

Cefalee. Si chiama Cgrp. Ha il compito di trasportare i messaggi tra i neuroni. Ma può accumularsi nel cervello. E innescare una catena di reazioni responsabili del dolore. Una nuova famiglia di farmaci promette di neutralizzarlo

Ho un bersaglio che mi batte in testa

LA CURA

Anticorpi da battaglia

Gli anticorpi monoclonali sono repliche identiche (cloni, appunto) di un anticorpo, generate tutte da una linea cellulare che proviene a sua volta da un unico tipo di cellule. Insomma, si tratta di anticorpi tutti uguali. E per questo possono essere indirizzati verso un unico e solo obiettivo.

TEV-48125 - uno dei quattro anticorpi monoclonali che attacca il CGRP o i suoi recettori - sono, appunto, in grado di attaccare solo e unicamente un bersaglio specifico: il peptide CGRP. Ma quanto sono sicuri ed efficaci? A questa domanda ha risposto un gruppo di ricercatori, guidato da Marcelo Bigal e finanziati dall'industria farmaceutica Teva, con un articolo scientifico pubblicato su *Lancet Neurology*. Bigal e i suoi hanno arruolato 264 pazienti, a 89 dei quali hanno somministrato un placebo, a 88 una dose compresa tra 225 e 675 mg di TEV-48125 e ai restanti 87 una dose di 900 mg di peptide. In più di sette mesi non è stato registrato nessun effetto avverso che possa essere messo in relazione con il trattamento. Ma la terapia ha ridotto in maniera significativa il numero medio di giorni e il numero di ore in cui ogni mese i pazienti accusano una cefalea. I miglioramenti iniziano già dopo il primo mese di trattamento. Il che consente ai pazienti di diminuire in maniera significativa l'uso di antidolorifici. Cosicché, conclude Bigal, un trattamento ogni 28 giorni risulta sia tollerabile che efficace. E ora aspetta l'autorizzazione a passare dalla Fase II alla Fase III della sperimentazione, ovvero da pochi a moltissimi pazienti.

PIETRO GRECO

A BIOCHIMICI E neurofisiologi è noto come CGRP: acronimo che sta per "peptide correlato al gene della calcitonina". È un neurotrasmettitore, una delle molecole che trasportano i messaggi tra i neuroni nel cervello. E, come sostiene su *Science* l'americano David Dodick, neurologo in forze alla Mayo Clinic di Phoenix, è il bersaglio da attaccare per battere una delle malattie più diffuse e fastidiose del pianeta: l'emicrania.

Il CGRP è un piccolo peptide composto di 37 amminoacidi scoperto per caso nel 1982 e a lungo considerato un vasodilatatore. Solo da poco gli studiosi lo hanno associato alle cefalee, i forti dolori di testa cronici che colpiscono il 12% della popolazione mondiale (più le donne, 75%, che gli uomini, 25%). E solo da pochissimo l'hanno indicato come il tallone d'Achille dell'emicrania, da colpire con anticorpi monoclonali in grado di bloccarne l'azione. Questi farmaci sono in fase di sperimentazione da parte di almeno quattro grandi aziende farmaceutiche e, stando ai risultati delle prime sperimentazioni, funzionano. La frequenza delle cefalee sembra regredire in moltissimi dei malati trattati, anche con infusioni fuori dal cervello, con questo anticorpo monoclonale. Non solo: il 15% dei pazienti risulta completamente guarito. Anche se non si sa per quanto tempo. Tra gli anticorpi monoclonali sperimentati, uno in particolare, ha dato risultati tali da poter entrare nella fase finale delle sperimentazioni, quella su così tanti pazienti da consentire la registrazione del farmaco.

I SINTOMI

Aura (nel 20% dei casi)

Fotofobia (fobia alla luce)

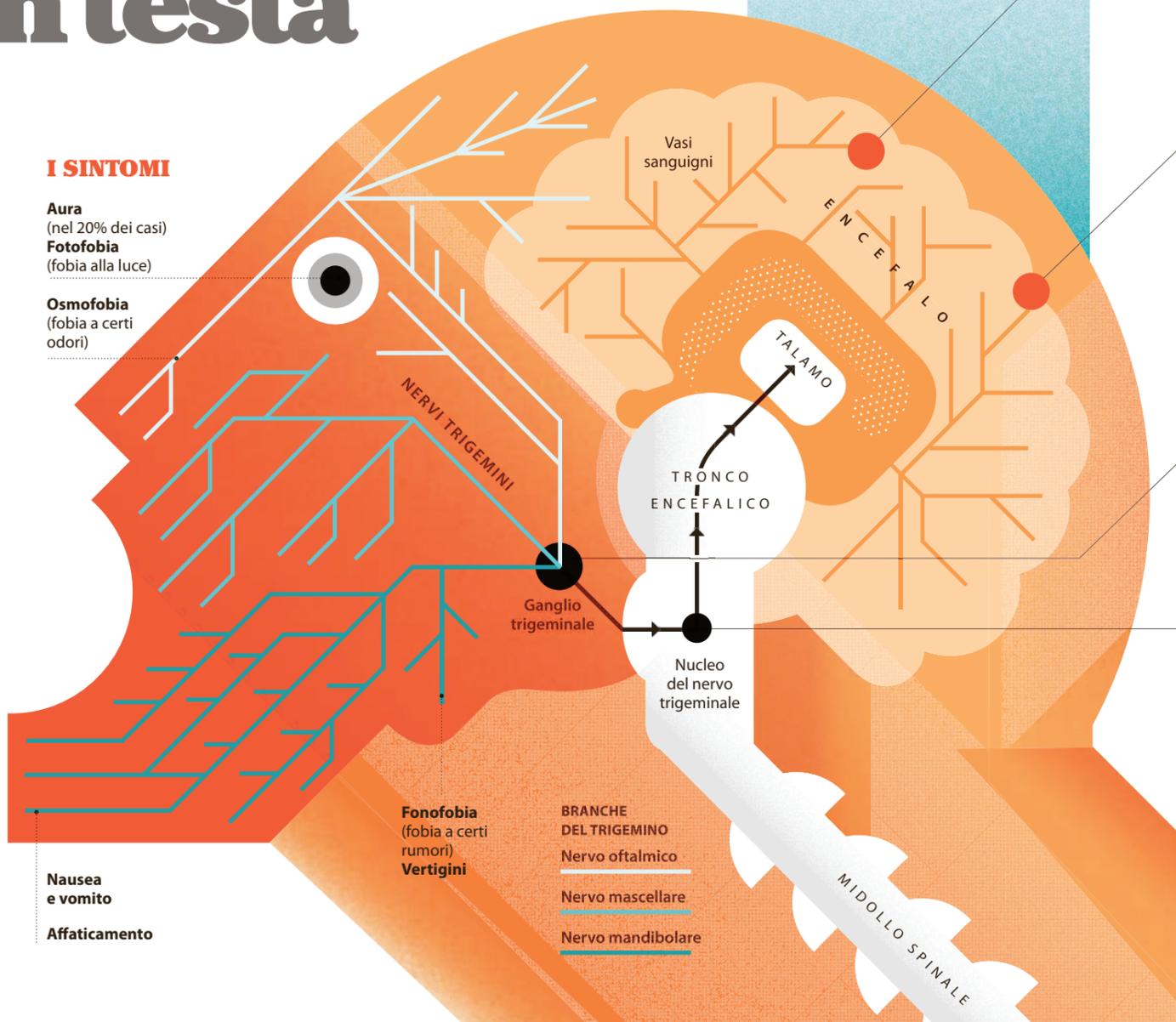
Osmofobia (fobia a certi odori)

Fonofobia (fobia a certi rumori)

Vertigini

Nausea e vomito

Affaticamento



LA CLASSIFICAZIONE



CEFALEA PRIMARIA

Del tipo
• Emicrania
• A grappolo
• Tensiva



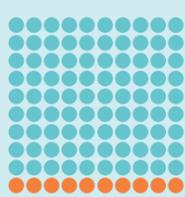
CEFALEA SECONDARIA

Associata a traumi, sinusiti, e altre patologie

NEL MONDO



47% della popolazione tra 18 e 65 anni ha avuto cefalea nell'ultimo anno



10% Ha avuto emicranie



2-4% soffre di emicrania cronica
15 episodi di mal di testa al mese

IN ITALIA

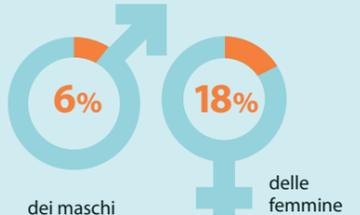
11,6% della popolazione soffre di emicrania ricorrente

5 milioni di italiani, in % maggiore nelle donne

Ranking delle principali malattie croniche



PER GENERE



Sulla causa delle emicranie i medici si interrogano da sempre. Ippocrate pensava che fossero causate da un eccesso di "bile gialla". La moderna medicina le ha associate alla anomala dilatazione nel cervello di vene e arterie e tuttora le tratta con vasocostrittori, come il triptano, che risulta efficace nel 50 o 60% dei casi.

Questa buona efficacia non deve però trarci in inganno. Le moderne tecniche di risonanza magnetica funzionale (fMRI), che fanno "vedere" il cervello in attività, hanno rimescolato le carte, dimostrando che non c'è alcuna correlazione tra emicrania e dilatazione dei vasi. Di conseguenza l'attenzione dei neurobiologi si è trasferita sull'attività elettrica del cervello. Ed è partita la caccia ai neurotrasmettitori. Ce n'è qualcuno associato ai dolori di testa? I candidati possibili sono molti. Ma rintracciarli non è facile.

La sorpresa nacque quando Lars Edvinsson, dell'università svedese di Lund, pensò di analizzare il sangue di ritorno dalla testa prelevato alle giugulari di tutti i pazienti ricoverati in pronto soccorso del suo ospedale. Ebbene, in quei campioni un'unica molecola era sempre presente in concentrazione anomala: il vasodilatatore CGRP. Ma come? La risonanza magnetica funzionale non aveva escluso la mancanza di correlazione tra emicrania e dilatazione di vene e arterie. Il rovello viene sciolto quando si scopre che il peptide CGRP non si limita a dilatare i vasi ma è anche un neurotrasmettitore coinvolto nella sensazione

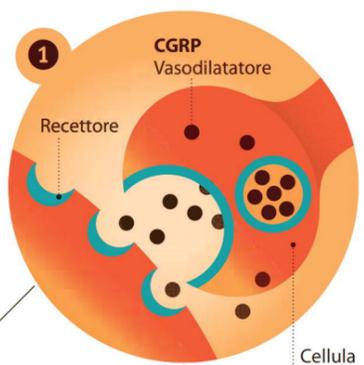
del dolore. Insomma, il peptide agisce non solo sul sistema circolatorio, ma anche su quello nervoso. È così che il CGRP diventa il principale indiziato: è lui che causa le emicranie? L'ipotesi diventa certezza quando si scopre che un'alta concentrazione del peptide nel sangue prelude a un attacco di emicrania. A questo punto il CGRP inizia a essere considerato come il bersaglio più adatto per vincere, finalmente, la millenaria battaglia contro il mal di testa. Facile a dirsi, ma difficile a farsi. Come bloccare l'attività della piccola molecola? La domanda sembra aver trovato una risposta di recente. Vi sono anticorpi monoclonali, come il TEV-48125, in grado di neutralizzare l'azione del

CGRP. E ora negli USA la Food and Drug Administration sta per concedere l'autorizzazione a sperimentare il farmaco nell'ultima fase prima della definitiva commercializzazione.

Certo, conviene seguire i consigli di Michel Ferrari, neurologo dell'università di Leiden in Olanda: è ancora presto per cantare vittoria. Bisogna ancora valutare l'efficacia degli anticorpi monoclonali nel medio e lungo termine. E verificare se non abbiano effetti collaterali inaccettabili. Inoltre occorre risolvere il problema dei costi, altissimi, del farmaco. Ma è anche vero che chi vive, come faceva Giulio Andreotti, con l'incubo quotidiano dell'emicrania, inizia a scorgere una luce promettente in fondo al tunnel.

CGRP. E ora negli USA la Food and Drug Administration sta per concedere l'autorizzazione a sperimentare il farmaco nell'ultima fase prima della definitiva commercializzazione.

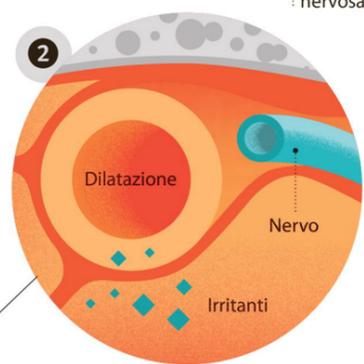
Certo, conviene seguire i consigli di Michel Ferrari, neurologo dell'università di Leiden in Olanda: è ancora presto per cantare vittoria. Bisogna ancora valutare l'efficacia degli anticorpi monoclonali nel medio e lungo termine. E verificare se non abbiano effetti collaterali inaccettabili. Inoltre occorre risolvere il problema dei costi, altissimi, del farmaco. Ma è anche vero che chi vive, come faceva Giulio Andreotti, con l'incubo quotidiano dell'emicrania, inizia a scorgere una luce promettente in fondo al tunnel.



COME COLPISCE

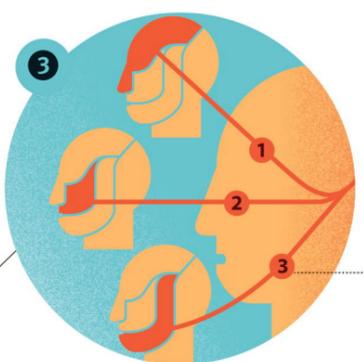
PRODUZIONE ANOMALA DI CGRP

I livelli di CGRP nel cervello salgono, arrivando a concentrazioni troppo alte. Tra le possibili cause familiarità e stress



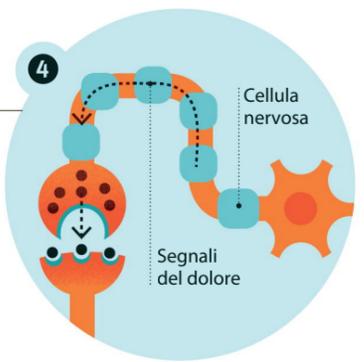
VASODILATAZIONE

Gli alti livelli del peptide CGRP nel cervello agiscono sul sistema vascolare che innerva testa, faccia e cranio, provocando la dilatazione di vasi e tessuti circostanti



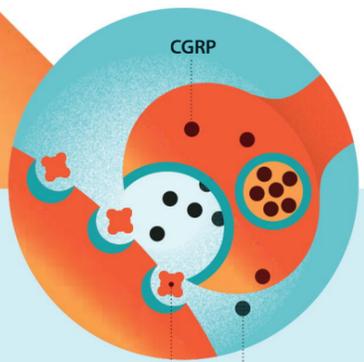
INFIAMMAZIONE

Il peptide CGRP irrita il nervo trigemino costituito da tre branche: il nervo oftalmico, il nervo mascellare e il nervo mandibolare. I nervi trigemini trasmettono i segnali del dolore al ganglio trigeminale



TRASMISSIONE DEL DOLORE

Il ganglio trigeminale veicola le informazioni sensoriali al tronco encefalico e poi al talamo. Se i nervi sono infiammati diventa dolore costante



LA TERAPIA

Gli anticorpi monoclonali possono neutralizzare la produzione anomala di CGRP intervenendo sui recettori cellulari nei nervi trigemini

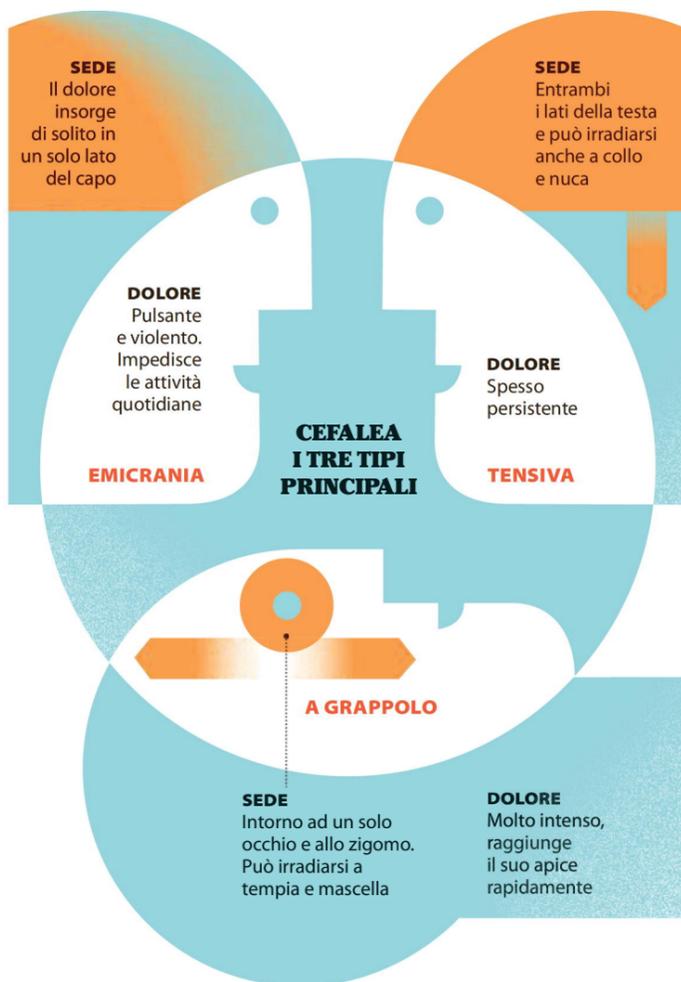
L'EFFICACIA

15%

Il farmaco
Si attacca al recettore specifico di CGRP

CGRP non riesce a legarsi con il suo recettore, inibendo la sua funzione

dei pazienti sono guariti con anticorpi monoclonali nella fase II di sperimentazione



FONTE: RIELABORAZIONE DATI RSALUTE / NATIONAL HEADACHE FOUNDATION / MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH / PROGETTO CEFALEE LOMBARDA
INFOGRAFICA: PAULA SIMONETTI

La causa. C'è un peptide che sensibilizza e infiamma nervi e meningi

Quando è in eccesso nascono i guai

Un fiume in piena travolge il trigemino

ALUNGO CERCATA, la causa delle emicranie croniche pare sia stata trovata. Il mal di testa è (sarebbe) generato da un'alta concentrazione nel cervello di CGRP, il peptide che è sì un vasodilatatore ma che, in questo caso, agisce da neurotrasmettitore. In altri termini interviene sul sistema nervoso. Il rilascio della molecola da parte delle cellule del cervello sensibilizza e infiamma i nervi trigemini e i nervi del sistema trigemino vascolare della testa, della faccia e della mascella e quelli prossimi alla rete di capillari di tutto il cranio.

I nervi trigemini trasmettono al cosiddetto ganglio trigeminale, una struttura che si trova all'interno del cervello, la sensazione di dolore; è la stessa struttura che si attiva anche semplicemente quando qualcosa o qualcuno entra in contatto con testa, faccia e/o mascella.

Il sistema trigemino vascolare, scoperto di recente dall'americano Michael Moskowitz, è un insieme di strutture nervose che innerva i vasi sanguigni della membrana delle meningi. Sia i nervi trigemini che quelli del sistema trigemino vascolare producono il peptide incriminato CGRP. Quando la produzione della molecola è troppo alta, questi nervi si infiammano e generano il mal di testa.

Gli anticorpi monoclonali riescono a neutralizzare l'anomala produzione di CGRP intervenendo sui suoi recettori cellulari. Il che, stando ai risultati delle prime sperimentazioni, potrebbe consentire di curare l'emicrania. Ma resta il dubbio su quali siano le cause effettive della patologia. Cosa determina una produzione anomala di CGRP? Le cause della produzione anomala del peptide possono essere molte, e vanno dalla predisposizione genetica allo stress. Ma una teoria completa dell'emicrania non c'è ancora.

La costruzione teorica sulle origini dell'emicrania è così controversa che anche la nuova teoria del mediatore unico, ovvero quella fondata sull'anomala produzione di CGRP, ha incontrato molte resistenze e sollevato molti dubbi. Michael Ferrari, professore di Neurofisiologia nell'università olandese di Leida, tra i massimi esperti al mondo di emicrania, per esempio, sostiene che se il peptide fosse il mediatore unico della malattia, allora dovremmo aspettarci che tutti o, almeno, una buona parte dei pazienti trattati con gli anticorpi monoclonali specifici guarissero. Invece la piena guarigione riguarda solo il 15 per cento dei pazienti trattati nella Fase II

**PELLE PIÙ PURA
CAPELLI PIÙ FORTI**

La pelle e i capelli ci avvisano dello stato di benessere del nostro organismo. Le impurità della pelle e la fragilità dei capelli possono essere anche conseguenza di carenze nutrizionali e di un alterato equilibrio della flora batterica intestinale.

LIEVITO SOHN, STO BENE E SIVEDI

LIEVITO SOHN apporta nutrienti che svolgono varie funzioni come: contribuire al riequilibrio della flora batterica intestinale (fermenti lattici), alla riduzione della stanchezza (Acido Pantotico, Folato, Vitamine PP, B2, B6, B12), alla protezione delle cellule dallo stress ossidativo (Vitamina B2), al mantenimento della normale funzione del sistema immunitario (Folato, Vitamine B6, B12), della pelle e dei capelli (Biotina e Zinco).

LIEVITO SOHN è indicato nei casi di compromesso equilibrio della flora batterica, stanchezza fisica mentale, cambi di stagione, stress, che possono coinvolgere anche la pelle e i capelli.

Integratore alimentare. Leggere le avvertenze. IN FARMACIA



Ciao, sono Michela Coppa. Pelle e Capelli sono molto importanti per chi, come me, lavora nel mondo dello spettacolo. Il mio segreto? Iniziare ogni giornata con Lievito Sohn.



I RISCHI DELLA TERAPIA



Ictus o ischemia cardiaca grave

della sperimentazione. E poi, continua il critico ricercatore olandese, se tu inibisci il CGRP che è un vasodilatatore naturale, rischi di aumentare il rischio di ictus o di ischemia cardiaca gravi.

Finora, sostengono i ricercatori di quattro diversi trials di quattro diverse case farmaceutiche, tra le migliaia di pazienti trattati con gli anticorpi monoclonali che inibiscono l'azione del peptide CGRP non si sono verificati effetti come quelli ipotizzati da Ferrari.

È evidente allora che la ricerca deve continuare. p.g.

15% dei ragazzi soffrono di emicrania