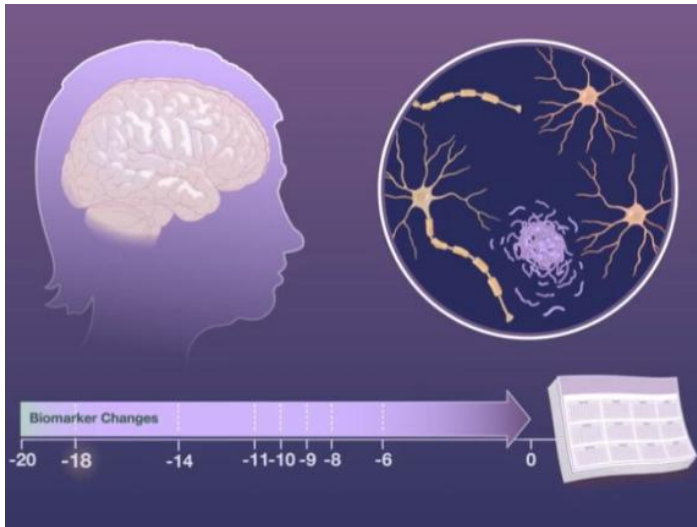


Alzheimer, i cambiamenti silenziosi nel cervello che precedono la malattia (fino a 18 anni prima della perdita di memoria)

24-02-2024

Un'ampia ricerca durata venti anni ha scoperto la cronologia dell'accumulo di proteine tossiche nel cervello. I cambiamenti cerebrali avvengono anni prima della manifestazione dei sintomi.



L'[Alzheimer](#) devasta in modo silenzioso il cervello molto prima che compaiano i [sintomi](#). Quando i pazienti vengono sottoposti a test cognitivi per arrivare a una diagnosi, molto spesso la malattia ha già eroso la memoria e il pensiero. Gli scienziati non sanno esattamente come si forma l'Alzheimer, ma uno dei segni distintivi è l'accumulo di **proteina beta-amiloide** nel cervello. Tuttavia l'amiloide, da sola, non è sempre sufficiente a danneggiare la memoria: molti pazienti, pur con placche di amiloide nel cervello, non presentano problemi nei ricordi. Altre proteine, come la [tau](#), concorrono nel danneggiare i neuroni ed ora uno studio appena pubblicato sul [New England Journal of Medicine](#) offre una cronologia su come si susseguono nel tempo i cambiamenti cerebrali.

I marcatori dell'Alzheimer con anni di anticipo

Un ampio studio condotto in Cina ha monitorato per **venti anni** adulti di mezza età e anziani con scansioni cerebrali, prelievi spinali e test cognitivi. Rispetto a coloro che sono rimasti cognitivamente sani le persone che alla fine hanno sviluppato la malattia avevano **livelli più alti di diverse proteine caratteristiche della malattia di Alzheimer**. I ricercatori del Centro di innovazione per i disturbi neurologici di Pechino hanno confrontato 648 persone con diagnosi di Alzheimer con un numero uguale di persone rimaste sane. Nei **futuri pazienti di Alzheimer** sono stati trovati **livelli di tossici di beta amiloide nel liquido cerebrospinale**, (che determina le alterazioni neuropatologiche) addirittura **tra i 18 e i 14 anni** prima della diagnosi. Successivamente, con 11 anni di anticipo, sono stati rilevati livelli anomali di proteina tau fosfolidata; nove anni prima della diagnosi è comparso il **danno neuronale aspecifico** (neurofilamento). Pochi anni dopo sono diventati evidenti nei due

gruppi le differenze nella dimensione del cervello e nei punteggi dei test cognitivi. Man mano che il deterioramento cognitivo progrediva i cambiamenti dei livelli di biomarcatori nel liquido cerebrospinale nel gruppo con malattia di Alzheimer inizialmente acceleravano, per poi rallentare.

La comparsa dei biomarcatori nel tempo

Monitorare i cambiamenti silenziosi del cervello è fondamentale per la ricerca. Era già noto che nelle **forme rare ed ereditarie di Alzheimer** che colpiscono i giovani, una **forma tossica di amiloide** inizia ad accumularsi **due decenni prima della manifestazione dei sintomi** e in un secondo momento entra in azione la proteina tau. Il nuovo lavoro, con il pregio di aver seguito i partecipanti per due decenni, mostra che l'ordine temporale dei cambiamenti di questi particolari biomarcatori riguarda anche la forma più comune del morbo di Alzheimer. «Lo studio è interessante perché segue per venti anni una coorte di persone decisamente ampia, sebbene esclusivamente di etnia cinese» commenta **Alessandro Padovani**, presidente della Società Italiana di Neurologia (Sin) e direttore della Clinica neurologica agli Spedali Civili di Brescia. «Il dato forte del lavoro - dice Padovani, che è anche docente di Neurologia all'Università degli Studi di Brescia - è il mettere in fila quei marcatori oggi ritenuti chiaramente correlati al decorso della malattia: prima l'accumulo della beta amiloide, che è il primo step verso la malattia; dopo vediamo la [progressiva alterazione della proteina tau](#) e poi la degenerazione misurata con neurofilamenti. E tutte queste alterazioni, a livello liquorale, si identificano molto prima della comparsa dei sintomi clinici».

Un legame con i farmaci anti Alzheimer

Secondo il parere di molti scienziati i risultati di questo studio, unito ad altri lavori, potrebbero giustificare il fatto che i [farmaci monoclonali anti Alzheimer](#) (per ora utilizzati solo negli Stati Uniti) non siano così efficaci a livello clinico come ci si potrebbe aspettare. I pazienti spesso non si rendono conto dei benefici, nonostante a livello biologico si registrino miglioramenti (gli accumuli di beta amiloide nel cervello calano). Questi farmaci sono offerti a chi manifesta sintomi iniziali della malattia, ma se si considera il punto di vista biologico (ovvero l'inizio di accumulo di proteina tossiche), è ipotizzabile che la terapia inizi probabilmente in «ritardo», in una fase in cui la malattia ha già accumulato molto danno neuropatologico, e questo renderebbe difficile una reversibilità tangibile.

Il ruolo dei biomarcatori plasmatici

Lo studio cinese è particolarmente eccezionale (il prelievo sistematico del liquor cerebrospinale è un esame invasivo) e difficilmente potrà essere replicato sul nostro territorio per motivi etici. «Oggi abbiamo [biomarcatori a livello plasmatico](#) (in fase di validazione a livello clinico) - sottolinea Alessandro Padovani - che performano in modo simile al livello liquorale con costi più contenuti e decisamente meno invasivi. Non è impossibile allora cominciare a studiare coorti per un certo numero di anni per capire come evolvono non solo i marcatori, ma anche il rischio di andare incontro a una demenza. Non diagnosticiamo in modo precoce la malattia di Alzheimer con un dosaggio plasmatico, ma stiamo procedendo rapidamente per utilizzare i biomarcatori plasmatici con lo scopo di identificare le persone a rischio di demenza». In questo modo sarà più semplice individuare pazienti candidati ai farmaci anti Alzheimer prima della manifestazione dei sintomi.

Identificare i profili di rischio

«Il biomarcatore, che sia liquorale o plasmatico, permette comunque di costruire un quadro neuropatologico, identificando pazienti con alterazioni dell'amiloide, o della proteina tau o entrambe, un po' come se fosse una biopsia liquida che viene eseguita per altre condizioni» chiarisce Padovani. Tutto questo permetterebbe di configurare un profilo di rischio e di selezionare i pazienti anche per verificare se i farmaci funzionano e in quali categorie di pazienti funzionano meglio. «Tuttavia ci interessano anche altri elementi - conclude il presidente della Sin - come vedere qual è il rapporto tra altre malattie e il morbo Alzheimer. Questi marcatori potrebbero identificare tra i pazienti con diabete o resistenza all'insulina quelli a maggior rischio; potremmo chiarire meglio se [alcuni farmaci utilizzati per l'ipertensione](#) possono essere utili, come alcuni ritengono, a rallentare la malattia di Alzheimer; possono contribuire a chiarire se effettivamente una [terapia probiotica ritarda l'esordio della malattia](#). Nel frattempo possiamo lavorare sui fattori di rischio, ad esempio offrendo suggerimenti a chi ha un profilo di rischio alto per rallentare la malattia». La pressione arteriosa alta, ad esempio, è un co-fattore sotto diagnosticato nel 60% della popolazione. Con la giusta prevenzione potrebbero essere evitate 4 diagnosi di Alzheimer su 10. Sapere che si è positivi a un biomarcatore non può che essere uno stimolo a lavorare con impegno e costanza sulla prevenzione con l'obiettivo di cambiare la storia naturale della malattia».