

REVISIONE SISTEMATICA SUI FARMACI CHE AGISCONO COME AGONISTI DEL RECETTORE NICOTINICO DELL'ACETILCOLINA PER IL TRATTAMENTO DELLA DEMENZA

Carbone Elena (a), Crestini Alessio (a), Rivabene Roberto (a), Ancidoni Antonio (b), Rosa Paolo (c), Tata Ada Maria (d), Vanacore Nicola (b), Lacorte Eleonora (b), Piscopo Paola (a)

(a) *Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, Sapienza Università di Roma, Roma*

(d) *Dipartimento di Biologia e Biotecnologie Charles Darwin, Sapienza Università di Roma, Roma*

Introduzione. La diminuzione nelle vie di segnalazione della colina, comprese le capacità dei recettori nicotinici dell'acetilcolina, è evidente nella fase iniziale della malattia di Alzheimer (AD). Diversi studi hanno riportato riduzioni sostanziali nei livelli di espressione dei recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChR) nel cervello delle persone con AD. Inoltre, gli inibitori dell'enzima acetilcolinesterasi sono l'unico trattamento sintomatico disponibile per l'AD. Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di fornire una panoramica di tutti gli studi clinici pubblicati e non pubblicati che indagano la sicurezza e l'efficacia dei farmaci modificanti la malattia che legano e attivano i nAChR neurali per il trattamento della demenza.

Metodi. Le informazioni sugli studi registrati sono state ricercate utilizzando i database clinictrials.gov (CT.gov) ed EudraCT, mentre per identificare i dati pubblicati su riviste scientifiche, sono state effettuate ricerche bibliografiche su PubMed, Cochrane Library e i database ISI Web of Knowledge.

Risultati. Le ricerche su CT.gov ed EudraCT hanno identificato 38 studi (tre di fase 1, ventinove di fase 2, sei di fase 3) che hanno studiato ventiquattro diverse molecole nAChR. Diciannove di questi studi sono stati completati, due sono ancora in reclutamento, due con stato attivo, due ritirati, dodici terminati e uno con stato sconosciuto. Le ricerche bibliografiche hanno identificato 4.920 documenti tra cui, sono stati selezionati uno studio su ABT-089, quattro su ABT-126, uno su ABT-418, cinque su Nicotina, uno su PTI-125, uno su AZD3480, uno su Vareniclina. La valutazione qualitativa degli RCT inclusi è stata eseguita utilizzando il RoB. Nel complesso, sei studi hanno riportato dati dettagliati sugli eventi avversi associati all'intervento, mentre misure di efficacia su attenzione, comportamento e cognizione sono state riportate in dodici studi. I trattamenti con ABT-126 mostrano un miglioramento significativo nel punteggio di ADAS-Cog13 e nelle attività quotidiane dopo 4 settimane che tende a svanire all'ottava settimana. ABT-418 invece mostra un effetto positivo dose-dipendente su apprendimento, ricordo e memoria spaziale.

Conclusioni. Alcuni studi hanno riportato un miglioramento dell'attenzione, concentrazione, funzioni esecutive e fluidità verbale, memoria a breve e medio termine.

Mentre non si nota nessun miglioramento significativo in altre aree come quella della memoria episodica o semantica, ragionamento, linguaggio, pianificazione e problem solving. Inoltre, la maggior parte delle molecole considerate non ha raggiunto uno studio di fase 3 pertanto, permangono ancora dubbi riguardo al loro impatto clinico, soprattutto sull'efficacia di questi farmaci sul miglioramento del deficit cognitivo.