



—

Innovazione e  
personalizzazione  
della terapia

Stefano Govoni  
Università di Pavia

---

**PARTIAMO DAL PRESENTE, GLI ATTUALI FARMACI  
PER LE DEMENZE:**

- **QUALI SONO?**
- **SONO USATI?**

---

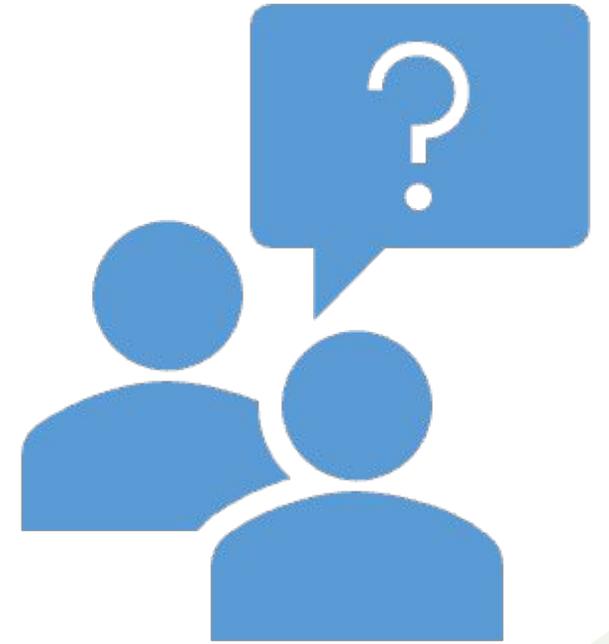
- **LI CONOSCIAMO?**
- **SERVONO?**
- **STATUS DEGLI  
ANTICORPI  
MONOCLONALI  
CONTRO BETA  
AMILOIDE**



*I farmaci per il trattamento delle demenze.*

Farmaci approvati per il trattamento della malattia di Alzheimer		
Molecola	Meccanismo	Note
Donepezil	Inibizione dell'acetilcolinesterasi (impedimento dell'accesso dell'acetilcolina al sito esterasico)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esistono formulazioni diverse</li> <li>• Le dosi massime giornaliere di donepezil, rivastigmina e galantamina sono rispettivamente di 10, 12 e 24 mg per os</li> <li>• Le dosi vanno raggiunte gradualmente</li> <li>• Se si sospende la terapia, la ripresa deve essere graduale</li> <li>• Rivastigmina può essere somministrata anche attraverso cerotto transdermico (dose massima 9,5 mg/24 ore)</li> <li>• Donepezil e galantamina sono metabolizzati dagli enzimi epatici CYP2D6 e CYP3A4. Rivastigmina è metabolizzata da parte delle colinesterasi</li> <li>• Gli effetti collaterali più frequenti sono legati all'eccesso di attività colinergica e sono a carico del tratto gastrointestinale e cardiovascolare. Vanno considerati con cura anche in relazione alle altre terapie del paziente</li> </ul>
Galantamina		
Rivastigmina	Inibizione di acetil- e butirril-colinesterasi (interazione diretta con il sito esterasico)	
Memantina	È un antagonista non competitivo dei recettori di tipo NMDA del glutammato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viene usata alla dose giornaliera massima di 20 mg, da raggiungere gradualmente</li> <li>• Gli effetti collaterali più frequenti riguardano il sistema nervoso centrale</li> <li>• tra cui allucinazioni, confusione, vertigini</li> </ul>
Altre demenze non-Alzheimer (Nice Guidelines, 2020)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Può essere effettuato un tentativo terapeutico con donepezil o rivastigmina per le forme da lievi a moderate di demenza a corpi di Lewy, eventualmente galantamina</li> <li>• Se non sono tollerati gli inibitori dell'acetilcolinesterasi si può somministrare memantina</li> <li>• Questi farmaci non vanno usati in caso di demenza frontotemporale o compromissione cognitiva da sclerosi multipla</li> </ul>		

La domanda che mi è stata fatta: quale innovazione nella terapia contro la malattia di Alzheimer?



I farmaci anti-amiloide, dal punto di vista cronologico certamente (*Aducanumab, FDA, luglio 2021 Lecanemab, FDA, gennaio 2023*), ma quali le considerazioni al di là delle approvazioni da parte della FDA?





Ricordiamo le azioni del primo anticorpo monoclonale autorizzato dalla FDA per il trattamento della malattia di Alzheimer

J Sevigny et al. Nature 537, 50–56 (2016)  
doi:10.1038/nature19323

## **Amyloid plaque reduction with aducanumab: example amyloid PET images at baseline and week 54**

I risultati del lavoro citato mostrano in una serie di immagini PET ottenute un tracciante specifico per beta-amiloide che il trattamento con aducanumab per 52 settimane riduce in modo dose-dipendente le placche amiloidee nel cervello dei pazienti affetti da malattia di Alzheimer

J Sevigny et al. Nature 537, 50–56 (2016)  
doi:10.1038/nature19323

## **Amyloid plaque reduction with aducanumab: example amyloid PET images at baseline and week 54**

Nello stesso lavoro I dati clinici mostrano nei pazienti trattati un minor decadimento cognitivo valutato mediante il punteggio al MMSE. L'effetto è significativo dal punto di vista statistic, limitato dal punto di vista clinico



**Herring WL, Gould IG, Fillit H,  
Lindgren P, Forrestal F, Thompson R,  
Pemberton-Ross P.**

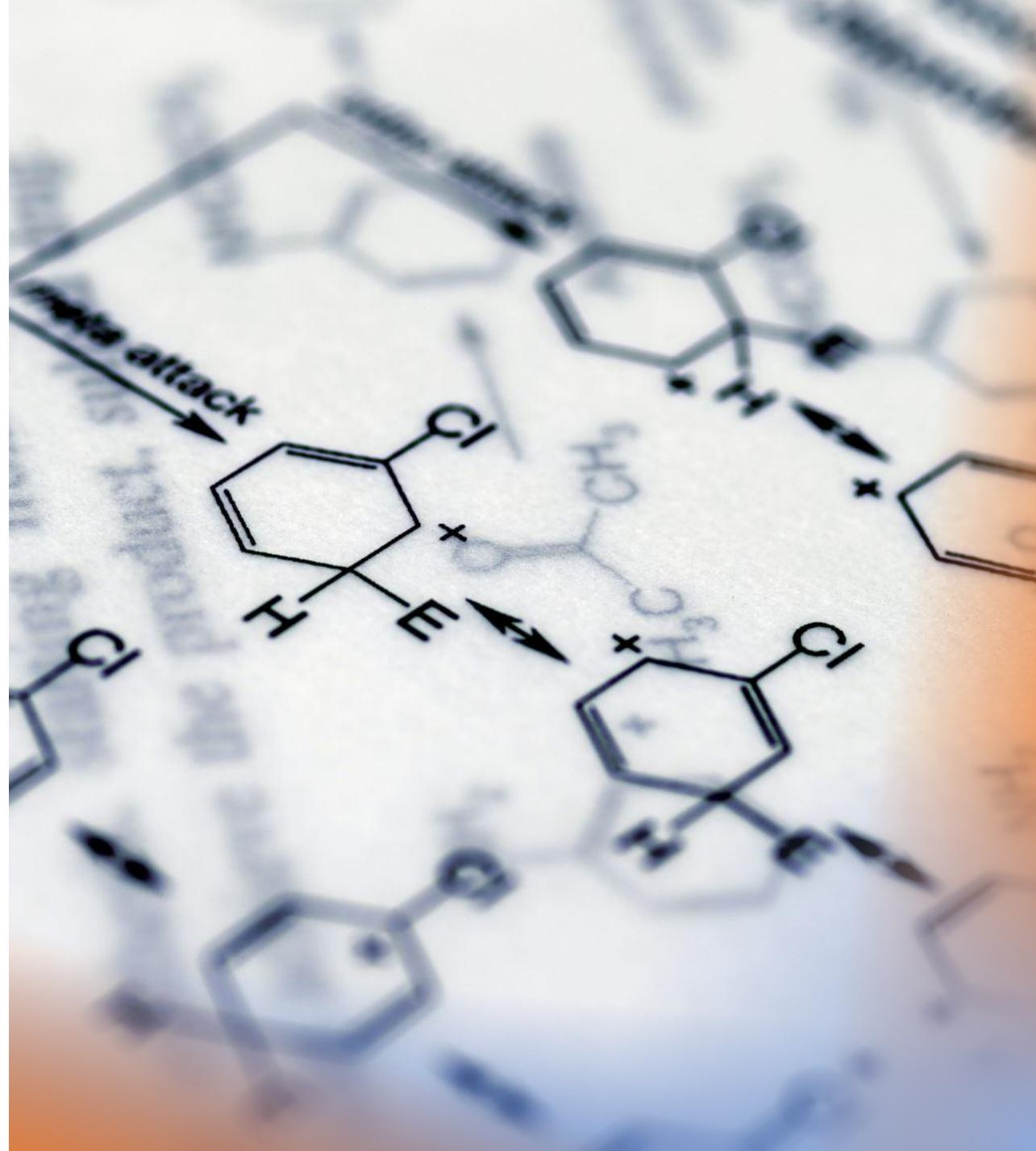
**Predicted Lifetime Health  
Outcomes for Aducanumab  
in Patients with Early  
Alzheimer's Disease.**

Neurol Ther. 2021 Dec;10(2):919-940.  
doi: 10.1007/s40120-021-00273-0.



Il trattamento con aducanumab ha ridotto la probabilità di transizione a demenza, e di collocazione in una struttura sanitaria (da 29,4% a 25.2%), ha allungato l'intervallo di tempo di transizione alla demenza (7.50 rispetto a 4.92 anni da compromissione cognitiva lieve a demenza di Alzheimer di grado moderato o severo) e quello speso nel contesto sociale di 1.32 anni rispetto agli attuali standard di cura. (Herring et al. 2021)

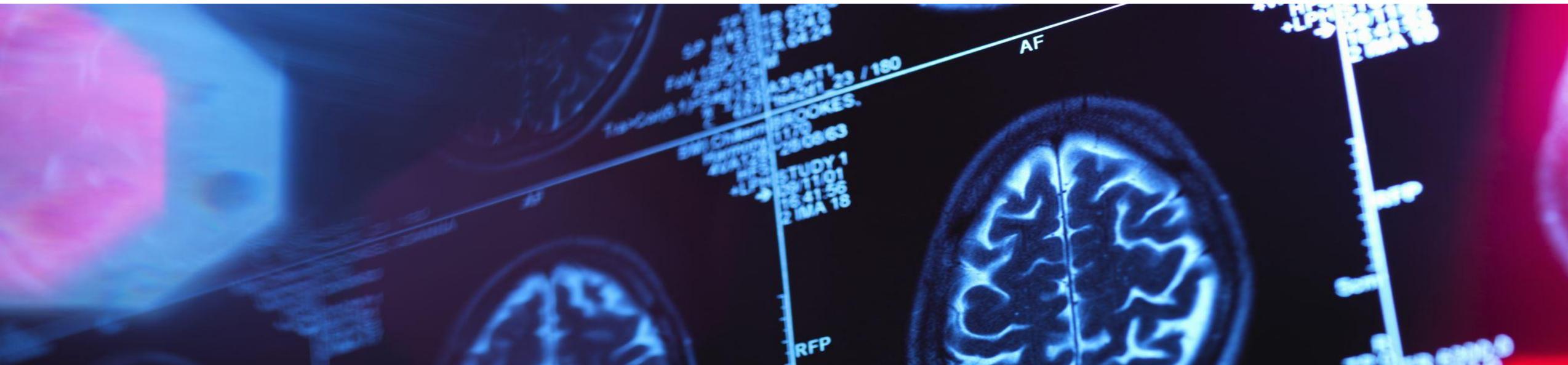
•Se confrontassimo questi risultati con i farmaci autorizzati negli anni '90 fino ai primi anni 2000 (inibitori dell'acetilcolinesterasi e memantina)?



**Zuin M, Cherubini A, Volpato S, Ferrucci L, Zuliani G.**

**ACETYL-CHOLINESTERASE-INHIBITORS SLOW COGNITIVE DECLINE AND DECREASE OVERALL MORTALITY IN OLDER PATIENTS WITH DEMENTIA.**

Sci Rep. 2022 Jul 16;12(1):12214. doi: 10.1038/s41598-022-16476-w.



Nel lavoro citato gli autori mostrano su un numero consistente di pazienti seguiti nel tempo per. Oltre una decade come il trattamento con i farmaci oggi comunemente approvati per il trattamento della malattia di Alzheimer riducano della metà il decadimento cognitivo nel tempo e permettano una certa "stabilizzazione" della malattia per alcuni anni prima che il decadimento riprenda la propria progressione

Zuin M. et al., 2022

European Journal of Clinical Pharmacology  
<https://doi.org/10.1007/s00228-022-03325-y>

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND PRESCRIPTION

## Long-term use of pharmacological treatment in Alzheimer's disease: a retrospective cohort study in real-world clinical practice

G Lombardi<sup>1</sup>  · N Lombardi<sup>2</sup> · A Bettiol<sup>2</sup> · G Crescioli<sup>2</sup> · C Ferrari<sup>2</sup> · G Lucidi<sup>3</sup> · C Polito<sup>1</sup> · V Berti<sup>4</sup> · V Bessi<sup>5</sup> · S Bagnoli<sup>2</sup> · B Nacmias<sup>1,2</sup> · A Vannacci<sup>2</sup> · S Sorbi<sup>1,2</sup>

Received: 14 June 2021 / Accepted: 18 April 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

Nel lavoro gli autori mostrano che il trattamento con inibitori dell'acetilcolinesterasi specie in combinazione con memantina ritarda la progressione verso gli stati più avanzati della malattia



**IL GIUDIZIO SUL CONFRONTO CON GLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTIAMILOIDELO LASCIO AI CLINICI, DA NEUROBIOLOGO MI SONO ESPRESSO GIÀ PIÙ VOLTE IN MODO ABBASTANZA CRITICO, MA ANCHE DI FRONTE A UNA VALUTAZIONE MOLTO CRITICA C'È UN ASPETTO DA APPREZZARE, CIOÈ IL SOMMARSÌ DELLE CONSEGUENZE E DEGLI EFFETTI SECONDARI DELLA INTRODUZIONE DI ADUCANUMAB E, IN GENERE, DEGLI STUDI SUI MONOCLONALI ANTIAMILOIDE, CHE È ANDATA OLTRE GLI SCOPI ORIGINARI E HA FATTO NASCERE NUOVE MOTIVAZIONI E SPUNTI NEGLI AMBITI DELLA DIAGNOSI E DELLA CARATTERIZZAZIONE DEI PAZIENTI (ETEROGENESI DEI FINI).**

March 13, 2023

# A Step Forward in the Fight Against Dementia—Are We There Yet?

David A. Wolk, MD<sup>1</sup>; Gil D. Rabinovici, MD<sup>2,3</sup>; Bradford C. Dickerson, MD<sup>4</sup>

 [Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

*JAMA Neurol.* Published online March 13, 2023. doi:10.1001/jamaneurol.2023.0123



**Non ancora, vanno fatte alcune considerazioni, suggerisco anche una lettura:**

**La distanza dei trial dalla terapia dell'alzheimer**

*Gli anticorpi monoclonali tra evidenze e sicurezza:  
l'analisi di Nicola Vanacore*



La rimozione delle placche conseguente alla terapia è correlata alla risposta clinica e a una maggior frequenza di ARIA-E

Tale relazione suggerisce che il bilancio tra efficacia clinica e sicurezza relativamente alla frequenza di ARIA-E sia rilevante per scegliere le dosi da utilizzare nella terapia anti-amiloide nei trials clinici confermativi.

(Wang et al. 2022)

Agarwal A, Gupta V, Brahmabhatt P, Desai A, Vibhute P, Joseph-Mathurin N, Bathla G. Amyloid-related Imaging Abnormalities in Alzheimer Disease Treated with Anti-Amyloid- $\beta$  Therapy. Radiographics. 2023 Sep;43(9):e230009. doi: 10.1148/rg.230009. PMID: 37651273.

Il lavoro offre una recente revisione delle alterazioni riscontrabili in risonanza magnetica prodotte in alcuni pazienti dal trattamento con anticorpi monoclonali anti-amiloide

# Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti- $\beta$ -Amyloid Drugs

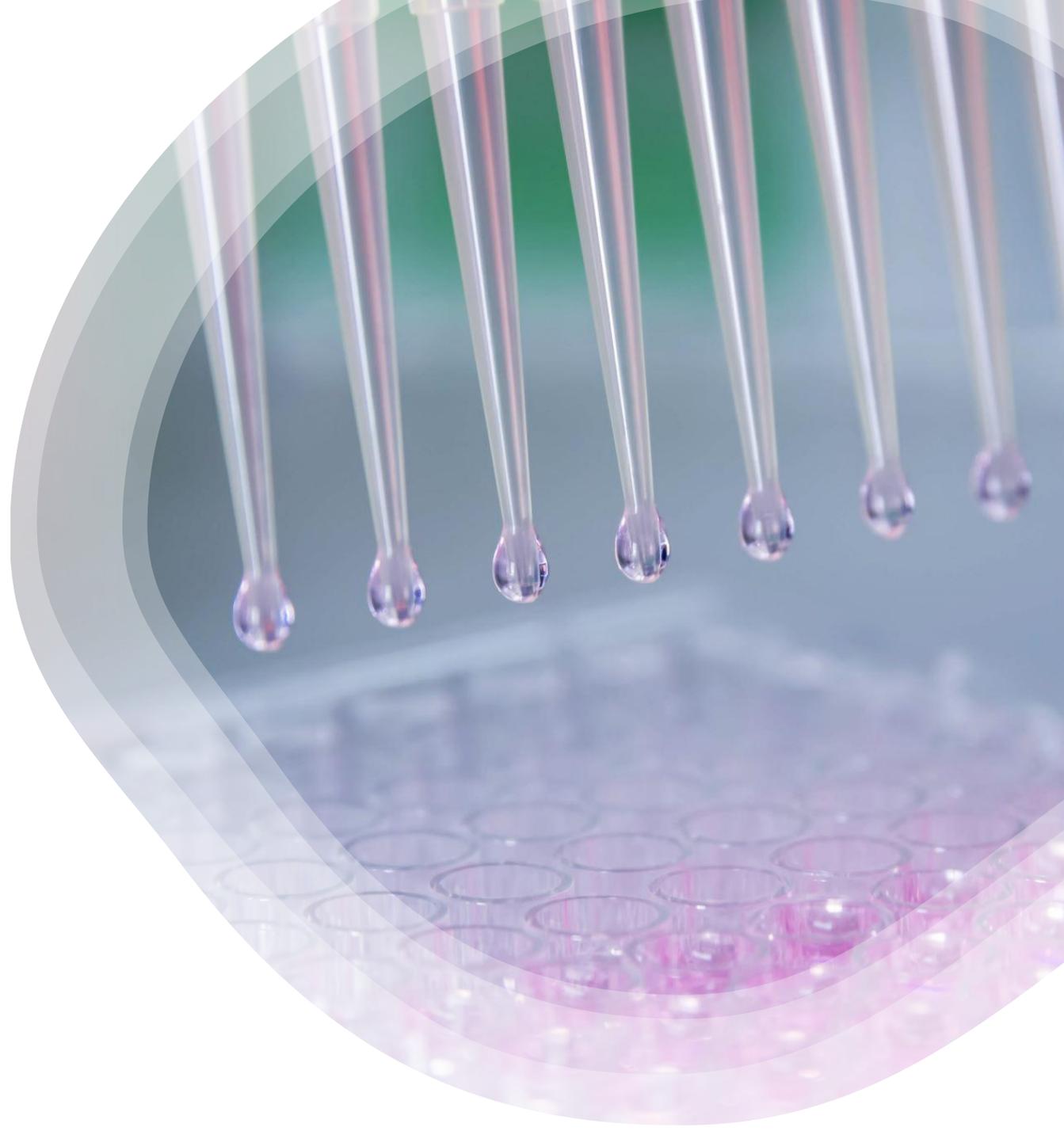
## A Systematic Review and Meta-analysis

Francesca Alves, Pawel Kalinowski, Scott Ayton

First published March 27, 2023, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207156>

Preoccupazione  
sulla possibilità  
che le terapie  
anti-amiloide nel  
lungo termine  
accelerino  
l'atrofia cerebrale.

A questo punto, che  
cosa hanno  
rappresentato in  
termini di  
innovazione i farmaci  
anti-amiloide?



# Prediction of Longitudinal Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer Disease Using Plasma Biomarkers

Niklas Mattsson-Carlgren, MD, PhD; Gemma Salvadó, PhD; Nicholas J. Ashton, PhD; Pontus Tideman, MSc; Erik Stomrud, MD, PhD; Henrik Zetterberg, MD, PhD; Rik Ossenkoppele, PhD; Tobey J. Betthausen, PhD; Karly Alex Cody, BS; Erin M. Jonaitis, MS, PhD; Rebecca Langhough, PhD; Sebastian Palmqvist, MD, PhD; Kaj Blennow, MD, PhD; Shorena Janelidze, PhD; Sterling C. Johnson, PhD; Oskar Hansson, MD, PhD

 [Supplemental content](#)

**IMPORTANCE** Alzheimer disease (AD) pathology starts with a prolonged phase of  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) accumulation without symptoms. The duration of this phase differs greatly among individuals. While this disease phase has high relevance for clinical trial designs, it is currently unclear how to best predict the onset of clinical progression.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** In this study, plasma P-tau217 predicted cognitive decline in patients with preclinical AD. These findings suggest that plasma P-tau217 may be used as a complement to CSF or PET for participant selection in clinical trials of novel disease-modifying treatments.

**Analisi a posteriori mostrano che età, sesso, genotipo ApoE, differenze nella stadiazione basata su valutazione di tau e b-amiloide (PET e CSF) influiscono sulla risposta ai farmaci anti-amiloide**

Why are the clinical effects of lowering brain amyloid not greater? We would expect any drug targeting a single element of AD pathophysiology to have modest clinical effects. For patients with autopsy-proven AD, plaque-and-tangle pathology likely accounts for less than 50% of cognitive impairment, with most remaining variance explained by other pathologies (eg, cerebrovascular disease, TDP-43, and  $\alpha$ -synuclein).<sup>4,5</sup> Post hoc analyses of Clarity AD suggest that benefit may also differ based on age, sex, and apolipoprotein E (*APOE*) genotype, although these observations should be interpreted with caution because they represent nonrandomized groups and were largely not statistically significant. We also hypothesize, based on TRAILBLAZER data, that individual responses to amyloid lowering may differ based on baseline tau PET staging.<sup>2</sup> As lecanemab enters clinical practice, we need to examine the characteristics of more and less robust responders, thus propelling the field toward a precision-medicine approach.

**Hanno insegnato a caratterizzare i pazienti**

Buckley RF, Gong J, Woodward M.

## **A Call to Action to Address Sex Differences in Alzheimer Disease Clinical Trials.**

*JAMA Neurol.* 2023;80(8):769–770.

doi:10.1001/jamaneurol.2023.1059

Gli autori notano che nei recenti trials sui farmaci anti-amiloide i benefici sono stati riscontrati soprattutto dei pazienti di sesso maschile

**Hanno insegnato a valutare separatamente uomini e donne**

# TAU SENZA AMILOIDE



- Landau SM, Mormino EC. **Tau Pathology Without A $\beta$ —A Limited PART of Clinical Progression.** *JAMA Neurol.* Published online August 14, 2023. doi:10.1001/jamaneurol.2023.1081
- Costoya-Sánchez A, et al. **Increased Medial Temporal Tau Positron Emission Tomography Uptake in the Absence of Amyloid- $\beta$  Positivity.** *JAMA Neurol.* Published online August 14, 2023. doi:10.1001/jamaneurol.2023.2560
- Erickson P, Simrén J, Brum WS, et al. **Prevalence and Clinical Implications of a  $\beta$ -Amyloid–Negative, Tau-Positive Cerebrospinal Fluid Biomarker Profile in Alzheimer Disease.** *JAMA Neurol.* 2023;80(9):969–979. doi:10.1001/jamaneurol.2023.2338

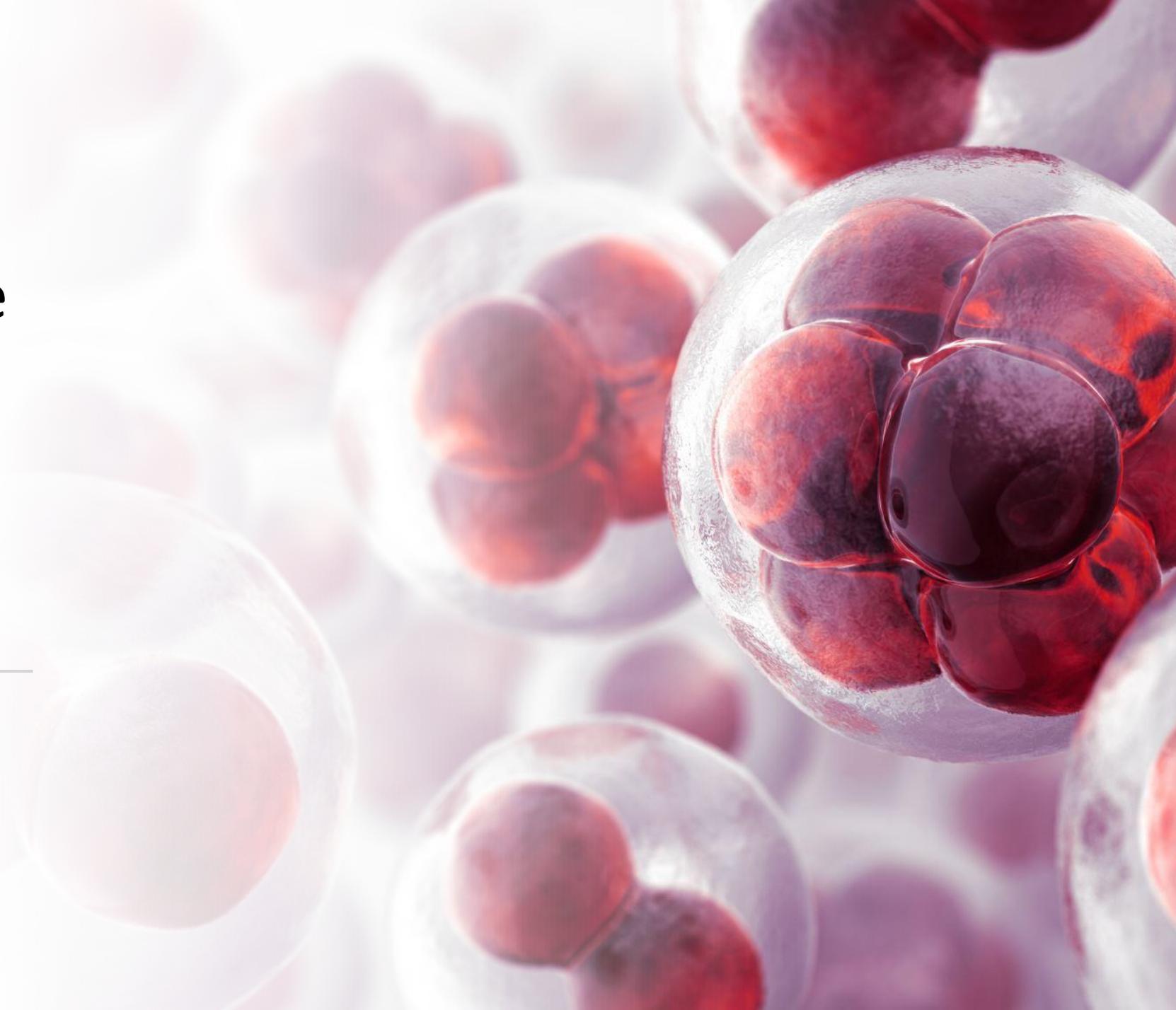
The findings suggest that individuals with A<sup>-</sup> TMTL<sup>+</sup> do not appear to be on a pathologic trajectory toward Alzheimer disease.

**Hanno insegnato a valutare separatamente uomini e donne**



# Il presente e le idee su come andare oltre gli anticorpi monoclonali anti-amiloide

---





---

---

**Jung H, et al.**

**Anti-inflammatory clearance of amyloid- $\beta$  by a chimeric Gas6 fusion protein.**

**Nat Med. 2022 Aug 4. doi:  
10.1038/s41591-022-01926-9**

## CLEARANCE DI BETA AMILOIDE IN ASSENZA DI REAZIONI INFIAMMATORIE

Nel lavoro citato viene mostrato come una proteina di fusione sperimentale capace di riconoscere beta amiloide e di favorirne l'eliminazione riesce a ottenere questo risultato (in un modello animale sperimentale di malattia) senza produrre infiammazione e angiopatia amiloide o microemorragie, un aspetto vantaggioso rispetto agli anticorpi monoclonali. Il lavoro traccia quindi una possibile via per lo sviluppo di nuovi farmaci anti-amiloide.

Jung H, et al., 2022

[Explore content](#) ▾

[About the journal](#) ▾

[Publish with us](#) ▾

---

[nature](#) > [nature medicine](#) > [research briefing](#) > article

Research Briefing | [Published: 08 September 2022](#)

## **Toward inflammation-free therapeutics in Alzheimer's disease**

[Nature Medicine](#) (2022) | [Cite this article](#)

**304** Accesses | **22** Altmetric | [Metrics](#)

# VARIANTI DI APOE E RISCHIO DI MALATTIA DI ALZHEIMER

Le Guen Y, et al.

Association of Rare APOE Missense Variants  
V236E and R251G With Risk of Alzheimer  
Disease.

JAMA Neurol. 2022 Jul 1;79(7):652-663. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1166.

Il lavoro citato mostra come oltre ad APOE4 che, come noto da tempo aumenta il rischio di malattia di Alzheimer e APOE2 che lo riduce esistano alcune altre varianti di APOE protettive verso la malattia di Alzheimer. I dati sottolineano l'importanza di meglio chiarire quali sono i rapporti tra la apolipoproteina E4 e le sue varianti e il trasporto e deposizione di beta-amiloide.

Le Guen et al. 2022

# A novel bio-inspired strategy to prevent amyloidogenesis and synaptic damage in Alzheimer's disease

Marcella Catania<sup>1</sup>, Laura Colombo<sup>2</sup>, Stefano Sorrentino<sup>1</sup>, Alfredo Cagnotto<sup>2</sup>, Jacopo Lucchetti <sup>2</sup>, Maria Chiara Barbagallo<sup>1</sup>, Ilaria Vannetiello<sup>1</sup>, Elena Rita Vecchi<sup>1</sup>, Monica Favagrossa<sup>2</sup>, Massimo Costanza <sup>3</sup>, Giorgio Giaccone<sup>1</sup>, Mario Salmona <sup>2</sup>, Fabrizio Tagliavini <sup>1</sup> and Giuseppe Di Fede <sup>1</sup>✉

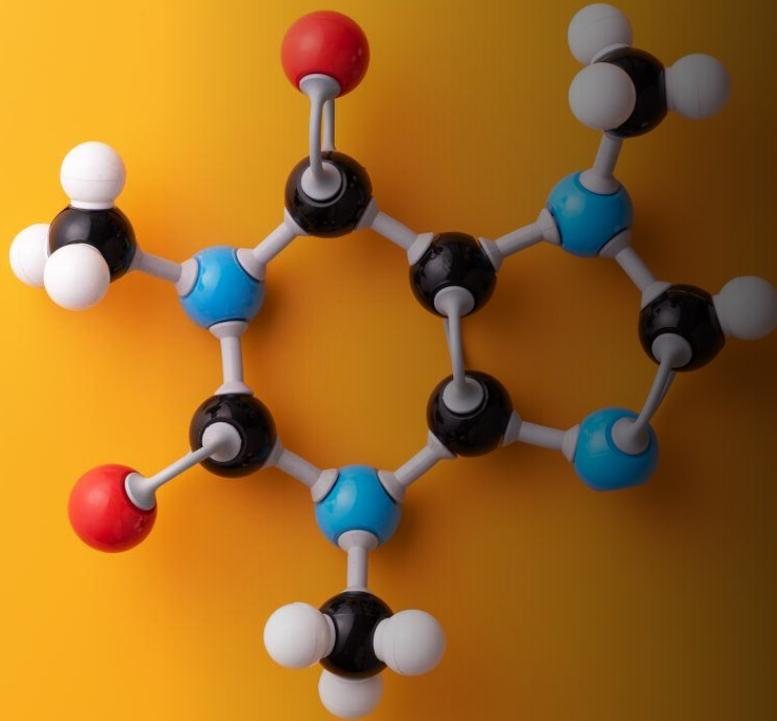
© The Author(s) 2022

Alzheimer's disease (AD) is an irreversible neurodegenerative disorder that affects millions of people worldwide. AD pathogenesis is intricate. It primarily involves two main molecular players—amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) and tau—which actually have an intrinsic trend to generate molecular assemblies that are toxic to neurons. Incomplete knowledge of the molecular mechanisms inducing the onset and sustaining the progression of the disease, as well as the lack of valid models to fully recapitulate the pathogenesis of human disease, have until now hampered the development of a successful therapy for AD. The overall experience with clinical trials with a number of potential drugs—including the recent outcomes of studies with monoclonal antibodies against  $A\beta$ —seems to indicate that  $A\beta$ -targeting is not effective if it is not accompanied by an efficient challenge of  $A\beta$  neurotoxic properties. We took advantage from the discovery of a naturally-occurring variant of  $A\beta$  ( $A\beta_{A2V}$ ) that has anti-amyloidogenic properties, and designed a novel *bio-inspired* strategy for AD based on the intranasal delivery of a six-mer peptide ( $A\beta_{1-6_{A2V}}$ ) retaining the anti-amyloidogenic abilities of the full-length  $A\beta_{A2V}$  variant. This approach turned out to be effective in preventing the aggregation of wild type  $A\beta$  and averting the synaptic damage associated with amyloidogenesis in a mouse model of AD. The results of our preclinical studies inspired by a protective model already existing in nature, that is the human heterozygous  $A\beta_{A2V}$  carriers which seem to be protected from AD, open the way to an unprecedented and promising approach for the prevention of the disease in humans.

*Molecular Psychiatry*; <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01745-x>

# VARIANTI ANTIAMILOIDOGENICHE DI BETA AMILOIDE

Il bel lavoro del gruppo del Besta di Milano, mostra che un peptide derivato da una variante della proteina precursore di Amiloide, protettiva verso la malattia di Alzheimer, da loro scoperta alcuni anni fa, opportunatamente somministrato in un modello animale sperimentale di malattia di Alzheimer è in grado di ridurre la deposizione di beta-amiloide in varie aree cerebrali



—

Oltre ad anticorpi o altre molecole che legano direttamente beta-amiloide oppure tau (ricordando che l'unico trial anti tau con Semorinemab è fallito), vi sono aspetti innovativi?

# Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases

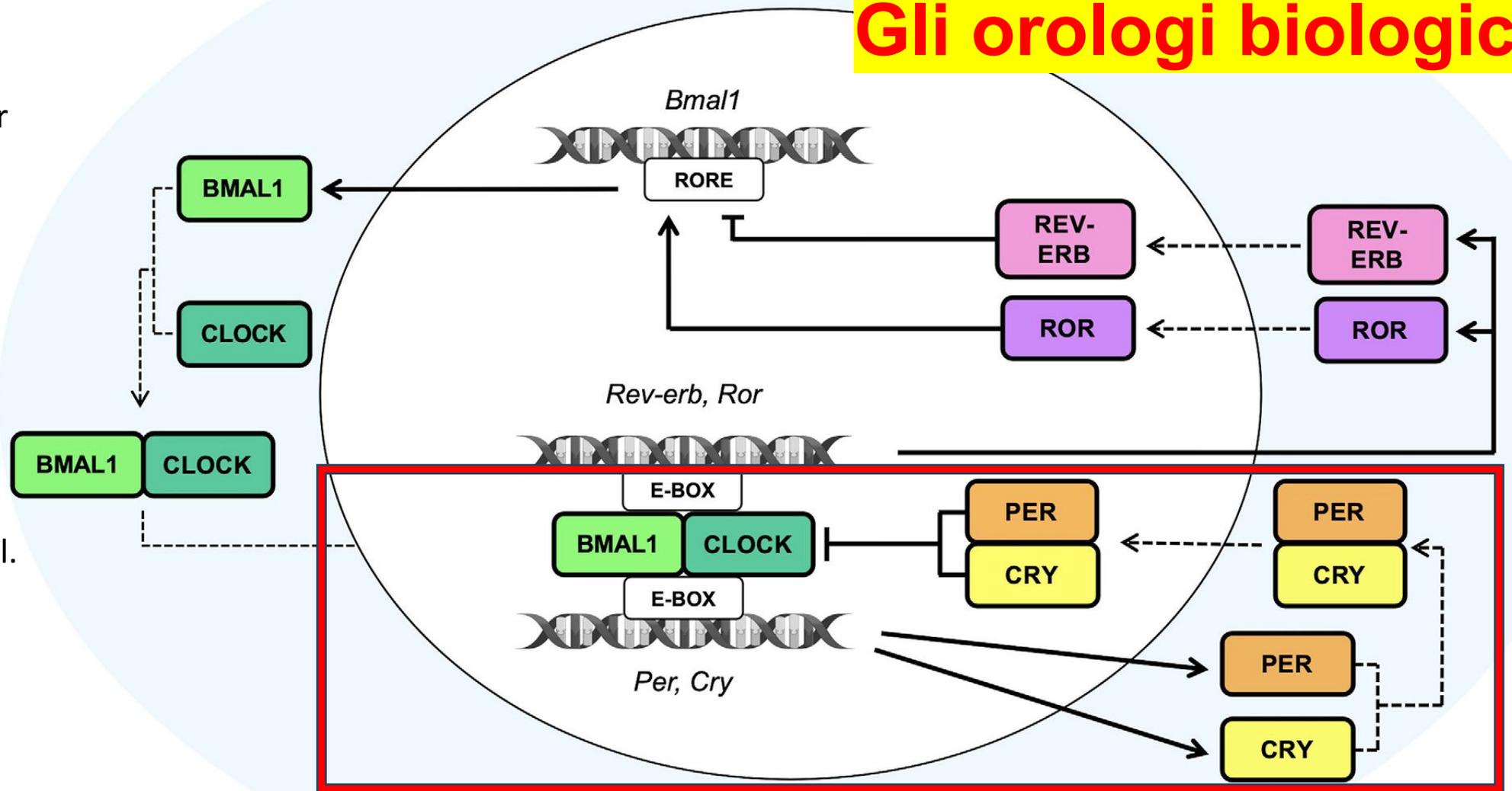
## Gli orologi biologici

Francesca Fagiani<sup>1</sup>, Daniele Di Marino<sup>2,3</sup>, Alice Romagnoli<sup>2,3</sup>, Cristina Travelli<sup>1</sup>, Davide Voltan<sup>1</sup>, Lorenzo Di Cesare Mannelli<sup>4</sup>, Marco Racchi<sup>1</sup>, Stefano Govoni <sup>1</sup> and Cristina Lanni <sup>1</sup> ✉

The term “circadian rhythms” describes endogenous oscillations with ca. 24-h period associated with the earth’s daily rotation and light/dark cycle. Such rhythms reflect the existence of an intrinsic circadian clock that temporally orchestrates physiological processes to adapt the internal environment with the external cues. At the molecular level, the circadian clock consists of multiple sets of transcription factors resulting in autoregulatory transcription-translation feedback loops. Notably, in addition to their primary role as generator of circadian rhythm, the biological clock plays a key role in controlling physiological functions of almost all tissues and organs. It regulates several intracellular signaling pathways, ranging from cell proliferation, DNA damage repair and response, angiogenesis, metabolic and redox homeostasis, to inflammatory and immune response. In this review, we summarize findings showing the crosstalk between the circadian molecular clock and some key intracellular pathways, describing a scenario wherein their reciprocal regulation impinges upon several aspects of mammalian physiology. Moreover, based on evidence indicating that circadian rhythms can be challenged by environmental factors, social behaviors, as well as pre-existing pathological conditions, we discuss implications of circadian misalignment in human pathologies, such as cancer and inflammatory diseases. Accordingly, disruption of circadian rhythm has been reported to affect several physiological processes that are relevant to human diseases. Expanding our understanding of this field represents an intriguing and transversal medicine challenge in order to establish a circadian precision medicine.

# Gli orologi biologici

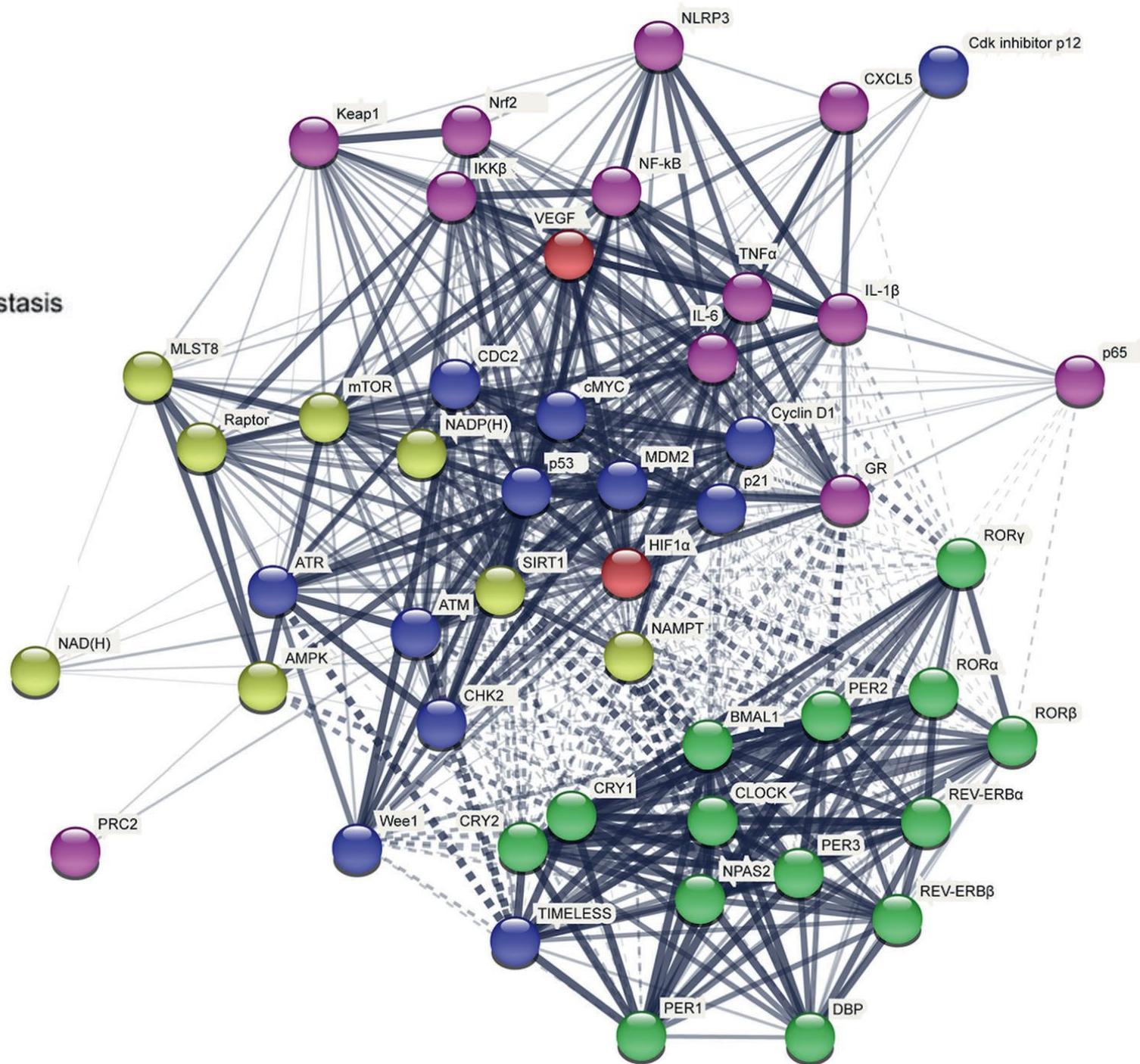
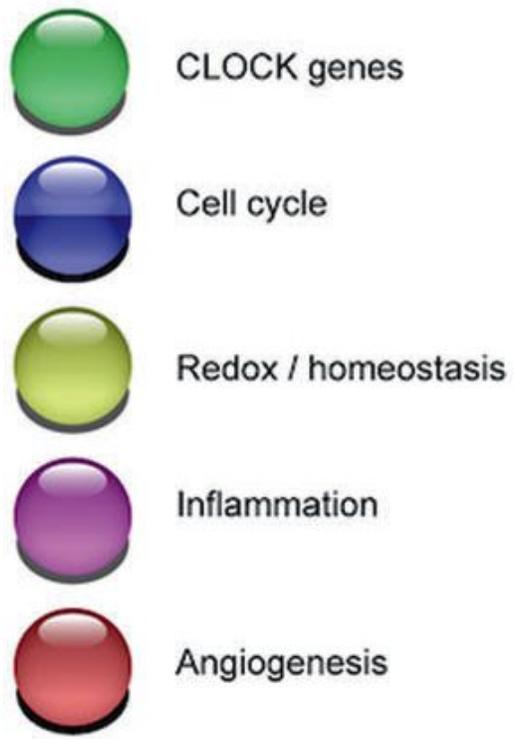
Fagiani F et al.  
Circadian Molecular  
Machinery in CNS  
Cells: A Fine Tuner  
of Neuronal and  
Glial Activity With  
Space/Time  
Resolution  
Frontiers in  
Molecular  
Neuroscience  
DOI=10.3389/fnmol.  
2022.937174



*The molecular clock machinery. Schematic view of the molecular transcriptional–translational feedback loops (TTFLs) that coordinate the multiple cellular clocks across the mammalian body. The heterodimeric complexes given by the brain and muscle Arnt-like protein 1 (Bmal1) and circadian locomotor output cycles kaput (Clock) bind the Enhancer Box response element (E-box) on Period (Per) and Cryptochrome (Cry) gene promoters to induce the daytime expression of Per and Cry proteins, which, in turn, inhibit the transcriptional activity of Clock:Bmal1 heterodimer. The subsequent nocturnal degradation of Per and Cry proteins suppresses their inhibitory effect on Clock:Bmal1 heterodimer and allows to start a new oscillatory cycle.*

# Gli orologi biologici

Protein-protein interaction (PPI) network between the core clock components and clock-related proteins



## Il sistema glinfatico

The glymphatic system, a fluid-clearance pathway involved in brain waste clearance, is impaired in neurological disorders, including Alzheimer's disease (AD). For this reason, it is important to understand the specific mechanisms and factors controlling glymphatic function. This pathway enables the flow of cerebrospinal fluid (CSF) into the brain and subsequently the brain interstitium, supported by aquaporins (AQPs). Continuous CSF transport through the brain parenchyma is critical for the effective transport and drainage of waste solutes, such as toxic proteins, through the glymphatic system. However, a balance between CSF production and secretion from the choroid plexus, through AQP regulation, is also needed.

*Municio, C. et al., Choroid Plexus Aquaporins in CSF Homeostasis and the Glymphatic System: Their Relevance for Alzheimer's Disease. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 878. <https://doi.org/10.3390/ijms24010878>*



# Il sistema glinfatico



**Gli orari del sistema glinfatico e la loro regolazione**

Il lavoro citato mostra che in modelli animali della malattia di Alzheimer esistono alterazioni precoci del ritmo circadiano (così come sono osservate nella malattia di Alzheimer). Nel modello animale la sincronizzazione forzata dell'alimentazione in fasce orarie ristrette restaura i processi cerebrali circadiani, rallenta la deposizione di amiloide e migliora le funzioni cognitive.

Whittaker et al., **Circadian modulation by time-restricted feeding rescues brain pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease**, Cell Metabolism (2023), <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.014>



Opinion

# Could dexmedetomidine be repurposed as a glymphatic enhancer?

Niklas Daniel Åke Persson,<sup>1,2,8</sup> Panu Uusalo,<sup>3,8</sup> Maiken Nedergaard,<sup>4,5</sup>  
Terhi J. Lohela,<sup>1,6,9</sup> and Tuomas O. Lilius<sup>1,2,7,9,\*</sup>

**Cerebrospinal fluid (CSF) flows through the central nervous system (CNS) via the glymphatic pathway to clear the interstitium of metabolic waste. In preclinical studies, glymphatic fluid flow rate increases with low central noradrenergic tone and slow-wave activity during natural sleep and general anesthesia. By contrast, sleep deprivation reduces glymphatic clearance and leads to intracerebral accumulation of metabolic waste, suggesting an underlying mechanism linking sleep disturbances with neurodegenerative diseases. The selective  $\alpha_2$ -adrenergic agonist dexmedetomidine is a sedative drug that induces slow waves in the electroencephalogram, suppresses central noradrenergic tone, and preserves glymphatic outflow. As recently developed dexmedetomidine formulations enable self-administration, we suggest that dexmedetomidine could serve as a sedative-hypnotic drug to enhance clearance of harmful waste from the brain of those vulnerable to neurodegeneration.**

## Highlights

The brain clears itself of harmful metabolic waste through the glymphatic system to several egress routes, including the meningeal lymphatic vessels, and onward to cervical lymph nodes.

In rodents, glymphatic flow declines in the awake state and increases with slow-wave activity in electroencephalography during non-rapid eye movement (NREM) sleep.

Declining glymphatic function could be an underlying link between chronic sleep disturbance and neurodegeneration.

# **I legami tra patologie infiammatorie intestinali e malattie neurodegenerative: premiata ricerca dell'Università di Pavia**

*Cristina Lanni del Dipartimento di Scienze del Farmaco ha vinto l'"Alzheimer's Association Research Grant"*

Una ricerca coordinata da Cristina Lanni, del Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Pavia si è aggiudicata un finanziamento di circa 200mila dollari dell'Alzheimer's Association Americana, una delle principali organizzazioni a livello internazionale impegnate nella lotta contro la malattia di Alzheimer e nel sostegno ai pazienti affetti da tale patologia.

[https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=alzheimer+association+cristina+lanni#fpstate=ive&ip=1&vld=cid:7fb967e4,vid:ZngWYUluW\\_I,st:0](https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=alzheimer+association+cristina+lanni#fpstate=ive&ip=1&vld=cid:7fb967e4,vid:ZngWYUluW_I,st:0)

Le altre aree di innovazione  
non direttamente legate ai  
farmaci





Reuben DB, et al.

# The Other Dementia Breakthrough—C omprehensive Dementia Care.

*JAMA Neurol.*  
2023;80(8):770–772.  
doi:10.1001/jamaneu  
rol.2023.1252

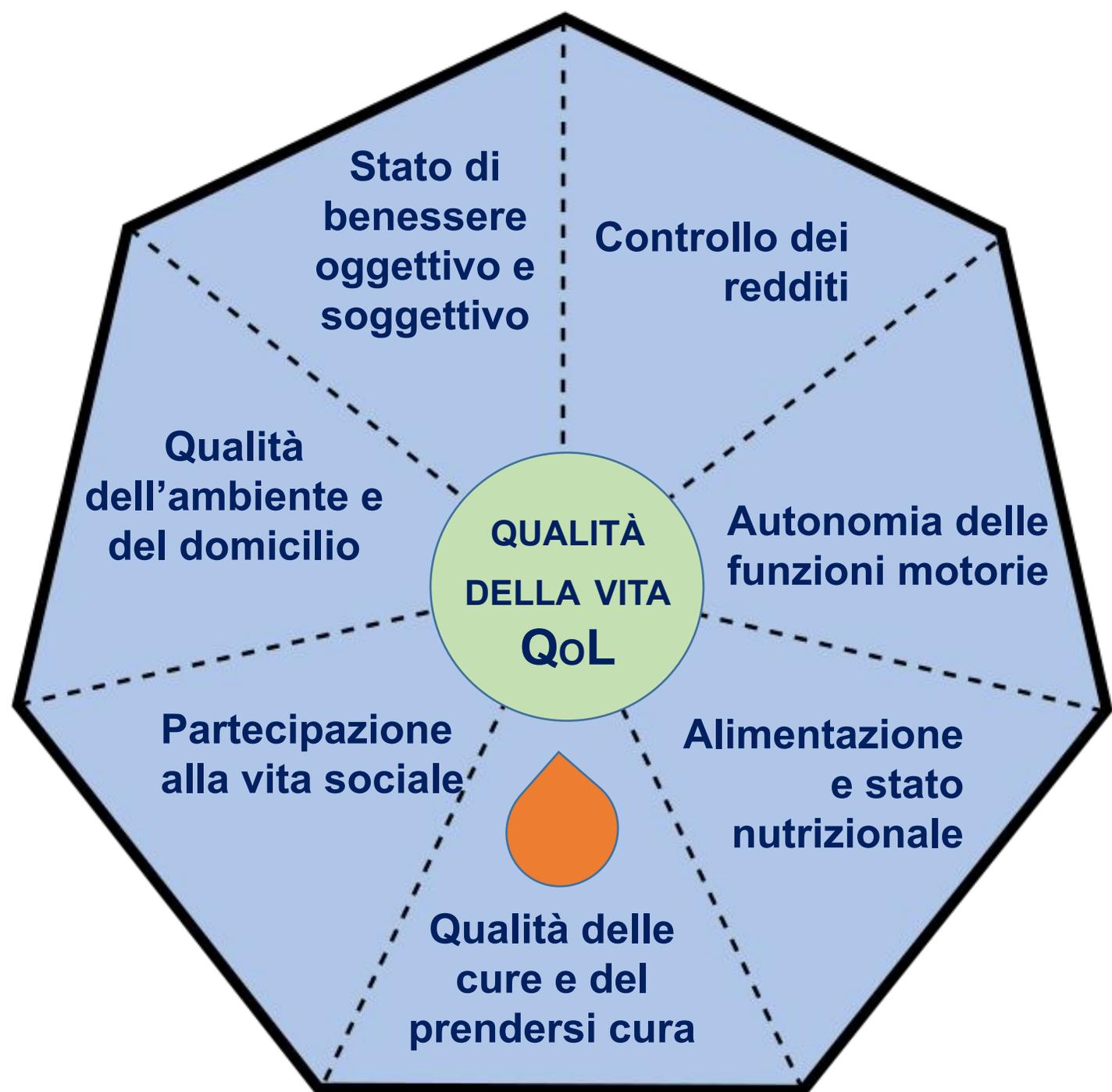
These are momentous times for Alzheimer disease (AD) and Alzheimer disease and related dementias (ADRDs). For the first time, the US Food and Drug Administration has approved disease-modifying drugs that bring some hope for long-term clinical benefit for persons affected by mild cognitive impairment or early to mild dementia. Unfortunately, most persons living with AD and those with other causes of dementia will not be eligible to receive these new drugs.

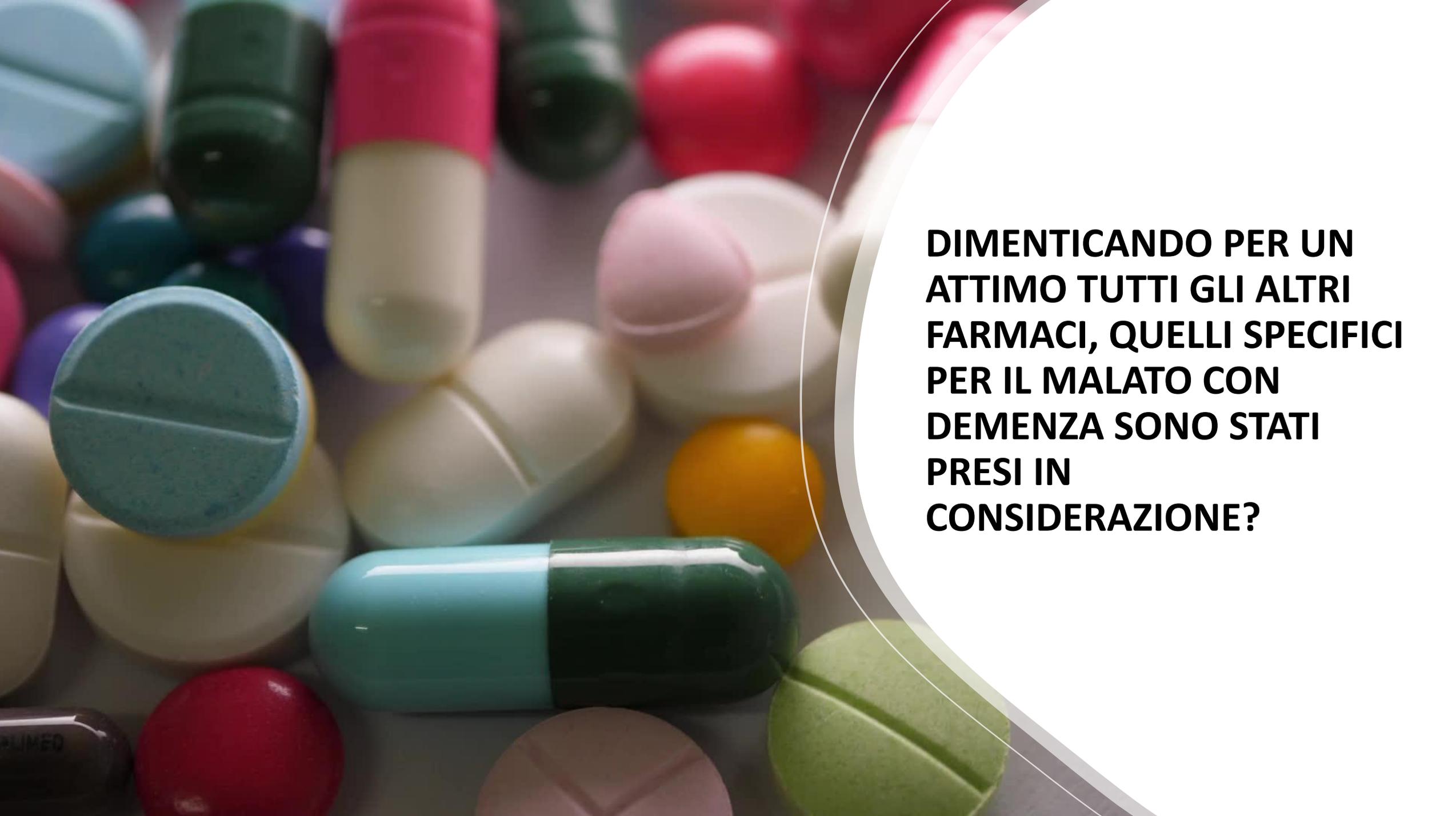
Nevertheless, they may benefit substantially from comprehensive dementia care that includes caregiver support, continuous monitoring and assessment, ongoing care plans, psychosocial interventions, self-management, medication management, treatment of related conditions, coordination of care, and advance care planning.<sup>1,2</sup>



# APPROCCIO MULTIMODALE ALLA QUALITÀ DELLA VITA NELL'ANZIANO

Modificata da Bacanoiu e  
Danoiu, 2022



A close-up photograph of a variety of pharmaceuticals, including round tablets in shades of blue, green, pink, and yellow, and capsules in teal, green, and white. The pills are scattered across a light-colored surface. On the right side of the image, there is a white circular graphic element containing text.

**DIMENTICANDO PER UN  
ATTIMO TUTTI GLI ALTRI  
FARMACI, QUELLI SPECIFICI  
PER IL MALATO CON  
DEMENTIA SONO STATI  
PRESI IN  
CONSIDERAZIONE?**

**Mossello E, Ballini E.**

Management of patients with  
Alzheimer's disease: pharmacological  
treatment and quality of life.

Ther Adv Chronic Dis. 2012  
Jul;3(4):183-93. doi:  
10.1177/2040622312452387.

Farmaco/intervento terapeutico	Effetto sulla QoL
Inibitori dell'acetilcolinesterasi per via dell'azione sulla funzione cognitiva	+ Da bilanciare durante la ricerca della dose
Memantina per gli effetti sul declino funzionale e sui disturbi del comportamento	+
Antipsicotici (sebbene attivi su comportamenti psicotici e aggressività)	-
Trattamento delle malattie intercorrenti	Valutare gli effetti sulla QoL e le interazioni

Estratta e modificata da Mossello e Ballini, 2012

A close-up photograph of a variety of pharmaceuticals, including round tablets in shades of blue, green, pink, and white, and capsules in teal, green, and yellow. The pills are scattered across a light-colored surface. A white circular graphic element is overlaid on the right side of the image, containing text.

Farmaci e approcci  
non farmacologici  
nella cura del  
paziente con  
demenza :  
un'integrazione  
obbligata

Anche la semplice  
attenzione al paziente  
può essere innovativa



**Allegri N, Rosi A, Del Signore F, Cremascoli R, Cappa S,  
Tassorelli C, Govoni S.**

**Dementia-friendly intervention for hospitalized older  
adults with cognitive impairments: results of the Italian  
Dementia-Friendly Hospital Trial (IDENTITÀ).**

**Aging Ment Health. 2022 Apr;26(4):716-724.**

**doi: 10.1080/13607863.2021.1901261.**

# **FORMAZIONE DEL PERSONALE SANITARIO E MIGLIORAMENTO DELLE «TRAIETTORIE» DEI PAZIENTI CON COMPROMISSIONE COGNITIVA RICOVERATI IN UN REPARTO OSPEDALIERO PER ACUTI**

Modificato da Allegri et al. 2022

La formazione del personale comprendeva:

- Riconoscimento delle alterazioni comportamentali e degli episodi di delirio e descrizione delle modalità di trattamento farmacologico e non di queste condizioni
- Riconoscimento del dolore nel paziente compromesso cognitivamente e dei comportamenti ad esso associati
- Modalità di relazione con il paziente e con il caregiver

# FORMAZIONE DEL PERSONALE SANITARIO E MIGLIORAMENTO DELLE «TRAIETTORIE» DEI PAZIENTI CON COMPROMISSIONE COGNITIVA RICOVERATI IN UN REPARTO OSPEDALIERO PER ACUTI

	Lunghezza della degenza (giorni)	Indice di Barthel (differenza tra valore all'ammissione e alle dimissioni)
Gruppo di controllo	17.9 ± 13.5	Peggiorato (da 68.3 a 56.2)
Gruppo seguito da personale formato	<b>11.6 ± 6.8 (P=0.019)</b>	<b>Invariato (da 66.2 a 68.3)</b>

Modificato da Allegri et al. 2022

- **>90% OF THE COGNITIVE COMPROMISED PATIENTS NOT RECOGNIZED AS SUCH**
- **AS IN THE PREVIOUS STUDY NO DRUGS AGAINST COGNITIVE IMPAIRMENT NEITHER AT HOME NOR IN THE HOSPITAL**

Uno sguardo in  
prospettiva in  
campo lungo

---



Grodstein F, et al. **Trends in Postmortem Neurodegenerative and Cerebrovascular Neuropathologies Over 25 Years.** *JAMA Neurol.* 2023;80(4):370–376.  
doi:10.1001/jamaneurol.2022.5416

Dato che le patologie neurodegenerative non sono diminuite nel tempo, qualsivoglia riduzione nei casi clinici di demenza è probabilmente dovuta a una migliore capacità di reagire e compensare la patologia. Le patologie vascolari erano marcatamente minori con l'avanzare delle coorti, a suggerire una diminuzione dei fattori di rischio vascolare.

$$F = G \frac{m_1 m_2}{d^2}$$

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \psi = \hat{H} \psi$$

$$\phi(x) =$$

$$E = mc^2$$

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = c^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$$

**Impariamo a pensare un futuro aperto a cambiamenti radicali e a guardare lontano, sempre considerando le conoscenze del passato un “sapere fluido”.**