positivo. Con un'analisi di 414 campioni di plasma raccolti, le valutazioni delle prestazioni hanno dimostrato un AUC di 0.90 nel predire lo stato PET amiloide (West T. et al., 2021)

Le prestazioni di un test ELISA basato sul rapporto totale plasma A β 42/40 sono state recentemente valutate in un sottoinsieme di campioni dello studio Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) sulla coorte di invecchiamento. I campioni di plasma sono stati raccolti in 3 momenti diversi: (18, 36 e 54 mesi; N = 176, 169 e 135, rispettivamente). Valutato il rapporto totale A β 42 /A β 40 nel plasma, in relazione al carico di A β neocorticale tramite il rapporto del valore di captazione standardizzato PET (SUVR), è stato studiato sia l'associazione con lo stato A β -PET sia la correlazione (e l'accordo) con SUVR. I risultati mostrano un'associazione inversa tra i rapporti plasmatici A β 42/40, in particolare A β 42/40, e il carico corticale di A β in una sottocoorte AIBL di controlli cognitivamente normali e altre coorti indipendenti (Doecke J.D. et al., 2020).

Le prestazioni del rapporto plasma A β 42/40 misurato utilizzando la piattaforma automatizzata per immunoassay Sysmex (serie HISCL) sono state recentemente valutate in 2 gruppi di studio (N = 197 e N = 200, studi di scoperta e convalida) con MCI o demenza lieve dovuta ad AD. La PET amiloide con lettura visiva è stata utilizzata come SoT. Per i 2 gruppi di studio, gli AUC sono stati rispettivamente 0.94 e 0.87.

Utilizzando la positività PET amiloide alla quantificazione anziché alla lettura visiva, gli AUC sono stati rispettivamente 0.93 e 0.92 (Yamashita K. Et al., 2022).

Un recente studio su 200 partecipanti, di cui 177 senza deficit cognitivi e 23 con diagnosi di lieve deterioramento cognitivo, ha valutato le prestazioni del test Quanterix plasma P-tau181 Simoa nel predire uno stato tau PET, stabilito utilizzando PET

flortaucipir e quantificazione sia in una regione colpita precocemente nel processo della malattia (corteccia entorinale) sia in una regione colpita in stadi più avanzati della malattia (regione di interesse temporale composita). Il P-tau181 Simoa di Quanterix ha mostrato un AUC di 0.73 e 0.69 nella previsione della positività PET tau nelle metaROI entorinale o temporale, rispettivamente (Iaccarino L et al., 2023).

2.7 Relazioni tra biomarcatori PET, CSF e plasma.

I biomarcatori amiloide e tau basati su PET e CSF sono ampiamente considerati biomarcatori validi per accertare la presenza o l'assenza di patologia AD in fase sintomatica. I risultati fino ad oggi supportano l'uso intercambiabile dei biomarcatori PET o basati su fluidi per determinare la positività nei partecipanti sintomatici; tuttavia, a causa della loro relazione quantitativa non lineare, ciò potrebbe non essere appropriato nella fase preclinica della malattia. Le traiettorie temporali di questi biomarcatori differiscono: con la progressione della malattia, i cambiamenti vengono rilevati prima nei biomarcatori A β basati su fluidi (CSF o sangue) e, successivamente, sono rilevabili anomalie PET amiloide (per esempio individui con la stessa concentrazione di CSF A β 42 potrebbero mostrare gradi variabili di legame alla PET amiloide neocorticale). Questa differenza è dovuta a causa delle discrepanze nelle proteine misurate: le frazioni di A β solubili e diffusibili sono misurate dai biomarcatori basati su fluidi, mentre la PET misura la densità delle placche depositate, ovvero A β aggregato.

La relazione tra il legame PET tau e la concentrazione di P-tau nel CSF è ritenuta più lineare; tuttavia, un dato valore di P-tau nel CSF può corrispondere ad una gamma di livelli di legame neocorticale del radiotracciante PET tau. L'entità dell'associazione è influenzata da diversi fattori, tra cui la popolazione (ad es., fase precoce rispetto a quella avanzata della malattia), l'analisi dei fluidi/assay/piattaforma e gli approcci di acquisizione/quantificazione del PET tau.

Una concordanza binaria (positivo/positivo o negativo/negativo) tra biomarcatori fluidi e PET amiloide/tau dovrebbe aumentare con la progressione della malattia sintomatica, mostrando così la massima concordanza negli individui con compromissione cognitiva oggettiva avanzata dovuta a patologia AD (Iaccarino L et al., 2023).

Capitolo III: Trattamenti farmacologici attuali e in sperimentazione

3.1 Fisiopatologia dell'AD, trattamenti attuali e in arrivo

A causa della sua insorgenza nascosta, la sua progressione lenta e della mancanza di trattamenti definitivi in grado di fermare o invertire la sua progressione, nonostante i numerosi trattamenti proposti e tentati, la malattia di Alzheimer rimane un grande enigma per i sistemi sanitari pubblici a livello mondiale. Il trattamento attuale si concentra principalmente sul sollievo sintomatico. Gli studi clinici e le ricerche in corso continuano a sviluppare terapie più efficaci e mirate, basandosi sulla patofisiologia dell'AD. I meccanismi principali alla base della malattia di Alzheimer, come abbiamo discusso nel precedente capitolo, sono la deposizione di placche A β e la fosforilazione anomala della proteina tau. A questi si aggiungono la diminuzione dell'attività dell'acetilcolina, la tossicità del glutammato, l'autofagia, la risposta infiammatoria, il meccanismo neurovascolare e l'ipotesi mitocondriale.

L'acetilcolina è il principale neurotrasmettitore utilizzato dagli assoni efferenti del sistema nervoso. Nei pazienti AD si osserva una carenza colinergica che influisce sulla barriera ematoencefalica (BBB), riducendo l'eccitabilità neuronale e indebolendo le funzioni di memoria e apprendimento. La letteratura ha dimostrato che nelle fasi precoci della malattia, i pazienti presentano una significativa degenerazione di gruppi neuronali nel nucleo basale di Meynert, principale fonte di innervazione colinergica della corteccia cerebrale, che spiega le agnosie e le aprassie della malattia. Il numero di neuroni Ch4 è ridotto del 80% nei pazienti con AD rispetto ai controlli sani (Babic Leko et al., 2021).

L'acido glutammico è un aminoacido eccitatorio nel sistema nervoso coinvolto nella trasmissione sinaptica, nella differenziazione strutturale, nell'apprendimento, nella memoria e in altre funzioni neuronali. Nei pazienti con AD, i livelli di espressione dei trasportatori vescicolari del glutammato nella corteccia cerebrale sono ridotti e il processo di conversione dell'acido glutammico in glutamina è bloccato, portando a un'accumulazione eccessiva di acido glutammico tra le sinapsi. Questa accumulazione

agisce sul recettore anti-N-methyl-D-aspartate (NMDAR), aumentando la concentrazione di Ca^{2+} , la tossicità neuroeccitatoria e l'apoptosi neuronale (Ogbodo et al., 2022).

L'autofagia è un processo biologico fondamentale per la sopravvivenza delle cellule, grazie al quale le sostanze da eliminare, come proteine mutate, mitocondri danneggiati e altri materiali di scarto, vengono degradate e utilizzate per costruire nuovi componenti. Mediato dai lisosomi, previene l'accumulo anomalo di proteine e l'invecchiamento cellulare. (Reddy e Oliver, 2019)

I mitocondri giocano un ruolo cruciale nella fornitura di grandi quantità di adenosina trifosfato (ATP) per il normale funzionamento neuronale. La rimozione dei mitocondri danneggiati a causa dell'invecchiamento è vitale per il mantenimento dell'omeostasi cellulare. Studi hanno dimostrato che l'autofagia mitocondriale anomala può portare a un'accumulazione della proteina $A\beta_{42}$, anche prima dell'insorgenza dei sintomi patologici dell'AD, causando inoltre stress ossidativo e morte cellulare. (Luo et al., 2020).

Le risposte neuroinfiammatorie giocano un ruolo cruciale nella progressione dell'AD. L'infiammazione acuta è decisiva per il processo di guarigione (per esempio in presenza di danni cerebrali) e le cellule microgliali agiscono come fagociti del sistema immunitario. Però, se l'infiammazione diventa cronica e la capacità fagocitica della microglia raggiunge il massimo, la loro attivazione continua porta alla perdita della capacità di rimuovere le placche $A\beta$ (Peng Y. Et al., 2023).

Un'altra causa della progressione dell'AD si riconduce al malfunzionamento mitocondriale: deriva dall'ipometabolismo energetico anomalo osservato in alcune parti del cervello dei pazienti con AD. L'ipometabolismo energetico nel cervello si verifica a causa di una microvascolatura alterata in alcune parti del cervello dei pazienti con AD che porta a condizioni ischemiche. La riduzione dell'apporto di sangue e ossigeno ai neuroni porta a una riduzione della formazione di ATP con conseguente stress ossidativo, inducendo disfunzione della pompa $Na + K + ATPasi$ e collasso della trasduzione del segnale, disfunzione del neurotrasmettitore e scissione compromessa dell'APP che causa un aumento della concentrazione dell'enzima di scissione dell'APP-1 (BACE1) e una formazione eccessiva di $A\beta$. Le regioni cerebrali ippocampali e

corticali sono relativamente più vulnerabili all'ipometabolismo energetico e ai cambiamenti biochimici associati che causano deficit cognitivi e disturbi della memoria. Un'altra ragione importante alla base dell'ipometabolismo cerebrale nell'AD è l'elevata richiesta di energia della microglia iperattivata o del sistema immunitario cerebrale altamente attivato nell'AD, che limita ulteriormente la disponibilità di energia per i neuroni (Bathia S. et al., 2022).

La ricerca e lo sviluppo di farmaci terapeutici per l'AD sono ancora in corso, anche se la maggior parte degli studi clinici è stata interrotta a causa di effetti avversi (AE) e scarsa efficacia. I trattamenti attuali sono suddivisi in farmaci inibitori della colinesterasi (enzima sintetizzatore dell'acetilcolina), anticorpi monoclonali, altri trattamenti che non rientrano nelle due classi precedenti di farmaci, e integratori nutrizionali. La sezione sui progressi in corso è ulteriormente suddivisa in anticorpi monoclonali, trattamenti mirati a tau e amiloide, anti neuroinfiammatori, antidiabetici e farmaci vari, trial di fase 2 di agenti antinfiammatori, agenti multitarget e trattamenti per i sintomi associati all'AD. Complessivamente, i farmaci più valutati per l'AD e che rappresentano un obiettivo per i futuri trattamenti sono gli inibitori della colinesterasi. La Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha approvato quattro farmaci per uso clinico: tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina. Successivamente è arrivato l'agente neuroprotettivo memantina, un antagonista del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA), solitamente assunto in concomitanza con un inibitore della colinesterasi. Inoltre, molti trattamenti innovativi e futuri si concentrano sugli anticorpi monoclonali e su vari trattamenti neuroprotettivi: gli anticorpi monoclonali approvati dalla FDA sono aducanumab e lecanemab. Tuttavia, nonostante questi farmaci siano efficaci nel fornire sollievo sintomatico e rallentare la progressione della malattia, non riescono a curare il disturbo.

3.2 Inibitori dell'acetilcolinesterasi e del recettore NMDA

L'acetilcolinesterasi è un enzima che si trova nello spazio sinaptico ed è in grado di degradare il neurotrasmettitore acetilcolina in acetato e colina. In condizione di AD è presente una carenza colinergica: gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI) vanno ad aumentare la disponibilità di acetilcolina nella giunzione neuromuscolare per ripristinare i percorsi colinergici compromessi osservati nell'Alzheimer. Questi farmaci,

dal momento che aumenta la quantità di acetilcolina in tutto il corpo, hanno degli effetti avversi: bradicardia, diarrea, ipotensione e incontinenza urinaria. A causa di questi effetti collaterali, gli AChEI sono controindicati nei pazienti con ipotensione preesistente e malattie della conduzione cardiaca (aumenta il rischio di sincope, fratture e commozioni cerebrali). Inoltre, l'uso degli AChEI è stato associato a un aumento del rischio di angina, infarto del miocardio e ictus. Pertanto, è necessaria un'attenta supervisione. I farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi principali sono il Donepezil, la Rivastigmina e Galantamina.

Il donepezil è un farmaco orale che agisce come inibitore reversibile della colinesterasi con un'elevata affinità per l'acetilcolinesterasi. Una metanalisi condotta da Zhang et al. ha confrontato circa 2847 pazienti eleggibili, con lieve compromissione cognitiva, in studi clinici randomizzati e non randomizzati. L'efficacia è stata valutata utilizzando il Mini-Mental Status Exam (MMSE), l'Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog) e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Lo studio ha determinato che, rispetto al gruppo di controllo, i pazienti che hanno ricevuto donepezil hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo negli MMSE e MoCA. Tuttavia, non vi è alcuna tendenza a ritardare significativamente la progressione della malattia. L'assunzione di questo farmaco ha riportato effetti avversi statisticamente significativi come nausea, vomito, diarrea, affaticamento, mal di testa e vertigini (Zhang X. Et al., 2022).

La rivastigmina è un farmaco orale che agisce come AChEI pseudo-irreversibile, prendendo di mira sia l'AChE che la butirrilcolinesterasi (enzima la cui espressione e attività aumenta negli stati avanzati dell'AD ed è responsabile dell'idrolisi dell'ACh). Karaman et al. hanno sostenuto che la rivastigmina è più efficace grazie ai suoi molteplici bersagli (Karaman Y. Et al., 2005). Hansen et al. hanno confrontato la rivastigmina con il donepezil, evidenziando che i pazienti che hanno ricevuto rivastigmina hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzione cognitiva e della funzione clinica globale, come indicato dalla riduzione del punteggio dell'Alzheimer's Disease Cooperative Study/Activities of Daily Living Inventory (Hansen R.A. et al., 2005). La somministrazione di rivastigmina è disponibile sia in formulazione orale che a cerotto.

La galantamina è un farmaco orale che agisce come AChEI. Richarz et al. hanno condotto uno studio prospettico in cui 75 pazienti con AD lieve sono stati trattati con galantamina per 36 mesi. Sebbene abbia mostrato un periodo iniziale di miglioramento cognitivo che dura 6-12 mesi (l'ADAS-cog a 12 mesi ha mostrato un miglioramento da 2,2 a 3 punti), dopo 18-24 mesi, il punteggio ADAS-cog è tornato ai livelli di base e, a tre anni, i pazienti hanno mostrato un declino medio di 2,9 punti, indicando che l'efficacia della galantamina nel migliorare o rallentare il deterioramento cognitivo è limitata nel tempo (Richarz U. et al., 2014).

In concomitanza alla riduzione di acetilcolina nei pazienti AD ritroviamo la tossicità al glutammato, principale neurotrasmettitore eccitatorio del cervello. Il recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) è il recettore del glutammato: la sua sovrastimolazione da parte del glutammato e la conseguente morte neuronale sono responsabili del declino cognitivo osservato nell'AD. La FDA ha approvato la Memantina, un farmaco inibitore del recettore NMDA, per il trattamento dei sintomi dell'Alzheimer moderato-severo. Uno studio ha valutato gli effetti della memantina sul ritardo del declino cognitivo e della funzione globale utilizzando il Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus) e l'Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modificato per la demenza grave (ADCS-ADLsev). I pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave sono stati assegnati in modo casuale a ricevere placebo o 20 mg di memantina al giorno per 28 settimane. Gli endpoint di efficacia secondari includono la Severe Impairment Battery e altre misure di cognizione, funzionalità e comportamento. Sono state valutate le differenze di trattamento tra la linea di base e l'endpoint. I risultati dello studio hanno concluso che i pazienti che hanno ricevuto la memantina hanno ottenuto risultati migliori rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo. La memantina è stata ben tollerata, poiché la maggior parte degli effetti avversi erano di lieve o moderata gravità e risultavano statisticamente insignificanti o poco probabili essere collegati alla memantina (Reisberg B. et al., 2003)

3.3 Anticorpi monoclonali

Le terapie con anticorpi monoclonali mirano a frenare e rallentare la progressione dell'Alzheimer attraverso il targeting dei meccanismi specifici della malattia: eliminano le placche di β -amiloide e gli aggregati di tau, modificando il decorso della malattia.

Questi anticorpi monoclonali possono condividere effetti collaterali simili, come le anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA). Queste comprendono ARIA-E e ARIA-H. ARIA-E riguarda alterazioni del segnale della risonanza magnetica che si pensa rappresentino un edema vasogenico (VE) e fenomeni di fluido extravasato correlati. ARIA-H si riferisce alle alterazioni del segnale MR attribuibili a microemorragie ed emosiderosi.

Attualmente, gli anticorpi monoclonali approvati dalla FDA per il trattamento dell'AD sono aducanumab e lecanemab. Altri recentemente proposti e in fase di revisione per il trattamento dell'AD includono donanemab e semorinemab.

Aducanumab è stato il primo anticorpo monoclonale ad aver ricevuto l'approvazione accelerata nel giugno 2021 con l'indicazione per il trattamento dell'Alzheimer lieve.

È un anticorpo monoclonale umano che bersaglia e rimuove gli aggregati di A β .

Un trial clinico, con partecipanti di età compresa tra 50 e 85 anni e con patologia amiloide confermata, ha assegnato ai pazienti, in modo casuale, secondo un rapporto 1:1:1, una dose bassa di aducanumab, una dose alta o placebo tramite infusione endovenosa una volta ogni 4 settimane per 76 settimane. Questo studio ha dimostrato che alte dosi di aducanumab hanno significativamente ritardato il declino cognitivo, con una differenza di -0,39 rispetto al placebo nel Clinical Dementia Rating Sum of Box (CDR-SB, una scala integrata che valuta sia la funzione che la cognizione). Inoltre, alla settimana 78, alte dosi di aducanumab hanno ridotto significativamente il rapporto di assorbimento standardizzato composito della PET amiloide (SUVR) rispetto al placebo, suggerendo una diminuzione delle placche amiloidi. L'efficacia dell'aducanumab è stata dimostrata anche dalla differenza nei livelli di proteina tau plasmatica tra aducanumab ad alte dosi e il placebo (-0,667). Sono stati osservati però diversi effetti collaterali: circa il 35% dei pazienti ha sperimentato ARIA-E, e il 20% dei pazienti con ARIA-E ha anche sviluppato ARIA-H. Il rischio di ARIA-H nei pazienti senza ARIA-E non era significativamente diverso da quello di un placebo. Tuttavia, complicazioni gravi di ARIA, come confusione, delirio, andatura anomala, convulsioni e perdita di memoria, sono state raramente riportate (1,5%). Altri effetti collaterali includevano nasofaringite, cadute, siderosi superficiale localizzata e vertigini. Date le serie complicazioni del

farmaco, è necessario un monitoraggio regolare con risonanza magnetica e una valutazione clinica attenta dei pazienti. (Haeberlein et al.,2022)

Lecanemab è il farmaco più recente per l'Alzheimer ad aver ricevuto l'approvazione dalla FDA nel 2023. È un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega con elevata affinità alle protofibrille solubili di A β e le rimuove. È stato condotto uno studio di fase 3, in doppio cieco, su persone di età compresa tra 50 e 90 anni, con malattia di Alzheimer precoce, della durata di 18 mesi. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 a ricevere lecanemab per via endovenosa o placebo.

L'endpoint primario era la variazione rispetto al basale a 18 mesi nel punteggio del Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes: è stato dimostrato che lecanemab ha rallentato la progressione del declino cognitivo e della funzione globale rispetto ai gruppi placebo, con una differenza nel CDR-SB di -0,45. Tra gli endpoint secondari era inclusa la variazione del carico di amiloide sulla PET, il quale, era significativamente inferiore con Lecanemab rispetto al placebo, con una differenza di -59,12 centiloidi. Lecanemab è stato associato a effetti collaterali, tra cui reazioni correlate all'infusione nel 26,4% dei partecipanti (di gravità da lieve a moderata), ARIA-H nel 12,6% (di gravità lieve-moderata, per lo più asintomatica, e si risolveva entro tre mesi) mal di testa e cadute. ARIA-E e ARIA-H erano numericamente meno comuni tra i non portatori di ApoE ϵ 4 rispetto ai portatori e quindi si raccomanda il genotipizzazione APOE prima di iniziare il trattamento, per una migliore discussione del rischio con i pazienti (Van Dyck et al., 2022).

Oltre a questi trattamenti con anticorpi monoclonali già affermati dalla FDA, ulteriori terapie innovative sono in arrivo: il Donanemab e il Semorinemab.

Il Donanemab è un anticorpo monoclonale che mira principalmente a eliminare le placche di β -amiloide insolubili nel cervello. Uno studio di fase 3, in doppio cieco, della durata di 18 mesi, che ha arruolato 1736 partecipanti con malattia AD sintomatica precoce e con patologia amiloide e tau bassa/ media o alta ha mostrato l'efficacia di questo anticorpo nel rallentare in modo significativo la progressione clinica dell'Alzheimer, una diminuzione di livelli di placche amiloidi cerebrali misurate tramite scansioni PET, una minore riduzione del volume dell'ippocampo e una riduzione dei livelli di p-tau 217. (Sims JR et al., 2023).

Il Semorinemab è un anticorpo monoclonale anti-tau. Lo studio di fase due Lauriet con pazienti con AD da lieve e moderata, ha suggerito che il semorinemab non rallenta il declino funzionale in questi pazienti. Gli endpoint di efficacia coprimari erano il cambiamento dal basale alla settimana 49 o 61 sulla versione a 11 item dell'Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog11) e sulla scala Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL). Gli endpoint di efficacia secondari includevano il cambiamento dal basale sul Mini-Mental State Examination (MMSE) e sul Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB). Sono stati valutati anche la sicurezza, la farmacocinetica e gli effetti farmacodinamici. Alla settimana 49, semorinemab ha dimostrato una riduzione del 42,2% nel declino sull'ADAS-Cog11 rispetto al braccio placebo. Tuttavia, non sono stati osservati effetti del trattamento sulla scala ADCS-ADL o sul MMSE o CDR-SB (Monteiro C. et al., 2023).

3.4 Nuovi farmaci per l'AD con target le placche A β e l'iperfosforilazione di Tau

Il principale meccanismo d'azione dei farmaci anti-A β è ridurre la produzione di A β , prevenire la sua deposizione e accelerarne la rimozione. Molti di questi farmaci sono attualmente in fase di sperimentazione clinica: inibitori della β -secretasi, inibitori della γ -secretasi e immunità attiva.

Le placche di A β si formano attraverso l'idrolisi della proteina precursore dell'amiloide (APP) tramite enzimi secretori α , β e γ . Una porzione di APP viene scissa dall'enzima β -secretasi per produrre un frammento terminale di membrana composto da 99 aminoacidi noto come C99. Il C99 viene successivamente scisso dalla γ -secretasi per formare A β 1-40 e A β 42 e a causa della sua modulazione questi frammenti risultano neurotossici. Gli inibitori della β -secretasi mirano dunque a ridurre la produzione di beta-amiloide.

Tuttavia, le sperimentazioni cliniche sono state per lo più infruttuose. Verubecestat, Lanabecestat, Atabecestat e Elenbecestat sono alcune delle molecole studiate, che però hanno fallito nel raggiungere il mercato a causa della tossicità o della mancanza di efficacia clinica.

Anche gli studi sul Semagacestat, inibitore della γ -secretasi a piccola molecola, sono stati interrotti a causa di uno sviluppo di eventi avversi sui pazienti: perdita di peso, cancro della pelle, infezioni, microemorragie cerebrali e diabete (Peng Y. Et al., 2023).

Oltre alla somministrazione degli anticorpi monoclonali, un altro farmaco immunoterapico che può migliorare la rimozione immunitaria dei patogeni è l'immunità attiva ottenuta attraverso vaccinazione. Il primo vaccino anti-A β (AN1792) ha dimostrato il successo nell'eliminazione delle placche di A β , che poteva essere mantenuta fino a 14 anni. Tuttavia, nello studio clinico di fase due, circa il 6% dei pazienti con AD trattati con AN1792 ha sviluppato meningoencefalite (ME), portando all'interruzione dello studio. La produzione di ME potrebbe essere correlata alla risposta immunitaria delle cellule T (Nicoll et al., 2019). Un nuovo vaccino chiamato ACC-001 è stato sviluppato per evitare le risposte cellulari T dannose. Gli studi clinici di fase II di ACC-001 in pazienti con AD lieve e moderata hanno indicato che il vaccino aveva una sicurezza tollerabile, indipendentemente dall'uso dell'adiuvante QS-21. Tuttavia, la somministrazione in concomitanza con l'adiuvante QS-21 produceva titoli di anticorpi anti-A β più elevati rispetto al gruppo di controllo senza QS-21 (Hull et al., 2017).

Lo studio di CAD106, un vaccino anti-A β contenente il peptide A β 1-6, è stato interrotto a causa di cambiamenti anormali nella funzione cognitiva, nel volume cerebrale e nel peso corporeo dei partecipanti (Ohtake et al., 2017).

ABvac40, il primo vaccino attivo mirato al C-terminale di A β 40, ha mostrato invece una buona sicurezza e tollerabilità (Lacosta et al., 2018).

Il trattamento con farmaci anti-tau si concentra principalmente su tre aspetti: prevenire l'iperfosforilazione e l'aggregazione di tau, stabilizzare i microtubuli e accelerare la rimozione di tau. I principali farmaci anti-tau studiati per il trattamento della malattia di AD sono: inibitori di GSK-3 β , inibitori dell'aggregazione di Tau, stabilizzanti dei microtubuli e farmaci immunoterapici.

La fosforilazione di Tau è regolata dalle chinasi e fosfatasi proteiche. Tra queste, GSK-3 β è associata alla produzione di p-tau e alla successiva degenerazione neuronale nell'AD. Recenti studi hanno dimostrato che gli inibitori di GSK-3 β possono prevenire e ridurre l'iperfosforilazione anomala di Tau e la produzione di proteine amiloidi in vitro

e in vivo, rappresentando una promettente terapia modificante la malattia per l'AD. Tuttavia, il Tideglusib, una tiadiazolona che inibisce irreversibilmente GSK-3 β e riduce la fosforilazione di tau, non ha mostrato alcun beneficio clinico in uno studio clinico di fase II in doppio cieco e controllato con placebo, dimostrando la necessità di ulteriori studi sugli inibitori di GSK-3 nell'AD (Lovestone et al., 2015).

Un altro inibitore di GSK-3 β si è scoperto essere il Litio: è coinvolto nel metabolismo del glucosio, nella segnalazione cellulare e nella regolazione della funzione delle cellule gliali. Studi clinici mostrano effetti procognitivi nei pazienti MCI amnesici e AD, trattati con litio. Dopo 3 mesi di trattamento con litio, si osserva un rallentamento del declino cognitivo nei pazienti con morbo di Alzheimer. Tuttavia, a causa della tossicità terapeutica del litio, è necessaria una preselezione approfondita dei pazienti e un attento monitoraggio terapeutico, con ulteriore richiesta di un litio più sicuro ed efficace per l'uso clinico (Hausmann et al., 2021).

Il leuco-metiltioninio bis (idrometansolfonato), o LMTM, è una forma ossidata della sostanza metiltioninica che viene sviluppata come trattamento per l'AD basato sull'inibizione dell'aggregazione di tau. È stata esaminata l'efficacia di LMTM come monoterapia in uno studio clinico di fase III, della durata di 18 mesi, in una coorte non randomizzata di pazienti con AD lieve. Dopo nove mesi di monoterapia con LMTM, si è dimostrata una significativa diminuzione dell'atrofia cerebrale nei pazienti trattati con la monoterapia rispetto ai controlli (Wilcock G.K. et al., 2018).

La proteina tau fosforilata in modo anomalo forma grovigli neurofibrillari (NFT) che si depositano nel citoplasma, rendendo la proteina incapace di svolgere normali funzioni biologiche come mantenere la stabilità dei microtubuli, ridurre la dissociazione e indurre l'accumulo di microtubuli. Il davunetide è un peptide di otto aminoacidi derivato dal frammento neuroprotettivo della proteina neuroprotettiva dipendente dall'attività (ADNP). Il davunetide (AL-108) è un sito di associazione del dominio SH3 responsabile del controllo dei percorsi di segnalazione che regolano il citoscheletro, dell'interazione diretta della proteina legante l'estremità del microtubulo che facilita la dinamica dei microtubuli e dell'interazione di Tau con i microtubuli al sito di legame EB1 e EB3 (Gozes e Shazman, 2023). In uno studio controllato con placebo, a dose crescente, che ha esplorato la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di 12 settimane di

trattamento con AL-108 in soggetti con lieve deterioramento cognitivo amnesico ha dimostrato che il Davunetide è risultato generalmente sicuro e ben tollerato. Tuttavia, le analisi dei dati di efficacia non sono riuscite a rilevare una differenza statisticamente significativa tra i gruppi di trattamento sul punteggio composito della memoria cognitiva. (Morimoto et al.,2013).

Oltre agli anticorpi monoclonali spiegati nel precedente paragrafo, anche l'immunità attiva, attraverso vaccinazione, ha dato i suoi risultati. La terapia con AADvac1, un peptide che contiene uno degli epitopi dell'anticorpo DC8E8, ha mostrato un declino cognitivo (valore ADAS-cog11) nei pazienti con AD da lieve a moderata (Novak et al., 2018). Questi risultati sono stati confermati in uno studio clinico di fase II di AADvac-1.

3.5 Agenti multitarget

La malattia di Alzheimer è una malattia neurodegenerativa multifattoriale che richiede un trattamento, a sua volta, in grado di agire simultaneamente su più target patogeni.

Ad oggi sono presenti cinque farmaci multi-target per il trattamento dell'AD, che sono: γ -carboline, carbazoli, tetraidrocabazoli, fenotiazine e aminoadamantani. L'attività biologica di questi composti è stata valutata tramite una serie di test e include la potenza inibitoria contro l'AChE, la butirilcolinesterasi (BChE), le attività anti-carbossilesterasi e anti-aggregazione, e il legame ai due siti del sottotipo NMDA del recettore del glutammato per potenziali miglioramenti della cognizione e neuroprotezione contro i fattori scatenanti mitocondriali della morte cellulare (Makhaeva et al., 2019).

Il dimebon è un agente multitarget, un composto di derivati della γ -carbolina che si coniuga con il blu di metilene (Bachurin et al., 2019). Le sue attività includono la protezione dei neuroni dalla morte, la riduzione dello sviluppo di proteopatie e l'aumento dell'autofagia (Shevtsova et al., 2014; Skvortsova et al., 2018; Ustyugov et al., 2018). In uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ai pazienti a cui è stato somministrato dimebon hanno avuto un miglioramento significativo rispetto al basale per l'ADAS-cog. (Doody et al., 2008).

Per la Fenotiazina e il P7C3, un carbazolo amino propilico neuroprotettivo, non sono presenti rapporti di studi clinici disponibili sulle terapie per AD nel database PubMed.

Il recettore 5-HT₆ è emerso come un bersaglio promettente per i disturbi cognitivi e la combinazione di un antagonista del recettore 5-HT₆ con un inibitore dell'acetilcolinesterasi (AChEI) rappresenta un nuovo approccio per il trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer. Un recente studio di fase 2 ha dimostrato che l'idolopiridina, antagonista selettivo del recettore 5-HT₆, ha migliorato la cognizione nei pazienti con AD moderata in trattamento stabile con l'AChEI donepezil (Wilkinson et al., 2014).

Un ulteriore farmaco studiato è l'inibitore della tirosina chinasi: influenza le cellule mastocitarie e microgliali del sistema nervoso. Lo studio AB09004 ha analizzato gli effetti del masitinib, inibitore della tirosina chinasi, come trattamento aggiuntivo ai trattamenti con inibitori della colinesterasi e memantina nei pazienti con AD lieve o moderata. I risultati dimostrano che il gruppo trattato con masitinib da 4.5 mg/kg/giorno ha portato ad un miglioramento significativo rispetto al gruppo placebo, per l'esito principale dei punteggi del test ADAS-cog, alla fine delle 24 settimane. Tuttavia, il gruppo parallelo trattato con masitinib da 6.0 mg/kg/giorno non ha mostrato differenze significative rispetto al gruppo placebo nei test di funzione cognitiva di ADAS-cog. I trattamenti aggiuntivi con masitinib (4,5 mg/kg/giorno) in combinazione con un inibitore della colinesterasi e/o memantina potrebbero rappresentare un'opzione di trattamento valida in futuro per i pazienti con Alzheimer lieve o moderata (Dubois et al., 2023).

3.6 Agenti anti-neuroinfiammazione, antidiabetici e vari

L'infiammazione cronica nei pazienti di AD porta alla perdita della capacità di rimuovere le placche A β . L'oligomannato di sodio (GV-971) è un'oligosaccaride che inibisce la neurotossicità dell'aggregazione di A β , bloccando l'accumulo e diminuendone la polimerizzazione. Attraverso uno studio di fase 3, di 36 settimane, in doppio cieco, controllato con placebo su partecipanti con AD da lieve a moderata si è valutata l'efficacia e la sicurezza di GV-971. L'oligomannato di sodio ha dimostrato un'efficacia significativa nel migliorare la cognizione con un miglioramento sostenuto in tutti i periodi di osservazione (Xiao et al., 2021).

La malattia di Alzheimer potrebbe essere definita "diabete di tipo 3" perché la resistenza all'insulina aumenta il rischio di demenza (Kandimalla et al., 2017; Neth e Craft, 2017). In studi osservazionali, è stato osservato che la metformina, farmaco di prima linea per le persone con diabete, riduce l'incidenza di demenza nei pazienti diabetici. Uno studio recente del 2022 condotto da Zheng et al. ha analizzato un database di pazienti per i proxy della metformina e i risultati cognitivi associati. I risultati hanno indicato che l'uso di metformina può causare un rischio ridotto di malattia di Alzheimer nella popolazione generale. (Zheng et al., 2022)

3.7 Supplementi che migliorano la cognizione in pazienti AD

La melatonina, ormone che regola il ritmo circadiano del corpo, mostra un potente effetto neuroprotettivo e può prevenire o rallentare la progressione dell'AD. La melatonina, infatti, modula la rete regolatrice dell'espressione della secretasi e influenza la funzione della secretasi, inibendo così l'elaborazione dell'APP amiloidogena e la produzione di A β . Inoltre, migliora anche la neurotossicità indotta da A β e probabilmente promuove la clearance di A β attraverso il drenaggio glinfatico-linfatico, il trasporto della BBB e le vie di degradazione. Diversi studi dimostrano che la melatonina ha un effetto promettente sul miglioramento della qualità del sonno e della funzione cognitiva nei pazienti AD. (Li Y et al., 2020).

Gli acidi grassi polinsaturi omega-3 e omega-6 possono avere effetti diversi sulla salute cognitiva a causa delle loro proprietà anti- o pro-infiammatorie. L'acido eicosapentaenoico (EPA) è un acido grasso omega-3, studiato come agente nootropico per l'anti-infiammazione e la preservazione cognitiva. Inoltre, l'EPA inibisce l'iperfosforilazione di tau, suggerendo che potrebbe migliorare il deterioramento cognitivo nell'AD indotto da A β 1-42. Il ruolo benefico dell'EPA per la salute cognitiva in età avanzata è stato dimostrato tramite uno studio multicentrico, condotto su partecipanti di età 84 ± 3 anni, il quale ha mostrato che concentrazioni più elevate di EPA erano associate a una minore incidenza di AD. (Melo van Lent D et al., 2021).

L'alpha-tocoferolo (vitamina E) è una vitamina liposolubile che agisce come una molecola antiossidante rimuovendo gli effetti tossici dei radicali liberi sulle cellule. Attraverso uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con

placebo, su pazienti con malattia di Alzheimer di gravità moderata, si è studiata la sua efficacia nel rallentare la progressione della malattia AD. L'esito primario di questo studio era il tempo al verificarsi di uno dei seguenti eventi: decesso, istituzionalizzazione, perdita della capacità di eseguire le attività quotidiane di base o demenza grave definita dalla Clinical Dementia Rating. Il tempo mediano per l'esito primario è stato più lungo col trattamento rispetto al placebo. Gli eventi avversi notevoli osservati durante gli studi clinici includono principalmente eventi dentali, cadute e sincopi. Nel complesso la supplementazione di vitamina E è generalmente ben tollerata dai pazienti. (Sano et al., 1997)

Il caprilidene è un alimento medico contenente elevate quantità di acido caprilico. L'acido caprilico viene metabolizzato in corpi chetonici che, simili al glucosio, vengono utilizzati dai neuroni come fonte di energia. Pertanto, si pensa che la somministrazione di questo alimento medico compensi la riduzione dell'utilizzo del glucosio comunemente osservata nei pazienti con AD, specialmente in quelli con l'allele ApoE4. È stato condotto un ampio studio su 152 pazienti con AD da lieve a moderata, in cui i pazienti erano divisi in quattro gruppi: quelli con l'allele ApoE4 e quelli senza, e che assumevano Axona (con un tasso di assunzione superiore all'80%) o placebo. I pazienti senza ApoE4, con un tasso di assunzione di Axona superiore all'80% al giorno, hanno mostrato il più grande miglioramento nella loro funzione cognitiva rispetto a pazienti simili che assumevano placebo. Sebbene il caprilidene sia ben tollerato, gli effetti collaterali includono diarrea, gonfiore e indigestione a causa dell'alto contenuto di trigliceridi. (Ohnuma T et al., 2016)

Conclusione

Il Disturbo Neurocognitivo rimane una significativa sfida per la sanità a causa della sua natura progressiva, dell'uso clinico ancora limitato dei biomarcatori e della mancanza di trattamenti definitivi in grado di fermare la progressione della malattia. I disturbi neurocognitivi lievi e maggiori sono costruiti diagnostici categorici imposti su un continuum sottostante di deterioramento cognitivo, dalla normalità al grave deterioramento. Pertanto, il trattamento precoce è essenziale per controllarne la progressione. Comprendere i cambiamenti nelle strutture neuroanatomiche che stanno alla base del declino cognitivo risulta cruciale: i biomarcatori principalmente studiati sono l'accumulo delle placche A β e dei grovigli neurofibrillari che ostruiscono la comunicazione tra neuroni. I biomarcatori amiloide e tau basati su PET, CSF e plasma sono ampiamente considerati validi per accertare la presenza o l'assenza di patologia AD in fase sintomatica. Date le loro traiettorie temporali diverse che portano a rilevare i cambiamenti prima nei biomarcatori A β basati sui fluidi e solo dopo nella PET amiloide, il loro utilizzo non risulta ancora appropriato nella fase preclinica della malattia. Comprendere le basi neurobiologiche e i suoi correlati cognitivi aiuta a sviluppare trattamenti più efficaci. Attualmente la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha approvato alcuni farmaci per uso clinico tra cui: tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina (inibitori della colinesterasi), memantina (antagonista del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA)), aducanumab e lecanemab (agenti monoclonali). Tuttavia, nonostante questi farmaci siano efficaci nel fornire sollievo sintomatico e rallentare la progressione della malattia, non riescono a curare il disturbo. La ricerca e lo sviluppo di altri farmaci terapeutici per l'AD sono ancora in corso: farmaci anti neuroinfiammatori e antidiabetici, trattamenti mirati a tau e amiloide, agenti multitarget, integratori alimentari e supplementi che migliorano la cognizione sono sottofase sperimentale. Tuttavia, la maggior parte degli studi clinici è stata interrotta a causa di effetti avversi (AE). Il trattamento della malattia d'Alzheimer continua ad essere centrale negli studi clinici: data la sua eziologia multifattoriale i farmaci multi-target o la combinazione di uno o più agenti farmacologici potrebbero diventare una futura opzione terapeutica valida.

BIBLIOGRAFIA

1. Babic Leko, M., Hof, P. R., and Simic, G. (2021). Alterations and interactions of subcortical modulatory systems in Alzheimer's disease. *Prog. Brain Res.* 261, 379–421. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.07.016.
2. Bachurin, S. O., Makhaeva, G. F., Shevtsova, E. F., Boltneva, N. P., Kovaleva, N. V., Lushchekina, S. V., et al. (2019). Conjugates of methylene blue with γ -carboline derivatives as new multifunctional agents for the treatment of neurodegenerative diseases. *Sci. Rep.* 9:4873. doi: 10.1038/s41598-019-41272-4.
3. Bear M. F., Connors B. W., Paradiso M. A., (2016), *Neuroscienze: esplorando il cervello*. Milano: Edra.
4. Bhatia S, Rawal R, Sharma P, Singh T, Singh M, Singh V. Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: Opportunities for Drug Development. *Curr Neuropharmacol.* 2022;20(4):675-692. doi: 10.2174/1570159X19666210517114016.
5. Bouwman FH, Frisoni GB, Johnson SC, Chen X, Engelborghs S, Ikeuchi T, Paquet C, Ritchie C, Bozeat S, Quevenco FC, Teunissen C. Clinical application of CSF biomarkers for Alzheimer's disease: From rationale to ratios. *Alzheimers Dement (Amst).* 2022 Apr 27;14(1): e12314. doi: 10.1002/dad2.12314.
6. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al.: Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022, 9:197-210. Doi:10.14283/jpad.2022.30.
7. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Reiman EM, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Schneider JA, Arora A, Carpenter AP, Flitter ML, Joshi AD, Krautkramer MJ, Lu M, Mintun MA, Skovronsky DM; AV-45-A16 Study Group. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2012 Aug;11(8):669-78. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70142-4. Epub 2012 Jun 28. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2012 Aug;11(8):658.
8. Doecke JD, Pérez-Grijalba V, Fandos N, Fowler C, Villemagne VL, Masters CL, Pesini P, Sarasa M; AIBL Research Group. Total A β_{42} /A β_{40} ratio in plasma

- predicts amyloid-PET status, independent of clinical AD diagnosis. *Neurology*. 2020 Apr 14;94(15): e1580-e1591. doi: 10.1212/WNL.00000000000009240. Epub 2020 Mar 16.
9. Doody, R. S., Gavrilova, S. I., Sano, M., Thomas, R. G., Aisen, P. S., Bachurin, S. O., et al. (2008). Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 372, 207–215. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61074-0.
 10. Dubois, B., López-Arrieta, J., Lipschitz, S., Doskas, T., Spuru, L., Moroz, S., et al. (2023). Masitinib for mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, placebo-controlled, phase 3, clinical trial. *Alzheimers Res. Ther.* 15:39. et al. (2018). FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 10:108. doi: 10.1186/s13195-018-0436-1.
 11. Gozes, I., and Shazman, S. (2023). A novel davunetide (NAPVSIPQQ to NAPVSIPQE) point mutation in activity-dependent neuroprotective protein (ADNP) causes a mild developmental syndrome. *Eur. J. Neurosci.* doi: 10.1111/ejn.15920 [Epubahead of print].
 12. Haussmann, R., Noppes, F., Brandt, M. D., Bauer, M., and Donix, M. (2021). Lithium: a therapeutic option in Alzheimer's disease and its prodromal stages? *Neurosci. Lett.* 760:136044. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136044.
 13. Hull, M., Sadowsky, C., Arai, H., Le Prince Leterme, G., Holstein, A., Booth, K., et al. (2017). Long-term extensions of randomized vaccination trials of ACC-001 and QS-21 in mild to moderate Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 14, 696–708. doi: 10.2174/1567205014666170117101537.
 14. Iaccarino L, Burnham SC, Dell'Agnello G, Dowsett SA, Epelbaum S. Diagnostic Biomarkers of Amyloid and Tau Pathology in Alzheimer's Disease: An Overview of Tests for Clinical Practice in the United States and Europe. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(3):426-442. doi: 10.14283/jpad.2023.43.

15. Kandimalla, R., Thirumala, V., and Reddy, P. H. (2017). Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 1863, 1078–1089. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.08.018.
16. Karaman Y, Erdoğan F, Köseoğlu E, Turan T, Ersoy AO: A 12-month study of the efficacy of rivastigmine in patients with advanced moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005, doi: 10.1159/000080972.
17. Lacosta AM, Pascual-Lucas M, Pesini P, Casabona D, Pérez-Grijalba V, Marcos-Campos I, Sarasa L, Canudas J, Badi H, Monleón I, San-José I, Munuera J, Rodríguez-Gómez O, Abdelnour C, Lafuente A, Buendía M, Boada M, Tárraga L, Ruiz A, Sarasa M. Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A β_{40} vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Alzheimers Res Ther.* 2018 Jan 29;10(1):12. doi: 10.1186/s13195-018-0340-8.
18. Li Y, Zhang J, Wan J, Liu A, Sun J: Melatonin regulates A β production/clearance balance and A β neurotoxicity: a potential therapeutic molecule for Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother.* 2020, 132:110887. Doi: 10.1016/j.biopha.2020.110887.
19. Lovestone, S., Boada, M., Dubois, B., Hull, M., Rinne, J. O., Huppertz, H. J., et al., (2015). A phase II trial of tideglusib in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 45, 75–88. Doi: 10.3233/JAD-141959.
20. Luo, F., Sandhu, A. F., Rungratanawanich, W., Williams, G. E., Akbar, M., Zhou, S., et al. (2020). Melatonin and autophagy in aging-related neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 21:7174. doi: 10.3390/ijms21197174
- M. (2013). A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose, randomized study to evaluate the safety, tolerability and effects on cognition of AL-108 after 12 weeks of intranasal administration in subjects with mild cognitive impairment. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 35, 325–336. doi: 10.1159/000348347.
21. Makhaeva, G. F., Shevtsova, E. F., Boltneva, N. P., Lushchekina, S. V., Kovaleva, N. V., Rudakova, E. V., et al. (2019). Overview of novel multifunctional agents based on conjugates of γ -carbolines, carbazoles, tetrahydrocarbazoles, phenothiazines, and aminoadamantanes for treatment of

- Alzheimer's disease. *Chem. Biol. Interact.* 308, 224–234. doi: 10.1016/j.cbi.2019.05.020.
22. McDonald WM. Overview of Neurocognitive Disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2017 Jan;15(1):4-12. doi: 10.1176/appi.focus.20160030. Epub 2017 Jan 11.
23. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996 Nov;47(5):1113-24. doi: 10.1212/wnl.47.5.1113.
24. Melo van Lent D, Egert S, Wolfsgruber S, et al.: Eicosapentaenoic acid is associated with decreased incidence of Alzheimer's dementia in the oldest old. *Nutrients*. 2021, 13:461. Doi: 10.3390/nu13020461.
25. Monteiro C, Toth B, Brunstein F, et al.: Randomized phase II study of the safety and efficacy of semorinemab in participants with mild-to-moderate Alzheimer disease: Lauriet. *Neurology*. 2023,101: e1391-401. Doi: 10.1212/WNL.0000000000207663.
26. Morimoto, B. H., Schmechel, D., Hirman, J., Blackwell, A., Keith, J., and Gold, Neth, B. J., and Craft, S. (2017). Insulin resistance and Alzheimer's disease: bioenergetic linkages. *Front. Aging Neurosci.* 9:345. doi: 10.3389/fnagi.2017.00345.
27. Nicoll, J. A. R., Buckland, G. R., Harrison, C. H., Page, A., Harris, S., Love, S., et al. (2019). Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. *Brain* 142, 2113–2126. Doi: 10.1093/brain/awz142.
28. Novak, P., Schmidt, R., Kontseikova, E., Kovacech, B., Smolek, T., Katina, S., et al. (2018). FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.* 10:108. doi: 10.1186/s13195-018-0436-1.

29. Ogbodo, J. O., Agbo, C. P., Njoku, U. O., Ogugofor, M. O., Egba, S. I., Ihim, S. A., et al. (2022). Alzheimer's disease: pathogenesis and therapeutic interventions. *Curr. Aging Sci.* 15, 2–25. Doi: 10.2174/1874609814666210302085232.
30. Ohnuma T, Toda A, Kimoto A, et al.: Benefits of use, and tolerance of, medium-chain triglyceride medical food in the management of Japanese patients with Alzheimer's disease: a prospective, open-label pilot study. *Clin Interv Aging.* 2016, 11:29-36. Doi:10.2147/CIA.S95362.
31. Ohtake, Y., Kong, W., Hussain, R., Horiuchi, M., Tremblay, M. L., Ganea, D., et al. (2017). Protein tyrosine phosphatase σ regulates autoimmune encephalomyelitis development. *Brain Behav. Immun.* 65, 111–124. doi: 10.1016/j.bbi.2017.05.018.
32. Peng Y, Jin H, Xue Yh, Chen Q, Yao Sy, Du Mq e Liu S (2023) Strategie terapeutiche attuali e future per la malattia di Alzheimer: una panoramica dei colli di bottiglia nello sviluppo dei farmaci. *Front. Aging Neurosci.* 15:1206572. doi: 10.3389/fnagi.2023.1206572.
33. Reddy, P. H., and Oliver, D. M. (2019). Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease. *Cells* 8:488. Doi: 10.3390/cells8050488.
34. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003, 348:1333-41. Doi: 10.1056/NEJMoa013128.
35. Richarz U, Gaudig M, Rettig K, Schauble B: Galantamine treatment in outpatients with mild Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 2014, 129:382-92. Doi: 10.1111/ane.12195.
36. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993 Feb;43(2):250-60. doi: 10.1212/wnl.43.2.250.
37. Sachdev, P., Blacker, D., Blazer, D. *et al.* Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol* 10, 634–642 (2014). doi: 10.1038/nrneurol.2014.181.

38. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al.: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *N Engl J Med.* 1997, 336:1216-22. Doi: 10.1056/NEJM199704243361704.
39. Shevtsova, E. F., Vinogradova, D. V., Kireeva, E. G., Reddy, V. P., Aliev, G., and Bachurin, S. O. (2014). Dimebon attenuates the A β -induced mitochondrial permeabilization. *Curr. Alzheimer Res.* 11, 422–429.
40. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al.: Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023, 330:512-27. Doi: 10.1001/jama.2023.13239.
41. Skvortsova, V. I., Bachurin, S. O., Ustyugov, A. A., Kukharsky, M. S., Deikin, A. V., Buchman, V. L., et al. (2018). Gamma-carbolines derivatives as promising agents for the development of pathogenic therapy for proteinopathy. *Acta Naturae* 10, 59–62. PMID: 30713762; PMCID: PMC6351039.
42. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttilä T. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol.* 2009 Mar;66(3):382-9. doi: 10.1001/archneurol.2008.596.
43. Ustyugov, A., Shevtsova, E., Ashraf, G. M., Tarasov, V. V., Bachurin, S. O., and Aliev, G. (2018). New therapeutic property of dimebon as a neuroprotective agent. *Curr. Med. Chem.* 25, 5315–5326. Doi: 10.2174/0929867323666160804122746.
44. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al.: Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023, 388:9-21. Doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
45. West T, Kirmess KM, Meyer MR, Holubasch MS, Knapik SS, Hu Y, Contois JH, Jackson EN, Harpstrite SE, Bateman RJ, Holtzman DM, Verghese PB, Fogelman I, Braunstein JB, Yarasheski KE. A blood-based diagnostic test incorporating plasma A β 42/40 ratio, ApoE proteotype, and age accurately identifies brain amyloid status: findings from a multi cohort validity analysis. *Mol Neurodegener.* 2021 May 1;16(1):30. doi: 10.1186/s13024-021-00451-6.
46. Wilcock GK, Gauthier S, Frisoni GB, et al.: Potential of low dose leuco-methylthioninium bis (Hydromethanesulphonate) (LMTM) monotherapy for

- treatment of mild Alzheimer's disease: cohort analysis as modified primary outcome in a phase III clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2018, 61:435-57. Doi: 10.3233/JAD-170560.
47. Wilkinson, D., Windfeld, K., and Colding-Jørgensen, E. (2014). Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT₆ receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 13, 1092–1099. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70198-X.
48. Xiao S, Chan P, Wang T, et al.: A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia *Alzheimers Res Ther.* 2021, 13:62. Doi: 10.1186/s13195-021-00795-7.
49. Yamashita K, Miura M, Watanabe S, Ishiki K, Arimatsu Y, Kawahira J, Kubo T, Sasaki K, Arai T, Hagino K, Irino Y, Nagai K, Verbel D, Koyama A, Dhadda S, Niuro H, Iwanaga S, Sato T, Yoshida T, Iwata A. Fully automated and highly specific plasma β -amyloid immunoassays predict β -amyloid status defined by amyloid positron emission tomography with high accuracy. *Alzheimers Res Ther.* 2022 Jun 23;14(1):86. doi: 10.1186/s13195-022-01029-0.
50. Zhang X, Lian S, Zhang Y, Zhao Q. Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022 Feb; 213:107134. doi: 10.1016/j.clineuro.2022.107134. Epub 2022 Jan 19.
51. Zhang X, Lian S, Zhang Y, Zhao Q: Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022, 213 doi: 107134.10.1016/j.clineuro.2022.107134.
52. Zheng J, Xu M, Walker V, et al.: Evaluating the efficacy and mechanism of metformin targets on reducing Alzheimer's disease risk in the general population: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia.* 2022, 65:1664-75. doi: 10.1007/s00125-022-05743-0.

RINGRAZIAMENTI

Non potrei concludere in maniera migliore questi tre anni, intensi e vissuti, ringraziando tutte le persone che mi sono state accanto, che mi hanno supportata ed accompagnata in questo percorso. Grazie a voi sono riuscita a conoscermi un po' di più.

Parto con il ringraziare il mio relatore per avermi seguita in questo percorso e per avermi dato l'opportunità di approfondire questo tema che mi sta molto a cuore.

Ringrazio la mia meravigliosa famiglia, che giorno dopo giorno mi sostiene e mi ama incondizionatamente. Non lo dico mai, ma siete tutta la mia vita.

Ringrazio mia mamma per essere l'esempio di donna che aspiro a diventare: forte, intraprendente e decisa.

Ringrazio mio papà per tutti gli insegnamenti preziosi e le sue indispensabili parole che porto sempre con me e che mi aiutano a crescere.

Ringrazio mio fratello, la certezza che ci siamo sempre l'una per l'altra mi riempie il cuore e mi fa sentire protetta.

Ringrazio la mia migliore amica Martina, la mia compagna di vita, per avermi fatto comprendere cosa vuol dire capirsi senza avere il bisogno di parlare.

Ringrazio il mio migliore amico Giosuè, riesci a leggere dentro i miei occhi e il nostro legame è una delle certezze più grandi della mia vita.

Ringrazio il mio amico Filippo, la tua spensieratezza e spontaneità mi hanno sempre riempito il cuore di gioia. Hai reso questi tre anni indimenticabili.

Ringrazio il mio amico Pietro, il mio primo compagno di stanza, indispensabile per me come le nostre chiacchierate davanti ad un caffè.

Ringrazio Sofia e Maddalena, per esserci state sempre. Il nostro legame, così puro e così importante, lo tengo stretto stretto a me.

Ringrazio la mia amica Sofia, nonostante la distanza ci siamo sempre state l'una per l'altra. Il nostro legame è una boccata d'aria fresca.

Ringrazio il mio amico Eric, perché le persone vanno e vengono, ma quelle vere rimangono.

Ringrazio Anna, per non essere stata solo un'ottima compagna di banco, ma anche un'ottima amica.

Ringrazio le mie amiche Giulia e Anna, un legame speciale che va avanti da anni.

Ringrazio la mia compagnia di amici, per tutte le esperienze condivise assieme. Siete sempre in grado di strapparmi un sorriso.

Ringrazio il mio amico Misa, per riuscire a tirare fuori il mio lato bambino, regalandomi spensieratezza.

Ringrazio infine tutte le persone conosciute in questi anni, anche grazie a voi sono stati speciali.