



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE
MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E
DELL'AMBIENTE
Corso di Laurea
Scienze Biologiche

Serotonina: una nuova speranza nella malattia di
Alzheimer ?
Serotonin: a new hope in Alzheimer's disease?

Tesi di Laurea di:
Sara Giacobbi

Docente Referente
Chiar.mo Prof.
Roberta Galeazzi

Sessione Ottobre 2019

Anno Accademico 2018-2019

La demenza di Alzheimer è in crescente aumento nella popolazione generale ed è stata definita secondo il Rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dall'Alzheimer Disease International una priorità mondiale di salute pubblica.

Al momento i farmaci disponibili, basati su inibitori acetilcolinesterasi o NMDA recettori bloccanti, fornisce solo sollievo sintomatico, evidenziando un urgente bisogno di modificare le terapie per questa malattia. I ricercatori Sylvie Claeysen, Joel Bockaert e Patrizia Giannoni basandosi su recenti dati ipotizzano che i sistemi di modulazione serotoninergici possano rappresentare una possibile strategia per il rallentamento della progressione dell'AD e per un miglioramento cognitivo.

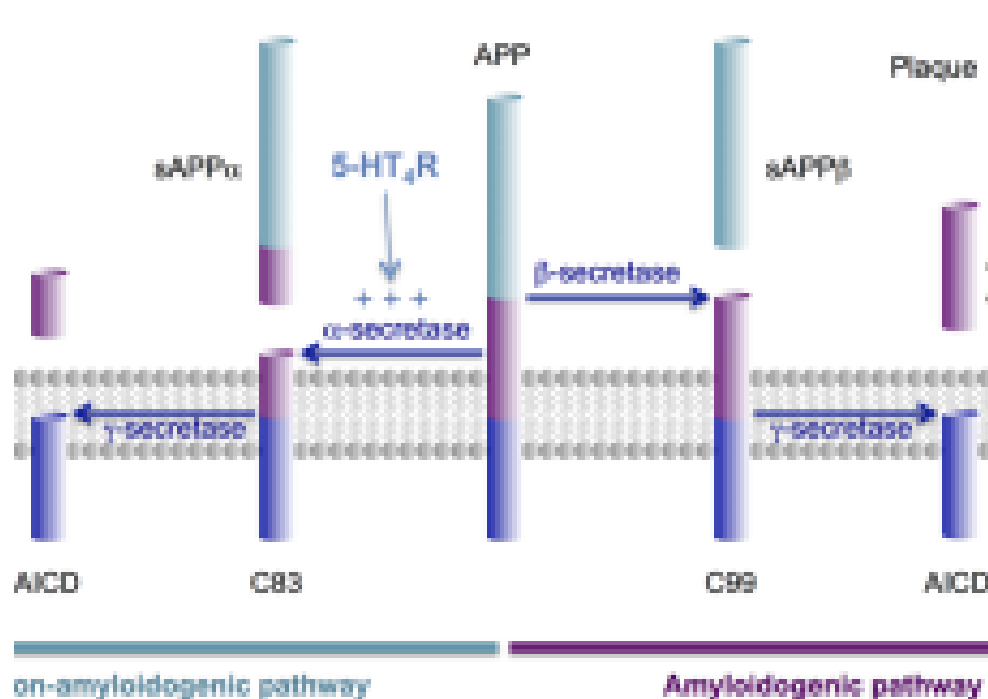
Le prove sperimentali prese in considerazione per la modulazione del sistema serotoninergico sono:

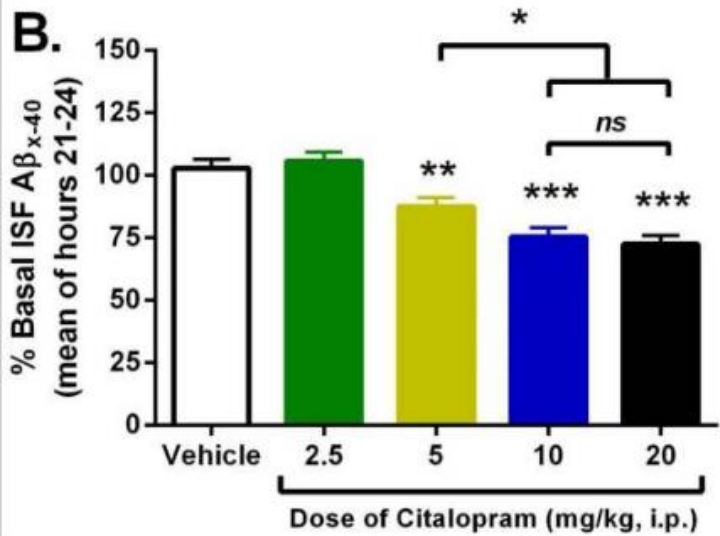
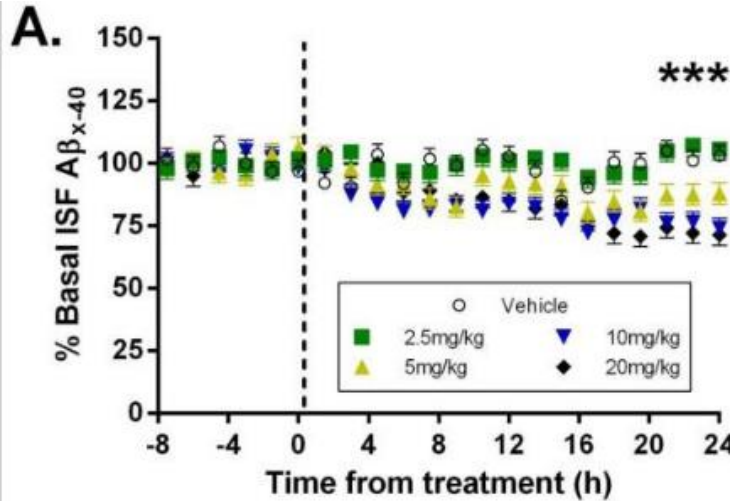
- Attivazione dei neurotrasmettitori serotoninergici
- Attivazione dei recettori 5-HT₄
- Inibizione dei recettori 5-HT₆
- Azione multitarget (terapia combinata)

Nel metabolismo delle
proteine
amiloidi precursori (APP)
coesistono due vie:

- La via amiloidogena
- La via non-
amiloidogena

S.Claeyen,J.Bockaert,P.Gia
noni,ACS Chemical
Neuroscience,2015,6,940-
943





Attivazione dei neurotrasmettitori serotonergici

Studi condotti da John Cirrito e Yvette Sheline hanno dimostrato che somministrazioni acute di Inibitori Selettivi del Reuptake della Serotonina (SSRIs) riducono la produzione di proteine A β tossiche di proteine precursori amiloidi/presenilin-1 sovraesprese nei cervelli dei topi.

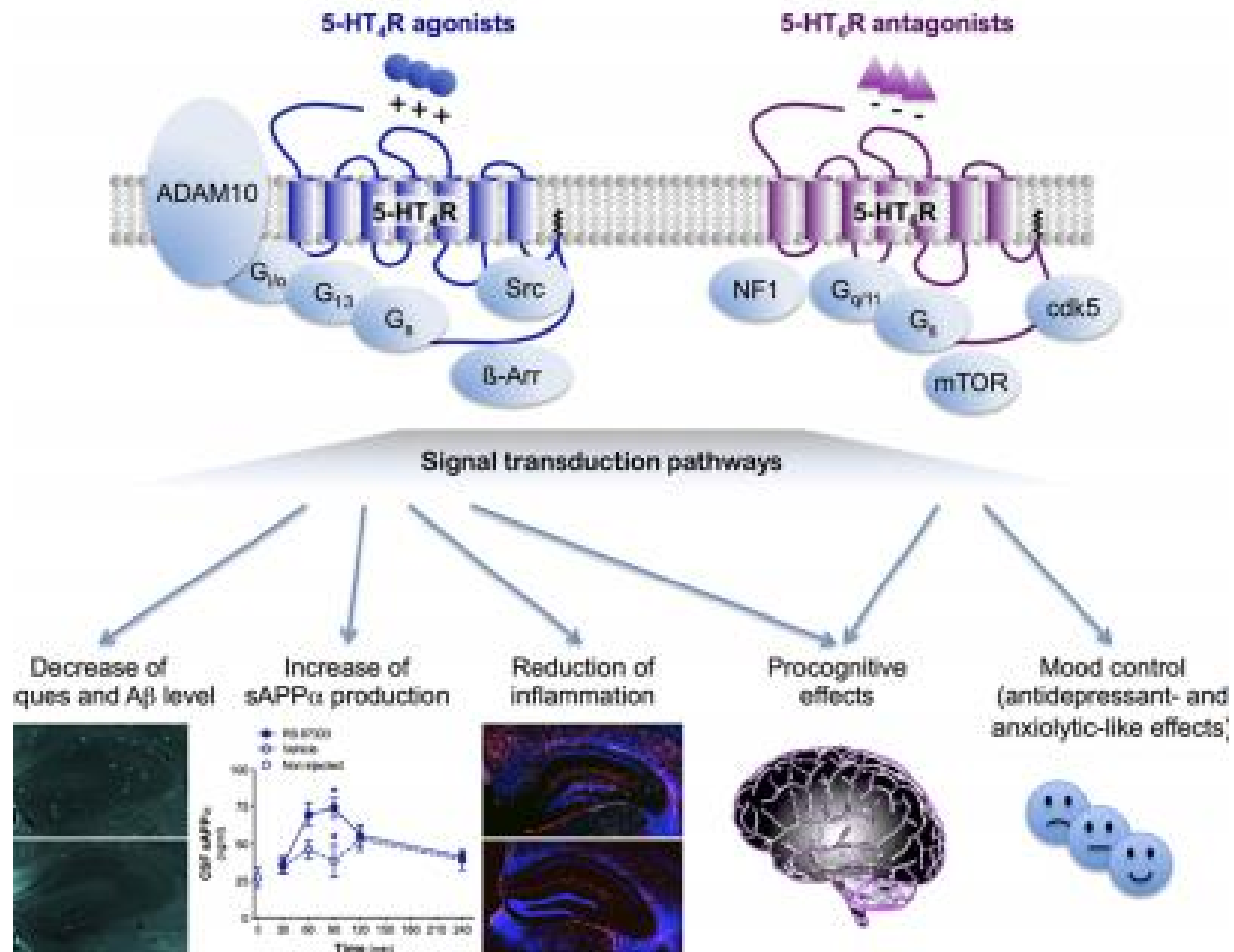
Y.Sheline,T.West,K.Yarasheski,R.Swarm,M.S.Jasielec,J.R.Fisher,W,D .Ficker,P.Yan,C.Xiong,C.Frederiksen,M.V.Grzelak,R.J.Bateman,J.C. Morris,M.A.Mintun,Jin-Moo Lee, J.R.Cirrito,Sci Transl Med.14 maggio 2014;6(236):236re4

I RECETTORI DELLA SEROTONINA

Denotando l'effetto benefico procurato dall'attivazione della neurotrasmissione serotonergica , si è posto il quesito di quale subtipo di recettore della serotonina potrebbe mediare questa azione.

Vi sono 14 recettori differenti che rispondono alla serotonina.

Tutti ,ad eccezione di 5-HT₃ , sono G- Proteine-Accoppiate-Recettori (GPCRs).Parecchi di questi GPCRs serotonergici modulano i processi della proteina precursore amiloide (APP) includendo i recettori 5-HT_{2A}, 5-HT_{2c} e 5-HT₄.



S.Claeyen,J.Bockaert,P.Gia
nnoni,ACS Chemical Neuro
science,2015,6,940-943

INIBIZIONE DEI RECETTORI 5-HT₆

Questo GPCR è accoppiato al Gs simile al 5-HT₄.

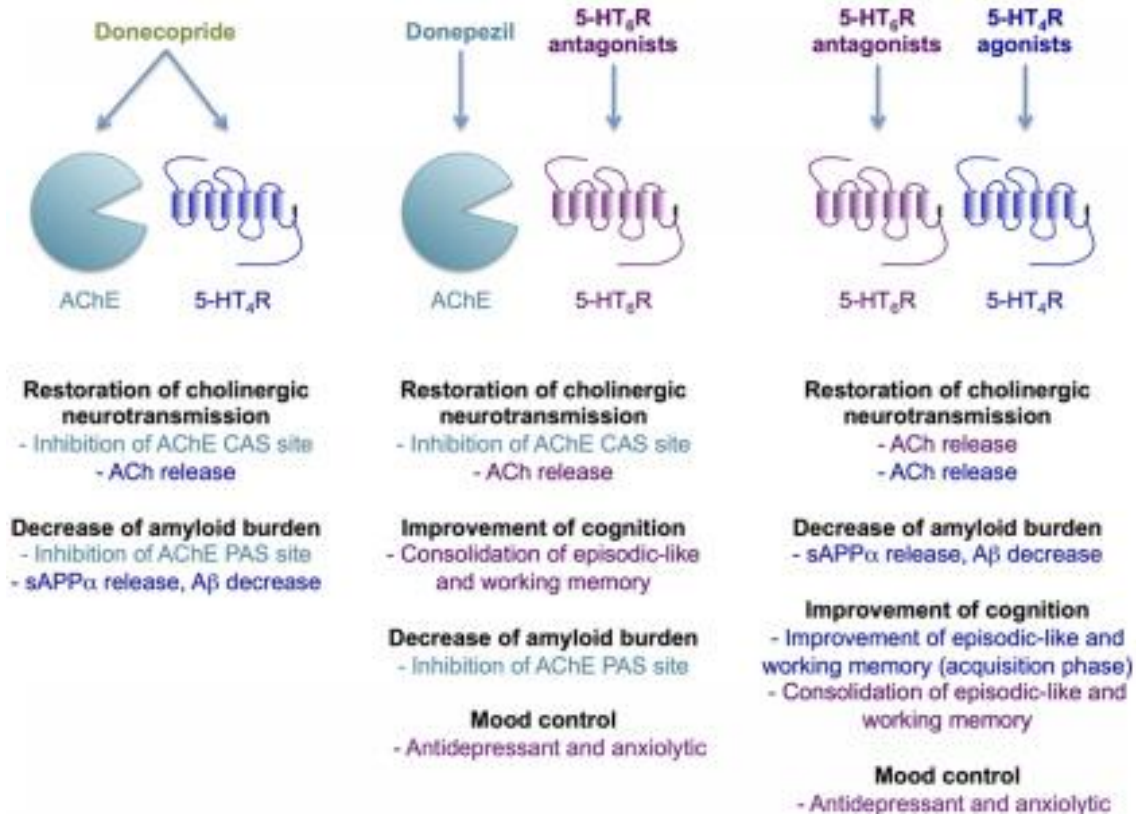
Effetti benefici derivato dall'inattivazione dei recettori 5-HT₆ sono dati da meccanismi che potrebbero evitare l'accoppiamento al Gs primario.

La somministrazione di 5-HT₆ nei roditori ha comportato un miglioramento nelle performance cognitive attraverso la stimolazione di glutammato, acetilcolina e catecolamina rilasciate nelle aree corticali e limbiche.

Tuttavia, una sperimentazione clinica della fase II dell'idalopirdina (un antagonista 5-HT₆) ha riscontrato un miglioramento se combinata con il donepezil in pazienti con AD moderata.

Quindi, alcune terapie somministrate con solo 5-HT₆ antagonisti non sono riuscite a mostrare incrementi cognitivi, rispetto all'azione della terapia combinata di idalopirdina e donepezil.

AZIONE MULTITARGET



S.Claeyen,J.Bockaert,P.Giannoni,ACS Chemical Neuroscience,2015,6,940-943

CONCLUSIONE

La terapia combinata è un buon approccio da considerare per il trattamento di malattie complesse come l'Alzheimer.

Anche se sono ancora in fase di verifica , questi studi forniscono un valido supporto ai sistemi di modulazione del sistema serotoninergico .

Attendiamo la fine della sperimentazione, sperando confermi questo modello come piano terapeutico per la cura della demenza di Alzheimer.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!