

*XVIII Convegno “Il contributo dei Centri
per i Disturbi Cognitivi e le Demenze
nella gestione integrata dei pazienti”*

Criticità e prospettive per la teoria dell’amiloide e della tau

Michele Angelo Di Bari

Istituto Superiore di Sanità

**Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria,
Nutrizione e Sicurezza Alimentare**

Reparto Zoonosi Emergenti



novo nordisk®

Novo Nordisk A/S: Evoke phase 3 trials did not demonstrate a statistically significant reduction in Alzheimer's disease progression

November 24, 2025 06:21 ET | Source: [Novo Nordisk A/S](#)

SCRIP
CITELINE COMMERCIAL

1

J&J's Anti-Tau Asset Posdinemab Fails In Phase II Alzheimer's Study

AC Immune-Partnered Tau Immunotherapy In Ongoing Trial

Nov 24 2025 • By [Mandy Jackson](#)

 **National Library of Medicine**
National Center for Biotechnology Information

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾ Study Basics ▾ Submit Studies ▾ Data and API ▾ Policy ▾ About ▾

PRS Login

My Saved Studies (0) →

[Home](#) > Search Results



The U.S. government does not review or approve the safety and science of all studies listed on this website.

Read our full [disclaimer](#) for details.



Search Results

 Card  Table  Map  By Topic

Focus Your Search

[Expert Search](#)

Hide

<<

Condition/Disease

Alzheimer's Disease

Search Details: Viewing 1-10 out of 3,968 studies for: Alzheimer's Disease



Clear (0)

 Download

 Save

 RSS

 Display

☐ NCT02667496

Withdrawn

Study Phase ⓘ

- ☐ Early Phase 1 (65)
- ☐ Phase 1 (574)
- ☐ Phase 2 (732)
- ☐ Phase 3 (372)
- ☐ Phase 4 (133)
- ☐ Not applicable (1,430)

Classificazione della AD

La malattia di Alzheimer (AD) è una **patologia neurodegenerativa progressiva**, caratterizzata dal deterioramento graduale delle funzioni cognitive e della memoria.

Dal punto di vista patologico, l'AD è definita **dalla perdita estesa di neuroni** e dalla presenza nel cervello di due depositi proteici caratteristici: le **placche amiloidi extracellulari** e i **grovigli neurofibrillari intracellulari (NFTs)** dovuti all'**iperfosforilazione della proteina tau**.

L'AD è generalmente classificata in:

Forma familiare (fAD)

Rappresenta circa **l'1–5%** dei casi totali

Esordio tra i **30 e i 65 anni** e progressione rapida.

Generalmente caratterizzata da **mutazioni autosomiche dominanti** nei geni **APP**, **presenilina 1 (PS1)** e **presenilina 2 (PS2)**.

Forma sporadica (sAD)

Costituisce **oltre il 95%** dei casi.

Si manifesta di solito **dopo i 65 anni**
-> per questo anche nota come **forma a insorgenza tardiva**.

È influenzata da una combinazione di **fattori genetici di rischio**, **fattori ambientali** e **comorbidità** di varia natura.

Breve introduzione alle principali ipotesi eziologiche

Cascata dell'amiloide- β

La deposizione di **A β sotto forma di placche neuroinfiammatorie induce la malattia di Alzheimer** danneggiando le cellule neuronali.

L'A β favorisce lo sviluppo della malattia e innesca una cascata patologica che coinvolge la tau e la neurodegenerazione.

*Tuttavia, lo sviluppo di numerosi farmaci sperimentali, mirati alla **riduzione della deposizione amiloide o alla rimozione degli oligomeri di A β , non ha prodotto risultati clinicamente soddisfacenti**. È quindi probabile che l'A β non rappresenti l'unico fattore patogeno.*

(fAD)

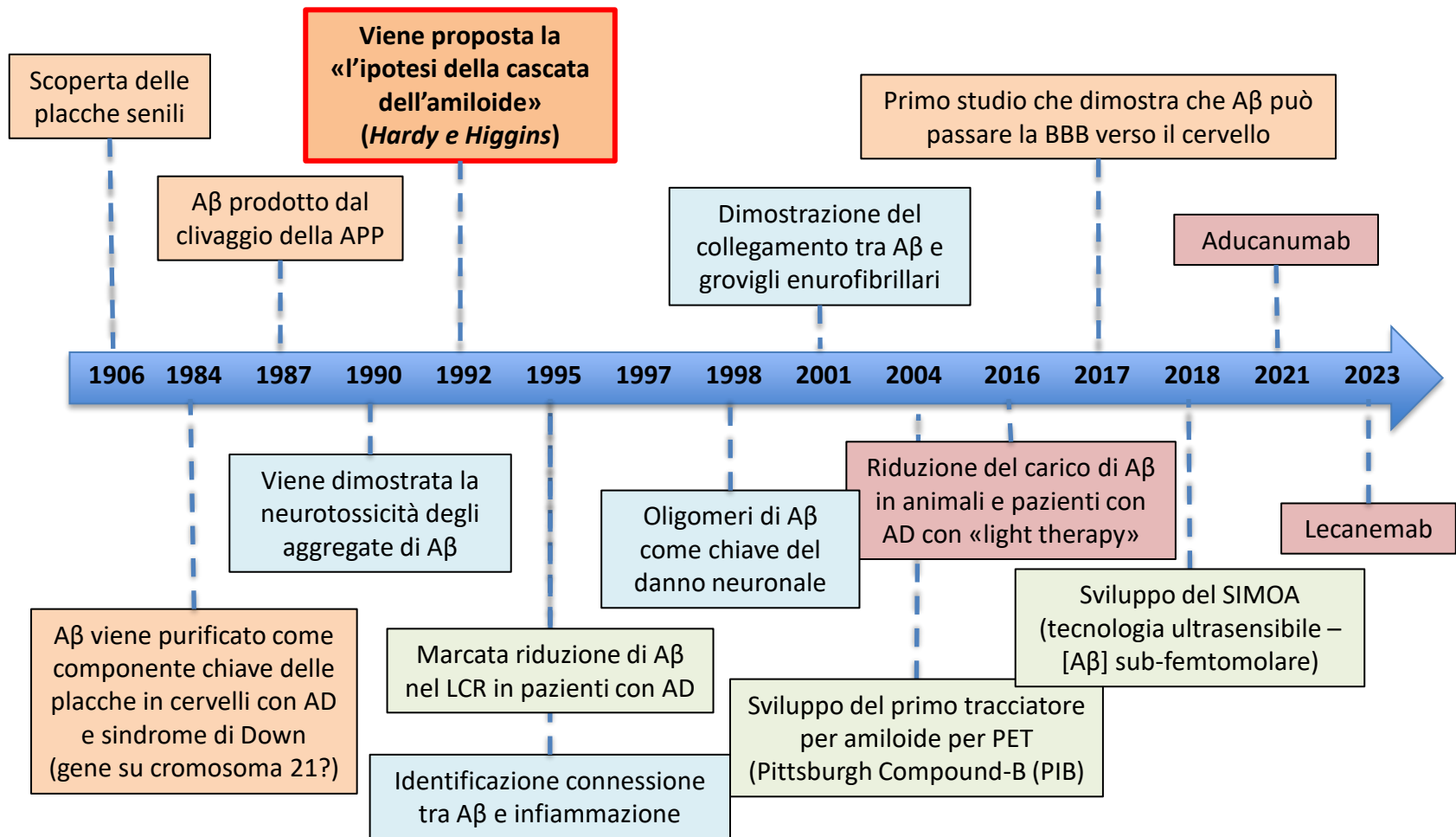
Iperfosforilazione della tau

La tau agisce come **mediatore della citotossicità indotta da A β** .

*Tuttavia, gli studi che si sono concentrati esclusivamente sulla **neurotossicità di A β o di tau non hanno mostrato un'efficacia significativa** nel trattamento dell'AD.*

(sAD)

Tappe principali dell'ipotesi della cascata dell'amiloide e sue applicazioni



Zang 2023 (modif.)

risultati chiave della ricerca

tossicità correlata all'Aβ

applicazione diagnostica

importanti terapie anti-Aβ farmacologiche e non farmacologiche

Cascata dell'amiloide

OLIGOMERI di A β

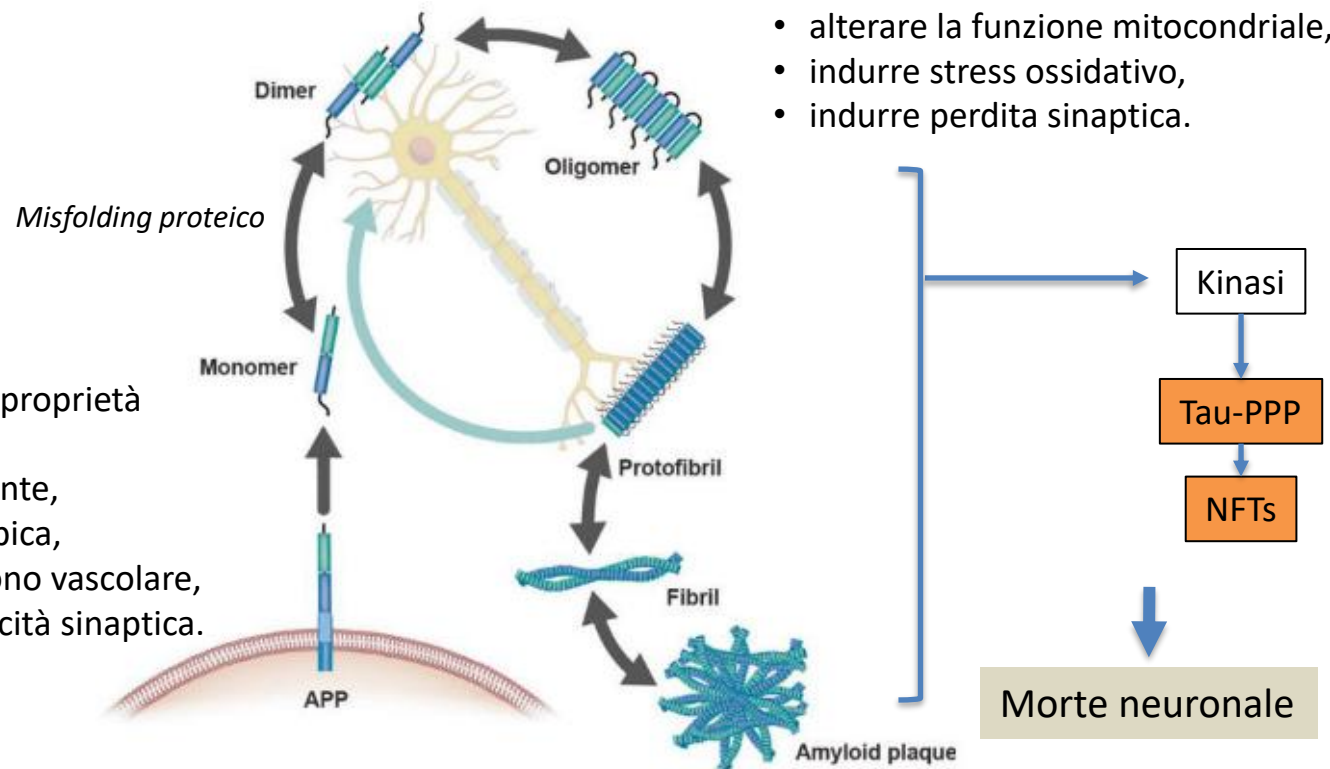
Sono ritenuti essere i principali agenti neurotossici, in grado di:

- compromettere l'integrità delle membrane cellulari,
- attivare risposte infiammatorie,
- alterare l'omeostasi del calcio
- alterare la funzione mitocondriale,
- indurre stress ossidativo,
- indurre perdita sinaptica.

MONOMERI di A β

Sembrano possedere proprietà neuroprotettive:

- attività antiossidante,
- attività antimicrobica,
- regolazione del tono vascolare, regolazione plasticità sinaptica.



(pathway amiloidogenico)

fAD

peptidi A β 42

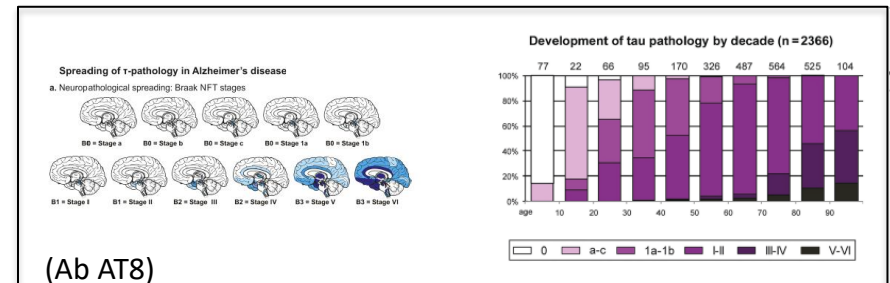
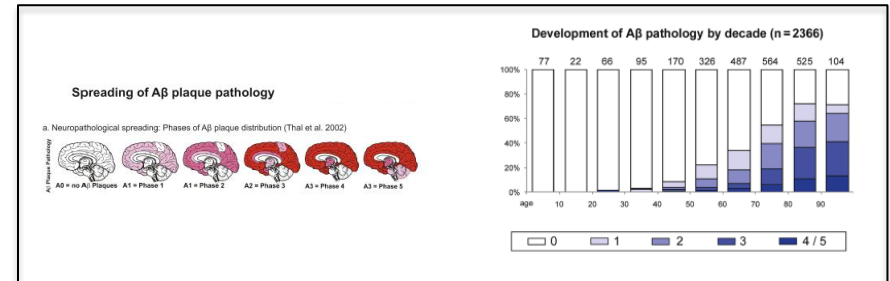


“guidano”

la patologia di tau e la
degenerazione neuronale.

*I depositi di amiloidi sono correlati
in misura molto minore al grado di
deterioramento cognitivo rispetto al
numero di grovigli neurofibrillari.*

sAD



analisi neuropatologiche
mostrano



La presenza di inclusioni di tau
molto precedenti alla comparsa di
depositi di β -amiloide

Correlazione modelli animali vs analisi strutturale

La maggior parte dei transgenici è realizzato a partire da mutazione FAD.

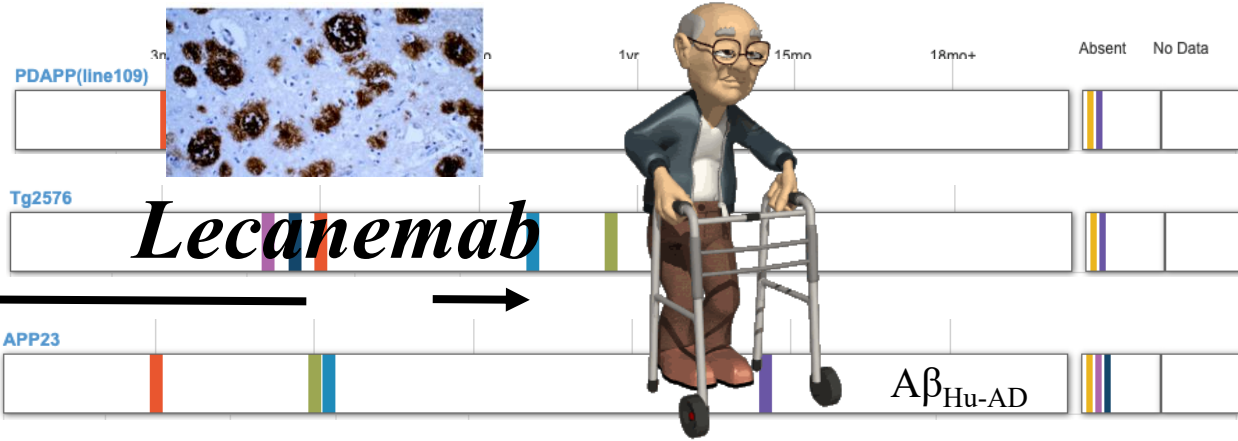
- **APP** (mutazioni *Svedese, Artica, Olandese, Iowa, Austriaca, Florida, etc..*)
- **PSEN1**
- **PSEN2**
- **APOE** varianti 2,3 e 4
- **TREM2**
- **SOD1**



RESEARCH MODELS Commonly Used Mouse Models



Genes	Mutations	Modification
APP	APP V717F (Indiana)	APP: Transgenic
APP	APP K670N/671NL (Swedish)	APP: Transgenic



✓ Tangles	✓ Neuronal Loss
✓ Plaques	✓ Cognitive Impairment
✓ Synaptic Loss	✓ Gliosis

Correlazione modelli animali vs analisi strutturale

ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12683-8>

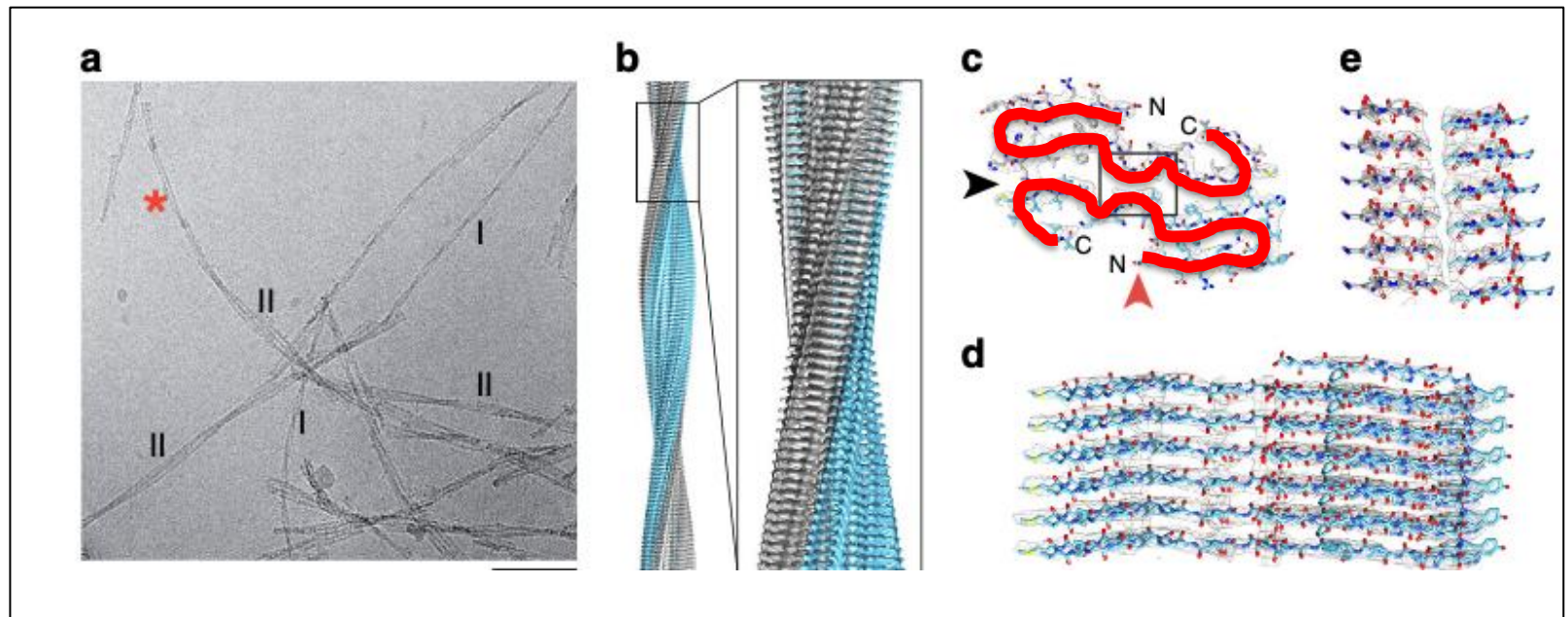
OPEN



Cryo-EM structure and polymorphism of A β amyloid fibrils purified from Alzheimer's brain tissue

Marius Kollmer¹, William Close¹, Leonie Funk¹, Jay Rasmussen^{2,3,4}, Aref Bsoul¹, Angelika Schierhorn⁵, Matthias Schmidt¹, Christina J. Sigurdson⁶, Mathias Jucker^{2,3} & Marcus Fändrich^{1*}

L'analisi di singole particelle con Cryo-EM (MICROSCOPIA CRIOELETTRONICA) consente la ricostruzione tridimensionale delle proteine e dei loro complessi in un ambiente quasi nativo.



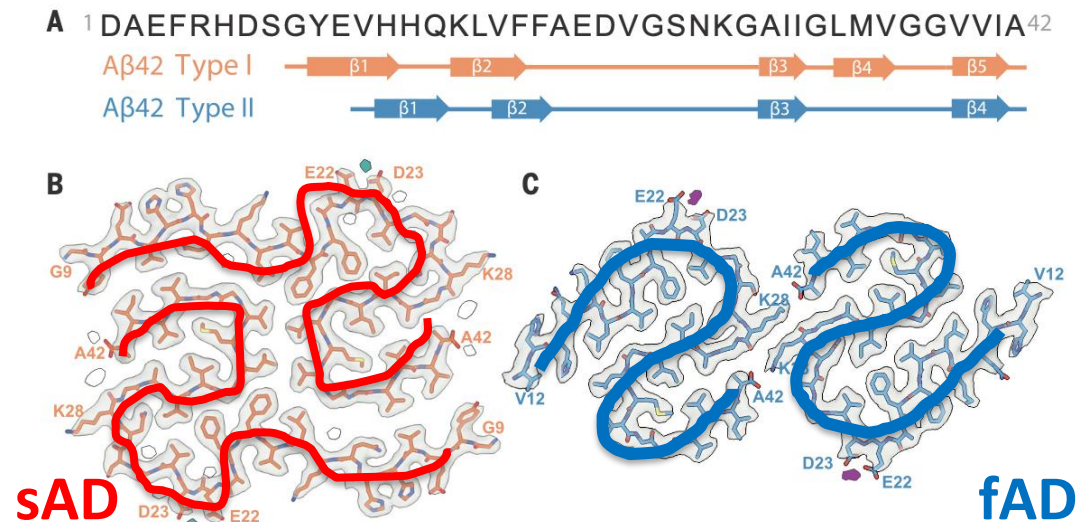
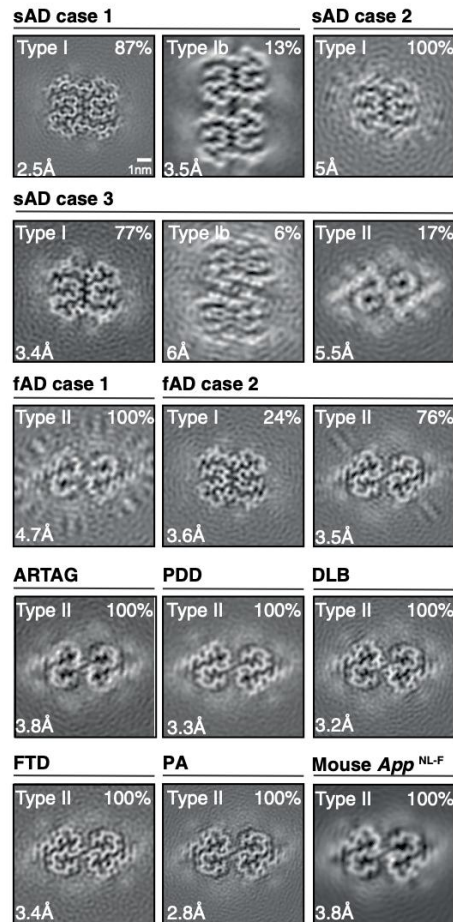
*Torsione elicoidale destrorsa.
Due protofilamenti a “forma di C”*

Modelli transgenici > Correlazione modelli animali vs analisi strutturale

NEURODEGENERATION

Cryo-EM structures of amyloid- β 42 filaments from human brains

Yang Yang^{1†}, Diana Arseni^{1†}, Wenjuan Zhang^{1†}, Melissa Huang¹, Sofia Lövestam¹, Manuel Schweighauser¹, Abhay Kotecha², Alexey G. Murzin³, Sew Y. Peak-Chew¹, Jennifer Macdonald¹, Isabelle Lavenir¹, Holly J. Garringer², Ellen Gelpi⁴, Kathy L. Newell², Gabor G. Kovacs^{4,5}, Ruben Vidal², Bernardino Ghetti^{2,6}, Benjamin Ryskeldi-Falcon^{1,6}, Sjors H. W. Scheres^{1,6}, Michel Goedert^{1,6}



Torsione sinistrorsa

Filamenti di tipo 1 hanno due protofilamenti identici “a forma di S” disposti in una pseudo-simmetria 2₁ con nucleo ordinato

Filamenti di tipo 2 hanno due protofilamenti impacchettati in simmetria C2 con nucleo ordinato

Modelli transgenici > Specie animali proposte come modelli di MA

nature neuroscience



Article

<https://doi.org/10.1038/s41593-023-01484-4>

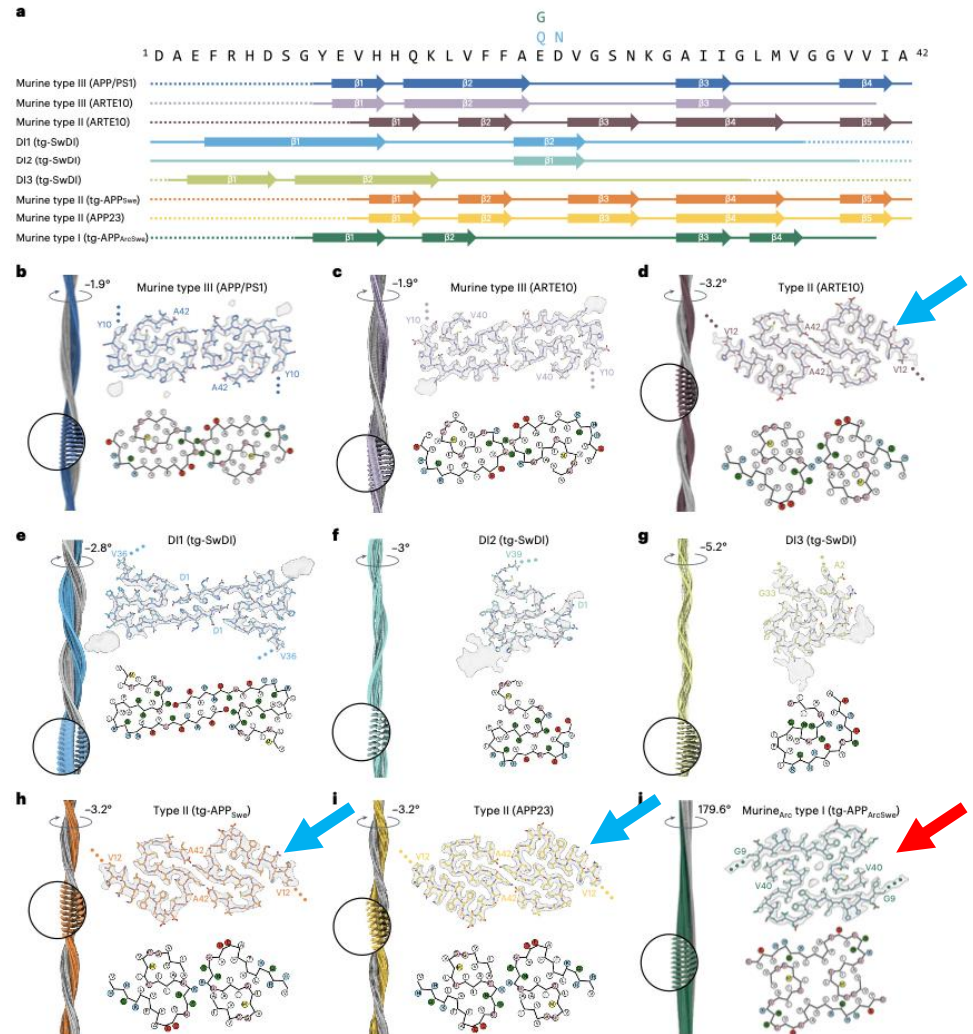
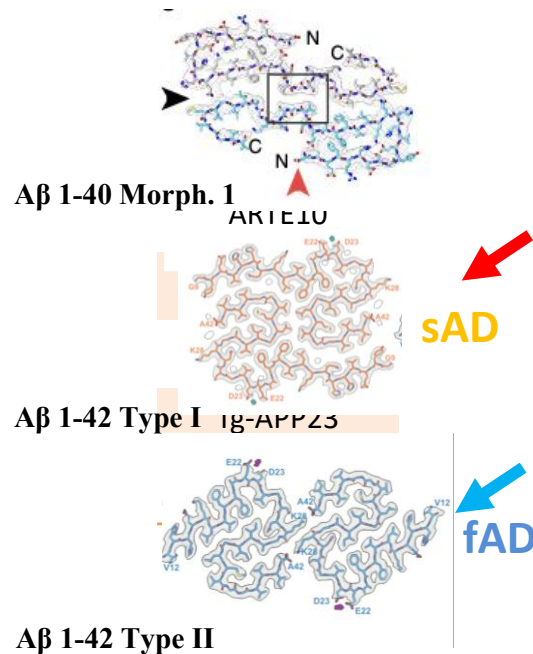
Cryo-EM of A β fibrils from mouse models find tg-APP^{ArcSwe} fibrils resemble those found in patients with sporadic Alzheimer's disease

Received: 18 June 2023

Accepted: 6 October 2023

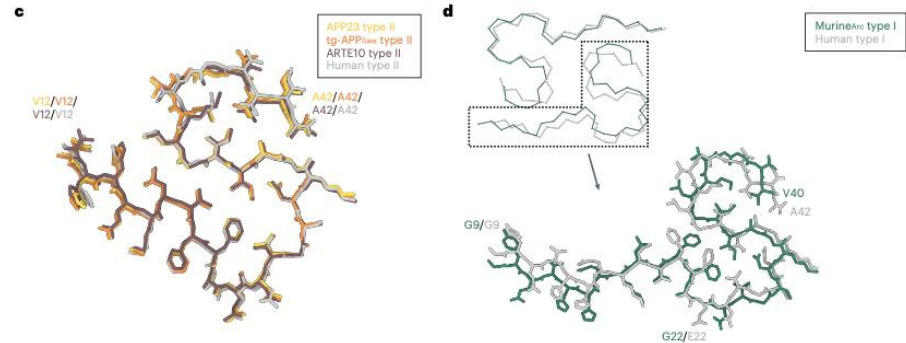
Published online: 16 November 2023

Mara Zielinski^{1,3,5}, Fernanda S. Peralta Reyes^{1,3,5}, Lothar Gremer^{1,3,5}, Sarah Schemmert¹, Benedikt Frieg^{1,2}, Luisa U. Schäfer^{1,2,5}, Antje Willuweit^{1,5}, Lili Donner¹, Margitta Elvers¹, Lars N. G. Nilsson^{1,5}, Stina Syvänen^{1,5}, Dag Selhin¹, Martin Ingelsson^{1,5}, Dieter Willbold^{1,2,5} & Gunnar F. Schröder^{1,2,5}



Modelli transgenici > Correlazione modelli animali vs analisi strutturale

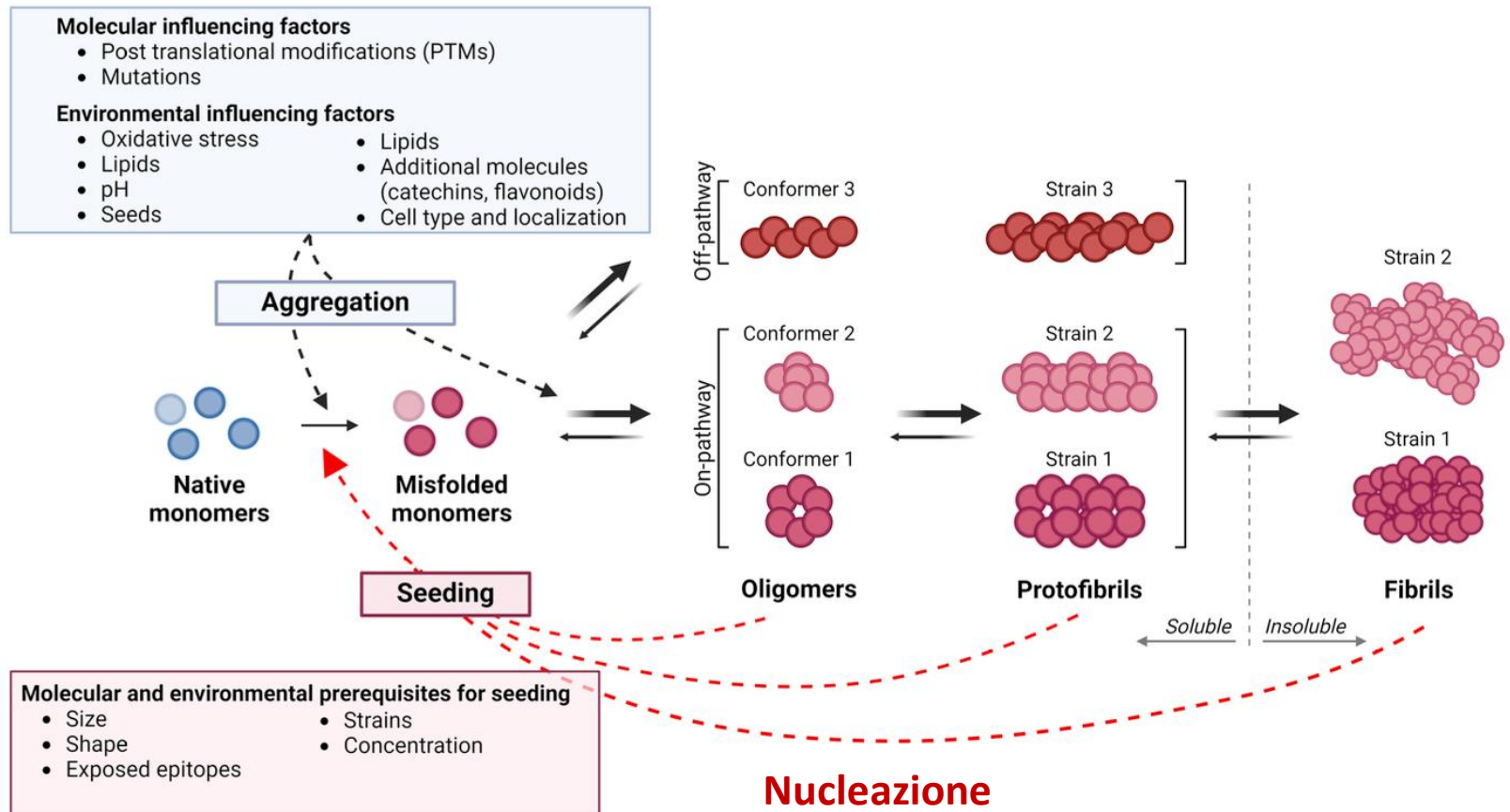
Mouse model	Novel A β fibril	Type II filament (fAD)	Type I filament (sAD)
APP/PS1	X		
ARTE10	X	X	
Tg-SwDI	X		
TgAPP _{SWE}		X	
Tg-APP23		X	
Tg-APP _{Arc-SWE}			X



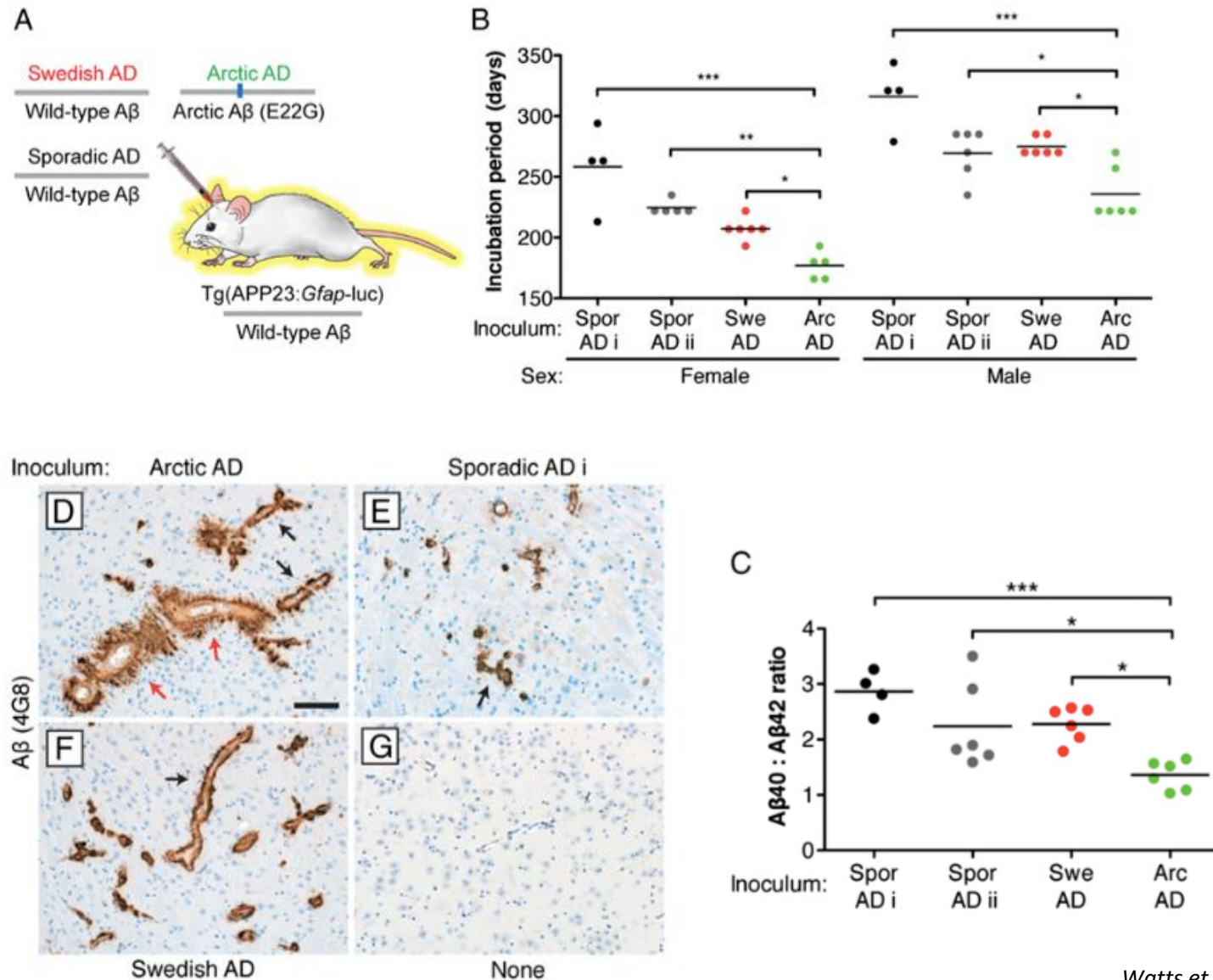
NON tutti i modelli animali replicano fedelmente la struttura dei filamenti di A β così come sono osservati nell'uomo.

Questo rende ancora più complesso l'uso di modelli animali transgenici e l'interpretazione della risposta a test su nuovi farmaci, **ma pone nuova luce sulle cause del fallimento di molte terapie efficaci nei roditori ma non nell'uomo.**

Processo di aggregazione delle proteine amiloidogeniche e ceppi



Evidenze sperimentali della propagazione di ceppi differenti di A β

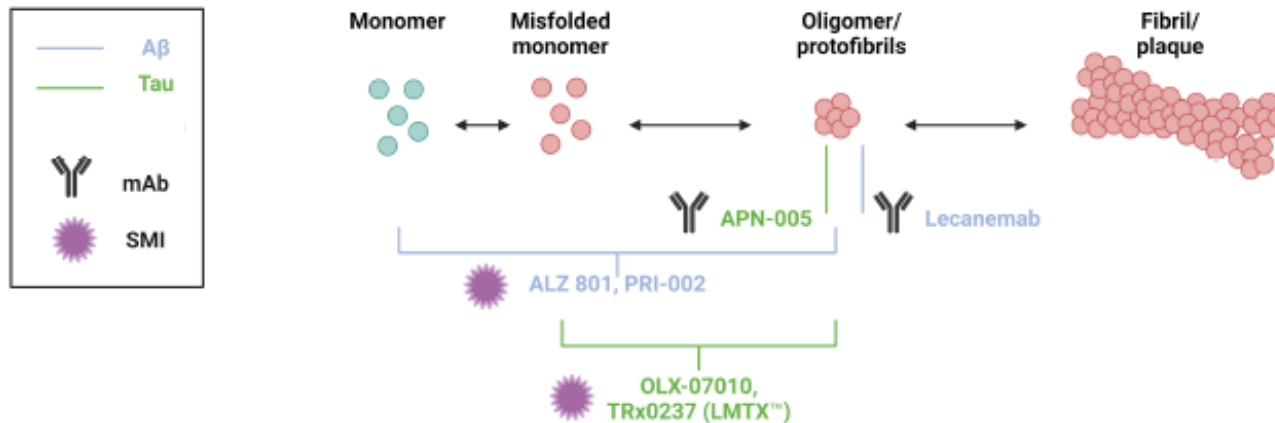


Approcci terapeutici mirati agli oligomeri

TABLE 1 Seeding and spreading of amyloidogenic oligomers.

Protein	Main related diseases	Seeding and spreading of oligomers			Therapies targeting oligomers
		<i>In vitro</i> / SAA	Cell models	<i>In vivo</i>	
A β	AD	Salvadores et al. (2014); Chang et al. (2022)	Olsson et al. (2018)	Langer et al. (2011); Stohr et al. (2012); Katzmarski et al. (2019)	Lecanemab (Leqembi, approved by FDA for treatment of AD) (van Dyck et al., 2023) ALZ-801, phase III (Alzheon, 2021) PRI-002, phase I (Zhang et al., 2019)
Tau	AD, FTD, PSP, CBD	Lasagna-Reeves et al. (2012); Ghag et al. (2018)	Ruan et al. (2021); Mate De Gerando et al. (2023)	de Calignon et al. (2012); Liu et al. (2012); Lasagna-Reeves et al. (2012); Mate De Gerando et al. (2023)	APN-005, phase I (Hwan-Ching et al., 2022) OLX-07010, phase I (Tian et al., 2013) TRx0237 (LMTX™), phase III (Wischnik et al., 2022)

Zampar 2024 (modif.)



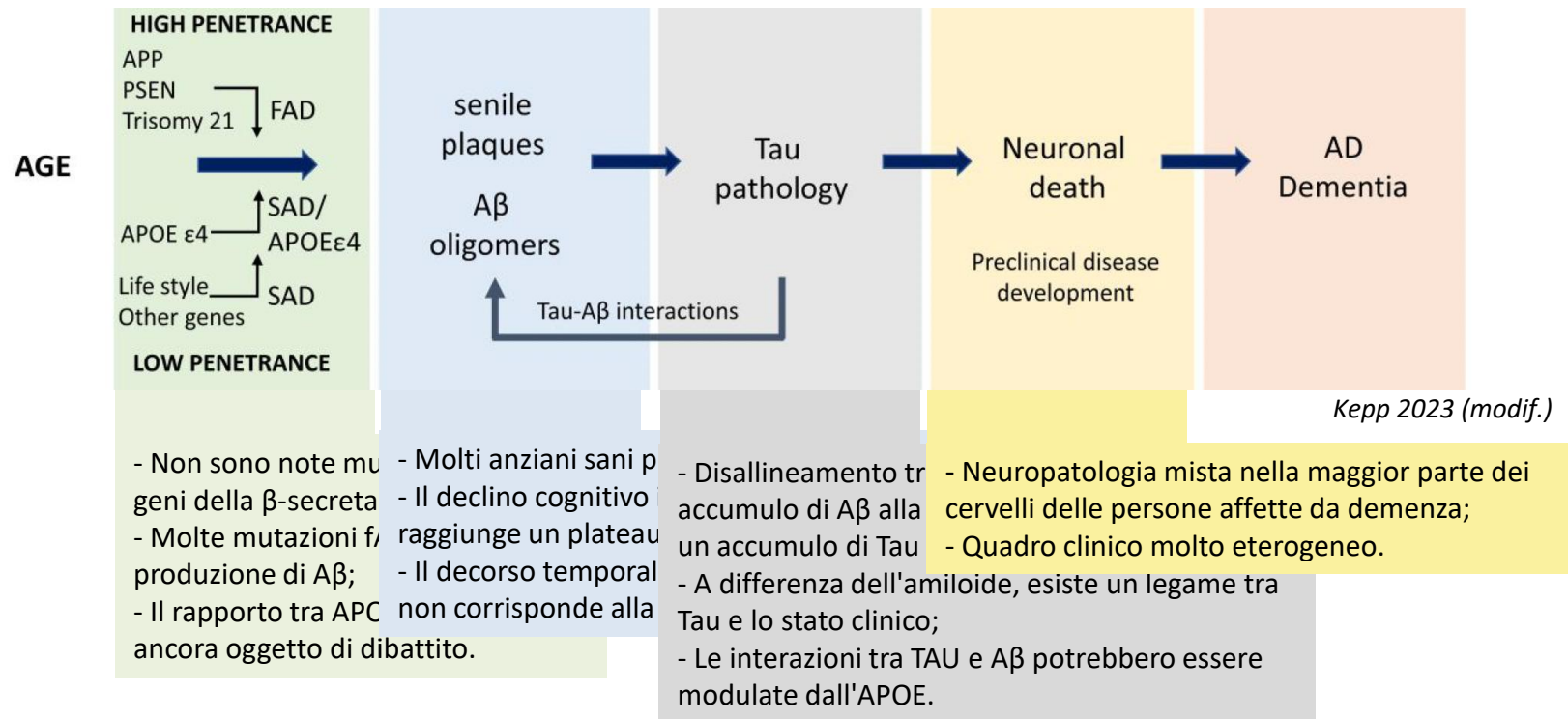
Zampar 2024 (modif.)

Critiche all'ipotesi della cascata dell'amiloide

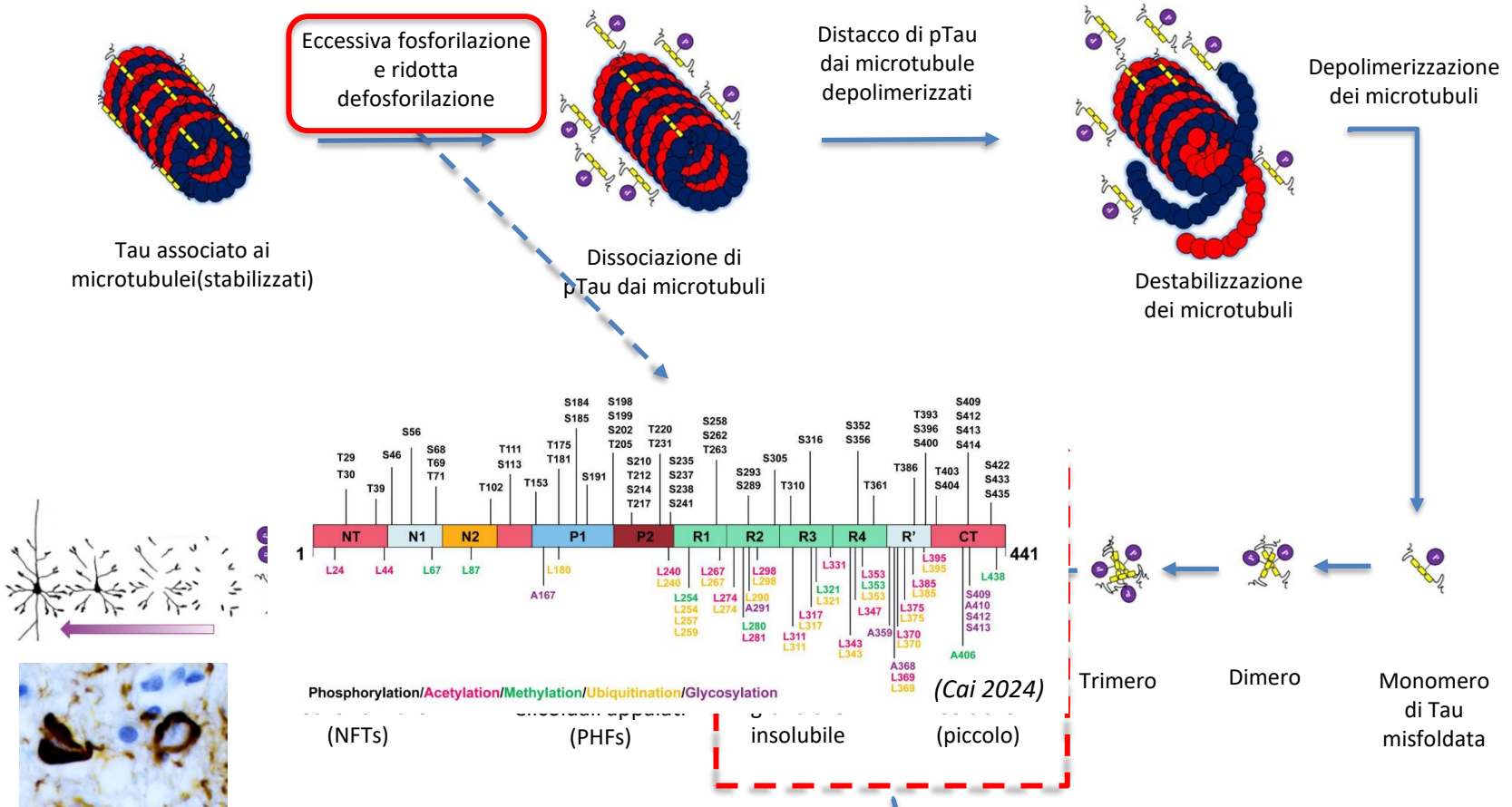
>> *critiche dal 2014-2017 a causa del fallimento di farmaci anti-amiloide*

Differenze strutturali tra le fibrille di A β umane e murine che potrebbero spiegare:

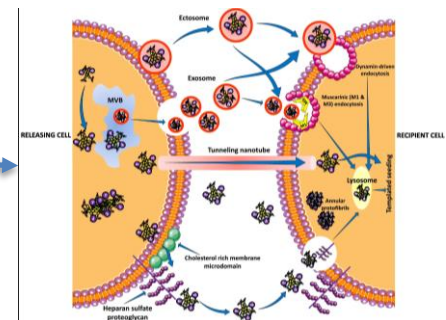
- *perché i traccianti di imaging nella PET non riescono a rilevare depositi di A β in alcuni pazienti (ad esempio, pazienti con la mutazione artica).*
- *perché i farmaci candidati mirati alle fibrille mostrano efficacia quando testati su modelli murini ma poi **non riescono a mostrare l'effetto desiderato** negli studi clinici.*



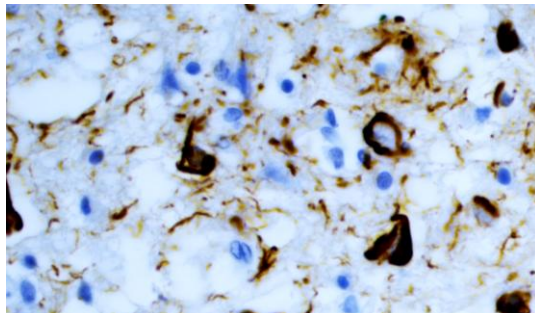
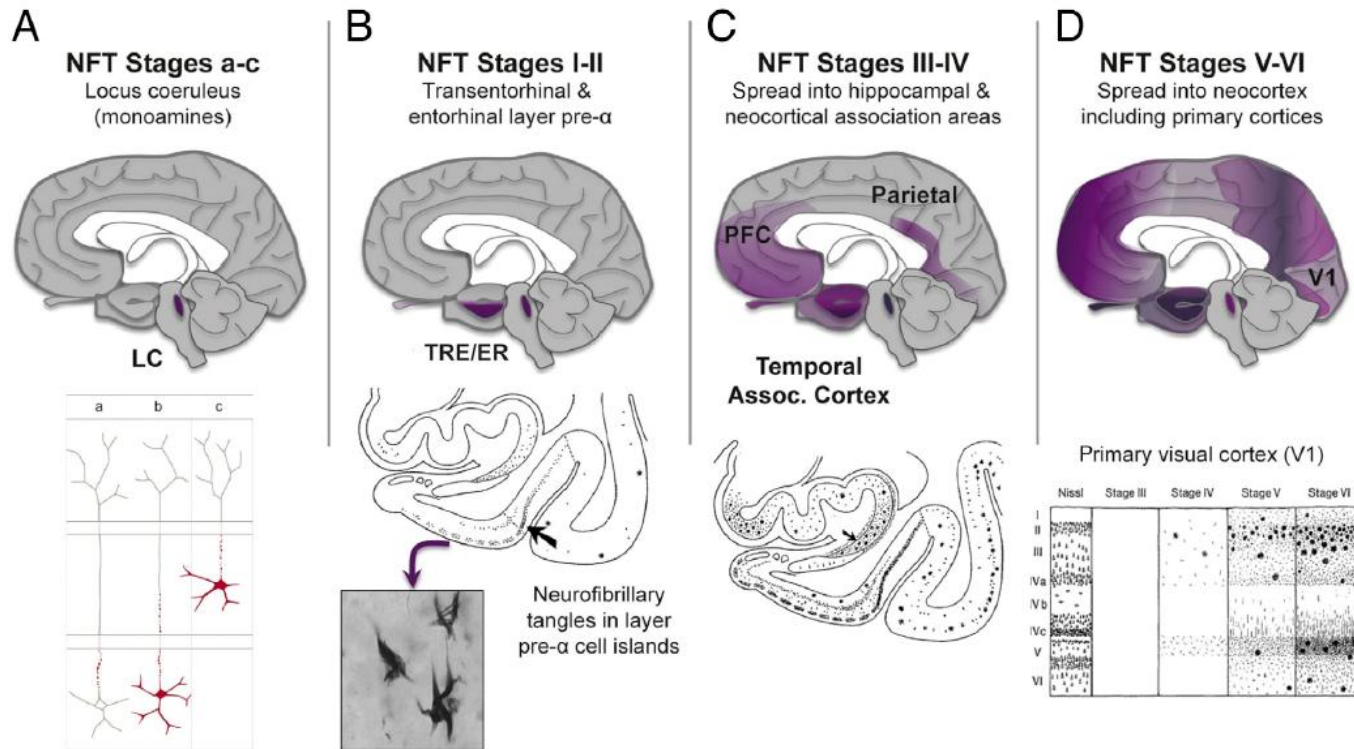
Ruolo e patogenesi della proteina Tau nella AD – Cascata tossicologia della Tau



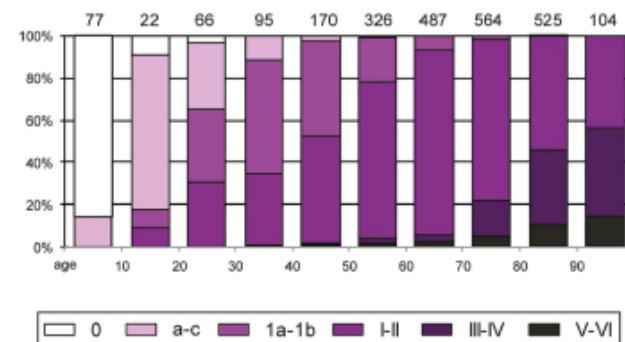
- deficit del trasporto assonale,
- disfunzione mitocondriale e citoscheletrica,
- neuroinfiammazione,
- stress ossidativo e perdita sinaptica.



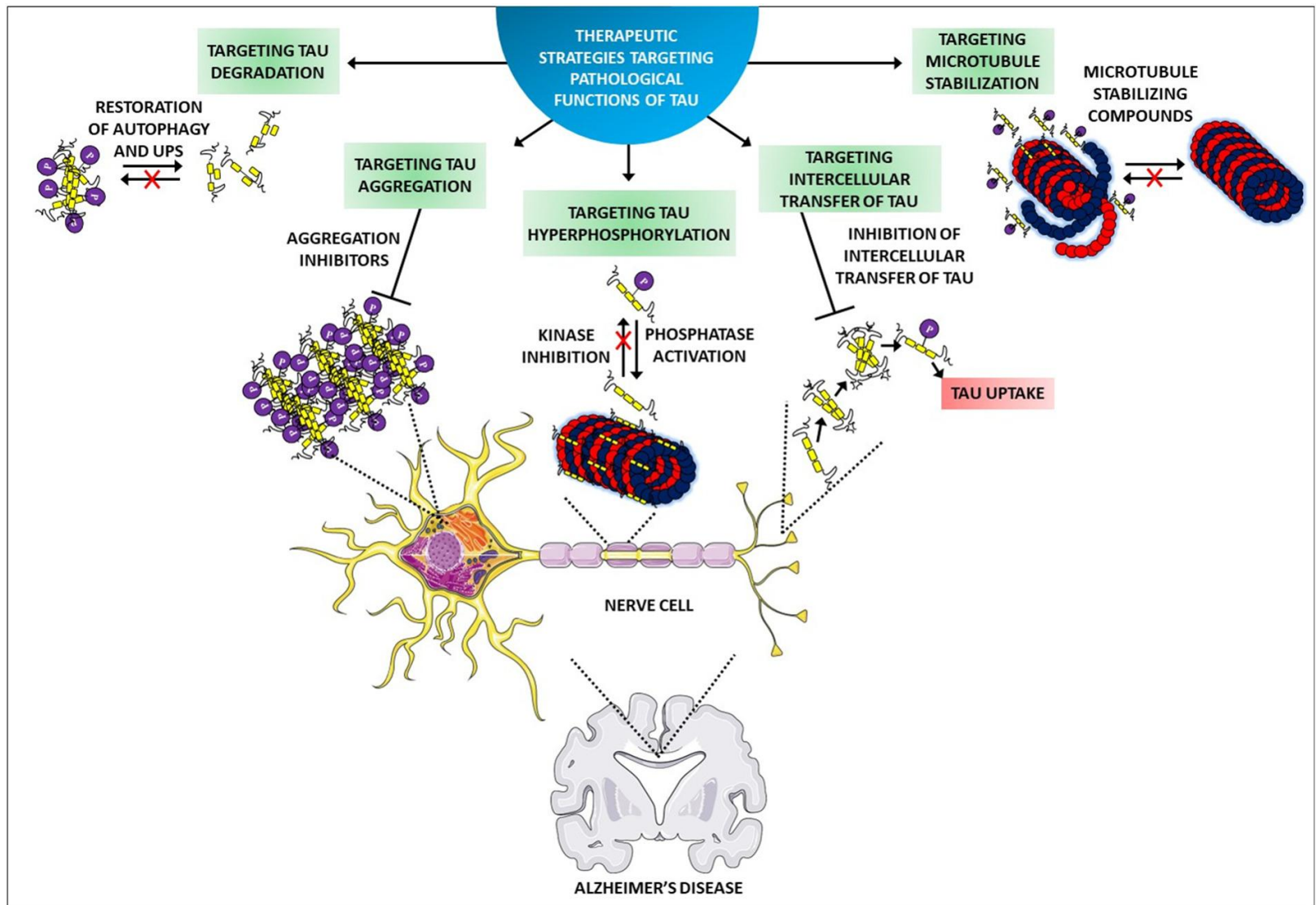
La sequenza della patologia Tau nel cervello umano



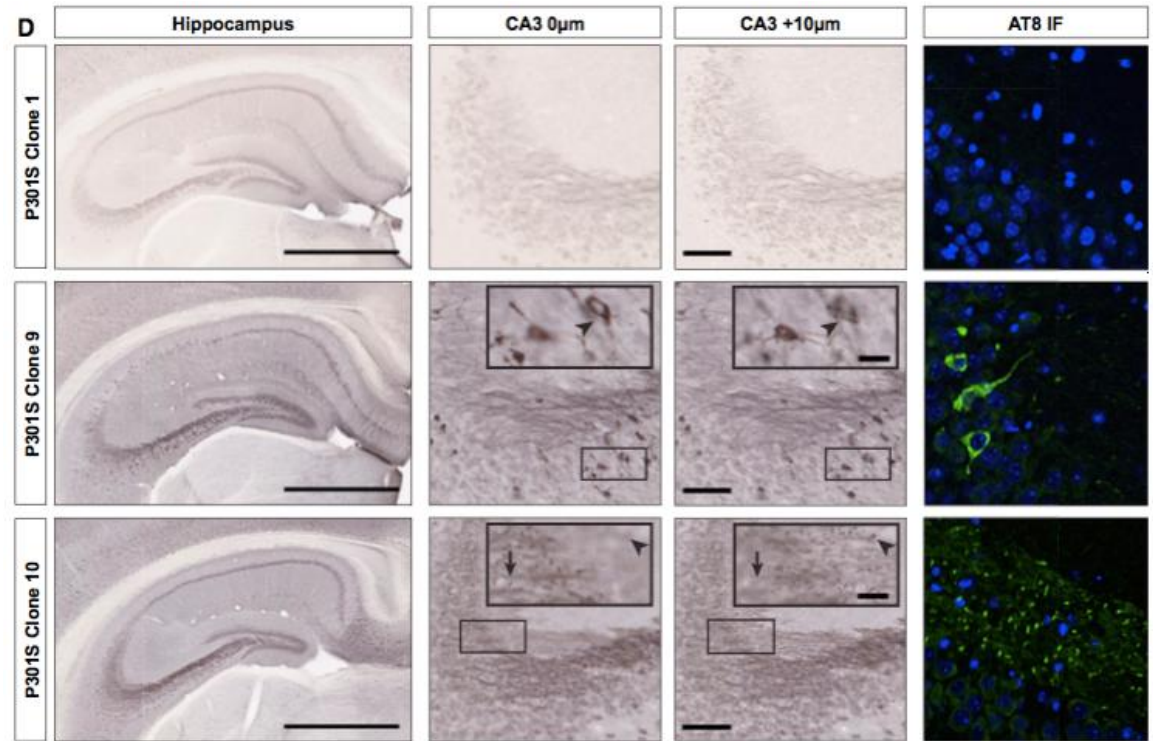
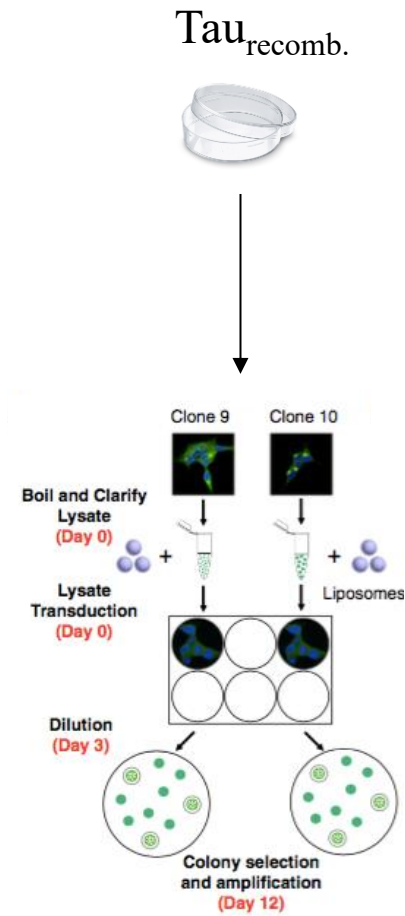
Development of tau pathology by decade (n = 2366)



Tau e terapia

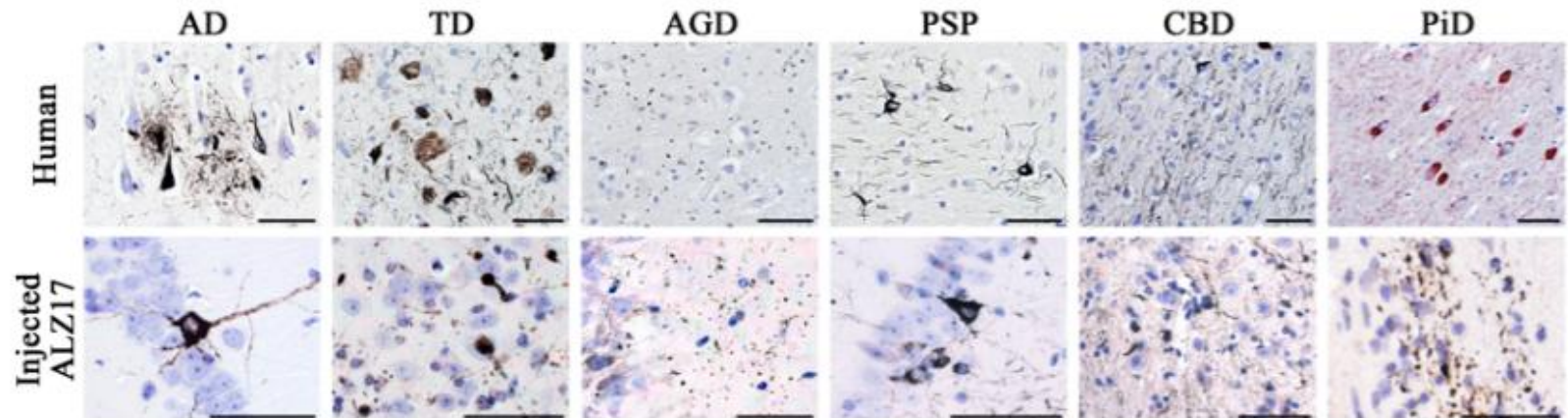


Evidenze sperimentali di propagazione di ceppi differenti di Tau



Sanders et al. (2014).

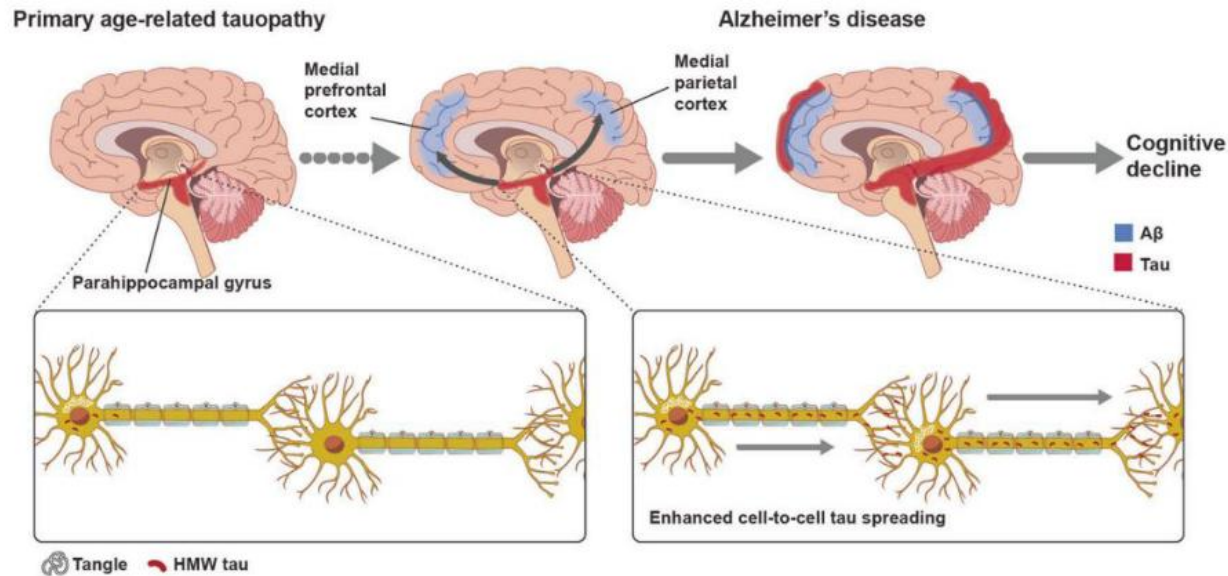
Studi di trasmissione (propagazione prion-like) in modelli transgenici che esprimono la proteina wt umana



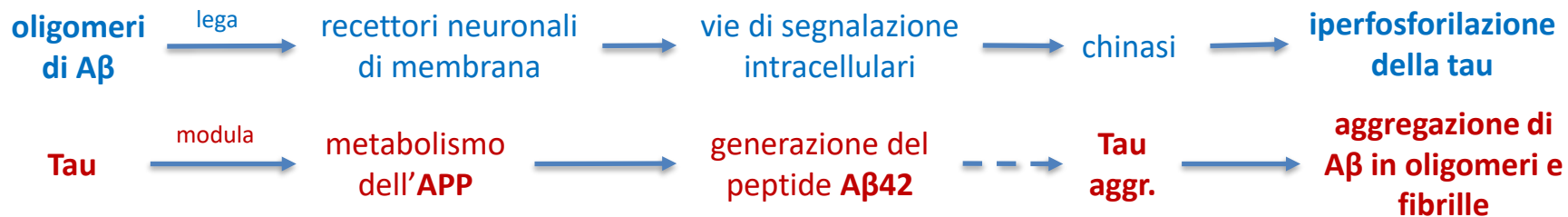
Differenze tra forma familiare (fAD) e forma sporadica (sAD)

Caratteristica	fAD	sAD
Età di esordio (anni)	<50	≥65
Distribuzione per sesso	Femmine≈Maschi	Femmine>Maschi
Perdita episodica di memoria	Precoce	Precoce
Segni e sintomi atipici	Comuni	Non comuni
Contributi genetici	Autosomica dominante	Probabilmente poligenica
Frequenza portatori APOE4 (%)	Fino al 30%	~60%
Reperti neuropatologici	Placche e grovigli	Placche e grovigli
Struttura dei filamenti amiloidi-β	Tipo II	Tipo I
Pattern di diffusione dell'amiloide-β	Neocorteccia prima; 10–20% origine striatale	Neocorteccia prima
Varianti di placca oltre alle placche comuni	Tipo 'cotton-wood'	Rari casi con placche grossolane
Accumulo iniziale di tau	Sconosciuto	Nuclei subcorticali del sistema neuromodulatorio
Prima evidenza regionale PET del segnale	Precuneus	Regione mesiale temporale
Carico di tau	Maggiore nello striato rispetto ai casi sporadici	Maggiore nelle aree limbiche rispetto a fAD (e a forme ad esordio precoce – EOAD)
Velocità di atrofia cerebrale	Rapida	Lenta
Massima entità dell'atrofia	Neocorticale e temporale mediale	Temporale mediale > neocorticale
Liquor (Aβ42; Aβ40; tau; tau fosforilata)	Ridotti; ridotti; aumentati; aumentati	Ridotti; ridotti; aumentati; aumentati

Interazione (sinergia) tra tau e A β



Hampel 2021



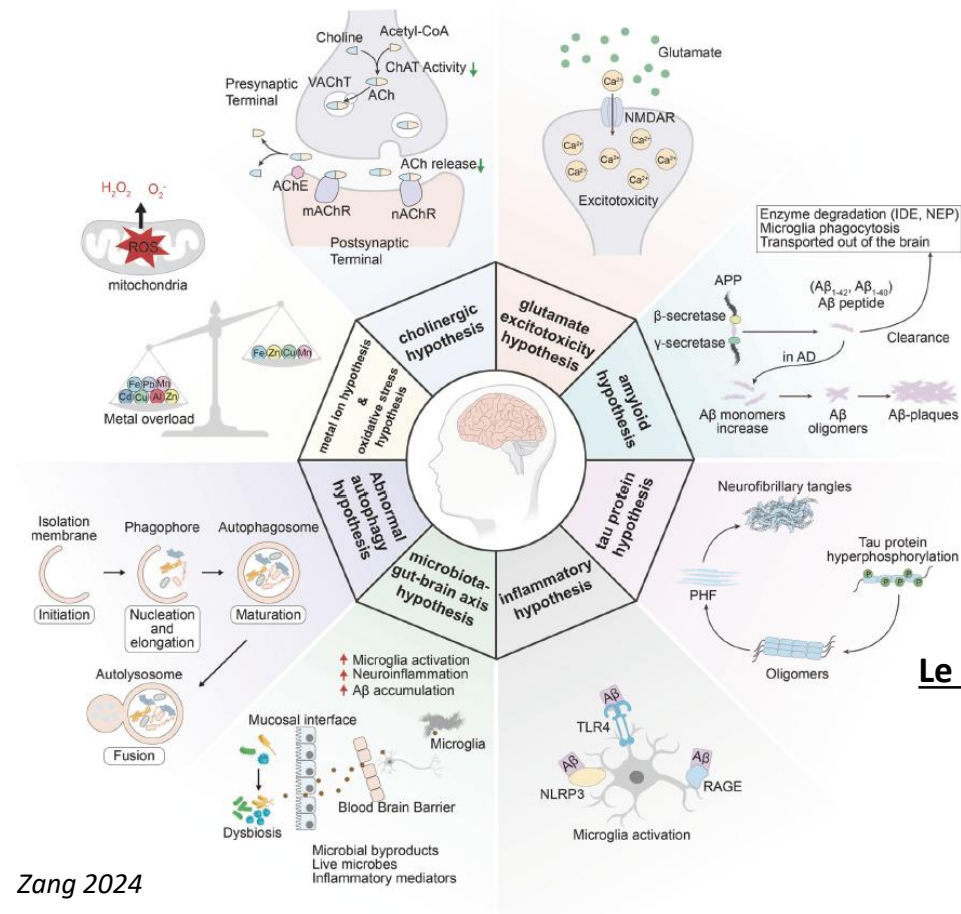
interazione tra A β e tau $\xrightarrow{\text{intensifica}}$

- **risposta neuroinfiammatoria**
- **disfunzione sinaptica**

Aggregazione di A β e tau $\xrightarrow{\text{attiva}}$

- **microglia**
- **astrociti**

Eziologia della malattia di Alzheimer



Zang 2024

Conclusioni

- Mancano prove conclusive della tossicità di A β ;
- I meccanismi che portano all'accumulo di placche e grovigli sono sconosciuti;
- La rimozione di A β non ha arrestato la neurodegenerazione.
- La patologia di Tau raramente si estende oltre le cortecce paralimbiche in assenza di patologia di A β ; pertanto, la patologia di A β potrebbe non essere un semplice spettatore occasionale.

Quale è la prospettiva?

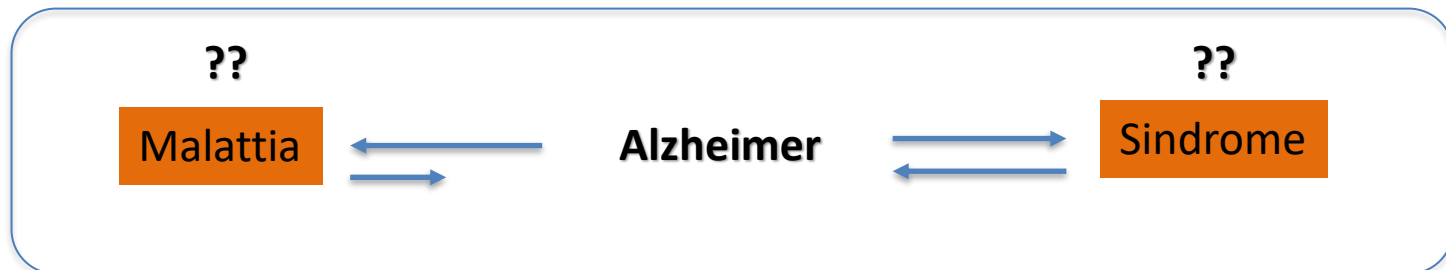
A - La teoria della Cascata di Amiloide soddisfa l'ipotesi eziologica delle **forme familiari**

B – Per le **forme sporadiche** emergono fattori di rischio ambientali/genetici etc..



*"La difficoltà non sta tanto nello sviluppare nuove idee quanto
nel fuggire da quelle vecchie»
(John Maynard Keynes, «padre della macroeconomia»)*

Korczyn 2024



A microscopic image of tissue, likely a histological section, showing various cellular structures and pigments. The tissue is stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing nuclei in blue/purple and cytoplasm/extracellular matrix in pink/red. There are several large, dark brown, amorphous structures scattered throughout the field, which could be melanin deposits or other pigments. The word "Grazie" is overlaid in the center in a bold, black, sans-serif font.

Grazie