

> Cosenza (27/09/2011)

Ischemia cerebrale, nuove prospettive Individuate terapie "multi-target"

Diana Amantea

L'ischemia cerebrale è una patologia caratterizzata dalla riduzione dell'apporto sanguigno al cervello generalmente causata da ictus, trauma o arresto cardiaco. Con un'incidenza di 400 nuovi casi per 100.000 abitanti ogni anno, rappresenta la seconda causa di morte e la prima causa di invalidità permanente nel mondo. L'unico farmaco oggi disponibile, l'attivatore tissutale del plasminogeno, migliora solo parzialmente l'esito clinico della malattia e può essere utilizzato solo per quei pazienti (meno del 5%) che riescono a raggiungere in breve tempo le strutture sanitarie attrezzate. Esiste pertanto

una reale esigenza di sviluppare nuove strategie terapeutiche efficaci nella riduzione del danno cerebrale ischemico.

Quando un trombo o un embolo, provenienti dal cuore, dall'aorta o dalle arterie carotidi o vertebrali, si insidia nella circolazione cerebrale, il flusso ematico nella porzione distale del vaso occluso viene impedito con conseguente compromissione di specifiche funzioni neurologiche dipendenti dal tipo di area colpita. La riduzione della circolazione sanguigna cerebrale determina l'attivazione di meccanismi acuti di morte neuronale (eccitotossicità) che causano un danno rapido e irreversibile nella regione di "core" ovvero nella zona direttamente perfusa dal vaso occluso. Le numerose strategie neuroprotettive suggerite fino ad oggi dalla ricerca di base, mirate a bloccare questi meccanismi dannosi (per es. bloccanti dei canali al calcio, antagonisti del glutammato, scavengers dei radicali liberi) hanno portato a risultati deludenti nei trials clinici, sia per la mancanza di efficacia nell'uomo, sia per la comparsa di effetti collaterali gravi.

Da studi recenti è emerso come una valida alternativa terapeutica potrebbe essere mirata al recupero dei territori periferici della "penombra" ischemica, un'area cerebrale dove i meccanismi attivi di morte cellulare procedono più lentamente rispetto al "core", prolungando la finestra terapeutica per il trattamento farmacologico. Nella "penombra" l'evoluzione del danno tissutale è fortemente influenzata da eventi neuroinfiammatori che solo di recente stanno per essere chiariti. Specifici mediatori solubili come l'interleuchin 1 beta, enzimi come le metalloproteasi della matrice e diversi componenti cellulari (astrociti e microglia residenti; macrofagi, linfociti e cellule dendritiche infiltranti) si attivano in maniera integrata e possono rappresentare target molecolari importanti per la riduzione del danno cerebrale ischemico (Amantea et al., FEBS J 2009). Infatti, l'inibizione delle metalloproteasi riduce la produzione di citochine deleterie durante le fasi precoci del danno, mentre il potenziamento della reazione astrogliale poche ore dopo l'insulto favorisce la neuroprotezione e migliora l'outcome clinico. Il coinvolgimento di diversi mediatori della neuroinfiammazione nell'evoluzione del danno cerebrale suggerisce la necessità di individuare terapie "multi-target" per un approccio clinico efficace al paziente colpito da ischemia.

*Ricercatore di Farmacologia, Dipartimento Farmacobiologico - UNICAL (<http://gbagetta.jimdo.com/home/diana-amantea/>)