

Amiloide: certezze e controversie

Da circa vent'anni l'ipotesi predominante sulla patogenesi dell'AD è incentrata sulla teoria della cascata dell'amiloide.

La beta-amiloide si forma normalmente nel cervello di tutti i soggetti e deriva dalla scissione della proteina precursore dell'amiloide (APP), una glicoproteina della membrana neuronale. Il gene che codifica per la APP si trova sul cromosoma 21 e questo forse giustifica il fatto che vi è una elevata prevalenza di AD nella sindrome di Down (trisomia 21).

Sulla superficie della membrana del neurone ci sono degli enzimi (secretasi) che scindono l'APP e questa scissione avviene con due modalità:

l'APP viene scissa prima dalla alfa-secretasi, quindi dalla gamma-secretasi dando origine a un frammento non tossico.

l'APP viene scissa dalla beta-secretasi e successivamente dalla gammasecretasi generando un frammento denominato beta-amiloide

Le secretasi sono un complesso di vari enzimi, fra cui anche la presenilina 1 (codificata su cromosoma 14), la presenilina 2 (codificata su cromosoma 1), la nicastrina. E' ormai accertato che alterazioni della produzione di questi enzimi sono responsabili di alcune rare forme genetiche di M di Alzheimer caratterizzate da un esordio precoce.

La teoria della cascata dell'amiloide prevede che per motivi ancor non chiari si realizzi nei malati una iperproduzione di beta-amiloide che si accumula e si aggrega in placche nello spazio extracellulare (placche senili) generando infiammazione, alterando l'omeostasi metabolica e ionica del neurone e quindi in ultima analisi causando la morte neuronale.

I portatori di un particolare assetto allelico sul cromosoma 19 di una apolipoproteina chiamata ApoE possono essere maggiormente soggetti alla depauperazione neuronale, e quindi avere un rischio aumentato di sviluppare l'AD, perchè meno efficienti nel favorire l'eliminazione fisiologica di beta-amiloide.

Bisogna però sapere che la tanto vituperata beta-amiloide è normalmente presente nel cervello umano e aumenta con l'età. Si è appurato che non si tratta di materia inerte, ma forse ha funzione pro-infiammatoria, forse è coinvolta nei processi di neuroplasticità. Ultimamente sta emergendo una presunta funzione antimicrobica dell'amiloide e in particolare della beta-amiloide.

Gli studi con la PET con legante per l'amiloide (PiB) stanno evidenziando una positività nei pazienti AD, ma anche l'assenza di correlazione con il grado di declino cognitivo.

Da ultimo bisogna purtroppo segnalare che i farmaci finora utilizzati per ridurre il livello di produzione di beta-amiloide (inibitori del-

la gammasecretasi) hanno fallito. A questo proposito va detto che le difficoltà di sintetizzare una molecola con questa azione sono enormi e si attendono novità frutto delle innovazioni tecnologiche in futuro.

In conclusione possiamo dire che la tossicità neuronale esercitata dall'amiloide sembra accertata sia in vitro che in vivo. Altrettanto sicuramente però esistono altri meccanismi patologici che si innescano e si mantengono indipendentemente dall'azione tossica della beta-amiloide o che addirittura causano essi stessi iperproduzione di beta-amiloide. Ci riferiamo ad esempio

all'iperfosforilazione della proteina tau (che genera grovigli neurofibrillari dentro i neuroni)

all'infiammazione cronica, allo stress ossidativo (difficoltà da parte delle cellule di produrre energia con i mitocondri), all'ipometabolismo (riduzione del consumo di glucosio), alle alterazioni di meccanismi legati al calcio, meccanismi vascolari, difetto di autofagia

(incapacità da parte della cellula nervosa di eliminare prodotti decaduti, inutili o dannosi per il neurone), disfunzioni sinaptiche (riduzione e alterazione dei collegamenti fra cellule).

Sembra quindi che vari processi patologici procedano parallelamente e che si influenzino vicendevolmente in una molteplicità di circoli viziosi responsabili della neurodegenerazione della



Immunoglobuline

Prosegue nel mondo scientifico il dibattito sull'utilizzo delle immunoglobuline nella M. di Alzheimer.

Le immunoglobuline sono un derivato naturale del plasma che contiene anticorpi diretti contro l'amiloide e che, modificando il sistema immunitario, può ridurre i danni provocati dall'infiammazione associata alla M. di Alzheimer.

Secondo un recente studio canadese questa terapia sarebbe efficace nello stabilizzare i sintomi cognitivi nel lungo periodo.

I ricercatori della "Mount Sinai School of Medicine" di New York invece sottolineano che si potrebbero ottenere risultati ben più evidenti somministrando, sempre per un lungo periodo, una dose ridotta del farmaco, in quanto un grave problema del farmaco è l'altissimo costo.

Diagnosi precoce

L'alterata attività colinergica (l'acetilcolina è il neurotrasmettitore utilizzato dai neuroni per dialogare fra loro) si registra non solo durante la M di Alzheimer conclamata, ma anche nelle fasi precoci di malattia quando il deficit cognitivo è minimo.

Lo dimostra uno studio dell'Istituto Scientifico S Raffaele di Milano che ha utilizzato la PET (tomografia ad emissione di positroni) e il tracciante 11C-MP4 per studiare la funzione colinergica.

Dalla Svezia nuovo vaccino

Secondo i ricercatori svedesi del Karolinska Institutet di Stoccolma un nuovo vaccino denominato CAD106 si è mostrato in grado di attivare le difese immunitarie nei confronti dell'amiloide senza effetti collaterali.

Sarà necessario proseguire con ulteriori studi clinici che si rivolgono ad un numero più esteso di pazienti.

Statine efficaci

A Montreal presso la McGill University hanno evidenziato come la somministrazione di statine (farmaci abitualmente usati nelle dislipidemia) nelle prime fasi della malattia migliori il flusso sanguigno e quindi i deficit cognitivi.

Obama contro l'Alzheimer

Coma già ampiamente documentato da noi sulla Newsletter n.° 5 sta per divenire operativo il Piano Alzheimer degli Stati Uniti.

L'amministrazione del presidente americano Obama poco prima della sua rielezione ha rifinanziato il progetto che prevede strategie di assistenza ma anche di ricerca, in particolare con un altro anticorpo monoclonale (crenezumab) e con insulina.

La Colombia al centro della ricerca clinica per i prossimi anni

Proprio il crenezumab è al centro di uno studio di fondamentale importanza che inizierà nel 2013. Si tratta di un anticorpo monoclonale che, legando specificatamente la beta amiloide, potrebbe favorirne l'eliminazione impedendone l'accumulo nei neuroni.

Si è deciso di trattare con questo farmaco gli individui portatori di una particolare mutazione della presenilina 1 (E280A) e che quindi, a causa di una anomalia genetica responsabile di una alterata produzione di proteina precursore dell'amiloide, inevitabilmente svilupperanno in futuro la M di Alzheimer.

In una zona montagnosa nel nord della Colombia esiste una popolazione che presenta una alta incidenza di questa mutazione e che per tale

motivo da molti anni è in fase di studio e caratterizzazione.

All'interno di questa popolazione sono stati selezionati circa 5000 soggetti che, oltre a presentare la mutazione E280A, presentavano anche un iniziale deposito abnorme di beta amiloide nel cervello (documentata con studi PET).

La somministrazione del farmaco a questi individui si spera ritardi il progredire della M di Alzheimer. Sicuramente lo studio che si protrarrà per molti anni fornirà informazioni importantissime sugli aspetti biochimici, neuropsicologici e di neuroimaging funzionale della neurodegenerazione.

Il pesce fa bene

La prestigiosa rivista Neurology ancora una volta segnala che gli alimenti ricchi di Omega3 (pesce, pollo e frutta secca) siano efficaci nel ridurre il livello di beta-amiloide (il cui accumulo è responsabile della formazione di placche senili).

Nuovo bersaglio per futuri farmaci

I ricercatori svedesi dell'istituto Karolinska hanno focalizzato la loro attenzione sulle caspasi, enzimi coinvolti nel processo di morte cellulare. Hanno scoperto che questi enzimi mediano anche il processo infiammatorio che danneggia i neuroni. Forse questi enzimi potrebbero costituire un nuovo bersaglio per farmaci futuri.

Iperensione e Alzheimer

Finora sono stati individuati molti fattori di rischio coinvolti nella patogenesi della Malattia di Alzheimer.

Bisognerà enumerare fra questi anche l'ipertensione come ulteriormente confermato da uno studio italiano condotto fra Isernia e Roma che ha scoperto che l'aumento della pressione

arteriosa altera le cellule della parete delle arterie cerebrali (endotelio) facilitando il passaggio di beta-amiloide.

Epilessia e Alzheimer

E' noto che l'epilessia è una problematica che si verifica frequentemente nell'anziano; in passato molti studi hanno evidenziato che i malati di Alzheimer hanno una probabilità maggiore di manifestare un attacco epilettico.

Esistono poi alcuni tipi particolari di epilessia, come l'epilessia del lobo temporale, che si associano nel corso del tempo ad un certo grado di decadimento cognitivo.

E' difficile capire se questi due fenomeni conoscano una medesima genesi e se uno costituisca un epifenomeno dell'altro.

Nuove scoperte sulla terapia ormonale e M. di Alzheimer.

Nel periodo 1995-2006 è stato eseguito presso la Contea di Cache (vicino a Baltimora, USA) uno studio osservazionale su una popolazione di 1176 donne che al momento della menopausa hanno utilizzato la terapia sostitutiva ormonale. All'interno di questo gruppo 176 donne hanno sviluppato una AD durante questo lungo periodo. Analizzando nello specifico i dati si è scoperto che assumere la terapia estro-progestinica durante il periodo critico della menopausa costituisce un fattore protettivo verso lo sviluppo della M di Alzheimer, mentre protrarne l'utilizzo o iniziarlo in epoca più avanzata costituisce un chiaro fattore di rischio.

INFO DALL'ASSOCIAZIONE

Lunedì 26 Novembre si è tenuto l'ultimo degli incontri informativi per il 2012: un nuovo ciclo di incontri riprenderà da Gennaio 2013. Troverete sul sito il programma dettagliato e le date precise.

Continua l'appuntamento con gli incontri di auto-aiuto per i famigliari di malati di Alzheimer. Il gruppo si riunisce ogni secondo lunedì del mese presso l'Auditorium della Clinica S. Maria alle ore 21:00, non è necessaria preiscrizione.

Proseguono anche i laboratori di arteterapia e di psicomotricità per i malati di Alzheimer; si ricorda che è possibile richiedere il servizio di trasporto gratuito effettuato dall'Associazione.

E' sempre attivo lo sportello telefonico dell'associazione al n.°

0331 393457 ogni venerdì dalle ore 11:00 alle ore 13:00. La segreteria è invece attiva ogni mercoledì dalla ore 13:00 alle ore 15:00.

Vi informiamo che il giorno 5 Dicembre presso l'atrio della Clinica verrà allestito a partire dalle ore 9:00 per tutta la giornata un punto di raccolta fondi con distribuzione dei "biscotti della memoria" (madeleine), di biglietti natalizi realizzati con immagini tratte dai lavori effettuati presso l'atelier di arteterapia dei malati di Alzheimer, di piattini di ceramica con il logo della Onlus.

A conclusione della giornata è prevista la presentazione del libro di Elena De Dionigi "Prima di volare via. Quello che l'Alzheimer non ci può

rubare". Una riflessione che, attraverso la narrazione e l'intreccio delle storie individuali, si pone in senso critico una domanda inevitabile di fronte alla degenerazione del ricordo e dell'identità: è possibile lasciare in eredità la vita prima che svanisca dalla nostra mente?

Si ricorda ancora che il 14 Dicembre alle ore 21, ci sarà una raccolta fondi a favore della Onlus in occasione del concerto dell'Orchestra Sinfonica del Conservatorio di Milano "Debussy e dintorni".

Il concerto si terrà nella sala Verdi del Conservatorio, via Conservatorio 12, Milano.