



# Brândușa Vornicu

Medic Primar – Psihiatrie  
Doctor în Științe Medicale



Vreau să-mi exprim respectul și admirația pentru colegii mei, medici de familie. Sunteți cei mai importanți pentru comunitatea în care lucrați. O comunitate fără medic de familie e ca o familie fără mamă.

Cunoașteți cel mai bine pacientul, nu numai biologic ci și afectiv și social.

Chiar sintagma **“Medic de familie”** vă onorează. Nu vă ocupați de un pacient (ceea ce se întâmplă în majoritatea specialităților) ci de o familie. Le cunoașteți și bucuriile și greutățile.

Din nefericire, de multe ori, conducătorii, guvernării noastre, eludează încărcătura dumneavoastră.

Într-o lume frământată de atât de multe probleme, o lume pe care o traversăm, respectul și admirația rămân pentru faptul că **SUNTEȚI ÎN ROMÂNIA, PENTRU CĂ VĂ PASĂ DE ROMÂNI:**

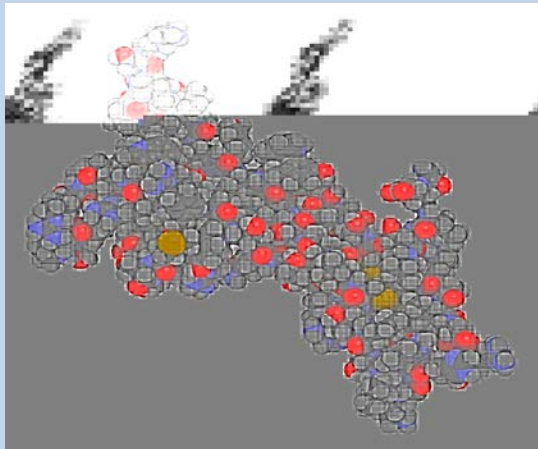
# Cerebrolysin

Soluția terapeutică în tulburările cognitive ușoare, medii și severe.



# Nootropic SMART DRUG

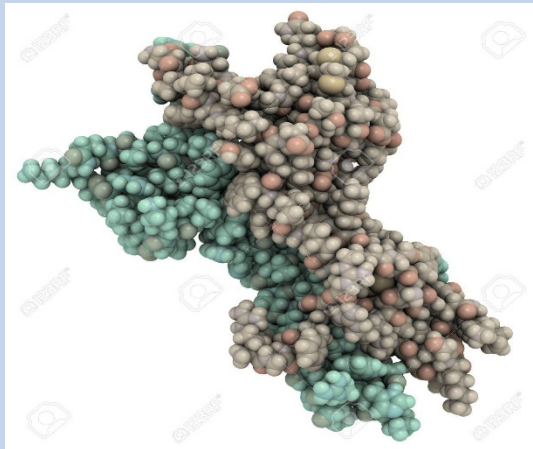
**Cerebrolysin “SMART DRUG”** – este un amestec de aminoacizi și proteine derivată din creier porcine, care include fragmente active de:



**BDNF**

**Brain Derived Neurotrophic Factor;**

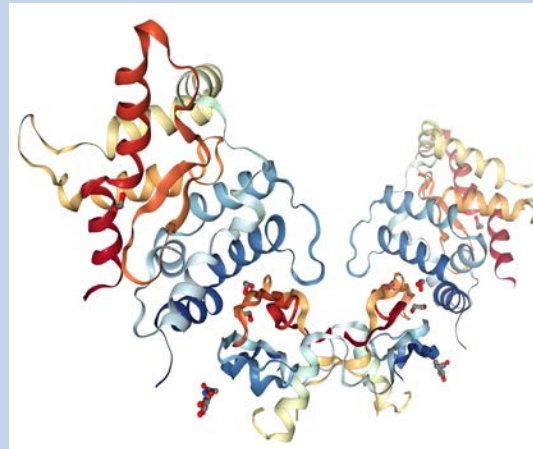
**Factor neurotrofic derivat din creier.**



**NGF**

**Nerve Growth Factor;**

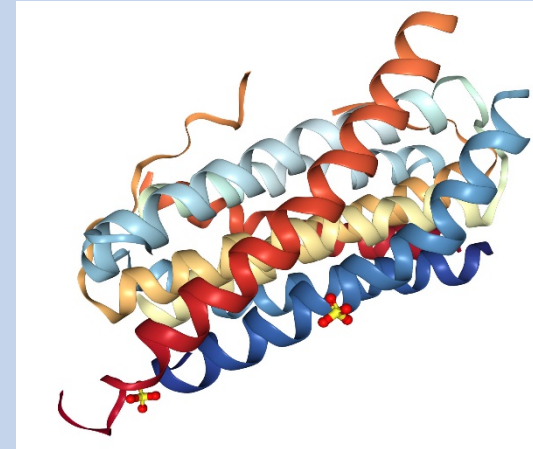
**Factorul de creștere a nervilor.**



**GDNF**

**Glial cell line – Derived Neurotrophic Factor;**

**Factor neurotrofic derivat din celule gliale.**



**CNTF**

**Ciliary Neurotrophic Factor;**

**Factor neurotrofic ciliar.**

Sources: 1 Chen H. et al., Trophic factors counteract elevated FGF2-induced inhibition of adult neurogenesis, *Neurobiol Aging*, 2007 Aug;28(8):1148-62

2 Ubhi K. et al., Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer’s disease, *J Neurosci Res*, 2013; 91(2):167-77

# Factorii neurotrofici (NTF)

- **Biomolecule:** peptide sau proteine mici.

- Promovează și susțin:

1 Creșterea

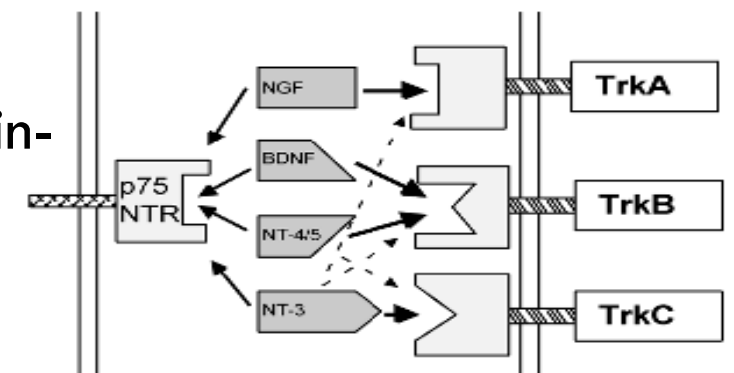
2 Supraviețuirea

3 Migrația

4 Diferențierea

5 Proliferarea

- Exerciță efecte trofice prin semnalizare pe receptorii tirozin-kinaze (Trk).



## Factorii Neurotrofici (**NGF**)



Photo from the Nobel Foundation archive.

**Stanley Cohen**

Prize share: 1/2

Photo from the Nobel Foundation archive.

**Rita Levi-Montalcini**

Prize share: 1/2

## Calea de semnalizare Sonic Hedgehog (**SHH**)

Photo from the Nobel Foundation archive.

**Edward B. Lewis**

Prize share: 1/3

Photo from the Nobel Foundation archive.

**Christiane Nüsslein-Volhard**

Prize share: 1/3

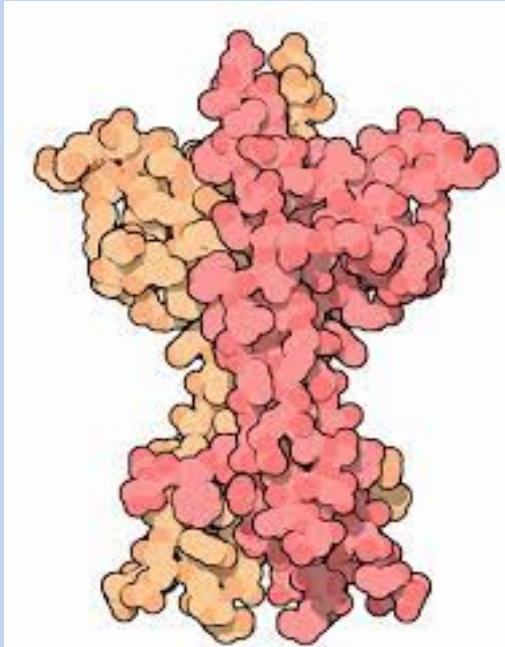
Photo from the Nobel Foundation archive.

**Eric F. Wieschaus**

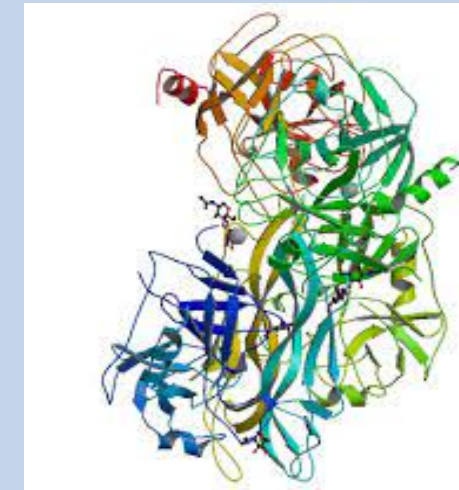
Prize share: 1/3

# Clasificarea factorilor neurotrofici (NTF)

## ○ Trei familii de factori neurotrofici



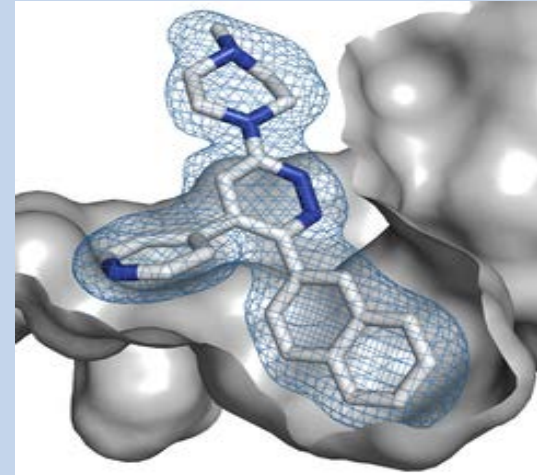
NEUROTROFINE



FACTORI NEUROTROFICI  
(din linia cel. glială (GNF))

GDNF + NGF

Esențiali pentru dezvoltarea neuronilor centrali și periferici.



NEUROKINE  
(citokine neuropoietice)

CNTF

Factor neurotrofic ciliar.

CNTF

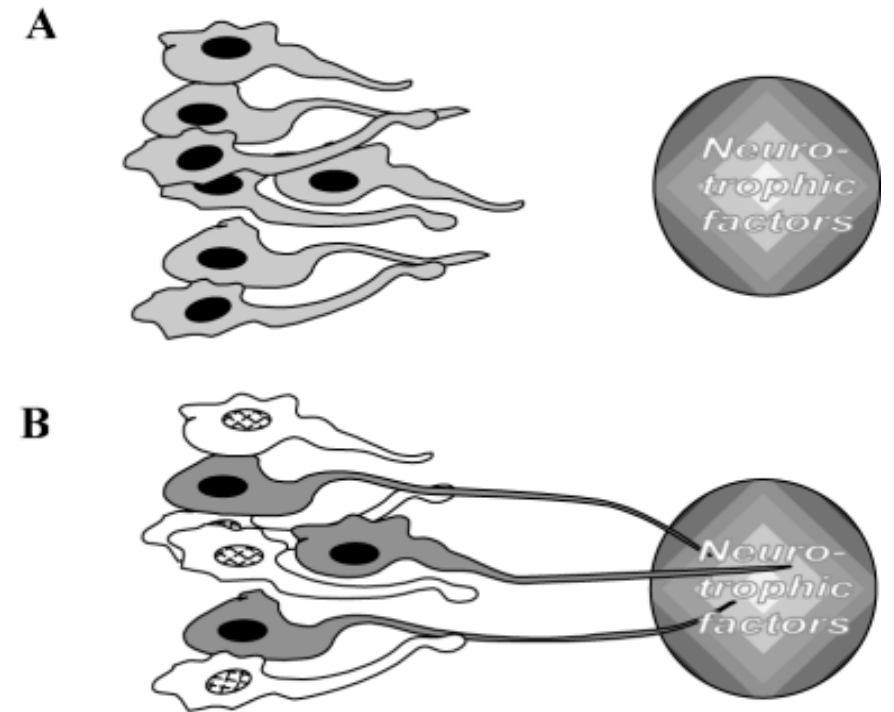
Eficient în dezvoltarea și menținerea:

- Sistemului nervos;
- Osteoblastelor;
- Celulelor imune, adipocitelor;
- Celulelor musculare scheletale;
- Condrocitelor.

# Clasificarea factorilor neurotrofici (NTF)

## A. Familia Neurotrofinelor

- Factorul de creștere a nervilor - (NGF)
- Factorul neurotrofic derivat din creier - (BDNF)
  
- Neurotrofina 3 - (NT-3)
- Neurotrofina 4 - (NT-4)
- Neurotrofina 6 - (NT-6)

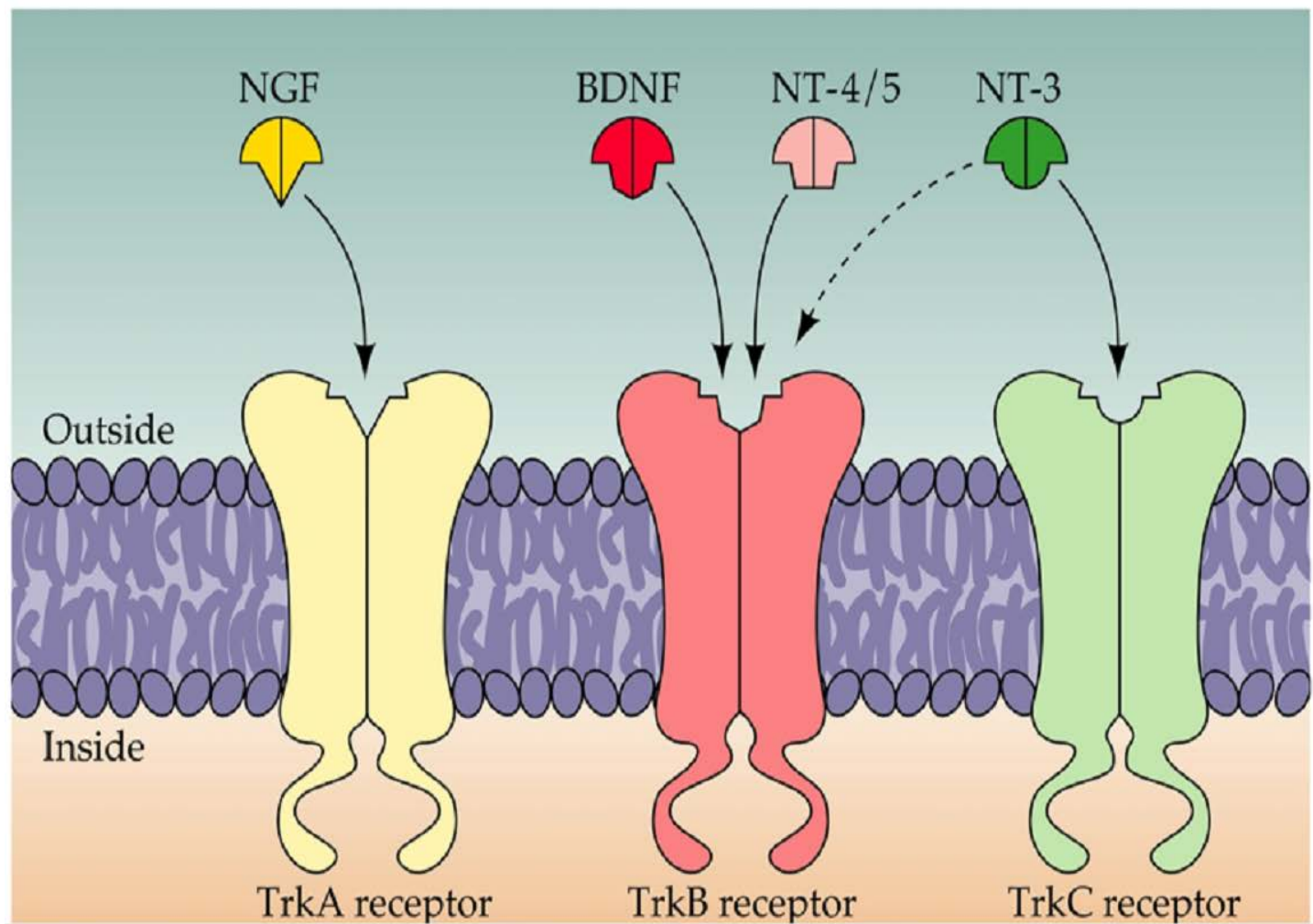


**BDNF** → **TrkB** = autofosforilarea receptorilor = asocierea moleculelor de semnalizare în aval.

**BDNF** → implicat în supraviețuirea neuronilor motori.

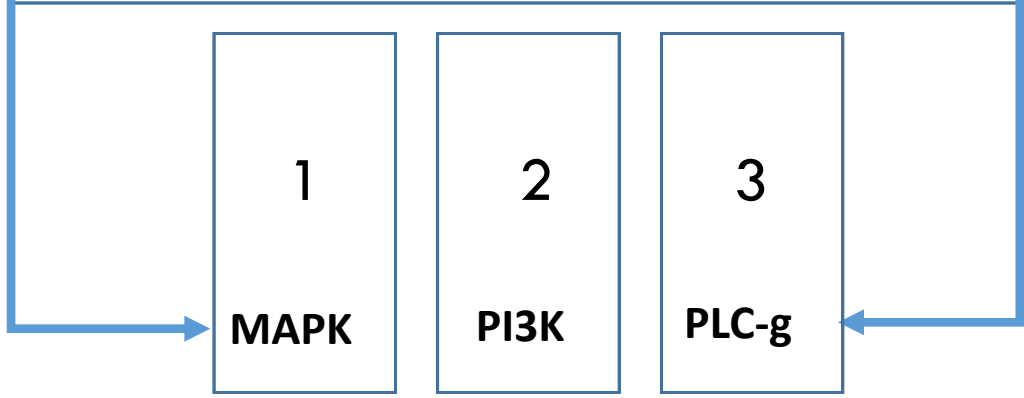


# Cum acționează factorii neurotrofici (NTF)



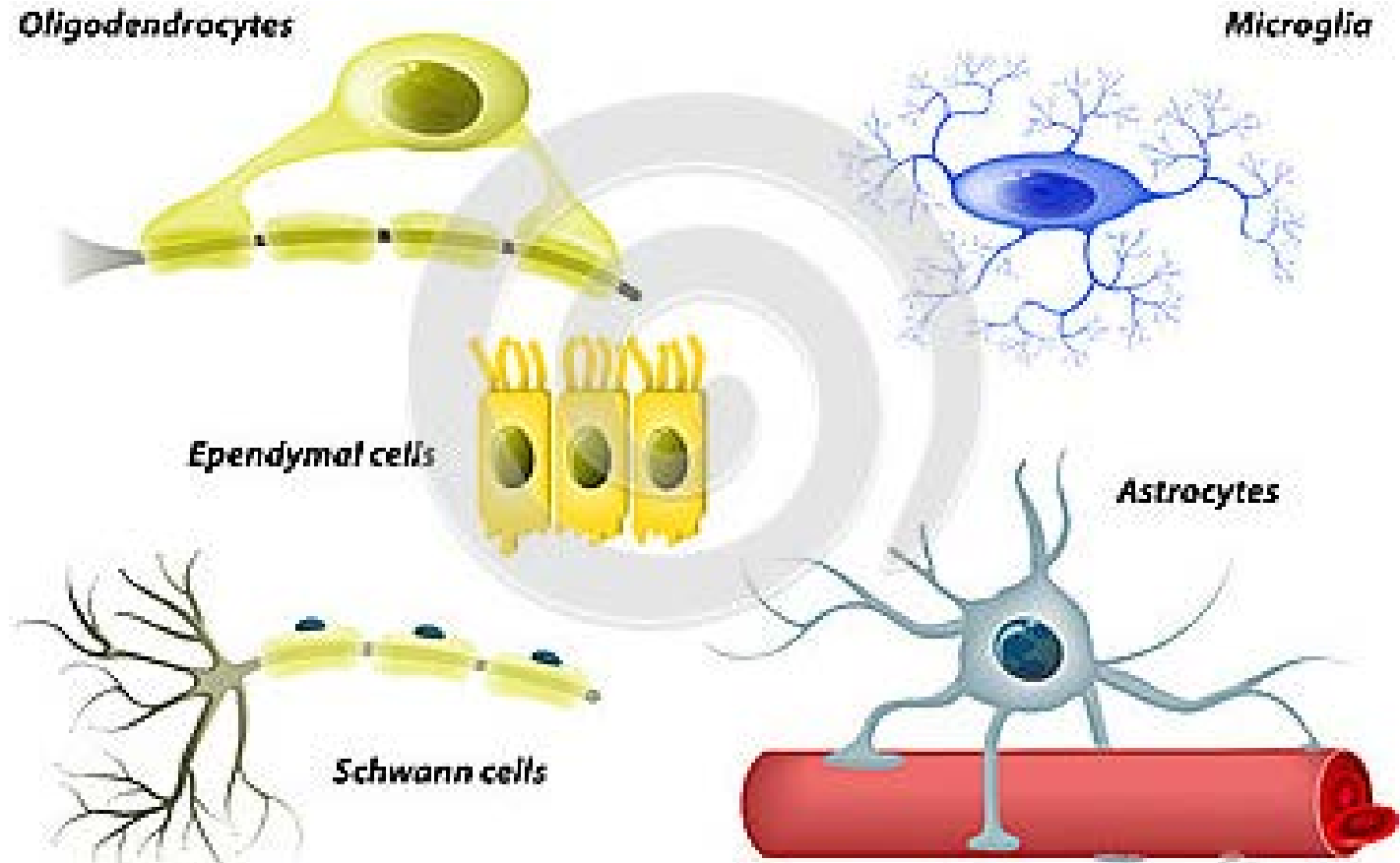
Când o NEUROTROFINĂ se leagă de un receptor **Trk**, se activează domeniul kinazelor rezultând autofosforilarea.

Autofosforilarea rezultată în urma activării domeniului kinazelor duce la activarea a trei potențiale cascade de semnalizare :



## B. Factori neurotrofici derivați din celule gliale (GDNF)

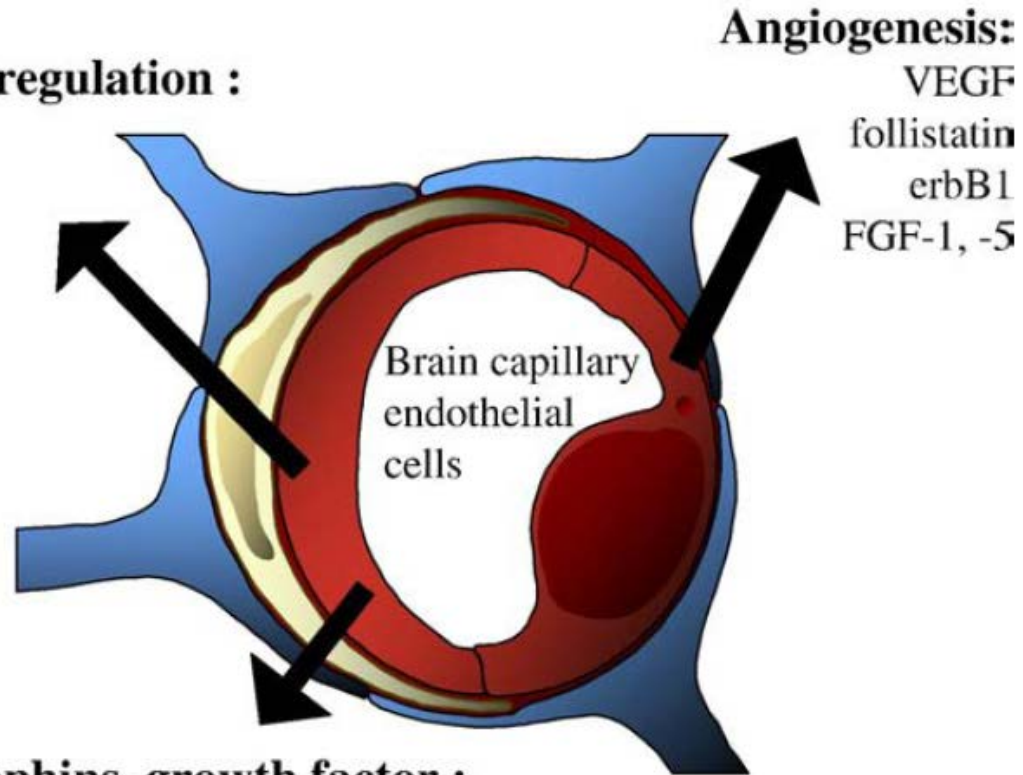
- Acționează sinergic cu alți factori de creștere.
- **NGF** și **GDNF** sunt esențiali pentru dezvoltarea neuronilor centrali și periferici.



## C. Neurokine

### Immunoregulation :

IL-6  
OSM-R $\beta$   
Decorin  
MCP-1



### Neurotrophins, growth factor :

BDNF  
SCF  
TGF $\beta$ 2

### Angiogenesis:

VEGF  
follistatin  
erbB1  
FGF-1, -5

1. **CNTF – Ciliary neurotrophic factor** - factorul neurotrofic ciliar – factor neurotrofic pluripotent, secretat de celulele gliale în timpul unei agresiuni cerebrale (tip ischemic, hipoxic, etc).

### Eficient în dezvoltarea și menținerea:

- Sistem nervos
- Cardiomiocite
- Osteoblaste
- Celule imune
- Adipocite
- Celule musculare scheletice

# Mecanismul de acțiune al factorilor neurotrofici (NTF)

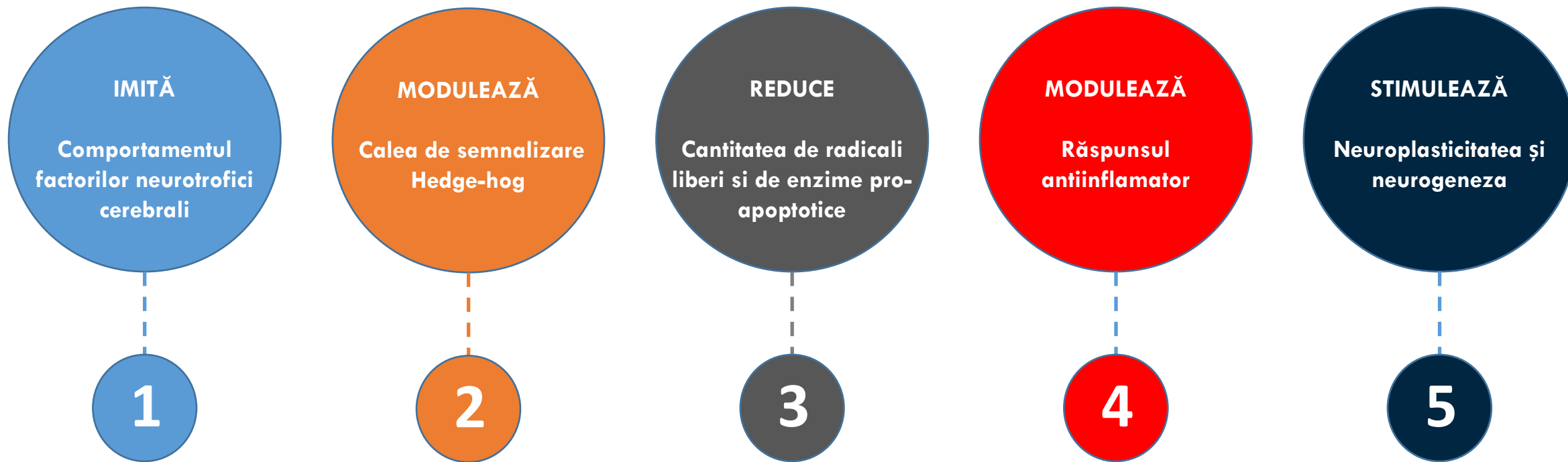
- 1. Factorii de creștere acționează prin intermediul receptorilor**, în mod asemănător cu hormonii, dar spre deosebire de hormoni, FN nu sunt produși de celule specializate organizate în glande, ci sunt sintetizați de o varietate de țesuturi și acționează în locul în care sunt eliberați.
- 2. Fragmentele active de factori neurotrofici** trec bariera hemato-encefalică și se **fixează pe receptori specifici (Tirozin-kinaze)** de la nivelul membranelor diferitelor celule din sistemul nervos.
- 3. Calea Sonic Hedgehog (Shh):** Fiecare fragment inițiază în mod specific o anumită **cale de semnalizare intracelulară**, prin intermediul **fosforilării proteinkinazelor** implicate, ducând în final la activarea **factorilor de transcripție și la sinteza de proteine specifice**, implicate în sistemul de **menținere a homeostaziei celulare și a proceselor de neuroplasticitate și neuroprotecție**.



# Cerebrolysin®

Un singur medicament,  
beneficii multiple

## CUM ACȚIONEAZĂ



1 C Riley , Hutter-Paier B, U, Windisch M., E Doppler, H. Moessler, R Wronski. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against death after glutamate intoxication. J Neural Transm 2006. 2 Wronski et al, JNT 2000. 3 Rockenstein et al, 2006 . 4. Wronsky R et al., 2000. Inhibitory effect of a brain derived preparation on the Ca<sup>2+</sup>- dependent protease, calpain. 5. Lombardi et al, 1999. 6. Sugita et al - Protective effects of Cerebrolysin against free radicals: radicals measured before and after ischaemia. 7 Hartbauer M et al. Effects of Cerebrolysin on the outgrowth and protection of processes of cultured brain neurons. J Neural Transm. 2001a;108:581-592...8. Alvarez X A et al., Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection, J Neuronal Transm (2000)9. Hartbauer M et al. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. J Neural Transm. 2001b;108:459-473.



Un singur medicament,  
beneficii multiple

**1949** – Gerhart Harrier obține acest produs prin hidroliză enzimatică a țesutului nervos provenit de la porc.

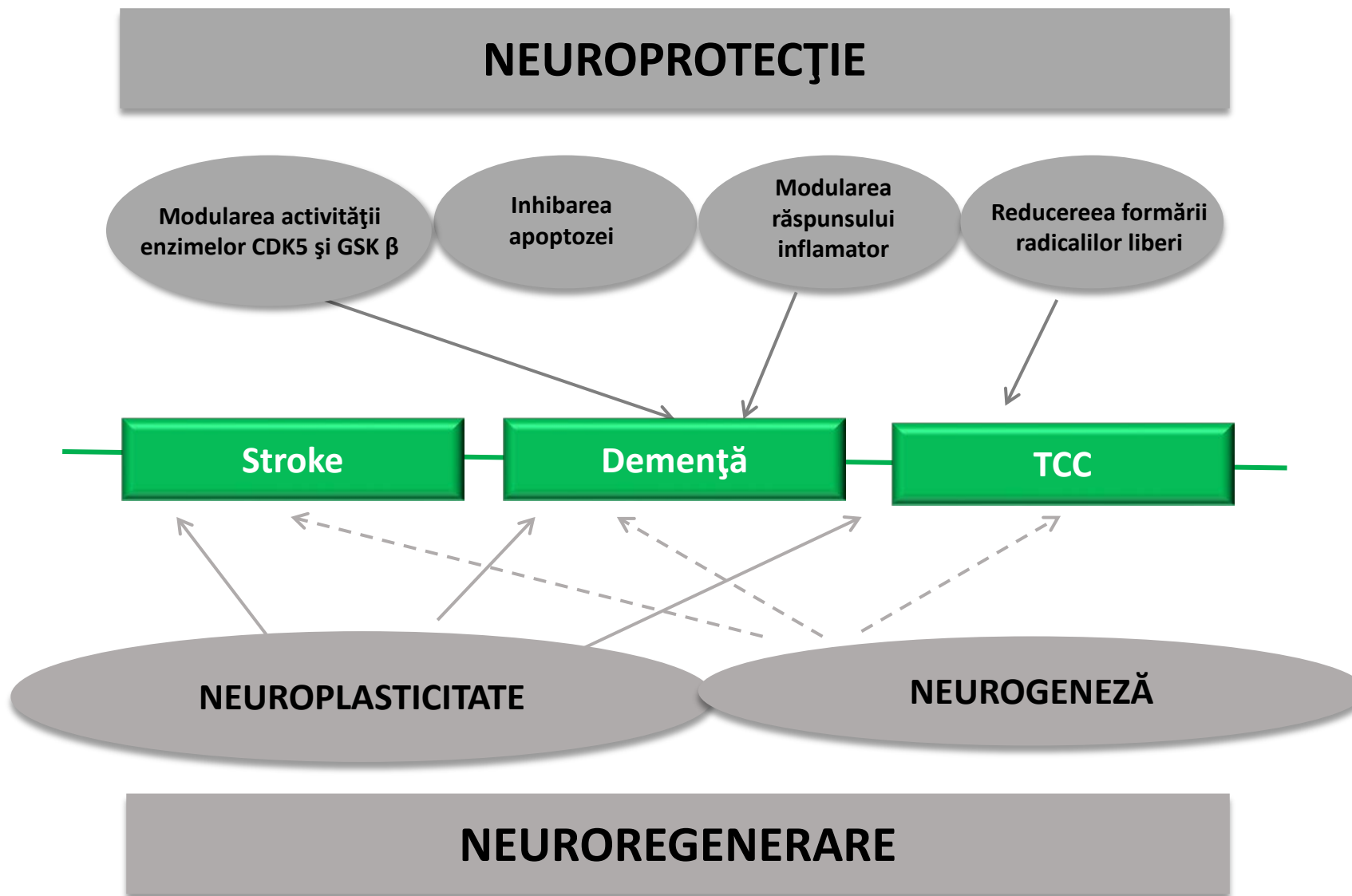
**1954** – Cerebrolysin este pentru prima dată înregistrat în Austria ca produs medicamentos.

**2021** – Cerebrolysin este înregistrat și utilizat în 44 de țări din Europa, Asia, America Centrală și de Sud (produs al Ever Neuro Pharma).



# Cerebrolysin®

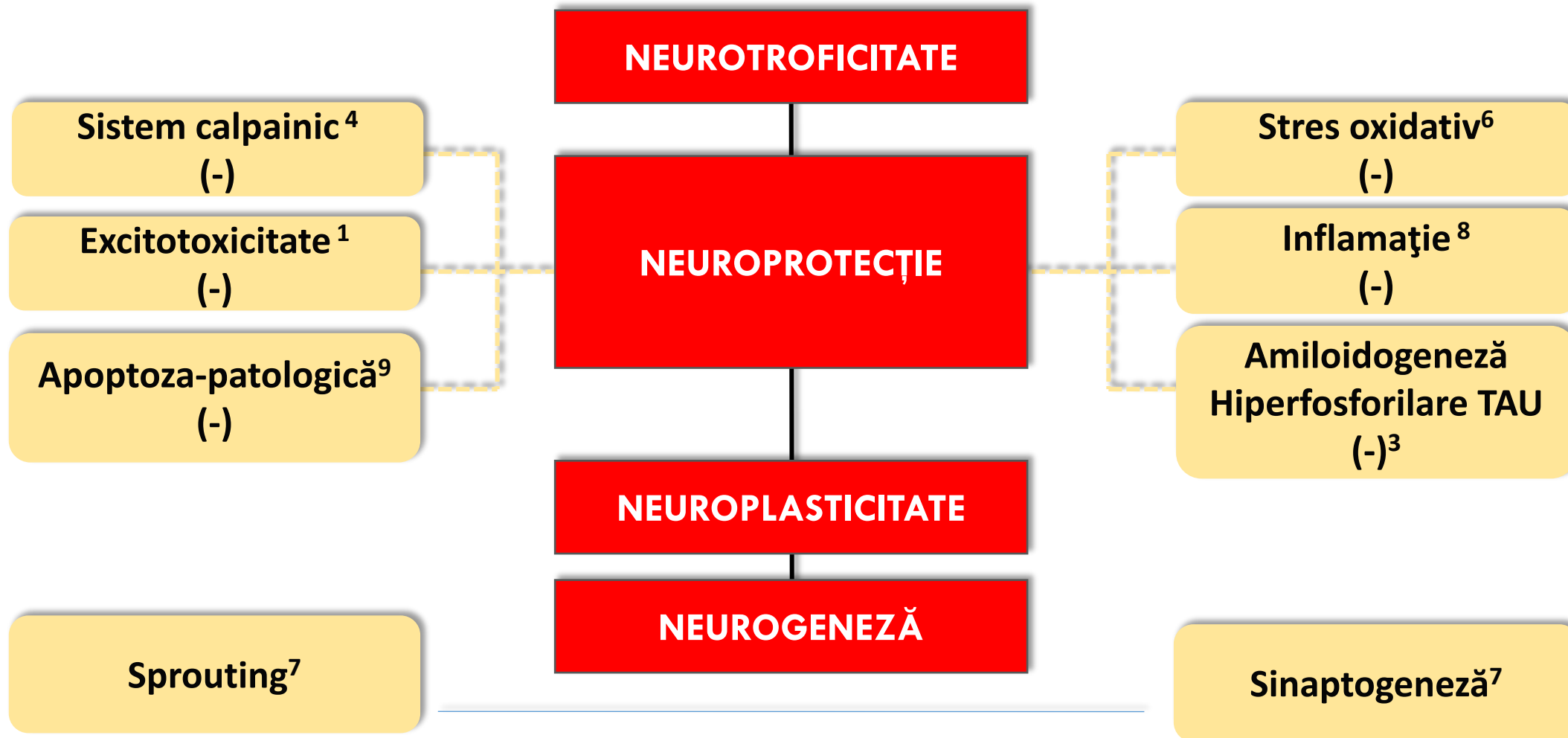
## MECANISM DE ACȚIUNE MULTIMODAL





# Cerebrolysin®

## EFFECT NEUROPROTECTOR PLEIOTROPIC



1 C Riley , Hutter-Paier B, U, Windisch M., E Doppler, H. Moessler, R Wronski. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against death after glutamate intoxication. J Neural Transm 2006. 2 Wronski et al, JNT 2000. 3 Rockenstein et al, 2006 . 4. Wronsky R et al., 2000. Inhibitory effect of a brain derived preparation on the Ca<sup>2+</sup>- dependent protease, calpain. 5. Lombardi et al, 1999. 6. Sugita et al - Protective effects of Cerebrolysin against free radicals: radicals measured before and after ischaemia. 7 Hartbauer M et al. Effects of Cerebrolysin on the outgrowth and protection of processes of cultured brain neurons. J Neural Transm. 2001a;108:581-592...8. Alvarez X A et al., Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection, J Neuronal Transm (2000)9. Hartbauer M et al. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug Cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. J Neural Transm. 2001b;108:459-473.





# Cerebrolysin®

## EFECTE ÎN PLAN CLINIC

### EFACT NEUROPROTECTOR

Protejează neuronii și previne moartea acestora în condiții patologice (ischemie, hipoxie, etc)

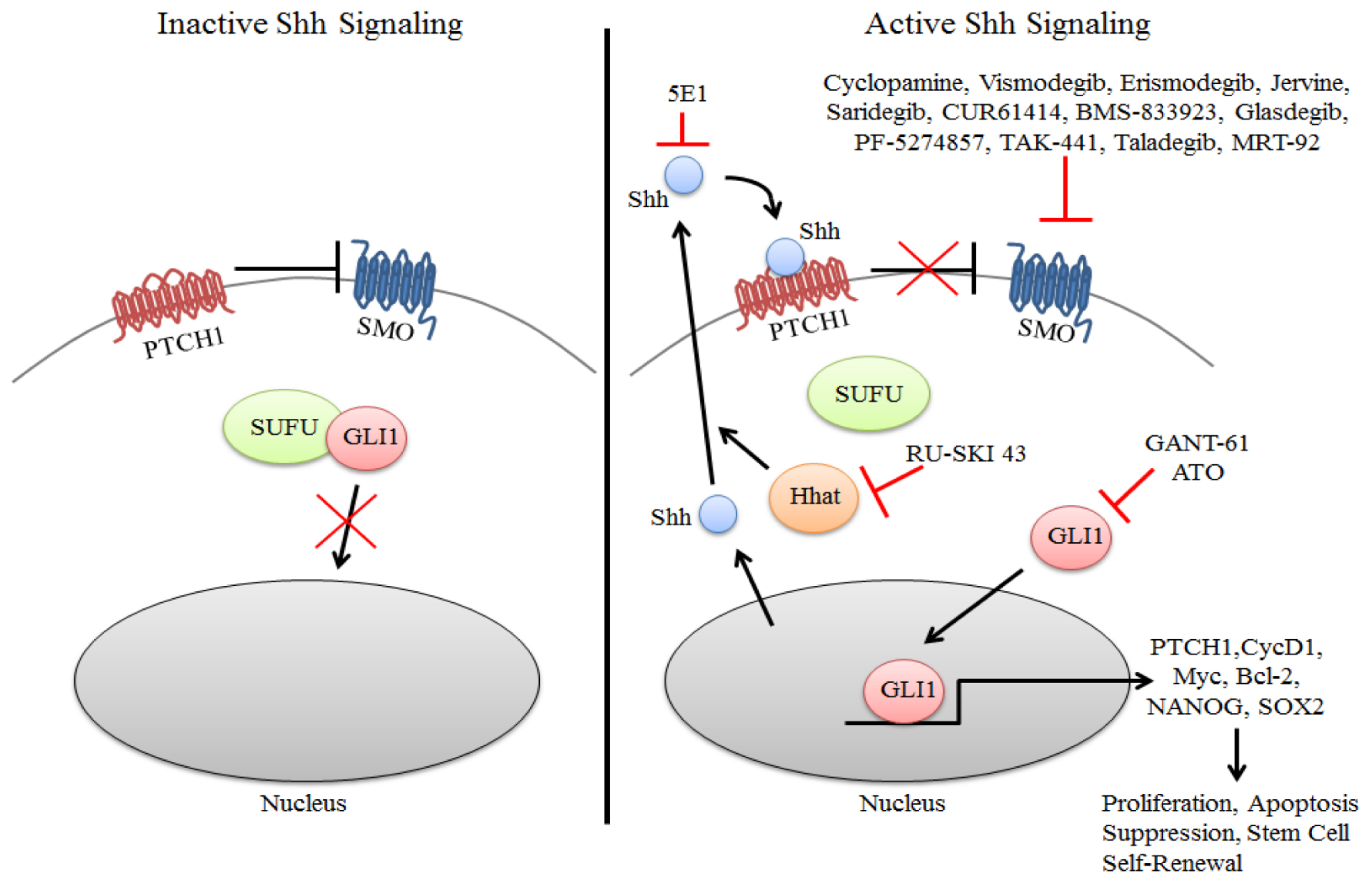
### STIMULEAZĂ NEUROPLASTICITATEA

Îmbunătățește comunicarea dintre celule crescând capacitatea de învățare.

### STIMULEAZĂ NEUROGENEZA

Inițiază apariția de noi celule funcționale

# Calea de semnalizare Sonic hedgehog (Shh)

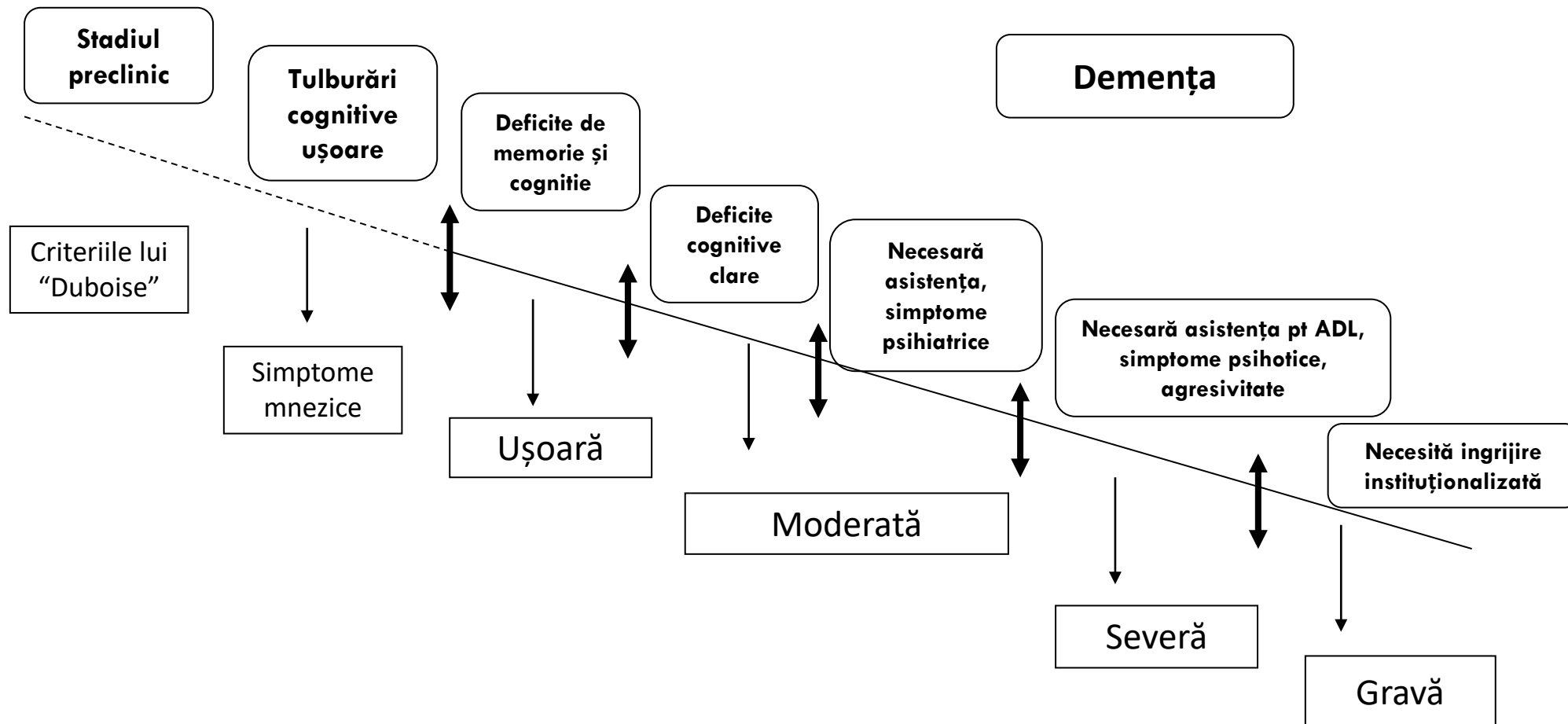


# Calea de semnalizare Sonic hedgehog (Shh)

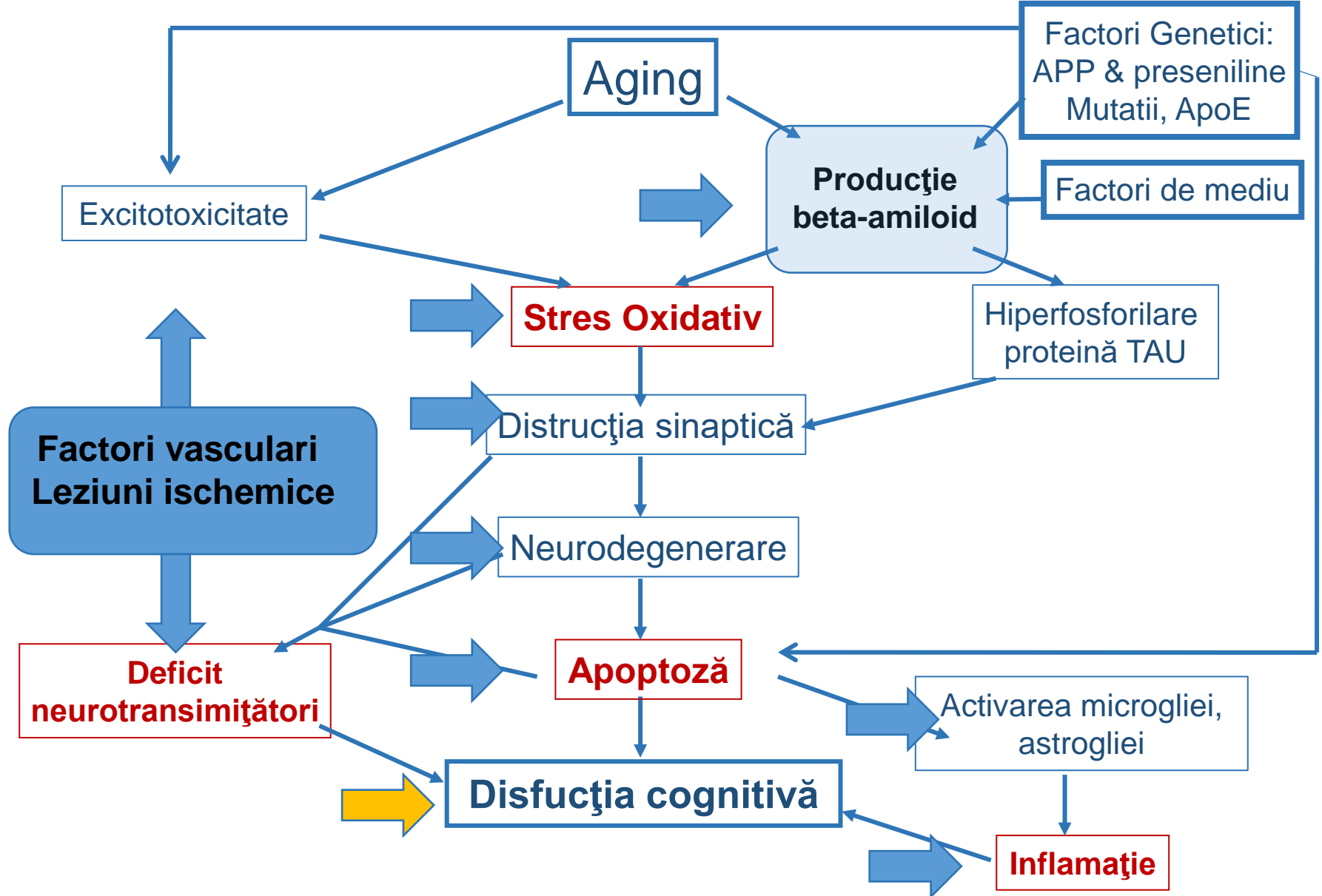
- Este o moleculă de semnalizare neurogenă vitală;
- Este un morfogen (moleculă ce difuzează pentru a crea un gradient de concentrație);
- În funcție de concentrație, are efecte diferite asupra embrionului;
- Acționează ca un indiciu axonal de ghidare – migrarea celulară;
- Reglează dezvoltarea organelor: sistem nervos, sistem respirator, sistem cardio-vascular, musculo-scheletal;
- La adulți, intervine în reglarea celulelor stem, menținerea și regenerarea țesutului, are efect antioxidant, antiinflamator, autofagic (menținerea homeostaziei celulare), menține integritatea BHE;
- **Sonic Hedgehog (Shh)** duce la creșterea a 2 factori neurotrofici (**BDNF si VEGF** – vascular endothelial growth factor);
- Gena (**Shh**) este localizată pe cromozomul 7 și inițiază producția de proteine.



# Stadiile de declin cognitiv observate în demență



**Scăderea BDNF**      **Pierdere sinaptică**      **Apariția plăcilor de amiloid**      **Degenerare neuronală**

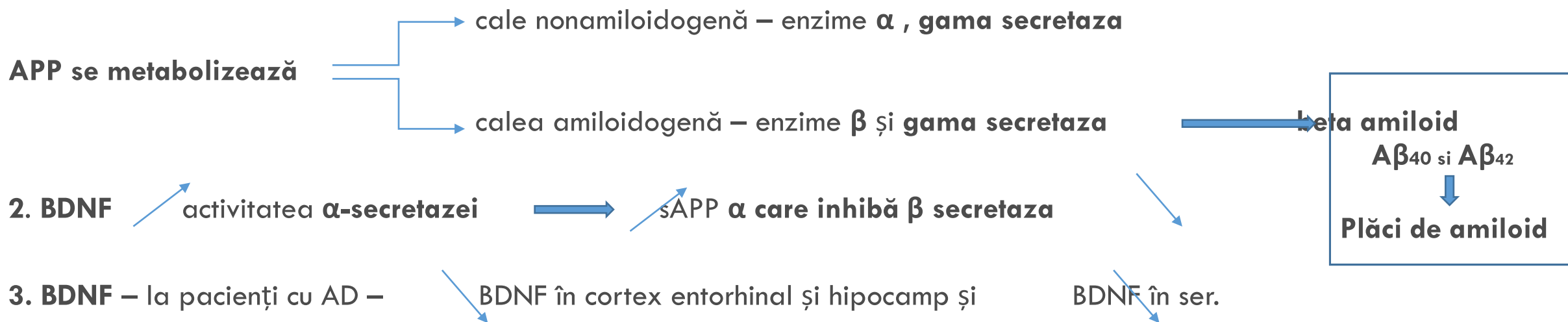


# Cerebrolysin - Nootropic SMART DRUG

## ○ "SMART DRUG" – reduce nivelul de beta-amiloid și formarea plăcilor:

### 1. BDNF scade producția de AB prin creșterea activității $\alpha$ -secretazei pe APP generând sAPP $\alpha$ în neuron

Pe culturi de celule (neuroblastom) expuse direct la **BDNF** → prin creșterea  $\alpha$ -secretazei ( s-au măsurat nivelurile de sAPP $\alpha$  și A $\beta$ s)

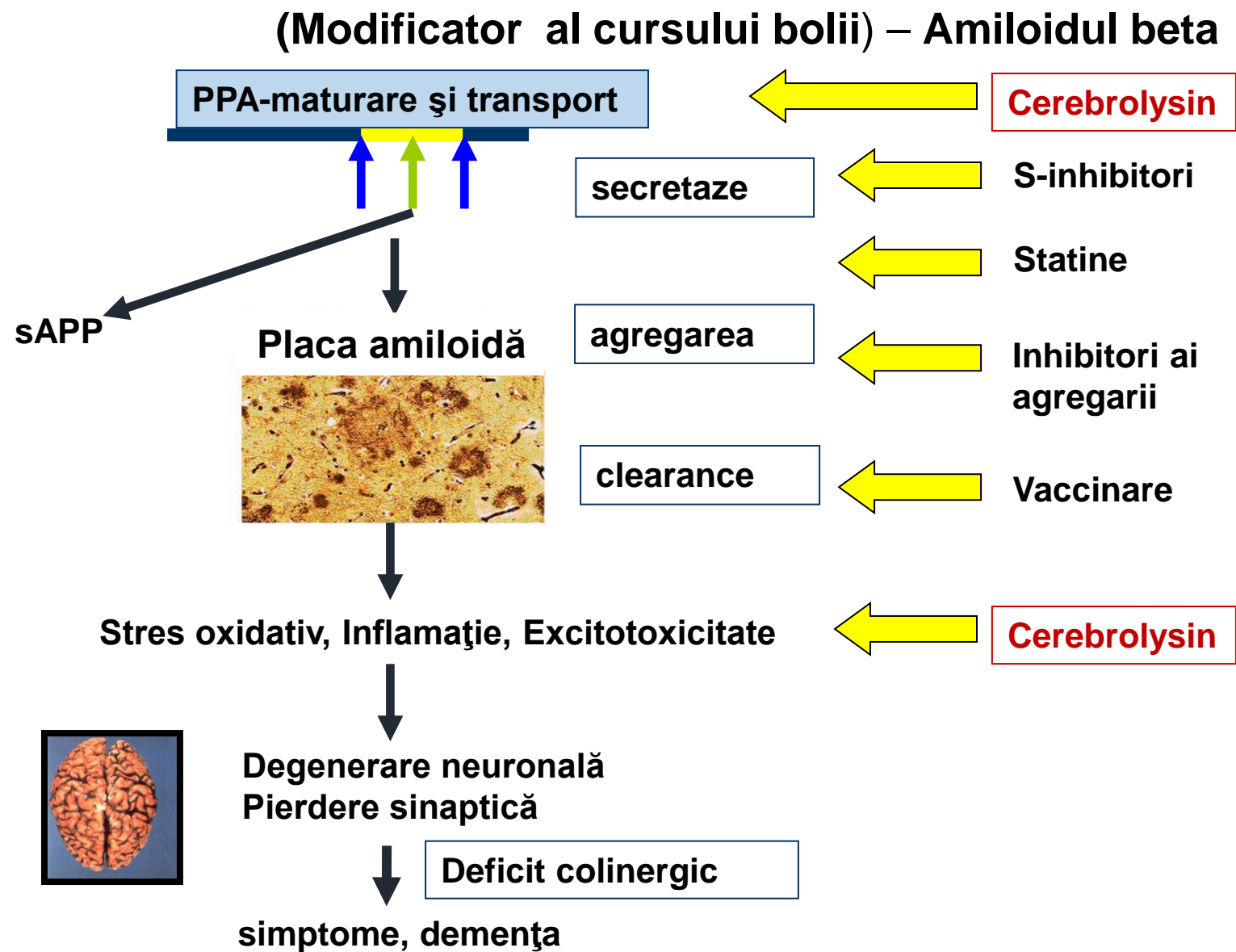


**!!! Scăderea BDNF apare la începutul bolii înainte de formarea plăcilor de amiloid**

**ÎN PREDEMENTĂ**

Sources: 1 Chen H. et al., Trophic factors counteract elevated FGF2-induced inhibition of adult neurogenesis, Neurobiol Aging, 2007 Aug;28(8):1148-62

2 Ubhi K. et al., Cerebrolysin modulates pronerve growth factor/nerve growth factor ratio and ameliorates the cholinergic deficit in a transgenic model of Alzheimer's disease, J Neurosci Res, 2013; 91(2):167-77



### FUNCȚII COGNITIVE

- Alterarea memoriei
- Uitarea informațiilor învățate
- Nevoia tot mai mare de a se baza pe artificii pentru memorare

### ACTIVITĂȚI ZILNICE

- Dificultate în planificarea și rezolvarea problemelor cotidiene
- Dificultate în îndeplinirea sarcinilor casnice uzuale și la locul de muncă
- Probleme de deplasare/mobilitate

### COMPORTAMENT ȘI DISPOZIȚIE

- Modificări ale stării de dispoziție și personalității
- Confuzie
- Depresie
- Anxietate

### FUNCȚIONAREA GLOBALĂ

- Dificultatea găsirii cuvintelor potrivite în momentul exprimării în scris și vorbit
- Izolarea socială
- Dificultate de judecată și în luarea deciziilor



## Cerebrolysin for vascular dementia (Review)

Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L



## DEMENTĂ VASCULARĂ. NIVEL DE EVIDENȚĂ Ib

### REZUMAT - Cerebrolysin pentru demența vasculară

“Demența vasculară (DV) este o afecțiune pentru care, momentan, nu există un tratament definitiv. Cerebrolysin, un amestec de peptide din proteine purificate din creier porcine, pare a fi o intervenție promițătoare bazată pe studii experimentale și studii clinice. Am identificat 6 studii care implică 597 de participanți pentru a fi incluși în această recenzie.

**Rezultatele coroborate au arătat îmbunătățiri ale funcției cognitive și funcției globale în cazul pacienților cu demență vasculară ușoară spre moderată, fără reacții adverse severe datorate terapiei cu Cerebrolysin”.**

# PROTOCOL TERAPEUTIC

LISTA PROTOCOALELOR TERAPEUTICE APROBATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 1301/500/2008 CU MODIFICARILE SI COMPLETARILE ULTERIOARE - actualizate la 06.05.2021

INDICAȚIE	DOZA ZILNICĂ	INIȚIERE TRATAMENTULUI	DURATĂ TRATAMENT
Tulburări neurocognitive majore (Demență)	10-30 ml/zi	Inițiere cât mai precoce	<b>Primul an: 10-20 zile/lună x 12 luni consecutiv</b> <b>Continuare:</b> 10-20 zile/lună, o dată la trei luni Tratament cronic intermitent
Tulburări neurocognitive minore	10 ml/zi	Inițiere cât mai precoce	<b>Primul an: 10-20 zile/lună x 12 luni consecutiv</b> <b>Continuare:</b> 10-20 zile/lună, o dată la trei luni Tratament cronic intermitent

299	Demență vasculară
300	Demență fără precizare (pre-senilă, senilă)
303	Alte tulburări mentale datorate unei leziuni cerebrale, unei disfuncții cerebrale și unei afecțiuni somatice
368	Boala Alzheimer



# Cerebrolysin®

**Singurul medicament anti-demențial cu**

O combinație optimă de  
**FACTORI NEUROTROFICI**

INCLUSIV **BDNF**

## BDNF

**SCADE** - încă din faze de pre-demență la pacienții cu Boala Alzheimer (BA)

**CREȘTE** – alfa secretaza și **INHIBĂ** sinteza de beta secretaza, deci inhibă sinteza de beta amiloid, proteine ce constituie premisa patogenă a Bolii Alzheimer (BA).

**STIMULEAZĂ** – calea intracelulară **Sonic Hedgehog (SHH)** ducând la sinteza de proteine cu rol antiapoptotic, antiinflamator, antioxidant – stimularea sinaptogenezei – activarea și modularea mecanismului – **NEUROPROTECTOR** stimulează neurogeneza – activând și modulând - **NEUROPLASTICITATEA**

Medicamentul Cerebrolysin, cu efect neuroprotector multimodal pleiotrop, conține fragmente biologice active de factori neurotrofici. Va rugăm să selectați factorii neurotrofici din compoziția Cerebrolysin:

- a) **BDNF** - Factor neurotrofic derivat din creier
- b) **NGF** - Factor de creștere a nervilor
- c) **GDNF** - Factor neurotrofic derivat din celule gliale
- d) **CNTF** - Factor neurotrofic ciliar

