

Uno tsunami neurologico

(A cura di Maurizio Brunori, professore emerito, Università La Sapienza, già Presidente della Classe di Scienze FMN dell'Accademia dei Lincei)

Quando gli chiesero cosa pensasse della vecchiaia, il grande maestro del cinema René Clair rispose che *"l'invecchiamento è una punizione perché ci priva del dono più prezioso della gioventù, l'immaginazione"*. L'immaginazione, il vettore della creatività, è concepibile senza memoria? In assenza di ricordi, sensazioni, emozioni profonde da elaborare? Sarà forse questo il motivo per cui la perdita progressiva e irreversibile di memoria rende la malattia di Alzheimer un incubo, che conduce a demenza e ingravescente disabilità fisica?

L'Alzheimer è una di varie malattie neurodegenerative legate all'invecchiamento; oltre gli 85 anni un individuo è ad altissimo rischio (50% secondo alcuni) di sviluppare l'Alzheimer. Dato che l'invecchiamento della popolazione è un fenomeno inarrestabile e l'aspettativa di vita già ora supera gli 80 anni, il numero di malati di Alzheimer è destinato a crescere inesorabilmente. La *Alzheimer's Association*, attivissima istituzione fondata a Chicago nel 1980, stima che negli Usa il numero di pazienti malati di Alzheimer, attualmente 5,7 milioni, lieviterà fino a circa 15 milioni nel 2050, a meno di scoperte risolutive come fu la penicillina per le malattie infettive.

La perdita progressiva ed estesa di memoria produce in un malato di Alzheimer distacco dalla realtà e dai familiari, situazione molto penosa e di difficile gestione. Potrei azzardare e descrivere l'esistenza di un malato di Alzheimer con le parole di Prometeo quando descrive l'umanità prima del *dono del fuoco*: *"...essi vedevano, ed era un vano guardare; ascoltavano ma senza udire; simili alle forme dei sogni trascorrevano la loro esistenza confusi e senza meta"*. (Traduzione P. Boitani)

Oltre alla pena per la perdita della vita di relazione, per i familiari di un malato di Alzheimer non più autosufficiente l'assistenza quotidiana è totalizzante. Dato che al momento non esiste una terapia specifica ed efficace nonostante i

grandissimi progressi riguardanti l'assistenza nel quotidiano, la malattia ha rilevanti conseguenze non solo sul piano umano ma anche economico.

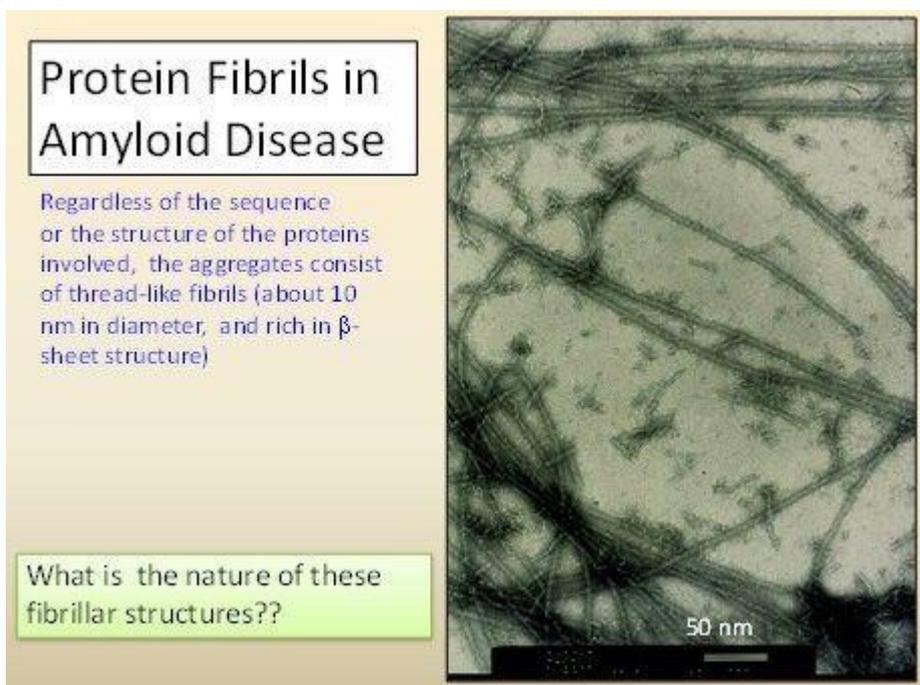
Negli Usa il costo per la collettività, che attualmente corrisponde a 277 miliardi di dollari/anno, potrebbe lievitare nel 2050 a circa 1 trilione di dollari/anno; e per tutti i paesi avanzati le uscite sarebbero dello stesso ordine di grandezza. Questa enorme spesa, insostenibile per qualsiasi sistema sanitario, è uno dei motivi che ha suggerito alle *Accademie del G7* -che si sono riunite ai Lincei lo scorso anno- di preparare un forte e puntuale documento scientifico volto a sollecitare interventi straordinari per controllare la crescita inarrestabile delle malattie neurodegenerative in una società che continuerà a invecchiare; il documento unanime, presentato ai capi di Stato e di Governo riuniti a Taormina per il G7, non sembra aver avuto effetti di rilievo. Un secondo motivo, a parere dei Lincei assolutamente prioritario, riguarda la sfida intellettuale rappresentata dalla complessità del problema scientifico e del meccanismo molecolare/cellulare responsabile per l'insorgenza di queste malattie irreversibili della vecchiaia; nonostante i notevoli progressi, non siamo ancora in grado di comprendere completamente la patogenesi di questa devastanti e sempre crescenti malattie degenerative che in futuro rischiano di sovrastarci.

MALATTIA	PROTEINA PEPTIDE coinvolta/o	NUMERO AMINO ACIDI	DI STRUTTURA
Malattia di Alzheimer	Amyloid- β -peptide	37-43	Disordinata
Encefalopatia spongiforme	Proteina prionica	230	α -elica e disordinata
Malattia di Parkinson	α -sinucleina	140	Disordinata
Sclerosi laterale amiotrofica	Superossido dismutasi	153	Struttura β
Malattia di Huntington	Frammenti <i>Huntingtina</i>	variabile	Largamente disordinata

Oltre all'Alzheimer, altre sono le malattie neurodegenerative incurabili e frequenti quali il morbo di Parkinson e la sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Queste varie malattie hanno manifestazioni cliniche differenziate: il morbo di

Parkinson si manifesta primariamente con progressivi disturbi del coordinamento motorio; la Sla è caratterizzata da perdita della motilità degli arti per compromissione dei neuroni motori.

Nonostante queste (ed altre) differenze nel quadro clinico, le malattie neurodegenerative hanno sorprendenti similitudini a livello cellulare e molecolare. L'esame microscopico del tessuto nervoso mostra la presenza di lunghe numerose fibrille (dette amiloidi) con una struttura definita e caratteristiche geometriche peculiari. I biochimici hanno dimostrato che queste fibrille sono costituite da proteine associate nel filamento in modo ordinato: una struttura organizzata e geometrie definite.



ACCADEMIA DEI LINCEI

Ancora più curiosa è la scoperta che il tipo di proteina che forma la fibrilla amiloide è specifica per ciascuna malattia neurodegenerativa. Nel caso di Alzheimer, la proteina tau è intrappolata a formare fibrille all'interno del neurone, e il peptide A β forma fibrille extra-cellulari; nel Parkinson la proteina intrappolata nelle fibrille è la α -sinucleina, e nella Sla primariamente un enzima detto superossido dismutasi. E così via...

Le proteine espresse nel nostro organismo sono deputate a svolgere le numerose complesse funzioni della cellula, e sono di fatto essenziali per la vita. L'enorme varietà di funzioni è affidata a proteine chimicamente differenti, ciascuna caratterizzata da una forma tridimensionale propria (detta *fold* in inglese) da cui dipende la funzione specifica.

In alcune condizioni una proteina si può *ammalare* e questa alterazione si manifesta con un cambiamento della struttura tridimensionale: la forma funzionalmente competente è perturbata e la proteina perde la sua funzione. In condizioni normali una proteina *malata* viene degradata nella stessa cellula in un continuo processo di riciclo fisiologico di cui non ci accorgiamo.

Ma nella vecchiaia questo meccanismo di pulizia chimica intracellulare comincia a mostrare deficit, e la proteina *malata* –detta *mis-folded*– si rende disponibile per aggregarsi ad altre proteine malate dello stesso tipo e formare delle fibrille, come quelle illustrate nella figura. Questo progressivo accumulo si associa a indebolimento della funzione e morte dei neuroni colpiti che, dal punto di vista fisiologico, conduce a deficit di memoria, di movimento, e altre disfunzioni. Scoprire che questo tipo di meccanismo biochimico è simile per tutte le malattie neurodegenerative è molto importante e ha aperto la strada a sperimentazioni innovative che, pur non avendo ancora condotto alla scoperta di un farmaco efficace, promettono risultati innovativi.

A titolo di esempio si ponga mente al fatto che la formazione della fibra amiloide per aggregazione di proteine *malate* richiede ovviamente il contatto fra diverse molecole, e questo evento è facilitato quando la concentrazione della proteina *malata* aumenta. Perché nella vecchiaia la presenza di proteine *malate* aumenta? Perché i meccanismi molecolari di pulizia delle scorie proteiche sono inefficaci nella vecchiaia? Quali sono le reazioni dannose che facilitano l'insorgere e/o il progredire della malattia?

Uno studio del 2018 ha dimostrato che il controllo della pressione sanguigna riduce il rischio di demenza e deficit cognitivo ([AAIC 2018](#)); il gruppo di M. Vendruscolo (Cambridge, Uk) ha scoperto che alti livelli di colesterolo aumentano la rapidità di aggregazione dei frammenti A β ; e ancora S. Small e G.A. Petsko (Columbia e Brandeis, Usa) hanno capito che nell'Alzheimer il trasporto intracellulare di proteine è alterato con aumento dei frammenti A β per carenza funzionale di un cargo molecolare detto retromero. Ma perché nella vecchiaia? Sarebbe un gran progresso scoprire un farmaco che si opponga a questa disfunzione del retromero.

La prospettiva di una "epidemia neurologica" dilagante in quanto legata all'inarrestabile invecchiamento della nostra specie ha suggerito l'analogia con uno tsunami: una grande onda che si avvicina, inesorabile, e che potrebbe avere effetti devastanti sulla nostra società in mancanza di scoperte innovative che possano rallentare o meglio invertire il fenomeno. L'analogia con la "grande onda" di Hokusai è suggestiva: i marinai sono consci della

grandissima potenza della natura, ma con calma e metodo si apprestano ad affrontare l'onda con la prua della barca, per non esserne travolti. All'orizzonte il sacro monte Fuji, simbolo di purezza e di intelletto, sembra ispirare il comportamento accorto dei marinai. Se sapranno operare con umiltà e intelligenza, saranno salvi.

Articolo pubblicato il 21 settembre 2018 su
<https://www.huffingtonpost.it/author/accademia-dei-lincei/>