

PER NON LASCIARE IL CERVELLO ALLO SCOPERTO

Marcatori precoci, mutazioni genetiche e nuove molecole per contrastare l'Alzheimer, causa più comune di demenza che colpisce 6 milioni di persone nell'Unione europea. Ecco come funzionano

Una proteina potenzialmente in grado di bloccare la formazione di placche amiloidi e una molecola capace di migliorare la memoria nelle persone già malate, marcatori-rivelatori della patologia e predittivi della sua evoluzione e protocolli di diagnostica sempre più accurati. Per capire, contrastare e curare la malattia di Alzheimer, la causa più comune di demenza che colpisce 6 milioni di persone nell'Unione europea è destinata ad aumentare nel tempo, sono molte le strategie e le armi messe in campo dalla ricerca. Nonostante i progressi siano numerosi, la multifattorialità della malattia



impedisce a tutt'oggi di capirne appieno i meccanismi e individuare una cura efficace. Uno dei problemi principali riguarda la lunga fase pre-asintomatica della patologia, che può durare diversi anni prima che questa si manifesti. Un'altra complicazione risiede nel fatto che nel 98% dei casi, ossia nell'Alzheimer cosiddetto sporadico, non si conosce con esattezza per quale motivo la malattia compaia, mentre solo nel 2% circa si tratta di una patologia familiare. In entrambi i casi si accumula nel cervello una forma alterata di frammento proteico (beta amiloide), che tende a formare aggregati o placche causando la morte delle cellule. Nelle forme familiari sono stati individuati tre geni, tra cui l'APP (il precursore della beta-amiloide) le cui mutazioni, anche se si presentano in una sola delle due varianti di sequenza del gene, sono responsabili dell'attivazione della malattia. «Se il soggetto eredita la mutazione

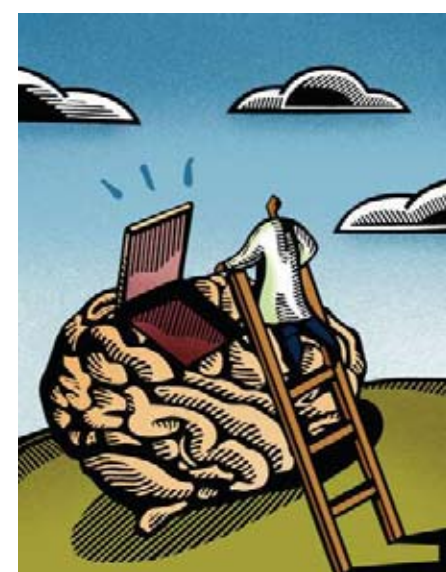
inesorabilmente sviluppa la malattia», ha spiegato Fabrizio Tagliavini, direttore del Dipartimento di malattie neurodegenerative della Fondazione Istituto neurologico Carlo Besta di Milano, autore di un recente studio sulla malattia pubblicato sulla rivista Science (svolto in collaborazione con l'Istituto Mario Negri) e relatore al IV Meeting on the Molecular mechanism of neurodegeneration (8-10 maggio a Milano), «nel nostro lavoro abbiamo individuato una nuova mutazione di APP che per sviluppare la malattia ha bisogno che entrambi gli alleli del gene siano mutati. Se invece la mutazione è solo su uno dei due alleli, i soggetti non si ammalano, anzi: sembra siano protetti dall'Alzheimer. Infatti in laboratorio abbiamo osservato che quando la proteina mutata è presente insieme a quella normale, si blocca la formazione di amiloide. In prospettiva si potrebbe quindi sviluppare un farmaco partendo da un frammento proteico con questa mutazione».

Accanto a questo approccio terapeutico, una delle sfide più ambiziose della ricerca è volta a scoprire il rischio individuale di sviluppare la malattia e predirne l'evoluzione. Attualmente è appena terminata la prima fase di un progetto europeo sui marker precoci di malattia utilizzando metodologie quali la proteomica e la lipidomica associate alla risonanza magnetica. «L'obiettivo è quello di esportare il protocollo statunitense Adni (Alzheimer disease neuroimaging initiative) e crearne uno europeo», ha commentato Patrizia Mecocci, professore ordinario di gerontologia e geriatria dell'Università degli studi di Perugia, «in questo studio, che ha preso in esame in modo longitudinale complessivamente circa 700 anziani tra sani e affetti da modesto deficit della memoria o lieve forma di Alzheimer, abbiamo cercato di individuare marker-rivelatori a livello del plasma. Il passo successivo sarà quello di capire se siano predittivi dell'evoluzione della malattia». I primi risultati hanno mostrato come alcune proteine alterate siano presenti solo nei soggetti con deficit o primi segni di malattia. «Le proteine modificate potrebbero anche aver subito cambiamenti a causa

dello stress ossidativo. Va detto che la malattia si manifesta per una serie di fattori e quindi altre cause potrebbero scatenarla, e fintanto che non sarà messa a punto una terapia valida la predittività non è risolutiva». L'équipe di Perugia sta anche analizzando nello stesso gruppo di persone (circa 160) l'associazione tra la carenza di isoforme di vitamina E, deputate alla neuroprotezione, e la presenza della malattia o di deficit mnemonici.

La diagnosi è davvero precoce? L'Alzheimer provoca modificazioni nella struttura, nel metabolismo e nella biochimica cerebrale. Una diagnosi precoce o quantomeno tempestiva derivante dall'osservazione di questi tre aspetti può quindi rivelarsi utile per ritardarne la progressione. Attualmente presso il Laboratorio di epidemiologia e neuroimaging (Leni) dell'Irccs San Giovanni di Dio-Fatebenefratelli di Brescia viene effettuato un protocollo diagnostico, di cui si sta testando la validità, basato sulla volumetria dell'ippocampo, sulle zone del cervello che non metabolizzano glucosio e sulla rilevazione, a livello del liquor, della quantità di proteina beta amiloide e Tau. «I dati dimostrano che se i tre marker risultano positivi sicuramente la persona è malata», ha spiegato Giovanni Frisoni, neurologo e responsabile del Leni, «ma anche solo le indagini sul liquor e sul metabolismo del glucosio danno già un'indicazione valida di malattia. Con questo protocollo riusciamo ad anticipare la diagnosi di circa tre anni». Va detto che se i test si stanno rivelando piuttosto accurati, le persone sulle quali sono stati effettuati finora sono pazienti che già presentano almeno un lieve deficit cognitivo e quindi non si tratta di una diagnosi in fase asintomatica, dunque realmente precoce rispetto al manifestarsi della malattia.

La sfida dei farmaci. Per cercare di contrastare gli effetti negativi dell'Alzheimer sono in corso sperimentazioni su molecole in grado di migliorare la memoria nei malati. Una è in fase pre-clinica presso il centro ricerche Siena Biotech, che l'8 maggio inaugura la nuova sede. «Sono circa



cento i volontari sui quali è stata testata e i risultati sono confortanti», ha commentato Giovanni Gaviraghi, direttore generale Siena Biotech Spa, «un altro obiettivo è quello di individuare nuovi bersagli per bloccare la produzione di amiloide. Il fine è quello di capire quali geni e proteine si attivano quando i neuroni vengono a contatto con l'amiloide; se la proteina è in grado di attivarli, bloccandoli si può sperare di fermare il processo». A livello europeo è terminata con successo la fase II su un farmaco che agisce a livello mitocondriale e di cui è prevista in autunno la fase III, mentre un altro trial è in atto su una molecola che agisce come antagonista del recettore della serotonina. Per quanto riguarda la vaccino-terapia, infine, sono in corso diversi studi a livello internazionale. L'immunoterapia passiva, per esempio, prevede la somministrazione di anticorpi contro la beta amiloide. Attualmente è in corso un trial clinico volto a indagare la validità di questo approccio, «va precisato che probabilmente questo tipo di trattamento non potrà essere utilizzato su un numero ampio di pazienti, perché pare essere efficace solo se il soggetto non presenta altre patologie correlate, che in età avanzata sono invece frequenti», ha spiegato Tagliavini. L'Alzheimer si presenta purtroppo come un diamante con numerose sfaccettature, molte ancora da scoprire.