

## Vaccino, controllo della infiammazione e del colesterolo.

\* Tutti i diritti sono riservati. La riproduzione a scopi non commerciali è possibile citando l'Autore e la Fonte della pubblicazione

di Francesco Bottaccioli

### Ecco le piste che batte la ricerca

Ad oggi, purtroppo, per la grande maggioranza delle patologie neurodegenerative non c'è una terapia efficace. Anzi, ad eccezione della terapia del Parkinson, di cui scriviamo a parte, non ci sono nemmeno trattamenti capaci di alleviare sensibilmente il carico della malattia.

John Hardy, del National Institute of Aging a Bethesda, Usa, su Annual Review of Medicine del 2004, sintetizza cinque linee di ricerca per l'Alzheimer: (1) Inibizione degli enzimi che tagliano il precursore della proteina beta amiloide; uso di antinfiammatori; terapia chelante del rame; depurazione della placca tramite un vaccino; modulazione del metabolismo del colesterolo e dei grassi polinsaturi

Vediamo perché sono state scelte queste strade.

L'Alzheimer è caratterizzato da depositi di placche amiloidi all'esterno e di matasse di neurofibrille all'interno dei neuroni. La placca dell' Alzheimer è costituita da un deposito centrale di proteina amiloide infiltrata da cellule nervose come le microgliali e gli astrociti, che sostengono il processo infiammatorio, il quale sembra essere l'elemento essenziale per distinguere una normale placca senile da una placca di tipo Alzheimer.

Ma c'è di più. L'infiammazione sollecita la formazione della placca in quanto l'aggregazione di frammenti del peptide beta-amiloide è favorita dai radicali liberi e altre specie reattive, attivate dalla presenza di metalli, tra cui il ferro, il rame e l'alluminio. Infine, l'aggregazione della placca può essere favorita anche da una variazione genetica a carico del gene che dà istruzioni per la sintesi dell'apolipoproteina E, la APOE4: chi ha questa variazione genetica ha un difettoso metabolismo del colesterolo e un cattivo controllo della infiammazione.

Con il blocco degli enzimi che tagliano il precursore della proteina beta amiloide, i ricercatori pensavano di arrestare il processo alla fonte, riducendo così la disponibilità della proteina che si deposita. In realtà, negli studi sperimentali si sono avuti pesanti effetti collaterali: non sembra una linea molto promettente.

L'uso di antinfiammatori ha una sua razionalità sia per la centralità dell'infiammazione nell'Alzheimer sia per conferme che vengono da studi epidemiologici. Sono in corso delle sperimentazioni cliniche.

L'idea di sottrarre rame dalla circolazione sanguigna e quindi dai depositi nei tessuti, tessuto nervoso compreso, tramite una terapia cosiddetta chelante, nell'animale ha dato risultati notevoli. Anche qui sono in corso sperimentazioni cliniche nell'uomo.

Del ruolo dei grassi ne parliamo nell'articolo accanto, mentre l'idea di depurare la placca tramite un vaccino ha avuto la prima dimostrazione nel 1999 sui topi, poi replicata nel 2000. Alla base c'è la constatazione che le cellule microgliali, che sono gli spazzini del cervello, provano a mangiarsi la placca, ma non ci riescono e anzi diventano fonte di infiammazione: con il vaccino si pensa di potenziare l'attività di pulizia della microglia.

L'esperimento su umani è stato interrotto perché si è verificata una encefalite grave su alcuni pazienti. Che cosa era successo? Si era prodotta una eccessiva risposta immunitaria che aveva sì ripulito il cervello ma anche prodotto una nefasta infiammazione cerebrale. Nonostante questo insuccesso, la ricerca è in pieno sviluppo nel tentativo di moderare la risposta immunitaria e, al tempo stesso, ottenere l'effetto pulizia (3). (francesco bottaccioli)

**TUTTI I DIRITTI SONO RISERVATI. LA RIPRODUZIONE E' CONSENTITA SOLO CITANDO PER ESTESO LA FONTE (AUTORE E RIVISTA)**

### Riferimenti bibliografici

(1) Mayeux R., *Epidemiology of neurodegeneration, Ann. Rev. Neurosci* 2004; 26: 81-104

2) Hardy J., *Toward Alzheimer therapies based on genetic knowledge, Ann. Rev. Med* 2004; 55: 15-25

3) Gelinis D.S. e al., *Immunotherapy for Alzheimer's disease, Pnas early edition october 2004*