

Alzheimer, dopo l'amiloide arriva tau: la terapia che prova a silenziare la proteina

Ettore Mautone, 19/08/2026

Un bastone tra le ruote del motore della sintesi proteica: un oligonucleotide antisenso somministrato per via intratecale riduce alla fonte la produzione della proteina

Dopo anni dominati dalla **beta-amiloide**, la ricerca sull'**Alzheimer** prova a colpire direttamente l'altro grande protagonista della malattia: **tau**. **Diranersen**, un **oligonucleotide antisenso** somministrato per via **intratecale**, **riduce** alla fonte la produzione della proteina. Nello studio di fase 2 **CELIA** ha abbassato del **50-65%** la **tau nel liquido cerebrospinale** e ridotto la patologia osservabile alla **PET**. Sul piano clinico il quadro è più complesso: lo studio non ha raggiunto l'**endpoint primario**, ma alla **dose più bassa** il declino sulla scala **CDR-SB** è risultato rallentato del **26%**. È abbastanza per parlare di una nuova cura? No. Ma potrebbe essere una delle prime prove nell'uomo che **modificare direttamente tau** può incidere anche sulla traiettoria clinica dell'**Alzheimer**.

Per capire perché il risultato sia importante bisogna cambiare prospettiva. Per trent'anni buona parte della ricerca sull'**Alzheimer** ha guardato soprattutto alle placche di **beta-amiloide**. L'ipotesi era intuitiva: se nel cervello dei malati si accumula una proteina anomala, eliminandola si dovrebbe rallentare la malattia. Da questa strategia sono nati gli **anticorpi monoclonali anti-amiloide** e farmaci come **lecanemab** e **donanemab**. Ma l'**Alzheimer** ha continuato a mostrare una caratteristica che ne rende difficile il trattamento: non sembra dipendere da un'unica alterazione biologica. La review di Kim e colleghi pubblicata su **Frontiers in Pharmacology** aveva già messo in discussione l'idea degli anticorpi anti-amiloide come possibile "magic bullet", sottolineando la necessità di esplorare contemporaneamente **tau**, **neuroinfiammazione**, **metabolismo** e altri bersagli. Ora **tau** sta passando dal ruolo di biomarcatore e bersaglio sperimentale a protagonista di uno dei risultati clinici più interessanti del **2026**.

Tau è una proteina normalmente presente nei neuroni e contribuisce alla stabilizzazione dei **microtubuli**, strutture fondamentali per il trasporto interno della cellula nervosa. Nell'**Alzheimer** subisce alterazioni, tende ad aggregarsi e forma i caratteristici **grovigli neurofibrillari**. La differenza rispetto all'**amiloide** è importante: le placche di beta-amiloide possono comparire molti anni prima dei sintomi, mentre la diffusione cerebrale di **tau** presenta una relazione più stretta con **neurodegenerazione** e **declino cognitivo**. Semplificando, se l'amiloide può rappresentare una delle scintille iniziali della malattia, **tau** sembra trovarsi più vicino ai meccanismi attraverso i quali il neurone perde progressivamente la propria funzione.

Ed è qui che entra in scena **diranersen**, precedentemente indicato come **BIB080**. La tecnologia è molto diversa da quella degli anticorpi monoclonali. **Diranersen** è un **oligonucleotide antisenso**, o **ASO**, progettato per riconoscere l'**RNA messaggero del gene MAPT**, che contiene le istruzioni utilizzate dalla cellula per produrre **tau**. L'obiettivo non è quindi eliminare soltanto la proteina patologica già formata, ma intervenire a monte

riducendone la produzione. In termini semplici, invece di continuare a rimuovere il prodotto finale si prova a chiudere parzialmente il rubinetto alla sorgente.

I primi segnali erano arrivati da uno studio di **fase 1b** pubblicato su **JAMA Neurology** nel **2023**. In 46 persone con **Alzheimer lieve** e patologia amiloide confermata, **BIIB080** aveva determinato una riduzione dose-dipendente della **tau totale** e della **p-tau181** nel liquido cerebrospinale. Alle dosi più elevate la riduzione della tau totale aveva raggiunto circa il **56%** e la **PET** aveva mostrato una diminuzione degli **aggregati neurofibrillari** in diverse regioni cerebrali. Era la dimostrazione che nell'uomo è possibile modificare biologicamente **tau** intervenendo sul suo **RNA messaggero**. Restava però la domanda decisiva: **ridurre tau significa anche rallentare la malattia?**

Per rispondere è stato progettato **CELIA**, studio globale di **fase 2**, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, durato **18 mesi** e condotto su **416 persone** con decadimento cognitivo lieve dovuto ad **Alzheimer** o demenza lieve. Sono stati sperimentati diversi regimi di trattamento e proprio qui è arrivata la sorpresa. Dal punto di vista biologico l'effetto è stato netto: dopo 18 mesi la concentrazione della **tau totale nel liquido cerebrospinale** era diminuita mediamente del **50-65%**. Nel sottostudio **PET** su **131 partecipanti** sono state inoltre osservate riduzioni della **patologia tau** nelle regioni cerebrali valutate. Non è quindi cambiato soltanto un numero nel liquor: anche l'**imaging** ha indicato una modificazione del bersaglio patologico.

Il dato che ha acceso maggiormente l'interesse riguarda però il regime da **60 milligrammi ogni sei mesi**. Nei **60 partecipanti** che lo hanno ricevuto, confrontati con **115 pazienti** trattati con placebo, a 18 mesi il peggioramento sulla **Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB)** è risultato inferiore di **0,54 punti**, corrispondenti a un **rallentamento relativo del 26%**. Segnali ancora maggiori sono comparsi su altre scale: **42%** sulla **ADAS-Cog13** e **50%** sul **Mini-Mental State Examination**, mentre il beneficio relativo è stato del **30%** sulla **modified iADRS** e del **23%** sulla **ADCOMS**. Sono risultati che fanno intravedere una possibile prova di principio: **ridurre direttamente tau** potrebbe incidere non soltanto sui biomarcatori ma anche sulla progressione clinica.

C'è però un "ma" fondamentale. **CELIA** era stato progettato per verificare se aumentando la dose aumentasse anche il beneficio clinico, ma questa relazione **dose-risposta** non è stata osservata. Anzi, sulla **CDR-SB** il risultato migliore è comparso proprio con il **dosaggio inferiore**: con **115 mg ogni sei mesi** il rallentamento è stato del **14%** e con **115 mg ogni tre mesi** del **9%**. Lo studio non ha quindi raggiunto formalmente il proprio **endpoint primario**. Non possiamo ancora affermare che **diranersen funzioni** né, tanto meno, che sia vicino a diventare una **terapia disponibile**. Il segnale è promettente, ma dovrà essere confermato su numeri molto maggiori.

Resta inoltre da capire perché la **dose inferiore** abbia apparentemente funzionato meglio. **Tau** non è semplicemente una proteina tossica da eliminare: svolge anche **funzioni fisiologiche** necessarie ai neuroni. Si può ipotizzare che esista un **intervallo ottimale** nel quale ridurre sufficientemente la tau patologica senza interferire eccessivamente con quella fisiologica, ma è soltanto un'ipotesi. La mancata relazione dose-risposta potrebbe dipendere anche dalle dimensioni dei gruppi, dalla variabilità dei pazienti o da altri fattori statistici e biologici. Sarà la **fase 3** a doverlo chiarire.

C'è poi un altro elemento che invita alla prudenza. Dopo 18 mesi non è stata osservata una separazione dal placebo sulla **ADCS-ADL-MCI**, scala utilizzata per valutare le **attività della**

vita quotidiana, mentre altri domini funzionali della **CDR-SB** hanno favorito **diranersen**. Ed è questo il punto decisivo per pazienti e famiglie: non basta ridurre una proteina o rallentare il peggioramento in un test. Bisogna dimostrare che la persona riesca a mantenere più a lungo **autonomia, memoria, capacità di conversare, organizzare la giornata e gestire la propria vita**. Per stabilirlo serviranno studi più lunghi.

Anche la modalità di somministrazione avrà un peso. **Diranersen** non è una compressa né un'infusione endovenosa: viene somministrato per via **intratecale** attraverso una **puntura lombare**. Con il regime che ha prodotto il segnale clinico migliore la procedura veniva effettuata ogni sei mesi. Gli eventi avversi più frequenti sono stati **dolore correlato alla procedura, sindrome post-puntura lombare** e **stati confusionali**, generalmente comparsi nei giorni successivi alla somministrazione e risolti entro una settimana.

Il futuro, tuttavia, potrebbe non essere una competizione tra farmaci **anti-amiloide** e farmaci **anti-tau**. Potrebbero essere utilizzati insieme o in momenti differenti della malattia. L'amiloide tende ad accumularsi molto precocemente e potrebbe contribuire ad avviare la cascata patologica; **tau** appare invece più strettamente associata alla **neurodegenerazione** e alla **progressione clinica**. Intervenire su entrambe potrebbe quindi significare colpire due passaggi differenti dello stesso processo. È la stessa prospettiva indicata dalla review di **Frontiers in Pharmacology**: l'**Alzheimer** potrebbe richiedere non una "pallottola magica", ma una **medicina di precisione** capace di combinare terapie **anti-amiloide, anti-tau**, interventi sulla **neuroinfiammazione** e controllo dei **fattori vascolari e metabolici**.

Diranersen è particolarmente interessante anche perché molti precedenti tentativi contro **tau**, compresi diversi anticorpi rivolti soprattutto alle sue forme extracellulari, non hanno dato i risultati sperati. L'**oligonucleotide antisense** agisce invece più a monte, riducendo l'**RNA messaggero di MAPT** e quindi la sintesi della proteina. **CELIA** aggiunge ora qualcosa che mancava: accanto alla riduzione del **50-65%** della tau liquorale e alla diminuzione della patologia alla **PET**, compare un possibile segnale di **rallentamento cognitivo**.

La **fase 3** sarà dunque la vera prova. Dovrà stabilire se il beneficio osservato con **60 mg ogni sei mesi** sia riproducibile, definire il **dosaggio ottimale**, verificare la **durata dell'effetto**, misurare meglio l'**impatto sull'autonomia** e raccogliere dati di **safety** su molti più pazienti. Fino ad allora **diranersen** resta un farmaco **sperimentale**. Ma **CELIA** suggerisce che, dopo l'**amiloide**, potrebbe essersi aperta una **seconda porta**. Se il risultato sarà confermato, il futuro dell'**Alzheimer** potrebbe non consistere nello scegliere tra **amiloide** e **tau**, ma nel capire quando colpire l'una, quando l'altra e quando entrambe.

© Riproduzione riservata

Link della pubblicazione:

<https://www.mondosanita.it/news/studi-e-ricerca/108121/alzheimer-dopo-lamiloide-arriva-tau-la-terapia-che-prova-a-silenziare-la-proteina.html>