

Novità dalla ricerca

Il 23 febbraio scorso, a Ginevra, al Dr. Maurizio Molinari, Direttore di Laboratorio dell'Istituto di Ricerche in Biomedicina, a Bellinzona, è stato conferito il Friedrich-Miescher Award. Si tratta di un premio alla carriera per scienziati con meno di 40 anni. Se l'è meritato per gli studi che il suo gruppo di ricerca ha fatto sui meccanismi che regolano, all'interno delle cellule, la produzione delle proteine. Un difetto nel funzionamento di questi meccanismi (che regolano la produzione di proteine con struttura e funzione corretta e fanno in modo di distruggere le proteine con struttura e funzione sbagliata (per esempio mutate) è all'origine di svariate patologie umane, che vanno sotto il nome di malattie conformazionali (es. fibrosi cistica, varie malattie neurodegenerative come la Malattia di Alzheimer, il Parkinson, la Corea di Huntington e alcuni tipi di tumore). Una perfetta comprensione di questi meccanismi cellulari permetterebbe di intervenire su queste malattie.

Il Dr Molinari ha gentilmente acconsentito a rilasciarci il seguente articolo di aggiornamento e spiegazione delle sue ricerche avanguardistiche nello sforzo di trovare un approccio che permettesse di ridurre la produzione di amiloide beta.

La Malattia di Alzheimer

Dr. Maurizio Molinari

maurizio.molinari@irb.unisi.ch

Institute for Research in Biomedicine (www.irb.unisi.ch)

I soldi, le statistiche e la ricerca

Economicamente parlando, la Malattia di Alzheimer è senza alcun dubbio una malattia interessante. A parte una ridotta percentuale di individui colpiti in giovane età, per oltre il 95% dei casi, la fascia interessata da questa malattia neurodegenerativa è quella della popolazione anziana. Le statistiche dicono che circa il 5% delle persone al di sopra dei 65 anni sono affette da Alzheimer. Le stesse statistiche ci dicono che l'età media della popolazione sta rapidamente aumentando tanto che, nel 2050, circa la metà degli abitanti dell'Europa Occidentale avrà più di 65 anni, diventando quindi potenziali portatori di questa patologia e, come conseguenza, potenziali fruitori di medicinali per curarla. È inutile negare che economia e ricerca scientifica sono legate a doppio filo. La ricerca è molto costosa ed è ovviamente più facile raccogliere fondi per studiare malattie che colpiscono la popolazione dei paesi ricchi che per studiare malattie rare o che colpiscono solamente paesi geograficamente, ma soprattutto economicamente, lontani dal nostro.

Gli obiettivi della ricerca

Oltre ai grandi interessi economici in gioco, la possibilità di sconfiggere una malattia che può colpire tutti, fortemente debilitante e dai costi sociali elevatissimi, spinge moltissimi gruppi di ricerca sparsi per il mondo a studiare come questa malattia nasce, progredisce, attacca le cellule del nostro cervello e le distrugge. Lo scopo di queste ricerche è quello di migliorare la diagnosi per poter intervenire in modo

tempestivo e di mettere a punto dei trattamenti che riescano a rallentare o addirittura ad arrestare il progredire della malattia.

I topolini

Lo studio della Malattia di Alzheimer è uno di quei casi in cui la ricerca sul modello animale dà un aiuto non indifferente agli scienziati. Negli anni scorsi, vari gruppi hanno creato dei topolini che, proprio come i malati di Alzheimer, perdono capacità cognitive a seguito di una riduzione della massa cerebrale causata dall'accumulo di placche di *beta-amiloide*. Nell'uomo la malattia progredisce molto lentamente. Dalla prima diagnosi alla morte del paziente possono passare lustri o addirittura decenni. Nel topolino la malattia può essere scatenata a comando e può progredire in poche settimane o in alcuni mesi, a seconda del modello utilizzato. Sono proprio questi tempi ridotti a permettere la sperimentazione e la verifica dell'utilità e dell'efficacia di nuovi medicinali, vaccini, approcci terapeutici che potranno essere eventualmente trasferiti nella clinica. Il risultato forse più promettente, uscito da questi studi, è legato all'osservazione che i topolini, dai quali si riesce ad eliminare le placche di *beta-amiloide* dal cervello, recuperano in parte le capacità cognitive. Questa è una scoperta inaspettata perchè le conoscenze attuali ci dicono che le cellule del cervello non dovrebbero essere in grado di rigenerarsi, e promettente perchè indica che il progredire del morbo di Alzheimer potrebbe non essere un evento irreversibile.

Le placche di beta-amiloide: diagnosi e terapia

Una delle cause della morte delle cellule del cervello nelle persone (e nei topolini) affette da Alzheimer è legata alla formazione di placche tossiche di *beta-amiloide*. Queste placche sono interessanti sia dal punto di vista diagnostico che dal punto di vista terapeutico. Dal punto di vista diagnostico, sarebbe auspicabile sviluppare tecniche di *imaging* che permettano di evidenziarle quando sono ancora poche e piccolissime. Dal punto di vista terapeutico, sarebbe auspicabile trovare il modo di rallentarne o bloccarne la formazione, cio' rallenterebbe o bloccherebbe il progredire della patologia.

Le placche di beta-amiloide: un problema di forbici e tagli

Come nascono le placche di beta amiloide? Le nostre cellule producono qualche decina di migliaia di proteine diverse, ognuna con la sua funzione specifica. Per fare due esempi, gli anticorpi sono proteine che ci difendono dall'attacco di virus e batteri, l'emoglobina è una proteina che trasporta ossigeno attraverso il nostro corpo.

Il *precursore del beta-amiloide* (abbreviato in APP) è una proteina dalla funzione sconosciuta. All'interno delle nostre cellule, APP è tagliato in piccoli pezzettini dalle *secretasi*; delle vere e proprie "forbici" molecolari. Sono questi tagli che producono il *beta-amiloide*, la componente essenziale delle placche che causano il morbo di Alzheimer. La soluzione più ovvia per curare l'Alzheimer è subito sembrata quella di sviluppare medicinali per bloccare l'attività di queste forbici. Purtroppo le cose si sono rivelate più complesse di quanto ci si aspettasse. Tutte le sostanze testate fino ad oggi, in grado di bloccare l'attività delle secretasi riducendo la produzione di *beta-amiloide*, hanno devastanti effetti collaterali e causano una massiccia morte cellulare. In effetti, l'inattivazione delle secretasi impedisce lo svolgimento di reazioni cellulari indispensabili per la vita dell'organismo.

Il nostro approccio: una via alternativa per diminuire la produzione di *beta-amiloide*

Come riuscire ad impedire il taglio di APP operato dalle secretasi, senza bloccare l'attività delle secretasi? La nostra idea è stata quella di sviluppare una molecola che andasse ad appiccicarsi ad APP proprio nel punto che dovrebbe venir tagliato dalle secretasi. Nelle nostre intenzioni, ciò avrebbe protetto APP e bloccato la formazione del *beta-amiloide*, senza però impedire alle secretasi di effettuare tutte le altre operazioni necessarie per il metabolismo cellulare. Le cose hanno proprio funzionato così. Abbiamo dapprima identificato un anticorpo che si attacca ad APP, proprio dove dovrebbe avvenire il taglio. Abbiamo poi ridotto le dimensioni dell'anticorpo di dieci volte con tecniche di ingegneria genetica per poterlo introdurre all'interno delle cellule. All'interno delle cellule questo micro-anticorpo si è effettivamente andato ad attaccare a tutte le molecole di APP prodotte, impedendone il taglio e riducendo notevolmente la produzione di *beta-amiloide*. Tutto ciò, è stato fatto nel nostro laboratorio utilizzando colture cellulari. Il prossimo passo verso una possibile applicazione clinica di un tale approccio consiste nel validarlo, cioè verificarne l'efficienza nel modello animale. Gli esperimenti sono in corso e i primi risultati si avranno tra qualche mese.

Bellinzona, 9 febbraio 2006

Commento

Dr. Med. Pio Eugenio Fontana
Medico Responsabile
Centro Multidisciplinare di Geriatria Lugano

L'approccio descritto dal Dr. Molinari al problema di come inibire la produzione di beta-amiloide nel cervello dei pazienti affetti da Malattia di Alzheimer costituisce senza dubbio un'interessante novità in un settore in cui, nel corso degli ultimi anni, non poche sono state le speranze deluse.

Dopo la messa a punto e la commercializzazione su vasta scala dei farmaci anticolinesterasici, i primi a dimostrare una qualche efficacia nel rallentare la progressione della demenza di Alzheimer, le nostre conoscenze dei meccanismi patologici propri di questa terribile malattia sono molto migliorate ma non hanno portato, purtroppo, a risvolti pratici per chi ne è affetto. Da anni, ad ogni congresso su questo tema, si sente parlare dell'imminente arrivo sul mercato di preparati in grado di inibire le secretasi ma, come sottolineato anche dal Dr. Molinari, la sperimentazione ne ha dimostrato l'estrema tossicità e nessuno è risultato proponibile per la pratica clinica. Anche l'idea di un vaccino, molto promettente nel modello animale, non ha dato i frutti sperati e, anche in questo settore, non vi sono novità di rilievo. Non possiamo, quindi, che augurarci che gli studi intrapresi dal gruppo di scienziati bellinzonesi, superata la fase di ricerca di base, possano avere degli sviluppi migliori per la cura degli ammalati. È, però, molto importante sottolineare che, ammesso che si tratti della strada giusta, si tratta di un cammino ancora molto lungo e sarebbe ingiusto suscitare troppe speranze per dei risultati pratici in tempi brevi.