
S.GOVONI - C.LANNI
LA COMPLESSITÀ DEI
MECCANISMI
NEURODEGENERATIVI

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL
FARMACO, UNIVERSITÀ DI PAVIA

LA RICERCA SULLA MALATTIA DI ALZHEIMER HA STORICAMENTE FOCALIZZATO L'ATTENZIONE SULL'IPOTESI DELLA CASCATA AMILOIDE COME EVENTO PATOGENETICO PRIMARIO

Questa visione ha guidato lo sviluppo di terapie volte alla rimozione massiccia delle placche amiloidee, in particolare per tramite degli anticorpi monoclonali di recente approvazione.

DISSONANZA TRA EVIDENZA BIOMOLECOLARE E CLINICA

Nonostante la riduzione del carico di placche senili osservata negli studi clinici, l'impatto sui sintomi cognitivi e sulla progressione della malattia è stato, finora, limitato. Mentre la perdita di volume cerebrale compatibile con la rimozione delle placche è evidente, l'arresto della neurodegenerazione progressiva lo è di meno. Questo disaccoppiamento tra la clearance della placca e il beneficio clinico suggerisce che l'accumulo di A β possa essere un epifenomeno o un evento intermedio in una cascata patologica più complessa, piuttosto che il motore unico e principale della neurodegenerazione. Potrebbe darsi che una volta innescata la cascata a valle (per esempio, la patologia tau o l'infiammazione), la rimozione dell' A β non sia più sufficiente per invertire il danno.

GLI OSTACOLI

1. LE DIFFICOLTÀ DI RICONOSCERE IL BERSAGLIO

Saido TC, Iwata N.

**The tale of donanemab: God is in
the details.**

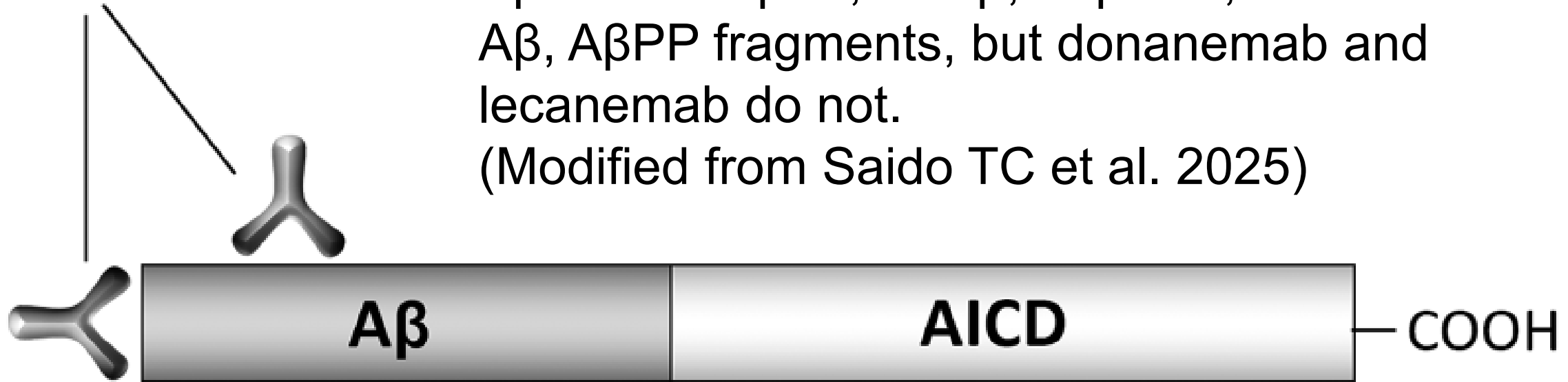
J Alzheimers Dis. 2025;107:1364-1373.

doi: 10.1177/13872877251371240.

Epub 2025 Sep 3.

anti-A β ***antibodies***

Binding of anti-A β antibodies to the CTF β fragment of A β PP. Most antibodies raised against A β bind to A β PP, CTF β , sA β PP α , or other non-A β , A β PP fragments, but donanemab and lecanemab do not.
(Modified from Saido TC et al. 2025)



AICD: A β PP intracellular domain.

A β PP-CTF β

2- QUALCHE CONSIDERAZIONE SULL'EVOLUZIONE DELLA COMPLESSITÀ DELLA RICERCA SULLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE CHE COMPROMETTONO LA FUNZIONE COGNITIVA

RESEARCH ARTICLE

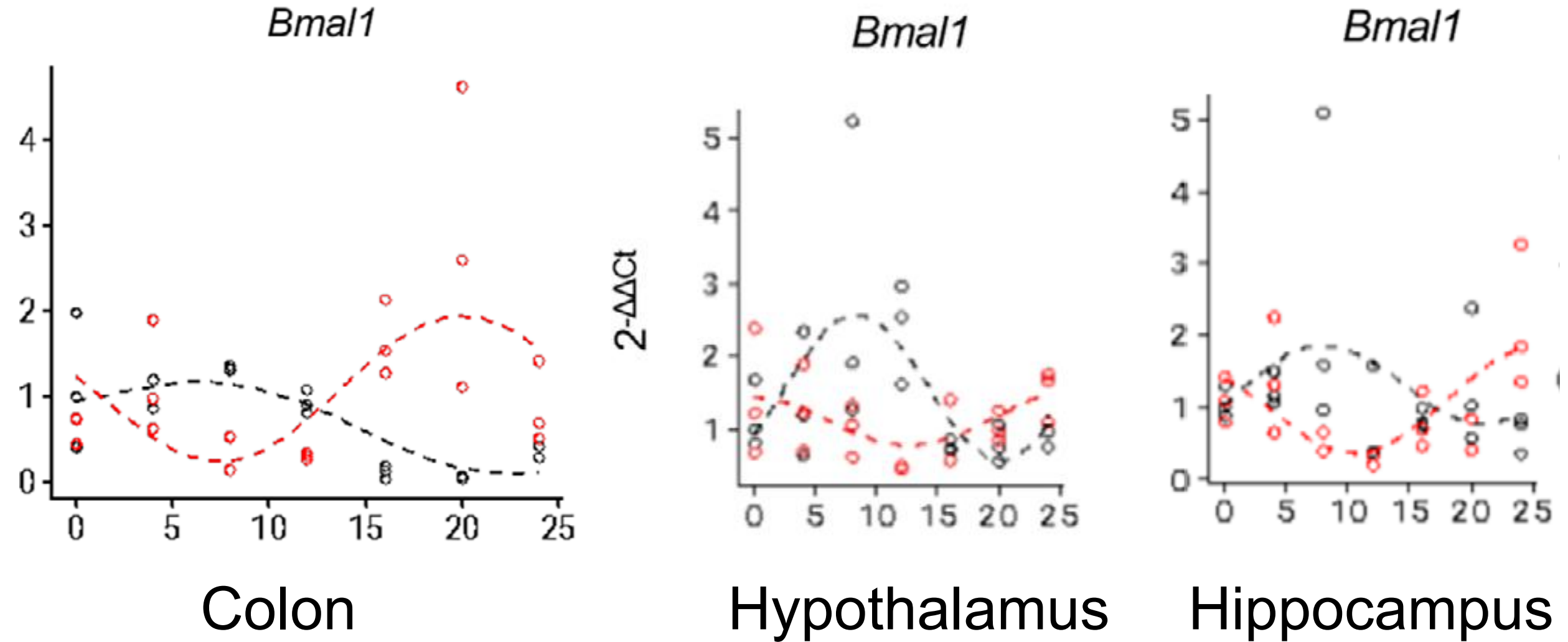
Intestinal inflammation induces glymphatic remodeling, priming early neurodegenerative signals in male mice

Clara Ciampi¹ | Francesca Fagiani² | Valentina Murtaj³ | Federica Comella⁴ |
Veronica Torre⁵ | Marta Filibian^{6,7} | Annapaola Andolfo⁸ | Clarissa Braccia⁸ |
Nicola Opallo² | Maria Grazia Bottone⁹ | Edoardo Pedrini¹⁰ | Elena Lucarini¹ |
Maria Bove¹¹ | Stefano Govoni² | Carla Ghelardini¹ | Rosaria Meli⁴ |
Luigia Trabace¹¹ | Anna Pittaluga^{5,12} | Giuseppina Mattace Raso⁴ |
Lorenzo Di Cesare Mannelli¹ | Cristina Lanni^{2,12}

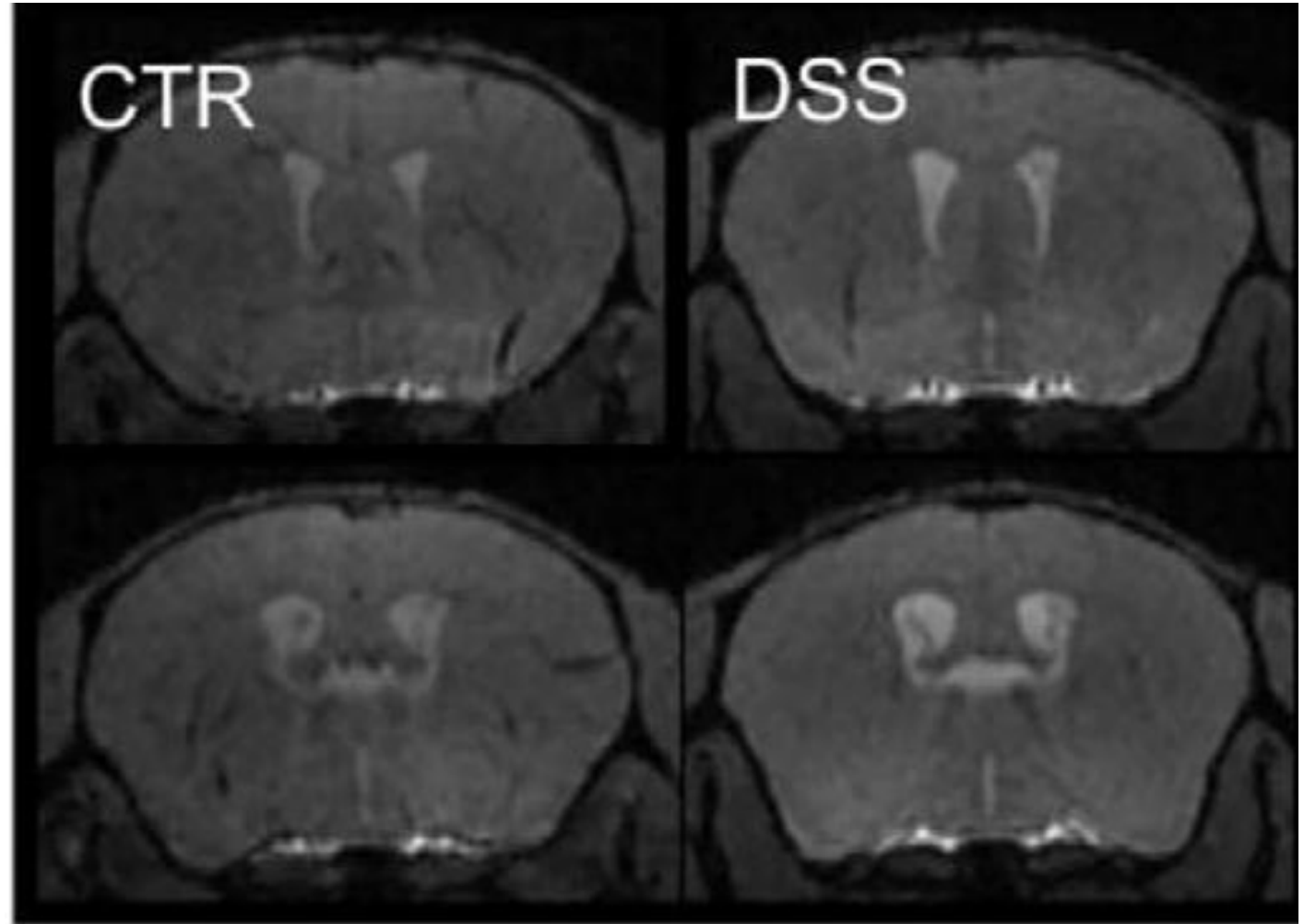
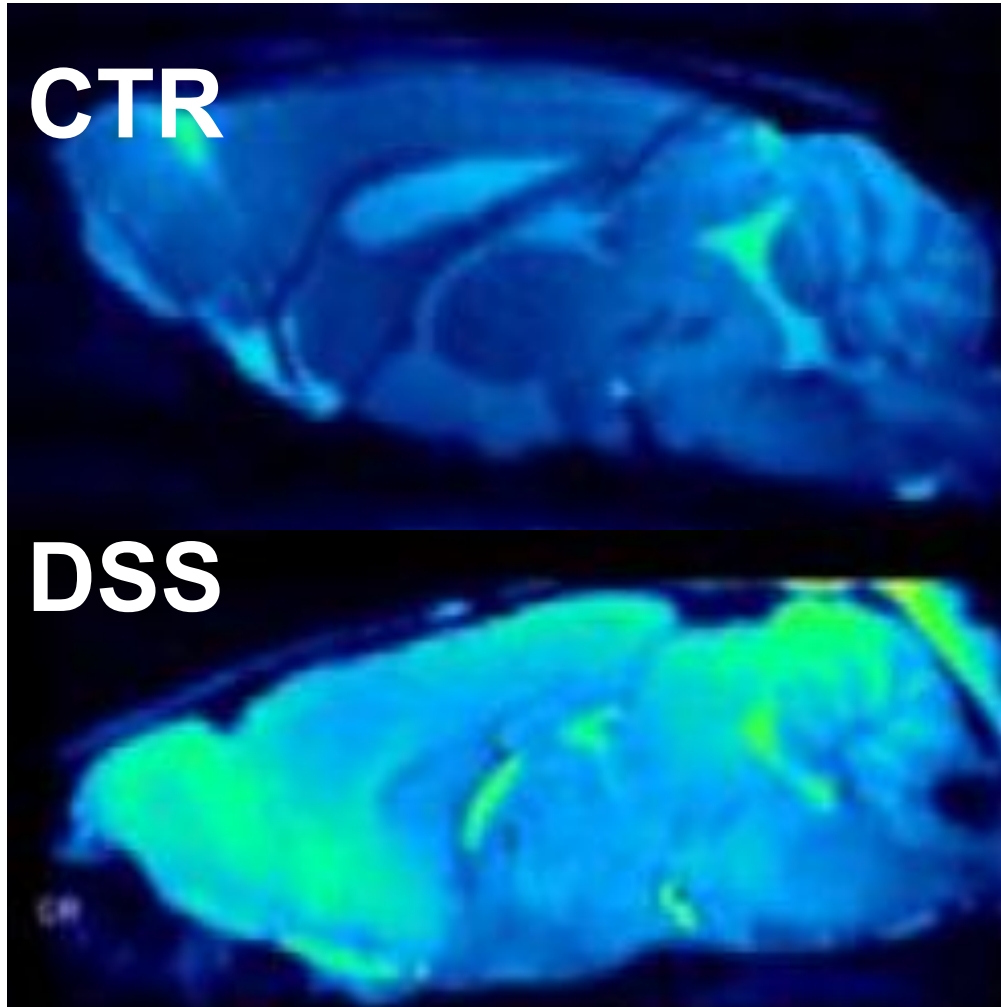
HIGHLIGHTS

- An acute peripheral inflammatory trigger affects the central level by remodeling central nervous system (CNS) fluid distribution and priming early signals of synaptopathy.
- A single dextran sulfate sodium (DSS) challenge disrupts the circadian clock machinery and alters CNS fluid distribution, a so far neglected system, thereby impairing glymphatic clearance of waste products and indirectly altering neurotransmitter release dynamics.
- These combined effects ultimately impact brain function, extending to the regulation of behavior.
- Understanding how an intestinal inflammatory insult may derange the daily rhythm of the mechanisms controlling brain waste disposal may help identify specific groups of subjects at high risk of developing neurological disorders.

MISALIGNMENT OF CIRCADIAN CLOCKWORK FROM PERIPHERY TO CENTER (LANNI ET AL., 2025)



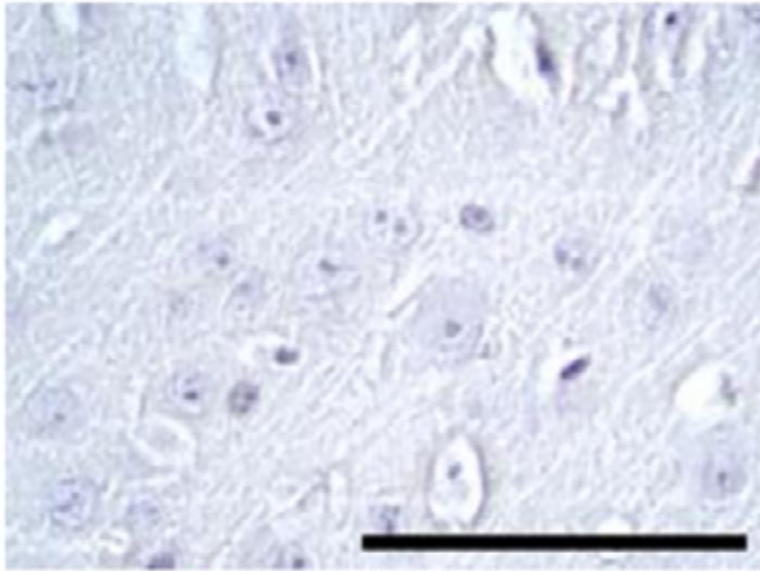
Effect of DSS treatment on Gadolinium-enhanced MRI of the mouse brain (sagittal section) (left) and lateral ventricle volume (right) 73' after Gadovist injection (Lanni et al 2025).



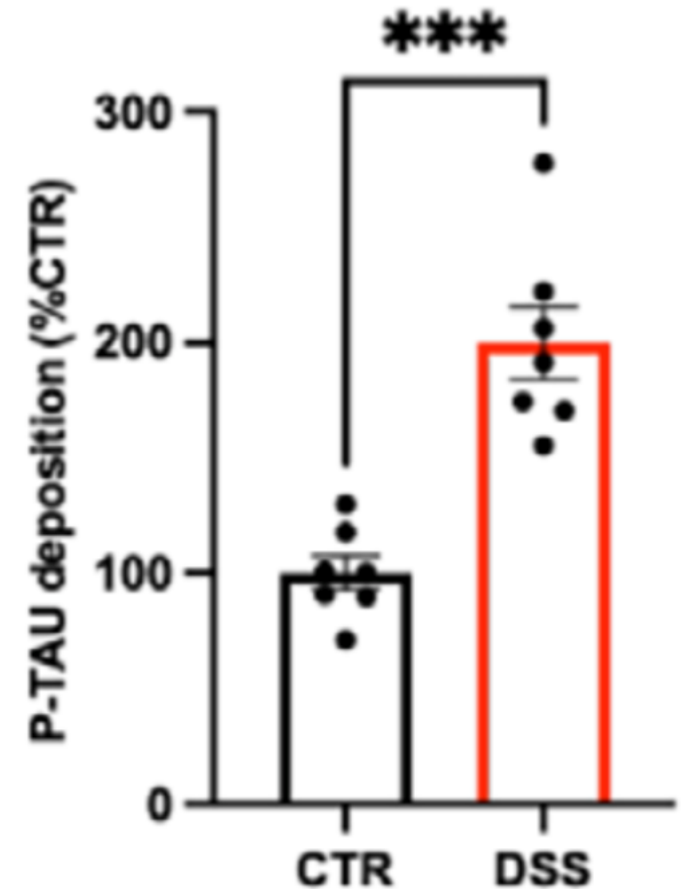
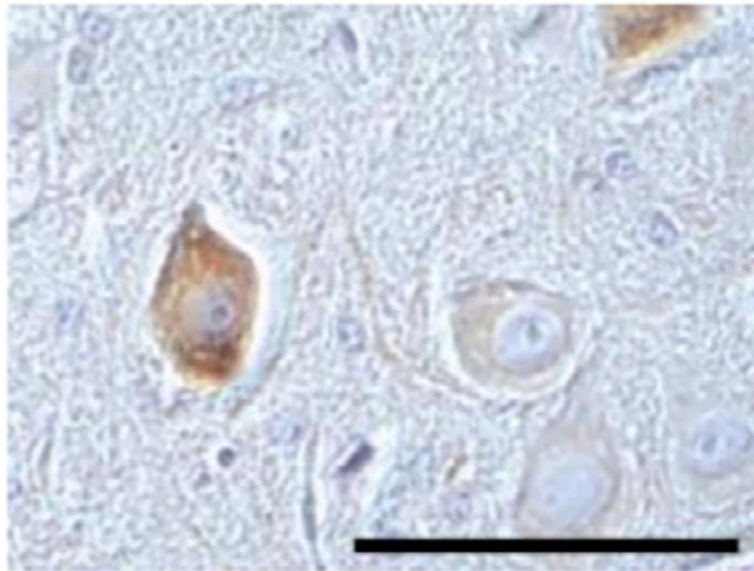
PHOSPHORYLATED TAU PROTEIN DENSITY IN HIPPOCAMPUS FROM CONTROL (CTR, BLACK BAR) AND DSS (RED BAR) MICE.

(D) phospho-tau in hippocampus

CTR

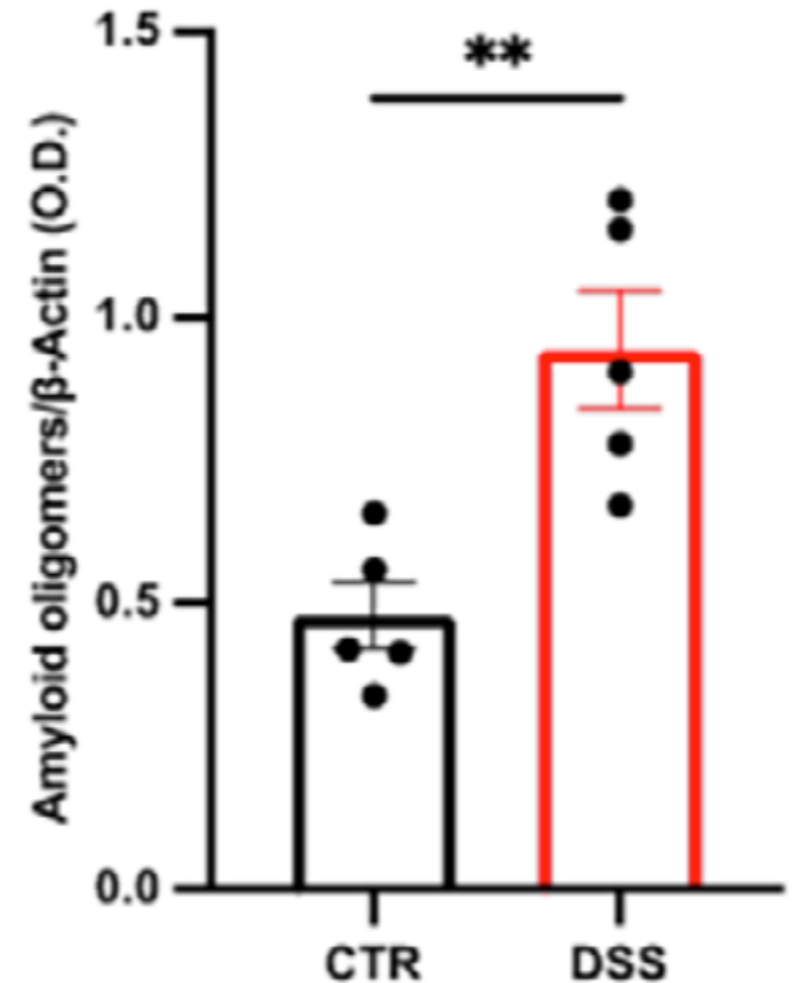


DSS



(LANNI ET AL., 2025)

B-AMYLOID OLIGOMERS IN CORTEX FROM CONTROL (BLACK BAR) AND DSS (RED BAR) MICE.



(LANNI ET AL., 2025)

**UN INSULTO INTESTINALE INTENSO,
SEPPURE BREVE, PUO FAR DERAGLIARE
NUMEROSI SISTEMI CEREBRALI
COMPRESI ELEMENTI CONSIDERATI
IMPORTANTI NEI PROCESSI DI
NEURODEGENERAZIONE.**

**FORSE DOBBIAMO RIVEDERE LE
DINAMICHE DI TALI EVENTI**

**QUESTI CAMBIAMENTI SONO TUTTI
REVERSIBILI QUANDO L'INFIAMMAZIONE
INTESTINALE “GUARISCE”?**

**CHE COSA ACCADE SE SI RIPETE LA
CONDIZIONE?**

**ESISTONO FATTORI PREDISPONENTI PER
L'IRREVERSIBILITÀ?**

3. I NON RESPONDERS, LE ALTRE DEMENZE

100 persone affette da demenza

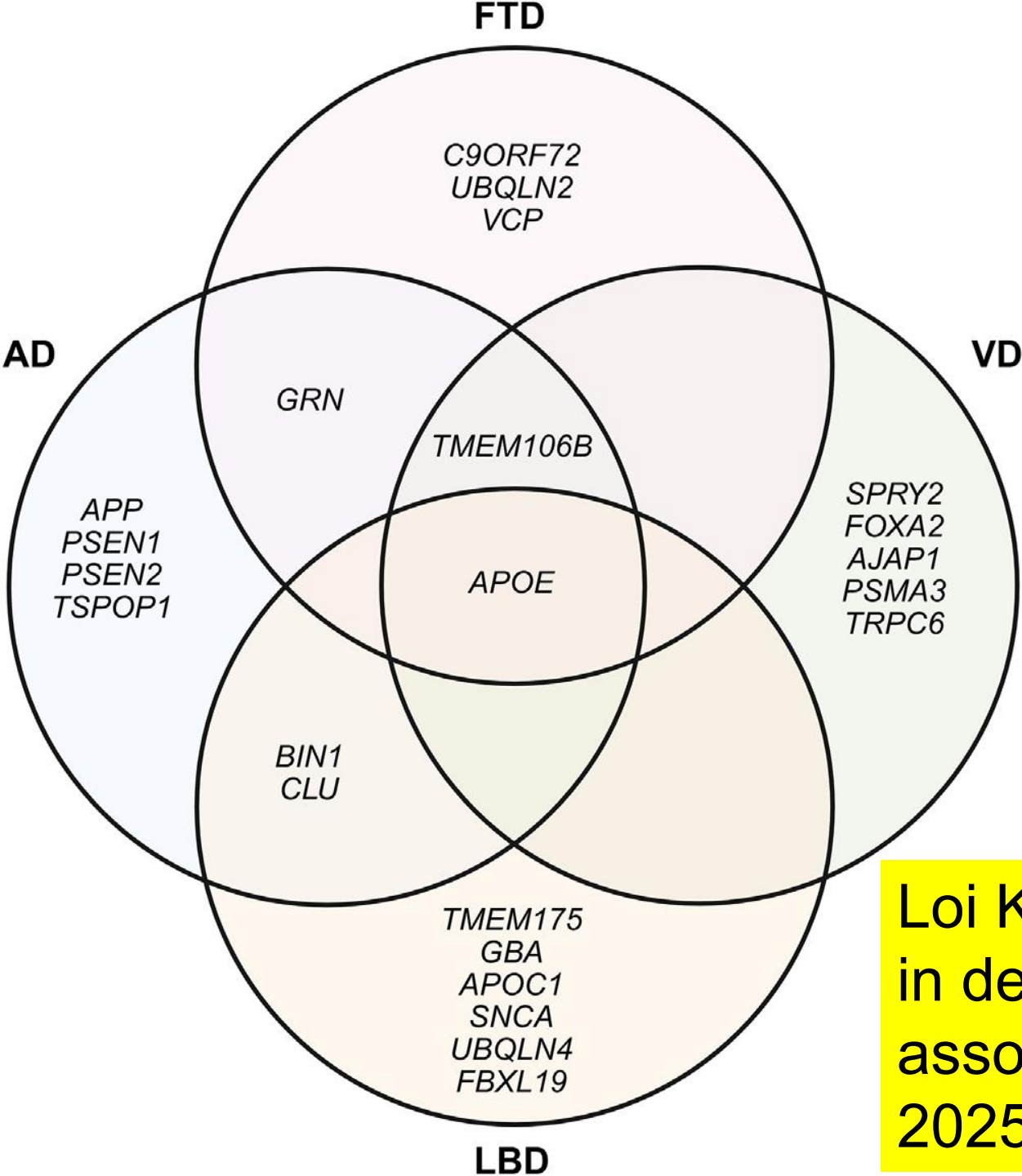
60 sono affetti da AD

30 rispondono agli anticolinesterasici e
memantina

10 rispondono agli anticorpi
monoclonali

20 non rispondono ai farmaci

**40 sono affetti da altre demenze per cui
non ci sono farmaci approvati**



Genetic risk loci by dementia subtype.

Although GWAS are carried out with respect to a singular diagnosis for biostatistical rigor, overlapping themes emerge when results are examined across dementia subtypes.

Loi KJ, et al.. Shared genes and pathways in dementia: Insights from genome-wide association studies. *Alzheimers Dement.* 2025;21:e70845. doi: 10.1002/alz.70845.

Genetic risk loci by involved mechanisms.

Endolysosomal mechanisms

TMEM106B - C9ORF72 - GRN - TMEM175 - BIN1

Protein processing mechanisms

UBQLN2, UBQLN4 – VCP- APP - PSEN1-VPSEN2V-MAPT

Lipid metabolism and transport mechanisms

APOE – APOC1 – CLU (APOJ) –ABCA7 – GBA

Inflammatory response mechanisms

TREM2 – TREML2 – MS4A6A

Ionic homeostasis

BIN1 – VCP – PSEN2 – TRPC6

I dati suggeriscono che il rischio vada calcolato (e gli interventi studiati) valutando il contributo di mutazioni genetiche multiple con effetti da piccoli a moderati.

CONCLUSIONI 1

LA NEURODEGENERAZIONE NON È UN FENOMENO MONODIMENSIONALE.

- Eventi paralleli
- Eventi in serie
- Probabilmente diverse vie parallele, ciascuna con una propria gerarchia di eventi in serie e con la possibilità di intersecarsi a seconda delle traiettorie individuali di salute/malattia

CONCLUSIONI 2

LA NEURODEGENERAZIONE NON È UN FENOMENO MONODIMENSIONALE.

Serve un cambio di paradigma verso strategie terapeutiche che tengano conto di questa eterogeneità e agiscano su più bersagli contemporaneamente.

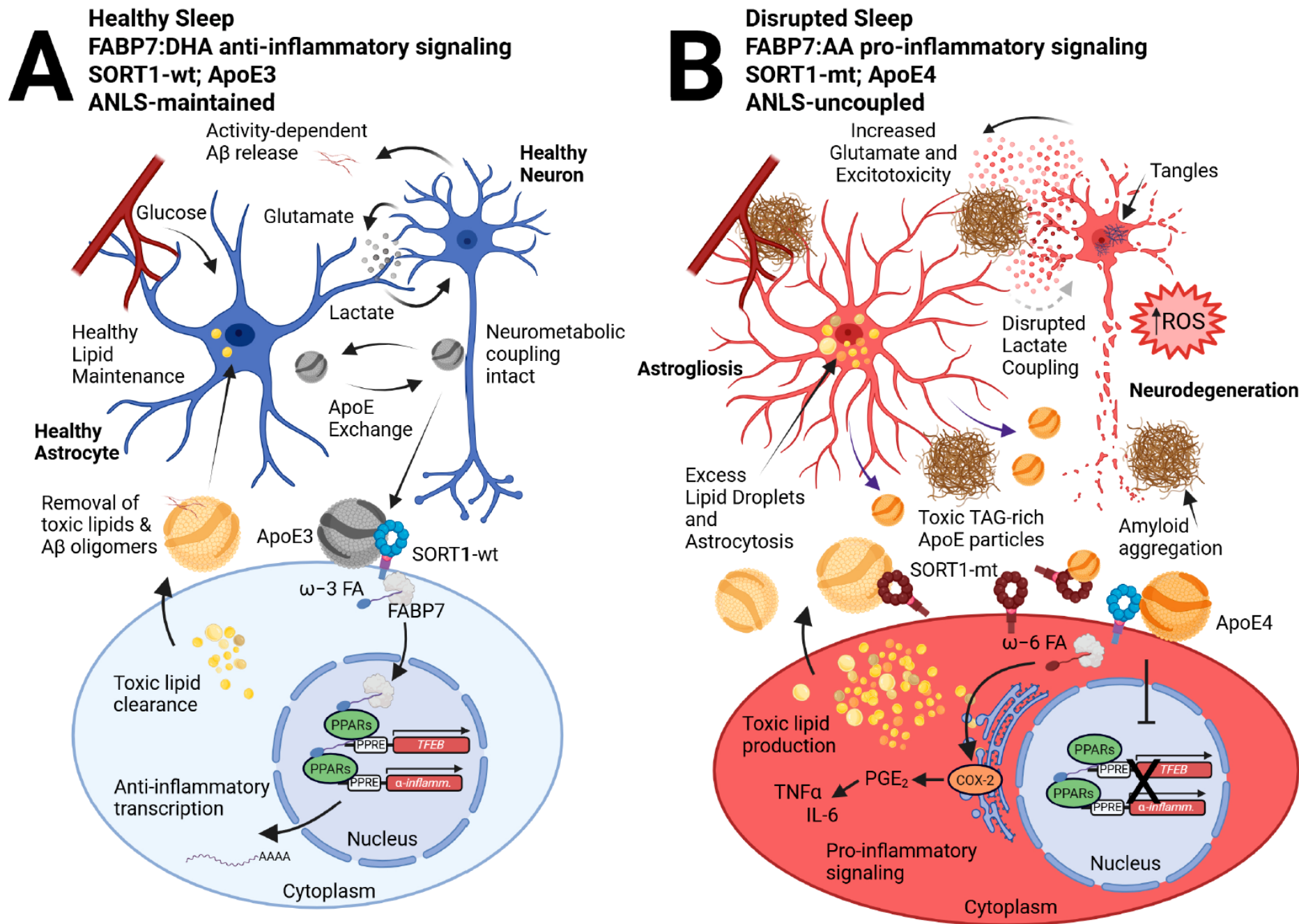
CONCLUSIONI 3

LA NEURODEGENERAZIONE NON È UN FENOMENO MONODIMENSIONALE.

Rimangono neglette le vie conservate o con *pacing* di neurodegenerazione/perdita funzionale diversa nei vari tipi di demenza

IL LITIO, UNA VECCHIA STORIA CHE CI INSEGNA MOLTO

Aron L, et al. Lithium deficiency and the onset of Alzheimer's disease. *Nature*. 2025; 645(8081):712-721. doi: 10.1038/s41586-025-09335-x.



Flores CC, et al.
**A Neural-Glial
 Model of the
 ApoE-SORT1-
 FABP7 Axis
 Tied to Sleep
 Disruption and
 AD Patho-
 physiology.**
 Biomolecules.
 2025;15:1432.
 doi:10.3390/biom
 15101432

Figure 1. A neural-glial model of the ApoE-SORT1-FABP7 axis tied to sleep disruption and AD