

Alzheimer, la rinascita delle cure capovolge anni di ricerca

Investimenti e fallimenti. Negli ultimi anni è aumentato il numero di neurologi secondo i quali focalizzarsi solo su qualcosa che non ha mai dato risultati realmente trasformativi sia una follia

Agnese Codignola



Cambio di rotta. Studio del Karolinska Institute di Stoccolma: per prevenire l'Alzheimer bisogna probabilmente aumentare la concentrazione di proteina beta amiloide circolante adobestock

Nel solo 2018, alla ricerca sui farmaci anti Alzheimer sono andati 1,5 miliardi di dollari. Ma nei mesi successivi, una serie impressionante di fallimenti ha convinto Big Pharma (e in particolare Pfizer, Merck, Bristol Meyers Squibb, Amgen e Gsk) ad abbandonare quella che alcuni analisti di Wall Street avevano definito una causa persa.

Nel 2022, però, l'aria sembra diversa: Gsk decide di supportare, con 2,2 miliardi di dollari, Alector, un'azienda che fa ricerca sulle malattie neurodegenerative, mentre Bristol Meyers Squibb opziona un farmaco anti tau (una proteina specifica dell'Alzheimer) dell'azienda Prothena per 80 milioni. C'è poi grande attesa per i risultati della fase 3 di un farmaco che promuove la plasticità neuronale, chiamato NVG-291, della NervGen Pharma. Altri segnali di risveglio hanno avuto inizio circa un anno fa, con l'approvazione di un nuovo anticorpo monoclonale, l'aducanumab, di Biogen, anche se quel via libera della Fda è stato tutt'altro che indolore. Giunto dopo un primo rifiuto, ha suscitato più polemiche che consensi, perché secondo molti

esperti l'efficacia su sintomi quali la perdita di memoria, quantificata attorno al 20%, era tutt'altro che dimostrata, e non giustificava il costo di circa 56.000 dollari all'anno. Per lo stesso motivo organi quali i Committee for Medicinal Products for Human Use (Chmp) dell'Ema ha raccomandato di non ammetterlo nei prontuari nazionali europei. Eppure quel passaggio ha riaperto le speranze. Oltre all'aducanumab, almeno altri due monoclonali sembrano prossimi alla meta, il donanemab di Eli Lilly e il lecanemab ancora di Biogen con Eisai. Tutti vanno dati per via iniettiva, sono associati a effetti collaterali anche pericolosi e costano molto. E tutti hanno lo stesso bersaglio: le placche di beta amiloide.

Ma questo target, di fatto l'unico su cui si siano concentrati gli sforzi degli ultimi due decenni, è sempre più spesso abbandonato dalle aziende che stanno sostenendo la rinascita del settore. Negli ultimi anni è infatti sensibilmente aumentato il numero di neurologi che sostengono che focalizzarsi solo su qualcosa che non ha mai dato risultati realmente trasformativi sia una follia, un accanimento alimentato da quella che viene definita la kabala dell'amiloide, coinvolta in qualcosa che è diventato *too big to fail*.

Un gruppo del Karolinska Institute di Stoccolma, in particolare, sta portando prove a sostegno di una tesi che capovolge l'idea dominante, ottenute in anni di studio dei pazienti: per prevenire l'Alzheimer bisogna probabilmente aumentare la concentrazione di proteina beta amiloide circolante (nel liquido cerebrospinale) e, in particolare, del tipo chiamato 42. Finora, invece, si è sempre cercato di ridurla perché – si pensava – meno ce n'è in circolo, minore è il rischio che si depositi in placche. Ma i dati dicono altro. Dicono, per esempio, che gli anticorpi contro di essa peggiorano l'andamento della malattia, e che nelle forme ereditarie, giovanili, l'amiloide 42 è particolarmente bassa, e le placche non ci sono.

E poi ci sono altre ipotesi, come quella virale: una massa crescente di ricerche punta su alcuni virus della famiglia degli herpes come quello labiale che, molti anni dopo l'infezione acuta, causerebbero la demenza. Per esempio, uno studio durato 10 anni e condotto su 8.300 persone infettate dall'herpes simplex 1 ha mostrato che coloro che avevano assunto antivirali in modo continuativo avevano avuto il 90% di rischio in meno di sviluppare una demenza rispetto a chi non aveva curato l'infezione. Secondo altri studi, inoltre, anche l'herpes della varicella e dello zoster sarebbe associato a un aumento di rischio. L'amiloide sarebbe coinvolta nella risposta ai patogeni, e per questo una sua iperattivazione cronica sarebbe pericolosa; al momento, alcuni studi stanno valutando l'uso di antivirali nei malati. Negli ultimi anni, infine, è emerso il ruolo dello stile di vita, che ha conseguenze molto significative sul rischio.

La rinascita delle cure per l'Alzheimer è in definitiva resa possibile dalla consapevolezza della complessità della malattia, e dal fatto che si è finalmente iniziato

a guardare anche al di là delle placche di beta amiloide.

© RIPRODUZIONE RISERVATA