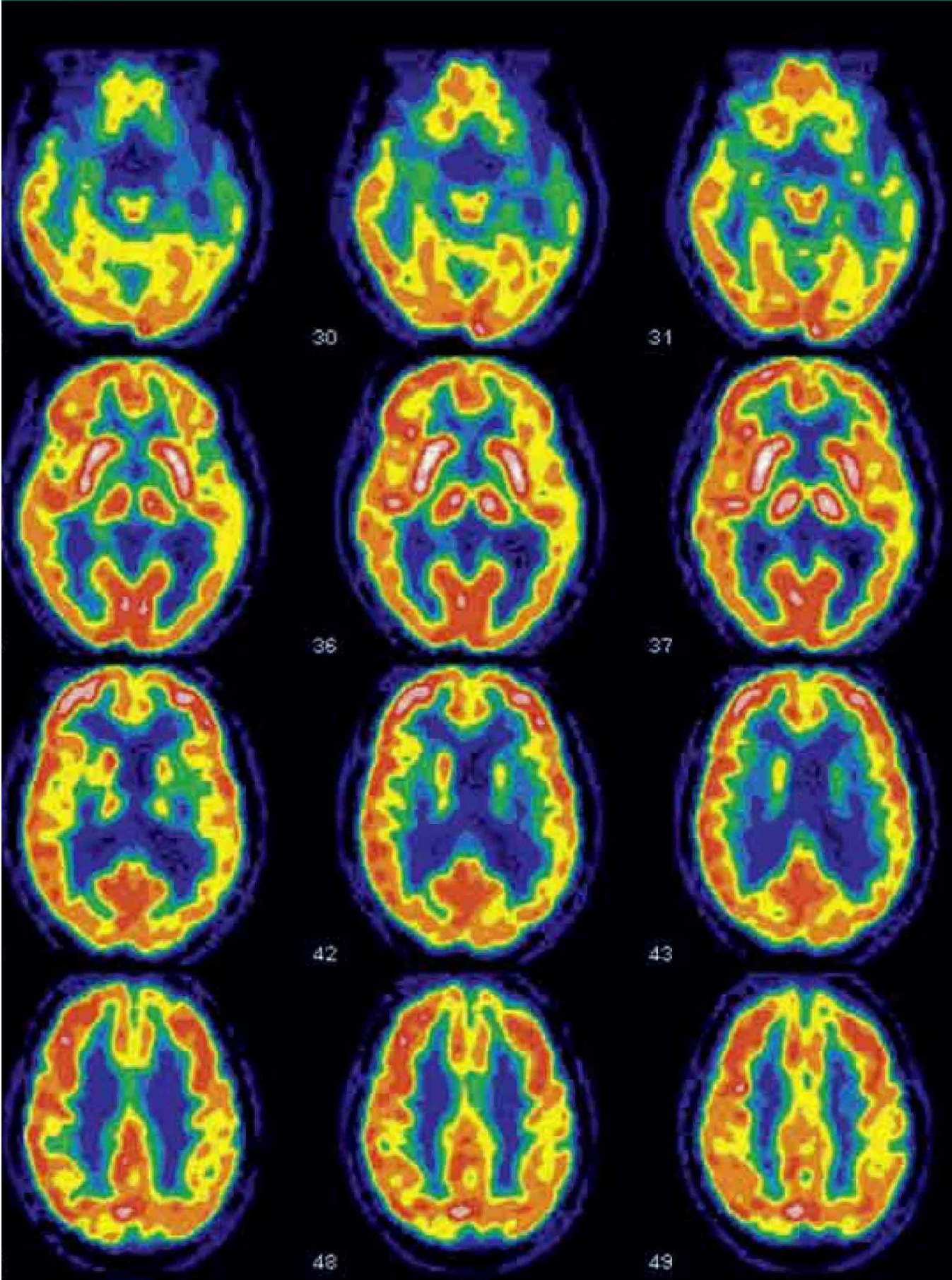


scienza

left.it



Ritaglio stampa ad uso esclusivo del destinatario, non riproducibile.

Invecchiamento cerebrale

 di **Silvio Garattini**

Alzheimer e altre malattie neurodegenerative sono tra le emergenze del III millennio. Il direttore dell'Istituto Mario Negri ne parlerà in una lectio magistralis al Festival della mente di Sarzana. Eccone un'anticipazione

La durata di vita dell'uomo, maschi e femmine, è aumentata in tutto il globo, sia nei Paesi industrializzati, sia nei Paesi emergenti, anche se in senso assoluto la differenza fra i due gruppi di Paesi è largamente a vantaggio dei primi. Sono molti i fattori che hanno contribuito a questo aumento ed è molto difficile assegnare priorità anche se indubbiamente la quantità e la qualità dell'alimentazione, l'adozione di migliori norme igieniche, la diminuzione della povertà hanno avuto un ruolo importante insieme ai progressi della medicina che ha praticamente annullato la mortalità indotta da malattie infettive e ha permesso di convivere, grazie ad alcuni farmaci, con le malattie croniche. Un neonato maschio che all'inizio del 1900 aveva una speranza di vita di 42,6 anni è passato ad averne 63,7 nel 1950, a 74,6 nel 1995 e oggi è intorno ai 78 anni. La speranza di vita che è attualmente ancora in aumento è più generosa con le donne, perché attraverso una continua crescita è passata dai 43 anni del 1900 ai circa 84 del periodo attuale. Tutto ciò comporta un aumento delle persone anziane. Questo fenomeno, peraltro, è accompagnato da un altro importante cambiamento, cioè dalla diminuzione della natalità, ridottasi praticamente in tutto il mondo da una media di 5 figli per donna del 1950 a 2,5 figli nel 2010. La situazione in Italia è ancora più significativa, perché a partire dal 1980 i nati vivi riescono a mala pena a rimpiazzare i morti. Per questa ragione l'aumento della popolazione anziana non dipende solo dall'aumento della durata di vita, ma riceve un forte impulso dalla diminuzione delle nascite. Così la rappresentazione classica della demografia della popolazione italiana costituita da una piramide con una larga base di neonati che si restringe sempre più con l'aumento dell'età si è trasformata in un parallelepipedo che, secondo le previsioni, nel futuro

pare destinata a trasformarsi in una piramide rovesciata. In altre parole assistiamo a un costante aumento nella popolazione dell'indice di vecchiaia, inteso come il rapporto fra chi ha 65 o più anni e chi ha meno di 14 anni: nel 1950 era intorno a 20, nel 2000 era intorno a 125. Le previsioni per il futuro sono preoccupanti perché si ritiene che nel 2050 l'indice di vecchiaia possa avvicinarsi a 300.

Se tutti accettano ovviamente con soddisfazione l'aumento della durata di vita e sperano di superare i 100 anni, un privilegio oggi limitato a pochi, più difficile accettare che l'aumento della durata di vita si accompagni necessariamente a un "indebolimento" dell'organismo e inevitabilmente alla morte. Prima o poi tutti gli organi vengono compromessi e purtroppo il cervello che rappresenta la parte più nobi-

Si stima che in Italia gli anziani con demenza siano più di un milione e 300mila

le dell'uomo non fa eccezioni. Infatti, molte sono le variazioni a cui va incontro il cervello a partire dalla nascita con la crescita del volume e del contenuto cerebrale, cui segue inevitabilmente, dal punto di vista statistico, una riduzione a partire dall'età adulta: dall'età di 20 anni all'età di 90 anni il volume cerebrale si riduce di circa il 30 per cento, una riduzione molto importante che riguarda soprattutto l'ippocampo e la corteccia prefrontale, cioè le parti del cervello che hanno a che fare con la memoria e le funzioni cognitive. Per fortuna c'è un'ampia variabilità individuale per cui persone di 90 anni possono avere un volume cerebrale non diverso da soggetti che ne hanno 60. A questo importante cambiamento corrispondono significative modifiche morfologiche e biochimiche. Per dare un'idea della comples-

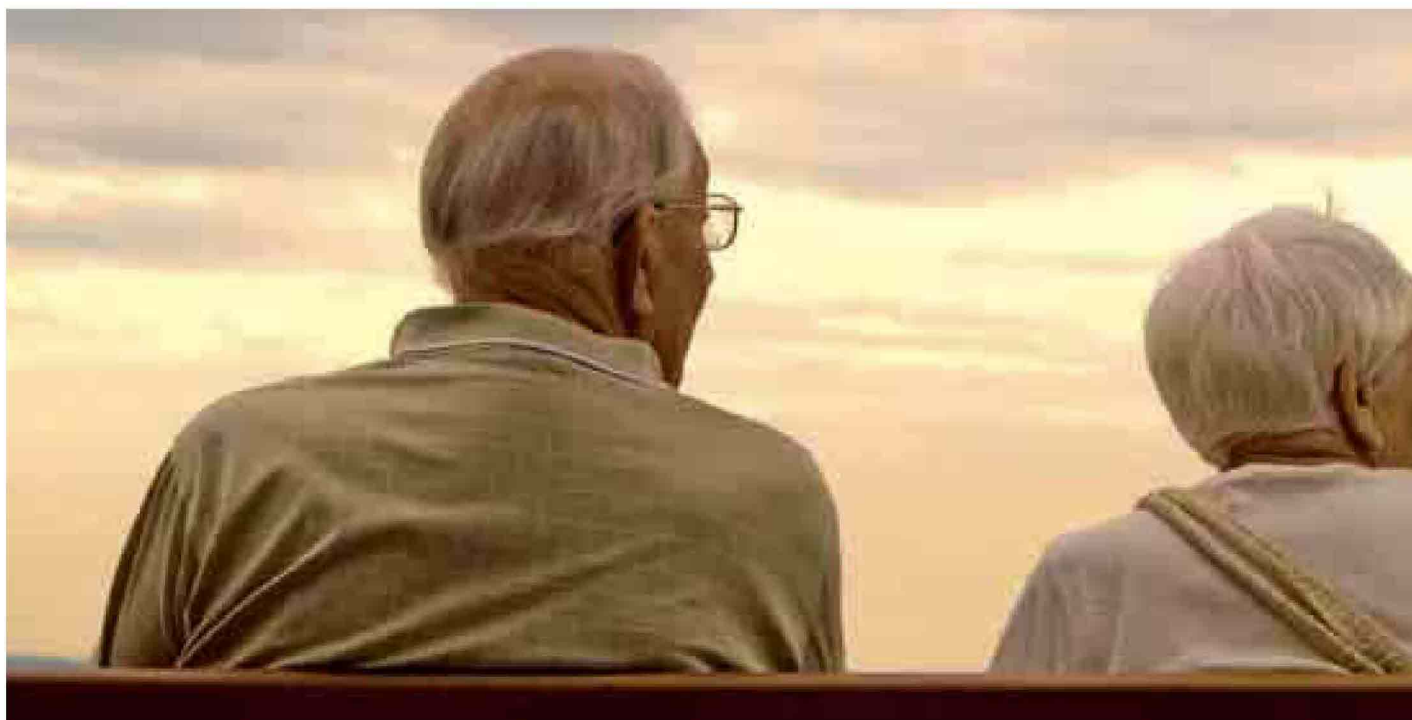
Uno scanner ai raggi X del cervello

Con l'avanzare dell'età diminuisce il numero dei neuroni, delle connessioni e delle "spine"

sità del cervello umano occorre ricordare che contiene circa 100 miliardi di neuroni che sono catalogabili in oltre 1.000 tipologie differenti. Ogni neurone ha circa 1.000 connessioni con altri neuroni cosicché si hanno circa 10 trilioni di connessioni che rappresentano il cosiddetto "connectoma", cioè l'insieme della straordinaria rete da cui dipendono il pensiero, le emozioni, gli affetti nonché, attraverso il sistema nervoso periferico, il controllo della circolazione e praticamente di tutti gli organi.

Per quanto se ne sa oggi, l'invecchiamento cerebrale si riflette a molti livelli diversi. Diminuisce il numero di neuroni. Ma non solo: per i neuroni che rimangono, diminuisce il numero di connessioni e sulle diramazioni neuronali (dendriti) si riduce notevolmente il numero delle spine che rappresentano i punti di contatto fra le varie terminazioni nervose con conseguente impoverimento della concentrazione e dell'attività dei neurotrasmettitori chimici. Contemporaneamente anche le cellule di supporto ai neuroni, come gli astrociti, invecchiano e quindi si deteriora la rete che trasmette i segnali.

Se passa certi limiti, l'invecchiamento cerebrale può diventare patologico. I sottili cambiamenti già descritti si accompagnano ad una maggiore vulnerabilità dei neuroni. Lo stress, i traumi, l'eccessivo carico metabolico possono determinare un deficit cognitivo e una vasta degenerazione neuronale. Non va trascurato l'apporto circolatorio che pure subisce il peso dell'invecchiamento sia per l'arteriosclerosi sia per l'occlusione capillare dovuta alla formazione di piccoli trombi. L'insieme di tutte queste situazioni viene normalmente semplificato anche nel linguaggio popolare con il nome di malattia di Alzheimer il cui esordio è spesso caratterizzato da deficit di memoria e il punto d'arrivo è rappresentato dalla demenza. Va comunque sottolineato che ciò che chiamiamo con lo stesso nome - demenza - è costituito da molti fattori di tipo genetico ed ambientale. Un passo avanti nelle conoscenze è stato determinato dalle moderne tecnologie che permettono di seguire *in vivo* i test di memoria, l'aumento delle placche neuritiche, costituite principalmente dall'aggregazione della proteina amiloide-beta nello spazio extraneuronale (la proteina tau è presente nei grovigli neurofibrillari, l'altra lesione "alzheimeriana" all'interno del neurone) e infine anche dalla diminuzione dell'utilizzo del glu-



cosio cerebrale che è un indice molto importante della funzionalità dei neuroni. Queste informazioni hanno importanza perché possono dare indicazioni circa la possibilità di mettere a punto farmaci capaci di prevenire, rallentare o curare la demenza.

Da questo punto di vista, grazie anche alla sperimentazione animale, l'attenzione è molto concentrata sulla amiloide-beta, perché si ritiene che la deposizione di questa proteina possa essere alla base della degenerazione neuronale.

Tuttavia, si è osservato che non tutti i soggetti in cui si è verificato un forte aumento dell'amiloide-beta nel cervello sono necessariamente portatori della malattia d'Alzheimer. Così si è potuto osservare in varie linee di topi "Alzheimer", che cioè hanno deficit cognitivi, che la neurotossicità non dipende solo dalle placche di amiloide, ma da alcuni composti detti oligomeri, che sono i precursori della placca amiloide. In studi di tipo comportamentale si è osservato che gli oligomeri riducono la memoria nel topo e quindi possono rappresentare un test per studiare farmaci che contrastano il deficit di memoria. Che il cervello tema l'azione degli oligomeri è probabilmente dimostrato dalla presenza nel cervello di sostanze dette

"chaperonine" che inattivano gli oligomeri dell'amiloide. Una di queste proteine, la clusterina è in grado in piccolissime concentrazioni di bloccare la tossicità degli oligomeri. Queste osservazioni condotte da vari ricercatori all'Istituto Mario Negri aprono la possibilità di nuove prospettive terapeutiche.

Riprendendo le considerazioni iniziali, l'aumento della popolazione anziana non può che determinare un aumento della demenza nella popolazione. Infatti, in uno studio condotto su circa 2.500 anziani con più di 80 anni - la fascia di popolazione che in proporzione tende a crescere più rapidamente - si è potuto stabilire che circa il 18,6 per cento dei maschi e il 28,5 delle femmine soffre di demenza, una percentuale che sale rispettivamente al 33,9 e al 49,2 per cento nella popolazione di 90 anni o più. Attualmente si stima che in Italia vi sia oltre un milione e trecentomila persone con demenza fra la popolazione anziana (65 o più anni di età), cifra destinata ad aumentare nei prossimi anni. Si tratta di un'emergenza di cui nessuno si rende conto. Politici-amministratori ma l'insieme della classe dirigente dovrebbe mettere fra le priorità l'attenzione a questo grave problema promuovendo competenze, strutture, servizi e ricerca in grado di farvi fronte.



© SPAOL/APRESSE

APPUNTAMENTO A SARZANA

L'eminente farmacologo Silvio Garattini è tra i protagonisti della X edizione del **Festival della mente**, a Sarzana, dal 30 agosto al 1 settembre. Proprio il primo settembre, alle ore 10:30, nel Chiostro di S. Francesco, il direttore dell'Istituto Negri parlerà di invecchiamento cerebrale e di nuove ricerche per la cura della demenza. Quest'anno il Festival conta ben 90 eventi tra incontri, spettacoli e workshop. Fra gli ospiti, lo scrittore Jonathan Coe che interverrà sull'importanza dello humour e presenterà il suo nuovo romanzo *Expo 58* (Feltrinelli). E poi, tra molti altri, Alessandro Barbero, Stefano Bartezzaghi, Ulrich Beck, Edoardo Boncinelli, Umberto Curi (autore di *Passione* edito da Raffaello Cortina), Nicola Gardini e Nicla Vassallo.