



*A cura del prof. Carlo Ferrarese, Direttore Scientifico del Centro di Neuroscienze dell'Università di Milano-Bicocca e Direttore della Clinica Neurologica presso l'Ospedale San Gerardo di Monza*



La Malattia di Alzheimer rappresenta la più comune forma di demenza, una delle sfide sanitarie più grandi del nostro secolo. Nel mondo colpisce circa 40 milioni di persone e solo in Italia vi sono circa un milione di casi, per la maggior parte oltre i 60 anni. Oltre gli 80 anni ne è affetto un anziano su 4. Questi numeri sono destinati a crescere drammaticamente per il progressivo aumento della durata della vita, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo: si stima un raddoppio dei casi ogni 20 anni.

Nei pazienti con Alzheimer le cellule cerebrali subiscono un processo degenerativo che determina la perdita delle loro connessioni e quindi il manifestarsi inizialmente di sintomi quali deficit di memoria, soprattutto per fatti recenti, e successivamente disturbi del linguaggio, perdita di orientamento spaziale e temporale, progressiva perdita di autonomia nelle funzioni della vita quotidiana che definiamo come "demenza".



Prof. Carlo Ferrarese

A tali deficit spesso si associano problemi psicologici e comportamentali, come depressione, incontinenza emotiva, deliri, agitazione, vagabondaggio, che rendono necessario un costante accudimento del paziente, con un grosso peso per i familiari.

Le terapie ad oggi approvate possono in parte mitigare tali sintomi, ma non hanno alcun impatto sulla progressiva evoluzione della demenza, una volta che questa si è manifestata.

Proprio per questo la speranza di una cura è legata alla prevenzione, nei soggetti a rischio ma non ancora dementi. Diventa quindi molto importante individuare i primi segni di lievi deficit cognitivi, soprattutto di memoria, che configurano un quadro denominato “Mild Cognitive Impairment” (MCI), o “disturbo neurocognitivo minore”, cercando di capire se tale condizione è destinata ad evolvere verso una demenza.

Oggi questo è possibile, sono da poco disponibili, infatti, nuove tecniche che permettono di determinare in tali soggetti le alterazioni di una proteina ritenuta la prima causa di malattia. Da vari anni è noto infatti che alla base della malattia vi è l’accumulo progressivo nel cervello della proteina beta-amiloide, che distrugge le cellule nervose ed il loro collegamenti.

Oggi sappiamo che la beta-amiloide inizia ad accumularsi anche decenni prima delle manifestazioni cliniche della malattia, ed è possibile evidenziarla nel cervello dei pazienti grazie ad una tecnica, la PET (Positron Emission Tomography), con la somministrazione endovenosa di un tracciante che lega tale proteina. Analogamente è possibile analizzare i livelli di beta amiloide nel liquido cerebrospinale, mediante una puntura lombare.

Queste tecniche permettono di stabilire il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer in soggetti con minimi deficit cognitivi, che sono quindi i migliori candidati per attuare strategie preventive per ritardare l’esordio di malattia.

La ricerca scientifica ha fatto enormi passi avanti nell’identificazione di meccanismi che accelerano l’accumulo e potenziano l’effetto tossico della proteina amiloide: tra questi il danno vascolare riveste un ruolo prioritario. In effetti è noto da tempo che i fattori di rischio per le patologie vascolari quali ipertensione, diabete, obesità, fumo, scarsa attività fisica, contribuiscono anche ad un rischio maggiore di sviluppare la Malattia di Alzheimer.

Oggi si è dimostrato che il danno vascolare non solo determina lesioni ischemiche o emorragiche, che contribuiscono al declino cognitivo, ma facilita in modo specifico l’accumulo di amiloide nel cervello, sia perché l’ipossia ne aumenta la produzione, sia perché col danno dei vasi viene a ridursi il passaggio di beta amiloide dal cervello al sangue, che è il meccanismo naturale di smaltimento della proteina.

In effetti dati recenti indicano una tendenza alla riduzione dell’incidenza della malattia nei paesi industrializzati, proprio per il maggiore controllo dei fattori di rischio vascolare. Oltre al controllo dei fattori di rischio vascolare, altre strategie possono aiutare a ridurre e ritardare il danno prodotto dall’accumulo di beta amiloide.

È noto da tempo che l’elevata scolarizzazione e l’impegno in attività culturalmente impegnative ritardano l’esordio del declino cognitivo. Questo avviene poiché le attività cognitive implicano la continua creazione di nuove connessioni cerebrali, che determinano una cosiddetta “riserva cognitiva”, in grado di contrastare gli effetti del danno di alcuni circuiti cerebrali.

Questo ha portato ad indicare l'impegno in attività stimolanti per la mente (imparare nuove lingue, a suonare uno strumento musicale, leggere libri, o anche più semplicemente essere impegnati in un lavoro o in passatempo stimolante, come pure partecipare ad attività ricreative sociali), come una possibile strategia per ritardare la comparsa di demenza in soggetti con iniziale declino cognitivo.

Uno studio longitudinale sulla popolazione anziana finlandese "studio Finger", pubblicato inizialmente nel 2015, ma che prosegue tuttora con pubblicazioni più recenti, dal 2009 al 2011 ha reclutato più di 2.500 persone oltre i 60 anni, normali o con iniziali disturbi cognitivi, delle quali circa 1.200 sono state selezionate e la metà assegnate casualmente a un intervento combinato mirato al controllo dei fattori di rischio vascolare, dieta, esercizio fisico e training cognitivo.

Tale studio ha dimostrato con forza che stili di vita adeguati agiscono da fattore protettivo per la demenza. In particolare, tra le varie diete, quella dimostrata più appropriata da vari studi scientifici è la nostra dieta mediterranea, ricca di antiossidanti e di fattori protettivi per il danno indotto da beta-amiloide.

Una recente revisione di circa 100 studi effettuati su più di 10.000 anziani normali o con deficit cognitivi, ha confermato che l'attività fisica aerobica moderata (almeno 3 ore alla settimana, per almeno 25 settimane) è in grado di migliorare le prestazioni cognitive, sia in soggetti normali che dementi, soprattutto per quanto riguarda le funzioni esecutive, con miglioramento dei processi attentivi.

Studi recenti hanno dimostrato vari meccanismi coi quali l'attività fisica è in grado di contrastare il declino cognitivo. Durante l'attività il muscolo produce varie sostanze che vengono liberate nel sangue e agiscono sul cervello: le più studiate sono il fattore neurotrofico BDNF e la miochina irisina. Recenti esperimenti in modelli animali di malattia di Alzheimer hanno dimostrato che il BDNF prodotto con l'esercizio fisico è in grado di ridurre la produzione della proteina beta amiloide nel cervello e di proteggere i neuroni dai suoi danni. Altri studi recenti hanno evidenziato che esercizio fisico e BDNF sono anche in grado di stimolare la produzione di nuove cellule nervose che vanno a soppiantare quelle danneggiate in un modello animale di Alzheimer. La miochina irisina, prodotta dal muscolo con l'esercizio, induce a sua volta la produzione di BDNF cerebrale, riduce l'aggregazione della proteina beta amiloide e i danni a carico dei neuroni.

Dopo il fallimento delle terapie attuate nella fase di demenza conclamata, anche le sperimentazioni cliniche attuali sono rivolte alla prevenzione della malattia.

Tali strategie sono basate su molecole che determinano una riduzione della produzione di beta-amiloide, con farmaci che bloccano gli enzimi che la producono (beta-secretasi) o, in alternativa, anticorpi capaci addirittura di determinare la progressiva scomparsa di beta-amiloide già presente nel tessuto cerebrale.

Questi anticorpi, prodotti in laboratorio e somministrati sottocute o endovena, sono in grado di penetrare nel cervello e rimuovere la proteina, facilitando il passaggio della proteina dal cervello al sangue, con successiva eliminazione.

Queste terapie sono attualmente in fase avanzata di sperimentazione in tutto il mondo, su migliaia di pazienti nelle fasi iniziali di malattia o addirittura in soggetti sani che hanno la positività dei marcatori biologici (PET o liquorali) per l'accumulo di amiloide.

La speranza è di modificare il decorso della malattia, prevenendone l'esordio, dato che intervenire con tali molecole nella fase di demenza conclamata si è dimostrato inefficace.

Il segreto per combattere questa devastante malattia rimane quindi la prevenzione, già da oggi attuando stili di vita adeguati ("allenare la mente e il fisico per proteggere il cervello"), la speranza per domani anche con nuove terapie.