

## 03 Prova tesi

Andrea Nazzaro

2027-03-11





Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Psicologia Generale  
Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica

## Titolo della tesi

Relatore:

Prof. Vicovaro Michele

Laureanda:

Andrea Nazzaro

N. 2157172

Anno accademico 2024/2025



# Table of contents

Indice	1
1 CAPITOLO 1 - INTRODUZIONE ALLA MALATTIA D'ALZHEIMER	3
1.1 1.1 LA DEMENZA E LE MALATTIE NEURODEGENERATIVE . . . .	3
1.1.1 1.1.1 EPIDEMIOLOGIA DELLE DEMENZE . . . . .	4
1.1.2 1.1.2 CLASSIFICAZIONE E TIPOLOGIE . . . . .	5
1.2 1.2 MALATTIA DI ALZHEIMER . . . . .	6
1.2.1 1.2.1 DEFINIZIONE . . . . .	6
2 CAPITOLO 2 - QUADRO PSICOBIOLOGICO E TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER L'AD	7
2.1 2.1 CORRELATI PSICOBIOLOGICI . . . . .	7
2.1.1 2.1.1. IPOTESI AMILOIDEA . . . . .	7
2.1.2 2.1.2. IL RUOLO DELLA PROTEINA TAU . . . . .	9
2.1.3 2.1.3. LE MUTAZIONI DEI GENI DELLE PRESENILINE . . .	9
2.2 2.2 TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER L'AD . . . . .	10
2.2.1 2.2.1 TRATTAMENTI FISIOPATOLOGICI . . . . .	10
References	13



# Table of contents





# Indice



# Chapter 1

## CAPITOLO 1 - INTRODUZIONE ALLA MALATTIA D'ALZHEIMER

### 1.1 1.1 LA DEMENZA E LE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

La riduzione nei tassi di fertilità e l'aumento dell'aspettativa di vita dal 1950 ad oggi (Nazioni Unite, 2007) sono in stretta correlazione con l'aumentare dell'incidenza delle demenze (Larson, 2010; WHO, 2012). La demenza è una patologia che comporta deterioramento cognitivo, ovvero l'impovertimento e la perdita di molte aree del funzionamento dell'individuo, come l'efficienza intellettuale globale, l'attenzione, l'apprendimento, il linguaggio, le capacità di problem solving e l'autonomia (Piras & Piras, 2015).

“Demenza” è un termine ombrello che definisce una condizione caratterizzata da deterioramento cognitivo cronico, progressivo e generalmente irreversibile, che interferisce con funzioni occupazionali, domestiche e sociali (Gale et al., 2018), come l'efficienza intellettuale globale, la percezione, l'attenzione e concentrazione, l'apprendimento, il linguaggio, l'orientamento (Piras & Piras, 2015).

L'etimologia della parola deriva dal latino *demens*, costruito dalla particella *de-* (“via da”, “allontanamento”, “separazione”) e della parola *-mens* (“mente”, “animo”, “spirito”), significando prettamente un allontanamento dalla propria mente, come se l'individuo che soffre di demenza si allontana figurativamente e fisicamente da ciò che ha caratterizzato la sua vita per tutti gli anni precedenti (Sahyouni et al., 2022). Quest'aspetto della demenza era noto già in tempi antichi, con Pitagora (580/570-495 a.C.) che, nella sua divisione della vita umana in cinque stadi, affibbiò agli ultimi due un periodo di regressione delle capacità mentali, come un completo ritorno al funzionamento infantile: in questo senso, la

mente appunto si è allontanata dalla personalità e funzionamento originale per imboccare una via maladattiva rispetto alla saggezza auspicabile per quell'età.

Uno studio della demenza da un punto di vista prettamente medico e scientifico si iniziò ad avere solo in tempi relativamente recenti, con lo psichiatra francese Philippe Pinel (1745-1826) che, grazie alla sua perseverante lotta contro la stigmatizzazione delle malattie mentali, fornì una prima esaustiva descrizione dei sintomi principali della demenza, quali problemi di memoria, smemorataggine, mancanza di giudizio, agitazione e un declino rapido. Lo studente prediletto di Pinel, Jean-Étienne Dominique Esquirol (1772-1840), paragonò la malattia ad “un uomo ricco diventato improvvisamente povero” per sottolineare la natura acquisita della condizione, focalizzando il suo operato sull'analisi delle cause fisiologiche della demenza, riuscendo a ridurle ad atrofia cerebrale, circonvoluzioni cerebrali separate l'una dalle altre, superficiali e poco profonde, più piccole soprattutto nella zona frontale, con evidenti modificazioni strutturali dei vasi sanguigni. Queste scoperte rimasero ai vertici delle interpretazioni eziologiche della demenza fino a quando, nel 1906, lo psichiatra tedesco Alois Alzheimer tenne una famosa conferenza in cui mostrò una nuova possibile eziopatogenesi per questa malattia tramite lo studio del cervello post mortem di una sua paziente cinquantenne: egli ritrovò all'esterno e all'interno delle cellule cerebrali depositi di proteine modificate, in seguito rispettivamente identificati come placche del peptide  $\beta$ -amiloide e ammassi neurofibrillari della proteina Tau iperfosforilata (Duyckaerts et al., 2009; Sahyouni et al., 2022). Infine, solo recentemente, nell'edizione del 2013, il DSM5 ha abbandonato il termine arcaico e stigmatizzante “demenza” per utilizzare invece un termine più consono e al passo con le più moderne scoperte nel campo, ovvero “disordine neurocognitivo maggiore” (American Psychiatric Association, 2013).

### 1.1.1 1.1.1 EPIDEMIOLOGIA DELLE DEMENZE

Attualmente secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), più di 55 milioni di persone soffrono di demenza in tutto il mondo ed è stimato che questi dati possano triplicare nel 2050 (WHO, 2021), raggiungendo 139 milioni di casi. In generale, il tasso di casi di demenza in tutto il mondo si attesta attorno al 7% per individui con età al di sopra dei 65 anni, con percentuali leggermente maggiori (8%-10%) in paesi più sviluppati per via di maggiori aspettative di vita (Prince et al., 2013), ed inoltre colpisce il 30% della popolazione anziana oltre gli 85 anni (Graves et al., 1996). Le fasce di età maggiormente colpite variano da continente a continente: in Europa e nelle Americhe l'incidenza si attesta negli anziani fra gli 80-89 anni, in Asia fra i 75-84 e in Africa fra i 70-79 (Prince et al., 2015). Questi dati mostrano come le demenze colpiscano ad età inferiori persone provenienti da paesi più poveri, d'altronde le percentuali chiariscono meglio questa condizione: il 63% delle persone con tale patologia, infatti, vivono in paesi con basso e medio reddito, mentre il restante 37% in paesi con reddito maggiore (Prince et al., 2015).

### 1.1.2 CLASSIFICAZIONE E TIPOLOGIE

Le demenze possono avere eziologie molto diverse, nonché differiscono nella modalità con cui interferiscono nella vita dell'individuo. Di fatto, una classificazione delle demenze può essere operata solo sulla base della natura del processo eziologico, distinguendo le demenze degenerative dalle non degenerative. Questa distinzione ha valenza puramente accademica, in quanto è possibile che un paziente affetto da demenza si ritrovi con malattie multiple con cause neurodegenerative e non (Schneider et al., 2007). Per neurodegenerazione si intende ogni condizione patologica che colpisce i neuroni, nella loro struttura o funzione in specifici sistemi anatomico-funzionali del cervello umano (Przedborski et al., 2003). In linea generale, i neuroni sono colpiti nella loro comunicazione con altre cellule cerebrali, per poi essere compromesse nella loro struttura, arrivando infine alla morte (Forloni, 2021): disfunzioni delle sinapsi, dei network neuronali e il deposito di proteine alterate nel cervello sono alla base della degenerazione neuronale (Hoover et al., 2010; Kovacs, 2019; Milnerwood & Raymond, 2010; Scott et al., 2010). Oltre alla neurodegenerazione, altre cause possibili di demenza riguardano malattie cardiovascolari, disordini metabolici e nutrizionali (Gale et al., 2018).

Le malattie neurodegenerative più comuni includono la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la malattia da prione, la sclerosi laterale amiotrofica, la malattia dei motoneuroni, la malattia di Huntington, l'atrofia muscolare spinale e l'atassia spinocerebellare (Hague, 2005; Harding et al., 2015; Klockgether et al., 2019; Martin, 1999).

Fra queste, certamente la più conosciuta, temuta e presente nella popolazione globale, rappresentando dal 60% all'80% dei casi di demenza (Alzheimer's Association, 2023), è la malattia di Alzheimer. Questo dato da solo sottolinea il valore della ricerca nei suoi confronti, volta ad alleggerire il carico emotivo, migliorare la qualità di vita e fornire strumenti preventivi alle persone che ne sono affette e ai loro cari.

L'Alzheimer, infatti, incide non solo sulle persone affette, ma anche su tutti gli altri sistemi in cui sono inseriti: questa condizione neurologica incide sui caregivers, ovvero le persone che offrono le loro cure ai soggetti affetti, sui parenti dei malati, mentre a livello socioeconomico i costi sono ingenti, raggiungendo cifre che si aggirano nel 2023 negli USA sui 345 miliardi di dollari statunitensi (Alzheimer's Association, 2023), mentre in Italia "il costo annuo della malattia di Alzheimer [...] è stimato oltre i 15 miliardi di euro. Circa l'80% sono costi diretti e indiretti che pesano su famiglia e caregiver" (Scaccabarozzi, 2023).

Riuscire a prevenire, se non idealmente curare, la malattia d'Alzheimer, porterebbe ingenti vantaggi su più livelli del sistema che si costruisce attorno al paziente malato.

## 1.2 1.2 MALATTIA DI ALZHEIMER

### 1.2.1 1.2.1 DEFINIZIONE

## Chapter 2

# CAPITOLO 2 - QUADRO PSICOBIOLOGICO E TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER L'AD

### 2.1 2.1 CORRELATI PSICOBIOLOGICI

Analizzare nello specifico cosa accade a livello biologico e fisiologico nel cervello dell'individuo che ha sviluppato la malattia d'Alzheimer è tutt'ora ambito di ampia ricerca per la neurologia e la neuropsicologia. Per quanto siano stati delineati alcuni fattori precisi che concorrono alla malattia, le modalità con cui inizia e si conforma la cascata di eventi sono ancora per lo più ignote. Studi su ciò che a livello biologico e cellulare porta al quadro clinico della malattia di Alzheimer sono ancora in corso, tanto che attualmente è possibile trovare in letteratura una pletera di articoli che offrono più di una singola visione interpretativa della malattia.

#### 2.1.1 2.1.1. IPOTESI AMILOIDEA

Fra le teorie più accreditate vi è quella dell'ipotesi amiloidea, supportata dal 1991 con la scoperta del gene dell'APP (Amyloid Precursor Protein, proteina precorritrice della beta-amiloide) sul cromosoma 21 da parte di J. Hardy e D. Allsop (1991). L'APP è una glicoproteina transmembrana che si trova in molte cellule del corpo umano, in particolare nella sezione delle sinapsi dei neuroni (Chen et al., 2017), implicata nella regolazione della riparazione e formazione delle stesse (Priller et al., 2006), nell'induzione e nel mantenimento della plasticità sinaptica (Turner et al., 2003) e in altri processi metabolici neuronali (Turner et al., 2003; O'Brien & Wong, 2011).

Il clivaggio dell'APP incide sulle modalità con cui si sviluppa l'AD (Figura 6): l'azione della proteasi  $\gamma$ -secretasi avvia un processo non-amiloidogenico, per cui non si avrà formazione delle placche amiloidi ma anzi effetti benefici per l'individuo, come il mantenimento delle connessioni sinaptiche, la crescita dei dendriti e un rallentamento del programma suicida dei neuroni (Bredesen, 2022, p. 83); di contrario, tramite l'azione della proteasi  $\beta$ -secretasi, si instaura una catena di eventi che si conclude con la formazione delle placche amiloidi, secondo il processo amiloidogenico (Chen et al., 2017).

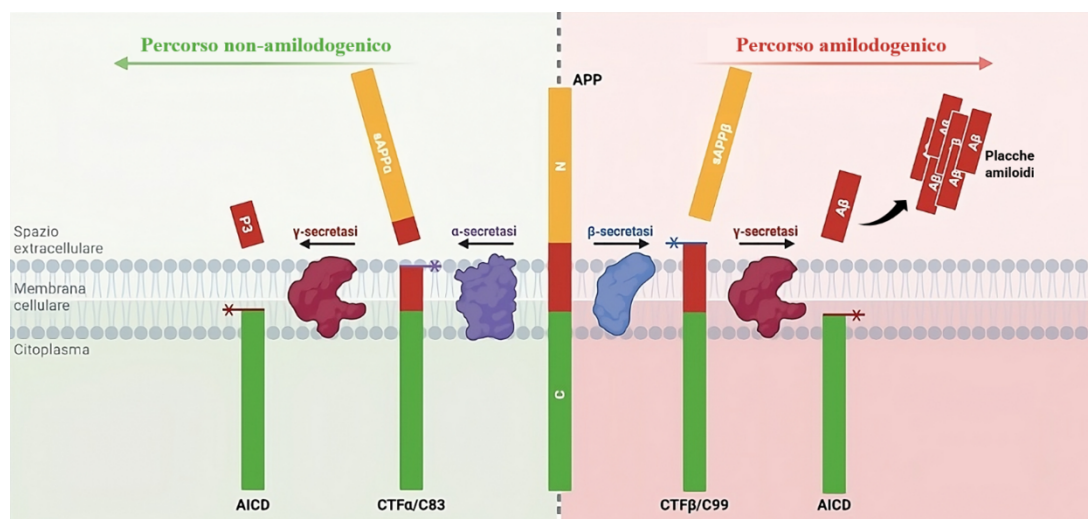


Figure 2.1: Adattato da Chen et al. (2017). Il percorso non-amiloidogenico dell'APP consiste nella primaria azione dell' $\gamma$ -secretasi, che genera l'N-terminale sAPP e il dominio intramembrana CTF /C83, il quale viene ulteriormente diviso dall'azione della  $\delta$ -secretasi in P3 e il dominio intracellulare AICD. Il percorso amiloidogenico dell'APP consiste nell'azione congiunta della  $\beta$ -secretasi, che seziona l'APP in sAPP e CTF /C99, e della  $\gamma$ -secretasi che, in ultima analisi, forma il peptide amiloide A extracellulare (con tendenza ad assemblarsi in placche) e l'intracellulare AICD.

Seguendo il percorso amiloidogenico quindi, la  $\beta$ -secretasi taglia inizialmente l'APP a livello del dominio N-terminale in due frammenti, uno extramembrana definito sAPP, che diminuisce l'adesione intercellulare, incrementa la crescita degli assoni (Chasseigneaux et al., 2011; Chasseigneaux & Allinquant, 2012) e stimola le microglia (Barger & Harmon, 1997), e uno intramembrana definito CTF o C99, probabilmente coinvolto nell'insorgenza dei livelli anormali di colesterolo extracellulare (Montesinos et al., 2020). In seguito, il dominio C-terminale da 99 amminoacidi (C99) generato dall'azione della  $\beta$ -secretasi viene ulteriormente tagliato dall'azione della  $\gamma$ -secretasi (composta da quattro proteine, fra cui la nicastrina, PEN-2, APH-1 e la presenilina (Kaether et al., 2006; O'Brien & Wong, 2011; Chen et al., 2017)) nell'intracellulare AICD e nelle forme finali del peptide amiloide



extracellulare in compartimenti endocitici/vescicole endocitiche, variando in grandezza con catene da 39 a 43 amminoacidi (Turner et al., 2003), le più comuni e maggiormente implicate con l'insorgenza delle placche essendo A 1-40 e A 1-42 (Kaether et al., 2006; Chen et al., 2017). Quest'ultimo è valutato come più tossico e usato come biomarker per la diagnosi di AD (Ahmed et al., 2021).

I peptidi amiloidi non sono di per sé neurotossici, soprattutto se a basse concentrazioni che non permettono l'aggregazione di oligomeri (Duyckaerts et al., 2009; Chasseigneaux & Allinquant, 2012), ma, a determinate condizioni, riescono ad associarsi e a formare quelle che sono comunemente definite "placche amiloidi" o "placche senili". L'accumulo di monomeri di A 1-42 e A 1-40 in placche soprattutto nelle regioni dell'ippocampo, amigdala e corteccia cerebrale (Chen et al., 2017), coinvolte nella memoria e controllo delle emozioni, altera il normale funzionamento sinaptico, specialmente per i neuroni che producono serotonina e noradrenalina (Chen et al., 2017; Breijyeh & Karaman, 2020).

### 2.1.2 2.1.2. IL RUOLO DELLA PROTEINA TAU

Parallelamente all'ipotesi amiloidea, negli ultimi decenni si è fatta sempre più forte l'ipotesi che anche all'interno dei neuroni avvengano dei processi che incidono sulla neurodegenerazione e sul normale funzionamento neuronale. In particolare, come già descritto da Alois Alzheimer nel 1907, oltre alle placche amiloidi sono presenti a livello microscopico all'interno della cellula cerebrale degli ammassi neurofibrillari della proteina tau iperfosforilata. La proteina tau è una proteina assonica che, in condizioni fisiologiche, stabilizza i microtubuli, responsabili del mantenimento della struttura (Guo et al., 2017), ma se iperfosforilata, come avviene in seguito all'eccessiva attivazione dell'enzima chinasi e fosfatasi causata dall'aggregazione di A (Chen et al., 2017), comporta l'instaurarsi di taupatie, con conseguente accumulo di ammassi neurofibrillari intracellulari, principalmente nell'ippocampo e nella corteccia entorinale (Duyckaerts et al., 2009). Le conseguenze di questo accumulo riguarderebbero la dissociazione delle unità microtubulari, con conseguente perdita di integrità assonale, e influenze sulla plasticità sinaptica (Drechsel et al., 1992; Combs et al., 2019; Kent et al., 2020; Muralidar et al., 2020).

### 2.1.3 2.1.3. LE MUTAZIONI DEI GENI DELLE PRESENILINE

Un'altra linea di studio è quella che riguarda le mutazioni dei geni PSEN1 (sul cromosoma 14) e PSEN2 (sul cromosoma 1) che codificano rispettivamente le proteine presenilina 1 e presenilina 2. Le preseniline sono una famiglia di proteine transmembrana che, in seguito a modificazioni post-trasduzionali, si dividono in frammenti che costituiscono il complesso dell'enzima  $\gamma$ -secretasi congiuntamente ad altre proteine (per un approfondimento, consultare Takasugi et al., 2003), implicato nella produzione dei peptidi beta-amiloide A. Mutazioni nei geni PSEN1 e PSEN2 aumentano i livelli di attività della  $\gamma$ -secretasi, ulti-

mando in un'elevata produzione di beta-amiloide in tutte le sue specie o nella produzione di forme di A $\beta$  prone ad aggregazione, ovvero A $\beta$  1-40 e A $\beta$  1-42 (Lanoiselée et al., 2017; Breijyeh & Karaman, 2020). Uno studio del 2017 da parte di Lanoiselée e colleghi ha confermato la patogenicità delle mutazioni dei geni PSEN1, PSEN2 e APP per il 77% di 90 casi di mutazioni riconosciuti nel campione.

## 2.2 TRATTAMENTI FARMACOLOGICI PER L'AD

Purtroppo, ancor'oggi non esistono cure o farmaci in grado di arrestare l'avanzata dell'AD o quantomeno annullarne i suoi effetti. Nonostante ciò, gli avanzamenti nella ricerca scientifica hanno permesso di delineare due vie di azione nel trattamento dell'AD: farmaci che alterano la naturale evoluzione della malattia e farmaci che mitigano temporaneamente alcuni sintomi della demenza da Alzheimer (Alzheimer's Association, 2024).

### 2.2.1 TRATTAMENTI FISIOPATOLOGICI

Con riferimento al 19 luglio 2024, l'agenzia federale statunitense della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici (FDA – Food and Drug Administration) ha approvato l'utilizzo di due trattamenti mirati agli aspetti prettamente biologici della AD (disease-modifying drugs). Tali farmaci intervengono alterando la progressione della malattia, lavorando su vari livelli e meccanismi fisiopatologici (Breijyeh & Karaman, 2020), principalmente facendo riferimento all'ipotesi della cascata amiloidea: lo scopo generale è intervenire quanto prima possibile durante la fase preclinica, in modo da avere una maggior possibilità di cambiare le traiettorie della malattia dalla neurodegenerazione che essa comporta (Long & Holtzman, 2019).

Il numero estremamente basso di terapie che si focalizzano proprio sugli aspetti biologici della malattia è causato dalla difficoltà di molti farmaci a superare la fase 3 di approvazione (Long & Holtzman, 2019): di fatto il 99% dei nuovi farmaci sviluppati fra il 2002 e il 2014 non ha mostrato effetti positivi (Monteiro et al., 2023). Attualmente, come data di riferimento il 1 gennaio 2024, 127 farmaci sono testati per il trattamento dell'Alzheimer, di cui il 76% indirizzate a modificare il decorso della malattia (Cummings et al., 2024).

Nonostante i grandi passi in avanti nella ricerca sui meccanismi farmacologici per rallentare o bloccare il declino biologico della malattia, i risultati discreti dei farmaci che lavorano contro la  $\beta$ -amiloide dimostrano come l'ipotesi della cascata amiloidea non sia l'unica effettiva pista eziopatogenetica per l'AD (Fedele, 2023), per cui è necessario riuscire ad integrare diverse modalità di intervento e trattamento che guardino più in grande rispetto alle possibili cause della malattia.

### 2.2.1.1 ADUCANUMAB (ADUHELM®)

L'Aducanumab è un anticorpo monoclonale umano somministrato per iniezione endovenosa che rivolge la sua azione contro forme solubili e insolubili di aggregati di  $\beta$ -amiloide, riducendone i livelli e rallentando il declino clinico (Sevigny et al., 2016). Biogen, la casa farmaceutica che ha sviluppato questo farmaco sotto il nome Aduhelm, ha confermato che tale trattamento riduce i livelli di amiloide nel cervello, permettendo la sua approvazione dalla FDA nel giugno 2021, mentre l'EMA (European Medicines Agency) non ne ha permesso la commercializzazione (Alzheimer's Society, 2021) in seguito a vari studi che ne hanno invece screditato l'efficacia nella riduzione delle placche (European Medicines Agency, 2022; Fedele, 2023). Nonostante la capacità del farmaco di ridurre del 22% l'andamento del decadimento cognitivo (Loeffler, 2023), la Biogen tramite un comunicato del 31 gennaio 2024 ha confermato l'interruzione dello sviluppo e della commercializzazione dell'Aduhelm, riallocando le risorse nell'avanzamento dell'altro farmaco d'interesse, il Leqembi (Biogen, 2024).

### 2.2.1.2 LECANEMAB (LEQEMBI®)

Il Lecanemab è un altro anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante di tipo immunoglobulina gamma 1 (IgG1), con maggior affinità per gli aggregati protofibrillari solubili della  $\beta$ -amiloide (Vitek et al., 2023). Tali aggregati rappresentano elementi di neurotossicità in quanto intervengono bloccando i meccanismi elettrofisiologici associati al funzionamento mnestico (Lord et al., 2009), la cui produzione e azione sarebbe limitata dall'azione del Lecanemab. Il farmaco si è rivelato il più efficace nel rimuovere le protofibrille della  $\beta$ -amiloide, riducendo del 27% il declino clinico a livello cognitivo e funzionale su un periodo di 18 mesi (Vitek et al., 2023; van Dyck et al., 2023). Per questi effetti positivi e le prospettive rosee, il farmaco Leqembi che contiene il principio attivo del Lecanemab, presentato dalle case farmaceutiche Eisai e Biogen dopo il successo delle prove della fase 3 (van Dyck et al., 2023), ha ricevuto l'approvazione alla commercializzazione dalla FDA il 6 luglio 2023 (Food and Drug Administration, 2023).

### 2.2.1.3 DONANEMAB (KISUNLA™)

Il Donanemab è un anticorpo monoclonale umanizzato capace di legarsi unicamente ai peptidi delle placche amiloidi, garantendo così la loro rimozione attraverso fagocitosi mediata dalle cellule microgliali (DeMattos et al., 2012). Il farmaco, venduto sotto il nome di Kisunla dalla casa farmaceutica Eli Lilly, si è dimostrato in grado di rallentare significativamente di circa il 35% la progressione clinica della malattia (Fedele, 2023; Loeffler, 2023), portando l'80% e il 76% della popolazione investigata nei trial, rispettivamente per i soggetti con bassi/medi livelli di tau e per quelli con livelli combinati bassi/alti, a ridurre drasticamente i livelli del peptide amiloide alla settantaseiesima settimana (Fedele, 2023; Sims et al., 2023). Questi risultati positivi e i relativi minori avvenimenti avversi

(reazioni all'iniezione, edema, microemorragie (Sims et al., 2023)) hanno fatto sì che il farmaco venisse approvato per la commercializzazione da parte della FDA il 2 luglio 2024 (Food and Drug Administration, 2024).

## References

