



UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE

Dipartimento di Scienze
della Vita e
dell'Ambiente
DISVA

Corso di Laurea: Scienze Biologiche

Ruolo della Serotonina nel morbo di Alzheimer

Role of Serotonin in the treatment of Alzheimer's
Disease

Tesi di Angiello Chiara
Relatore: Prof.ssa Galeazzi Roberta

Sessione Estiva: Luglio 2023
Anno Accademico: 2022/2023

Sommario

La **malattia di Alzheimer** (AD) è la forma di demenza più comune ed è caratterizzata patologicamente da **placche amiloidi** e **grovigli neurofibrillari**. Gli attuali trattamenti, basati sull'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) o sul blocco dei recettori NMDA, producono solo benefici sintomatici, c'è dunque l'urgente necessità di trovare trattamenti capaci di rallentare la progressione di AD.

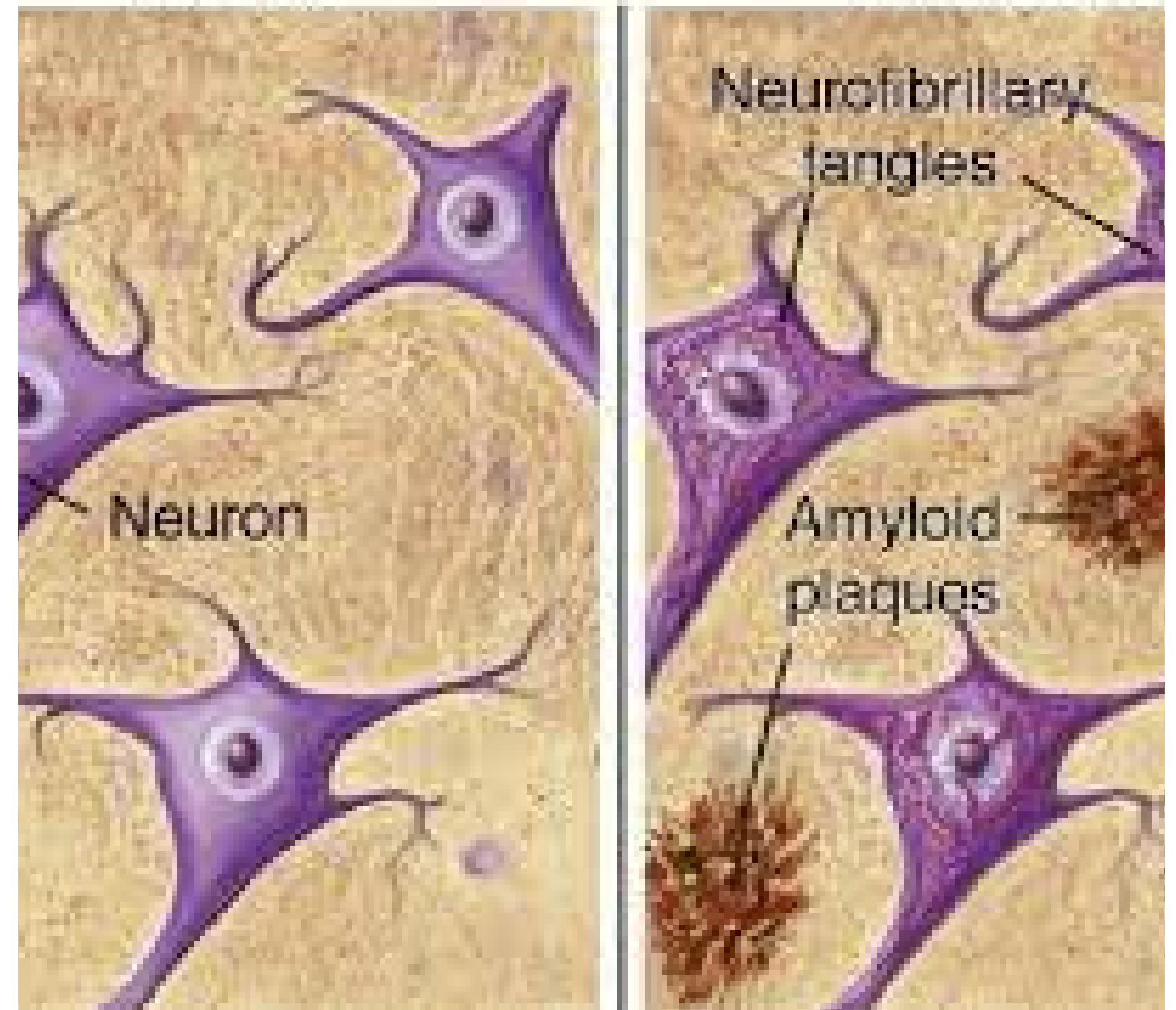
La **modulazione del sistema serotoninergico** è stata discussa come possibile strategia terapeutica.

La somministrazione di farmaci antidepressivi inibitori selettivi della serotonina aumenta la disponibilità di serotonina nel terminale sinaptico. Tale aumento riduce i livelli di A β nel cervello di un modello murino di AD e nell'uomo. Anche l'attivazione di alcuni recettori della serotonina riduce la produzione di A β (5-HT₄). Tuttavia, questa attivazione potrebbe risultare deleteria, come nel caso della stimolazione del recettore 5-HT₆. Inoltre, la **terapia combinata** ha generato una pista promettente per il trattamento di malattia complesse come, appunto, l'AD.

INTRODUZIONE: MALATTIA O MORBO DI ALZHEIMER

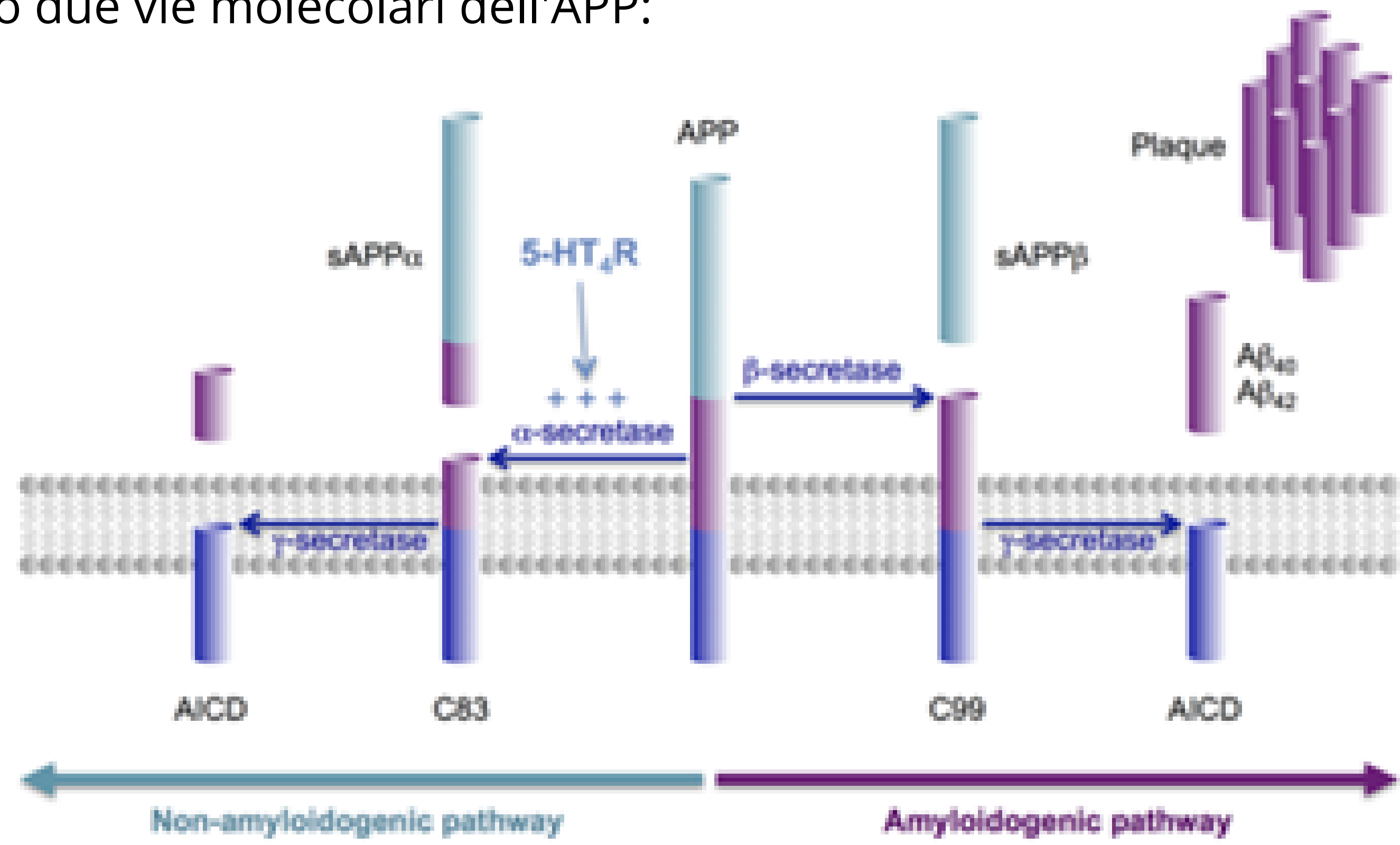
È la **patologia neurodegenerativa** più comune, causante la **perdita di memoria**, il **declino delle capacità cognitive** ed infine la **demenza**.

L'accumulo di **peptide beta-amiloide (A β)** nel cervello e la sua aggregazione nelle **placche amiloidi** è attualmente considerato la principale causa dello sviluppo dell'AD.



La sovrapproduzione del **peptide A β** è legata all'alterazione del metabolismo di una proteina, la **proteina precursore dell'amiloide**, detta **APP**.

Coesistono due vie molecolari dell'APP:

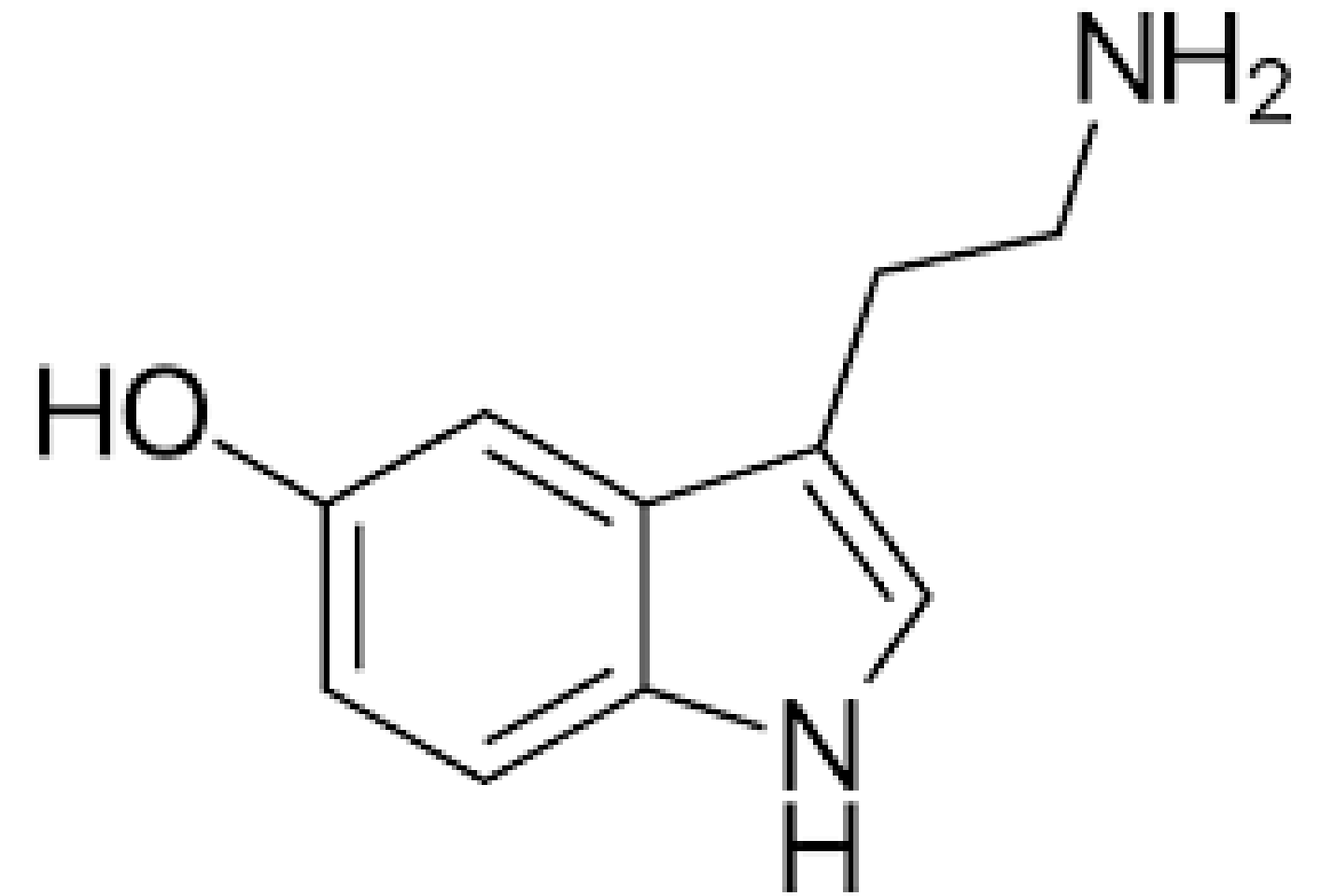


SEROTONINA E RECETTORI DELLA SEROTONINA

Il **sistema serotoninergico** svolge un ruolo importante nella regolazione dei processi cruciali nel sistema nervoso centrale (SNC).

Tale regolazione è mediata dai **recettori della serotonina** o **5-idrossitriptamina (5-HT)**:

- sono abbondantemente espressi nel SNC;
- sono accoppiati a proteine G (GPCR);
- sono potenziali **bersagli farmacologici** in una serie di disturbi cognitivi e psichiatrici.



Serotonina

OBIETTIVO

Gli attuali trattamenti per il morbo di Alzheimer forniscono solo un breve sollievo sintomatico (donepizil, rivastigmina, galantamina), è quindi necessario sostituire questo approccio sintomatico con uno **curativo**.

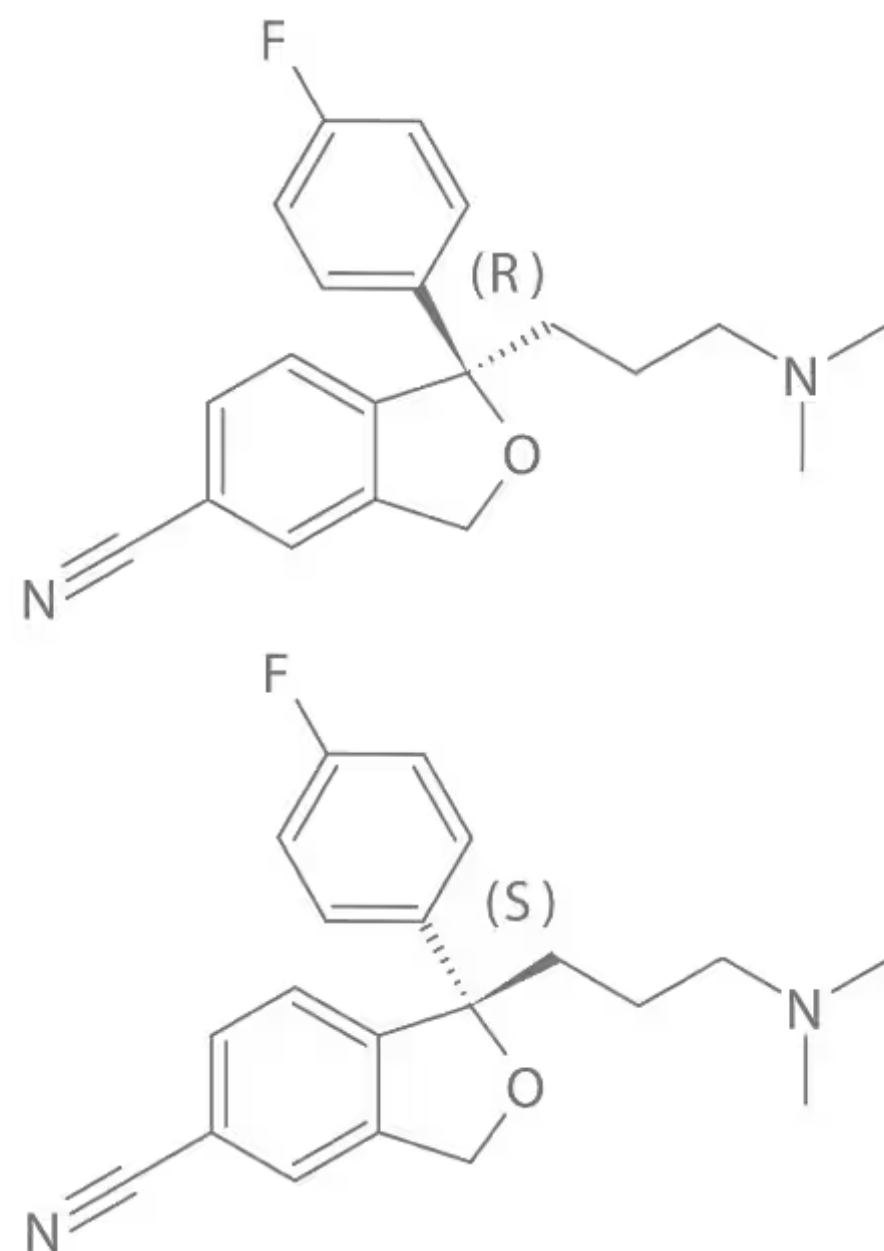
Questo studio dimostra che la **modulazione del sistema serotoninergico** può rappresentare una strategia promettente per rallentare la progressione dell'AD e, di conseguenza, migliorare la qualità della vita.

Risultati: Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI)

La **segnalazione** della serotonina regola il metabolismo del peptide beta-amiloide.

In topi portatori di **placca APP/PS1**, i livelli di A β nel cervello sono diminuiti del 25% in seguito alla somministrazione di farmaci antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Allo stesso modo, l'infusione di serotonina, nell'ippocampo di topi APP/PS1 riduce i livelli di A β nel cervello.

La somministrazione di SSRI sopprime la generazione di amiloide- β anche nell'uomo. La diagnostica PET con Pittsburgh Compound B (PIB) ha rivelato livelli di amiloide corticale significativamente più bassi in pazienti trattati con farmaci antidepressivi nei cinque anni precedenti.



(R,S) - Citalopram

La somministrazione cronica dell'antidepressivo **Citalopram** ha arrestato la crescita di placche pre esistenti e ha ridotto la comparsa di nuove placche del 78%, in topi APP/PS1.

In volontari umani sani, ha ridotto la produzione e la concentrazione di A β nel liquido cerebrospinale (CSF).

Attivazione del recettore 5-HT4

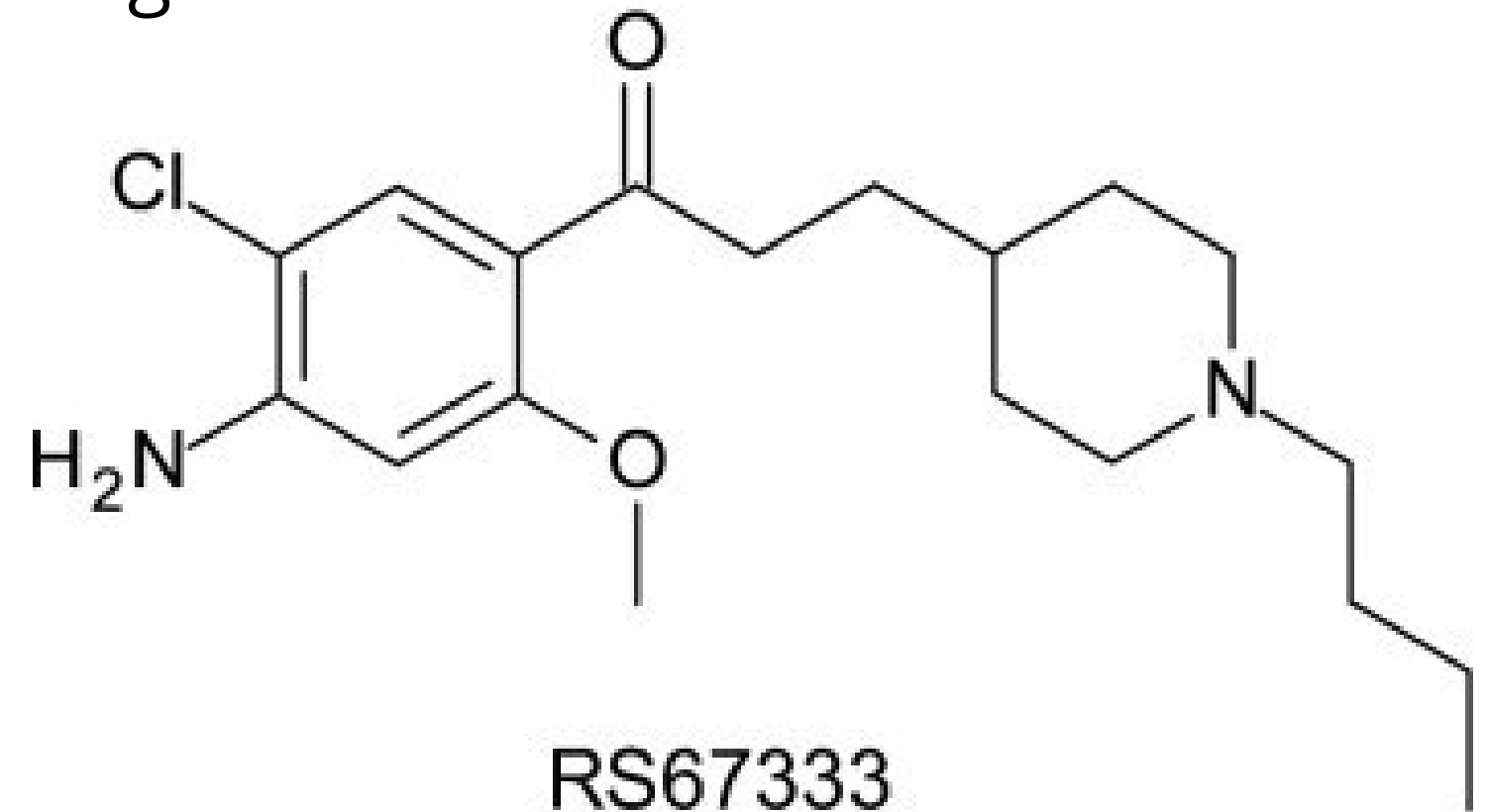
Nel campo dell'AD diversi recettori della serotonina modulano l'elaborazione del precursore della proteina amiloide (APP).



5-HT4

La sua **attivazione** promuove il clivaggio non amiloidogenico di APP.

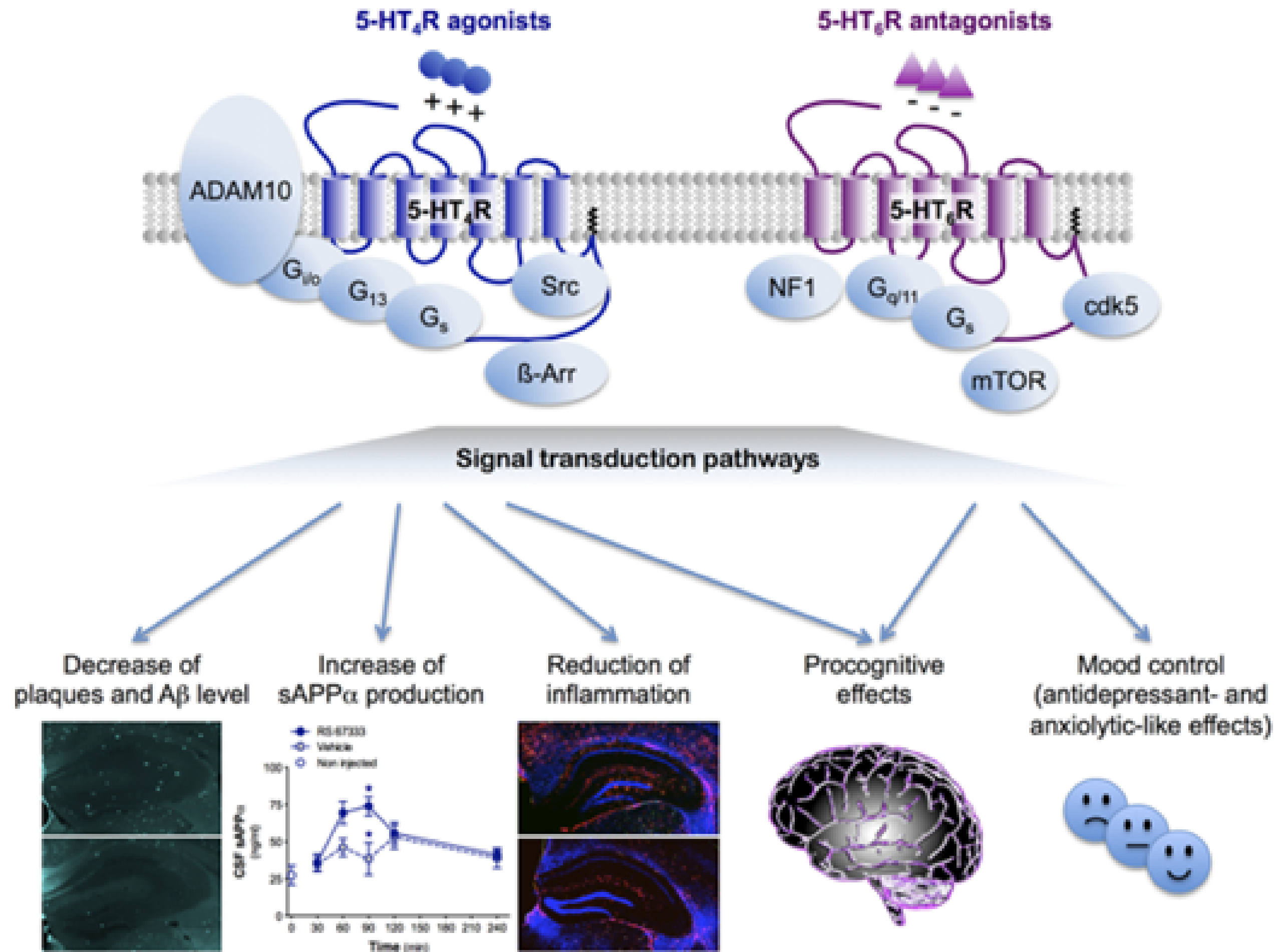
RS67333 è un **agonista** del recettore 5-HT4 ad alta affinità, ampiamente studiato come un potenziale trattamento.



Inibizione del recettore 5-HT6

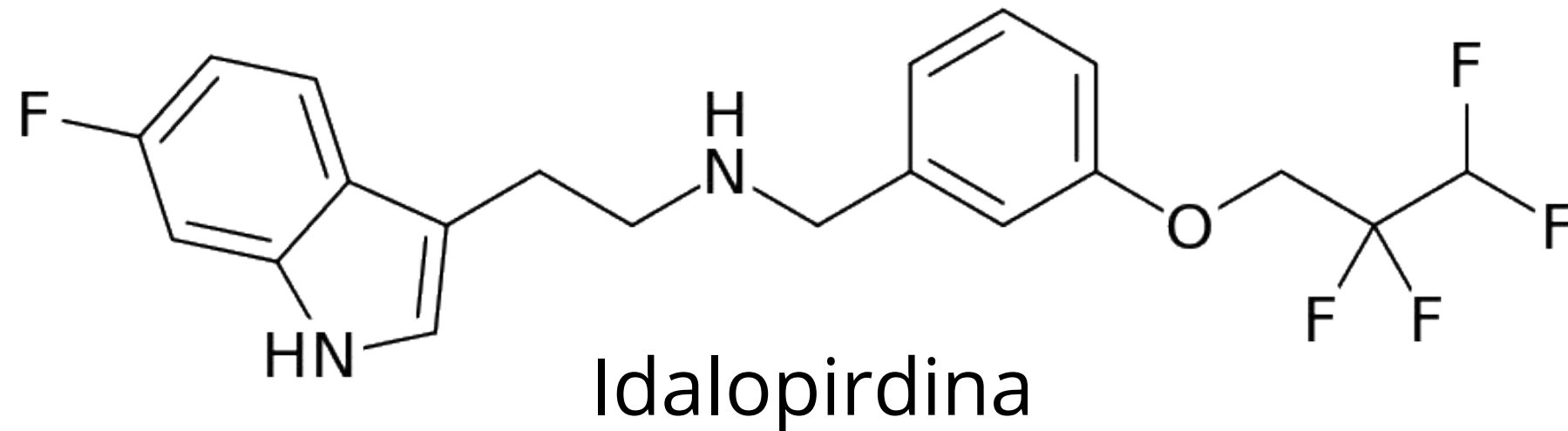
A differenza del 5-HT4 R, gli effetti benefici sulla cognizione derivano dall'**inattivazione** del recettore 5-HT6.

Risposte farmacologiche benefiche degli agonisti 5-HT₄ e degli antagonisti 5-HT₆



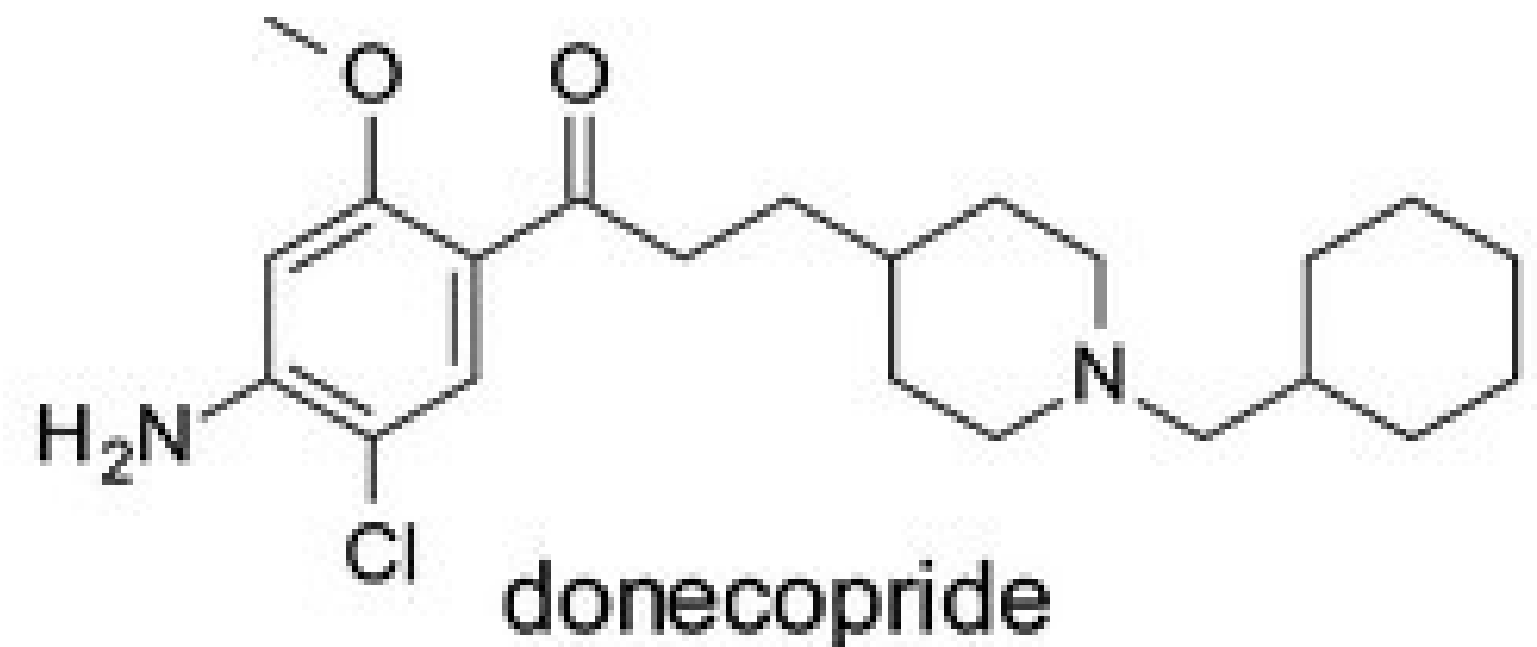
AZIONE MULTITARGET

Mirare a più di una causa implicata nella complessa natura multifattoriale dell'AD con un solo farmaco potrebbe essere un'ulteriore soluzione nel trattamento della malattia.

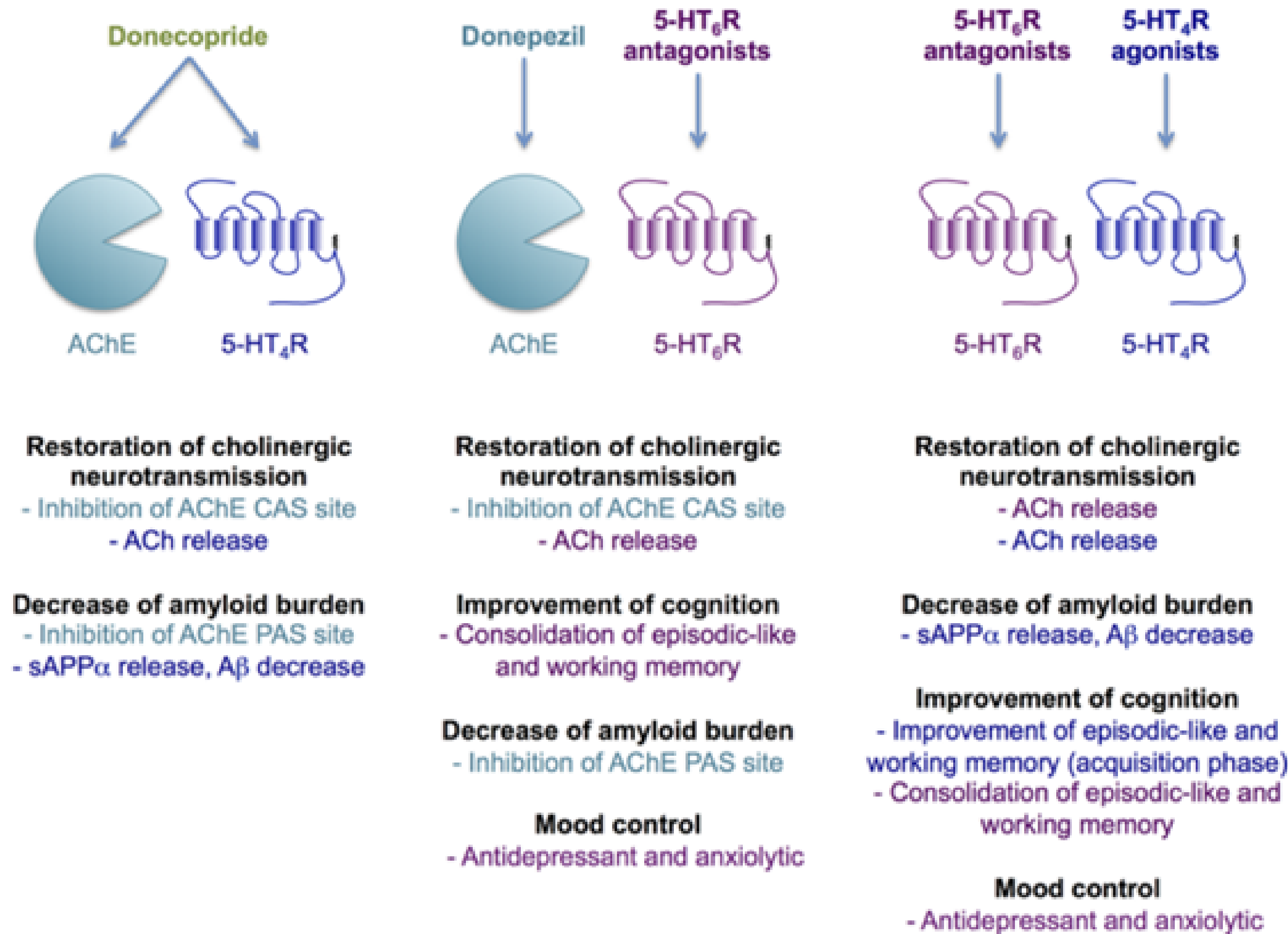


La somministrazione di **Idalopirdina**, un antagonista selettivo del 5-HT R, ha migliorato la funzione cognitiva in pazienti già stabilmente trattati con Donepezil.

Donecopride è un ligando multitarget, combina l'agonismo di 5-HT₄ R e l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE).



Azione diretta a più bersagli che potrebbe essere utile per rallentare la patologia di AD.



CONCLUSIONI

Modulare il sistema serotonergico o somministrare una terapia combinata potrebbero essere strategie terapeutiche efficaci nel trattamento del morbo di Alzheimer.

REFERENZE

- (1) Cirrito, J. R., Disabato, B. M., Restivo, J. L., Verges, D. K., Goebel, W. D., Sathyan, A., Hayreh, D., D'Angelo, G., Benzinger, T., Yoon, H., Kim, J., Morris, J. C., Mintun, M. A., and Sheline, Y. I. (2011) Serotonin signaling is associated with lower amyloid-beta levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 14968–14973.
- (2) Sheline, Y. I., West, T., Yarasheski, K., Swarm, R., Jasielec, M. S., Fisher, J. R., Ficker, W. D., Yan, P., Xiong, C., Frederiksen, C., Grzelak, M. V., Chott, R., Bateman, R. J., Morris, J. C., Mintun, M. A., Lee, J. M., and Cirrito, J. R. (2014) An antidepressant decreases CSF A β production in healthy individuals and in transgenic AD mice. *Sci. Transl. Med.* 6, 236re234.
- (3) Fowler, S. W., Chiang, A. C., Savjani, R. R., Larson, M. E., Sherman, M. A., Schuler, D. R., Cirrito, J. R., Lesne, S. E., and Jankowsky, J. L. (2014) Genetic modulation of soluble Abeta rescues cognitive and synaptic impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 34, 7871–7885.
- (4) Giannoni, P., Gaven, F., de Bundel, D., Baranger, K., Marchetti Gauthier, E., Roman, F. S., Valjent, E., Marin, P., Bockaert, J., Rivera, S., and Claeysen, S. (2013) Early administration of RS 67333, a specific 5-HT₄ receptor agonist, prevents amyloidogenesis and behavioral deficits in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 5, 96.
- (5) Wilkinson, D., Windfeld, K., and Colding-Jorgensen, 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.
- (6) Lecoutey, C., Hedou, D., Freret, T., Giannoni, P., Gaven, F., Since, M., Bouet, V., Ballandonne, C., Corvaisier, S., Malzert Freon, A., Mignani, S., Cresteil, T., Boulouard, M., Claeysen, S., Rochais, C., and Dallemagne, P. (2014) Design of donecopride, a dual serotonin subtype 4 receptor agonist/acetylcholinesterase inhibitor with potential interest for Alzheimer's disease treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, E3825–3830.
- (7) Yang Yang† , Lijing Zhang† , Jiaojiao Yu† , Zhaobin Ma, Moxiang Li, Jin Wang, Pengcheng Hu, Jia Zou, Xueying Liu, Ying Liu, Su An, Cheng Xiang, Xiaoxi Guo, Qian Hao and Tian-Rui Xu. A Novel 5-HT_{1B} Receptor Agonist of Herbal Compounds and One of the Therapeutic Uses for Alzheimer's Disease



GRAZIE PER L'ATTENZIONE