

GLI ULTIMI 20 ANNI NELLO SVILUPPO DI TERAPIE PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER: UN'ANALISI PER IL RILANCIO DI NUOVI PARADIGMI DI STUDIO

Marcello D'Amelio e Nicola Biagio Mercuri

Riassunto

La Demenza affligge, nel mondo, circa 47 milioni di persone e molte di queste soffrono della malattia di Alzheimer, la forma di demenza più frequente. I dati epidemiologici sono preoccupanti e si stima che il numero di pazienti possa raddoppiarsi nei prossimi 20 anni, con pesanti costi per le famiglie e il servizio sanitario [1,2].

Questi dati unitamente al fatto che molti trials clinici non hanno fornito i risultati attesi ci impone una profonda riflessione mirata a riconsiderare i meccanismi molecolari alla base della malattia, conoscenza cruciale per un'efficace strategia terapeutica.

Parole chiave: Il potenziamento della ricerca per nuove opportunità terapeutiche; ruolo della ricerca di base; necessità di una maggiore interazione tra ricerca di base, clinica e farmaceutica; costi della malattie neurodegenerative.

Summary

About 47 million people in the world suffer from dementia and many suffer from Alzheimer's disease, the most common form of dementia. Epidemiological data are worrying and it is estimated that the number of patients can double in the next 20 years, with heavy costs for families and the health service.

These data, together with the fact that many clinical trials did not provide the expected results, prompts us to reconsider the molecular mechanisms underlying the disease, a crucial knowledge for an effective therapeutic strategy.

Keywords: Strengthening research for new therapeutic opportunities; role of basic research in neurological disorder; interaction between basic, clinical and pharmaceutical research; thr cost of neurodegenerative diseases.

1. La lunga strada dello sviluppo di un farmaco

La *ricerca di base* studia le cause e i meccanismi fondamentali della malattia i cui risultati potenzialmente possono portare a nuovi farmaci e trattamenti.

In altri termini la ricerca di base offre uno spunto di ricerca, l'idea in Figura 1, da cui emergono uno o più bersagli a cui nuovi potenziali farmaci potrebbero essere in grado di mirare.

La *ricerca farmaceutica* usa queste conoscenze

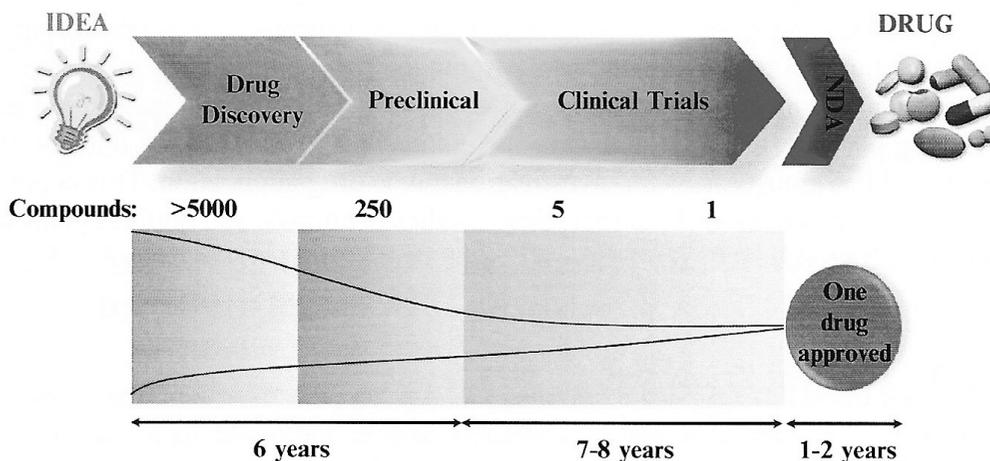


Fig. 1. Sviluppo di un farmaco: dalla sperimentazione in vitro alla disponibilità di un nuovo farmaco (M. D'Amelio e F. Cecconi, Apoptosome: An up-and-coming therapeutical tool, [3]).

per produrre nuovi strumenti di cui i ricercatori necessitano per valutare candidati e potenziali farmaci capaci di agire sui bersagli che la ricerca di base ha individuato.

Per fare questo i ricercatori lavorano a:

- validare i target individuati;
- scoprire la potenziale molecola che interagisce con il target individuato;
- testare la nuova molecola in laboratorio su modelli cellulari ed animali di malattia e quindi in clinica al fine di definire il suo profilo di sicurezza ed efficacia;
- rendere disponibile il nuovo farmaco in clinica per la somministrazione al paziente;

L'intero processo di *Drug Discovery* dura in media 10-15 anni e su oltre 5000 molecole che inizialmente sono testate solo una, nella migliore delle ipotesi, sarà la molecola approvata dall'Agencia del farmaco.

2. Cosa non ha funzionato nel processo di sviluppo di farmaci contro la malattia di Alzheimer?

Sono trascorsi oltre 100 anni da quando *Alois Alzheimer* ha descritto, degenerazione neuronale, placche extracellulari contenente la proteina beta amiloide 40/42 e grovigli neurofibrillari intracellulari contenenti la proteina tau iperfosforilata nel cervello di una sua paziente che presentava deficit cognitivi e caratteristiche neuropatologiche di quella che oggi è conosciuta come *malattia di Alzheimer*.

Nel corso di questi anni le placche di beta amiloide e i grovigli di tau hanno rappresentato il *focus* principale della ricerca in ambito di malattia di Alzheimer. Le ragioni per la persistenza di questo focus sono attribuibili:

- a) al fatto che placche e grovigli sono stati i primi segni anatomo-patologici della malattia;
- b) alla disponibilità di metodiche, largamente accettate, finalizzate alla loro identificazione.

Purtroppo questo focus, ad oggi, non ha portato a grandi risvolti come testimoniato dai risultati di recenti *clinical trials* [4-9].

Il paradigma di studio adottato fino ad oggi non ha portato a una comprensione comune della “prima causa” della malattia (ammesso che esiste una sola causa comune a tutti i casi di Alzheimer) con l’eccezione di quei casi (forme genetiche di malattia) dovute a mutazioni specifiche del DNA.

Pur non essendo noto il primo/i evento/i della cascata neurodegenerativa che, nel tempo, si verifica nel cervello di un paziente che sviluppa malattia, sono stati creati modelli sperimentali di Alzheimer che hanno rappresentato, discutibilmente, una situazione

incompleta nel migliore dei casi e, a volte, fuorviante.

Modelli transgenici di malattia, solitamente topi, sono stati creati per ricapitolare alcune caratteristiche della malattia umana sia dal punto di vista clinico (ad es. alterazioni di memoria, cognizione) che neuropatologico (ad esempio, placche e grovigli) caratteristiche della malattia umana.

Sebbene molti lavori scientifici condotti sui modelli sperimentali di malattia siano stati utili nella comprensione di processi selezionati e associati alla malattia essi, a tutt’oggi, non si sono rivelati estremamente significativi per migliorare la condizione dei malati di Alzheimer.

Certamente, l’attenzione sull’amiloide e sulla proteina tau ha portato a importanti e utili conoscenze e altre acquisizioni sicuramente verranno. Tuttavia, sta diventando sempre più chiaro che le placche e i grovigli possano rappresentare eventi relativamente tardivi nella cascata molecolare/cellulare causata dalla malattia e la loro formazione può verosimilmente servire come surrogato di fenomeni fondamentali precedenti che devono essere ancora individuati e meglio compresi.

La mancata comprensione della completa sequenza degli eventi molecolari e cellulari nella progressione della malattia che sono il risultato di cambiamenti (patologici) di espressione di centinaia di geni impone una riflessione articolata su quanto finora prodotto al fine di proporre nuovi paradigmi di studio.

3. Parte della ricerca farmaceutica rinuncia e passa la palla alla ricerca istituzionale di base

Risale a qualche mese fa la notizia della rinuncia della Pfizer alla ricerca di farmaci per la cura della malattia di Alzheimer [9]. Alla medesima decisione era giunta in precedenza anche la Merck. Come detto nel paragrafo precedente, gli esiti terapeutici e clinici degli ingenti investimenti attuati sull’Alzheimer nell’ultimo ventennio si sono rivelati, infatti, deludenti.

È stato scritto molto su questa notizia paventando la possibilità che la malattia di Alzheimer possa diventare una malattia negletta, in altre parole una malattia sulla quale l’industria farmaceutica non trova convenienza a investire.

Sarebbe il caso che la ricerca industriale fosse richiamata alla propria responsabilità sociale, giacché le scelte industriali non dovrebbero essere solamente dettate dal mercato.

Ovviamente la notizia della rinuncia delle aziende unitamente ai titoli di giornali ha suscitato un grande *battage* mediatico che ha avuto come unico risultato

quello di procurare ulteriore sconforto nelle famiglie di pazienti.

Non ci sono state, invece, risposte forti da parte dei governi cui spetta avere la consapevolezza e la visione di porre in essere misure per promuovere la ricerca di base ed anche quella industriale.

Infatti, analizzando rapidamente alla Figura 1 vediamo come si è concluso un ciclo di studio che è partito dall'idea (placche di beta amiloide) fino alla realizzazione di farmaci (inibitori della gamma-secre-tasi; anticorpi contro la beta amiloide...) che sebbene da una parte non sono risultati efficaci nel bloccare la progressione della malattia dall'altra si stanno rivelando altrettanto importanti per rivedere e discutere tutti i *pitfalls* delle sperimentazioni attualmente condotte al fine di proporre nuove e forse "più efficaci e sicure".

Dunque, la ricerca farmacologica è in attesa di ripartire da nuovi validi spunti, nuove idee, che responsabilmente la ricerca di base deve fornire.

In Italia per la ricerca di base si spende sempre meno, poco più dell'1% del PIL, e quel poco messo a disposizione si è speso recentemente per sostenere in primo luogo la ricerca applicata (vedi bandi cluster e smart cities) nella speranza di avere un rapido ritorno di trasferimento tecnologico. L'unico bando nazionale per la ricerca fondamentale (PRIN) – fonte di finanziamento per ricerca in tante aree scientifiche – è stato progressivamente defianziato e per diversi anni messo completamente a tacere.

La storia insegna che le grandi innovazioni sono frutto della ricerca guidata dalla curiosità, quella che ha come fine l'aumento delle conoscenze che, a loro volta, stimolano l'interesse di altri soggetti (l'industria farmaceutica per rimanere legati alla presente discussione). In Italia, la ricerca di base è pochissimo finanziata e, sorprendentemente, gli industriali – mentre chiedono – e giustamente – un miglior funzionamento della macchina statale, migliori servizi e migliori infrastrutture – non hanno mai chiesto al governo di potenziare la ricerca di base e tantomeno investono direttamente su di essa. Questa è una visione miope perché rimane solo lo Stato con scarse risorse, a finanziare la ricerca di base, nei laboratori delle Università e degli Enti di ricerca. Sostenere la ricerca di base, in tutte le aree, con progetti valutati sulla base esclusivamente della qualità e innovatività e del merito dei ricercatori, consentirebbe, non solo di ottenere nuove scoperte, ma anche di accrescere la capacità di attrazione del nostro paese, del nostro tessuto industriale e di preparare nuovi ricercatori. In tempi di ristrettezze economiche potrebbe sembrare un lusso finanziare un tipo di ricerca con risultati non prevedibili e con ricaduta non immediata.

Quest'approccio è sbagliato: il finanziamento della ricerca è non solo un investimento a lungo termine ma è anche indispensabile anche per mettere i nostri ricercatori in grado di competere con successo per ottenere finanziamenti europei.

4. Quali i costi di malattie del sistema nervoso

A rendere ancora più impellente la ricerca sulle malattie del cervello, inclusa la malattia di Alzheimer, sono gli ingenti costi che essi impongono ai servizi sanitari nazionali e soprattutto, specie per alcune patologie neurodegenerative, alle famiglie. Ingenti costi che i singoli individui spesso non riescono a sopportare causando gravi sofferenze che talvolta esitano in tragedie familiari.

Nella Fig. 2 sono riportati i costi, in Europa, di diverse malattie del sistema nervoso centrale. Nel *plot* è messo in evidenza il numero di soggetti per patologia, il costo unitario e il costo complessivo.

È evidente che la demenza, sebbene con una prevalenza non altissima, sia la condizione neurologica che ha un costo tra i più alti.

Ma a rendere ancora più insopportabile l'attuale situazione è la distribuzione dei pesanti costi.

Nella Fig. 3, infatti si osserva come per la demenza i costi maggiori sono quelli non sanitari (per esempio costi per i badanti (*caregivers*) che assistono *full-time* i pazienti) che sono quasi esclusivamente a carico delle famiglie. Nella demenza i costi indiretti sono pressoché assenti giacché nella maggior parte dei casi ci si ammala a un'età prossima alla pensione per cui gli effetti dovuti alla perdita di ore di lavoro o sulla produttività sono piuttosto marginali.

Il dato riportato è estremamente preoccupante specie se si considera quanto recentemente riportato dall'Istat secondo cui nel 2016 la quota di italiani residenti a rischio di povertà è salita al 23%. Questo dato secondo Adnkronos rappresenta il massimo storico da quando la Banca d'Italia ha iniziato questo tipo di rilevazioni.

Questo può significare che una diagnosi di demenza rappresenti un dramma sia dal punto di vista affettivo ma anche una situazione che potrebbe essere non economicamente sostenibile per una famiglia.

5. Considerazioni finali

I disturbi del cervello possono rappresentare una vera e propria bomba per l'economia europea per gli enormi costi sociali che essi impongono.

Affrontare correttamente e con spirito di innova-

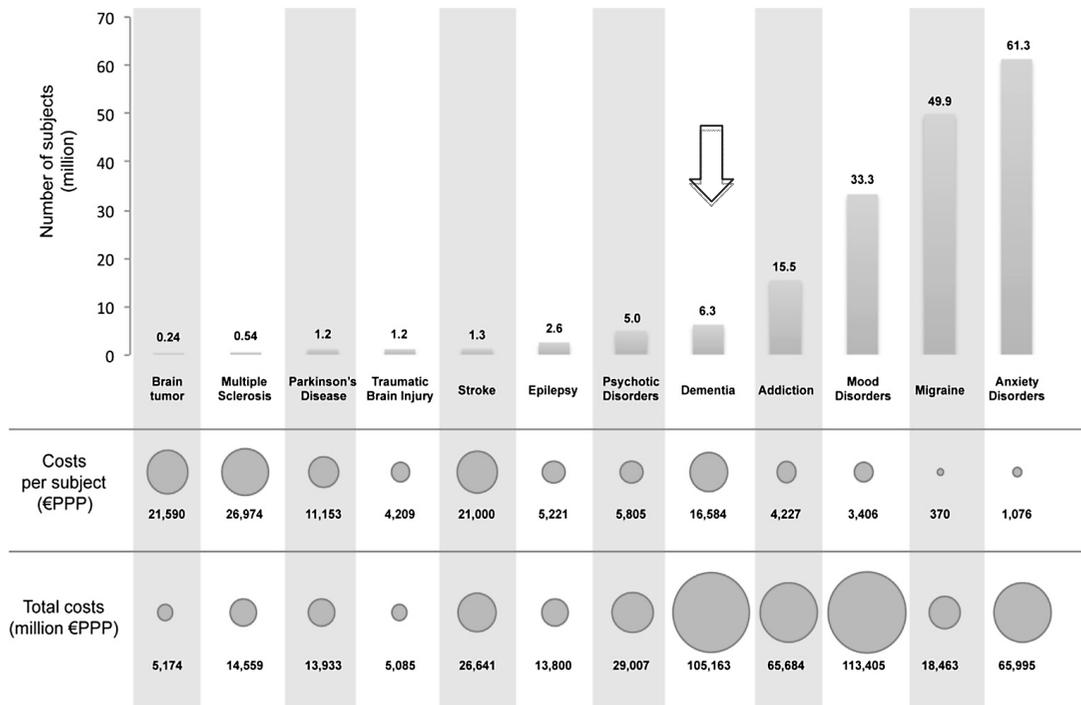


Fig. 2. Costi delle malattie del cervello in Europa, nel 2010 (M. Di Luca and Jes Olesen, The cost of brain diseases: a burden or a challenge? DOI: 0.1016/j.neuron.2014.05.044, [10]).

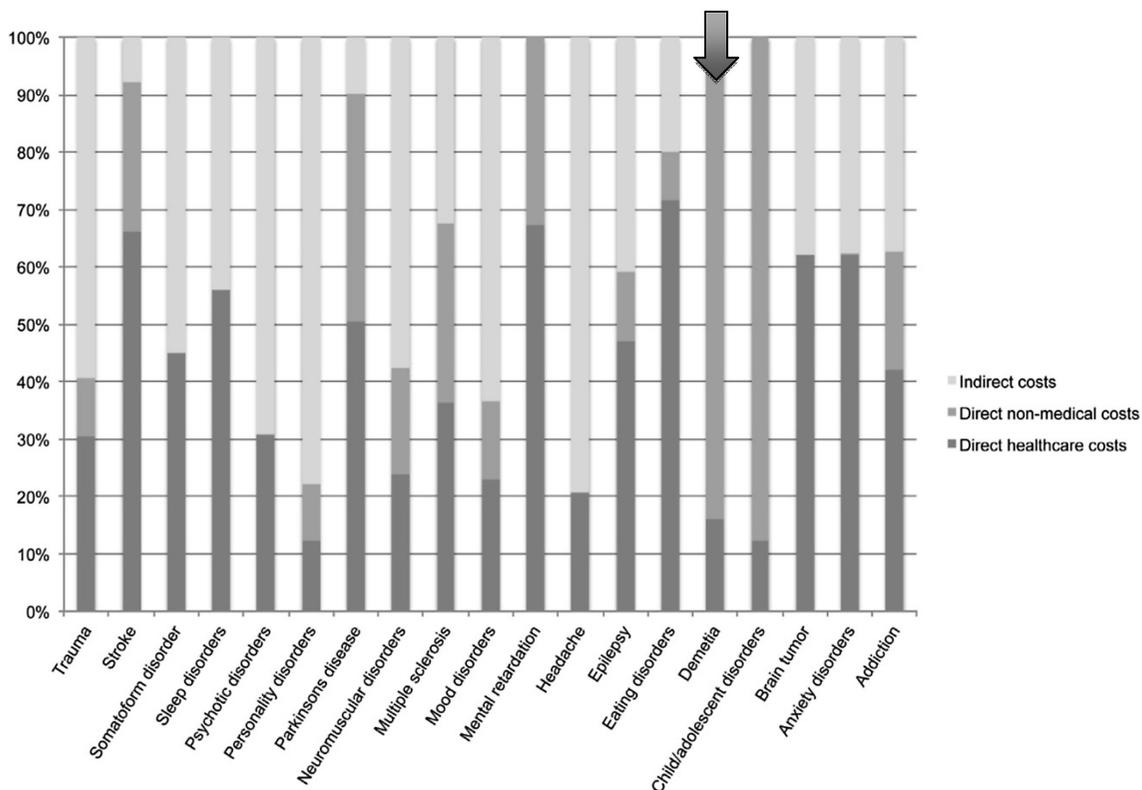


Fig. 3. Distribuzione dei costi delle malattie del cervello in Europa, nel 2010 (M. Di Luca and Jes Olesen, The cost of brain diseases: a burden or a challenge? DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.044, [10]).

zione questi grandi costi per la società richiede un'intensificazione della ricerca e nuove soluzioni. Per affrontare questa emergenza sociale, abbiamo bisogno di sviluppare una solida rete che si basi sulla ricerca di base e susseguentemente sulla ricerca clinica.

In questa situazione i singoli governi sono chiamati a riflettere ed a capire quali interventi adottare per limitare gli ingenti danni che la società potrebbe subire nei prossimi decenni se il problema non sarà correttamente affrontato.

RINGRAZIAMENTI

M. D'Amelio e **N.B. Mercuri** sono finanziati dal Ministero della Salute. **M. D'Amelio** è supportato da un grant erogato Alzheimer's Association.

Bibliografia

- [1] Alzheimer's Disease International (2016). *World Alzheimer Report 2016*, ADI, London.
- [2] Banerjee S. (2012). *The macroeconomics of dementia-will the world economy get Alzheimer's disease?*, Arch. Med. Res. 43, 705-709.
- [3] Cummings J.L., Morstorf T., Zhong K. (2014). *Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures*, Alzheimers Res. Ther. 6, 37.
- [4] Doody R.S. et al. (2013). *A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease*, N. Engl. J. Med. 369, 341-350.
- [5] Gauthier S. et al. (2016). *Why has therapy development for dementia failed in the last two decades?*, Alzheimers Dement. 12, 60-64.
- [6] Honig L.S. et al. (2018). *Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease*, N. Engl. J. Med. 378, 321-330.
- [7] The Lancet Neurology (2017). *Solanezumab: too late in mild Alzheimer's disease?*, Lancet Neurol. 16, 97.
- [8] Vandenberghe R. et al. (2016). *Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials*, Alzheimers Res. Ther. 8, 18.
- [9] Hawkes N. (2018). *Pfizer abandons research into Alzheimer's and Parkinson's diseases*, BMJ 360, k122.
- [10] Di Luca M., Olesen J. (2014). *The cost of brain diseases: a burden or a challenge?*, Neuron 82:1205-8.

MARCELLO D'AMELIO

Professor in Human Physiology Molecular Neuroscience Unit Medical School Campus Bio-Medico University
Via Alvaro del Portillo, 21 I-00128 Rome, Italy
Phone: +39-06-22541-9195 Fax: +39-06-2254-456
E-mail: m.damelio@unicampus.it, marcello.damelio@gmail.com
European Centre for Brain Research Santa Lucia Foundation
Via del Fosso di Fiorano, 65 I-00143 Rome, Italy
Phone+39-06-501703167

NICOLA BIAGIO MERCURI

Nicola Biagio Mercuri ha conseguito la laurea in Medicina e Chirurgia nel 1979 Dal 1996 è Direttore dei laboratori di Neurologia sperimentale presso l'IRCCS Fondazione Santa Lucia di Roma, integrato nel Centro Europeo di Ricerca sul Cervello (CERC). È membro del gruppo consultivo scientifico sul Sistema Nervoso Centrale (SAG-CNS) del gruppo European Medicines Agency (EMA) di Londra. Dal 2007 è Professore Ordinario di Neurologia e Direttore del Dipartimento di Neurofisiopatologia dell'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata".

Contatti:

m.damelio@unicampus.it