

Alzheimer: nuove ipotesi sull'origine della malattia

Nature Communication 3 Apr 2017

“Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer’s disease”

“La mancanza della dopamine a livello neuronale contribuisce alla disfunzione dei processi di memoria e di ricompensa in un modello di malattia di Alzheimer”

Annalisa Nobili, Emanuele Claudio Latagliata, Maria Teresa Viscomi, Virve Cavallucci, Debora Cutuli, Giacomo Giacobazzo, Paraskevi Krashia, Francesca Romana Rizzo, Ramona Marino, Mauro Federici, Paola De Bartolo, **Daniela Aversa**, Maria Concetta Dell’Acqua, Alberto Cordella, Marco Sancandi, Flavio Keller, Laura Petrosini, Stefano Puglisi-Allegra, Nicola Biagio Mercuri, Roberto Coccarello, Nicola Berretta & Marcello D’Amelio

Questo studio ha coinvolto ricercatori dell’Università Campus Biomedico di Roma, della Fondazione Santa Lucia e del CNR di Roma.

La malattia di Alzheimer è un disordine neurologico caratterizzato da sintomi cognitivi e non, che sono associati ad atrofia cerebrale.

Negli ultimi 20 anni i ricercatori, per tentare di individuare le cause di una malattia che colpisce in Italia circa 600.000 persone (dati Censis) oltre i 60 anni, si sono focalizzati sull’area da cui dipendono i meccanismi del ricordo, pensando che fosse proprio la progressiva degenerazione delle cellule dell’ippocampo la causa della malattia. L’ippocampo, infatti, è la struttura critica per i processi della memoria e, danni in quest’area si pensa siano i principali responsabili della perdita della memoria che si ha in pazienti malati di Alzheimer.

Infatti, studi effettuati su cervelli post-mortem di malati di Alzheimer mostrano che la formazione ippocampale e le connessioni estrinseche vengono distrutte su molteplici livelli.

Però, le analisi sperimentali condotte non hanno mai fatto registrare significativi processi di morte cellulare in quest’area. Finora, cioè, nessun ricercatore aveva pensato che altre aree del cervello potessero essere coinvolte nell’insorgenza della patologia. In questo studio è stata analizzata a livello molecolare e morfologico l’area tegmentale ventrale (VTA), una parte profonda del sistema nervoso centrale, particolarmente difficile da indagare a livello neuroradiologico ed è stato visto che vi è una degenerazione delle cellule che producono dopamina.

Sono stati chiariti quali sono i dettagli molecolari della mancata comunicazione tra le cellule nervose che, nel tempo, provoca perdita di memoria.

Ci siamo resi conto come la morte delle cellule cerebrali che producono dopamina provoca il mancato arrivo di questa sostanza nell’ippocampo, generando una specie di tilt che provoca la perdita di memoria. Come un effetto domino. Già nelle prime fasi di malattia lo studio ha evidenziato la morte progressiva dei soli neuroni dell’area tegmentale ventrale, e non quelli dell’ippocampo. Risultato coerente con la descrizione clinica della malattia fatta dai neurologi.

Una ulteriore conferma è stata ottenuta somministrando in laboratorio, su modelli animali, due terapie: una con LDOPA, un amminoacido precursore della dopamina; l'altra basata invece su un farmaco che ne blocca la degradazione (la selegilina). In tutti e due i casi si è registrato il recupero completo della memoria, in tempi relativamente rapidi, nonché un pieno ripristino della vitalità e della facoltà motivazionale.

Abbiamo inoltre verificato che l'area tegmentale ventrale rilascia dopamina anche nel nucleo accumbens che è l'area che controlla gratificazione e disturbi dell'umore, garantendone il buon funzionamento.

I cambiamenti del tono dell'umore, quindi, non sarebbero come si credeva finora una conseguenza della comparsa dell'Alzheimer ma, al contrario, dovrebbero essere considerati una specie di campanello d'allarme dell'inizio della patologia. Quindi perdita d'umore e depressione sono due facce della stessa medaglia.

Quali influenze può avere questo studio sulla cura della patologia? In realtà le prospettive che si aprono sono diverse. Adesso servono tecniche neuroradiologiche più efficaci per scoprire i meccanismi di funzionamento e degenerazione dell'area tegmentale ventrale. E poiché anche il Parkinson è causato dalla morte dei neuroni che producono dopamina, si possono immaginare strategie terapeutiche comuni, per evitare in modo selettivo la morte di questi neuroni.

I dati sperimentali hanno anche chiarito perché i farmaci "inibitori della degradazione della dopamina" sono utili solo per alcuni pazienti e solo nelle fasi iniziali della malattia, quando sopravvive un buon numero di neuroni dell'area tegmentale ventrale. Quando muoiono tutte le cellule, invece, non si produce più dopamina e il farmaco quindi non è efficace. La cura, insomma, resta lontana ma lo studio aggiunge un tassello decisivo nella comprensione dei meccanismi di avvio della malattia.

La ricerca aggiunge importanti tasselli nello studio della malattia di Alzheimer. In primo luogo, i nuovi dati scientifici consentono di anticipare la diagnosi della patologia attraverso un'indagine neuroradiologica e funzionale mirata alle aree del cervello coinvolte. Sul piano terapeutico, i risultati sono i presupposti di ulteriori ricerche in campo farmacologico, al fine di individuare le strategie più adeguate finalizzate al recupero funzionale del paziente. Infine, lo studio delle cause della degenerazione del VTA può aiutare a individuare eventuali fattori di rischio che accelerano la morte delle cellule cerebrali.

Questa ipotesi terapeutica trova conferma da uno studio condotto dai ricercatori della Fondazione Santa Lucia IRCCS in collaborazione con l'Università Campus Bio-Medico di Roma su 170 soggetti, in parte affetti da malattia di Alzheimer conclamata e in parte in fase preclinica di demenza.

La dopamina, un neurotrasmettitore che è da sempre al centro dei trattamenti farmacologici di pazienti affetti da malattia di Parkinson, potrebbe rivelarsi efficace anche per contrastare i deficit cognitivi e di comportamento provocati dalla malattia di Alzheimer. Si rafforza così l'ipotesi di trattare i pazienti affetti da malattia di Alzheimer con farmaci che consentano di modulare correttamente l'attività dei circuiti dopaminergici rispetto alle cure farmacologiche finora

principalmente concentrate sui circuiti colinergici. Una novità di paradigma che va considerata con prudenza, ma che si fa progressivamente largo in ambito scientifico e offre nuova energia alla ricerca sulla malattia di Alzheimer dopo le battute d'arresto temute con il ritiro di importanti case farmaceutiche dai programmi di ricerca su questa malattia, che interessa solo in Italia 600 mila persone e ne coinvolge un numero molto superiore se si considerano anche i soggetti affetti da demenza preclinica.

«Abbiamo osservato struttura, dimensioni e funzioni del cervello dei pazienti attraverso immagini ad alta risoluzione ottenute con risonanza magnetica funzionale e strutturale a tre tesla – spiega Laura Serra, ricercatrice del Laboratorio di Neuroimmagini dell'Irccs Santa Lucia – e abbiamo constatato che la progressiva degenerazione di alcuni circuiti dopaminergici concentrati soprattutto nella parte centrale e profonda del cervello è direttamente collegata con i deficit di comportamento che manifestano questi pazienti». Agitazione, irritabilità e disinibizione, forte insonnia e disturbi dell'alimentazione sono i deficit di comportamento sui quali si sono concentrati i ricercatori. Deficit di grave impatto sulla vita non solo del paziente, ma anche dei famigliari e dei caregiver chiamati ad accudirlo. «La rete neurale che abbiamo studiato è il *default mode network* – spiega Marco Bozzali, Coordinatore del progetto di ricerca – e già sappiamo che questa rete è fortemente collegata con l'ippocampo e con funzioni cognitive come la memoria. Come in un puzzle che progressivamente prende forma stiamo quindi individuando aree e circuiti del nostro cervello che alla prova dei fatti ci confermano essere collegati alle manifestazioni tipiche della malattia».

L'origine della degenerazione di questi circuiti risiede probabilmente nella disconnessione di neuroni a proiezione diffusa che sono localizzati in una regione profonda e molto piccola del nostro cervello nota come area tegmentale ventrale, detta anche VTA. È questa minuscola area, composta da solo 600.000 neuroni in un cervello che ne conta in tutto cento miliardi, che si concentra gran parte della produzione di dopamina. Lo studio del 2017 coordinato dal Professor Marcello D'Amelio, responsabile del Laboratorio di Neuroscienze Molecolari dell'IRCCS Santa Lucia e associato di Neurofisiologia all'Università Campus Bio-Medico di Roma, ha acceso i riflettori sulla VTA in relazione alla malattia di Alzheimer. «Siamo riusciti a dimostrare che la perdita di funzione dei circuiti dopaminergici – spiega il Professor D'Amelio – è preceduta dalla morte progressiva della VTA, che ha anche un ruolo importante sia per la memoria che nel controllo dell'umore e di altre funzioni non cognitive che spesso risultano deteriorate nelle prime fasi di malattia. Sulla base dei risultati ottenuti con lo studio possiamo dire che la stessa perdita di funzione dell'ippocampo, altra area da sempre sotto osservazione quando si parla di malattia di Alzheimer, può essere una conseguenza della precoce degenerazione della VTA. Questo nuovo studio sul paziente ci conferma nella convinzione che la VTA giochi un ruolo importante nella ricerca delle cause della Malattia di Alzheimer e apre a nuovi studi farmacologici mirati a proteggere la stessa VTA».

Dott.ssa Daniela Aversa, PhD
Dottore di ricerca in Neuroscienze
Biologa Nutrizionista
Email: dany_aversa@libero.it
Tel: 320/3327732