

Salute

22%

La percentuale di
ultrasessantenni, in
Italia, che soffre
della malattia

ALZHEIMER IL FARMACO DALLE GRANDI PROMESSE

È un anticorpo monoclonale in grado di arginare l'avanzata di quella proteina che manda in tilt il cervello. Il punto sugli studi

di Rossella Briganti

IL NOSTRO ESPERTO



Professor
Alessandro Padovani
Direttore della
Clinica Neurologica
dell'Università
di Brescia

La mente in gabbia, la memoria che si sgretola, la visione alterata dello spazio e del tempo. Il Morbo di Alzheimer, la più temuta delle malattie neurodegenerative che interesseranno gli anni azzurri, è una nebbia

vischiosa che poco a poco si impadronisce di ogni area del cervello creando confusione mentale e compromettendo la capacità di svolgere le azioni quotidiane, come vestirsi, guidare, cucinare, fare la spesa, leggere un libro o seguire la trama di un film. Ma la svolta è arrivata. Per quei 600mila italiani malati di Alzheimer (una stima destinata a crescere, visto l'invecchiamento della popolazione) c'è una novità epocale, dal momento che dal 2003 (quasi 20 anni!) non venivano lanciate nuove terapie

in grado di arrestare la progressione della malattia. È stato approvato dalla FDA americana aducanumab, un nuovo farmaco che negli studi clinici ha dimostrato di poter essere efficace nelle forme iniziali della malattia, che beneficiano di una diagnosi precoce. Si tratta di una molecola appartenente alla famiglia degli anticorpi monoclonali, gli stessi che vengono utilizzati da anni per curare i tumori, le patologie autoimmuni e sono in dirittura di arrivo anche per il Covid-19. Come agisce? La parola



**AL CINEMA,
UN RITRATTO DA BRIVIDI
DELLA MALATTIA**

Si chiama "The Father-Nulla è come sembra" il film interpretato da un Anthony Hopkins in stato di grazia, che recita sé stesso, ovvero un 82enne che ha la sua età e il suo nome. Ma mentre l'attore e regista britannico è in gran forma, il suo "alter ego" di celluloido è un anziano in preda alla più totale confusione mentale, che mescola passato, presente e futuro e dimentica le parole della sua unica figlia. Un film dalla parte del malato, che va oltre le immagini.

al professor Alessandro Padovani, direttore della Clinica Neurologica dell'Università di Brescia e socio fondatore di **Airalzh**, l'associazione no profit impegnata nel promuovere la ricerca sull'Alzheimer.

Anatomia della malattia

Tecnicamente, aducanumab è un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina beta-amiloide, formulato cioè per contrastare la formazione e l'accumulo delle cosiddette placche amiloidi (o senili), responsabili del progressivo decadimento delle funzioni cognitive. «Occorre premettere che l'amiloide è una proteina fondamentale per il funzionamento dei neuroni e per garantire le connessioni fra gli stessi: attraverso quei

"ponti" chiamati sinapsi, consente di costruire dei veri e propri circuiti neuronali. Ha origine dalla "proteina precursore dell'amiloide" (chiamata, per semplificare, APP che sta per Amyloid Precursor Protein), presente nelle membrane cellulari dei neuroni. Queste due proteine, la beta-amiloide e il suo precursore chimico, rivestono un ruolo fondamentale: consolidano le sinapsi, consentendo di "tracciare" la memoria e l'apprendimento, attraverso un processo di neuroplasticità. Studiando i model-

li animali, si è scoperto che alcune mutazioni genetiche fanno sì che la beta-amiloide e la APP non vengano correttamente metabolizzate, ma si accumulino proprio in quelle aree del cervello fondamentali per mantenere attive la memoria e le funzioni cognitive. Col passare del tempo, si formano così delle vere e proprie placche, mentre i neuroni vanno incontro a una degenerazione che porta alla formazione di grovigli neurofibrillari. Da qui il decadimento cognitivo». Un processo irreversibile, che procede di pari passo con l'avanzare degli anni e può toccare tutti, dai 50 fino ai 90 anni e oltre. L'età di insorgenza dei primi sintomi legati all'Alzheimer, infatti, è molto variabile. Alcune persone cominciano a manifestare vuoti di memoria e problemi di orientamento già dopo aver soffiato su 60 candeline. Altri, invece, mantengono la mente lucida fino a 80 e passa anni per poi iniziare a scordarsi il pranzo o la cena e a mostrarsi disorientati nel ritrovare la via di casa. «Purtroppo, l'accumulo di beta-amiloide si allarga a macchia d'olio conquistando via via diverse zone del cervello», prosegue il professor Padovani. «Inizialmente sono interessati i neuroni della corteccia frontale e parietale. Poi, l'accumulo di beta-amiloide interessa gran parte della corteccia cerebrale, con effetti devastanti soprattutto sulla zona temporale che ospita delle strutture, come l'amigdala e l'ippocampo, indispensabili per l'apprendimento e la memoria».

Come agisce il nuovo farmaco

L'idea di formulare medicinali diretti selettivamente contro la beta-amiloide non è una novità. Dall'inizio del 2000 la ricerca ha messo a punto diverse strategie per contrastare l'accumulo di beta-amiloide che però hanno dimostrato di avere scarsa efficacia. Aducanumab, un an- →



L'Alzheimer è una patologia subdola, ma oggi ci sono molti esami neurologici in grado di rilevare la malattia ai suoi albori

→ ticorpo a bersaglio molecolare per il quale la FDA statunitense, alla luce dei risultati degli studi clinici, ha seguito una procedura di approvazione accelerata, è attualmente in fase di valutazione da parte dell'Ema (Agenzia europea per i medicinali). A livello sperimentale, con studi in doppio cieco, è però utilizzato in diversi centri clinici italiani già da alcuni anni. «Aducanumab è già stato somministrato nel mondo a oltre 2000 pazienti, arruolati per tre anni in due grandi studi internazionali», spiega il professor Alessandro Padovani. «Risultato? Secondo alcune analisi non ancora pubblicate, Aducanumab è in grado di contrastare la formazione di nuove placche cerebrali arrivando, in alcuni casi, a ridurre quelle già esistenti. Gli studi sperimentali hanno infatti dimostrato che agisce contro diverse forme di beta-amiloide, in particolare contro quelle oligomeriche e fibrillari, le peggiori perché maggiormente neurotossiche. L'azione verso questi abnormi aggregati proteici è tanto più efficace quanto più il farmaco viene utilizzato in una fase precoce della malattia, quando la compromissione delle funzioni cognitive è ancora modesta. Per questo è importante diagnosticare l'Alzheimer fin dai primi sintomi sospetti, onde evitare di arrivare al punto di non

ritorno». La promessa di rallentare o addirittura bloccare l'evoluzione della malattia non è preclusa a nessuna età. In linea di principio, Aducanumab può essere somministrato a tutti, anche a pazienti in età avanzata. Dipende dallo stadio in cui si trova la malattia. Occorre affidarsi al proprio medico di base e recarsi, dopo uno screening iniziale, in uno degli oltre 500 Centri per il Decadimento Cognitivo e le Demenze (CDGD) presenti in tutta Italia. Qui verranno eseguiti gli accertamenti diagnostici indispensabili a stilare una diagnosi precoce. Cosa che non sempre avviene, soffrendo l'Alzheimer di inspiegabili ritardi diagnostici. «La seconda considerazione riguarda gli effetti collaterali», prosegue il professor Padovani. «In una percentuale variabile tra il 10 e il 30% dei casi, il trattamento con Aducanumab può comportare reazioni avverse, come infiammazione ed edema della corteccia cerebrale e, di rado, microemorragie cerebrali che impongono la sospensione del trattamento. Il paziente se ne accorge perché accusa confusione mentale, cefalea o capogiri. E in questi casi l'RMN cerebrale conferma il sospetto». Insomma, occorre lavorare ancora per ottimizzare i risultati. Tant'è che i ricercatori di Biogen (azienda americana all'avanguardia nelle biotecnologie applicate alle neuroscienze) sono impegnati in una nuova sperimentazione clinica per ridurre al minimo gli effetti avversi e rendere il farmaco più fruibile per tutti. In questo momento in Italia l'arruolamento per partecipare alla sperimentazione è sospeso, ma riprenderà nei prossimi mesi. ●

DIAGNOSI SÌ, MA PRECOCE

Dimenticanze sempre più frequenti, disorientamento spazio-temporale, ma anche repentini sbalzi d'umore, depressione e scatti di aggressività. Sono questi i primi campanelli di allarme che richiedono una diagnosi precoce. Anche perché i mezzi non mancano e la diagnostica in ambito neurologico ha fatto passi da gigante. Le novità più rilevanti? «Oltre alla risonanza magnetica cerebrale, il neurologo può prescrivere una Pet con particolari traccianti, simili ai mezzi di contrasto, che vengono iniettati per via endovenosa e che si legano alle placche di beta-amiloide», spiega il dottor Alberto Benussi, ricercatore dell'Università di Brescia, impegnato in ricerche finanziate da Airalz. «Un'altra tecnica diagnostica è la cosiddetta puntura lombare, tesa a prelevare e analizzare un piccolo campione di liquido cerebro-spinale. Se in esso la proteina beta-amiloide scarseggia, probabilmente si sta accumulando nel cervello. La terza metodica di recente introduzione, per la diagnosi precoce dell'Alzheimer, è la stimolazione magnetica transcranica. Al paziente viene applicata in testa una bobina tramite la quale si inviano impulsi elettromagnetici al cervello. Dalla risposta che appare sul monitor si intuisce se alcuni neurotrasmettitori e circuiti neuronali risultano compromessi».