UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente — Corso di Laurea in Scienze Biologiche

Nuove strategie terapeutiche nella malattia di Alzheimer: dai meccanismi molecolari agli approcci multi-target

Novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease: from molecular mechanisms to multi-target approaches

Tesi di Laurea di

Camilla Aquilanti

Relatrice

Prof.ssa Roberta Galeazzi

Sessione autunnale — Anno Accademico 2025/2026

Indice

1. Riassunto esteso
2. Introduzione: un problema neurodegenerativo e di sanità pubblica
3. Patogenesi centrale: la proteina APP e le secretasi
4. Non una cascata lineare, ma una rete di meccanismi
5. Le terapie tradizionali
6. Dal mono-target al multi-target
7. Cenni di chimica farmaceutica: i chelanti dei metalli
8. Gli anticorpi monoclonali anti-amiloide
9. Controversie e prospettive ancora aperte
10. Bibliografia
11. Conclusioni

01

Riassunto esteso

La malattia di Alzheimer (AD) rappresenta la causa più comune di demenza a livello mondiale, con una prevalenza in costante aumento in relazione all'invecchiamento della popolazione globale. A oltre un secolo dalla sua prima descrizione, l'eziopatogenesi resta solo parzialmente chiarita: all'ipotesi storica della cascata amiloide, incentrata sull'accumulo extracellulare di β-amiloide e sull'iperfosforilazione della proteina tau, si affiancano numerose ipotesi complementari — colinergica, neuroinfiammatoria, dello stress ossidativo, glutammatergica, dei metalli di transizione — che descrivono una rete di meccanismi patogenetici interconnessi piuttosto che un'unica cascata lineare.

Le terapie farmacologiche attualmente approvate agiscono su due livelli distinti: il controllo sintomatico, tramite inibitori della colinesterasi e memantina, e la modificazione della patologia, tramite anticorpi monoclonali anti-amiloide (aducanumab, lecanemab, donanemab) capaci di ridurre il carico di placche cerebrali. Nessuno di questi approcci, tuttavia, è in grado di arrestare in modo definitivo il processo neurodegenerativo sottostante.

Proprio la natura multifattoriale della malattia orienta la ricerca farmaceutica più recente verso strategie multi-target — inibitori duali e ligandi multi-target directed (MTDL) — concepite per agire simultaneamente su più bersagli molecolari, con l'obiettivo di ottenere un'efficacia terapeutica superiore rispetto ai composti a bersaglio singolo.

IN UNA FRASE

Una patologia multifattoriale richiede bersagli terapeutici multipli: da qui l'evoluzione dal paradigma mono-target a quello multi-target.

02

Un problema neurodegenerativo e di sanità pubblica

55 milioni

persone con demenza nel mondo nel 2023

60–70%

dei casi di demenza è attribuibile all'Alzheimer

139 milioni

casi stimati a livello globale entro il 2050

L'Alzheimer determina un progressivo declino cognitivo attraverso la degenerazione delle cellule nervose, con compromissione di memoria, linguaggio e autonomia funzionale. Nonostante un secolo di ricerca dalla sua prima descrizione, la sequenza precisa degli eventi molecolari che ne determinano l'insorgenza resta oggetto di indagine attiva, anche a causa dell'assenza di modelli animali pienamente rappresentativi della patologia umana.

Sharma et al., RSC Med. Chem., 2025

03

La proteina APP e le vie di clivaggio

APP — proteina precursore dell'amiloide

Via non-amiloidogenica — il percorso "sano"

Due enzimi (α-secretasi e γ-secretasi) tagliano l'APP in un punto che produce solo frammenti innocui (sAPPα, p3), smaltiti senza creare danno.

Via amiloidogenica — il percorso patologico

Nell'Alzheimer l'APP è invece tagliata in un punto diverso, da β-secretasi (BACE1) e γ-secretasi: il risultato è il peptide Aβ (37–43 aminoacidi), che si accumula fuori dai neuroni formando le placche.

Il legame tra le due proteinopatie: un enzima chiamato GSK-3β fa da ponte tra amiloide e tau. Viene attivato dalla β-amiloide e, una volta attivo, altera la proteina tau; allo stesso tempo aumenta anche la produzione di nuova β-amiloide. Si crea così un circolo vizioso che aggrava progressivamente il danno neuronale.

La proteina tau normalmente tiene in ordine lo "scheletro interno" del neurone (i microtubuli), permettendo il trasporto di sostanze lungo l'assone. Quando si altera e si accumula in filamenti — i grovigli neurofibrillari — questo trasporto si blocca e il neurone degenera.

04

Non una cascata lineare, ma una rete di meccanismi

ACh

Ipotesi colinergica

Si perdono i neuroni che producono acetilcolina, il neurotrasmettitore chiave per memoria e attenzione: da qui il razionale dei farmaci che ne aumentano la disponibilità.

IL-6

Neuroinfiammazione

Le cellule immunitarie del cervello (microglia) si attivano intorno alle placche e rilasciano molecole infiammatorie, ma senza riuscire a eliminarle: una "pulizia fallita" che danneggia i neuroni vicini.

ROS

Stress ossidativo

Si accumulano radicali liberi (ROS) più velocemente di quanto le difese antiossidanti riescano a smaltirli; questo squilibrio, a sua volta, favorisce altra amiloide e altra tau alterata.

Me^{2+}

Ipotesi dei metalli

Zinco, rame e ferro in eccesso nel cervello favoriscono l'aggregazione della β-amiloide, soprattutto in un ambiente leggermente acido, come tipicamente nelle zone di infiammazione.

Glu

Ipotesi glutammatergica

L'amiloide iperattiva i recettori del glutammato (il principale neurotrasmettitore "eccitatorio"), alterando le connessioni tra neuroni coinvolte nell'apprendimento e nella memoria.

Ca^{2+}

Omeostasi del calcio

I meccanismi che regolano il calcio all'interno del neurone vengono alterati dall'amiloide, causando un accumulo tossico che contribuisce al danno cellulare.

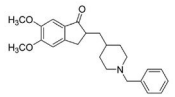
Sharma et al., RSC Med. Chem., 2025

05

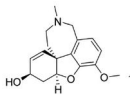
Le terapie tradizionali

ACh

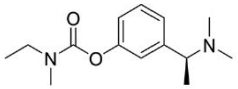
Inibitori della colinesterasi



Donepezil



Galantamina



Rivastigmina

Nel cervello di chi ha l'Alzheimer manca acetilcolina, la sostanza che i neuroni usano per comunicare tra loro e che serve per la memoria. Questi farmaci bloccano l'enzima che la degrada, così quella prodotta dura più a lungo e resta disponibile (la galantamina, in più, stimola anche i recettori nicotinici). Sono approvati per la demenza da lieve a severa: la tacrina, il primo farmaco di questo tipo, è stata ritirata perché dannosa per il fegato.

Glu

Memantina

Blocca il recettore NMDA



Memantina

Quando i neuroni sono danneggiati, rilasciano troppo glutammato: una sostanza che, in eccesso, diventa tossica e può uccidere altri neuroni. La memantina (una piccola molecola "a gabbia") blocca questo eccesso, proteggendo le cellule ancora sane. È approvata per la demenza da moderata a severa, spesso in associazione al donepezil.

OX

Sintomi non cognitivi

Suvorexant, farmaco per il sonno

Chi ha l'Alzheimer dorme spesso male, e questo peggiora anche l'umore e il comportamento. Il suvorexant, un farmaco già usato per l'insonnia, agisce bloccando i segnali cerebrali che tengono svegli; recentemente si è visto che riduce anche l'accumulo di tau e amiloide nell'uomo, non solo i disturbi del sonno.

Sharma et al., RSC Med. Chem., 2025

06

Dal mono-target al multi-target

αβγ Inibitori delle secretasi

Si è provato a bloccare gli enzimi che tagliano l'APP nel punto "sbagliato". Semagacestat e avagacestat, però, sono falliti in fase III: quegli stessi enzimi (γ-secretasi) intervengono anche in altri processi cellulari importanti, quindi bloccarli causa effetti indesiderati.

Me^{2+} Chelanti dei metalli

Sono sostanze (deferoxamina, deferiprone, D-penicillamina, deferasirox, EDTA) che "catturano" l'eccesso di zinco, rame e ferro nel cervello, impedendo che questi metalli favoriscano l'aggregazione della β-amiloide in placche.

2×1 Inibitori duali

Un solo farmaco progettato per agire contemporaneamente su due bersagli diversi (es. l'enzima AChE e la BACE1), invece di doverne usare due separati con il rischio di interazioni tra loro.

MTDL Ligandi multi-target

Il passo successivo: una singola molecola costruita unendo parti di più farmaci diversi (es. donepezil ed ebselen fusi insieme), per colpire più meccanismi della malattia in un colpo solo.

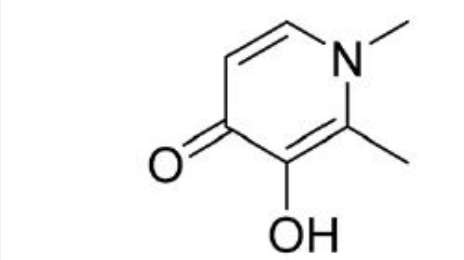
Esempi di candidati in sperimentazione clinica (dall'articolo)

Farmaco	Bersaglio	Cosa fa	Fase
Donanemab	Amiloide	Anticorpo anti-Aβ piroglutammato	III
Semorinemab	Tau	Rimuove la tau extracellulare	II
AL002	Infiammazione	Anti-TREM2, aiuta la microglia a "ripulire"	II
Nilotinib	Proteostasi	Potenzia l'autofagia (l'"auto-pulizia" cellulare)	II

Sharma et al., RSC Med. Chem., 2025

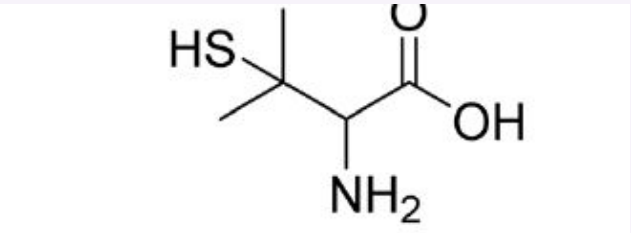
07

Cenni di chimica farmaceutica: i chelanti dei metalli



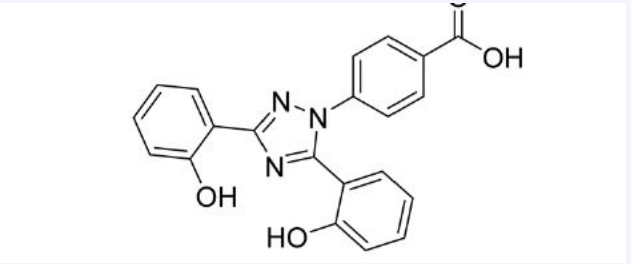
Deferiprone

Piccola molecola orale, già usata per l'eccesso di ferro nel sangue (talassemia); il suo anello "morde" lo ione metallico e lo intrappola.



D-Penicillamina

Contiene un gruppo -SH (zolfo) con grande affinità per il rame: si lega ad esso e ne facilita l'eliminazione.



Deferasirox

Molecola più complessa, con tre anelli: i suoi gruppi OH e N si dispongono a "tenaglia" attorno al metallo.

Tabella 5, Sharma et al., RSC Med. Chem., 2025

08

Gli anticorpi monoclonali anti-amiloide

Sono anticorpi progettati per riconoscere la β-amiloide e favorirne la rimozione dal cervello, riducendo il carico di placche.

mAb

Aducanumab

FDA 2021

IgG1 diretto contro il dominio N-terminale di Aβ (aa 3–7). Non approvato in Europa per insufficiente evidenza di efficacia clinica; ritirato dal mercato USA nel 2024.

mAb

Lecanemab

FDA 2023

Elevata selettività per le protofibrille di Aβ, forme solubili aggregate ritenute le specie più tossiche a livello sinaptico.

mAb

Donanemab

FDA 2024

Anticorpo diretto contro la forma piroglutammato di Aβ, presente solo nelle placche già formate; negli studi clinici associato a un rallentamento anche dell'accumulo di tau.

Altri anticorpi in sviluppo: gantenerumab (IgG1 anti-fibrille di Aβ, fase III), crenezumab (mirato agli oligomeri solubili) e UB311, vaccino che induce una risposta immunitaria contro l'amiloide.

Effetti collaterali — ARIA: il rischio principale di questa classe di farmaci sono le ARIA ("Amyloid-Related Imaging Abnormalities"), alterazioni visibili alla risonanza magnetica dovute a gonfiore (edema) o piccoli sanguinamenti nel cervello. Altri effetti riportati: gonfiore del volto, cefalea, reazioni legate all'infusione e alterazioni della vista.

Sharma et al., RSC Med. Chem., 2025

09

Controversie e prospettive ancora aperte

Perché non basta un solo farmaco

- Molti farmaci promettenti in fase II sono poi falliti in fase III (es. crenezumab, verubecestat, atabecestat, azeliragon): un bersaglio biologicamente valido non basta a garantire un farmaco efficace e sicuro.
- La terapia di combinazione è razionale, ma incontra limiti pratici: interazioni tra farmaci e vincoli di farmacocinetica complicano l'uso congiunto di più principi attivi.
- Nei trial su donanemab si è osservato un rallentamento anche dell'accumulo di tau: un indizio che ridurre l'amiloide possa avere effetti a cascata anche sulla seconda proteinopatia, da approfondire.

Verso dove va la ricerca

Il futuro plausibile non è un singolo farmaco risolutivo, ma combinazioni di trattamenti multi-target — sul modello già seguito in oncologia e nelle terapie anti-HIV — insieme a diagnosi precoce e interventi su stile di vita (dieta, sonno, esercizio fisico).

Anche un ritardo di uno o due decenni nella comparsa dei sintomi, se ottenuto su larga scala, equivarrebbe di fatto all'eradicazione clinica della malattia per gran parte della popolazione anziana.

Sharma et al., RSC Med. Chem., 2025

10

Bibliografia

Sharma, A., Rudrawar, S., Bharate, S. B., Jadhav, H. R.

Recent advancements in the therapeutic approaches for Alzheimer's disease treatment: current and future perspective.

RSC Medicinal Chemistry, 2025, 16, 652–693.

DOI: 10.1039/d4md00630e

CONCLUSIONI

Nessun farmaco oggi disponibile arresta la malattia di Alzheimer, ma la ricerca ha compiuto passi avanti concreti.

La natura multifattoriale della malattia rende improbabile una soluzione a bersaglio singolo: ligandi multi-target e strategie combinate rappresentano oggi la direzione più promettente, insieme a diagnosi precoce e prevenzione. Anche le sperimentazioni cliniche fallite restano un tassello prezioso per orientare la ricerca futura.

Grazie per l'attenzione