

# Conversazione sull'Alzheimer con Christopher Dobson (di M. Brunori)

"Si avvicina una catastrofe di dimensione globale. Servirebbe un impegno politico come il National Cancer Act che adottò Nixon nel '71 per la lotta al cancro"

*(a cura di Maurizio Brunori professore emerito, Università La Sapienza, già Presidente della Classe di Scienze FMN dell'Accademia dei Lincei)*

"Considerato che *curare* è un risultato raramente raggiungibile, dobbiamo considerarci fortunati se si riuscirà a rallentare il decorso di una malattia o in alcuni casi prevenirne l'insorgenza". Il 15 gennaio scorso il prof. Christopher Dobson, professore nel Dipartimento di Chimica dell'Università di Cambridge e Master di St John's College, ha tenuto all'Accademia dei Lincei una conferenza sull'Alzheimer nell'ambito di un simposio congiunto con la Israel Academy of science and humanities.

**Maurizio Brunori (MB)** - Il titolo della tua conferenza - "*Alzheimer's disease: towards its prevention and treatment*" - è molto stimolante. È generalmente accettato che purtroppo una terapia efficace e specifica contro la malattia di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative non sia ancora disponibile. La mia impressione è però che tu abbia un atteggiamento positivo, quasi ottimista.

**Christopher Dobson (CD)** - La storia ci insegna che quando emerge una nuova grave malattia che mette in pericolo la salute pubblica, generalmente si teme che non sia possibile contrastarla. Nel caso della malattia di Alzheimer, la pubblica opinione ha iniziato soltanto dal 1980 circa a maturare la consapevolezza che questa malattia rappresenta una possibile catastrofe medica e socioeconomica inarrestabile. La nostra

ricerca si prefigge di scoprire a livello molecolare quali siano le cause e quindi quali siano gli eventi cruciali coinvolti nell'insorgenza e nella progressione dello stato di malattia. In questo senso recentemente sono stati fatti progressi significativi che dovrebbero consentirci di scoprire farmaci efficaci.

**MB** - Avete ottenuto nuovi risultati a favore dell'ipotesi che la formazione delle placche amiloidi sia legata a una alterazione della struttura tridimensionale di alcune specifiche proteine che vanno incontro a *misfolding*. Sei ancora convinto che qualsiasi proteina in condizioni appropriate possa aggregare e condurre alla formazione di amiloide?

**CD** - A livello molecolare, la formazione di depositi di amiloide nei tessuti e negli organi è la caratteristica comune a molte di queste malattie, come l'Alzheimer, il Parkinson, la SLA e altre. È sempre più evidente che molte proteine hanno una tendenza intrinseca a modificarsi passando da uno stato nativo funzionalmente competente a uno stato aggregato, detto appunto amiloide, che resiste alle reazioni di degradazione che la cellula mette in moto in un processo del "controllo di qualità". La formazione nel cervello di questi aggregati molto stabili può produrre neurodegenerazione, perdita di funzioni cognitive e non solo. La tendenza ad aggregare è una proprietà intrinseca delle proteine. Anche il premio Nobel Linus Pauling affermava negli anni '50 che le proteine sono "appiccicose" (*proteins are sticky*), anche se in condizioni native sono quasi sempre solubili in acqua. L'evoluzione biologica ha messo in atto una serie di meccanismi biochimici che normalmente prevengono l'aggregazione attraverso la degradazione intracellulare o l'interazione con altre molecole che mascherano le zone "appiccicose".

**MB** - In genere si pensa che i processi di aggregazione e formazione di fibrille siano fenomeno molto lenti, e che la formazione dell'amiloide sia una reazione irreversibile.

**CD** - Le fasi iniziali del processo di aggregazione sono spesso lente e potenzialmente reversibili, quindi vulnerabili; ma gli aggregati di maggiori dimensioni, stabilizzati da tanti legami intermolecolari, sono

essenzialmente irreversibili e finiscono per formare i depositi detti placche amiloidi che sono caratteristici di queste malattie da "misfolding".

**MB** – Fare progressi nella ricerca di base è essenziale alla luce dei gravi problemi socio-economici che deriveranno dall'aumento nel numero di malati affetti da malattie neurodegenerative incurabili. In questo scenario, lo scoprire un farmaco che consentisse di estendere di 5 anni il periodo di vita in autonomia sarebbe già un grande successo?

**CD** - Senza alcun dubbio si avvicina una catastrofe di dimensione globale. Si stima che l'Alzheimer colpirà più di un terzo degli individui al di sopra degli 85 anni, che sono in costante aumento. Senza la scoperta di un trattamento specifico ed efficace, si stima che il numero di pazienti affetti da Alzheimer aumenterà dai 40 milioni di oggi a oltre 140 milioni nel 2050. L'impatto per le famiglie e per la società sarà enorme; in Europa il costo aumenterà dagli attuali 200 miliardi di euro per anno a oltre 1.000 miliardi nel 2050, con gravissime conseguenze per la sostenibilità dell'economia. Per questo se potessimo ritardare di 5 anni l'insorgenza di effetti totalmente disabilitanti, potremmo anche dimezzare il numero di pazienti che necessitano di assistenza completa, e ridurre enormemente i costi per la società. Sarebbe un grandissimo successo della ricerca.

## Alzheimer's Disease: MALATTIA DEBILITANTE NEURODEGENERATIVA

*Demenza descritta nel 1906  
dal dott. Alzheimer, in donna di  
51 anni.*

*... essi vedevano, ed era un vano guardare;  
ascoltavano, ma senza udire;  
simili alle forme dei sogni,  
trascorrevano la loro esistenza  
confusi e senza meta.*

*Così Prometeo descriveva le miserie degli  
uomini, che erano come bambini prima che egli  
li rendesse "padroni della propria mente" con la  
donazione del fuoco.*

*(da Eschilo, Prometeo Incatenato)*



La signora Auguste Deter, paziente affetta da una strana forma di demenza, fu studiata dal medico tedesco Professor Aloisius Alzheimer a partire dal 1901

**MB** - Nel 2017 l'Accademia dei Lincei preparò un documento sulle malattie neurodegenerative che fu presentato e approvato all'unanimità dalla assemblea delle Accademie scientifiche del G7. Dovemmo purtroppo constatare che uno stile di vita controllato certamente utile sembra però avere un effetto limitato e forse solo marginale sull'insorgere delle malattie.

**CD** - I risultati disponibili suggeriscono che uno stile di vita controllato (dieta, esercizio fisico e mentale, ambiente stimolante...) è utile e potrebbe avere un effetto positivo nel ridurre l'impatto della malattia, ma purtroppo il beneficio è molto limitato e saranno necessari studi più completi per intervenire efficacemente.

**MB** - Io penso che per affrontare efficacemente un problema biomedico così complesso e così importante i Governi dovrebbero dichiarare la guerra all'Alzheimer, reclutare giovani di grande talento e trovare fondi per infrastrutture e personale qualificato e dedicato alla scienza delle proteine, come sei riuscito a fare tu a Cambridge.

**CD** - Nel corso degli ultimi 20 anni la popolazione e i media hanno acquisito coscienza dell'importanza di queste malattie incurabili della vecchiaia, molti giovani ricercatori se ne occupano e molte persone fanno donazioni per sostenere la ricerca fondamentale. A Cambridge siamo stati fortunati a ottenere un nuovo Istituto dedicato alla scienza delle proteine nel quale hanno trovato posto sia un centro di ricerca accademica che una compagnia di spin-off per trasferire i risultati di base alla terapia. Noi ricordiamo l'effetto positivo che ebbe l'emanazione del National Cancer Act voluto nel 1971 dal Presidente Richard Nixon per la lotta contro il cancro. Nel campo delle malattie neurodegenerative sarebbe necessario un impegno pubblico paragonabile.

**MB** – Per chi come te ha una tradizione di positiva collaborazione con laboratori e scienziati italiani di Biochimica e Biofisica, può la Brexit essere un problema?

**CD** - Circa il 20% dei ricercatori nel nostro nuovo Istituto sono italiani; Michele Vendruscolo (ora professore a Cambridge) è stato ed è uno dei

più brillanti collaboratori degli ultimi 20 anni. Una riduzione nel numero di ricercatori europei che studiano e lavorano nelle Istituzioni del Regno Unito sarebbe disastrosa. C'è ancora una possibilità che Brexit sia reversibile, e io ancora spero che si possa evitare.

Articolo pubblicato il 5 febbraio 2019 su  
<https://www.huffingtonpost.it/author/accademia-dei-lincei/>