

Vaccini, anticorpi, e modulatori di proteina: così cambia la sfida all'Alzheimer

Fr.Ce.

Dopo mesi di trattative e ripensamenti, la Commissione europea ha dato il via libera. Martedì scorso è arrivata l'autorizzazione ufficiale all'immissione in commercio di lecanemab (Leqembi), il farmaco anti-Alzheimer sviluppato da Eisai e Biogen, già approvato negli Stati Uniti. L'ok riguarda però una platea di pazienti molto selezionata: potrà essere prescritto solo a chi si trova nelle fasi iniziali della malattia, presenta una o nessuna copia del gene ApoE4, ed evidenzia la presenza di placche di beta-amiloide nel cervello. La decisione è stata presa sulla base del parere favorevole dell'Agenzia europea per i medicinali (Ema), che aveva valutato che, pur in presenza di rischi, i benefici del farmaco superano gli svantaggi, a patto di adottare "rigorose misure di minimizzazione del rischio". Con Leqembi, si apre dunque una nuova fase per il trattamento dell'Alzheimer in Europa, ma guardando oltre questo traguardo, il dibattito scientifico su quale sia davvero il miglior bersaglio terapeutico per combattere la malattia resta aperto.

Negli ultimi anni, i farmaci anti-amiloide hanno mostrato di poter rallentare il declino cognitivo, ma i loro effetti sono ancora considerati modesti. Dopo una lunga serie di fallimenti nei trial clinici tra il 2004 e il 2021, l'approvazione di lecanemab e di un altro anticorpo monoclonale - donanemab di Eli Lilly (ad oggi approvato dalla Fda, ma respinto dall'Ema) - ha rappresentato una svolta: entrambi riducono il declino cognitivo di circa il 30% nei pazienti con Alzheimer precoce. Per molti ricercatori, questi risultati confermano l'ipotesi amiloide: eliminare le placche rallenta il processo patologico. Tuttavia, la comunità scientifica resta divisa. Alcuni sostengono che i benefici clinici siano ancora troppo limitati rispetto ai rischi, tra cui gonfiore e microemorragie cerebrali. Circa un quinto dei pazienti trattati con Leqembi sviluppa anomalie visibili alla risonanza magnetica, con sintomi che vanno dalla confusione alla cefalea, fino a casi più gravi.

La sfida ora è migliorare la sicurezza e l'accessibilità dei trattamenti. Tecnologie come le "navette cerebrali" — sistemi che permettono una più efficiente penetrazione del farmaco nel cervello — potrebbero permettere di usare dosi più basse e ridurre gli effetti collaterali. In parallelo, si lavora a formulazioni di anticorpi che si possano somministrare con semplici iniezioni sottocutanee, anche a domicilio, ampliando l'accesso oltre i pazienti più privilegiati. Ma il cambiamento più radicale potrebbe arrivare trattando i pazienti ancora prima dell'esordio dei sintomi. Studi in corso come Ahead e Trailblazer-Alz 3 stanno

testando l'uso preventivo degli anticorpi anti-amiloide in soggetti con accumulo precoce di beta-amiloide, ma senza ancora declino cognitivo. Se funzionasse, segnerebbe una svolta storica: la prevenzione dell'Alzheimer diventerebbe un obiettivo concreto.

La prossima frontiera potrebbero essere i vaccini. Dopo i primi tentativi falliti negli anni 2000, nuovi approcci promettono di stimolare il sistema immunitario a produrre autonomamente anticorpi contro la beta-amiloide, con meno effetti collaterali e costi inferiori. Un'altra strategia mira a bloccare la produzione stessa di beta-amiloide intervenendo a monte, sui meccanismi di elaborazione della proteina precursore (App). Molecole chiamate "modulatori della gamma-secretasi" potrebbero modulare il taglio dell'App, favorendo la produzione di frammenti meno inclini a formare placche. I primi studi suggeriscono che questa via potrebbe portare a trattamenti orali quotidiani, una sorta di "statina dell'Alzheimer". Tuttavia, per molti scienziati, il futuro della terapia anti-Alzheimer passerà da un approccio combinato. La malattia non è causata solo dalle placche amiloidi: grovigli intracellulari di un'altra proteina, la tau, giocano un ruolo fondamentale e sono ancora più strettamente legati al deterioramento cognitivo. Vari farmaci anti-tau sono in sviluppo, spesso in combinazione con terapie anti-amiloide. Non solo: nuove teorie suggeriscono che il danno neuronale possa iniziare ancora prima, a livello dei lisosomi, i "centri di smaltimento" delle cellule. «Se questi organelli si guastano - spiega il neurobiologo Ralph Nixon, direttore del Centro di ricerca sulla demenza e docente alla NYU Grossman School of Medicine - le cellule iniziano ad accumulare scarti tossici, compresa la beta-amiloide, portando alla morte neuronale. Intervenire sul funzionamento dei lisosomi potrebbe quindi offrire nuove vie terapeutiche». Una corsa contro il tempo, in cui il bersaglio potrebbe cambiare strada facendo.

© RIPRODUZIONE RISERVATA