

Alzheimer di famiglia

Gina Kolata, The New York Times Magazine, Stati Uniti

Anche se i casi di Alzheimer di origine genetica sono una piccola percentuale, studiarli è importante per capire come funziona la malattia. Una storia esemplare attraverso tre generazioni

Quel caldo giorno di agosto del 1959 sembrava una giornata qualunque. Tre generazioni di una numerosa famiglia dell'Oklahoma erano riunite in uno studio vicino a Perryton, in Texas, dove 14 fratelli, che avevano dai 29 ai 52 anni, stavano per farsi scattare una foto di gruppo.

Anche i due cugini, Doug Whitney, che all'epoca aveva 10 anni, e Gary Reisinger, che ne aveva 19, erano lì. La madre di Doug e il padre di Gary erano fratello e sorella. Doug non ricorda nessun particolare di quel giorno, Gary invece dice che non lo dimenticherà mai. Suo padre e alcuni zii avevano qualcosa che non andava. Avevano lo sguardo fisso nel vuoto. Erano confusi, sorridevano e annuivano anche se sembrava che non stessero seguendo la conversazione.

Vedendoli così, gli era tornato in mente com'era suo nonno anni prima. Nel 1936, a 53 anni, era in macchina con sua nonna quando, inspiegabilmente, tagliò la strada a un treno. Lui sopravvisse, ma la moglie no. Nei dieci anni successivi diventò sempre più confuso. Quando morì, a 63 anni, non riusciva più a parlare, a prendersi cura di sé, a muoversi per la casa. Quel giorno a Perryton, Gary vide i primi segnali della stessa malattia nei figli di suo nonno.

“La catastrofe imminente si leggeva sui loro volti”, racconta. “Da quella volta abbiamo smesso pian piano di riunirci”.

Per il padre di Gary e i suoi fratelli, era l'inizio di un lungo declino. A poco a poco persero la memoria, la loro mente cominciò a vacillare, sembravano disorientati. Poi, un giorno del 1963, Gary portò il padre

da un dottore a Oklahoma City. Il medico aveva visitato da poco suo zio e, dopo avergli fatto fare qualche semplice test di memoria e avergli chiesto notizie della famiglia, era arrivato alla conclusione che probabilmente era malato di Alzheimer. Gary chiese che il padre venisse sottoposto allo stesso esame e il medico confermò i suoi timori.

La madre di Gary voleva mantenere il segreto su questa malattia e chiese al figlio di non parlarne con nessuno. Ma la moglie di suo zio, Ester May, voleva che tutta la famiglia fosse informata. La maggior parte dei parenti reagì come la madre di Gary: non volevano che si sapesse in giro.

Quando gli arrivò la notizia, Doug sperava che sua madre, Mildred Whitney, potesse sfuggire a questa terribile malattia. Per qualche anno sembrò che stesse bene. Ma il giorno del ringraziamento del 1971 Mildred, che aveva cinquant'anni e non aveva mai usato un libro di ricette, non ricordava più come si faceva la sua famosa torta di zucca.

Fu l'inizio di un rapido crollo. Cinque anni più tardi, dopo aver perso la capacità di camminare, di parlare e di riconoscere i figli, morì. Negli anni successivi, dieci dei quattordici fratelli e sorelle si ammalarono di Alzheimer, mostrando i primi sintomi intorno ai cinquant'anni. La famiglia, un tempo molto unita, si allontanò. E ognuno dei discendenti dei quattordici fratelli cercò per conto proprio il modo per convivere con l'idea che avrebbe potuto essere il prossimo.

A distanza di anni, molte di queste persone si sarebbero ritrovate insieme per partecipare a un ampio studio internazionale

sulle famiglie portatrici di uno dei geni dell'Alzheimer. Allo studio, noto con il nome di Dian (Dominantly inherited Alzheimer network), partecipano più di 260 persone che vivono negli Stati Uniti, nel Regno Unito e in Australia, tra cui almeno dieci parenti di Doug e Gary. Dal 2008 i ricercatori studiano il cervello delle persone che presentano mutazioni in uno dei tre geni che causano l'Alzheimer per vedere come si sviluppa la malattia prima che si verifichino i sintomi. All'inizio dell'anno prossimo, i ricercatori del Dian cominceranno una nuova fase. Somministreranno ai soggetti uno dei tre farmaci sperimentali allo studio nella speranza di rallentare o fermare la malattia in persone che altrimenti sarebbero destinate ad ammalarsi (si prevede che una ricerca simile comincerà più o meno nello stesso periodo in Colombia, dove sarà sperimentato un solo farmaco su una famiglia estesa portatrice di una mutazione su uno dei geni che la provocano).

Anche se circa il 99 per cento dei casi di Alzheimer non è frutto di una mutazione genetica conosciuta, i ricercatori hanno deciso che il modo migliore per trovare una cura è studiare le persone che possiedono la mutazione. È un metodo che ha funzionato per altre malattie. Le statine, i farmaci che sono comunemente prescritti per bloccare la sintesi del colesterolo, sono state scoperte durante uno studio su persone che avevano ereditato un gene piuttosto raro all'origine di cardiopatie gravi e precoci.

Negli Stati Uniti l'Alzheimer è la sesta causa di morte ed è l'unica malattia tra le dieci più letali che non può essere prevenuta, rallentata o curata. Ma secondo i ricercatori del Dian, entro una decina d'anni ci

potrebbe essere un farmaco che ritarda la distruzione delle cellule cerebrali e la morte.

Il cervello di Auguste

Era ora che qualcuno fosse un po' più ottimista. Nel 1901 lo psichiatra tedesco Alois Alzheimer parlò per la prima volta di questa malattia descrivendo il caso di una donna di 51 anni di nome Auguste Deter. "Sta seduta sul letto con un'espressione infelice", scriveva Alzheimer. "Come si chiama? Auguste. E suo marito? Mio marito? Sembra che non abbia capito la domanda".

Cinque anni dopo, quando Auguste Deter morì, Alzheimer esaminò il suo cervello. Era della consistenza del tofu, come tutti i cervelli. Ma le somiglianze finivano lì. Il cervello di Auguste era raggrinzito e coperto di minuscole particelle che restavano attaccate come lumache. Nessuno aveva mai visto una cosa simile.

Oggi i patologi sanno che quelle particelle sono depositi di un frammento di proteina, la beta amiloide, che si accumula nel cervello colpito dall'Alzheimer ed è uno dei segnali della malattia. Lo psichiatra notò anche un'altra cosa nel cervello di Auguste. Nelle sue cellule cerebrali c'erano dei grovigli, dei filamenti intrecciati di una proteina nota con il nome di tau. Queste placche non sono una caratteristica solo dell'Alzheimer, si formano con l'invecchiamento e nel caso di altre malattie degenerative del cervello, come il Parkinson e il morbo di Pick, una rara forma di demenza che ha tra i suoi sintomi comportamenti stravaganti e fuori luogo. Alzheimer pensò che quei grovigli fossero i segni della distruzione delle cellule cerebrali. Ma la causa restava un mistero. "In conclusione, si tratta di una malattia molto particolare", scrisse.

E la cosa si fermò lì fino alla seconda metà del ventesimo secolo. Un esperto di Alzheimer, Paul Aisen dell'università della California a San Diego, mi ha detto che quando frequentava la facoltà di medicina, alla fine degli anni settanta, i suoi professori non parlavano mai dell'Alzheimer. C'era ben poco da dire, se non che si trattava di una malattia degenerativa del cervello le cui cause erano ignote e per la quale non esistevano cure. Gli scienziati non avevano gli strumenti per capire cosa succedeva nel cervello di quelle persone.

Tutto quello che si sapeva era che la malattia era inarrestabile e cominciava con sintomi così impercettibili che potevano essere scambiati per normale disattenzione. La persona dimenticava quello che le

avevano appena detto, o mancava a un appuntamento, o un giorno si confondeva tornando a casa in macchina. Gradualmente questi piccoli vuoti di memoria aumentavano fino a quando arrivava ad avere lo sguardo vuoto, a non riconoscere più i familiari, a non essere in grado di mangiare o di andare in bagno da sola. Al momento dell'autopsia il cervello risultava danneggiato, aggrinzito e coperto di placche.

Rudolph Tanzi, un professore di neurologia che studia l'Alzheimer all'università di Harvard, mi ha fatto capire cosa significava all'epoca per i ricercatori studiare il cervello colpito dall'Alzheimer e cercare di capire quale fosse la causa di tanta devastazione. Immagini, mi ha detto, di essere un alieno proveniente da un altro pianeta e che non ha mai sentito parlare di football: "Va allo stadio dopo la fine di una partita e vede mucchi di rifiuti sugli spalti e sul campo, l'erba calpestata e strappata. Come fa a sapere che a provocare tutto questo è stata una partita di football? Per decenni, è stato così che hanno cercato di capire la causa dell'Alzheimer".

Ma con i progressi della biologia molecolare gli scienziati si sono resi conto che, se potevano studiare grandi famiglie in cui la malattia sembrava essere ereditaria, forse sarebbero riusciti a individuare un gene che la causava e a scoprire come funzionava. La cosa difficile era trovare queste famiglie e convincerle a partecipare alla ricerca. La svolta avvenne alla fine degli anni ottanta, quando una donna di Nottingham, in Inghilterra, contattò un'équipe di studiosi dell'Alzheimer del St. Mary's hospital di Londra diretta da John Hardy, offrendo agli studiosi il caso della sua famiglia. L'Alzheimer si era ripresentato per tre generazioni e suo padre era uno di dieci fratelli, cinque dei quali erano stati colpiti dalla malattia.

In quella famiglia il meccanismo dell'ereditarietà sembrava chiaro: il figlio di una persona affetta dalla malattia aveva il 50 per cento di probabilità di contrarla. Questo significava che molto probabilmente era di origine genetica. Confrontando le sequenze di dna dei membri della famiglia che avevano l'Alzheimer con le sequenze di quelli che non l'avevano, i ricercatori scoprirono che la malattia era causata da un gene mutato sul cromosoma 21. Tutti i membri della famiglia che si erano ammalati mostravano quella mutazione. Nessuno di quelli che erano sfuggiti alla malattia l'aveva. E tutti quelli che avevano ereditato quel gene prima o poi si ammalavano. Senza eccezioni.

"A volte nella scienza i dati e le informazioni emergono gradualmente", mi ha detto Alison Goate, che all'epoca era una giovane genetista. "Quello invece fu un momento di illuminazione improvviso". Ricorda di aver pensato: "Sono la prima persona a capire la causa del morbo di Alzheimer".

In quegli anni di lenti progressi scientifici, Gary Reiswig prese una serie di decisioni che riflettevano le sue paure. Era pastore di una setta cristiana conservatrice (i discepoli di Cristo), ma quando suo padre morì a 56 anni, Gary, che ne aveva 29, cominciò a dubitare della propria vocazione. Se nel giro di dieci o vent'anni era destinato ad ammalarsi di Alzheimer, era così che voleva passare il tempo che gli rimaneva?

Abbandonò il suo ministero pastorale, con grande sorpresa e dolore di tutta la famiglia. "Il loro ragazzo d'oro stava rinnegando la fede", dice Gary per descrivere la reazione dei parenti. "Fu difficile tornare nella mia città". Nel 1970 divorziò. Nel 1973 si risposò e dovette prendere un'altra decisione difficile. La seconda moglie, Rita, voleva avere dei figli. Quando aveva sposato Gary sapeva che c'erano stati casi di Alzheimer in famiglia. "Ma in qualche modo non le era sembrata una cosa reale fino a quando non cominciammo a parlare di avere un bambino", dice Gary. "La forza vitale che ci spinge ad amare e a riprodurci è pazzesca", aggiunge. E poiché il rischio per l'ipotetico figlio era molto lontano nel futuro, si convinsero che non esisteva.

Il figlio nacque nel 1977. Nel frattempo l'Alzheimer aveva continuato a falciare la famiglia di Gary. La sorella maggiore viveva in una fattoria dell'Oklahoma e lui e Rita andavano a trovarla un paio di volte all'anno. Durante una di queste visite, quando sua sorella aveva 43 anni, Gary si rese conto che cominciava a mostrare gli stessi inconfondibili sintomi che aveva visto in suo padre.

Una locanda a East Hampton

Gary avrebbe compiuto 40 anni nel 1979 ed era diventato urbanista a Pittsburgh. Sapeva che non avrebbe potuto continuare a fare quel lavoro se si fosse ammalato di Alzheimer, quindi un giorno disse a Rita: "Mettiamoci in una situazione nella quale, se dovessi ammalarmi, servirei a qualcosa".

Trovò quello che cercava: una locanda in vendita a East Hampton, nello stato di New York. Poteva benissimo gestire una locanda. Se la memoria gli fosse venuta

meno, si sarebbe occupato solo della manutenzione. Gary si licenziò, lui e Rita comprarono la locanda e si trasferirono nel giugno del 1979. “Volevo essere autonomo. Non volevo che il mio futuro dipendesse da qualcuno nel caso che mi fossi ammalato”, mi ha detto.

Anche se il lavoro era più complicato di quanto si aspettasse, Gary scoprì che poteva cavarsela. Aveva imparato a prendere decisioni commerciali aiutando suo padre ad amministrare la fattoria di famiglia e sapeva trattare con la gente grazie alle sue esperienze precedenti. Ma mentre gestiva la locanda continuava a pensare a un futuro in cui nulla sarebbe stato facile, in cui le sue “incombenze avrebbero dovuto necessariamente diventare più semplici, da intellettuali a puramente manuali”.

Poi, un giorno del 1986, ricevette una telefonata dalla zia Ester May, che doveva prendere anche lei alcune decisioni importanti. Dopo aver visto morire il marito, Ester May aveva deciso di trovare qualcuno che potesse aiutare la famiglia. Così aveva conosciuto Thomas Bird, che oggi è professore di neurologia, medicina e genetica medica all'università di Washington a Seattle e ricercatore neurologo al V.A. hospital di Seattle. Come Alison Goate in Inghilterra, Bird cercava famiglie numerose con una forma ereditaria di Alzheimer per analizzare campioni di sangue e cercare di isolare altri geni responsabili della malattia. C'erano ancora alcune domande fondamentali senza risposta: che tipo di geni erano e come provocavano la malattia? Era solo uno a causarla? Se erano diversi, forse la malattia seguiva molte strade. Se era uno soltanto o erano più di uno ma quando mutavano producevano tutti lo stesso effetto - forse trovare una cura sarebbe stato più facile.

Subito dopo aver parlato con Bird, Ester May si mise in moto, e cominciò a chiamare i familiari per convincerli a partecipare allo studio. Nei moduli di consenso c'era scritto che i dati sarebbero rimasti riservati e, come succede sempre nelle ricerche, anche se fosse stato scoperto il gene, i donatori non avrebbero saputo se lo avevano. Partecipando allo studio avrebbero aiutato la scienza. Lo avrebbero fatto per gli ammalati futuri, non per se stessi.

Gary accettò e andò dal suo medico a East Hampton per farsi prelevare il sangue e spedirlo a Bird. Non sa di preciso quanti dei suoi cugini fecero la stessa cosa, ma da quello che riuscì a sapere chiedendo in giro probabilmente furono una trentina. Della generazione di suo padre, cinque persone

su quattordici spedirono il loro sangue, gli altri erano già morti a causa della malattia.

Gary non fece fatica a convincere il fratello e la sorella. “Quando il dottor Bird cominciò lo studio, mia sorella mostrava già i primi sintomi”, dice. Poi Gary smise di pensare allo studio e tornò a occuparsi dell'organizzazione della sua vita, con l'obiettivo di sfruttare bene il tempo che gli restava da vivere prima dell'eventuale malattia.

Doug ebbe una reazione diversa. Rimase lontano dalle tragedie della famiglia e venne a sapere solo vagamente quello che stava succedendo. A 18 anni era entrato in marina. C'era rimasto vent'anni e, per la maggior parte del tempo, lui e sua moglie Ione avevano girato il mondo e visto i parenti più stretti solo un paio di volte all'anno per brevissimo tempo. Quando Doug lasciò la marina nel 1988, si stabilirono a Port Orchard, nello stato di Washington, dove lui gestiva una ditta di appalti per la manutenzione delle navi. Dato che era stato all'estero per tanto tempo, non partecipò allo studio di Bird.

Doug è un uomo taciturno che non rivela le sue emozioni. Ione, invece, è molto vivace e calorosa. Durante le interviste parla per lui ed è lei che risponde alle email. Mi ha detto che il momento più brutto per Doug è stato quando Roger, il più grande dei suoi sette fratelli, ha cominciato a mostrare i segni della malattia, a 48 anni (nessuno degli altri sembrava avere sintomi). Nel 2001 Roger stava rapidamente peggiorando in una casa di cura a Grove, in Oklahoma, e Doug prese un aereo per vederlo un'ultima volta. “Erano almeno sei mesi che non riconosceva nessuno”, dice Ione. Doug passò il pomeriggio e la sera con lui. Il giorno dopo Roger morì. Aveva 55 anni e lasciava tre figli, uno dei quali aveva poche settimane meno di Brian, il figlio di Doug e Ione.

Nel 1995, quattro anni dopo che Alison Goate e i suoi colleghi avevano individuato il gene dell'Alzheimer, ne furono trovati altri due. Uno lo scoprì l'équipe di Bird usando i campioni di sangue di diverse famiglie, compresa quella di Gary e Doug. Altri gruppi di ricercatori che studiavano altre famiglie fecero scoperte simili. I tre geni sono su cromosomi diversi e le varie famiglie mostrano mutazioni differenti, ma in tutti i casi il gene mutato produce lo stesso risultato: la proteina tossica che normalmente rallenta l'accumulo di beta amiloide non funziona più. La beta amiloide si addensa e mette in moto l'inesorabile processo della malattia.

Negli anni successivi, i ricercatori hanno ipotizzato che quando il cervello produce troppa beta amiloide, si crea un “ambiente tossico” come dicono alcuni studiosi. La beta amiloide si condensa in placche dure. Quando le cellule cerebrali vivono in quell'ambiente, i filamenti di proteine tau si aggrovigliano e le uccidono dall'interno.

Per ora i ricercatori stanno cercando di impedire alla beta amiloide di accumularsi piuttosto che cercare di fermare la tau. La maggior parte dei farmaci esistenti ostacola gli enzimi che producono la beta amiloide o la elimina dopo che si è formata. Ma creare farmaci è difficile e le case farmaceutiche hanno impiegato anni a cercare composti che promettevano di funzionare e a fare i test preclinici.

Primi segnali

Qualche anno fa sono stati avviati diversi studi su questi nuovi farmaci, sperimentandoli su persone che erano già affette dall'Alzheimer. La maggior parte degli studi è ancora in corso, ma alcuni sono stati completati, purtroppo con risultati deludenti.

Randall J. Bateman, che dirige i Dian therapeutic trials alla facoltà di medicina dell'università di Washington a St. Louis, dice che è troppo presto per ammettere la sconfitta. Fa notare che nella storia della medicina molti farmaci sono stati abbandonati perché inizialmente erano stati sperimentati sui soggetti sbagliati o somministrati nella dose sbagliata o in una fase sbagliata della malattia. Perfino la penicillina all'inizio sembrava un fallimento. Era stata testata tamponandola sulle infezioni della pelle, spiega Bateman, ma il metodo di applicazione e il dosaggio erano inefficaci. Alle fine, quando fu testata nella dose giusta e sui pazienti giusti, si è visto che curava le infezioni oculari e anche la polmonite in persone che altrimenti sarebbero sicuramente morte.

“Perfino un farmaco efficace come la penicillina può essere inutile se viene somministrato in modo scorretto”, afferma Bateman. Secondo lui in futuro si capirà che per essere efficaci i farmaci dell'Alzheimer devono essere somministrati più presto.

“È difficile trattare l'Alzheimer quando i sintomi sono già comparsi”, afferma. A quel punto “molte cellule neuronali sono

già morte”: la tau le ha distrutte e “il cervel-

lo adulto non sostituisce quei neuroni”.

Anche altre malattie funzionano nello stesso modo. Nel caso del Parkinson, per esempio, la *substantia nigra*, o sostanza nera di Sömmering, un gruppo di piccole cellule nere a forma di mezzaluna che controlla i movimenti, comincia a morire. Ma non compaiono sintomi fino a quando non è ridotta del 70-90 per cento. Nessuno ha ancora trovato un modo per reintegrare le cellule mancanti.

Per tentare di risolvere il problema, Bateman dice che i ricercatori del Dian useranno sostanze in grado di bloccare l'accumulo dell'amiloide nelle persone portatrici del gene dell'Alzheimer che non hanno ancora mostrato sintomi. Lo studio si basa su ricerche precedenti che hanno seguito per anni delle persone di mezza età, per individuare nel cervello i primi segnali

della malattia.

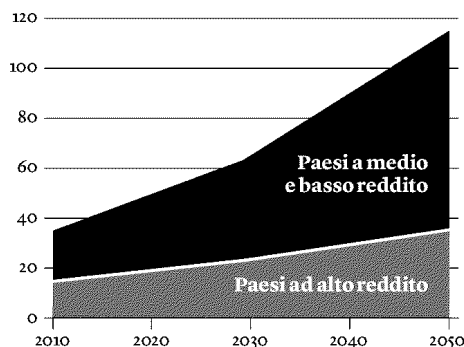
Uno studio in particolare si è rivelato molto utile. È stato chiamato Adni (Alzheimer's disease neuroimaging initiative) ed è cominciato nell'ottobre del 2004. All'Adni partecipano 200 persone con una memoria che funziona normalmente, 400 con leggeri problemi di memoria che potrebbero preannunciare la malattia e 200 già affette dall'Alzheimer. I ricercatori usano le tecniche di visualizzazione del cervello, eseguono regolarmente test di memoria e altri tipi di prove per controllare il progredire della malattia. Da questo studio è emerso che le modificazioni cerebrali tipiche dell'Alzheimer - la riduzione del centro della memoria, le placche di beta amiloide, l'eccessiva sintesi di beta amiloide e di tau - cominciano una decina di anni prima che la persona mostri i sintomi.

Anche la prima fase dello studio Dian segue il progredire della malattia nel cervello, ma solo su persone che appartengono a famiglie portatrici del gene. Quando queste persone decidono di partecipare al Dian, Bateman e i suoi colleghi oltre a valutare la loro memoria e la loro capacità di ragionamento eseguono prelievi spinali e tac per studiare i cambiamenti che si verificano nel cervello. Le sottopongono ai test con una frequenza che va da uno a tre anni, e hanno scoperto che nelle persone portatrici del gene riescono a individuare preoccupanti modificazioni del cervello anche con vent'anni di anticipo rispetto all'età che avevano i loro genitori alla prima diagnosi. Visti i risultati del Dian e di altri studi, Bateman è giunto alla conclusione che il momento ideale per somministrare un farma-

Da sapere

Aumento dei casi di demenza, in milioni, stime. L'Alzheimer è la forma più comune di demenza

Fonte: World Alzheimer report 2010



La foto della famiglia Reiswig scattata nell'agosto del 1959 a Perryton, in Texas



Gary Reiswig, a destra, con il fratello e la sorella nel 1950