

NON ESISTE PREVENZIONE O TERAPIA DI AD E PK

- Il Nobel per la medicina **Randy Schekman** nel giorno della sua nomina accusò pubblicamente le testate più prestigiose, come Nature, Science e Cell di mercificare la ricerca, definendole un danno per la scienza, affermando che esercitano una vera e propria «tirannia» e invitando a protestare attivamente contro questo sistema e boicottare le logiche di mercato dell'editoria accademica. Anche Il Prof Charles Piller nel libro (*Doctored*) ha documentato criticamente casi di irregolarità nella letteratura scientifica. Recentemente **Cochrane Library** una delle fonti più autorevoli della revisione sistematica mediante esami, prove approfondite, verifiche e riscontri delle pubblicazioni medico scientifiche ha analizzato **decine di studi** e dimostrato che gli studi sugli **anticorpi monoclonali anti-Beta amiloide ampiamente prescritta da anni** nel trattamento della AD, **documentando benefici clinici minimi o marginali sul declino cognitivo** associati a significativo **aumento di edema cerebrale** ed emorragie micro- o macro-emorragiche.



INCREMENTO PROGRESSIVO DI ALZHEIMER (AD) E PARKINSON

- (AD) è la malattia neurodegenerativa più grave e frequente. Negli USA 6,9 milioni di AD ,con previsione di incremento a 13,8 milioni nel 2060
- 1) fase preclinica (15-20 anni,) con incremento di $A\beta$ nel cervello, con scarso declino cognitivo.
- 2) La fase prodromica con lieve deficit cognitivo (MCI), spesso comprende 3-6 anni.
- La AD dura in genere 7-10 anni ed è suddivisa in AD lieve, moderata e grave in base ai sintomi causati dalla neurotossicità. In definitiva, si perde la capacità di parlare e di svolgere compiti semplici, fino ad arrivare all'immobilità e alla morte.



PRIMA PUBBLICAZIONE SUL RUOLO TERAPEUTICO E FUNZIONI DELLA SOMATOSTATINA NELL'ALZHEIMER 1980

- ▣ **Pubblicazione su Nature. 1980 Nov**
20;288(5788):279-80. doi: 10.1038/288279a0. P Davies, R Katzman, R D Terry PMID: 6107862

**Reduced somatostatin-like immuno reactivity
in cerebral cortex from cases of Alzheimer
disease and senile demenza Alzheimer**

Ridotta immunoreattività alla
somatostatina nella corteccia cerebrale di
pazienti affetti da malattia di
Alzheimer e demenza senile di Alzheimer.



PROCESSI NEURODEGENERATIVI

- La perdita di somatostatina (SST) e dei neuroni che la esprimono nel cervello causa una serie di **eventi patologici interdipendenti in parte** attivati dalle ***proteine beta- amiloide* ($A\beta$)**, e TAU con progressivo declino cognitivo fino alla demenza. **Studi sperimentali e preclinici sull'AD e PK** hanno evidenziato nella carenza contemporanea nel cervello di SST e recettori dopaminergici, una delle cause della AD e PK **aprendo nuove prospettive terapeutiche mediante la loro somministrazione I recettori della SST, Cortistatina 4 e 2 con maggiore efficacia del recettore 4, sarebbero in grado di migliorare le funzioni cognitive.** L'attivazione del sottotipo 4 del recettore SST in particolare, attenua il declino dell'apprendimento e della memoria, la riduzione di sintomi collegati **mediante l'attivazione della Neprilisina con degradazione enzimatica cerebrale sia dell' $A\beta$ che della proteina TAU**



- Le malattie neurodegenerative, tra cui il morbo di Alzheimer (AD) e il morbo di Parkinson (PD), condividono diverse caratteristiche :accumulo di proteine tossiche, infiammazione, diminuzione della funzione sinaptica, una perdita neuronale, aumento dell'attivazione degli astrociti e resistenza all'insulina.



SOMATOSTATINA

- ▣ **Gahete MD, Rubio A, Durán-Prado M, Avila J, Luque RM, Castaño JP. Expression of Somatostatin, cortistatin, and their receptors, as well as dopamine receptors, but not of neprilysin, are reduced in the temporal lobe of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(2):465-475. doi:10.3233/JAD-2010-1385.**

I pazienti con AD presentano un accumulo aumentato di beta-amiloide (Abeta) e proteina tau iperfosforilata in specifiche regioni cerebrali. Inoltre, è stato riscontrato che diversi assi **neuropeptidi/neurotrasmettitori chiaramente associati ai processi cognitivi**, al turnover di Abeta e alla fosforilazione della tau sono compromessi nell'AD, come i **sistemi somatostatina (SST)/cortistatina (CST) e dopamina (DA)**. Tuttavia, ad oggi non ci sono dati quantitativi precisi sull'espressione di questi sistemi nel cervello umano di pazienti con AD e normali. Qui abbiamo misurato tramite PCR quantitativa in tempo reale i livelli di **mRNA di SST/CST, i loro recettori (sst 1-5 e recettori DA (drd1-5))** oltre alla neprilisina (un enzima regolatcorticali più gravemente colpite da AD. I nostri risultati rivelano che alcuni componenti degli **assi SST/CST e DA** o da SST coinvolto nella **degradazione di Abeta**) in tre regioni del lobo temporale, una delle regioni sono alterati in modo divergente nelle tre aree dei pazienti con AD. Nonostante questa regolazione specifica per regione, è stata osservata una **riduzione complessiva e comune di questi sistemi nel lobo temporale dei pazienti con AD**. Al contrario, l'espressione della **neprilisina** non è stata alterata nell'AD, suggerendo che l'accumulo di Abeta osservato nell'AD è dovuto a una **mancanza di attivazione della neprilisina da parte di SST** piuttosto che a una riduzione della sua espressione. Collettivamente, i nostri risultati definiscono uno scenario completo in cui la riduzione di sst, drd e ligandi sst SST e CST potrebbe essere coinvolta, almeno in parte, in alcuni dei difetti più importanti osservati nell'AD.



SOMATOSTATINA

- ▣ Rubio A, Sánchez-Mut JV, García E, et al. Epigenetic control of somatostatin and cortistatin expression by β amyloid peptide. *J Neurosci Res.* 2012;90(1):13-20. doi:10.1002/jnr.22731.

La β -amiloide, presente nelle placche senili, è stata ampiamente correlata alla **perdita neuronale** nel cervello dei pazienti con malattia di Alzheimer. Tuttavia, il modo in cui i neuroni rispondono agli insulti della β -amiloide è ancora poco compreso. Qui dimostriamo che la **β -amiloide aumenta l'espressione genica della somatostatina e della cortistatina** principalmente attraverso un aumento della metilazione dell'istone 3-lisina 4 (H3K4me3), una modifica associata **all'attivazione trascrizionale**. La somatostatina e la cortistatina hanno parzialmente **ridotto la tossicità della β -amiloide nei neuroni corticali** primari in coltura. Pertanto, suggeriamo che **i neuroni rispondano agli insulti della β -amiloide rilasciando somatostatina e cortistatina**, che agiranno come agenti protettivi contro la tossicità della β -amiloide. I nostri risultati suggeriscono una funzione rilevante per entrambi i neuropeptidi contro la tossicità della β -amiloide, fornendo nuove informazioni sulla malattia di Alzheimer.



**MECCANISMO D'AZIONE TERAPEUTICO DELLA SST E ANALOGHI
NELL'AD,PK, DECLINO COGNITIVO SENILE E MALATTIE DEGENERATIVE
NEUROLOGICHE**

- ▣ **Therapeutic Potential of Somatostatin and Its Analogues in Alzheimer's Disease: From Molecular Mechanisms to Preclinical Studies** Mol Neurobiol . 2026 Mar 19;63(1):508. doi: 10.1007/s12035-026-05803-1 Liu K, Zhang Yan-Ting Wang¹, Run Wang¹, et Al Potenziale terapeutico della somatostatina e dei suoi analoghi nella malattia di Alzheimer:dai meccanismi
- ▣ molecolari agli studi preclinici.
- ▣ Al 2/07/2026 pubblicazioni sul rapporto somatostatina Alzheimer :565

