

Meccanismi "prion-like" e patologie neurodegenerative

Recentemente è emersa la possibilità che alla base della patogenesi di numerose malattie neurodegenerative (malattia di Alzheimer, morbo di Parkinson, corea di Huntington, sclerosi laterale amiotrofica e altre) vi sia un meccanismo "prion-like".

Secondo un numero crescente di evidenze, infatti, sussiste la possibilità che alcune proteine in conformazione alterata (tra queste, forme alterate della proteina tau o della alfa-sinucleina) inducano in corrispondenti proteine endogene correttamente ripiegate un malripiegamento, similmente a quanto avviene nelle malattie prioniche. Le proteine endogene malripiegate possono accumularsi sotto forma di aggregati insolubili e tossici che, a lungo termine, possono concorrere, in vario modo, allo sviluppo della malattia e all'esordio dei sintomi, influenzando direttamente o indirettamente la funzionalità sia dei neuroni sia delle cellule gliali (anche mediante il coinvolgimento dell'immunità innata e adattativa e l'attivazione dell'infiammazione). In aggiunta, tali proteine possono anche diffondere con vari meccanismi da cellula a cellula (cell-to-cell transmission) e presumibilmente anche mediante trasporto assonale in aree cerebrali distanti. Questo meccanismo propagativo (definito "prionoide") potrebbe essere il principale determinante molecolare del carattere progressivamente invalidante e degenerativo delle malattie sopra citate.

Alle semplici evidenze in vitro che, per esempio, dimostrano che l'aggiunta di una piccola quantità di fibrille di proteina tau a livello cellulare promuove la formazione di ulteriori fibrille della medesima proteina, si aggiungono le più interessanti evidenze su modelli murini e alcune analisi post-mortem di tessuti umani.

Tra le evidenze su modelli murini spicca il reperimento di aggregati di beta-amiloide (simili alle placche senili, tipiche della malattia di Alzheimer) in topi, a seguito dell'inoculazione negli stessi di estratti di materiale encefalico provenienti da soggetti umani affetti dalla malattia di Alzheimer.

A sostegno del possibile meccanismo prionoide del peptide A-beta nella patogenesi della malattia di Alzheimer, invece, vi sono i risultati di uno studio condotto su pazienti deceduti a causa della malattia di Creutzfeldt-Jacob ed infettati con il prione per via iatrogena mediante la somministrazione di ormone della crescita non ricombinante. Nel tessuto cerebrale di tali soggetti, sono stati rinvenuti aggregati non solo di proteina prionica alterata, ma anche di beta-amiloide; quest'ultimo reperto risulta abbastanza inconsueto, soprattutto in relazione all'età dei pazienti presi in considerazione (36-51 anni).

Allo stesso tempo, anche per la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e la corea di Huntington sono stati ipotizzati dei meccanismi patogenetici basati su elementi prionoidi: nella prima, un ruolo chiave sarebbe giocato da forme mutate della superossido-dismutasi (SOD1), mentre nel caso della seconda, è possibile che la huntingtina mutata abbia un potere di auto-propagazione. Nella patogenesi del Parkinson, infine, si pensa che l'azione prionoide sia principalmente a carico della alfa-sinucleina mutata, in relazione a fattori genetici, ambientali o comorbidità (come il morbo di Crohn).

Mettere in relazione la patogenesi di numerose malattie neurodegenerative con meccanismi prionoidi permette di delineare, per tali patologie, nuovi orizzonti sia nell'ambito della diagnosi sia nell'ambito della terapia.