



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 190
29 gennaio 2018
Anno XVIII

IN QUESTO NUMERO:

1. **BIODISPONIBILITA'** della **CAFFEINA** come **BIOMARCATORE** nella **DIAGNOSI** di **MALATTIA** di **PARKINSON?**
2. **ANTAGONISTI** del **RECETTORE** del **PEPTIDE** **CORRELATO** al **GENE** della **CALCITONINA (CGRP)** nella **TERAPIA** dell'**EMICRANIA**
3. **IL SITO WEB: WWW.PATIENTSLIKEME.COM**

1. **BIODISPONIBILITA'** della **CAFFEINA** come **BIOMARCATORE** nella **DIAGNOSI** di **MALATTIA** di **PARKINSON?**

Il possibile effetto "protettivo" della caffeina relativamente al rischio di sviluppare la Malattia di Parkinson (MP) è un dato che emerge in maniera consistente da gran parte degli studi epidemiologici (vedi n° 142, 148 di *neuro...Pillole*), supportato da evidenze sperimentali su modelli animali di MP (*J Neurochem* 2008;107:1147-57). In passato alcuni studi avevano suggerito anche un effetto sintomatico della caffeina in pazienti con MP (*Mov Disord* 2011;26:2427-31; *Neurology* 2012;79:651-8). Tali effetti, attribuiti alle proprietà della caffeina di antagonista non selettivo a livello dei recettori A2A dell'adenosina (*CNS Drugs* 2014; 28:455-74) non hanno trovato peraltro conferma nei risultati di un recente studio multicentrico controllato (*Neurology* 2017;89:1795-1803) (vedi n° 187 di *neuro...Pillole*). Uno studio giapponese pubblicato questo mese sulla rivista *Neurology* ha ripreso il tema del presunto effetto protettivo degli alimenti contenenti caffeina sul rischio di MP, e ha esaminato la farmacocinetica di questa sostanza nel plasma di un gruppo di pazienti con MP vs un gruppo di controllo (*Neurology* 2018;90:e1-8.doi:10.1212/WNL.0000000000004888). Sono stati arruolati 108 pazienti con MP (54% uomini, età media 67 anni), ad uno stadio lieve-moderato di malattia (punteggio medio di 2 sulla scala di Hohen & Yahr) e 31 soggetti di controllo (43% uomini, età media 63 anni), reclutati fra i coniugi dei pazienti con MP e fra pazienti con ischemia cerebrale asintomatica. In tutti i soggetti sono state misurate le concentrazioni plasmatiche di caffeina e di 11 suoi metaboliti. I due gruppi sono stati testati anche per le mutazioni genetiche che possono influenzare il metabolismo della caffeina, che coinvolge le isoforme CYP1A2 e CYP2E1 del citocromo P450 (*Pharmacogenetics* 1992;2:73-7). A parità di consumo giornaliero di caffeina (~ 110 mg/die, pari a due tazze di caffè), le concentrazioni plasmatiche di caffeina e di 9 degli 11 metaboliti (fra i quali teofillina, teobromina e paraxantina), sono risultate significativamente più basse nei pazienti con MP rispetto ai controlli. Le analisi genetiche non hanno evidenziato alcuna differenza fra i due gruppi. Non è stata trovata nessuna correlazione significativa

fra le concentrazioni plasmatiche di caffeina e dei suoi metaboliti, lo stadio di malattia, e la dose di terapia anti MP, espressa in dosi equivalenti di levodopa. Dai risultati delle analisi statistiche, la misura delle concentrazioni plasmatiche di caffeina permetterebbe di distinguere i pazienti con MP dai controlli con una sensibilità del 77% e una specificità del 74%. La specificità salirebbe al 98% considerando le concentrazioni di caffeina insieme a quelle di tutti i suoi metaboliti misurabili. Nel commentare i risultati gli autori della ricerca ipotizzano un assorbimento deficitario di caffeina nei soggetti con MP, possibilmente riconducibile a disfunzioni gastrointestinali, quali costipazione, alterazione della flora batterica intestinale, che spesso precedono di anni la comparsa dei sintomi di MP (*Nat Rev Neurol* 2016; 12:622-34). Fra i limiti dello studio, evidenziati nell'editoriale di commento (*Neurology* 2018;90:e1-8.doi:10.1212/WNL.0000000000004898), il possibile effetto esercitato dalle terapie concomitanti sul metabolismo della caffeina, un aspetto che dovrà essere approfondito indagando la biodisponibilità di questa sostanza in pazienti con MP non trattati o in soggetti con segni prodromici di malattia. **A cura di Manuela Contin**

2. **ANTAGONISTI** del **RECETTORE** del **PEPTIDE** **CORRELATO** al **GENE** della **CALCITONINA (CGRP)** nella **TERAPIA** dell'**EMICRANIA**

Negli ultimi mesi è stata data molta risonanza, anche dai *mass media*, ad una classe di farmaci per il trattamento dell'emicrania, gli **anticorpi monoclonali anti-CGRP** (Calcitonin Gene Related Peptide), risultati molto promettenti dalle sperimentazioni attualmente in corso. Abbiamo chiesto alla dottoressa **Sabina Cevoli**, neurologa dell'Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, esperta nel trattamento delle cefalee, di aiutarci a fare il punto su questi agenti terapeutici. **La Redazione**

Il **CGRP** (Calcitonin Gene Related Peptide) è un peptide prodotto per *splicing* alternativo dal gene della calcitonina. Agisce come un neurotrasmettitore in molti tessuti, compreso il cervello, legandosi principalmente a strutture recettoriali accoppiate a proteine G (CALCRL- Calcitonin Receptor-Like Receptor - CGRP Receptor) e a RAMP1 (Receptor Activity-Modifying Protein). Questi recettori sono dislocati in molti organi e tessuti e la loro attivazione è implicata in numerose azioni a livello di diversi sistemi, come il respiratorio, cardiocircolatorio,

endocrino, gastrointestinale, neurologico e infiammatorio. Il CGRP è un potente vasodilatatore endogeno e si pensa che possa essere significativamente implicato nell'omeostasi cardiocircolatoria e nella nocicezione. Numerosi lavori hanno evidenziato un aumento delle concentrazioni ematiche di CGRP in diverse situazioni patologiche, ivi compresa l'emigrania (*Curr Opin Neurol* 2017;30: 281-6). Sulla base di questi dati le ricerche si sono indirizzate alla messa a punto di antagonisti dell'effetto del CGRP utilizzabili nella pratica clinica. Diverse molecole antagoniste del CGRP, denominate come classe "gepanti", sono state sviluppate negli ultimi anni per il trattamento dell'attacco emicranico e molte di esse si sono dimostrate efficaci. Sfortunatamente lo sviluppo di questi agenti è stato rallentato per la comparsa di un significativo incremento degli enzimi epatici in soggetti che partecipavano ad uno studio con il telcagepant (Merck Sharp & Dohme Corp.), utilizzato nella profilassi dell'emigrania (<https://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00797667>). In parallelo ai gepanti, negli ultimi anni sono stati sviluppati degli anticorpi monoclonali da utilizzare in profilassi, che agiscono come bloccanti della proteina CGRP o come antagonisti recettoriali a livello del recettore del CGRP (*Clin Pharmacol Drug Dev* 2017;6:534-47). Quattro di queste molecole hanno già superato la fase III della sperimentazione e sembrano molto promettenti per la terapia dell'emigrania e della cefalea a grappolo: il **framanezumab** (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.), l'**erenumab** (Novartis-Amgen), unico anticorpo anti recettore del CGRP, l'**eptinezumab** (Alder Bio Pharmaceuticals) e il **galcanezumab** (Eli Lilly and Company). Nel mese di novembre 2017 sono stati pubblicati sul *New England Journal of Medicine* i risultati di due *trial* multicentrici internazionali, randomizzati a gruppi paralleli (in doppio cieco contro placebo), sugli effetti di due di questi anticorpi monoclonali nel trattamento dell'emigrania. Nel primo (*NEJM* 2017;377:2123-32), un'iniezione sottocutanea mensile di 70 o 140 mg di **erenumab** si è dimostrata efficace nel ridurre significativamente la frequenza degli attacchi e l'uso di farmaci sintomatici a 4-6 mesi di trattamento nell'emigrania cronica. I 955 pazienti arruolati erano randomizzati ai tre trattamenti (70, 140 mg di erenumab e placebo). Nel secondo (*NEJM* 2017;377: 2113-22), il **framanezumab** somministrato in un'unica dose, seguita o meno da tre dosi mensili, si è dimostrato significativamente più efficace del placebo nel ridurre la frequenza degli attacchi nella emigrania episodica nell'arco dei tre mesi di studio. I 1130 pazienti arruolati erano randomizzati a dose sottocutanea unica di 625 mg di framanezumab seguita da tre iniezioni mensili di placebo, ad una dose iniziale di 625 mg seguita da tre dosi mensili di 225 mg di farmaco e a dose iniziale di placebo seguita da tre dosi di placebo. L'editoriale di accompagnamento a questi due lavori (*NEJM* 2017;377:2190-1) sottolinea come questi agenti rappresentino un'importante innovazione nel campo della terapia dell'emigrania. Andrew Hershey, autore dell'editoriale, rileva che molti pazienti continueranno comunque ad avere benefici dagli attuali trattamenti multidisciplinari, molto meno costosi. In quest'ottica assume notevole importanza la verifica di possibili effetti a lungo termine di queste terapie ad alto costo e della necessità di

mantenere nel tempo, e con che frequenza, la somministrazione degli anticorpi. **A cura di Sabina Cevoli, Roberto Riva**

3. IL SITO WEB: WWW.PATIENTSLIKEME.COM

Riprendiamo questo mese la segnalazione dei "siti web", rassegna da sempre a cura del dottor **Fiorenzo Albani**, fra i fondatori del nostro Notiziario. Pur a distanza, per via del recente pensionamento, il dottor Albani ci ha offerto nuovamente la sua preziosa collaborazione. Grazie.

La Redazione

Patientslikeme (www.patientslikeme.com) è un sito statunitense che raccoglie dati personali e sanitari longitudinali di più di 600.000 persone con più di 2800 patologie diverse. I dati sono inseriti direttamente dagli utenti e messi a disposizione dei ricercatori del sito per studi autonomi o in collaborazione con centri di ricerca e industrie. La filosofia che ispira il progetto è che la condivisione aperta della personale esperienza di malattia e dei tradizionali dati sanitari, quali sintomi, terapie, ecc., costituisca una eccezionale fonte di conoscenze "patient-driven" e possa contribuire allo sviluppo di una ricerca clinica che metta al suo centro i bisogni del paziente, così come vissuti nella vita reale. Questa esperienza è del tutto coerente con alcune esigenze sempre più evidenti nell'ambito della ricerca clinica:

- creare ambienti "open" che favoriscano la collaborazione tra pazienti e ricercatori;
- produrre dati pragmatici su interventi e terapie, ottenuti su popolazioni di pazienti trattati secondo la pratica clinica routinaria e non solo nel "parallel universe" degli studi controllati registrativi (la definizione è di Robert Califf, dirigente della Food and Drugs Administration statunitense);
- superare gli ostacoli posti all'utilizzo dei dati sanitari e di ricerca dalle normative sulla *privacy* e dall'approccio "privatistico" ai dati dei pazienti sviluppato sia dalle industrie, sia dalla accademia.

Un sommario aggiornato degli studi prodotti da e con patientslikeme.com è disponibile qui (<https://patientslikeme-bibliography.s3.amazonaws.com/PLM%20Research%20Manuscripts%20Bibliography.pdf>).

A cura di Fiorenzo Albani

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva

Segreteria di redazione Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 1/8- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

<http://www.dibinem.unibo.it/>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06