

IL PUNTO SULLA RICERCA

Newsweek,
20 marzo 2000

“Alzheimer: la scienza ne sta scoprendo i misteri. Più a lungo vivremo, maggiori saranno le probabilità di ammalarci di questa devastante malattia. Ma le scoperte più recenti stanno portando gli scienziati più vicini a trovare una terapia”
di Geoffrey Cowley.

Time,
luglio 2000

“La nuova scienza dell’Alzheimer. In gara contro il tempo – e l’uno contro l’altro – i ricercatori sono più vicini a comprendere una delle più devastanti malattie del cervello”
di Madeleine Nash.



Le scienze,
febbraio 2001

“Il puzzle dell’Alzheimer. Il quadro biochimico straordinariamente complesso di questa malattia invalidante è tuttora incompleto, ma si cominciano a ricomporre elementi che, appena un decennio fa, sembravano non avere alcun collegamento”
di Peter H. St George-Hyslop.

Panorama,
27 aprile 2000

“Alzheimer. La scienza scopre i segreti della malattia che ruba la mente” È un male progressivo e inesorabile che distrugge il cervello. Ne soffrono 500 mila italiani e 18 milioni in tutto il mondo. Negli ultimi cinque anni i ricercatori hanno chiarito i meccanismi che innescano il processo degenerativo e hanno scoperto i geni che lo favoriscono. Oggi all’orizzonte ci sono nuovi farmaci capaci di contrastarne il decorso. E allo studio anche un vaccino.
di Laura Bardare e Gianna Milano

La frequenza di articoli divulgativi sull’Alzheimer, pubblicati con dovizia di particolari su prestigiose riviste in tutto il mondo, è la dimostrazione che, sebbene non sia stata ancora trovata una terapia preventiva o risolutiva per la malattia di Alzheimer, in questi ultimi anni la scienza ha fatto degli enormi passi avanti.

“Immaginate il vostro cervello come una casa illuminata: Ora immaginate che qualcuno spenga le luci una ad una; questo è quello che fa l’Alzheimer. Spegne la luce in una stanza e poi nell’altra e le idee, le emozioni e la memoria si affievoliscono e cessano del tutto. Sfortunatamente, come sanno bene tutti i familiari dei malati, non c’è ancora nessun modo per evitare che le luci si spengano, nessun modo per riaccenderle. Almeno per ora”

Inizia così l’articolo di Madeleine Nash, pubblicato sul numero di luglio 2000 del Time.

Fino a qualche anno fa, non si disponeva quasi di alcun tipo di conoscenza sulle cause della malattia; tuttavia le recenti scoperte nei campi dell’epidemiologia, della genetica, della biologia molecolare e cellulare e di altre discipline stanno finalmente fornendo le chiavi per identificare alcuni dei meccanismi che sono alla base della malattia. “Abbiamo imparato di più sulla malattia di Alzheimer negli ultimi 15 anni di quanto avessimo scoperto negli 85 precedenti” dice il dottor Bruce Yanker della Harvard Medical School.

Negli ultimi due anni gli scienziati hanno fatto delle scoperte di straordinaria importanza sul come la malattia di Alzheimer distrugge il cervello e i risultati del loro lavoro li portano sempre più vicini a trovare delle terapie.

Sembra che l’Alzheimer insorga perché il normale processo di elaborazione di alcune proteine si verifica in maniera errata, portando all’accumulo di frammenti di una proteina tossica nelle

cellule e negli spazi intercellulari del cervello.

Le basi di queste conoscenze sono state poste grazie all’esame autoptico del cervello.

Che cosa realmente accade nel cervello di un malato? Come si era reso conto Alois Alzheimer nel 1907, il cervello di chi viene colpito da questa malattia è ingombro di accumuli proteici. L’accumulo extracellulare di β -amiloide dà luogo alla formazione delle “placche” mentre il venir meno della normale conformazione della proteina tau determina la comparsa dei “grovigli neurofibrillari” all’interno delle cellule nervose. Fino a non molto tempo fa, gli scienziati potevano solo tentare di indovinare il significato di queste lesioni. “Non si sapeva nemmeno di cosa fossero fatte” dice Paul Greengard, direttore del Fisher Alzheimer Center della Rockefeller University. “Ora sappiamo di cosa sono fatte e cominciamo anche a capire che cosa ne provoca la formazione”.

Il primo passo verso la soluzione del mistero venne fatto alla fine degli anni ’80, quando gli scienziati identificarono una molecola chiamata APP, ovvero proteina precursore dell’amiloide. L’APP è una normale proteina prodotta da neuroni sani, che attraversa la membrana cellulare. Più di recente, i ricercatori individuarono almeno tre enzimi – detti alfa, beta e gamma secretasi – i quali possono dividere l’APP in parti più piccole (la beta secretasi è stata identificata con certezza l’anno scorso). Diversamente dalla alfa secretasi, che porta alla formazione di una proteina innocua, gli enzimi beta e gamma contribuiscono insieme a generare una

proteina più corta e con la tendenza ad aggregarsi, denominata beta amiloide (A-beta). Tutti produciamo la proteina A-beta “*Ma il problema - dice il dottor Dennis Selkoe della Harvard Medical School e del Boston Brigham and Women’s Hospital - consiste nel suo smaltimento: di solito l’A-beta viene digerita dopo essersi staccata dalla cellula, ma talvolta forma degli insiemi insolubili detti fibrille, che poi si uniscono insieme creando le placche. La correlazione tra densità delle placche e gravità della malattia è molto incerta. Per di più simili placche si ritrovano nella maggior parte delle persone anziane. Tuttavia la loro presenza massiccia nell’ippocampo e nella corteccia cerebrale è specifica dei malati di Alzheimer*”.

“*Perché la densità delle placche di beta amiloide non riflette direttamente la gravità della malattia?*” – si chiede Peter H. St George-Hyslop. Il problema, in sostanza, è se le placche di beta amiloide siano effettivamente la causa della demenza e questa domanda fondamentale quanto irrisolta è da anni al centro delle

discussioni e della ricerca. Questa domanda, ancora senza risposta certa, ha creato tra i ricercatori schieramenti contrapposti (ne ha parlato il prof. Massimo Tabaton sul *Notiziario Alzheimer Italia* n.18, pagina 6).

Oltre ad avere capito come si formano le placche, i ricercatori si sono fatti anche un chiaro quadro di come si formano i grovigli neurofibrillari e come questi distruggono le cellule cerebrali. I neuroni sani assomigliano vagamente a dei polipi: il loro corpo sferico è coperto da lunghe appendici sottili dette neuriti che formano collegamenti con le altre cellule. Queste appendici avvolgono una struttura interna chiamata microtubulo, che dà al neurone la sua forma e serve da sistema circolatorio trasportando sostanze nutritive e chimiche: il collante che tiene insieme tutto questo sistema è una proteina chiamata “tau”. Le molecole di tau sono strettamente legate ai lati dei microtubuli e li rafforzano come le traversine di un binario ferroviario; ma quando interviene la malattia di Alzheimer, le molecole di tau si staccano dai microtubuli e si uniscono formando

i grovigli. Contemporaneamente, i microtubuli si disgregano e i neuroni muoiono, portando via con sé nomi, date e facce.

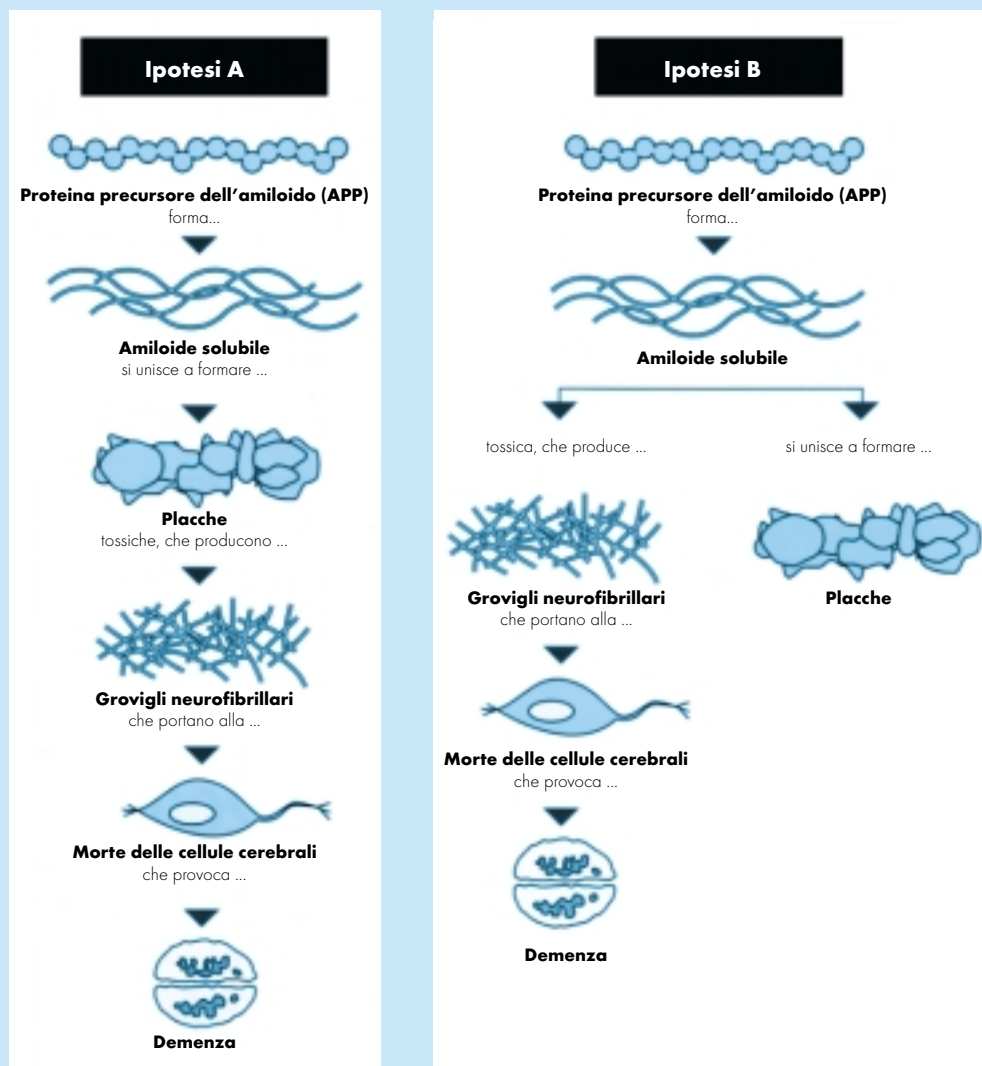
I grovigli neurofibrillari compaiono molto tempo dopo la formazione delle placche di beta amiloide.

Che cosa determina l’agrovigliarsi delle molecole di tau? Attualmente alcuni scienziati sospettano che il processo abbia inizio quando le placche amiloidi premono contro la superficie esterna dei neuroni dando l’avvio a tutta una serie di trasformazioni chimiche al loro interno. Il collegamento con le placche non è ancora chiaro, ma la serie di trasformazioni non può essere messa in dubbio.

Fin da quando Alois Alzheimer identificò la malattia, nel 1907, gli epidemiologi hanno cercato di comprenderne i meccanismi e si sono domandati se fosse ereditaria, e perciò influenzata in primo luogo dai geni, o se fosse piuttosto causata da fattori ambientali.

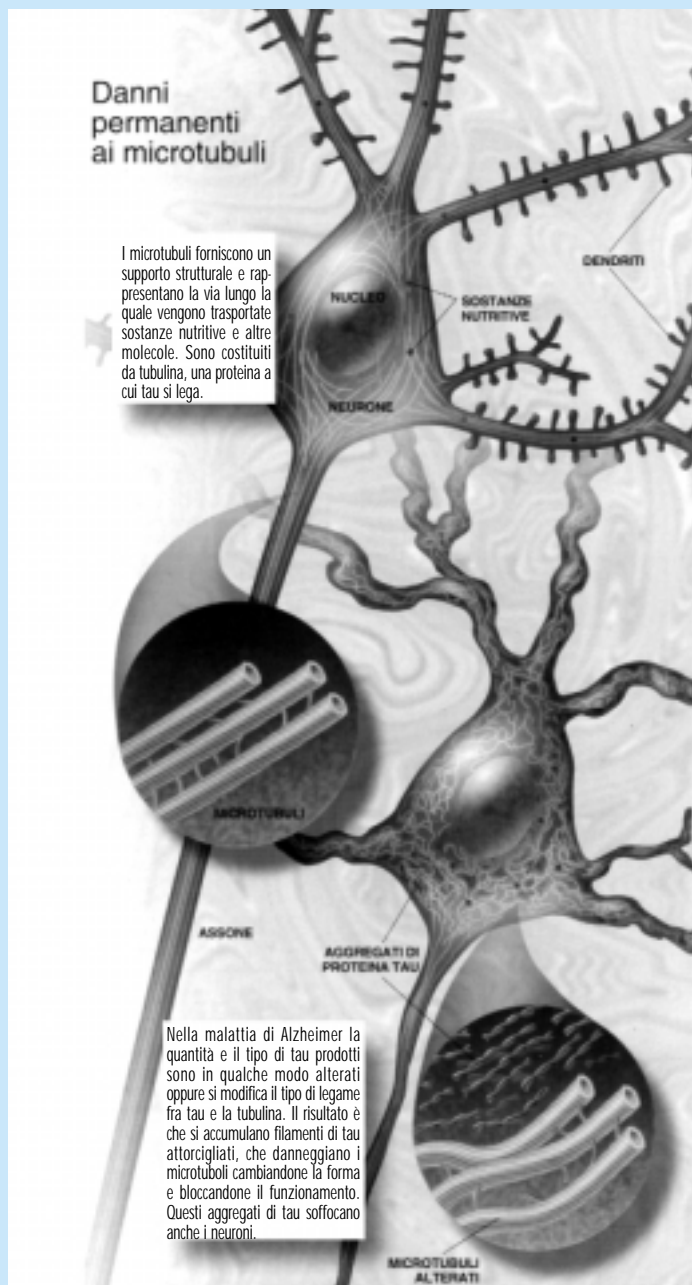
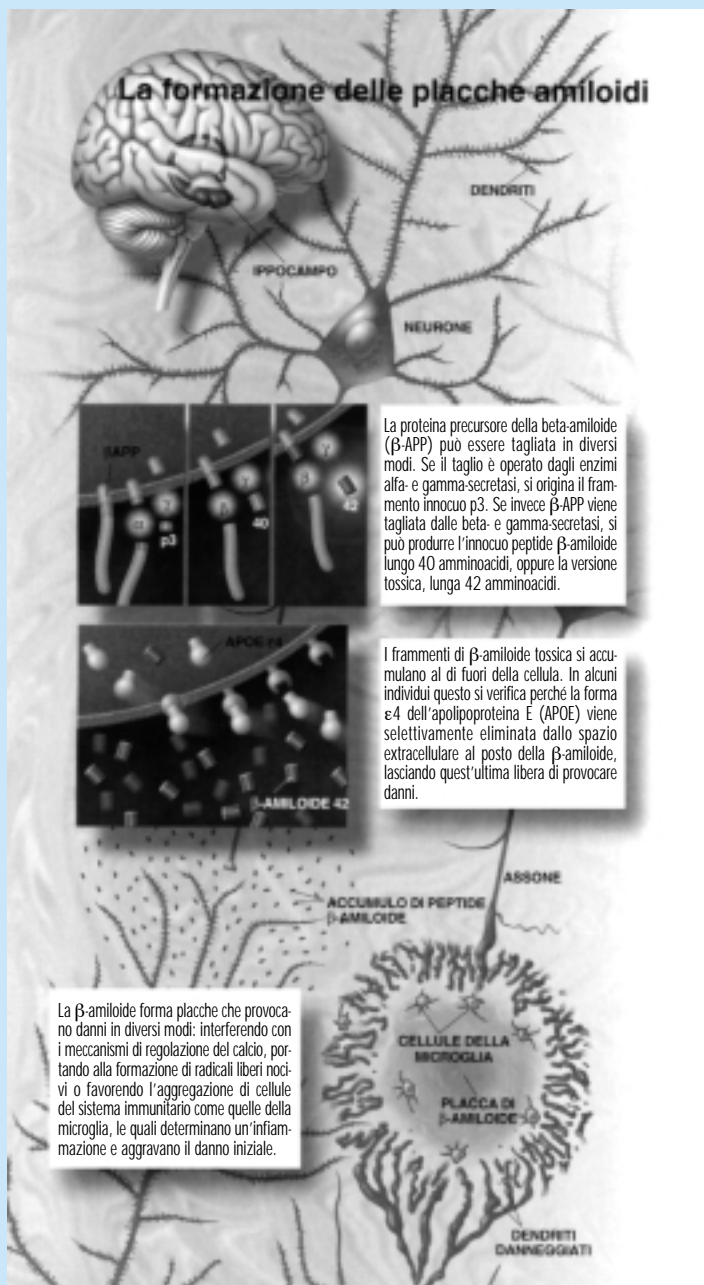
Negli anni 80 furono identificate alcune grandi famiglie in cui la malattia si trasmette da una generazione alla successiva. Una simile modalità di trasmissione indicava che i membri di queste famiglie avevano ereditato un gene difettoso, dominante rispetto a quello normale. Sull’ereditarietà, responsabile di una piccola percentuale di casi, molto resta da chiarire.

Negli ultimi dieci anni, i ricercatori hanno individuato tre geni che possono, dopo aver subito una mutazione, produrre l’A-beta in quantità eccessiva. Queste mutazioni si ereditano per via



(Illustrazione tratta da “National Newsletter of the Alzheimer’s Society”, UK, marzo 2001)

Molti ricercatori ritengono che la formazione delle placche provochi i grovigli neurofibrillari e il conseguente danno al cervello che porta alla demenza (Ipotesi A). Altri pensano che le placche non provochino necessariamente i grovigli neurofibrillari ma che sia piuttosto la forma solubile dell’amiloide ad avere un’attività tossica (Ipotesi B).



John W. Karapellou

familiare, e virtualmente tutti coloro che ne ereditano una sviluppano il morbo di Alzheimer entro i 60 anni. L'Alzheimer familiare ad esordio precoce è raro (rappresenta il 3 - 5 % di tutti i casi). (Ne parla Amalia Bruni, neurologa e ricercatrice, nell'articolo "La Nicastrina" a pagina 4).

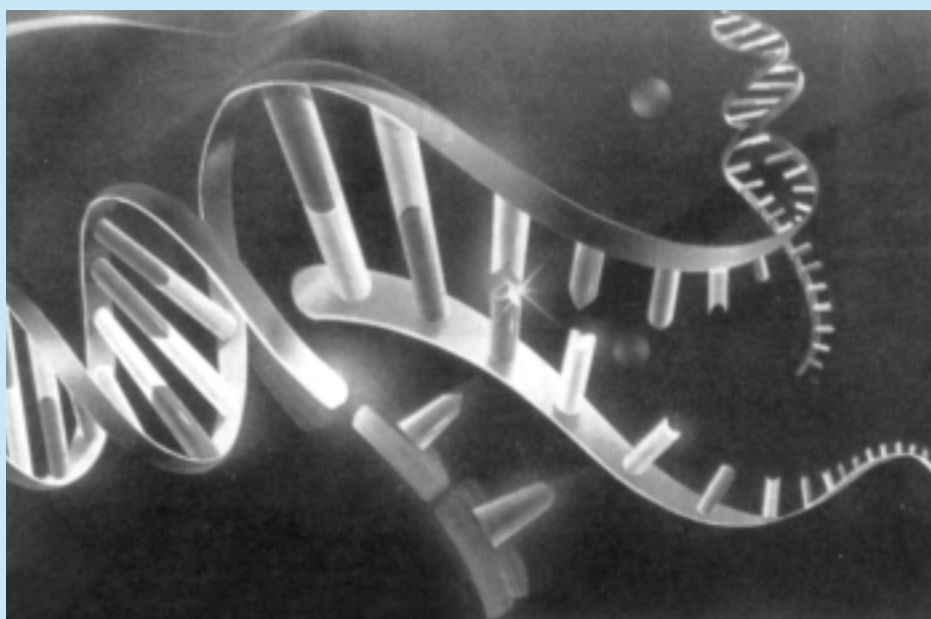
La forma comune della malattia ha anch'essa una componente genetica. "Ma la maggior parte di questi malati non ha dei geni che causano direttamente la malattia, è la loro conformazione genetica che li rende più suscettibili a cause ambientali". dice Rudy Tanzi, genetista alla Harvard Medical School. Queste cause non sono conosciute, ma sappiamo che esistono, e, come dimostra il caso di Sally Luxon e di Diane Schuller, sono molto potenti. Sally e Diane sono gemelle identiche e hanno la stessa serie di geni. Entrambe cresciute nell'Ohio, si vestivano allo

stesso modo, dormivano nello stesso letto e, quando sorridevano, mostravano la stessa dentatura irregolare. Diane, però, sembra più giovane dei suoi 63 anni, le piace viaggiare con il marito e mantiene i contatti con i figli, i nipoti e la madre ottantaseienne. Sally invece, che ha la malattia di Alzheimer in fase già avanzata, non parla dal 1993 e non cammina dal 1994, non riconosce le figlie e nemmeno la sua gemella. "Possiamo solo tenerle la mano - dice la sorella Diane - e sperare che, quando l'abbracciamo e la bacciamo, lei si renda conto, anche solo minimamente, che le siamo vicini." Le due gemelle fanno parte di uno studio sulla malattia di Alzheimer nei fratelli gemelli, condotto dalla Duke University. È difficile dare una spiegazione del loro destino così diverso, ma i ricercatori hanno individuato vari fattori non-genetici che possono avere qualche influenza.

I pochi fattori di rischio finora identificati sono interessanti ma non chiarificatori.

I traumi cranici sono probabilmente fra quelli più documentati e sembra che una scarsa istruzione nella prima infanzia possa essere correlata ad un aumento del rischio.

Correlazione, tuttavia, non equivale a un nesso di causa-effetto, e questi fattori potrebbero essere in realtà indicatori di altri agenti o eventi: ad esempio un trauma cranico potrebbe semplicemente



La catena della "doppia elica" del DNA, il codice della vita.

ridurre il numero dei neuroni, provocando in tal modo la comparsa precoce dell'Alzheimer e un basso livello di scolarizzazione potrebbe indicare un'altra forma di carenza verificatasi durante l'infanzia.

I farmaci esistenti e allo studio

Al momento esistono solo farmaci sintomatici, che non sono in grado di intervenire o di bloccare la progressione della malattia. Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi rappresentano, attualmente, il principale trattamento per la malattia di Alzheimer. Nel cervello l'acetilcolina - un neurotrasmettitore coinvolto nella comunicazione tra le cellule nervose - invia messaggi da una cellula all'altra. Un enzima, chiamato acetilcolinesterasi, distrugge l'acetilcolina dopo che questa è stata usata, in modo che non si accumuli tra le cellule nervose e non causi complicazioni. Le ricerche hanno dimostrato che non c'è sufficiente acetilcolina nel cervello dei malati di Alzheimer. Perciò inibendo l'enzima che distrugge l'acetilcolina, si mantiene nel cervello una più elevata concentrazione di acetilcolina e si aumenta la comunicazione tra le cellule nervose. Gli studi clinici hanno mostrato una superiorità di questi farmaci (attualmente sono in commercio in Italia il donepezil, la rivastigmina e la galantamina) rispetto al placebo per quanto riguarda le funzioni cognitive e, talvolta, le attività della vita quotidiana. Anche i disturbi del comportamento, secondo alcune ipotesi suggestive da verificare, potrebbero essere sensibili a questo tipo di intervento. Sebbene una certa proporzione di pazienti abbia risposto positivamente al trattamento con anticolinesterasici, è

evidente che tale approccio è limitato perché non è diretto alla causa scatenante della malattia.

Gli scienziati continuano le ricerche sugli antinfiammatori non steroidei per ridurre l'infiammazione che accompagna la formazione delle placche. Il National Institute on Aging ha promosso uno studio per determinare se il trattamento con due diversi farmaci anti infiammatori possa rallentare il declino clinico e delle capacità cognitive dei malati di Alzheimer.

Si stanno facendo ricerche anche su alcuni farmaci (le statine) che riducono il colesterolo ed è stato pubblicato uno studio sul Lancet che ha trovato che persone in terapia con questi farmaci, confrontate con altre non in terapia, avevano un rischio minore del 70% di sviluppare la demenza. Alcune nuove prospettive derivano dallo studio, attualmente in corso, di sostanze che possano inibire o bloccare l'azione delle secretasi, enzimi che giocano un ruolo molto importante nella formazione della beta amiloide.

Un'altra prospettiva, più avanti nella sperimentazione, deriva dalla creazione di un vaccino che prevenga la formazione delle placche. Negli ultimi mesi sono stati pubblicati alcuni studi che riguardano gli effetti di questa vaccinazione sull'apprendimento e la memoria in topi transgenici.

La sperimentazione sui topi geneticamente programmati per produrre placche di beta amiloide nel proprio cervello ha dimostrato

due fatti: nei topi transgenici ancora sani il vaccino ha evitato la formazione delle placche e iniettato nei topi che avevano già sviluppato le placche nel cervello ne ha ridotto il numero.

Il vaccino viene ora sperimentato sugli uomini: circa 100 persone negli Stati Uniti e in Inghilterra sono coinvolte in questa prima fase della ricerca che valuta la tollerabilità del farmaco.

Successivamente verranno effettuati studi più ampi per continuare a verificarne la tollerabilità e a stabilirne l'efficacia. Il neurologo David Knopman M.D. che lavora alla Mayo Clinic suggerisce di essere molto cauti perché il vaccino è ancora ai primi stadi della ricerca e si deve ancora rispondere a numerose domande sul suo funzionamento e sui meccanismi della malattia di Alzheimer.

"La verità - dice il dr. Knopman - è che, sebbene i risultati sui topi siano eccitanti l'efficacia del vaccino deve essere ancora provata sull'uomo". Gli studi, finora hanno studiato la tollerabilità sull'uomo e non sono ancora iniziati gli studi per determinarne l'efficacia.

Saranno necessari ancora parecchi anni per avere dei risultati attendibili nell'uomo.

Purtroppo, nessuna di queste cure riuscirà a ridare vita ai neuroni distrutti e quindi il vero successo si avrà quando saremo in grado di individuare la malattia prima che i danni siano ormai troppo evidenti. **CI**

© 2001 Federazione Alzheimer Italia

Tutti i diritti riservati. Nessuna parte del Dossier può essere riprodotta senza autorizzazione della Federazione.