

[NOTIZIE DALLE AZIENDE]

Alzheimer, alt a studio su inibitore della beta-secretasi di Eli Lilly



14 giugno 2013

Eli Lilly ha annunciato di aver interrotto il suo studio di fase II sull'inibitore sperimentale della beta secretasi (BACE), LY2886721, sviluppato come trattamento once daily contro l'Alzheimer per le sue potenzialità di rallentare la progressione della malattia. La decisione è legata al fatto che si sono osservate anomalie nei test di funzionalità epatica.

L'azienda ha detto di ritenere che, sulla base delle informazioni ricevute, tali alterazione, riscontrate nell'ambito del monitoraggio di routine, "non sono legate al meccanismo d'azione della BACE," e che "continuerà a essere interessata a sviluppare inibitori della BACE per i pazienti con malattia di Alzheimer".

Eli Lilly ha fatto sapere che continuerà a monitorare tutti i partecipanti allo studio che hanno mostrato anomalie dei test di funzionalità epatica, oltre a procedere a un'ulteriore valutazione dei dati per decidere i prossimi passi da fare per il programma di sviluppo clinico di LY2886721.

L'azienda ha anche precisato che la decisione non ha alcun effetto sullo sviluppo degli altri anti-Alzheimer presenti nella sua pipeline. Nel dicembre scorso, la società aveva annunciato il via a un altro studio di fase III sull'anticorpo monoclonale solanezumab nei pazienti con malattia di Alzheimer lieve.

Probabilmente, l'alt allo studio su LY2886721 non sarà privo di conseguenze sul piano economico, ma queste non saranno di entità tale da indurre a rivedere gli orientamenti finanziari della società per l'anno in corso.

Eli Lilly non è l'unica Big Pharma impegnata a sviluppare un inibitore della BACE. Anche Merck & Co ci sta provando con un agente noto per ora con la sigla MK-8931, sviluppato in collaborazione con Luminex grazie a un accordo stipulato all'inizio di quest'anno. L'inibitore di

Merck è attualmente in fase II/III nello studio EPOCH su pazienti con malattia di Alzheimer di lieve-moderata gravità.

La beta secretasi è una proteasi aspartica che genera la  $\beta$ -amiloide, un peptide che si pensa sia una delle cause dell'insorgenza dell'Alzheimer. L'inibizione di BACE potrebbe quindi prevenire o ritardare l'insorgenza della sindrome di Alzheimer. Delle 2 isoforme di beta secretasi (BACE 1 e BACE 2), la prima è quella espressa nel Sistema Nervoso Centrale. Sono stati prodotti degli inibitori peptidomimetici di BACE 1, che hanno una statina nella loro struttura. Tali inibitori potrebbero rappresentare dei farmaci dotati di un profilo di sicurezza vantaggioso, come suggerito dall'evidenza che i topi knock-out privi di BACE sono vitali ed apparentemente normali.

La via metabolica fisiologica che porta alla produzione di beta-amiloide è quella in cui interviene l'enzima alpha secretasi che avvia il metabolismo di APP ( Amyloid Precursor Protein ) verso la forma non amiloidogena ossia senza la produzione di fibrille di amiloide.

In condizioni patologiche, prevale l'azione dell'enzima beta secretasi, che interviene nella porzione esterna dell'APP e genera la parte aminoterminale della proteina A $\beta$ ; un secondo enzima, gamma secretasi, idrolizza APP all'interno della membrana, generando la porzione carbossiterminale.

La gamma-secretasi è un complesso molecolare costituito da 4 subunità: alpha 1, PEN 2, presenilina e nicastrina. Esso può agire sui frammenti di APP, formando subframmenti di grandezza diversa (da 39 a 43 aminoacidi). Bloccare la beta secretasi potrebbe essere una strategia efficace per inibire la formazione delle placche amiloidi.