

UN GENE PER IL CERVELLO

Alzheimer. Parkinson. Sclerosi. Sono killer implacabili. Ma un neurologo americano ha un asso nella manica. Partendo dal Dna

COLLOQUIO CON DEMETRIUS MARAGANORE
DI PAOLA EMILIA CICERONE

Una nuova strada per capire, e curare, le malattie neurodegenerative, dal morbo di Parkinson all'Alzheimer e alla Sclerosi laterale amiotrofica (Sla); tutte patologie che, ancora e dopo anni di studi, restano rebus insolubili. A proporla è un neurologo americano di origine greca, Demetrius "Jim" Maraganore. 48 anni, una carriera trascorsa tra il Centro per i disturbi del movimento della Mayo Clinic di Rochester e l'Università di Chicago, dove si è laureato e dove ora lavora. Una strada nuova, difficile. Molto avanti coi tempi. Perché Maraganore e i suoi collaboratori danno un significato nuovo all'espressione «studiare l'interazione tra geni e ambiente». Anziché soffermarsi sulle singole mutazioni genetiche lavorano sull'insieme di interazioni geniche che danno origine a uno specifico effetto, e che gli scienziati chiamano "pathway", sentieri. Un percorso rivo-



Le malattie neurodegenerative colpiscono soprattutto gli anziani. Sopra: neuroni e sinapsi

luzionario, ancora tutto da confermare. Che però ha già fornito un primo risultato importante: un farmaco per il Parkinson che potrebbe presto arrivare alla sperimentazione clinica.

«Volendo semplificare molto, possiamo

dire che ci siamo basati sul principio che tutte le strade portano a Roma», spiega Maraganore: «Le singole mutazioni genetiche che causano le diverse malattie neurodegenerative sono molto rare, e anche se alcune sono state individuate, è difficile trarne indicazioni utili. Per trovare uno schema utile bisogna, invece, studiare gli effetti



prodotti dalla somma di diverse variazioni, cercando di capire quando mutazioni diverse danno origine a uno stesso pathway».

Maraganore e i suoi collaboratori hanno in questo modo identificato un pathway particolarmente interessante, quello relativo al processo attraverso il quale i neuroni producono sottili fibre nervose che consentono loro di comunicare con altri neuroni. Spiega Maraganore: «Abbiamo scoperto che alcune variazioni legate a questo processo sembrano essere collegate al morbo di Parkinson. Ma è molto probabile che lo stesso meccanismo intervenga nella Sla». E lo stesso potrebbe valere per il morbo di Alzheimer, anche se in questo

caso mancano conferme.

«Possiamo comunque dire di avere identificato certe categorie di processi biologici associati a queste malattie: ad esempio, il modo in cui vengono metabolizzate alcune sostanze per quanto riguarda il Parkinson e i processi di riparazione del Dna per la Sla», riassume il neurologo. Mentre per quanto riguarda l'Alzheimer, le ricerche di Maraganore hanno confermato un dato già noto, il ruolo del gene

ApoE. «Lo potremmo definire un risultato deludente, ma il fatto che il metodo utilizzato abbia confermato un dato già noto ne garantisce l'efficacia», osserva il ricercatore.

Un metodo che è un mix di analisi statistica e biologia molecolare. «Per capire

malattie complesse come queste servono un approccio multidisciplinare e strumenti molto avanzati: cinque anni fa questi studi non sarebbero stati possibili, li dobbiamo alla rivoluzione genetica e al fatto che una gran- ▶

Analisi statistica e biologia molecolare: per capire come l'ambiente cambia il Dna

Il palloncino salvavita

Potrebbe essere l'uovo di Colombo per identificare le cause della sclerosi multipla, una malattia degenerativa del sistema nervoso di cui soffrono circa 50 mila italiani. La scoperta è opera di Paolo Zamboni, direttore del centro delle Malattie vascolari dell'Università di Ferrara, e di Fabrizio Salvi, neurologo dell'ospedale Bellaria di Bologna. Ed è racchiusa in una sigla: Ccsvg, insufficienza venosa cerebro-spinale cronica. Una condizione per cui il sistema venoso non è in grado di rimuovere efficacemente il sangue dal sistema nervoso centrale, a causa del restringimento di piccole vene del collo, del torace e della colonna vertebrale. La relazione tra questo disturbo e la sclerosi è stata verificata in uno studio pubblicato sul "Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry". Partendo da questo dato, i ricercatori hanno sperimentato un trattamento endovascolare, che è possibile effettuare in day hospital: attraverso la vena femorale si inserisce un catetere venoso fino alle vene bloccate, lì il catetere gonfia un palloncino che permette di dilatare i restringimenti. Da uno studio effettuato su 65 pazienti si è notato che riduce il numero di ricadute, le lesioni attive e migliora la qualità della vita nei malati.

Roberto Calabrò

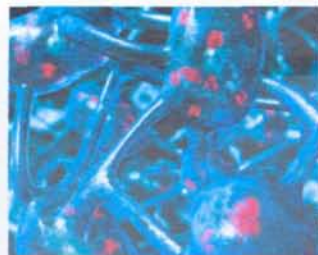


Sotto, da sinistra: cervello colpito da Alzheimer e cellule cerebrali affette da Parkinson

di quantità di geni sono stati sequenziati e resi disponibili», spiega Maraganore che ha scelto di usare strumenti disponibili a tutta la comunità scientifica come il Kegg Database, ossia la Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, una banca dati che permette di analizzare l'interazione tra le cellule e l'ambiente. Ma certo la strada è lunga e richiede molto denaro. Finora sono stati utilizzati i fondi della Mayo Clinic e della Fondazione Michael J Fox, integrati dai National Institutes of Health per alcuni progetti: «Le agenzie

Soprattutto perché un fatto importante e sorprendente finora è emerso, l'affinità tra le diverse malattie degenerative. «Stiamo identificando un dato unitario, un accumulo anomalo di proteine», spiega, Maraganore. Come la proteina amiloide per l'Alzheimer, e soprattutto come l'alfa-sinucleina che gioca un ruolo importante sia nella demenza di Alzheimer che nel morbo di Parkinson. Osserva lo scienziato: «La sfida è scoprire cosa accomuna malattie con tratti clinici così diversi. Con

la speranza di identificare terapie che funzionano in base a principi simili». Cominciando proprio dal Parkinson, anzi dallo studio accurato di alcune varianti genetiche che causano forme familiari di questa malattia. «La conosciamo da due secoli senza averne identificato la causa che genera infinite sofferenze in termini umani», osserva Maraganore. Le cui ricerche hanno mostrato un collegamento tra la malattia e una mutazione di un gene (quello che codifica la proteina alfa-sinucleina): «Nel 2003 abbiamo individuato una famiglia dello Iowa con una forma di Parkinson ereditario. I membri di questa famiglia portano tre copie del gene anziché una. Il che ci ha portato a ipotizzare che esso fosse la probabile ▶



UNA CURA PER I NEURONI

Le malattie neurodegenerative non sono più un mistero buio e insolubile. Grazie agli studi - soprattutto su forme ereditarie - che ne spiegano basi genetiche e meccanismo di azione. Individuando affinità in patologie diverse, che possiamo ricondurre alla perdita di funzione di una proteina mutata, o all'effetto tossico

di accumuli anomali di proteine. La strada da percorrere per avere terapie efficaci è ancora lunga, ma i progressi sono costanti. Come dimostrano questi studi recenti **Alzheimer** Passa dalla terapia genica la strada per sconfiggere la più diffusa forma di demenza? Negli Usa è appena partita una sperimentazione che

prevede di inoculare il fattore neuronale di crescita Ngf nelle aree cerebrali più colpite dalla malattia. Lo studio, dopo una prima fase di sperimentazione che ha dato risultati interessanti, dovrebbe durare circa due anni e coinvolgerà 12 centri. Intanto "Nature Genetics" ha da poco pubblicato una ricerca che segnala la scoperta di tre nuovi geni corresponsabili

della malattia. Altri studi recenti riguardano la relazione tra ipertensione e sviluppo delle placche di proteina amiloide, e tra malattia di Alzheimer e livelli di omocisteina nel sangue. In particolare, uno studio

su 1.500 donne tra i 38 e i 60 anni realizzato dall'Università di Göteborg ha da poco dimostrato un relazione tra alte quantità di questo aminoacido nel sangue delle donne di mezza età e il rischio di sviluppare l'Alzheimer più avanti negli anni. **Parkinson** Si punta sulla genetica per sconfiggere questa patologia che colpisce le aree del sistema nervoso centrale deputate al ▶



Praticare sport in età avanzata aiuta a prevenire le neuropatologie

causa della malattia», spiega Maraganore: «Questa specifica mutazione è molto

rara, ma ce ne sono altre che creano effetti simili e aumentano sensibilmente il rischio di contrarre la malattia»

Da qui l'idea di sviluppare un trattamento. «Su cellule coltivate in vitro, si riesce a silenziare l'80 per cento della produzione della proteina. E abbiamo avuto buoni risultati anche su modelli animali, senza individuare modificazioni comportamentali», spiega il ricercatore. Più complessa la procedura per le sperimentazioni sull'uomo, visto che il farmaco deve essere somministrato direttamente dentro il cervello. «È una sfida», ammette Maraganore: «Farmaci come questi creano problemi etici, anche nella fase di sperimentazione, tanto più che tutto fa pensare che sarebbero più efficaci in una fase iniziale della malattia, quando i pazienti sono ancora asin-

DUBBIO COLESTEROLO

Dieta e terapie anti colesterolo possono prevenire o rallentare l'Alzheimer?

È un tema caldo, dibattuto anche in occasione dell'ultimo congresso della Società Italiana di Neuroscienze: «C'è chi individua un rapporto diretto tra il colesterolo nel sangue e l'accumulo della proteina beta amiloide nel cervello. Mentre altri ricercatori ritengono che il colesterolo prodotto all'interno del cervello giochi un ruolo opposto, proteggendo i neuroni dall'ossidazione», spiega Angelo Poletti dell'Università di Milano. A rendere tutto più complesso è la difficoltà di trasferire sull'uomo i risultati di studi di laboratorio. «I rapporti tra ipercolesterolemia e Alzheimer sono noti», aggiunge Massimo Stefani dell'Università di Firenze, direttore delle centro Interuniversitario di ricerca sulle basi molecolari delle malattie eurodegenerative: «Dobbiamo però considerare che la barriera ematoencefalica separa nettamente il colesterolo circolante nel sangue da quello prodotto dal cervello». Quello prodotto

dall'ipercolesterolemia dunque non sarebbe un danno diretto, «l'eccesso di colesterolo circolante produce aterosclerosi che a sua volta riduce l'irrorazione di sangue agli organi irrorati dai vasi aterosclerotici, compreso il cervello. Che può diventare più vulnerabile allo stress ossidativo, una delle alterazioni biochimiche che accompagnano la comparsa di placche amiloidi», spiega ancora Stefani. Secondo i ricercatori l'ipercolesterolemia potrebbe essere un fattore aggravante della malattia, «tanto che oggi si sta studiando la possibilità di sfruttare in funzione anti Alzheimer alcune statine che contrasterebbero anche l'infiammazione prodotta dalle placche amiloidi». Ma molto resta da chiarire. P. E. C.

tomatici». Per ora è stato aggirato il problema con uno studio osservazionale per valutare se i malati nel cui cervello si accumula la proteina stanno peggio di quelli che ne producono meno. «È una specie di sperimentazione virtuale, che potrebbe dare informazioni importanti sull'efficacia del farmaco», spiega il ricercatore. Intan-

essenziale e non abbiamo ancora trattato un singolo paziente. Sappiamo che queste malattie nascono da un'interazione tra i geni e l'ambiente, però dobbiamo dimostrarlo: servono più dati, strumenti informativi e sistemi di analisi statistica. Ma non è meglio investire così piuttosto che in spese militari? ■

controllo dei movimenti. La rivista "Neurology" ha appena pubblicato i primi risultati di una nuova terapia, basata sull'infusione, tramite un catetere impiantato nel cervello, di un gene umano. La sperimentazione su un ristretto gruppo di pazienti, realizzata da Università della California a Berkeley e Università della Pennsylvania, ha dato risultati parziali anche

per gli elevati rischi di emorragia. Altre sperimentazioni sono in corso o stanno partendo, mentre si lavora per stabilizzare i risultati della terapia genica e ridurre i rischi. Uno studio su modelli animali apparso sulla rivista "Molecular Therapy" mostra che la doxiciclina, un farmaco usato per trattare l'acne, sarebbe in grado di agire come un interruttore regolando l'azione

della terapia genica. **Sclerosi laterale amiotrofica** Ancora non esistono terapie per questa malattia degenerativa che colpisce selettivamente i cosiddetti neuroni di moto o motoneuroni. Ma se la comunità scientifica condanna chi genera false speranze praticando una sperimentazione selvaggia con le cellule staminali, in futuro risultati importanti potrebbero arrivare proprio

da una terapia combinata che utilizzi le staminali per supportare fattori neurotrofici. Intanto si fanno passi avanti nella comprensione dei meccanismi della patologia che, secondo un recente studio su modelli animali pubblicato sul "Journal of Cellular and Molecular Medicine", potrebbe essere causata da un invecchiamento precoce del sistema immunitario: una scoperta

che, se confermata, potrebbe aprire la strada a nuove terapie. Qualche mese fa inoltre un consorzio internazionale di ricerca guidato dalla University of Massachusetts Medical school è riuscito per la prima volta a identificare una variante genica associata a una progressione più lenta della malattia e a un prolungamento della sopravvivenza.