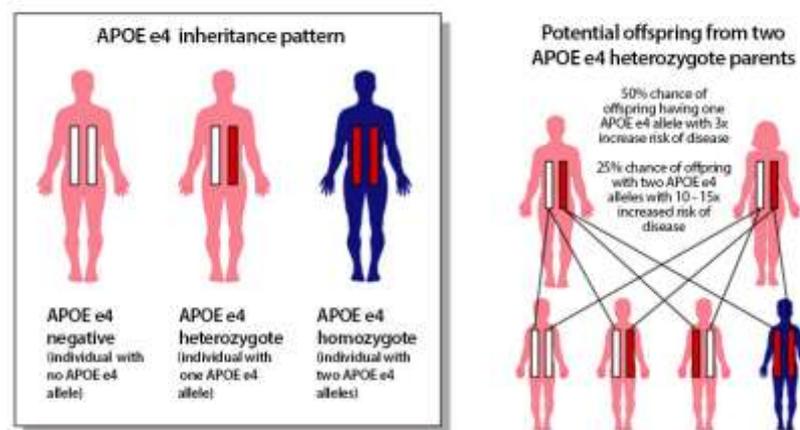


9. Maggio

Dalla duplicazione del gene APOE4 prende origine una nuova forma genetica della malattia di Alzheimer

*Il corpo è un perfido doppiogiochista:
si finge nostro alleato mentre prepara,
lentamente, la nostra disfatta.*
Maurizio Manco

Uno studio condotto dai ricercatori del *Dementia Neurobiology Group dell'Istituto di ricerca Sant Pau*, pubblicato il 6 maggio su *Nature Medicine*, ha identificato che quasi tutti gli individui con due copie del **gene APOE4** sviluppano segni dell'Alzheimer suggerendo che l'Alzheimer potrebbe essere ereditato più spesso di quanto si pensasse in precedenza e che il gene il gene potrebbe essere una forma distinta della malattia piuttosto che solo un fattore di rischio.



Il gene *APOE* legato alla malattia di Alzheimer a esordio tardivo è presente su uno dei cromosomi autosomici (cromosoma 19). Ognuno di noi eredita un cromosoma autosomico da ciascun genitore e, se abbiamo figli, trasmettiamo uno di ciascun cromosoma autosomico alla generazione successiva. Quindi questo significa che se hai due copie identiche del gene *APOE* (omozigote), ciascuno dei tuoi genitori ha almeno una copia dello stesso allele e trasmetterai quell'allele a tutti i tuoi figli. Ad esempio, se sei un omozigote *APOE e4*, entrambi i tuoi genitori devono avere almeno una copia di *APOE e4* e tutti i tuoi figli erediteranno almeno una copia di *APOE e4*. Tuttavia, dalla sola analisi genetica, non è possibile determinare quale secondo allele portano i tuoi genitori senza testarli. Allo stesso modo, le coppie che desiderano determinare il rischio di avere figli affetti da due copie di *APOE e4* devono testare entrambi i partner, anche se uno dei partner è un omozigote *APOE e4* confermato.

Secondo le precedenti conoscenze sulle forme genetiche della malattia, si pensava che circa 1 caso su 50 di Alzheimer fosse causato dalla genetica; da oggi possiamo affermare che 1 caso su 6 potrebbe essere considerato ereditario.



Lo studio condotto dal team di **Juan Fortea**

Fortea J et al.

**APOE4 homozygosity represents
a distinct genetic form of Alzheimer's disease.**

Nat Med. 2024 May 6.

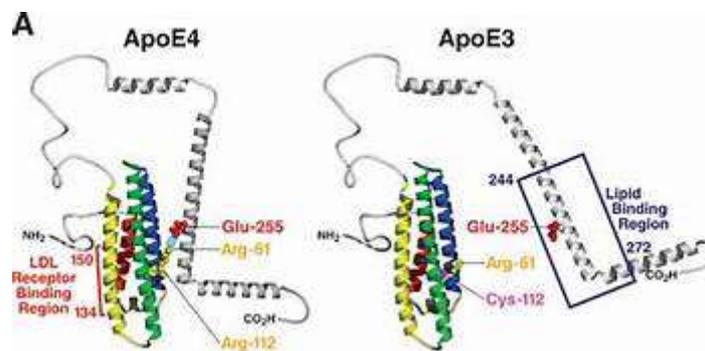
si basava su campioni di oltre 3.200 donatori di cervello del Centro nazionale di coordinamento per l'Alzheimer, nonché su più di 10.000 individui che hanno partecipato a studi clinici in Europa e negli Stati Uniti.

Delle persone che avevano due copie del gene APOE4, il 95% aveva marcatori biologici della malattia di Alzheimer all'età di 65 anni, ha rilevato lo studio. Molti pazienti hanno anche iniziato a manifestare sintomi di declino cognitivo all'età di 65 anni, prima rispetto alla maggior parte delle persone senza la variante del gene APOE4.

I risultati hanno rivelato che quasi tutti gli omozigoti APOE4 presentavano patologie di AD e avevano livelli significativamente più alti di biomarcatori di AD a partire dai 55 anni rispetto agli omozigoti APOE3 .

All'età di 65 anni, quasi tutti avevano livelli anormali di amiloide nel liquido cerebrospinale e il 75% aveva scansioni di amiloide positive, con la prevalenza di questi marcatori che aumentava con l'età, indicando una penetranza quasi completa della biologia dell'AD negli omozigoti APOE4 .

L'età di insorgenza dei sintomi era precedente negli omozigoti APOE4 pari a 65,1, con un intervallo di previsione del 95% più ristretto rispetto agli omozigoti APOE3 .



La prevedibilità dell'insorgenza dei sintomi e la sequenza dei cambiamenti dei biomarcatori negli omozigoti APOE4 rispecchiavano quelli dell'AD autosomico dominante e della sindrome di Down. Tuttavia, nella fase di demenza, non sono state riscontrate differenze nella tomografia a emissione

di positroni di amiloide o tau tra gli aplotipi, nonostante i precedenti cambiamenti clinici e dei biomarcatori.

Lo studio conclude che gli omozigoti *APOE4* rappresentano una forma genetica di AD, suggerendo la necessità di strategie di prevenzione, studi clinici e trattamenti personalizzati.

"Questo gene è noto da oltre 30 anni ed era noto per essere associato a un rischio più elevato di sviluppare la malattia di Alzheimer, ma ora sappiamo che praticamente tutti gli individui con questo gene duplicato sviluppano la biologia dell'Alzheimer".

La riclassificazione proposta dai ricercatori potrebbe avere implicazioni significative per lo sviluppo di farmaci e gli studi clinici, dato che molte persone con due copie del gene corrono rischi più elevati per la sicurezza derivanti dai farmaci che prendono di mira l'amiloide.

Poichè circa il Circa il 2% della popolazione è portatore di entrambe le copie del gene, il che, secondo la nuova classificazione, la renderebbe una delle malattie ereditarie più comuni a livello globale.

Sempre su Nature, il team ha detto che la prevedibilità dell'età in cui sono iniziati i sintomi era simile ad altre forme genetiche della malattia come il morbo di Alzheimer autosomico dominante (Adad) e il morbo di Alzheimer nella sindrome di Down (Dsad).



Victor Montal, co-autore del lavoro ha affermato che la ricerca ha catalizzato un cambiamento di paradigma nella comprensione della malattia. «Mentre in precedenza, l'eziologia della demenza era nota in meno dell'1% dei casi, il nostro lavoro ha ora permesso l'identificazione di fattori causali nel 15%-20% dei casi».

Tuttavia, lo studio non ha fatto luce sul rischio di sviluppare la demenza nelle persone con due copie di ApoE4. I ricercatori hanno riferito come i risultati dell'autopsia su 3.297 donatori di cervello hanno rivelato che quasi tutti i 273 donatori con due copie di ApoE4 mostravano segni di Alzheimer nel cervello. Inoltre, hanno anche analizzato i dati clinici di oltre 10.000 persone, rivelando che all'età di 65 anni, quasi tutte le 519 persone con due copie di ApoE4 avevano livelli anormali di beta-amiloide, la proteina coinvolta nell'Alzheimer, nel liquido cerebrospinale e il 75% aveva scansioni amiloidi positive. Anche la prevalenza dei biomarcatori per la malattia è aumentata con l'età.

Per quanto riguarda invece l'età di insorgenza dei sintomi, il team ha rilevato che era di circa 7-10 anni prima nelle persone con due copie di ApoE4, circa 65 anni, rispetto a quelle senza la variante.

ALLEGATO : **APOE4, il gene che predispone all'Alzheimer**

Oggi nel mondo sono circa 46 milioni le persone affette dall'Alzheimer, una patologia neurodegenerativa cronica caratterizzata dalla perdita progressiva delle funzioni cognitive e per la quale ancora non esiste una vera e propria cura, ma sono in commercio farmaci in grado di rallentare il decorso di questa condizione. Evidenze scientifiche hanno evidenziato come fattori ambientali come alimentazione, stile di vita e attività fisica possano svolgere un importante ruolo nella prevenzione e nel rallentamento di questa patologia cronica neurodegenerativa.

Da un punto di vista molecolare è stato ipotizzato come alla base dell'Alzheimer possa verificarsi la formazione di placche beta-amiloidi e di aggregati di proteine tau. In particolare l'aggregazione dei peptidi beta-amiloidi sembrerebbe particolarmente implicata nelle fasi iniziali della neurodegenerazione tipica di questa condizione.

Questi aggregati proteici intorno alle cellule nervose sono alla base dei meccanismi patogenici, inducendo processi infiammatori, alterando la regolazione di fattori di crescita e promuovendo un'eccessiva entrata di calcio a livello intracellulare.

Nell'ormai lontano '94 fu scoperto un gene in grado di conferire particolare suscettibilità a questa condizione, chiamato **APOE4**.

L'eredità di questo gene anche da parte di uno dei due genitori (eterozigosi), come avviene circa nel 15% della popolazione occidentale, è associata ad un rischio 3 volte maggiore di Alzheimer.

L'eredità di questo gene da parte di entrambi i genitori (omozigosi) è associata invece ad un rischio 9 volte maggiore di avere questa condizione neurodegenerativa.

Il Paese che presenta la maggiore frequenza di APOE4 è la Nigeria, ma curiosamente la popolazione presenta nello stesso tempo tra i più bassi tassi di Alzheimer nel mondo.

Paradosso!? In realtà **no**, in quanto anche la sola presenza del gene non implica la certezza della manifestazione di questa condizione, ma una certa predisposizione. In tutto ciò, svolge un ruolo fondamentale l'interazione con fattori ambientali come alimentazione, stile di vita e attività fisica.

Il gene APOE4 codifica per una proteina che si ritrova sia nel plasma come apolipoproteina ma anche a livello cerebrale dove ha il ruolo di trasportare il colesterolo.

Vari studi hanno evidenziato come elevati livelli di colesterolo siano associati ad un maggiore rischio o ad un peggioramento di Alzheimer.

In Nigeria, se da una parte è presente la maggiore prevalenza del gene APOE4, dall'altra la popolazione presenta bassi livelli di colesterolo e nello stesso tempo di Alzheimer.

Evidenze scientifiche riportano come il rapporto Colesterolo totale/APOE sia tra i più bassi nel mondo. Tutto questo probabilmente grazie a fattori ambientali come l'alimentazione, in tal caso, prevalentemente vegetale (cereali integrali, verdura, tuberi) e caratterizzata dal consumo minimo di grassi saturi animali. Quindi stiamo parlando da una parte di predisposizione genetica elevata, APOE4 molto diffuso, dall'altra di manifestazione clinica rara, Alzheimer quasi inesistente.

D'altra parte, gli studi evidenziano come invece negli Afroamericani, di origine Nigeriana, ma nati e cresciuti in USA, con livelli di colesterolo elevato, sia presente la più alta prevalenza di Alzheimer rispetto al resto della popolazione americana.

Questo lascia ipotizzare come fattori ambientali, proprio come l'alimentazione, e cambiamenti nel tempo dei livelli di colesterolo totale possano indurre l'espressione genica di APOE4 con aumento del rischio di Alzheimer.

Ma come dimostra la popolazione nigeriana, avere una predisposizione genetica non significa avere la certezza della condizione clinica, con alimentazione corretta e stile di vita sano possiamo modulare questa situazione.

Non possiamo intervenire sul fattore genetico, ma possiamo effettuare scelte alimentari adeguate per evitare livelli eccessivi di colesterolo in circolo.

In un lavoro del 2002 pubblicato sulla rivista *Annals of Internal Medicine* è stata valutata la correlazione tra espressione di APOE4, colesterolo totale e ipertensione come fattori di rischio di Alzheimer in più di 20 anni. I risultati hanno evidenziato che mentre APOE4 ha duplicato le probabilità di sviluppare questa condizione, i livelli elevati di colesterolo e l'ipertensione lo hanno triplicato.

Ciò significa che il rischio di Alzheimer è superiore a causa di fattori "prevenibili" come colesterolo e ipertensione rispetto alla singola predisposizione genetica.

Nello stesso studio è stato evidenziato come un cambiamento nelle abitudini alimentari e nello stile di vita possa ridurre il rischio di Alzheimer in maniera significativa (portando il rischio da 11 volte a 2 volte) anche in soggetti in omozigosi per APOE4.

Il problema è che molti hanno una visione fatalistica dell'Alzheimer, ma studi ed evidenze scientifiche come queste smentiscono tutto questo e marcano ancora di più l'importanza di attuare prevenzione attraverso uno stile di vita salutare e un'alimentazione sana, abbattendo il rischio di condizioni croniche predisponenti cardiopatie ma anche l'Alzheimer come ipercolesterolemia e ipertensione, migliorando di conseguenza la qualità della vita e riducendo le spese sanitarie.