



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

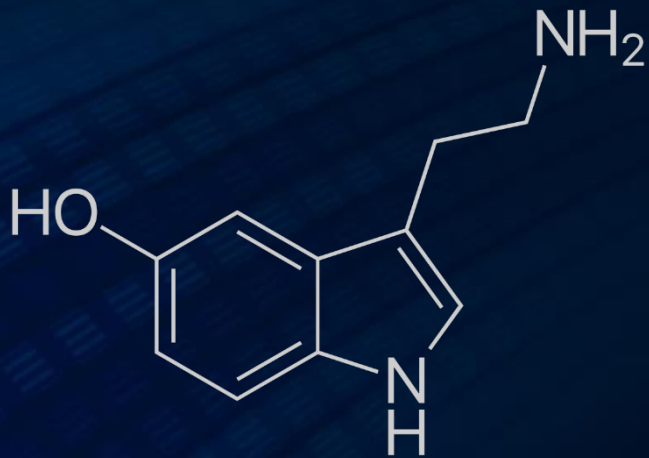
SEROTONINA: UNA NUOVA SPERANZA PER IL MORBO DI ALZHEIMER?
SEROTONIN: A NEW HOPE FOR ALZHEIMER'S DISEASE?

Tesi di Laurea di:
LUCIA SILVIA GIOBBI

Docente Referente
Chiar.ma Prof.ssa
ROBERTA GALEAZZI

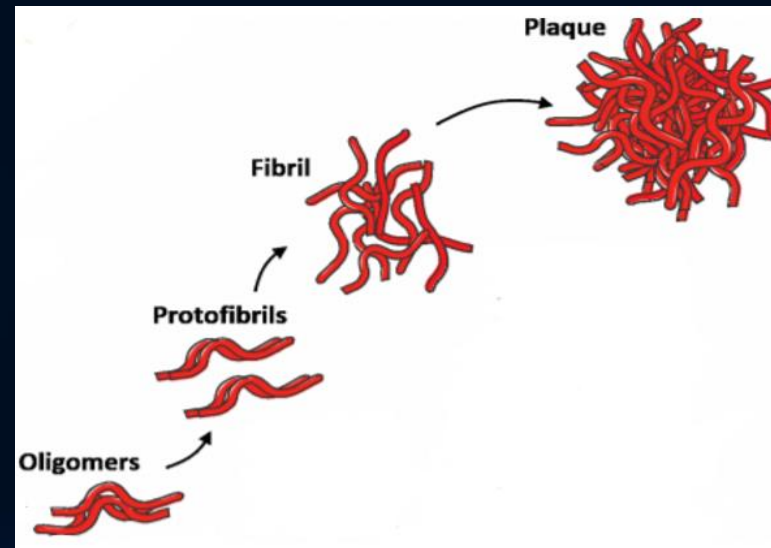
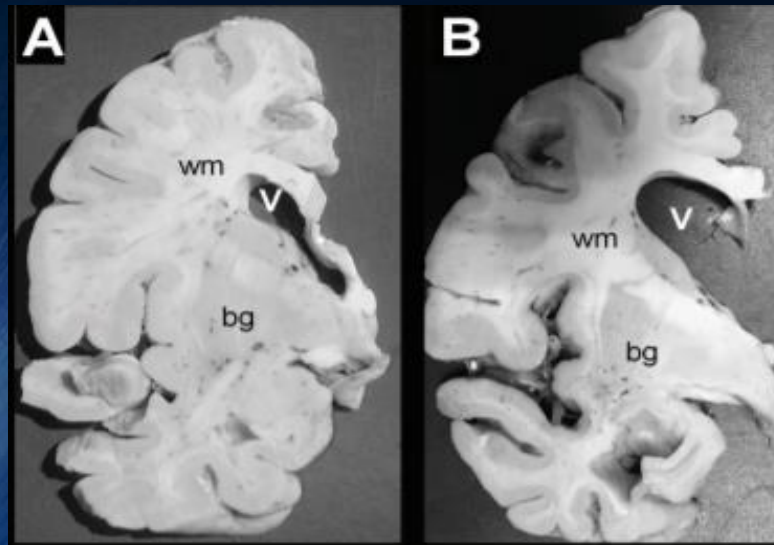
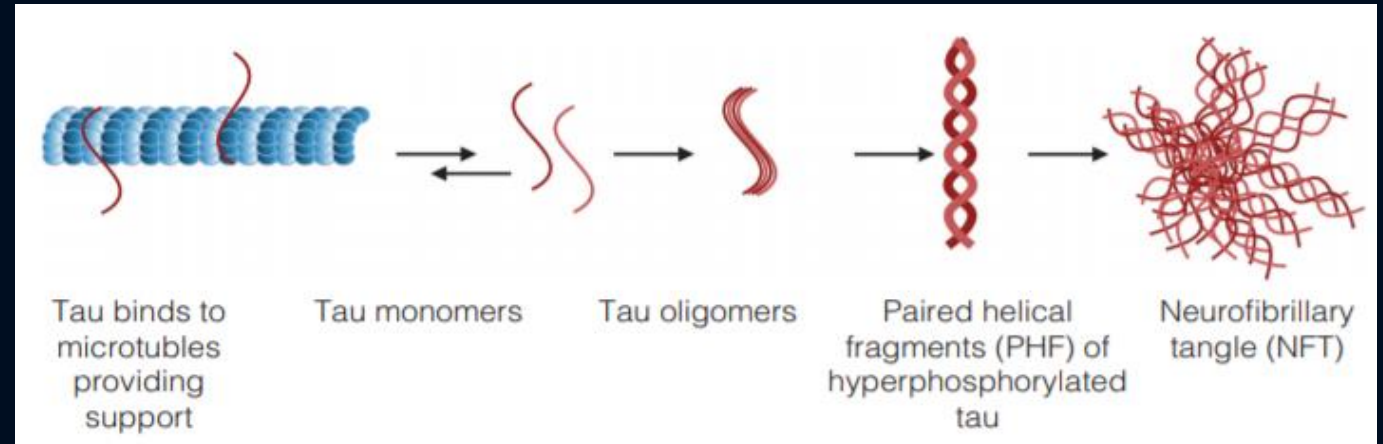
Sessione
Anno Accademico 2020/2021

Serotonina: una nuova speranza per il morbo di Alzheimer?



Principali caratteristiche del Morbo

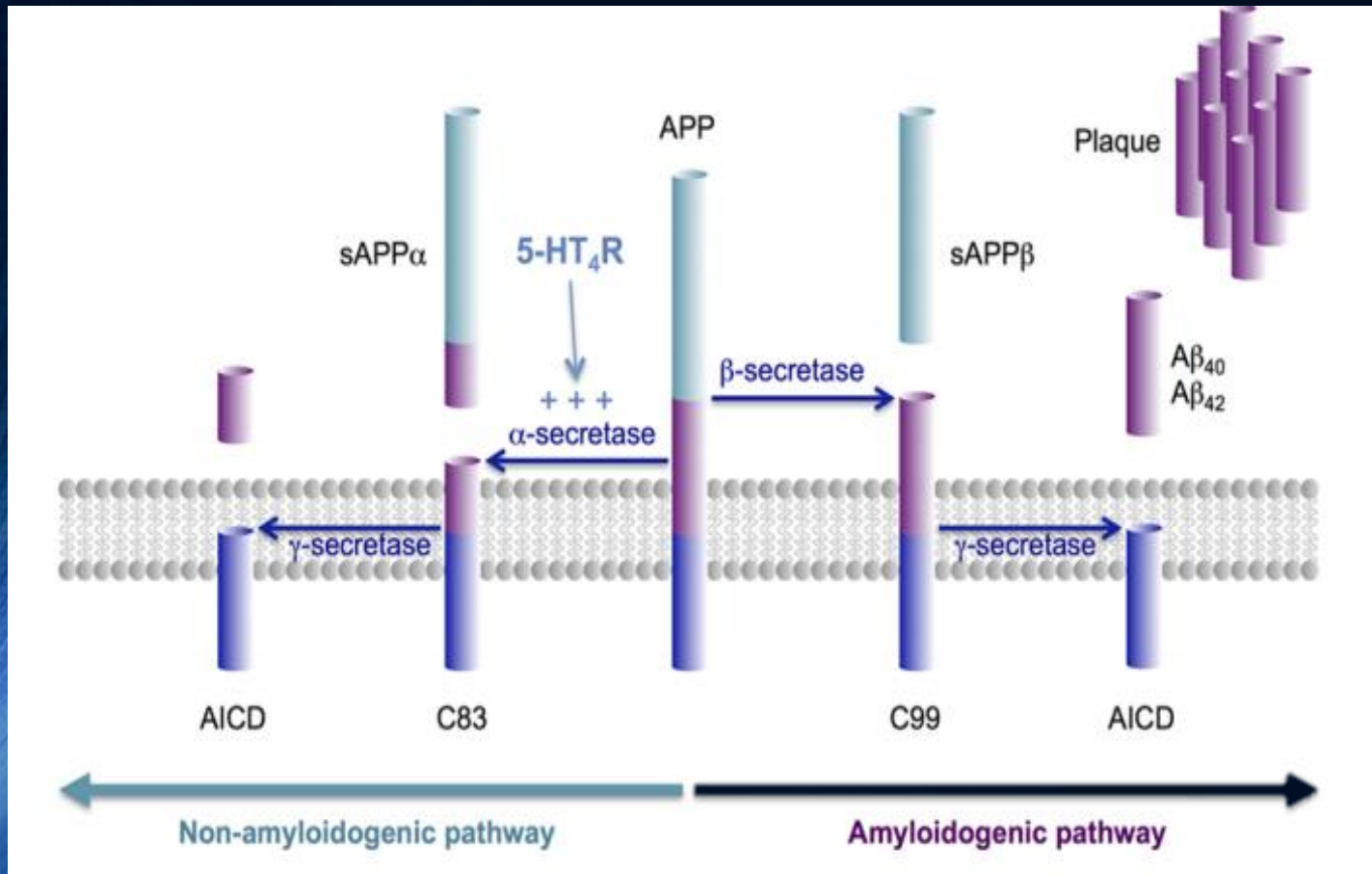
La malattia è caratterizzata da una degenerazione neuronale irreversibile, che causa una graduale perdita di memoria, un declino cognitivo, afasia, depressione e infine totale demenza.



I segni distintivi riconoscibili a livello istologico del disturbo, sono le placche amiloidi e gli ammassi neuro fibrillari.

Come si formano i peptidi A β ?

Le formazioni dei peptidi A β sono il risultato della degradazione amiloidogena anomala dei peptidi precursori dell'amiloide transmembrana (APP).



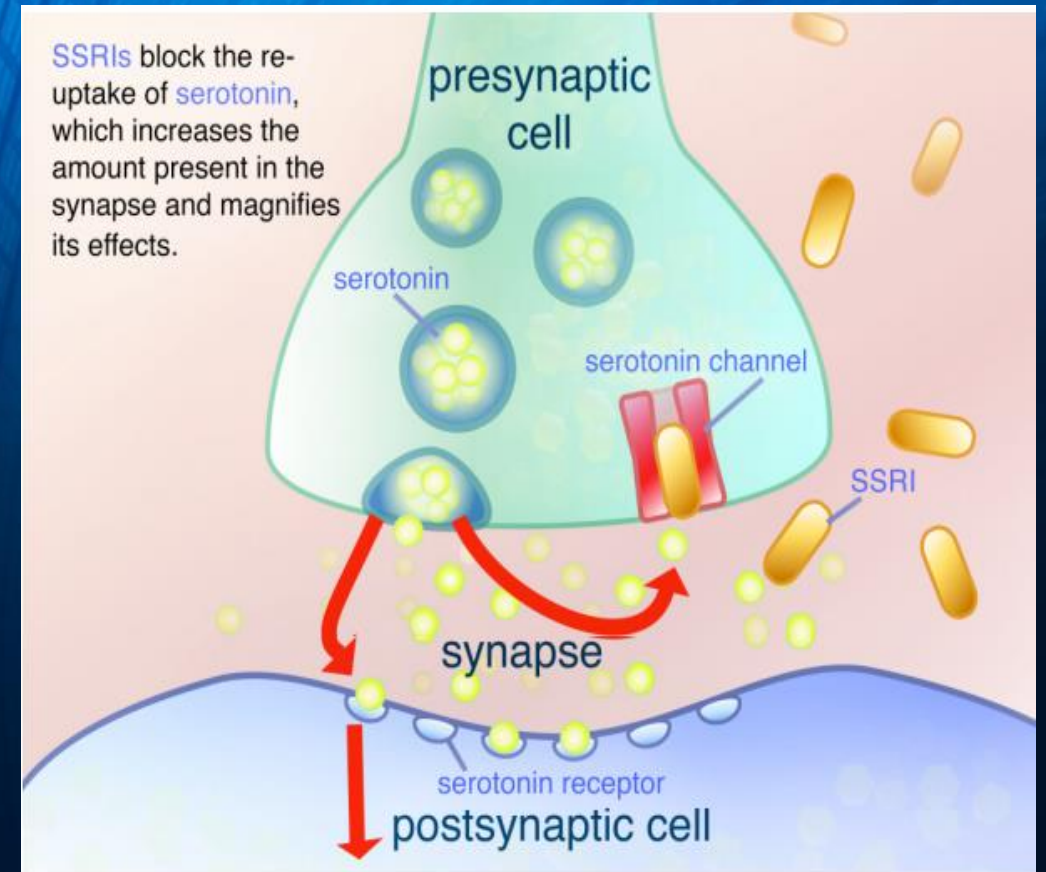
Coexistono due pathways per la sintesi dell'APP.

Se la produzione prende la direzione anomala si avrà la formazione del β -amiloide. Il pathway normale invece si basa sulla corretta frammentazione dell'APP e viene così rilasciato il frammento solubile sAPP α .

Evidenze dagli studi su SSRI

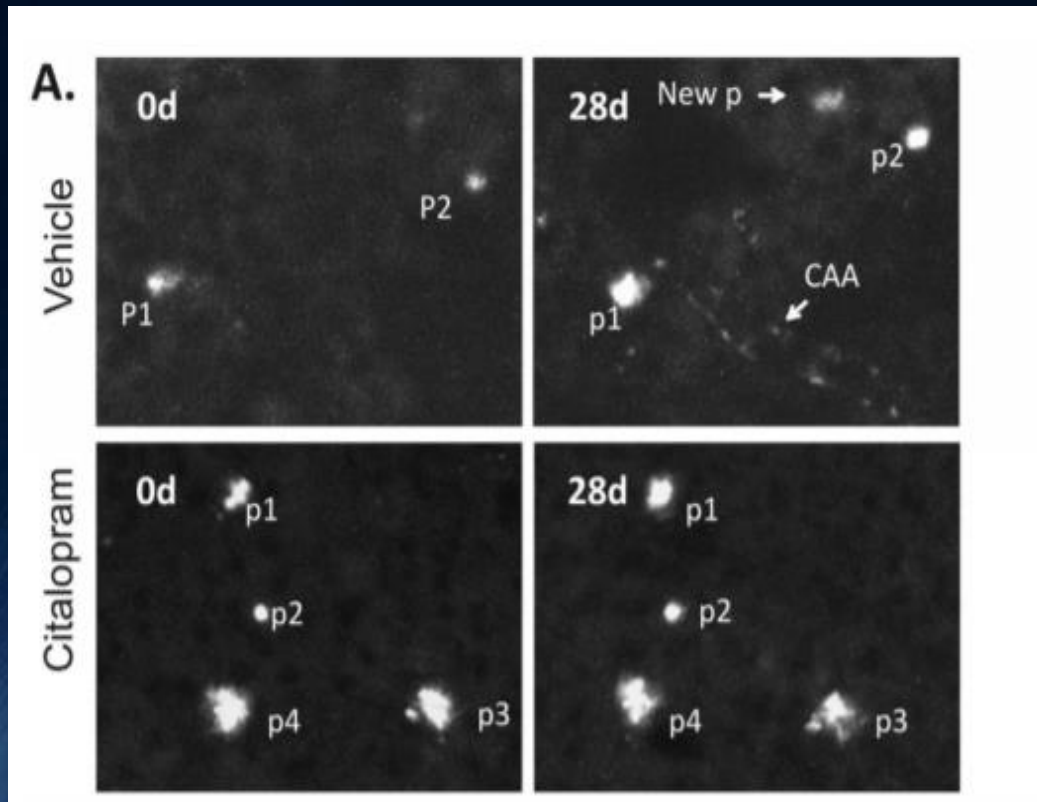
In uno studio, si è dimostrato che un'acuta somministrazione di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) ha ridotto di molto la produzione di proteine A β tossiche nel cervello di topi.

Inoltre si è ulteriormente documentato che anche la lenta e progressiva iniezione di serotonina nell'ippocampo dei topi presi in esame, riduceva l'A β già presente nel loro encefalo.



I1 Citalopram

antidepressivo con azione SSRI se somministrato in modo cronico



- STUDIO SUI TOPI: blocco della crescita delle placche amiloidi nel cervello.
- STUDIO SU VOLONTARI UMANI SANI: riduzione della concentrazione di $A\beta$ presso il liquido cerebrospinale.

Il recettore 5-HT₄

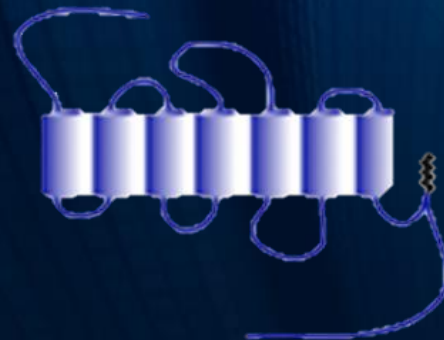
l'attivazione del recettore 5-HT₄ induce la scissione non amiloidogena dell'APP da parte della secretasi α e il rilascio del frammento solubile sAPP α , che possiede proprietà neurotrofiche e neuroprotettive.

SOMMINISTRAZIONE
DELL'AGONISTA



- RS 67333
- Prucalopride

ATTIVAZIONE
DEL RECETTORE



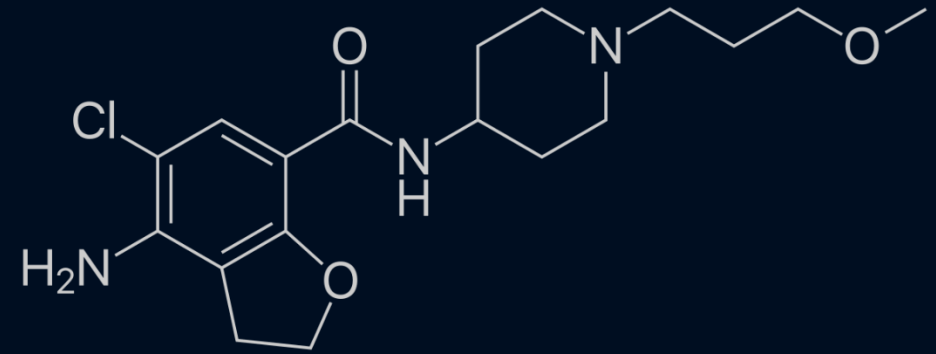
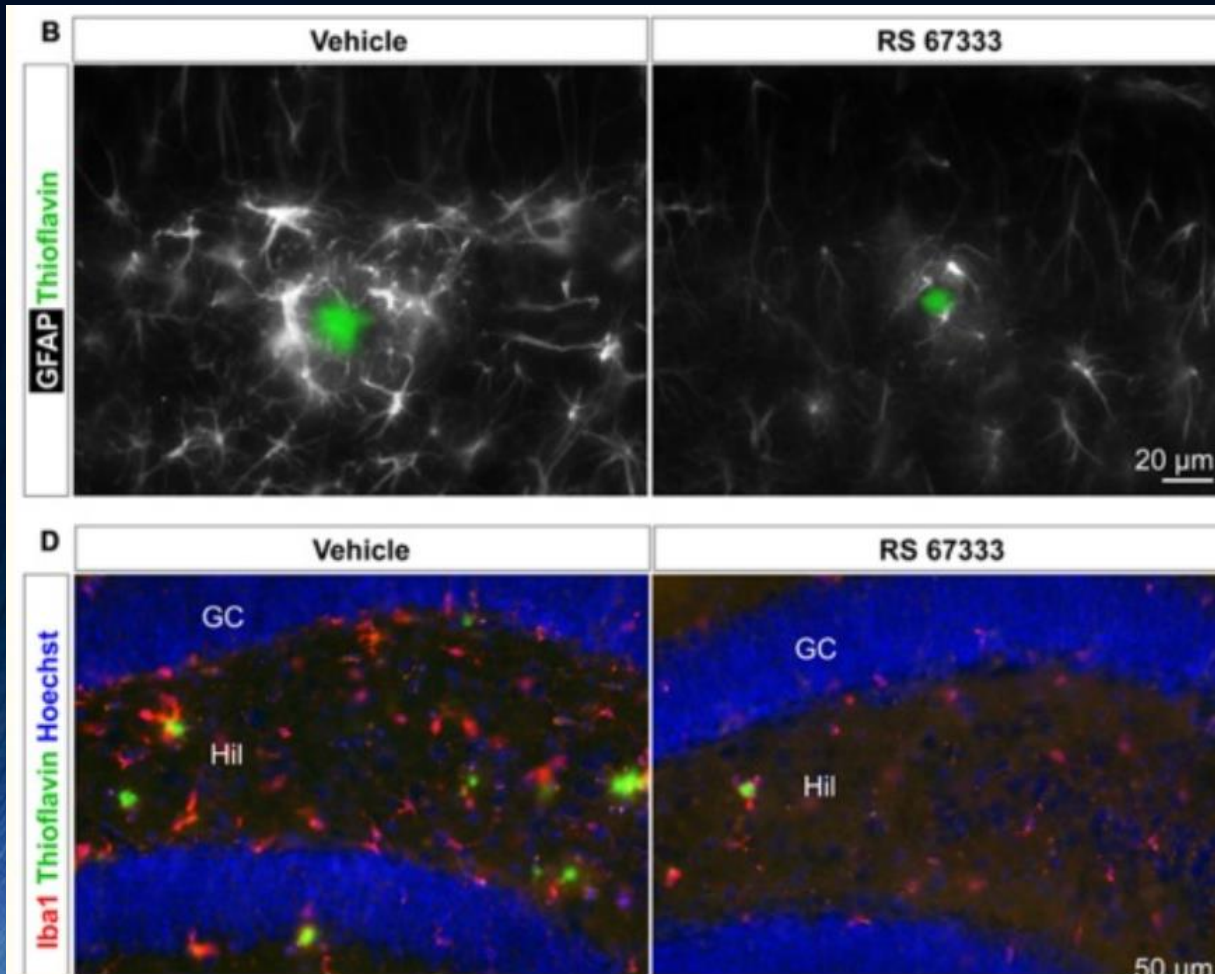
RALLENTAMENTO
PATOLOGIA



- Riduzione A β
- Riduzione astrogliosi e microgliosi

EFFETTI DEL RS67333 SU TOPI 5XFAD₄

PRUCALOPRIDE



l'atto protettivo dato dalla stimolazione del recettore è efficace quando il trattamento viene eseguito durante lo stadio prodromico della malattia e viene sostenuto per almeno 2 mesi

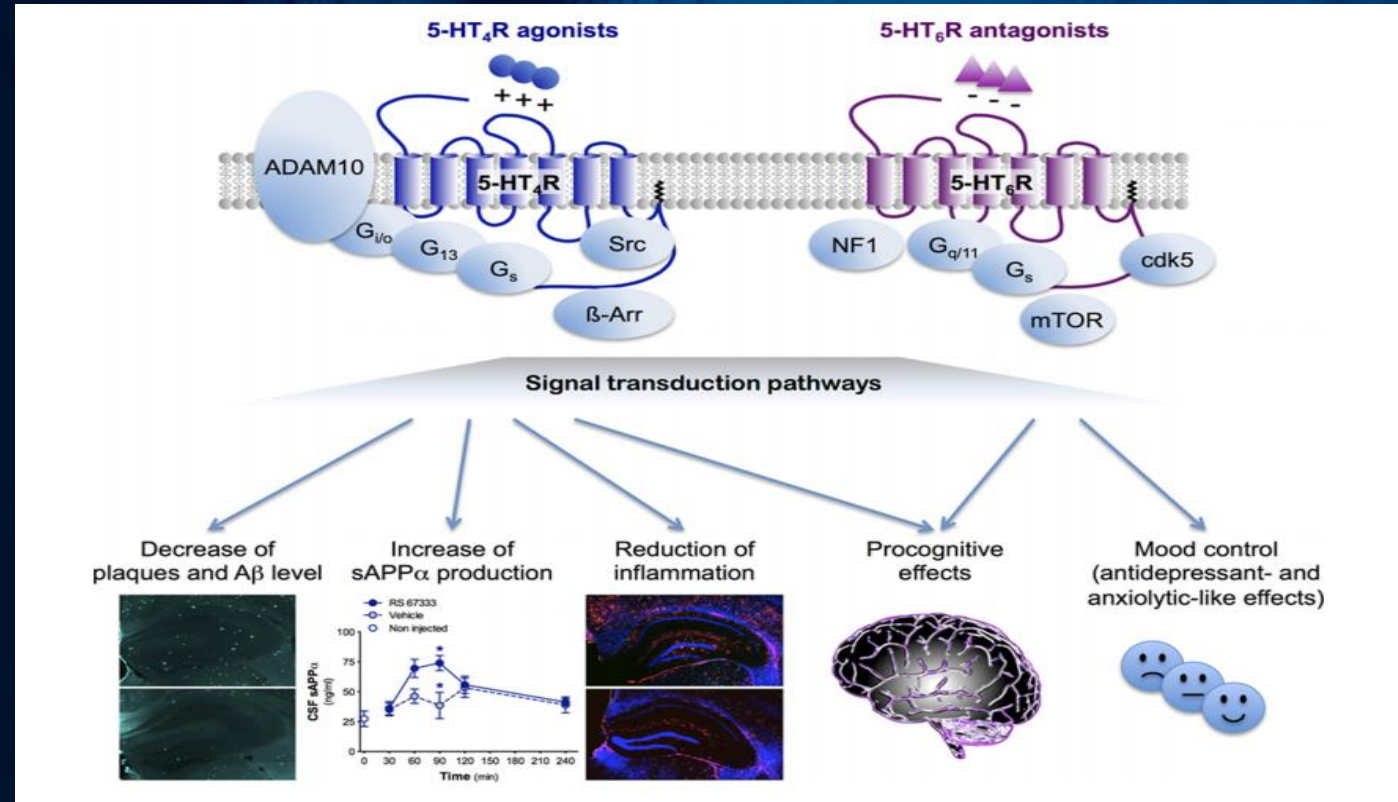


Il recettore 5-HT₆

A differenza di 5-HT₄R, diversi resoconti indicano che gli effetti benefici sulla cognizione derivano dall'inattivazione dei recettori 5-HT₆.



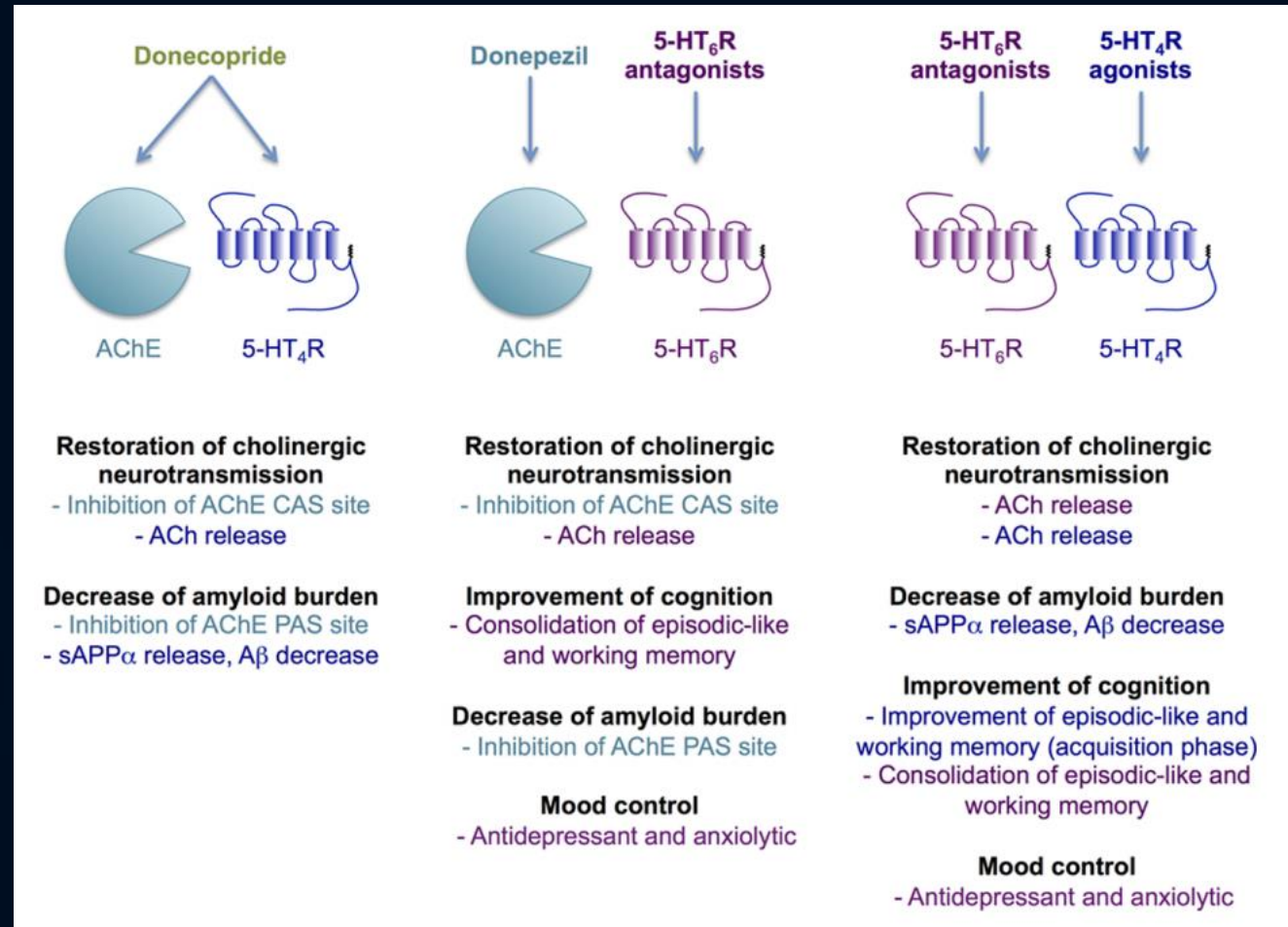
Idalopirdina;
Spesso usata in
combinazione con
donepezil



Azione multitarget

La combinazione di dosi di agonisti 5-HT₄R con inibitori dell'acetilcolinesterasi ha rivelato effetti sinergici sulle prestazioni della memoria nei roditori.

DONECOPRIDE



Per un'efficacia clinica

- SOMMINISTRAZIONE DI INIBITORI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA (SSRI);
- SOMMINISTRAZIONE DI UN AGONISTA PER L'ATTIVAZIONE DEL RECETTORE 5-HT₄;
- SOMMINISTRAZIONE DI UN ANTAGONISTA PER L'INIBIZIONE DEL RECETTORE 5-HT₆;
- COMBINAZIONE DI DOSI DI AGONISTI 5-HT₄R CON INIBITORI DELL'ACETILCOLINESTERASI;
- SOMMINISTRAZIONE COMBINATA;
- SOMMINISTRAZIONE DI DONECOPRIDE.

Serotonina: una nuova speranza per il morbo di Alzheimer?

L'Alzheimer è la malattia neurologica più comune in tutto il mondo, riconoscibile istologicamente dalla presenza nel cervello di placche amiloidi e ammassi neurofibrillari. Il peptide A β si forma per degradazione amiloidogena anomala dei peptidi precursori dell'amiloide APP; al corrente le terapie disponibili, riescono a fornire solo un sollievo dai sintomi sottolineando un'urgente necessità di produzione di nuovi farmaci.

Sono state condotte ricerche sugli inibitori selettivi del reuptake della serotonina SSRI, i quali se somministrati hanno ridotto di molto la produzione di proteine A β tossiche nel cervello così come la somministrazione della serotonina stessa nell'ippocampo (da ricordare l'antidepressivo SSRI Citalopram).

Le osservazioni precedentemente analizzate, ha condotto la scienza a condurre ricerche sui recettori della serotonina e si è visto che l'attivazione con agonisti (prucalopride) del recettore 5-HT₄ induce la scissione non amiloidogena dell'APP e il rilascio del frammento solubile sAPP α e di acetilcolina, mentre l'inattivazione con antagonisti (idalopirdina) del recettore 5-HT₆ migliora le prestazioni cognitive.

Inoltre la terapia combinata che modula il sistema serotonergico e simultaneamente inibisce la degradazione dell'acetilcolina è promettente per il trattamento dell'AD; importante è la Donecopride che combina l'azione agonistica di 5-HT₄R e l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE).

Bibliografia

- 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.
- 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.
- Giannoni, P., Gaven, F., de Bundel, D., Baranger, K., MarchettiGauthier, 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.
- Marck W. Bondi, Emily G. Edmons, David P. Salmons; Alzheimer's disease, past present and future; 2018
- Thomas Wisniewski, MD; Alzheimer's Disease; Codon Publications Brisbane, Australia; 2019.
- Xudong Huang, PhD; Alzheimer's Disease: Drug Discovery; Exon Publication, Australia; 2020.
- <https://hopes.stanford.edu/ssris/>
- Serotonin: a new hope for Alzheimer's disease?; S. Claeysen, J. Bockaert, P. Giannoni; 2015



"Il cervello se lo coltivi funziona ma se lo lasci andare e lo metti in pensione si indebolisce. La sua plasticità è formidabile; per questo bisogna continuare a pensare"

-Rita Levi Montalcini

