

Doppio approccio. Come per il cancro, anche per la demenza si punta su più cure immunologiche mirate e utilizzate ultra-precocemente. La terza via è la terapia genica

## Vaccino e anticorpi il futuro per combattere l'Alzheimer

Come per il tumore, anche per la malattia di Alzheimer il futuro passa attraverso l'immunoterapia mirata e utilizzata ultra-precocemente. Gli strumenti per scoprire chi è a rischio, ci sono. Già 25 anni prima della diagnosi clinica, nel liquor, il liquido che bagna il midollo spinale, si osserva un basso livello di proteine beta-amiloide. E 15 anni prima si possono rilevare altri indici di futura patologia, dagli elevati livelli di proteine Tau fino alla rilevazione di amiloide grazie alla Pet con traccianti mirati, e alle alterazioni dell'ippocampo, particolare area cerebrale, con la risonanza magnetica ad alta risoluzione. Lo dicono i dati dello studio Dian (Dominant Inherited Alzheimer Network) su soggetti sani e giovani portatori di mutazioni genetiche che causano e fanno esordire la malattia intorno ai 50 anni.

Il problema, però, è un altro: sapendo chi andrà incontro al quadro, come possiamo agire? Ed è qua che, purtroppo, casca l'asino. O meglio: la scienza fatica, ma avanza, anche tra mille fallimenti, alla ricerca di una prospettiva di cura. «La sequenza delle alterazioni molecolari che causano la malattia di Alzheimer é ormai chiara – spiega Massimo Tabaton, docente di Clinica Neurologica all'Università di Genova -. Il primo evento è l'accumulo e l'aggregazione di beta-amiloide, che produce una disfunzione dell'attività cerebrale e contemporaneamente l'alterazione della proteina Tau, fondamentale per la vitalità dei neuroni, che in sua assenza muoiono. Per questo l'obiettivo terapeutico è frenare l'accumulo di beta-amiloide, e possibilmente, l'alterazione della proteina Tau»». Facile a dirsi. Ma le sperimentazioni con anticorpi monoclonali mirati e con altri farmaci, a parte i dati su aducanumab, sono sostanzialmente fallite. «Probabilmente il mancato effetto è legato all'intervento tardivo – riprende Tabaton -. L'accumulo di beta-amiloide inizia già trent'anni prima dell'esordio clinico e purtroppo innesca un circolo vizioso tossico inarrestabile».

A breve-medio termine, in ogni caso, si mira a ritardare l'esordio della patologia, per diminuire il numero dei malati. La strategia della scienza ricorda il tentativo che

un concorrente della storica trasmissione di Enzo Tortora Portobello aveva ipotizzato per eliminare la nebbia in Val Padana: eliminare il monte del Turchino. «In questo caso, l'obiettivo è invece "legare" i farmaci alla proteina patologica e trascinarla via – come ha recentemente ricordato Colin Masters, studioso australiano che ha scoperto la beta-amiloide nel 1985 e due anni dopo il gene del precursore della sostanza». Ma questo approccio non è ovviamente l'unico. Si punta anche su una possibile terapia genica, che fa sperare: «sta iniziando negli Usa una terapia genica inserendo il gene dell'Apolipoproteina E-2, ad azione protettiva, nei pazienti con sintomi lievi» segnala Tabaton.

Più in generale, come conferma una recente analisi apparsa su Human Gene Therapy a cura di tre ricercatori francesi, Sandro Alves, Romain Fol e Nathalie Cartier, oltre ad agire direttamente sul Dna, si punta sulla formazione e sul metabolismo dei precursori della proteina amiloide, per migliorare la protezione delle cellule nervose, si lavora sulla possibilità di potenziare l'attività di proteine correlate all'autofagia, che dovrebbero agire come veri e propri "spazzini" e ripulire il cervello, limitando anche l'infiammazione. Sul fronte genico si mira a regolare i geni che governano il metabolismo lipidico e in particolare l'apolipoproteina E-4 (ApoE-4), le cui modificazioni sono correlate all'insorgenza della malattia.

La chiave di volta, in ogni caso, sembra venire dall'immunoterapia. «La speranza è che una terapia immunologica possa eliminare la beta-amiloide dal cervello – precisa Tabaton – o attraverso un "vaccino" che fa produrre anticorpi anti beta-amiloide o appunto con anticorpi monoclonali mirati. La "vaccinazione" ha funzionato in topi transgenici ma non nel paziente, con malattia iniziale e demenza lieve». Il finale delle cure potrebbe essere rappresentato da un approccio personalizzato, come quello preconizzato da David Holtzman e Dennis Selkoe, massimi esperti mondiali della malattia: in chi è a rischio, presenta una Pet positiva e non ha sintomi occorrerà puntare sull'immunizzazione nei confronti della beta-amiloide. Chi comincia ad avere qualche piccolo problema, è a rischio ed ha una Pet positiva per amiloide e tau occorrerà un doppio approccio immunologico, verso la beta-amiloide e la tau variata. In caso di demenza iniziale, a queste cure andrà aggiunta l'attuale terapia sintomatica.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Federico Mereta