

RICERCA DEMENTENZE



FONDAZIONE SYNAPSIS SVIZZERA

Perché la ricerca sull'Alzheimer si è arenata?

Prof. em. Dr. Denis Monard

Le stime affermano che oggi, nel mondo, circa 5000 milioni di persone siano toccate dalla malattia di Alzheimer. Si prevede che questo numero raddoppierà entro il 2050 (1). Queste cifre motivano gli scienziati del mondo intero a meglio capire i meccanismi all'origine della malattia e a sviluppare delle terapie. Sinora, tuttavia, non si è assistito a nessuna grande svolta nella ricerca sull'Alzheimer. È vero che, nel 2021, negli Stati Uniti il principio attivo Aducanumab del produttore Biogen è stato approvato per il trattamento. Quell'approvazione è stata molto controversa, poiché l'assunzione del farmaco era connessa a grandi rischi e un suo effetto limitato era stato osservato solo presso una ristretta cerchia di pazienti. Nell'aprile 2022, il produttore ha sospeso la commercializzazione dell'Aducanumab. In Europa e in Svizzera, il farmaco non è mai stato approvato.

La problematica

Alois Alzheimer fu il primo a considerare questa patologia demenziale con gli occhi del ricercatore. Ne osservò attentamente i sintomi e, quando la sua paziente Auguste Deter morì, colorò delle sezioni istologiche del suo cervello malato per trovare indizi delle cause della malattia. Nel 1906, nel cervello malato scoprì così due tipi di depositi o aggregati, oggi conosciuti come «placche» e «ammassi neurofibrillari» (fig. 1). Queste scoperte influenzano da allora la ricerca sulla malattia.

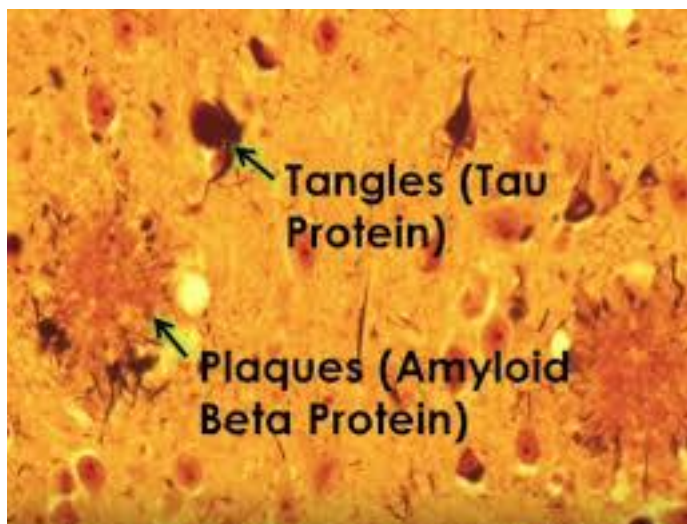


Figura 1: istologia di placche e ammassi.

Fonte: www.healthhub.brighamandwomens.org



Da decenni, i ricercatori si sono impegnati a meglio comprendere la malattia e a sviluppare farmaci efficaci, senza però conseguire successi significativi di rilevanza clinica. Sebbene sia stato possibile raccogliere numerose nuove conoscenze, sinora queste non hanno condotto allo sviluppo di un farmaco in grado di arrestare il decorso della malattia e di migliorarne significativamente i sintomi clinici.

Come classificare questa situazione? Come mai a tutt'oggi gli sforzi di centinaia di ricercatori sono rimasti infruttuosi? Gli scienziati hanno seguito approcci corretti alla ricerca oppure le ipotesi di lavoro sono state formulate in maniera errata?

La genetica a sostegno dell'ipotesi amiloide

Da più di 20 anni, la scienza persegue l'ipotesi amiloide, che ritiene i citati depositi nel cervello responsabili dei sintomi dell'Alzheimer. Questi depositi sono formati da frammenti proteici che originano dalla scissione di proteine precorritrici più grandi, naturalmente presenti nel cervello. Una di queste proteine precorritrici è detta «amyloid precursor protein» (APP). Si tratta di una componente delle membrane cellulari, ma la sua funzione rimane ancora oggi un mistero. Speciali enzimi, le cosiddette secretasi, scompongono l'APP. Normalmente, dal processo risultano frammenti diversi, che vengono successivamente eliminati. Nei casi patologici, l'APP viene scissa in pezzi di peptide beta amiloide, insolubile. Quando un certo numero di questi frammenti si aggrega, si giunge alla formazione di placche tra le cellule (fig. 2).

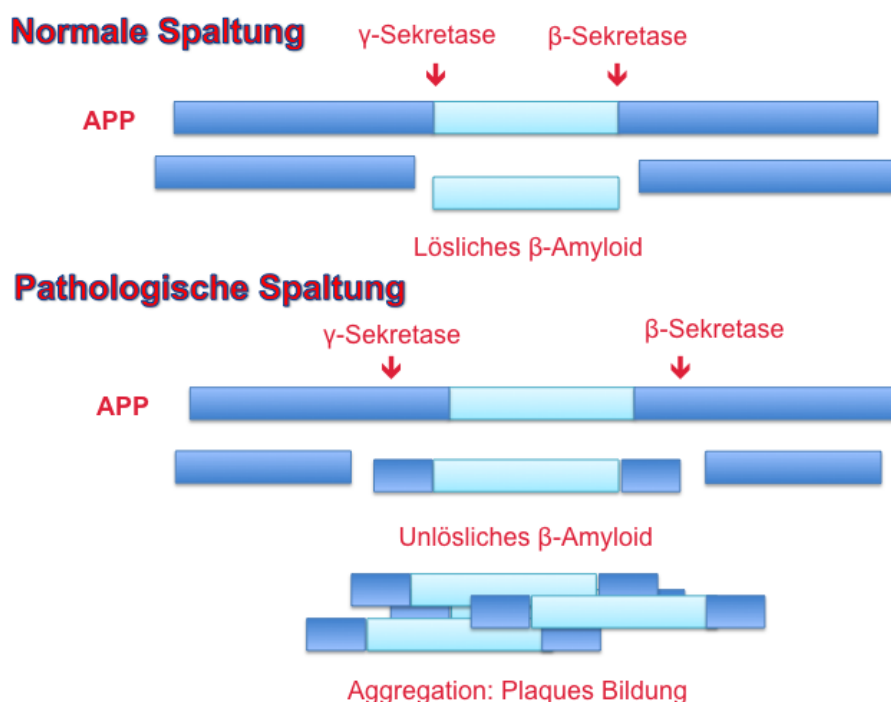


Figura 2: la scissione anomala dell'APP porta alla formazione delle placche



In maniera analoga, dei frammenti di proteina tau formano depositi nei neuroni sottoforma di ammassi neurofibrillari (fig. 1). La proteina tau favorisce la morfologia e le funzioni delle fibre nervose. Attualmente è in atto una controversia sul fatto che placche e ammassi siano coinvolti in processi tossici o facciano parte di una reazione difensiva.

La malattia di Alzheimer è nota in due forme:

1. la cosiddetta «**Familial Alzheimer Disease**» (FAD), precoce, prevalentemente ereditaria e che si manifesta in pazienti con meno di 60 anni; e
2. la «**forma sporadica**», che rappresenta il 95% dei casi e può insorgere in pazienti di circa 65 anni.

Nel DNA dei pazienti che soffrono della FAD, la forma ereditaria della patologia, sono state riscontrate diverse mutazioni. Mentre alcune mutazioni del gene che codifica la proteina precorritrice dell'amiloide pregiudicano la scissione dell'APP, altre influenzano la codificazione delle secretasi, disturbandone in tal modo la normale attività enzimatica. Ognuna di queste mutazioni può causare un aumento della formazione di peptide beta amiloide e favorire così la formazione di depositi patologici (fig. 2).

Queste conoscenze sono state acquisite con l'aiuto dei più moderni metodi a disposizione della biologia cellulare e molecolare. Grazie all'analisi di topi transgenici che presentavano le mutazioni descritte è stato possibile dimostrare in vivo l'influenza delle mutazioni geniche sulla formazione delle placche. A seconda della produzione di peptide beta amiloide, in determinati casi è stato possibile osservarne lo sviluppo già dopo quattro mesi. In taluni test comportamentali, gli animali hanno mostrato capacità cognitive ridotte. Sebbene questi studi fossero basati sulla genetica della «Familial Alzheimer Disease», hanno costituito una prima, buona convalida dell'ipotesi amiloide, che postula una relazione, ed eventualmente una causalità, tra la quantità di placche e l'insorgenza della malattia.

Conseguentemente, negli ultimi 20-30 anni la ricerca sull'Alzheimer si è principalmente concentrata sulle domande seguenti:

- a) come è possibile controllare l'attività delle secretasi al fine di minimizzare la formazione di peptide beta amiloide insolubile?
- b) è possibile inibire l'aggregazione del peptide beta amiloide?
- c) è possibile favorire la scomparsa delle placche?
- d) è possibile annullare la perdita delle facoltà cognitive?

In quest'ambito i ricercatori hanno ottenuto risultati interessanti, che hanno portato allo sviluppo di sostanze promettenti, la cui efficacia non ha tuttavia quasi mai potuto essere confermata da studi clinici. **Questo suggerisce che l'ipotesi amiloide come unica causa dell'insorgenza** dell'Alzheimer non sia sufficiente. Ciò nonostante, vi sono ancora dei ricercatori che attribuiscono alle placche un ruolo chiave nell'origine, nell'insorgenza e/o nello sviluppo della malattia di Alzheimer (2).

I punti deboli dell'ipotesi amiloide

Presso il 95% degli affetti da Alzheimer, che soffrono della forma sporadica della malattia, non è stato possibile rilevare mutazioni nelle sequenze della proteina precorritrice dell'amiloide APP o delle secretasi, questo nonostante la presenza di placche. Si pone perciò la domanda, se le placche siano effettivamente la causa dell'insorgenza della malattia o una manifestazione accompagnatoria in una cascata di processi. In un quarto, anche fino a un terzo, di anziani che non presentavano



riduzioni delle facoltà cognitive, oppure solo in maniera limitata, è persino stata rilevata una quantità significativa di placche. Ciò significa che è possibile avere dei depositi di amiloidi nel cervello senza per questo soffrire di demenza. Le sole aggregazioni amiloidi non bastano quindi a causare la malattia (3).

Questa osservazione ha trovato conferma in uno specifico modello murino: topi caratterizzati da una sovrapproduzione di peptidi amiloidi formavano grandi quantità di placche, ma non presentavano praticamente alcuna riduzione delle capacità cognitive.

I ricercatori hanno sviluppato dei vaccini contro il peptide amiloide, così come altri agenti capaci di eliminare le placche. Nei topi le cui placche erano state rimosse è stato possibile osservare nuovamente le piene capacità cognitive. Nell'uomo, tuttavia, nonostante una considerevole riduzione della densità delle placche tali trattamenti non hanno avuto alcun effetto positivo sulle facoltà cognitive o il decorso della malattia(4). Ciò indica come non sia possibile guarirla attraverso la sola eliminazione delle placche. Considerati complessivamente, questi risultati suggeriscono che la formazione delle placche svolge un ruolo secondario e non causale nell'insorgenza dell'Alzheimer sporadica.

E ora?

L'attuale situazione della ricerca sull'Alzheimer ricorda molto quella della ricerca sul cancro di 40 o 50 anni fa. Allora si riteneva che la comprensione e il controllo dei meccanismi all'origine della forte proliferazione delle cellule avrebbe fornito la spiegazione a tutti i tipi di tumori. Oggi, dopo gli instancabili sforzi di migliaia di ricercatori e miliardi di investimenti, sappiamo che le cause dell'insorgenza del cancro sono molteplici, dipendono da meccanismi diversi e coinvolgono geni o prodotti genici differenti a seconda del tipo di affezione.

A una sfida analoga si trova oggi confrontata la ricerca sull'Alzheimer: taluni ricercatori pensano che vi siano argomenti sufficientemente solidi per respingere l'ipotesi amiloide. Sono dell'opinione che l'ampliamento degli approcci della ricerca sia assolutamente necessario, e convinti che le cause della malattia di Alzheimer siano molto complesse e connesse a numerosi fattori.

Per questo motivo, è essenziale riclassificare il significato della formazione di placche e ammassi e perseguire domande scientifiche del tutto nuove (3):

- a. Esiste un deterioramento delle reti biologiche che porta alla morte delle cellule nervose?
- b. L'origine risiede in un'attività ridotta o fortemente accresciuta in determinate sinapsi, i punti in cui le cellule nervose si stimolano reciprocamente?
- c. Talune cellule nervose sono particolarmente sensibili e muoiono per questo motivo?
- d. La ridotta irrorazione sanguigna del cervello svolge un ruolo nella morte delle cellule nervose?
- e. In quale misura sono coinvolte le reazioni infiammatorie nel cervello?
- f. Fino a che punto i meccanismi coinvolti sono connessi all'età?
- g. Esistono determinati geni che favoriscono una predisposizione alla malattia di Alzheimer?

Per trovare le risposte a queste e ad altre domande occorre estendere la ricerca a un livello più ampio e non concentrarsi su un'unica tesi. Quelli che seguono sono alcuni esempi degli approcci alla ricerca che vengono attualmente perseguiti:



- 1. Sistemi di trasporto perturbati nel metabolismo dei lipidi:** l'analisi completa del genoma di un ampio gruppo di pazienti affetti da Alzheimer ha permesso di identificare come fattore di rischio una variante del gene che codifica l'apolipoproteina E (ApoE). Le apolipoproteine servono tra l'altro come sistemi di trasporto di grassi e colesterolo tra il sangue e le cellule cerebrali. La variante alterata dell'ApoE ha come conseguenza una ridotta assunzione di colesterolo da parte dell'ippocampo, che svolge un ruolo determinante nel processo mnemonico. Il colesterolo è una componente importante della membrana delle cellule nervose. Ulteriori studi dovrebbero dimostrare in quale misura la sopravvivenza delle cellule nervose sia pregiudicata da questo apporto anomalo di colesterolo.
- 2. Approvvigionamento energetico delle cellule nervose:** i mitocondri sono organelli cellulari responsabili della produzione di energia nelle cellule. Sono particolarmente importanti per le cellule nervose, che consumano moltissima energia. Si è scoperto che nelle persone affette da Alzheimer i mitocondri presentano un numero maggiore di mutazioni, lacune e fratture. Rimane da dimostrare in quale misura queste alterazioni influenzino il bilancio energetico delle cellule nervose e contribuiscano alla loro morte.
- 3. Processi infiammatori nel cervello:** nuovi studi mostrano un collegamento tra la malattia di Alzheimer e le reazioni infiammatorie nel cervello. Negli ultimi anni, nel cervello sono stati individuati di peptidi coinvolti nei processi infiammatori. È inoltre noto da tempo che, nel cervello degli affetti da Alzheimer, le cosiddette cellule microgliali sono presenti in numero maggiore e mostrano un'accresciuta attività. Le cellule microgliali svolgono un ruolo centrale nelle reazioni immunitarie del cervello. In passato si riteneva che la causa della forte attività delle cellule microgliali fossero i depositi. Studi più recenti suggeriscono però che l'aumento dell'attività possa non essere una conseguenza, bensì la causa della formazione di aggregati nel cervello. In effetti, nei geni di persone affette da Alzheimer sono state osservate delle mutazioni che influenzano la funzione delle cellule microgliali (5). Recentemente si è pure visto come le risposte immunitarie microgliali siano responsabili della perdita di sinapsi (6). Questi risultati sono coerenti con indicazioni precedenti, secondo le quali un'attivazione anomala del sistema immunitario nei topi dà origine ad aggregati amiloidi e tau e causa disturbi della memoria (7). Poiché i processi infiammatori accrescono l'attività del sistema immunitario, questi dati supporterebbero un ruolo maggiormente causale dei meccanismi infiammatori nella malattia di Alzheimer.
- 4. Morte delle cellule nervose:** da anni si ipotizza che la morte delle cellule nervose non svolga un ruolo chiave solo in relazione all'Alzheimer, ma anche a tutte le patologie neurodegenerative. Non è tuttavia ancora chiaro se la morte cellulare sia una conseguenza di processi metabolici anomali. Le cellule nervose sono particolarmente sensibili. Anche durante lo sviluppo del cervello, le cellule nervose non sufficientemente attivate muoiono. Tali processi si possono manifestare anche in età avanzata, soprattutto se l'attività cerebrale non è più stimolata in maniera ottimale. D'altro canto, anche le cellule nervose eccessivamente stimolate possono morire. Può ad esempio accadere che una concentrazione troppo elevata di glutammato, uno dei neurotrasmettitori che stimolano l'attività elettrica dei neuroni, possa causare la morte delle cellule nervose. Come queste anomalie tossiche si verifichino, non è tutt'ora chiaro. Le cellule nervose reagiscono con forte sensibilità anche ai processi ossidativi. Vi sono indicazioni del fatto che sopportano l'iperossidazione delle loro proteine peggio di altri tipi di cellule. Anche il contributo di questi processi all'origine della morte cellulare è oggetto della ricerca. Oltre alle cellule nervose, esistono anche diversi altri tipi di cellule cerebrali (oligodendrociti e astrociti), che supportano la funzione delle



prime. In quale misura i disturbi del loro metabolismo possa contribuire alla morte delle cellule nervose è un campo della ricerca che oggi sta diventando sempre più importante.

5. Irrorazione sanguigna del cervello

Il normale funzionamento delle cellule nervose richiede moltissima energia. Per questo motivo, il consumo di ossigeno è massimo nel cervello. Il suo normale irroramento sanguigno garantisce un apporto ottimale di ossigeno. Tuttavia, se qualche perturbazione vascolare dovesse disturbarne l'attuazione, talune cellule nervose potrebbero non garantire più le loro prestazioni e morire, scatenando in tal modo una successione di processi tossici.

Sono necessarie nuove ipotesi

L'elenco che precede presenta solo alcuni degli orientamenti che schiudono nuove prospettive nella ricerca sull'Alzheimer. Illustrano però anche la complessità della problematica: preso singolarmente, ognuno di questi campi può rivestire un ruolo determinante per l'insorgenza e/o l'evoluzione della malattia.

È tuttavia molto probabile che, in molti casi, si tratti dell'interazione di un certo numero di questi aspetti (fig.3). Quello che ne emerge è un quadro del tutto nuovo della malattia di Alzheimer, che non può più essere considerata come una patologia a sé stante, bensì come un insieme di diversi processi, a loro volta conseguenze dell'interazione di numerosi fattori di rischio individuali.

Oggi si ritiene che l'origine della malattia preceda di addirittura 20 o 30 anni la comparsa dei suoi primi sintomi. I diversi fattori scatenanti non devono manifestarsi ed agire contemporaneamente, ma possono anche, pur temporalmente distanti ma reciprocamente connessi, condurre ai ben noti sintomi dopo lunghi periodi (fig. 3). Sebbene i sintomi della forma sporadica della malattia si manifestino solo in età avanzata, il momento dell'interazione dei diversi fattori di rischio rimane sconosciuto.

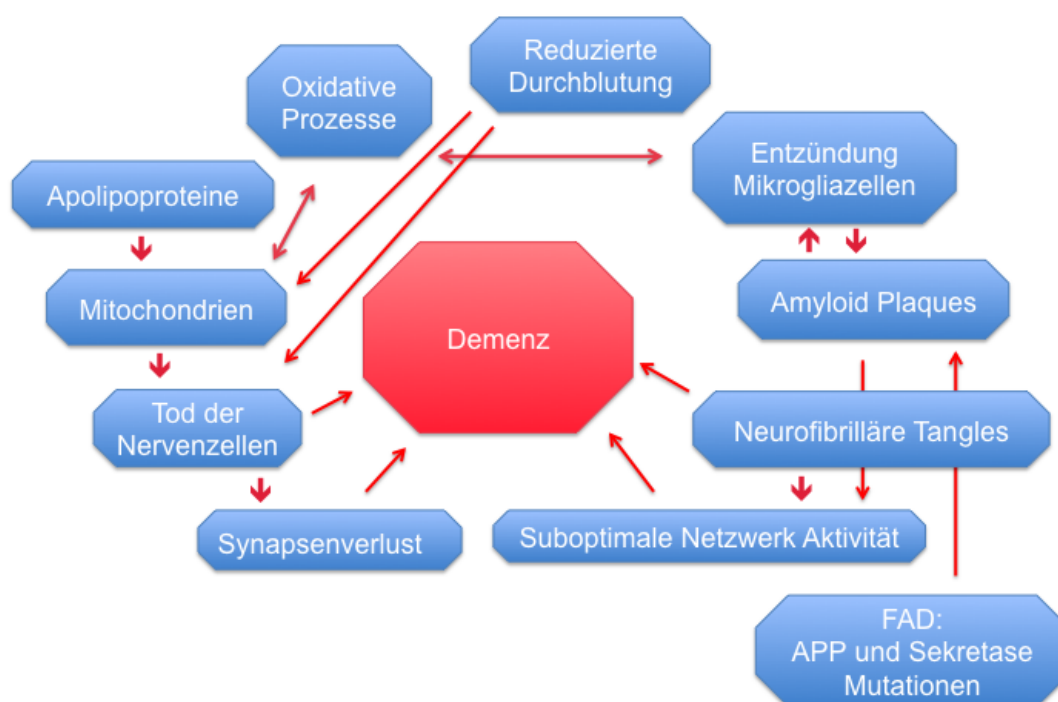


Figura 3: i molteplici processi che possono dar luogo alla demenza



Questa complessità evidenzia la grande urgenza di espandere ulteriormente la ricerca sull'Alzheimer e di verificare le più diverse ipotesi di studio al fine di individuare nuovi approcci per lo sviluppo di agenti efficaci contro la malattia. Come sottolineano gli specialisti del settore, in tale contesto è indispensabile un sostegno intensivo a progetti orientati alla ricerca di base, così come a quelli di rilevanza clinica (8, 9).

La diagnosi precoce schiude nuove prospettive

Le prime alterazioni nel cervello possono essere osservate già 20 o 30 anni prima dei primi sintomi senza che le persone interessate avvertano un qualche disturbo mentale. Quando i primi sintomi si manifestano, vaste parti del cervello sono ormai irrimediabilmente danneggiate. I metodi diagnostici odierni, come gli esami del liquido cerebrospinale o le tecniche di imaging, sono molto onerose e vi si fa solitamente ricorso solo quando un paziente già presenta le prime indicazioni di una demenza. I ricercatori sono perciò alla ricerca di metodi più semplici, capaci di rilevare le alterazioni patologiche nel cervello prima ancora della comparsa dei tipici sintomi demenziali. Un intervento il più possibile precoce nel processo di sviluppo della malattia ha un grande potenziale per la lotta contro l'Alzheimer.

Uno stile di vita sano contro la demenza

La prevenzione delle patologie demenziali è sempre più al centro della ricerca. In quest'ambito, i ricercatori stimano che circa il 40% di esse sia causato da fattori di rischio modificabili e che potrebbe quindi essere evitato o quantomeno ritardato nel tempo (10). Uno stile di vita sano, con sufficiente esercizio fisico, un buon sonno e un'alimentazione equilibrata può contribuire a ritardare o persino a evitare l'insorgere di una demenza. I contatti sociali, l'attività mentale e una buona gestione dello stress sono pilastri altrettanto importanti nella prevenzione delle demenze.

Ricerca Demenze Svizzera - Fondazione Synapsis

- si impegna per la ricerca sulla malattia di Alzheimer e altre patologie neurodegenerative
- promuove la ricerca di base e la ricerca clinica in ambito biomedico
- ha sinora sostenuto più di 100 progetti di ricerca in Svizzera
- ha messo a disposizione della ricerca sulle patologie demenziali circa 25 milioni di franchi

www.ricerca-demenze.ch

Fonti:

1. J. L. Cummings, T. Morstorf, K. Zhong, Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther.* 6, 37 (2014).
2. D. J. Selkoe, J. Hardy, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine.* 8, 595–608 (2016).
3. K. Herrup, The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat. Neurosci.* 18, 794–799 (2015).



4. C. Behl, Amyloid in Alzheimer's Disease: Guilty Beyond Reasonable Doubt? *Trends Pharmacol. Sci.* 38, 849–851 (2017).
5. M. Malik et al., Genetics ignite focus on microglial inflammation in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 10, 52 (2015).
6. S. Hong et al., Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science.* 352, 712–716 (2016).
7. D. Krstic et al., Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J Neuroinflammation.* 9, 151 (2012).
8. K. S. Kosik, T. J. Sejnowski, M. E. Raichle, A. Ciechanover, D. Baltimore, A path toward understanding neurodegeneration. *Science.* 353, 872–873 (2016).
9. H. R. Olpe, C. Olpe, *Hirnwellness* (Hogrefe, 2017).
10. Gill Livingston, J. et. al., Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 396, 413–46 (2020)

