

## **TERAPIE FUTURE PER LA CRISI EMICRANICA**

### ***Agonisti serotoninergici***

Il recettore 5HT<sub>1F</sub> è un potenziale bersaglio neuronale distribuito a livello del ganglio trigeminale e del nucleo caudato. L'attivazione di tale recettore inibisce l'attivazione del nucleo trigeminale Fos, un marker dell'attivazione neuronale, ed il *firing* neuronale senza determinare vasocostrizione. Durante la sperimentazione, il potente agonista del recettore 5HT<sub>1F</sub>, LY-334370, si è dimostrato efficace nel trattamento acuto, ma ad un dosaggio con effetti neurotossici, pertanto, il suo sviluppo è stato interrotto. Un altro agonista del recettore 5HT<sub>1F</sub>, COL-144, ha dato esito positivo dopo uno studio controllato di fase II (Reuter et al., 2009; Goldstein et al., 2001). Tale classe di farmaci potrebbe rappresentare un valida opzione terapeutica per gli attacchi emicranici (Monteith et al., 2011).

### ***Antagonisti del recettore CGRP***

Il peptide associato al gene per la calcitonina (CGRP) è un potente neuropeptide con un ruolo centrale nella fisiopatologia dell'emicrania (Saxena, 2004). Pertanto è stato ipotizzato che un antagonista del recettore CGRP potrebbe risultare efficace nella terapia degli attacchi di emicrania (Tfelt-Hansen et al., 2011). Il CGRP ed i suoi recettori si trovano in molte regioni del cervello importanti nella trasmissione del dolore dell'emicrania. Durante gli attacchi di emicrania, il CGRP si lega ai recettori per il CGRP, attivandoli, il che aiuta a trasmettere gli impulsi nocicettivi. Recettori di CGRP sono presenti sui vasi sanguigni meningei, ganglio trigeminale e afferenze, nel grigio periacqueduttale, e in altre aree del cervello associate alla genesi dell'emicrania. Telcagepant blocca il legame del CGRP ai suoi recettori all'interno del sistema nervoso e, pertanto, si ritiene che possa inibire la trasmissione dei segnali del dolore che causano le cefalee emicraniche (Taylor, 2010). Telcagepant somministrato per via orale rispetto al placebo, ha determinato il sollievo dal dolore dell'emicrania ed i sintomi ad essa associati due ore dopo la somministrazione. Inoltre, la formulazione di 300 mg di telcagepant ha dimostrato un'efficacia simile a quella di zolmitriptan ad elevato dosaggio (5 mg), con una minore incidenza di eventi avversi. Questi risultati indicano che telcagepant è altrettanto efficace del trattamento standard con un triptano ad elevato dosaggio, ma con un migliore profilo di tollerabilità.

### ***Antagonisti glutamatergici***

Il glutammato è il più importante neurotrasmettitore eccitatorio, e gioca un ruolo fondamentale nel trasmettere le informazioni sensoriali e nocicettive nel cervello e nel midollo spinale. Il glutammato agisce attraverso recettori ionotropici (iGluR) (canali ligando-dipendenti) e recettori metabotropici accoppiati a proteine G. I recettori del glutammato sono suddivisi in tre sottotipi: N-metil-D-aspartato (NMDA), acido  $\alpha$ -amino-3-idrossi-5-metil-4-isoazolepropionico (AMPA) e kainato e sono distribuiti all'interno di strutture importanti per la fisiopatologia del dolore emicranico. Inoltre, i neuroni glutamatergici nei gangli del trigemino esprimono soprattutto recettori 5-HT<sub>1B/1D/1F</sub>, che modulano il rilascio di glutammato (Kai-Kai et al., 1991). Inoltre il glutammato è implicato nella fisiopatologia dell'emicrania, con ruoli chiave nella attivazione trigemino-vascolare, nella sensibilizzazione centrale, e nella *cortical spreading depression* (CSD) (Ma, 2001). Il blocco non selettivo dei recettori AMPA e kainato con 6-ciano-7-nitroquinoxalina-2 e 3-dione (CNQX) ha dimostrato di arrestare il *firing* delle cellule del complesso trigemino-cervicale in risposta alla stimolazione elettrica di strutture durali nei ratti (Andreou et al., 2006). Il farmaco **LY-293558**, ora denominato **tezampanel**, è stato valutato in un trial di fase II. In un recente esperimento con un modello di vasodilatazione neurogena si è visto che l'attivazione dei recettori del glutammato inibisce la vasodilatazione durale, suggerendo che l'antagonista del recettore kainato possa esercitare un effetto antinocicettivo a livello centrale. Pertanto il farmaco **LY466195**, un antagonista del recettore kainato potrebbe essere un composto adatto per tale scopo. Un altro bloccante dei recettori del glutammato AMPA, **BGG492**, è in fase di sperimentazione. Queste rappresentano delle nuove strategie terapeutiche con un approccio non vasoattivo sulla patogenesi dell'emicrania (Andreou et al., 2009).

### ***Antagonisti dei recettori vanilloidi TRPV1***

TRPV1 comprende canali cationici non selettivi attivati da capsaicina, calore e acido. Sono localizzati nel sistema trigeminale sia centrale che periferico, e più specificamente una piccola percentuale di recettori TRPV1 mostrano una localizzazione comune ai recettori CGRP (Szallasi et al., 2007; Hou et al., 2002). Inoltre è stato dimostrato che l'inibizione del TRPV1 previene e revoca la sensibilizzazione centrale (Cui et al., 2006). È stato recentemente dimostrato un potenziale ruolo per il recettore TRPV1 nella sensitizzazione trigeminale (Lambert et al., 2009), ma di per sé non è

probabilmente sufficiente per dimostrare una possibile efficacia nella terapia dell'emicrania. L'antagonista dei recettori TRPV1, **SB-705498**, è stato valutato in uno studio di fase II.

### ***Inibizione della sintesi dell' Ossido nitrico***

L'ossido nitrico (NO) è una molecola gassosa prodotta dall' ossido di azoto sintasi (NOS), regola il diametro delle arterie nei vasi cerebrali e extracerebrali e sembra implicato nella patogenesi della emicrania e di altri stati dolorosi (Olesen et al., 1994), inoltre sembra che attivi le fibre del sistema trigemino vascolare e con rilascio di CGRP. Un possibile nuovo approccio per la terapia antiemicranica potrebbe essere rappresentato dall'inibizione del sistema trigemino vascolare con un inibitore della sintesi dell'ossido nitrico quale **No-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)**. Risultati positivi si sono ottenuti anche con un altro inibitore altamente selettivo **iNOS, GW274150**, che tuttavia non ha prodotto gli stessi risultati in uno studio più recente (De Alba et al., 2006; Palmer et al., 2009; Medve et al 2009; Medve et al., 2010; De Felice et al., 2010).

### ***Antagonisti dei recettori prostanoidi***

La Prostaglandina E2 (PGE2) è un importante mediatore del dolore e dell'infiammazione, e può svolgere un ruolo importante nella fisiopatologia dell'emicrania. Studi in vitro su neuroni trigeminali di ratto mostrano che i prostanoidi possono indurre liberazione CGRP (Jenkins et al., 2001). Inoltre , elevati livelli di PGE2 sono stati rilevati nella giugulare (Sarchielli et al., 2000) durante attacchi acuti di emicrania. LA PGE2 agisce attraverso i recettori EP, l'attivazione del recettore EP1 e EP3 media la contrazione della muscolatura liscia, mentre l'attivazione dei recettori EP2 e EP4 il rilassamento della muscolatura liscia vascolare (Lin , et al., 2006). I recettori EP4 sono coinvolti nella dilatazione vascolare cerebrale indotta dalla prostaglandina.. Se sarà comprovata la loro efficacia terapeutica saranno una importante opzione terapeutica con meccanismo non vasocostrittore. Attualmente in uno studio di fase II è valutato **BGC20-1531** un antagonista competitivo del recettore prostanoidi EP4.

## **TERAPIE FUTURE PER LA PROFILASSI**

### **Antagonista del recettore ATI: Candesartan.**

Uno studio, compiuto in Norvegia tra il gennaio 2001 ed il febbraio 2002, ha valutato se il trattamento con un antagonista del recettore dell'angiotensina II, **Candesartan** ( Ratacand ), fosse efficace nel prevenire l'emicrania, dando esiti positivi nella profilassi dell'emicrania, con un profilo di tollerabilità comparabile a quello del placebo (Tronvik et al., 2003).

### **Modulatore delle gap-junctions: Tonabersat.**

E', un bloccante neuronale delle gap-junctions ha dimostrato efficacia nel trattamento preventivo dell'emicrania con aura, avendo azione sull'inibizione della *cortical spreading depression* , di conseguenza senza nessun effetto nelle forme di emicrania senz'aura .In uno studio in doppio cieco Tonabersat ha significativamente ridotto la frequenza di aura con o senza dolore, rispetto al placebo. Tuttavia, il farmaco non riduce significativamente il numero totale dei giorni con emicrania ( Hauge et al., 2009).

### **Tossina botulinica.**

Il blocco selettivo, ma temporaneo, del rilascio di acetilcolina (ACh) è alla base della sua altissima tossicità, ma anche delle sue enormi potenzialità terapeutiche. Finora sono stati pubblicati vari studi controllati con placebo sulla tossina botulinica . Solo in uno studio si è dimostrata l'efficacia a basso dosaggio (ma non ad alto dosaggio) con la tossina botulinica nella profilassi dell'emicrania (Ashkenazi , 2010 ; Aurora, et al., 2010).

### **Nutraceutica**

Poiché il cervello ha un'attività metabolica molto alta, l'apporto nutritivo può influenzare notevolmente sia la sua struttura che la funzione . Ne consegue che l'approccio nutrizionale per tutti i disturbi neurologici compresa l'emicrania è attualmente oggetto di ricerca. La vitamina B2, precursore essenziale per la sintesi di flavinmononucleotidi necessari per il trasporto degli elettroni all'interno del ciclo di Krebs, è essenziale per la normale produzione di ATP e quindi per mantenere la stabilità della membrana e per tutte le funzioni cellulari. Una disfunzione mitocondriale causando

alterazioni del metabolismo dell'ossigeno può giocare un ruolo nella patogenesi dell'emigrania (Evans RW et al., 2006). **Riboflavina** ad alte dosi (> 400 mg) ha mostrato una buona efficacia nel prevenire gli attacchi di emigrania , con una bassa percentuale di eventi indesiderati (Schoenen et al., 1998), che consistono in disturbi gastrointestinali con dolore addominale e diarrea. Questo farmaco, alle dosi utilizzate, non è facilmente reperibile in Italia( Shukla et al., 2010 ). Il **magnesio** è coinvolto in numerose funzioni cellulari, la sua carenza sembra possa svolgere un ruolo importante nella patogenesi della emigrania, promuovendo la *spreading cortical depression* , alterando il rilascio di neurotrasmettitori e l' aumento dell'aggregazione piastrinica. Dato questo ruolo poliedrico è stato studiato come un'opzione potenzialmente semplice, economica, sicura e ben tollerata nel trattamento preventivo dell' emigrania. Gli studi hanno dimostrato che la profilassi con magnesio per via orale ed il trattamento acuto con magnesio per via endovenosa può essere efficace, soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti. Il **Coenzima Q10** ha dimostrato efficacia nella prevenzione dell'emigrania negli adulti, mentre mancano dati scientifici relativi all'età pediatrica. La carenza del CoQ10 è stato osservata in un numero significativo di bambini e adolescenti che presentano cefalee. Il CoQ10 ha un ruolo potenziale sia nei fenomeni infiammatori che si verificano durante l'emigrania ricorrente sia nell'alterazione della funzione mitocondriale. Un suo deficit potrebbe quindi influenzare la risposta al trattamento e le caratteristiche cliniche dell'emigrania nei bambini e negli adulti. Il **Coenzima Q10**, secondo un recente studio, migliorando il metabolismo energetico sembra essere efficace nella prevenzione dell'emigrania (Sun-Edelstein , et al., 2009 ).

## Bibliografia

1. Andreou AP, Holland PR, Goadsby PJ: Activation of iGluR5 kainate receptors inhibits neurogenic dural vasodilatation in an animal model of trigeminovascular activation. *Br J Pharmacol* 2009, 157(3):464–473.
2. Andreou AP, Storer RJ, Holland PR, Goadsby PJ: CNQX inhibits trigeminovascular neurons in the rat: a microiontophoresis study. *Cephalalgia* 2006, 26(11):1383.
3. Ashkenazi A. Botulinum toxin type a for chronic migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10(2):140-6. Review.
4. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010 ;30(7):793-803
5. Cui M, Honore P, Zhong C, et al.: TRPV1 receptors in the CNS play a key role in broad-spectrum analgesia of TRPV1 antagonists. *J Neurosci* 2006, 26 (37):9385–9393.
6. De Alba J, Clayton NM, Collins SD, et al.: GW274150, a novel and highly selective inhibitor of the inducible isoform of nitric oxide synthase (iNOS), shows analgesic effects in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 2006,120(1–2):170–181.
7. Evans RW, Taylor FR. “Natural” or alternative medications for migraine prevention. *Headache*. 2006;**46**(6):1012–1018
8. Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW, et al.: Selective serotonin 1F (5-HT(1F)) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001, 358:1230–1234.
9. Hauge AW, Asghar MS, Schytz HW, Christensen K, Olesen J. Effects of tonabersat
10. Hou M, Uddman R, Tajti J, et al.: Capsaicin receptor immunoreactivity in the human trigeminal ganglion. *Neurosci Lett* 2002, 330(3):223–226.
11. Kai-Kai MA, Howe R: Glutamate-immunoreactivity in the trigeminal and dorsal root ganglia, and intraspinal neurons and fibres in the dorsal horn of the rat. *Histochem J* 1991, 23(4):171–179
12. Lambert GA, Davis JB, Appleby JM, et al.: The effects of the TRPV1 receptor antagonist SB-705498 on trigeminovascular sensitisation and neurotransmission. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2009, 380(4):311–325.
13. Ma QP: Co-localization of 5-HT(1B/1D/1F) receptors and glutamate in trigeminal ganglia in rats. *Neuroreport* 2001, 12(8):1589–1591.
14. Medve RA, Andrews JS: Effects of fixed dose combination of nNOS inhibition and 5HT agonism on progression of migraine with and without aura [abstract PC.23]. Presented at the European Headache and Migraine Trust International Congress 2008. *Cephalalgia* 2009. 29(1):126.
15. Medve RA, Lategan TW: A phase 2 multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of NXN-188 dihydrochloride in acute migraine without aura. [abstract 190]. Presented at the 2nd European Headache and Migraine Trust International Congress 2010. *J Headache Pain* 2010, 11(1):38.
16. Monteith TS, Goadsby PJ. Acute migraine therapy: new drugs and new approaches. *Curr Treat Options Neurol*. 2011 ;13(1):1-14.
17. Olesen J, Thomsen LL, Iversen H: Nitric oxide is a key molecule in migraine and other vascular headaches. *Trends Pharmacol Sci* 1994, 15(5):149–153.  
on migraine with aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover
18. Palmer JE, Guillard FL, Laurijssens BE, et al.: A randomized, single-blind, placebo-controlled, adaptive clinical trial of GW274150, a selective iNOS inhibitor, in the treatment of acute migraine [abstract PC.18]. Presented at the European Headache and Migraine Trust International Congress 2008, *Cephalalgia* 2009, 29(1):129
19. Reuter U, Pilgrim AJ, Diener HC, et al.: COL-144, a selective 5-HT1F agonist, for the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 2009, 29:122.
20. Saxena PR: Calcitonin gene-related peptide and its role in migraine pathophysiology. *Eur J Pharmacol* 2004, 500(1–3):315–330.
21. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*. 1998 ;50(2):466-70.
22. Shukla R, Sinh M. Migraine: prophylactic treatment. *J Assoc Physicians India*,2010;58 Suppl:26-9. study. *Lancet Neurol*. 2009 (8):718-23.
23. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Foods and supplements in the management of migraine headaches. *Clin J Pain*. 2009 ;25(5):446-52. Review.

24. Szallasi A, Cortright DN, Blum CA, et al.: The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nat Rev Drug Discov* 2007, 6(5):357–372.
25. Taylor FR. Using telcagepant for the acute treatment of migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2010 Jun;14(3):175-8
26. Tfelt-Hansen P, Olesen J. Possible site of action of CGRP antagonists in migraine. *Cephalalgia.* 2011 31(6):748-50.
27. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(1):65-9.