

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	101989900094561
Data Deposito	14/12/1989
Data Pubblicazione	14/06/1991

Classifiche IPC

Titolo

FARMACO ATTIVO NEL RIPRISTINO DELLA PLASTICITA' NEURONALE.

Descrizione dell'invenzione industriale avente per
titolo :

"Farmaco attivo nel ripristino della plasticità neuronale"

di : Alfredo GORIO

di nazionalità : italiana

residente in : Milano

48660A89

Inventore Designato : il Richiedente

Depositato il : 14 dicembre 1989 N°

-----000-----

RIASSUNTO

La somministrazione orale o parenterale dello
ormone tiroideo T_4 (0,5-2 $\mu\text{g}/100$ g di peso corporeo)
stimola e normalizza nel corpo striato l'innervazio-
ne dopaminergica con conseguente aumento della pla-
sticità neuronale.

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda l'uso dell'or-
mone tiroideo T_4 (tiroxina, tetraiodotironina) e
composizioni farmaceutiche comprendenti tale ormone,
per ripristinare la plasticità neuronale.

Agli effetti della presente invenzione, per
plasticità neuronale si intende quell'insieme di
meccanismi fisiologici, biochimici ed anatomici che
permettono lo sviluppo del sistema nervoso nel pe-

riodo embrionale e post-natale e che, nell'animale adulto, sono alla base dei meccanismi rigenerativi dei neuroni lesionati e della capacità adattativa del sistema nervoso centrale quando alcune parti di esso degenerano e non possono rigenerare.

Per plasticità neuronale si intendono quindi i seguenti processi: denervazione, reinnervazione, sinaptogenesi, repressione sinaptica, potenziamento sinaptico, sprouting assonale, rigenerazione nervosa, sviluppo ed organizzazione di vie e circuiti nervosi alternativi a quelli lesi.

Pertanto, i pazienti adatti ad essere trattati con l'ormone tiroideo T_4 secondo la presente invenzione sono i pazienti affetti da patologie degenerative del sistema nervoso centrale (demenza senile tipo Alzheimer, morbo di Parkinson, corea di Huntington, degenerazione delle vie cerebello spinali (cerebello-spinal adrenoleucodystrophy), trauma ed ischemia cerebrale.

L'ormone tiroideo T_4 presenta (come del resto l'altro ormone tiroideo T_3 , triiodotironina) due principali effetti fisiologici: esso incrementa la sintesi delle proteine praticamente in ogni tessuto corporeo influenzando la formazione degli mRNA ed aumenta il consumo di O_2 . Quest'ultimo effetto si

produce a causa dell'aumento dell'attività della Na-K ATPasi (pompa del Na), soprattutto nei tessuti responsabili del consumo basale di O_2 (cioè fegato, rene, cuore e muscoli scheletrici).

L'unico uso terapeutico fino ad oggi conosciuto degli ormoni tiroidei si presenta nella terapia sostitutiva dell'ipotiroidismo e del coma mixedematoso. L'obiettivo della terapia consiste nel ripristinare il livello degli ormoni tiroidei nei tessuti.

Esiste una varietà di preparazioni di ormoni tiroidei adatte per la terapia sostitutiva: tra le altre, preparazioni sintetiche di tiroxina, triiodotironina, associazioni dei due ormoni sintetici e tiroide animale essiccata.

Sono preferite le preparazioni sintetiche di L-tiroxina; il dosaggio medio di mantenimento è da 150 a 200 $\mu\text{g/giorno}$ per via orale. Quando si somministra T_4 , il T_3 si forma ad opera di deiodinasi tissutali, in modo da mantenere adeguate concentrazioni seriche di entrambi gli ormoni.

La terapia del coma mixedematoso prevede lo impiego di elevate dosi di T_4 per via endovenosa (500 μg per bolus EV). La dose di mantenimento per la T_4 è di 50 μg al giorno per via endovenosa fino a

quando l'ormone non può essere somministrato per via orale.

Recentemente (Acta psychiatr. scand. 1987, 76, 158-163), sono stati effettuati studi per evidenziare eventuali alterazioni della funzione tiroidea in pazienti affetti da demenza senile di Alzheimer. Infatti, poichè le manifestazioni istopatologiche della demenza senile di Alzheimer sono state identificate nell'ipotalamo che esercita una dominante azione stimolatoria sulla sintesi e secrezione dell'ormone tiroide-stimolante (TSH), si è postulato che la funzione ipotalamica-ipofisaria-tiroidea possa venir alterata in questa affezione. Il risultato di questi studi ha invece evidenziato la relativa normalità della funzione neuroendocrina, particolarmente della tiroide, in tali pazienti.

In Neuroscience, 19, n. 4, pp 1207-1216, 1986, A. Rami et al hanno mostrato che la mancanza o i ridotti livelli di ormone tiroideo nel periodo neonatale riducono la acquisizione di neuroni in quelle zone in cui la neurogenesi avvenga nel periodo post-natale. Ad esempio, questo sembra verificarsi per le cellule granulari del cervelletto, ed in misura simile anche per le cellule neuronali del giro dentato nell'ippocampo. In quest'ultimo caso, viene proposto

che l'effetto della mancanza dell'ormone tiroideo si rifletta più sulla migrazione cellulare dai siti germinali al sito anatomico definitivo che ad una ridotta neurogenesi. Inoltre, gli stessi autori mostrano una alterata maturazione delle cellule piramidali (Neuroscience, 19, n. 4, pp 1217-1226, 1986). Nel lavoro pubblicato su Int. J. Dev. Neurosc. 7, 301-308, 198, viene indicato un ridotto sviluppo neonatale dell'enzima AChE nell'ippocampo.

Secondo la presente invenzione, l'utilità della somministrazione esogena di ormone tiroideo T_4 è basata sulla dimostrazione che nel corpo striato lo ormone tiroideo stimola e normalizza l'innervazione dopaminergica e di conseguenza riduce l'iperinnervazione metenkefalinergica causata dall'abuso perinatale della morfina, così evidenziando un effetto sulla plasticità neuronale delle fibre nervose dopaminergiche.

L'efficacia del trattamento con T_4 sulla plasticità neuronale venne valutata mediante un modello in cui gli animali da esperimento (ratte gravide) venivano trattati in fase perinatale con morfina allo scopo di alterare la plasticità neuronale. La principale zona del cervello colpita dal trattamento con morfina è il nucleo caudato.

Vennero utilizzate ratte gravide Sprague-Dowley (Charles River, Como, Italia) del peso di 250 grammi circa. Le ratte furono lasciate libere di abbeverarsi con acqua addizionata di morfina, che venne assorbita in maniera crescente nel tempo (Figure 1, 2). Nei grafici, dopo la nascita dei rattini, il consumo di acqua e morfina è sempre riferito al consumo delle madri. Dopo il giorno 21 di vita, il consumo è riferito direttamente ai rattini. Come mostrato nei grafici, i rattini vennero esaminati a vari tempi dalla nascita.

RIVENDICAZIONI

1. Uso dell'ormone tiroideo T_4 per stimolare la plasticità neuronale in un soggetto affetto da patologia degenerativa del sistema nervoso centrale.

2. Uso dell'ormone tiroideo T_4 per la produzione di una composizione farmaceutica somministrabile per via orale o parenterale per stimolare la plasticità neuronale in un soggetto affetto da patologia degenerativa del sistema nervoso centrale.

3. Composizione farmaceutica somministrabile per via orale o parenterale per stimolare la plasticità neuronale, comprendente una quantità efficace di ormone tiroideo T_4 ed un eccipiente farmacologicamente accettabile.

Vennero utilizzate ratte gravide Sprague-Dowley (Charles River, Como, Italia) del peso di 250 grammi circa. Le ratte furono lasciate libere di abbeverarsi con acqua addizionata di morfina, che venne assorbita in maniera crescente nel tempo (Figure 1, 2). Nei grafici, dopo la nascita dei rattini, il consumo di acqua e morfina è sempre riferito al consumo delle madri. Dopo il giorno 21 di vita, il consumo è riferito direttamente ai rattini. Come mostrato nei grafici, i rattini vennero esaminati a vari tempi dalla nascita.

RIVENDICAZIONI

1. Uso dell'ormone tiroideo T_4 per stimolare la plasticità neuronale in un soggetto affetto da patologia degenerativa del sistema nervoso centrale.

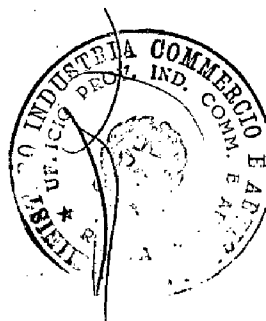
2. Uso dell'ormone tiroideo T_4 per la produzione di una composizione farmaceutica somministrabile per via orale o parenterale per stimolare la plasticità neuronale in un soggetto affetto da patologia degenerativa del sistema nervoso centrale.

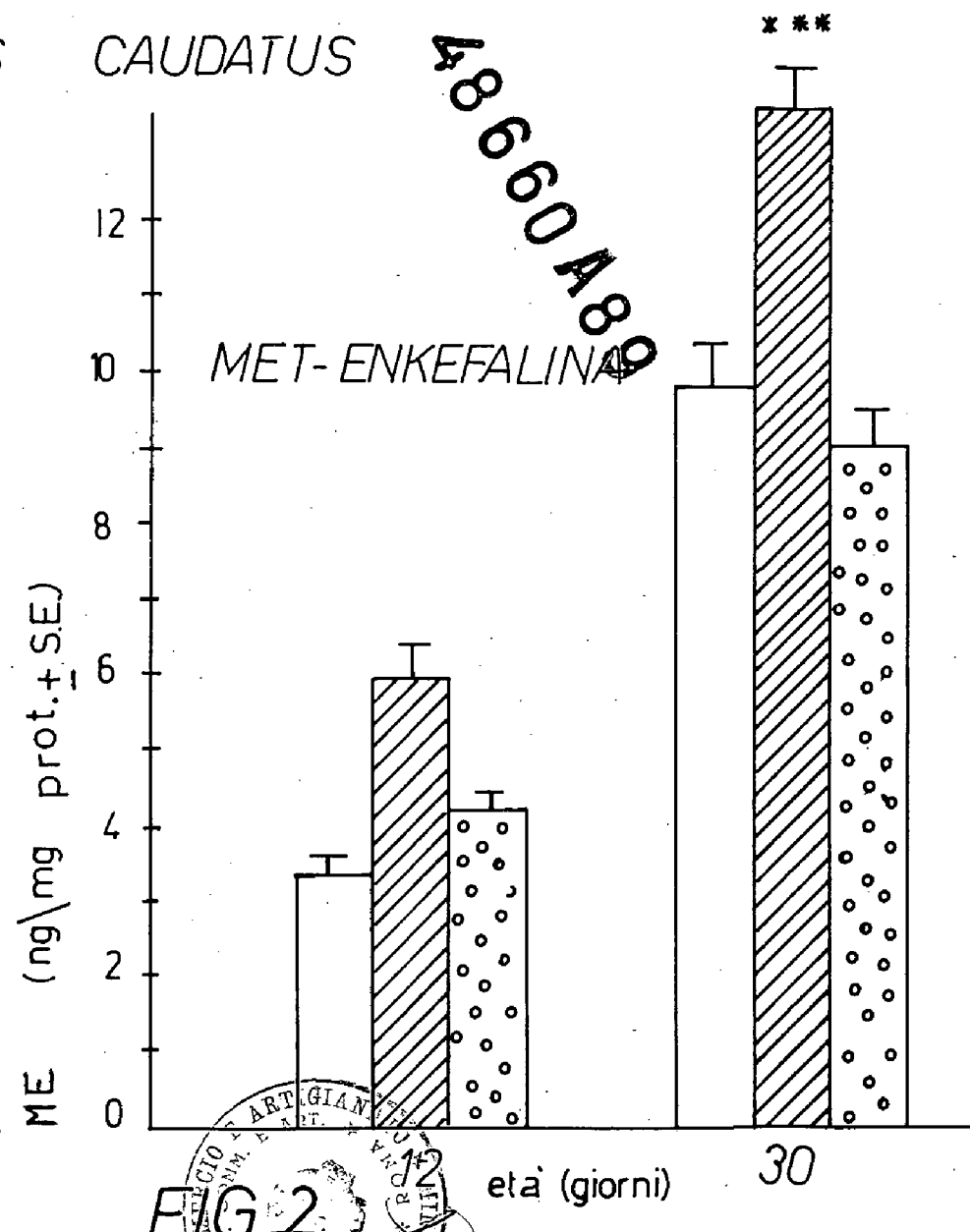
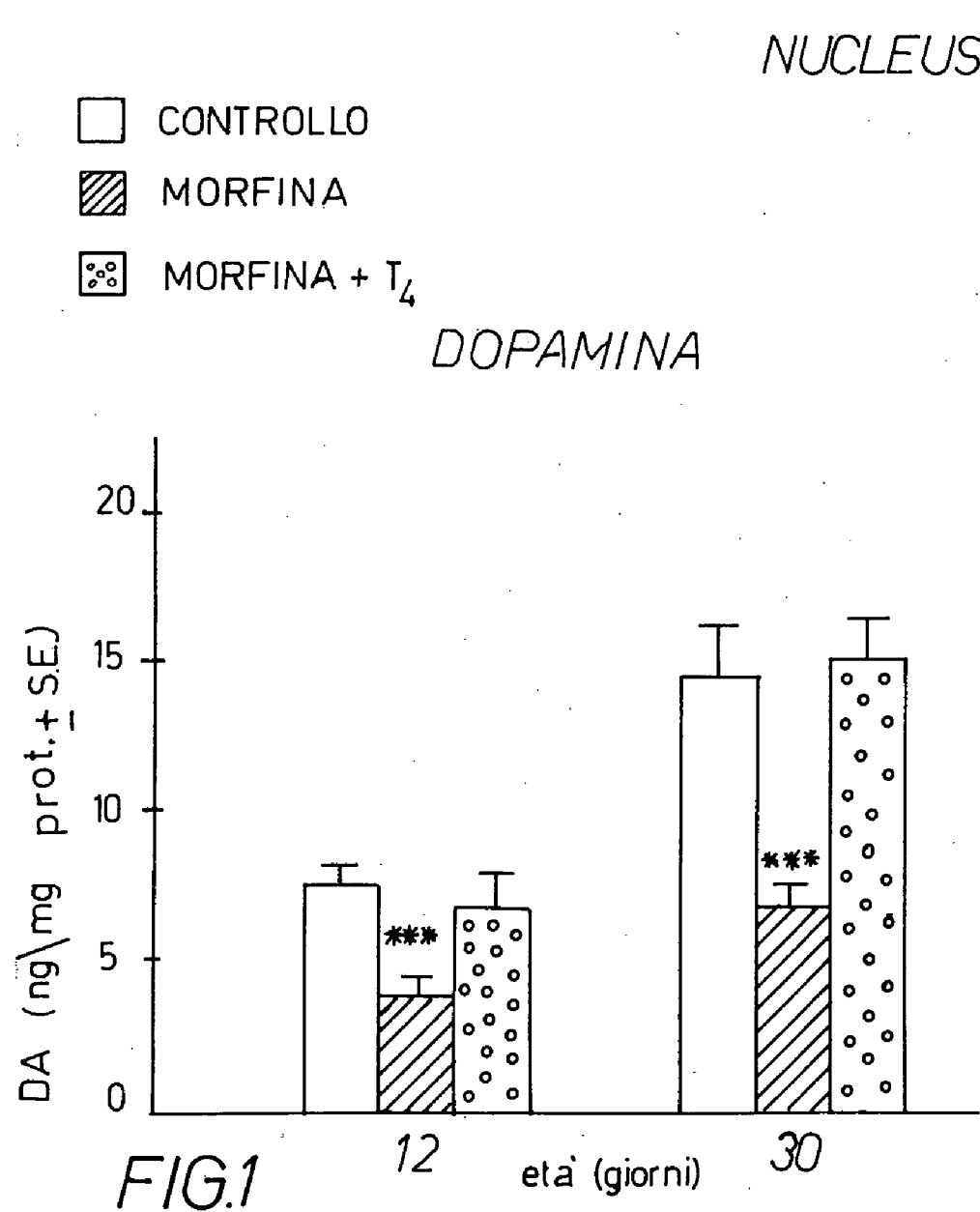
3. Composizione farmaceutica somministrabile per via orale o parenterale per stimolare la plasticità neuronale, comprendente una quantità efficace di ormone tiroideo T_4 ed un eccipiente farmacologicamente accettabile.

4. Composizione secondo la rivendicazione precedente sotto forma di dosaggio unitario, comprendente da circa 1 a 100 mg di ormone tiroideo T₄.

p.i. di Alfredo GORIO

Dott. Fabio Cavattoni





p.i. di Alfredo GORIO

Dott. Fabio Cavattoni