

Alzheimer, dopo gli anticorpi arrivano le piccole molecole

Nuovi bersagli. Grazie all'intelligenza artificiale e al machine learning si cercano vie alternative contro l'accumulo delle proteine e per rallentare la malattia

Gianluca Dotti

Le terapie oggi più diffuse per trattare le malattie neurodegenerative, a cominciare da Alzheimer e Parkinson, si concentrano sul controllo dei sintomi. Un approccio più recente, e di grande interesse, si focalizza invece sulla cura delle cause scatenanti, che sono dovute all'accumulo aberrante di proteine, identificandole come bersaglio per rallentare il peggioramento motorio e cognitivo. Seguendo questa strada, grazie anche all'intelligenza artificiale e al deep learning, nei prossimi dieci o vent'anni potrebbero arrivare sul mercato opzioni di cura ben più efficaci delle attuali.

«Tra Stati Uniti e altri paesi come Giappone, Cina e Regno Unito, sono già approvate tre diverse terapie per l'Alzheimer basate su anticorpi monoclonali (donanemab, lecanemab e aducanumab, ndr) e che hanno tutte lo stesso target farmacologico, ossia le aggregazioni proteiche disfunzionali chiamate placche amiloidi, i cui accumuli nel cervello sono il tratto peculiare della malattia», spiega Michele Vendruscolo, professore di

biofisica all'Università di Cambridge, nel Regno Unito.

«Questi farmaci, che in Europa non sono ancora approvati, hanno al momento un'efficacia modesta: oltre ai problemi di sicurezza legati agli effetti avversi, non sono scalabili per trattamenti di massa, perciò non costituiscono un'opzione terapeutica adatta ad affrontare una questione di salute globale di questa portata». Le evidenze scientifiche, però, spingono a cercare nuove soluzioni con meno effetti collaterali e adatte a una personalizzazione su larga scala. «L'approccio di ricerca su cui stiamo lavorando parte dal meccanismo d'azione delle terapie ad anticorpi, con l'obiettivo di trovare opzioni migliori nella forma di piccole molecole», chiarisce Vendruscolo. La comunità scientifica le chiama infatti small molecules. «Considerando l'aumento delle possibilità di individuare composti efficaci grazie

alla computazione e all'IA, è presumibile che in 5 o 10 anni saranno disponibili farmaci in grado di rallentare molto – fino potenzialmente a bloccare del tutto, e in linea di principio addirittura a invertire – il progresso della malattia, e le terapie basate su anticorpi resteranno probabilmente indicate solo per pazienti in stato di malattia più avanzato».

Con l'IA i costi per testare le molecole candidate sono passati dai milioni alle migliaia di euro, e anche la velocità è aumentata di due-tre ordini di grandezza. Inoltre, gli strumenti di laboratorio a disposizione permettono di effettuare scansioni più dettagliate del cervello e degli altri organi, dando informazioni utili sui meccanismi della malattia e spunti su dove focalizzare la ricerca.

In uno scenario di popolazione sempre più anziana, lo studio dell'Alzheimer non è solo un tema di salute ma anche una questione economica e di sostenibilità dei sistemi sanitari. Ci sono ancora molti aspetti da indagare: dalle cause che determinano i processi patologici, tra cui il declino motorio e cognitivo, agli elementi che possono rallentare il percorso degenerativo. «Come le altre grandi sfide scientifi-



A Milano.

Michele Vendruscolo, professore di biofisica all'Università di Cambridge, è stato protagonista del 28esimo congresso nazionale della Società Chimica Italiana

che del nostro tempo, dal clima alla transizione energetica, anche l'Alzheimer è diventata una questione complessa: sia multidisciplinare – all'intersezione tra chimica, fisica computazionale, biologia cellulare e medicina – sia multisettoriale, richiedendo il supporto di governi e istituzioni, pubbliche e private», specifica il professore, oggi specialista dei meccanismi molecolari del ripiegamento delle proteine e delle relative alterazioni, con una carriera iniziata alla Sissa di Trieste come fisico della materia. «Anche dal punto di vista geografico, la ricerca è un esercizio collettivo su scala mondiale: Europa e Stati Uniti sono allineati sulla direzione da seguire, anche se nel nostro lato dell'Atlantico c'è meno intraprendenza negli investimenti». Il 28esimo congresso nazionale della Società Chimica Italiana (Sci 2024), dove Vendruscolo è

stato protagonista la scorsa settimana a Milano, è stato un'occasione per guardare agli sviluppi della ricerca, dalla cinetica molecolare fino alla pratica clinica. «Il solo cambiamento della modalità di somministrazione di un farmaco ha un impatto decisivo sulla scalabilità: il trattamento dell'Alzheimer con gli anticorpi prevede iniezioni settimanali in ospedale, mentre con le small molecules diventerebbe sufficiente una pillola al giorno a casa», continua il professore. Una rivoluzione alle porte, dunque? «Mi aspetto che la velocità di innovazione sia simile a quanto avvenuto per il cancro: la prima terapia arrivò negli anni Settanta e poi nel corso di mezzo secolo l'efficacia e l'accessibilità dei trattamenti sono aumentate enormemente. Allo stesso modo, servirà qualche decennio affinché la nuova generazione di terapie per le demenze raggiunga una maturità comparabile con l'attuale stato dell'arte in oncologia». E per allora i progressi per l'Alzheimer potrebbero essere utili per il trattamento di altre condizioni, a cominciare dal Parkinson, che oggi non hanno terapie specifiche in grado di rallentare il progresso della malattia.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Il farmaco anti obesità ha ridotto i decessi da Covid

Semaglutide

Francesca Cerati

Semaglutide, il popolare farmaco anti-obesità, ha ridotto i tassi di eventi avversi correlati al Covid-19, tra cui la morte, in coloro che erano sovrappeso o obesi e avevano una malattia cardiovascolare accertata senza diabete. È quanto emerge da uno studio, pubblicato sulla rivista dell'American College of Cardiology, realizzata dal Brigham and Women's Hospital di Boston e presentata all'European Society of Cardiology (Esc) Conference che si è conclusa ieri a Londra. La ricerca ha analizzato l'effetto di semaglutide sulla mortalità e sui decessi legati al Covid in base ai dati del vasto studio Select focalizzato sulla riduzione del rischio cardiovascolare, finanziato da Novo Nordisk e realizzato su oltre 17.000 pazienti. L'infezione è stata la causa di morte non cardiovascolare più comune nel gruppo di studio. E se le persone che assumevano semaglutide avevano la stessa probabilità di contrarre il Covid risultavano però avere meno eventi avversi gravi o decessi correlati a Sars-Cov-2. I ricercatori non sanno se i risultati siano dovuti alla perdita di peso o ad altri effetti, per questo serviranno ulteriori studi per esplorare i potenziali meccanismi d'azione.

© RIPRODUZIONE RISERVATA