

# Indecifrabile Alzheimer

Sempre più persone vengono colpite,  
sempre più case farmaceutiche  
**sospendono la ricerca** di nuovi farmaci.  
Ecco perché la malattia sta vincendo.

di Chiara Palmerini

«**M**i sento come se mi stessero cancellando. E la scienza medica non ha risposte»: Phillip Gutis, giornalista ed ex-reporter del *New York Times*, raccontava alcune settimane fa la sua esperienza dopo la diagnosi, a 54 anni, del morbo di Alzheimer. Esprimeva la sua delusione per l'improvviso stop alla sperimentazione del farmaco cui stava partecipando come volontario. L'analisi dei dati in corso aveva infatti appena rivelato che il medicinale non si era dimostrato di alcuna utilità nel rallentare o modificare il decorso della malattia. Tanto che Biogen, l'industria dietro allo sviluppo della molecola, aveva deciso di dare l'alt agli studi clinici, ponendo fine alle speranze di Gutis, degli altri partecipanti allo studio e di tantissimi malati.

Non è la prima volta che succede. Stavolta si trattava dell'anticorpo aducanumab, che avrebbe dovuto disgregare le placche che, secondo le teorie finora più accreditate, non permettono al cervello di funzionare bene. E all'inizio dell'anno un'altra azienda farmaceutica, la Roche, aveva cancellato il trial (la sperimentazione sui pazienti di nuovi medicinali), di un farmaco simile, il crenezumab. Tanto che dal 2018 Ely Lilly, AstraZeneca, Pfizer e Merck, di fatto tutte le maggiori industrie impegnate nello sviluppo di farmaci contro la demenza, stanno ripensando le loro strategie di ricerca in questo settore. L'ultima notizia riguarda l'azienda farmaceutica Pfizer, che ha

rinunciato a sperimentare sui malati di Alzheimer un farmaco nato per l'artrite reumatoide, l'Enbrel, che si è rivelato "protettivo" (chi lo usa difficilmente si ammala di demenza). La casa farmaceutica ha dichiarato che i dati preliminari non sono poi così chiari e non giustificano il forte investimento economico necessario per la sperimentazione.

#### RICERCATORI SCONFITTI?

Per un motivo o per l'altro, una *débâcle* totale. Forse annunciata: dopo venticinque anni e passa di ricerche e investimenti, e oltre cento trial clinici, milioni di malati e le loro famiglie restano non solo senza un trattamento efficace, ma anche senza una spiegazione sicura di che cosa sia e come agisca questa malattia che inesorabilmente cancella la mente, e che oggi interessa 50 milioni di persone nel mondo (ma si calcola che tra dieci anni arriveranno a 70-75 milioni).

Per cercare di capire come mai ci troviamo in una situazione del genere, bisogna cominciare dall'inizio, cioè da che cos'è la demenza. Nei primi anni del Novecento, a colpire l'attenzione di Alois Alzheimer, psichiatra e neuropatologo che cercava di individuare la causa "fisica" delle malattie mentali, fu una paziente cinquantunenne, Auguste Deter. Alla donna, che aveva problemi di memoria, non riconosceva le persone e gli oggetti di uso quotidiano, fu diagnosticata una pre-"demenza senile". All'autopsia, Alzheimer notò che il cervello della Deter si ►

#### SVANIRE PIANO

I malati di Alzheimer nel mondo sono circa 50 milioni: la loro mente perde piano piano la coscienza di ciò che li circonda.

Gerty Images

### TENERSI ATTIVI

Esercitare la mente su enigmi e quiz la mantiene giovane. Più vantaggi ancora vengono dall'esercizio fisico.

presentava atrofizzato e invaso da strani grovigli di neuroni, e da placche tra le cellule stesse. Da lì nacque l'equazione "placche" uguale morbo di Alzheimer.

### ACCUMULI MISTERIOSI

«In realtà, Alzheimer stesso era prudente su come interpretare quelle anomalie nel cervello», racconta Arnaldo Benini, professore emerito di neurochirurgia e neurologia all'Università di Zurigo e autore del saggio *La mente fragile - L'enigma dell'Alzheimer* (Cortina). «La sua conclusione, dopo aver visto altri pazienti e sezionato altri cervelli, era che più che causa della malattia, le placche fossero una conseguenza della sofferenza e dell'invecchiamento del sistema nervoso». Negli anni, però, questa ipotesi è stata tralasciata. Si è invece imposta quella che i sintomi dell'Alzheimer siano dovuti proprio all'accumulo di proteina beta amiloide, nel frattempo individuata come componente principale delle placche. Vent'anni fa, sono stati messi a punto i primi anticorpi monoclonali che avevano come bersaglio la proteina beta amiloide.

Nei topi geneticamente modificati per sviluppare una condizione simile al morbo di Alzheimer dell'uomo, queste sostanze riducevano fortemente la presenza di placche, e avevano anche effetti positivi sul comportamento cognitivo degli animali. Sbarazzarsi di questi accumuli nel cervello - è stata quindi l'ipotesi che ha guidato finora la ricerca e le sperimentazioni cliniche - significa eliminare la malattia.

«La teoria delle placche di beta amiloide in effetti era convincente», dice Benini. «Nel tempo però si è trasformata in una sorta di fede che ha impedito di guardare alle ipotesi alternative, e di abbandonarla anche quando i dati la smentivano». Ma come è stato possibile prendere un abbaglio del genere? «Col senno di poi possiamo dire che colpire l'amiloide è la cosa più semplice», osserva Gianluigi Forloni, responsabile del dipartimento di neuroscienze dell'Istituto Mario Negri a Milano. «Ma sembravano esserci davvero tutte le premesse perché questi farmaci funzionassero». Eppure i dati scientifici erano sotto gli occhi di tutti: già parecchi anni fa, l'equazione "placche nel cervello uguale Alzheimer" non appariva sempre valida. Per esempio, si vedevano casi anomali: come quello di una suora, illustre matematica, morta a cento anni in perfetta

lucidità mentale, il cui cervello era però completamente invaso da placche e neurofibrille. E, viceversa, persone chiaramente colpite da demenza avevano cervelli normali.

### AMILOIDE A CASCATA

Oggi, pochi studiosi ritengono che le placche di beta amiloide siano la causa diretta dei sintomi del morbo di Alzheimer, ma molti continuano a pensare che, anche se in modo più complesso di come si ipotizzava, giochino un ruolo. «Più propriamente si parla di "cascata amiloide"», spiega Giuseppe Di Fede, responsabile del Laboratorio di genetica e biochimica delle demenze all'Istituto Besta di Milano. «L'idea è che la proteina, e in particolare i suoi aggregati di piccole dimensioni, i cosiddetti oligomeri, facciano da innesco a una serie di eventi biologici, chiariti solo in parte, che a loro volta possono procedere anche in maniera indipendente fino a produrre i sintomi della malattia». Per questo, nonostante i fallimenti, le sperimentazioni di anticorpi monoclonali contro la beta amiloide non sono ancora completamente abbandonate. I primi studi clinici erano stati effettuati su pazienti con malattia conclamata e in fase avanzata, e non hanno funzionato. Quelli più recenti, come il trial appena chiuso dalla Biogen, avevano reclutato pazienti con i primi sintomi di perdita di memoria. «Ma bisognerebbe vedere se gli stessi farmaci funzionano se vengono somministrati ancora prima, quando si sono appena innescati i processi della malattia», precisa Forloni. Questo modo di procedere è però una sfida sia dal punto di vista concettuale sia da quello pra- ▶

## Le placche sono la causa del deterioramento del cervello, si è sempre detto. Ma non è vero



## IL DECORSO DELLA MALATTIA

C'è un modo di sapere prima se si è destinati ad ammalarsi di Alzheimer? A parte alcuni casi molto rari (in cui si possiedono i geni legati ad alcune forme di demenza precoce), non ci sono sistemi certi per avere una diagnosi all'inizio della malattia. Quello che di sicuro si sa è che cosa accade una volta che la malattia si è avviata (lo stadio III nello schema qui sotto) e quanto durano le varie fasi.



### Stadio I

Dopo i 60 anni, è comune avvertire lievi difficoltà di memoria, ogni tanto non ricordare nomi, numeri, dove si sono riposti oggetti. Sono però tutti segni normali dell'invecchiamento del cervello, che inizia già a partire dai 40-45 anni.

### Stadio II

Circa il 10 per cento delle persone, passati i 65 anni, accusa difficoltà di memoria abbastanza marcate, di cui spesso si accorgono anche i familiari. Per la maggioranza, questi piccoli problemi rimarranno tali e stabili fino alla fine della vita. Per una minoranza, invece, evolveranno nell'arco di alcuni anni in una forma di demenza. Non esistono però esami o test che possano predire quale sarà l'esito, e una eventuale diagnosi può rimanere incerta anche molto a lungo.

### Stadio VI (durata: variabile, anche molti anni)

La persona spesso non cammina più, non si esprime, perde la capacità di deglutire. Deve essere accudita in tutto. Cause di morte frequenti sono la polmonite o le infezioni.

### Stadio III (durata: 2-3 anni)

A questo punto comincia la malattia vera e propria: i cambiamenti nel comportamento, le difficoltà di provvedere alle incombenze della vita quotidiana (fare la spesa, preparare i pasti, pagare le bollette, e così via) diventano più vistose. A volte compaiono i primi episodi di perdita dell'orientamento. La risonanza magnetica cerebrale può evidenziare alcune anomalie nel cervello, ma non è detto che questi segni si manifestino sempre, o che siano in relazione con la "gravità" della malattia.

### Stadio V (durata: 2-3 anni)

La persona non è più in grado di svolgere neppure attività semplici come vestirsi o lavarsi. Spesso non riconosce i familiari o li confonde tra loro, e non conosce più l'uso di oggetti comuni. Può essere preda di ansia, avere scoppi di violenza verbale o fisica, parlare in modo sconnesso. All'inizio manifesta una certa consapevolezza, che col tempo viene meno.

### Stadio IV (durata: 1,5-2 anni)

Peggiora ancora la capacità di svolgere le attività normali, per esempio vestirsi in base al tempo e alla temperatura, e il malato ha bisogno di essere accudito nella vita quotidiana. La memoria è molto compromessa, non si ricordano eventi anche importanti, l'indirizzo, la data, il tempo che fa, il nome delle persone con cui si vive o si è convissuto.

## Si fa presto a dire “demenza”: ci sono molte malattie che possono essere **confuse** con l'Alzheimer vero e proprio

tico. E anche etico. Si tratta di individuare ed etichettare come potenziali “malati di Alzheimer” persone perfettamente sane che non hanno, e potrebbero non avere mai, alcun sintomo.

Uno studio che dovrebbe concludersi l'anno prossimo sta testando l'anticorpo solanezumab (che si è dimostrato inefficace in un trial precedente) in persone in cui sono presenti accumuli di placche, ma non hanno sintomi. In un altro, una rete di centri sta testando lo stesso tipo di farmaci in persone sane ma portatrici di mutazioni note per causare l'Alzheimer.

### TUTTE DIVERSE

Il vero problema però è un altro: gli scienziati sono ormai certi che esistono molte forme di demenze, e che sono ben più complesse di come apparivano qualche anno fa. «Oggi si tende a considerare la demenza non più come una singola malattia, ma come una sindrome, un insieme di sintomi provocati da cause diverse», osserva Benini.

Fino a pochi anni addietro, la stima era che almeno due terzi di tutte le demenze fossero Alzheimer. Ora si calcola che i pazienti affetti dal cosiddetto “Alzheimer puro” siano molti meno, neppure un terzo del totale. Altre forme di malattia, per esempio la demenza a corpi di Lewy, che ha sintomi in comune con il morbo di Parkinson e prima veniva considerata piuttosto rara, è invece abbastanza frequente. Un'altra grande categoria è la cosiddetta demenza vascolare, provocata dal susseguirsi di piccoli “infarti” del cervello. Di recente, poi, è stata classificata una forma di demenza caratterizzata dall'accumulo nel cervello di una proteina diversa da quelle finora considerate, la TDP-43, già associata a malattie come la sclerosi laterale amiotrofica.

### TRE RICETTE PER LA SALUTE

Non è solo questione di classificazioni: se non è chiaro da quali meccanismi è provocata la demenza, è difficile pensare di mettere a punto delle cure. Anche per questo, secondo una fetta di esperti, è ora di cambiare punto di vista e concentrarsi sul maggiore e inevitabile fattore di rischio, ovvero l'invecchiamento. Insomma, bisogna fare il possibile per mantenere il cervello sano con l'avanzare dell'età. L'unico capitolo in cui si può re-

gistrare qualche dato positivo è del resto quello della “prevenzione”: vari studi epidemiologici negli Stati Uniti e in Europa stanno mostrando che l'incidenza dei nuovi casi di Alzheimer va diminuendo (anche se il numero complessivo dei malati continua ad aumentare per l'invecchiamento della popolazione). «Anche se per l'Alzheimer c'è per ora poco da fare, molte forme di demenza sembrano invece in forte relazione con la salute vascolare del cervello», dice Benini.

Ecco perché tutte le regole di vita sana – evitare il fumo, l'alcol, il diabete, l'obesità – e tenere sotto controllo la pressione abbassano il rischio di fare invecchiare precocemente il cervello. Le prove sono in un rapporto della National Academy of Science, che ha individuato i tre tipi di intervento che si sono dimostrati almeno di qualche utilità nel diminuire il rischio di ammalarsi. Ecco: tenere allenata la mente imparando cose nuove e facendo vita sociale, tenere nei limiti la pressione arteriosa a partire dai 45-50 anni, fare attività fisica. Si tratta di raccomandazioni generiche, ma al momento sono le uniche che vale la pena non trascurare. **F**



**MANO AMICA**  
Un gesto di affetto tra un'ammalata e la figlia. Sotto, una illustrazione che mostra le placche di proteina beta amiloide (tonde e marroni) tra i neuroni (in azzurro).



## MA I SENTIMENTI SI DIMENTICANO MENO

Anche quando la memoria se n'è andata da tempo, quando un malato non riconosce più i volti familiari, il ricordo del sentimento che l'ha legato a una persona cara sembra non svanire del tutto. È esperienza comune a tanti che hanno un parente colpito dall'Alzheimer. E alcuni studi testimoniano, anche se in modo aneddotico, proprio questa sopravvivenza delle emozioni senza ricordi consapevoli. Persone malate che avevano visto un film triste o allegro, per esempio, hanno riferito poco dopo di sentirsi nello stato d'animo suscitato dalle immagini, senza magari ricordare di averle viste o di che cosa parlassero. Oppure, pur non potendo richiamare alla mente alcun dettaglio, neppure di aver partecipato al funerale, una madre ha dimostrato di sapere della scomparsa del figlio, rammaricandosi di non essere morta prima di lui. La memoria di ciò che si prova per qualcuno, quindi, persiste spesso anche negli stadi più avanzati della malattia, quando non si è più capaci di riconoscerne il volto e chiamarlo per nome. Come mai? Secondo le teorie del neuroscienziato Usa Joseph Le Douarin, le memorie delle esperienze emotive seguono due vie: quella consapevole (e vengono archiviate nella corteccia cerebrale) e quella implicita, che governa le azioni senza che ci si renda conto del perché. Queste memorie vengono archiviate in una zona più profonda del cervello, il sistema limbico, che probabilmente è tra gli ultimi a essere danneggiato dall'Alzheimer.

### Storia di una lotta impari

Gli studi sulle demenze hanno poco più di 100 anni. Ecco le tappe fondamentali di scoperte e cure in questo campo.

**1906**

La malattia viene descritta per la prima volta dal medico tedesco Alois Alzheimer.

**1982**

Viene formulata l'ipotesi “colinergica”, che attribuisce i sintomi della malattia a un deficit del neurotrasmettitore acetilcolina, essenziale per il funzionamento della memoria. I pochi farmaci oggi disponibili per trattare alcuni sintomi derivano da questa linea di ricerca.

**1984**

I ricercatori George Glenner e Caine Wong identificano la proteina beta amiloide come principale componente delle placche nel cervello ritenute all'origine della malattia.

**1986**

Viene identificata la proteina tau come componente delle “neurofibrille”, altro segno ritenuto caratteristico della malattia.

**1992**

John Hardy e Gerald Higgins formulano la teoria della cascata amiloide, secondo cui è l'accumulo di placche nel cervello a causare i sintomi della demenza.

**1993**

Identificato il gene APO-E come fattore di rischio per lo sviluppo della malattia.

**1999**

Un vaccino contro la proteina beta amiloide impedisce lo sviluppo delle placche nel cervello dei topi.

**2012-2018**

Tre importanti studi clinici di farmaci che hanno come bersaglio la beta amiloide non mostrano benefici per i pazienti.

**2019**

Sono oltre cento le sostanze in corso di sperimentazione contro la malattia e i suoi sintomi (colpiscono diversi meccanismi: l'accumulo delle placche ma anche la cosiddetta proteina tau).