

i madornali errori della ricerca sull'alzheimer

Demenza

Arnaldo Benini

Dopo 30 anni di studi senza risultati positivi e dopo investimenti nella ricerca di miliardi di euro e di dollari, la teoria secondo la quale le beta amiloidi sarebbero la causa della demenza in età avanzata (la malattia di Alzheimer), è definitivamente smentita. Tutta l'industria farmaceutica ha interrotto le ricerche. Secondo la teoria della cascata delle amiloidi, formulata nel 1992 dal biochimico J.A. Hardy e dal neurobiologo G.A.Higgins, la forma più frequente di demenza senile sarebbe la conseguenza del danno delle cellule nervose causato da placche di proteine, le beta amiloidi. Un terzo delle proteine prodotte dal cervello non è utilizzato. Una parte delle proteine superflue è eliminata nel liquido cerebrospinale, e una parte s'accumula in placche fra i neuroni. Un'altra proteina, la tau, si trova dentro i neuroni.

Questa patogenesi della demenza era messa in dubbio, ancor prima d'essere formulata, nientemeno che da Alois Alzheimer, che per primo, nel 1906, aveva descritto le placche nel cervello di una demente. Nel 1911 Alzheimer sostenne che «le placche non sono la causa della demenza senile ma solo un'alterazione secondaria dell'involuzione senile del sistema nervoso centrale». Quest'opinione, nell'unico suo lavoro sistematico sulla malattia cui il neuropsichiatra Emil Kraepelin aveva dato il suo nome, era basata sul dato che la estensione e penetranza delle placche non corrispondeva alla gravità dei disturbi: demenze gravi si manifestavano con cervelli senza placche, e una mente normale era compatibile con molte o moltissime placche. Ciò era incompatibile con la legge della medicina, secondo la quale la gravità dei sintomi dipende dalla localizzazione, estensione e penetranza della lesione che li provoca. Il lavoro di Alzheimer è in tedesco, allora la lingua della scienza.

La riflessione è rimasta inascoltata e ancora oggi nessuno la ricorda. Le beta amiloidi si trovano, talora in grande quantità, nei cervelli di donne e uomini dopo i 45 anni, e anche in bambini, nella stragrande maggioranza dei casi senza disturbi attuali e futuri. Si trovano anche negli ammalati d'Alzheimer, e si prese per certo, anche se mai dimostrato, il rapporto di causa ed effetto. Nel 2006 uscì un lavoro dei neurologi Sylvain E. Lesné e Karen H. Ashe, dell'Università di Minneapolis a

Minnesota che, confermata la cascata, dimostrava che la beta amiloide danneggiava la memoria nei topi. La perdita di memoria è spesso uno dei primi sintomi della demenza. Il lavoro ebbe una risonanza enorme. È citato in 2300 pubblicazioni ed è stato determinante nel concentrare studi e fondi nella ricerca sulle beta amiloidi. Nessuno, degli oltre 100 farmaci allestiti sulla scia di Lesné e Coll. per curare la demenza o per rallentarne il decorso, ha dimostrato il minimo beneficio.

Si cominciò a parlare, con amaro umorismo, di «mafia delle amiloidi» perché solo quegli studi erano finanziati e si paragonava la teoria delle amiloidi al sistema solare tolemaico, dove, senza dubbi e senza prove, sole e pianeti ruotano attorno alla terra. Nel 2021, quando l'inutilità della ricerca era ormai già chiara, i National Institutes of Health americani vi hanno investito 287 milioni di dollari. Già nel 2015 Karl Herrup, neuroscienziato dell'Università di Hong Kong, ammoniva che quella teoria combinava neuropatologia, genetica e biochimica ma ignorava la clinica. Per questo non spiegava nulla e non avrebbe portato ad alcun medicamento. La teoria è un'ipotesi biochimica senza rapporto con malattie: la cascata delle amiloidi avviene, ma non compromette il funzionamento del cervello.

Nel libro *How Not to Study a Disease. The Story of Alzheimer's* Herrup indaga su tre cause del madornale fallimento: ostinazione, avidità, pessimi consigli. Circa l'ostinazione: l'animale più usato nelle ricerche è stato il topo. Fu presto avanzato il dubbio se dati raccolti in un cervello di tre grammi e mezzo di un animale che vive circa tre anni fossero trasferibili al cervello umano, di ben altre dimensioni, complessità e durata. Con la visualizzazione cerebrale si sono viste placche amiloidi crescere di numero e di volume senza demenza. Si trovò il modo di distruggerle nei dementi, ma la malattia continuava il suo corso. Una delle ragioni dell'ostinazione era la mancanza di una patofisiologia altrettanto plausibile come la cascata. Scienziati, che per anni avevano lavorato su un'ipotesi, erano renitenti a riconoscere l'errore.

Non a caso, osserva Herrup, sono state le industrie a chiudere le ricerche, dopo investimenti enormi. Circa l'avidità: per anni industrie ed enti pubblici hanno finanziato quasi solo ricerche sulle amiloidi, secondo il principio che si studia l'Alzheimer solo studiando le amiloidi. Le industrie, nel caso si fosse trovato un medicamento efficace, potevano contare su guadagni cospicui. Circa i consigli sbagliati: il più grave è stato di ignorare i dati clinici ed epidemiologici. In questi giorni la storia è giunta alla conclusione.

Il giovane neuroscienziato Matthew Schrag, dell'Università Vanderbilt a Nashville nello stato del Tennessee ha dimostrato che il lavoro di Lesné e Coll. del 2006, e altri usciti dopo, che tanto effetto hanno avuto, contengono dati falsi. Falsi non

perché male interpretati, ma per essere stati fabbricati ad arte. Il dettagliatissimo lavoro del giornalista scientifico Charles Piller descrive la penosa vicenda, senza precedenti nella storia della scienza. Una delle conseguenze immediate di quanto s'è accertato dovrebbe essere l'interruzione di procedure diagnostiche inutili, rischiose nel caso della puntura lombare, psicologicamente pesanti, eticamente dubbie e molto care. Oggi l'Alzheimer non si cura, ma si può prevenire con un disciplinato stile di vita, sin dalla giovinezza.

ajb@bluewin.ch

© RIPRODUZIONE RISERVATA

How Not to Study a Disease The Story of Alzheimer's

Karl Herrup

MIT University Press,

pagg. 257, \$ 27.95