Newsletter quadrimestrale N.° 29

I quadrimestre 2021

MULTIMEDICA ALZHEIMER ONLUS notizie

PERIODICO DI INFORMAZIONE PER I SOCI DELL'ASSOCIAZIONE MULTIMEDICA ALZHEIMER ONLUS

Biomarkers per la M di Alzheimer: dal liquor al sangue

.Fino ai primi anni 2000 la diagnosi di Alzheimer dipendeva dai sintomi, dall'esame delle funzioni cognitive e dall'esclusione di altre possibili cause di demenza. Una diagnosi definitiva di Alzheimer poteva essere posta solo post-mortem con l'esame autoptico del cervello che permetteva di rilevare la presenza delle placche senili (deposizione di beta-amiliode) e grovigli neurofibrillari intracellulari. Successivamente l'immagine strutturale dell'ippocampo mediante risonanza magnetica è diventata parte integrante del percorso diagnostico di un paziente con AD. Piu' recentemente è stata approvata a uso clinico la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) in grado di tracciare la presenza di beta-amiloide nel cervello.

La proteina precursore dell'amiloide (APP) è una proteina che si trova nella membrana del neurone e che attraverso l'azione di due enzimi (alfa-segretasi e gamma-secretasi) viene processata in un gruppo di proteine non amiloidogeniche, cioe' non tossiche. Se invece agiscono sulla APP gli enzimi beta-secretasi e gamma-secretasi in sequenza si generano alcune proteine fra cui la celebre beta-amiloide42 che si possono depositare nel cervello in forma aggregata, le placche senili appunto che costituiscono il primo rilievo patologico dell'Alzheimer. Tale fenomeno precede e forse determina anche la formazione dei grovigli neurofibrillari a partire dalla proteina tau.

Ecco perchè la beta-amiloide42 negli ultimi anni ha costituito il bersaglio ideale per approntare metodi di diagnosi e farmaci in grado di curare questa terribile malattia.

I farmaci attualmente in uso (rivastigmina, donepezil, galantamina, memantina) hanno un effetto solo sintomatico che non sempre viene raggiunto.

Recentemente sono stati condotti numerosi studi fino alla fase 3 (cioè la fase che coinvolge un largo numero di pazienti) che utilizzano potenziali farmaci in grado di inibire la beta-secretasi, oppure inibire la gamma-secretasi, oppure anticorpi monoclonali leganti la beta-amiloide in grado di favorirne l'eliminazione per via renale (clearance). Purtroppo questi studi hanno quasi tutti fallito, ma l'analisi attenta dei dati ha rilevato il fatto che costituisce un errore trattare con questi farmaci i pazienti AD sintomatici, cioè quando il loro cervello è già in sofferenza per la presenza di placche senili e grovigli neurofibrillari. La strategia vincente sembra essere quella di trattare con questi composti i pazienti prima che sviluppino i sintomi dell'Alzheimer (fase preclinica) oppure si trovino in una fase prodromica della malattia (Mild Congnitive Impairment- MCI).

Ecco che quindi nel prossimo futuro diventa fondamentale individuare dei biomarkers in grado di individuare i pazienti nella fase molto iniziale di malattia o addirittura nella fase di pre-demenza, cioè in persone che abbiano sintomi molto lievi o non abbiano ancora sviluppato sintomi

Allo stato attuale le metodiche riconosciute dalle Società Scientifiche americane ed europee quali markers biologici affidabili per i criteri da utilizzare nella diagnosi di AD, nella differenziazione fra AD e MCI e nella predizione di un successivo esordio di AD sono:

- la volumetria dell'ippocampo (tramite Rmn encefalo),
- la PET FdG (cioè quell'applicazione della Pet che utilizza come tracciante il glucosio alla ricerca di un ipometabolismo dello stesso nelle regioni posteriori del cervello tipico per l'AD),
- la PET amiloide (che usa il tracciante chiamato PiB alla ricerca delle placche di beta-amiloide),
- l'analisi del liquido cefalorachidiano per la ricerca di una diminuzione di beta-amiloide42 e incremento di proteina tau e tau iperfosforilata.

Il liquido cefalorachidiano (CFS o liquor) è in contatto con lo spazio cerebrale extracellulare e quindi i cambiamenti biochimici nel cervello trovano un riflesso nel CSF stesso.
Una marcato decremento di beta-amiloide42 e un marcato aumento di proteina tau nel liquor sono attualmente usati per diagnosticare l'AD. Un rapporto ridotto fra beta-amiloide42 e beta-amiloide40 risulta essere più sensibile a questo scopo e più utile nel differenziare l'Alzheimer da altre malattie neurodegenerative come la Malattia a Corpi di Lewy diffusi, la Demenza Frontale, la Demenza Vascolare.
Uno studio sugli Alzheimer familiari ha indicato che la riduzione di beta-amiloide42 nel liquor inizia circa 25 anni prima dell'esordio dei sintomi di AD e che l'aumento di proteina tau nel liquor e i depositi di amiloide rilevati da PET PiB possono essere determinati 15 anni prima dell'inizio della malattia.

La proteina tau si trova nell'assone del neurone e svolge un ruolo di stabilizzazione strutturale della cellula stessa; in talune occasioni può aggrovigliarsi grazie a dei legami fosforo (iperfosforilazione) presenti lungo la sua sequenza di aminoacidi. La proteina tau iperfosforilata genera quindi i grovigli neurofibrillari che cessano il loro ruolo di stabilizzazione del neurone provocando invece la sua disgregazione. Purtroppo tale proteina aumenta nel liquor degli AD, ma anche dei pazienti affetti da altre malattie neurodegenerative come la Malattia di Creutzfeldt-Jacob, la malattia da Corpi di Lewy diffusi, la demenza Fronto-Temporale.
Studi recenti pero' hanno mostrato come l'incremento della proteina tau181 rispetto ad altre isoforme della stessa sia piu' specifico per l'Alzheimer.
Ogni qual volta un neurone muore e si disgrega rilascia una quantità di altre molecole strutturali chiamate neurofilamenti (NFL). Quindi l'incremento di neurofilamenti nel liquor ha rivelato essere correlato con una neurodegenerazione in atto, anche in questo caso pero' aspecifica.
Lo stesso significato e gli stessi limiti di scarsa specificità hanno la deposizione di altre proteine come VILIP-1, neurogranina, SNAP.-25, sinaptotagmina.
Infine i pochi studi che hanno preso in considerazione il dosaggio della beta-secretasi (BACE1) su liquor hanno mostrato risultati contraddittori.

Il livelli di beta-amiloide (42 e 40) che su liquor hanno dimostrato la consistenza maggiore nel diagnosticare l'AD sono stati ovviamente studiati anche nel sangue dei malati.
Durante la prima decade degli anni 2000 i risultati in questo senso sono stati deludenti e ancora una volta contraddittori.
Negli ultimi anni altri studi che hanno utilizzato una tecnologia biochimica più avanzata hanno dimostrato che bassi livelli di beta-amiloide42 e ancor di più bassi livelli del rapporto fra beta-amiloide42 e altre forme di beta-amiloide non tossiche (beta-amiloide40, beta-amiloide43) possono diagnosticare l'AD in modo accurato.
Anche il dosaggio ematico di proteina tau ha seguito le innovazioni tecnologiche piu' recenti divenendo via via piu' sensibile e specifico nella diagnosi di AD.
Sono in corso numerosi studi volti ad analizzare il comportamento di altre proteine, lipidi e metaboliti ematici.

In conclusione si puo' certamente dire che i biomarkers su CSF sono stati studiati per piu' di 20 anni ormai e alcuni markers consistenti e solidi sono stati identificati per la diagnosi, la prognosi e anche la predizione dell'AD.
La determinazione su liquor di questi biomarkers aumenta sensibilmente l'accuratezza diagnostica ma non si può pensare di utilizzare una metodica come questa su larga scala sulla popolazione sana perchè la puntura lombare per prelevare liquor è una tecnica invasiva e non scevra da effetti indesiderati.
Le analisi su sangue ovviamente sarebbero le perfette candidate per uno screening di massa, ma siamo ancora lontani dalla definizione di standard di procedura. In ogni caso sembra che la diminuzione di beta-amiloide42 combinata con l'incremento di proteina tau181 sia un pattern tipico della prima fase della malattia di Alzheimer.

Attualmente non esistono terapie in grado di fermare la progressione dell'Alzheimer, mentre è chiaro che le terapie in grado di prevenire lo sviluppo della malattia (Es anticorpi monoclonali) devono essere iniziati nella fase preclinica. E' quindi necessario indirizzare la ricerca ad approntare nuovi target per una diagnosi il più precoce possibile di AD, magari privilegiando campioni meno invasivi (sangue) o addirittura non invasivi (urine e saliva) in grado di essere utilizzati nella popolazione sana.
E' facile pronosticare che i biomarkers ematici costituiranno nei prossimi anni gli oggetti privilegiati di studio per una diagnosi precoce e uno screening di rischio AD.