

INTRODUZIONE

Gli esseri umani sono sempre più longevi. L'aumento della speranza di vita nelle società più avanzate ha portato all'invecchiamento generale della popolazione, con il conseguente incremento delle patologie associate all'età. Tra queste le demenze, in generale, e la malattia di Alzheimer, in particolare, costituiscono senza dubbio una delle grandi sfide globali. L'Alzheimer è un disturbo complesso per il quale attualmente non esiste un trattamento di cura; per questo, chiarire i precisi meccanismi biologici che sono alla base della malattia, le loro cause e i possibili approcci per prevenire, ritardare o fermare il processo patologico costituisce una delle grandi sfide scientifiche del nostro tempo.

Come regola generale, ogni organismo vivente nasce, cresce, si riproduce e muore. Questo ciclo vitale ha una determinata durata in ogni tipo di organismo. Sappiamo quindi qual è la vita media di un verme, di una mosca, di un topo, di un cane o di un essere umano. Tuttavia, la speranza di vita dell'essere umano si è allungata nel corso della storia, in particolare nell'ultimo secolo, grazie soprattutto all'abbassamento degli indici di mortalità infantile e al mi-

glioramento dello stile di vita, nonché allo sviluppo della medicina. Possiamo dire, dunque, che l'essere umano negli ultimi tempi ha aggiunto una nuova fase alla sua vita, in quanto ora nasce, cresce, si riproduce (se lo ritiene opportuno), invecchia e muore.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2015 il 12% della popolazione mondiale aveva più di 60 anni, percentuale che aumenterà al 22% nel 2050. Per contro, questa evoluzione demografica si accompagna alla maggiore incidenza delle patologie associate all'età, come l'Alzheimer e altri tipi di demenza. Chiarire i meccanismi fisiopatologici che causano queste patologie e sviluppare metodi che permettano di prevenirle, di ritardare la loro comparsa ed eventualmente di fermare il corso della malattia rappresenta una delle grandi sfide scientifiche del nostro tempo.

La demenza è definita come perdita di capacità intellettuale che impedisce di svolgere le attività sociali e le occupazioni della vita quotidiana. La forma più comune di demenza, nonché una delle principali cause di invalidità, perdita di autonomia e morte tra le persone anziane di tutto il mondo, è l'Alzheimer. Secondo dati recenti della OMS (2016), ci sono 47 milioni di persone in tutto il mondo affette da demenza e ogni anno si registrano circa 10 milioni di nuovi casi, praticamente uno ogni 3,3 secondi, che diventeranno 131,5 milioni di casi nel 2050. Si stima che tra il 60 e il 70% di questi casi siano dovuti alla malattia di Alzheimer. Di certo, questa patologia rappresenta una sfida globale per la scienza, ma anche per la società in generale, con un grande impatto fisico, psicologico, sociosanitario ed economico non solo sui pazienti, ma anche sulle loro famiglie e sulle persone che se ne prendono cura. Non per niente l'OMS riconosce l'Alzheimer e la demenza come problemi prioritari per quanto riguarda la salute pubblica a livello globale.

Questa malattia prende il nome dallo psichiatra tedesco Alois Alzheimer, che descrisse il primo caso nel 1906 dopo aver effettuato l'autopsia di una delle sue pazienti a Monaco di Baviera e avere osservato ciò che allora descrisse come una «particolare ma-

lattia della corteccia cerebrale», per l'abbondante presenza delle due caratteristiche istopatologiche specifiche che la definiscono, ossia placche senili (formate da aggregati insolubili del peptide beta-amiloide) e grovigli neurofibrillari (formati da filamenti della proteina tau).

Dal punto di vista clinico, si tratta di una sindrome (ossia di un quadro clinico o di un insieme di sintomi di varia causa o eziologia) di natura progressiva, caratterizzata dal deterioramento della funzione cognitiva al di là di quanto possa essere dovuto al normale invecchiamento. La malattia interessa la memoria, il ragionamento, l'orientamento, la comprensione, il calcolo, la capacità di apprendimento, il linguaggio e il giudizio. Il deterioramento della funzione cognitiva è in genere accompagnato, e a volte preceduto, da una diminuzione del controllo emotivo, del comportamento sociale o della motivazione.

La diagnosi clinica della malattia è complessa, ma c'è attualmente un ampio consenso scientifico nel ritenere che l'Alzheimer abbia inizio anni, forse decenni, prima della comparsa dei primi sintomi. Quindi la ricerca di biomarcatori nelle sue prime fasi, anche asintomatiche, costituisce una delle principali sfide scientifiche dei prossimi anni, per poter effettuare la diagnosi il prima possibile.

Nonostante se ne conoscano i sintomi da più di un secolo, solo negli ultimi tre o quattro decenni, grazie all'impulso della ricerca nel campo della genetica e della biologia molecolare e allo sviluppo delle nuove tecnologie, si comincia a comprendere quali siano le basi molecolari della malattia, un passo essenziale per sviluppare trattamenti efficaci e per arrivare eventualmente a una cura. Tuttavia, le cause precise dell'Alzheimer sono ancora un mistero da risolvere, che molto probabilmente coinvolge diversi meccanismi eziopatogenetici. Una piccola percentuale (l'1% circa) dei casi di Alzheimer ha origini ereditarie e mostra i primi sintomi precocemente, prima dei 65 anni. Negli ultimi 20 anni sono stati identificati i geni e le mutazioni che causano l'Alzheimer familiare. Nelle

forme sporadiche dell'Alzheimer, invece, che rappresentano gran parte dei casi e che generalmente si presentano in età più avanzata, non esistono mutazioni causali, sebbene sia stata individuata una trentina di fattori di rischio genetici che contribuiscono alla comparsa della patologia.

Oltre a questi fattori di rischio genetici (quindi non modificabili), sono stati individuati altri fattori di rischio modificabili, per lo più legati al nostro stile di vita e la cui combinazione determina in buona misura la predisposizione di ogni individuo alla malattia. Esiste quindi una chiara evidenza dell'influenza che lo stile di vita esercita sul rischio di sviluppare l'Alzheimer in futuro.

Attualmente, gli studi sulla demenza e sull'Alzheimer sono una priorità della ricerca biomedica. La diagnosi è sempre più precisa. Grazie allo sviluppo delle tecniche di neuroimaging, siamo ora in grado di guardare all'interno del cervello di soggetti vivi e di studiare l'attività cerebrale in tempo reale. Questi nuovi strumenti hanno reso possibili affascinanti progressi scientifici che stanno cambiando la nostra comprensione dell'invecchiamento del cervello e dell'Alzheimer.

I risultati nella ricerca stanno cominciando a chiarire i meccanismi neurobiologici coinvolti nel consolidamento della memoria. Si è dimostrato, per esempio, che il nostro cervello è straordinariamente adattabile e resiliente. È in grado, infatti, di mantenersi e autoripararsi grazie a un fenomeno che gli scienziati chiamano plasticità. Iniziamo così a conoscere nei dettagli i principali meccanismi molecolari che regolano la plasticità neuronale o sinaptica, compresi quelli che interessano i processi di apprendimento e di memoria. Si comincia, inoltre, a conoscere il ruolo della flora intestinale nell'attività della microglia e il processo di neuroinfiammazione che si osserva durante la neurodegenerazione.

Oggi non esistono trattamenti che modifichino significativamente il corso di questa patologia e le terapie farmacologiche disponibili mostrano un'efficacia sintomatica provata, ma limitata. Così,

i farmaci approvati per il trattamento dell'Alzheimer (più palliativi che modificatori) possono aiutare ad alleviare temporaneamente i sintomi che interessano la memoria e altri processi cognitivi, migliorando il benessere e la qualità di vita dei pazienti. La maggior parte di questi farmaci funzionano meglio nelle fasi iniziali o intermedie della malattia. Bisogna considerare che, in una malattia di durata tanto prolungata, un modesto ritardo nella comparsa o nell'evoluzione dei sintomi, anche se non porta alla guarigione, aumenta la qualità di vita del paziente e riduce sensibilmente l'impatto sul contesto familiare e socioeconomico.

In conclusione, sebbene negli ultimi decenni i progressi nella ricerca biomedica abbiano ampliato in modo straordinario la nostra conoscenza sull'eziopatogenesi dell'Alzheimer, c'è ancora molto da scoprire sui precisi meccanismi biologici che sono alla base della malattia e sulle loro cause, in modo che sia possibile stabilire nuovi approcci terapeutici per prevenire, ritardare o fermare il processo patologico. Tuttavia, sebbene non esista ancora una cura per questa malattia distruttiva, negli ultimi anni sono stati fatti così tanti passi avanti nella conoscenza dei suoi aspetti molecolari di base da poter sperare che non passerà ancora molto tempo prima di ottenere un trattamento efficace, se non per curare la malattia in senso stretto, almeno per prevenirla o per ritardarne significativamente la comparsa. Tuttavia, affinché ciò si realizzi, occorre un impegno pubblico e privato ingente e continuo, sia nella ricerca di base sia nelle sue applicazioni pratiche.