***Grant***: Airalzh Starting Grant (AiralzhSG-2024)

***Principal Investigator***: Cristina Lanni, Professore Associato, SSD BIO-14, Dipartimento di Scienze del Farmaco, UNIPV

***Descrizione del progetto***: La ricerca finanziata dall’Airalzh, Associazione Italiana Ricerca Alzheimer Onlus, propone un cambio di paradigma nell’ambito della ricerca sulla demenza e, in particolare, sulla malattia di Alzheimer.

Per capire il progetto serve una breve premessa. Questo cambio di paradigma si rende necessario, perché, dopo aver perseguito teorie e percorsi molto battuti e ottenuto i risultati che tali costrutti teorici permettevano, non è ancora stato risolto in modo soddisfacente il problema della comprensione delle basi biologiche della malattia e del suo trattamento. Occorre, quindi, cambiare punto di vista, interpretazione e bersagli per fare degli avanzamenti. È infatti frustrante registrare che dal 2003 fino al 2021 non siano stati registrati nuovi farmaci per il trattamento della malattia di Alzheimer e che gli studi sul ruolo delle proteine, riconosciute come i marcatori patognomonici di tale malattia, beta amiloide (Aβ) e tau, a partire dalla metà degli anni ’80 abbiano portato alla autorizzazione di due anticorpi monoclonali anti-amiloide, concettualmente nuovi rispetto ai farmaci esistenti, ma con risultati clinici per ora limitati, nonostante l’enfasi mediatica su di essi.

Non serve negare quanto fatto fino a quel momento, ma i dati vanno rivisitati alla luce delle nuove conoscenze e degli aspetti rimasti non spiegati. Le recenti acquisizioni e gli sviluppi delle metodologie di indagine biologica suggeriscono come sia il momento di guardare alla malattia di Alzheimer (e più in generale alle demenze) in un modo nuovo. La possibilità di eseguire analisi longitudinali ha permesso di capire che solo i pazienti che presentano accumulo di beta amiloide e poi di tau appartengono al gruppo a cui può essere diagnosticata la malattia di Alzheimer, mentre quelli che accumulano solo proteina tau possono andare incontro a compromissione cognitiva, ma di grado meno severo, e non evolvono verso la malattia di Alzheimer.

Queste osservazioni hanno una serie di ricadute sia per la possibilità di distinguere sottogruppi di pazienti, sia per i trattamenti e le strategie preventive.

Viene inoltre richiamata l’importanza di capire quali siano i determinanti indipendenti dell’accumulo delle due proteine e i meccanismi e l’esatta scansione temporale dell’effetto congiunto. Su questo ultimo aspetto, si inserisce il progetto risultato vincitore nella prima edizione del Bando Starting Grants di uno dei due finanziamenti stanziati da Airalzh nel campo della ricerca di base e clinica sulla prevenzione e sulle fasi precoci della malattia di Alzheimer.

La ricerca (identificata con l’acronimo PRESTO) coordinata da Cristina Lanni mira a identificare le traiettorie predittive di sviluppo di malattia e la loro evoluzione, partendo dall’identificazione di biomarcatori profilati mediante tecnica di trascrittomica di ultima generazione direttamente su tessuti cerebrali umani per arrivare a una validazione su tessuti di più facile accesso, quali il plasma.

Cristina Lanni, scienziata pavese, grazie al finanziamento ricevuto, integrerà tecniche “omiche” innovative all’avanguardia, per costruire un modello cellulare dettagliato e un interattoma dell'ippocampo umano e identificare marcatori predittivi di cambiamenti nella comunicazione cellula-cellula nella fase iniziale della malattia ottenuti dall'analisi trascrittomica. Tali marcatori saranno validati nell'intera popolazione "InveCe.Ab”, al fine di capire se e come si relazionano ai classici biomarcatori plasmatici Aβ e tau per catturare le traiettorie della progressione della malattia.

Si tratta di una combinazione che ha una radice profonda. La popolazione Invece.Ab è costituita da soggetti anziani e pazienti seguiti per anni nella cittadina di Abbiategrasso, luogo storico per la cultura delle neuroscienze e dell’attenzione al malato, perché lì operò Camillo Golgi, il grande docente pavese.

I risultati emergenti da questo studio faranno luce su nuovi potenziali determinanti e meccanismi nell'ippocampo umano, nonché sulla loro esatta sequenza temporale, osservati nella fase iniziale della malattia di Alzheimer, prima dell'insorgenza del declino cognitivo. La ricerca finanziata riorienta l'attenzione scientifica sull’importanza di decodificare la fase iniziale della malattia, per (1) identificare i principali attori che innescano/contribuiscono alla neurodegenerazione e (2) ottenere informazioni sulla finestra temporale iniziale per definire interventi terapeutici su aspetti finora trascurati.

La ricerca finanziata permetterà quindi di descrivere nel dettaglio i meccanismi sottesi alle fasi iniziali di malattia, e comprendere i meccanismi significa anche poter individuare nuovi modi di intervento.