

Invecchiamento e neurodegenerazione, cambio di paradigma

Francesco Bottaccioli – Direttore

71 studiosi dell'invecchiamento, tra i più importanti al mondo sono stati interrogati con un dettagliato questionario su questioni centrali: che cos'è l'invecchiamento, quali sono i meccanismi, come si può contrastare e via di seguito. La survey faceva seguito all'acceso dibattito che si era registrato al ***Biology of Aging Symposium: Understanding Aging to Better Intervene***, che si tenne nel Novembre del 2019 a Montreal, in Canada. I risultati dell'indagine sono stati pubblicati alla fine del 2020.¹ Le conclusioni sono a prima vista disarmanti.

Non si è registrato accordo quasi su nessuna delle questioni fondamentali, a partire dalla stessa definizione di invecchiamento. Per alcuni, invecchiamento è sinonimo di biologia dell'invecchiamento, altri invece fanno notare che non possiamo intendere la biologia separata dai fattori psicologici, sociali, culturali. Gli autori dell'articolo si chiedono: "Se non possiamo essere d'accordo su cosa sia l'invecchiamento (definizione e meccanismi), come possiamo identificarlo, misurarlo? Come possiamo valutare possibili interventi antinvecchiamento?". L'uscita da questo scacco teorico e pratico viene indicata nella necessità di costruire un nuovo paradigma. E qui i gerontologi richiamano esplicitamente la filosofia della scienza, Kuhn e Lakatos. Necessità della teoria che fondi la interdisciplinarietà.

Lo scontro scientifico sull'Alzheimer è ormai aperto tra i ricercatori e i clinici

Sull'Alzheimer, a partire ai primi anni Novanta, la ricerca si è concentrata su due aspetti: le dinamiche della formazione delle placche di proteina amiloide e la genetica della malattia. Alla base della ricerca la cosiddetta «cascata amiloide»².

Da un lato, un gruppo di scienziati, guidati da Madhav Thambisetty del National Institute of Aging, sostiene che ripulire la placca "è come togliere il fumo da un incendio" alludendo con ciò che i meccanismi dell'Alzheimer siano altri e ben più complessi. Dall'altro lato, Dennis Selkoe, autorevole sostenitore della teoria della placca amiloide, ribatte che l'accumulo della placca nel cervello è il fuoco non il fumo e che ridurre il carico con un anticorpo monoclonale causa benefici cognitivi, anche se, deve ammettere "modesti, fino ad ora"³. Anche l'industria e le istituzioni sono entrate nella discussione. Nel giugno '21 la FDA ha approvato l'utilizzo dell'anticorpo monoclonale Aducanumab elaborato da Biogen sulla base del fatto che in un trial ha ridotto il carico della placca di Alzheimer di poco più di 20%. L'approvazione è avvenuta contro il parere unanime del comitato tecnico incaricato dell'esame del dossier. Il trattamento costa 56.000 dollari l'anno. Una vergogna e uno scandalo. Tuttavia, in dicembre '21 l'Ente europeo, l'EMA, ha rifiutato l'autorizzazione con la motivazione che "sebbene Aduhelm riduca la beta amiloide nel cervello,

¹ Cohen AA, Kennedy BK, Anglas U, Bronikowski AM, Deelen J, Dufour F, Ferbeyre G, Ferrucci L, Franceschi C, et al. Lack of consensus on an aging biology paradigm? A global survey reveals an agreement to disagree, and the need for an interdisciplinary framework. *Mech Ageing Dev.* 2020 Oct; 191:111316. doi: 10.1016/j.mad.2020.111316. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32693105; PMCID: PMC7603428.

² Hardy JA, Higgins GA (1992) Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256:184–185. 10.1126/science.1566067

³ M. Thambisetty, R. Howard M. M. Glymour, L. S. Schneider Alzheimer's drugs: Does reducing amyloid work? *Science* 2021; 374 (6567), • DOI: 10.1126/science.aba8366. Nello stesso numero si veda la risposta di D. Selkoe.

il link tra questo effetto e il miglioramento clinico non è stato stabilito.” Nel marzo '22 la Biogen ha chiesto un aggiornamento ma poi in aprile '22 ha deciso il ritiro della domanda.

Alla base della teoria della placca c'è un ragionamento apparentemente logico: nel cervello delle persone con Alzheimer vediamo le placche, quindi queste sono la causa della malattia. È un classico esempio di fallacia logica, conosciuta anche come inferenza inversa. In realtà dobbiamo vedere le cause e i processi che portano ai segni che riscontriamo. L'epidemiologia aiuta.

I determinanti della neurodegenerazione

La situazione più emblematica è quella del Giappone. La prevalenza dell'Alzheimer in questo paese, nella seconda metà del XX secolo, è aumentata di ben sette volte. Nel 1985, tra i giapponesi con più di 65 anni di età, l'Alzheimer era presente in meno dell'1%; nel 2008, era pari a circa il 7%. L'incredibile trend di crescita, in poco più di 20 anni, non è spiegabile né con l'invecchiamento della popolazione né con la genetica, ma con gli stili di vita. Nel periodo preso in esame, si è registrato un aumento di sette volte del consumo di alcol e di quattro volte del consumo di carne e di prodotti animali in genere.

Lo stesso forte incremento della patologia è stato registrato anche in aree rurali dell'India che hanno subito un rapido sviluppo "occidentale". Parallelamente, tra i maschi di alcuni paesi occidentali si è registrato un rallentamento nella diffusione della malattia. La spiegazione più plausibile è che, in questi settori della popolazione, è stato forte l'impegno alla diffusione della prevenzione primaria e secondaria cardio-cerebrovascolare, con un maggiore controllo della dieta, una maggiore diffusione dell'attività fisica, una più forte riduzione del fumo, un migliore controllo dell'ipertensione. Del resto, i patologi, che vanno alla ricerca dei marker della malattia, nel sangue dei pazienti con Alzheimer a uno stadio intermedio (nella fase del cosiddetto "deficit cognitivo lieve" – Mild Cognitive Impairment, MCI), trovano alti livelli di cortisolo, della proteina che lega il fattore di crescita insulino-simile (IGFBP2) e del polipeptide pancreatico (PPY). Analogamente, nel Parkinson troviamo un incremento di IL-1 β and IL-6 and TGF- β nel fluido cerebrospinale.

Questo significa: 1) che c'è un legame con lo stress. Infatti, è documentato che alti livelli di cortisolo correlano con elevati livelli di diffusione delle placche di proteina β -amiloide; 2) che c'è un legame con il metabolismo: il PPY, infatti, è prodotto dal pancreas assieme ad altri ormoni pancreatici tra cui l'insulina; 3) che c'è un legame con il sistema immunitario in senso infiammatorio.

Del resto nella neurodegenerazione troviamo reperti patologici e meccanismi comuni e sinergici. Troviamo aggregazioni proteiche malformate (misfolding): beta amiloide e tau nell'Alzheimer; alfa-synucleina nel Parkinson; PTD-43 nella Sclerosi Laterale Amiotrofica; huntingtina nella malattia di Huntington; aggregazioni prioniche in malattie da prioni: Creutzfeld-Jacob Disease, Insonnia familiare fatale.

Per spiegare i meccanismi che danno luogo alla α -syn malformata i ricercatori si riferiscono all'alterazione del microbiota intestinale, alla infiammazione e allo stress ossidativo, fenomeni che, come è noto, sono tutti connessi tra loro e alimentantisi a vicenda. La disbiosi intestinale che si crea diminuisce il numero di ceppi batterici intestinali che producono sostanze antinfiammatorie come il butirrato, mentre aumenta quelli che producono molecole attive in senso infiammatorio.

Abbiamo prime esperienze di intervento nella correzione della disbiosi intestinale nella neurodegenerazione in particolare Alzheimer e Parkinson. In uno studio randomizzato controllato (RCT) di uso, in pazienti con Parkinson, della dieta mediterranea stretta per 10 settimane, i ricercatori hanno trovato un miglioramento del punteggio dei test di misurazione delle funzioni esecutive, linguaggio,

attenzione, concentrazione e memoria. Un altro RCT ha trovato un miglioramento significativo nella scala generale della disabilità da Parkinson e sull' insulina e altri importanti fattori metabolici⁴.

Come documentiamo in questo numero, l'approccio non farmacologico alla prevenzione e alla cura delle patologie neurodegenerative ha una crescente robustezza di evidenza scientifica che dovrebbe guidare la ricerca e la clinica^{5,6}.

⁴ studi riassunti in: Wang Q, Luo Y, Ray Chaudhuri K, Reynolds R, Tan EK, Pettersson S. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options. *Brain*. 2021 Oct 22;144(9):2571-2593. doi: 10.1093/brain/awab156. PMID: 33856024.

⁵ Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*. 2019 Oct 22;322(16):1589-1599. doi: 10.1001/jama.2019.4782. PMID: 31638686; PMCID: PMC7462122.

⁶ Zhang H, Jia L, Li R, Hu HY. Exploration of combined physical activity and music for patients with Alzheimer's disease: A systematic review. *Front Aging Neurosci*. 2022 Aug 8;14:962475. doi: 10.3389/fnagi.2022.962475. PMID: 36051308; PMCID: PMC9425638.