IRCCS in ME
Bollettino Scientifico
dell'IRCCS Centro Neurolesi Bonino Pulejo

SOMMARIO/SUMMARY

4 Editoriale
Editorial

8 La Malattia di Alzheimer: Patogenesi, Diagnosi e Strategie di Intervento Terapeutico
Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Intervention Strategies

13 Seminari Scientifici
Scientific Seminar

18 Disturbi neuropsicologici e comportamentali nella malattia di Alzheimer: valutazione e trattamento.
Neuropsychological and Behavioral Disorders in Alzheimer's Disease: Evaluation and Treatment

Volume 1 Numero 4 Dicembre 2024

IRCCS in ME

LEGALE RAPPRESENTANTE
Dott. Maurizio Letterio Lanza
DIRETTORE SCIENTIFICO e RESPONSABILE ISTITUZIONALE
Prof. Angelo Quartarone
REFERENTE AREA COMUNICAZIONE SCIENTIFICA
Antonio Vadalà - Collaboratore Professionale Ricerca Sanitaria
COMITATO SCIENTIFICO
Dott. Rocco Salvatore Calabrò - Dott.ssa Silvia Marino

Legge 16 luglio 2012, n. 103 di conversione del Decreto Legge 18 maggio 2012, n. 63. "Disposizioni urgenti in materia di riordino dei contributi alle imprese editrici, nonché di vendita della stampa quotidiana e periodica e di pubblicità istituzionale"

Art. 3 bis

Semplificazioni per periodici web di piccole dimensioni

1. Le testate periodiche realizzate unicamente su supporto informatico e diffuse unicamente per via telematica ovvero on line, i cui editori non abbiano fatto domanda di provvidenze, contributi o agevolazioni pubbliche e che conseguano ricavi annui da attività editoriale non superiori a 100.000 euro, non sono soggette agli obblighi stabiliti dall'articolo 5 della legge 8 febbraio 1948, n. 47, dell'articolo 1 della legge 5 agosto 1981, n. 416, e successive modificazioni, e dall'articolo 16 della legge 7 marzo 2001, n. 62, e ad esse non si applicano le disposizioni di cui alla delibera dell'Autorità per le garanzie nelle comunicazioni n. 666/08/CONS del 26 novembre 2008, e successive modificazioni.

2. Ai fini del comma 1 per ricavi annui da attività editoriale si intendono i ricavi derivanti da abbonamenti e vendita in qualsiasi forma, ivi compresa l'offerta di singoli contenuti a pagamento, da pubblicità e sponsorizzazioni, da contratti e convenzioni con soggetti pubblici e privati.

Data di pubblicazione: Dicembre 2024

CHI SIAMO

IRCCSinME è il primo bollettino di informazione e divulgazione scientifica dell'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo" che si propone di valorizzare e accrescere la massa critica di conoscenze, stimolando l'interesse e l'attenzione dei pazienti sulla ricerca scientifica. IRCCSinME vuole essere un canale di comunicazione anche per gli operatori sanitari, orientati a promuovere e proteggere la salute in base alle evidenze scientifiche disponibili. IRCCSinME invita i ricercatori e il personale sanitario a raccontare il proprio lavoro facendo della comunicazione/divulgazione uno strumento essenziale per la conoscenza e per diffondere la consapevolezza del valore del pensiero scientifico medico e della ricerca scientifica nel miglioramento degli standard sanitari. Questi i principali obiettivi: creazione di uno spazio dedicato ai lavori di ricercatori e operatori dell'IRCCS, promozione dei nuovi approcci tecnologiici e terapeutici anche in forza all'Istituto, divulgazione del pensiero scientifico ai pazienti.

ABOUT US

IRCCSinME is the first scientific information and dissemination bulletin of IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo" that aims to enhance and increase the critical mass of knowledge, stimulating patients' interest and attention on scientific research. IRCCSinME also aims to be a channel of communication for health professionals, oriented to promote and protect health based on available scientific evidence. IRCCSinME invites researchers and healthcare personnel to tell about their work by making communication/dissemination an essential tool for knowledge and spreading awareness of the value of medical scientific thinking and scientific research in improving healthcare standards. These are the main objectives: creation of a space dedicated to the work of IRCCS researchers and practitioners, promotion of new technological and therapeutic approaches also in force at the Institute, and dissemination of scientific thinking to patients.

Prof. Angelo Quartarone

Direttore Scientifico - Scientific Director

IRCCS "Bonino Pulejo"

EDITORIALE

Nuovi risultati della ricerca sulla malattia di Alzheimer

Il panorama della ricerca sulla malattia di Alzheimer (AD) sta vivendo una rinascita di scoperte che promettono di modificare il modo in cui affrontiamo la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di questa complessa condizione. Recenti scoperte sottolineano sviluppi critici che non solo ampliano la nostra comprensione dell'AD, ma aprono anche la strada a strategie terapeutiche innovative.

In prima linea tra queste rivelazioni c'è l'esplorazione degli esami del sangue volti a migliorare la diagnosi precoce. Dati recenti suggeriscono che questi test potrebbero migliorare significativamente i tempi e l'accuratezza del rilevamento dell'Alzheimer, il che è fondamentale per implementare interventi tempestivi. Come osservato durante la Conferenza internazionale dell'Alzheimer's Association (AAIC) 2024, questi progressi potrebbero essere fondamentali nel cambiare la traiettoria della malattia per molti pazienti.

Inoltre, il Rapporto 2024 al Congresso Alzheimer ha indicato il potenziale ruolo della neuroinfiammazione e della disfunzione immunitaria come fatto-

EDITORIAL

Unraveling New Research Findings in Alzheimer's Disease

As we progress through 2024, the landscape of Alzheimer's disease (AD) research is experiencing a renaissance of insights that hold promise for modifying how we approach prevention, diagnosis, and treatment of this complex condition. Recent findings underscore critical developments that not only expand our understanding of AD but also pave the way for innovative therapeutic strategies.

At the forefront of these revelations is the exploration of blood tests aimed at enhancing early diagnosis. Recent data suggests that these tests may significantly improve the timing and accuracy of Alzheimer's detection, which is crucial for implementing timely interventions. As noted in the highlights from the Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2024, these advancements could be pivotal in changing the disease trajectory for many patients.

Additionally, the 2024 Report to Congress indicated the potential role of neuroinflammation and immune dysfunction as key causal factors in the pathogenesis of Alzheimer's disease.

This finding is particularly significant as it underscores a shift in focus toward im-

ri causali chiave nella patogenesi della malattia di Alzheimer. Questa scoperta è particolarmente significativa in quanto sottolinea uno spostamento dell'attenzione verso l'immunoterapia come via terapeutica praticabile. Comprendere come i processi infiammatori interagiscono con la salute neuronale offre nuovi percorsi per lo sviluppo di nuovi farmaci e strategie terapeutiche.
Un altro studio interessante recentemente svelato dai ricercatori presuppone che la malattia di Alzheimer possa colpire il cervello in due fasi distinte.
La malattia di Alzheimer può danneggiare il cervello in due fasi distinte, secondo una nuova ricerca finanziata dal National Institutes of Health (NIH) che utilizza sofisticati strumenti di mappatura del cervello. Secondo i ricercatori che hanno scoperto questa nuova visione, la prima fase iniziale avviene lentamente e silenziosamente – prima che le persone abbiano problemi di memoria – danneggiando solo alcuni tipi di cellule vulnerabili. Al contrario, la seconda fase tardiva provoca danni che sono più ampiamente distruttivi e coincide con la comparsa dei sintomi e il rapido accumulo di placche e altri segni distintivi dell'Alzheimer.
Una delle sfide nella diagnosi e nel trattamento dell'Alzheimer è che gran parte del danno al cervello avviene ben prima che si manifestino i sintomi classici quali la perdita della memoria. La capacità di rilevare questi cambiamenti precoci significa che, per la prima volta, possiamo vedere cosa sta succedendo al cervello di una persona durante i primi periodi della malattia.

munotherapy as a viable treatment avenue. Understanding how inflammatory processes interact with neuronal health offers new pathways for drug development and therapeutic strategies.
Another intriguing study unveiled by researchers posits that Alzheimer's disease may affect the brain in two distinct phases.
Alzheimer's disease may damage the brain in two distinct phases, based on new research funded by the National Institutes of Health (NIH) using sophisticated brain mapping tools. According to researchers who discovered this new view, the first, early phase happens slowly and silently — before people experience memory problems — harming just a few vulnerable cell types. In contrast, the second, late phase causes damage that is more widely destructive and coincides with the appearance of symptoms and the rapid accumulation of plaques, tangles, and other Alzheimer's hallmarks.
One of the challenges to diagnosing and treating Alzheimer's is that much of the damage to the brain happens well before symptoms occur. The ability to detect these early changes means that, for the first time, we can see what is happening to a person's brain during the earliest periods of the disease,
This discovery highlights which cell types are compromised earliest, providing valuable targets for potential interventions. By mapping these vulnerabilities, researchers are one step closer to devising prevention strategies that could alter the course of the disease early on.

Questa scoperta evidenzia quali tipi di cellule vengono compromessi precocemente, fornendo obiettivi preziosi per potenziali interventi. Mappando queste vulnerabilità, i ricercatori sono un passo avanti verso l'elaborazione di strategie di prevenzione che potrebbero alterare il decorso della malattia nella fase iniziale.
Nel campo degli studi clinici, al 2024, ci sono 171 studi in corso e ben 134 farmaci attualmente in fase di valutazione. Tra questi, si ritiene che un numero significativo miri alla progressione della malattia piuttosto che limitarsi ad alleviare i sintomi.
Oltre la metà (77%) dei nuovi trattamenti sono pubblicizzati come potenzialmente modificanti la malattia, nel senso che mirano ai cambiamenti patologici noti nella malattia di Alzheimer per rallentare il declino cognitivo. Questa strategia ha lo scopo di dare alle persone nelle fasi iniziali della malattia di Alzheimer un po' più di tempo prima che inizino a perdere le capacità cognitive e inizino a manifestare sintomi come la perdita di memoria.
Inoltre, la recente identificazione della perdita della funzione del gene TDP-43 che si verifica un decennio prima dell'insorgenza della malattia di Alzheimer ad esordio tardivo apre nuove strade per comprendere i meccanismi della malattia e stabilire misure preventive. Risultati di questo tipo contribuiscono a un crescente corpus di conoscenze che mira a delineare la natura multiforme della malattia e a identificare i punti di intervento cruciali.
In conclusione, i più recenti risultati della ricerca sulla malattia di Alzheimer presentano un mosaico di opportunità e sfide. Con approcci promettenti nei test del sangue, nella neurofisiologia, nella neuroimaging, nell'immunoterapia e una comprensione più profonda dei meccanismi della malattia, il potenziale per progressi trasformativi nella cura dell'Alzheimer è più palpabile che mai.

In the realm of clinical trials, as of 2024, there are 171 ongoing studies and a remarkable 134 drugs currently under evaluation. Among these, a significant number are believed to target disease progression rather than merely alleviating symptoms.
Over half (77%) of the new treatments are touted as potentially disease-modifying, meaning they target known pathological changes in Alzheimer's disease to slow cognitive decline.
This strategy is intended to give people in the early stages of Alzheimer's disease a little more time before they start to lose their cognitive abilities and begin experiencing symptoms like memory loss.
Moreover, the recent identification of TDP-43 gene function loss occurring a decade before the onset of late-onset Alzheimer's disease opens up new avenues for understanding disease mechanisms and establishing preventive measures. Findings of this nature contribute to a growing body of knowledge that aims to delineate the disease's multifaceted nature and identify crucial intervention points.
In conclusion, the latest research findings on Alzheimer's disease present a mosaic of opportunities and challenges. With promising approaches in blood testing, neurophysiology, neuroimaging, immunotherapy, and a deeper understanding of disease mechanisms, the potential for transformative progress in Alzheimer's care is more palpable than ever.

tano un mosaico di opportunità e sfide. Con approcci promettenti negli esami del sangue, nella neurofisiologia, nel neuroimaging, nell'immunoterapia e in una più profonda comprensione dei meccanismi della malattia, il potenziale per un progresso decisivo nella cura dell'Alzheimer è più palpabile che mai. La collaborazione continua tra ricercatori, operatori sanitari e politici sarà essenziale per tradurre questi risultati in progressi significativi che abbiano un impatto significativo sulla vita di milioni di persone colpite da questa devastante malattia.

Continuous collaboration among researchers, healthcare providers, and policymakers will be essential to translate these findings into meaningful advances that significantly impact the lives of millions affected by this devastating disease.

Marra Angela, Alagna Antonella

Ricercatrici - Researchers

IRCCS "Bonino Pulejo"

La Malattia di Alzheimer: Patogenesi, Diagnosi e Strategie di Intervento Terapeutico

La malattia di Alzheimer (AD) è una delle forme più comuni di demenza e rappresenta una delle sfide sanitarie principali del XXI secolo. Caratterizzata da un progressivo deterioramento delle funzioni cognitive, la malattia colpisce milioni di persone in tutto il mondo con un impatto devastante su pazienti, famiglie e sistemi sanitari. Secondo l'OMS, oltre 55 milioni di persone nel mondo vivono con demenza, con una previsione di raddoppio entro il 2030. L'AD è responsabile del 60-70% dei casi di demenza e la prevalenza aumenta con l'età, colpendo circa il 10% delle persone sopra i 65 anni e il 30-50% di quelle oltre gli 85 anni [1]. In Italia, si stima che 1,2 milioni di persone siano affette da demenza, con l'AD come causa principale, e il numero potrebbe salire a 2,5 milioni entro il 2050 [2].

La patogenesi dell'AD è complessa e multifattoriale. Le due caratteristiche patologiche principali sono: le placche amiloidi, accumuli di proteina beta-amiloide che si formano tra le cellule nervose e interferiscono con la comunicazione neuronale e i grovigli neurofibrillari, formati

Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Intervention Strategies

Alzheimer's disease (AD) is one of the most prevalent forms of dementia and represents one of the major healthcare challenges of the 21st century. Characterized by a progressive deterioration of cognitive functions, the disease affects millions of people worldwide, with a devastating impact on patients, families, and healthcare systems. According to the WHO, over 55 million people globally live with dementia, with estimates for this number to double by 2030. AD accounts for 60-70% of dementia cases, and its prevalence increases with age, affecting around 10% of individuals over 65 and 30-50% of those over 85 years old [1]. In Italy, an estimated 1.2 million people suffer from dementia, with AD being the leading cause, and this number could rise to 2.5 million by 2050 [2].

The pathogenesis of AD is complex and multifactorial. The two main pathological features are amyloid plaques, accumulations of beta-amyloid protein that form between nerve cells and interfere with neuronal communication, and neurofibrillary tangles, formed by hyperphosphorylated tau protein, whi-

da proteina tau iperfosforilata, i quali si accumulano all'interno delle cellule neuronali e sono associati alla morte cellulare [3]. L'ipotesi amiloide suggerisce che l'accumulo di beta-amiloide sia un fattore di esordio della malattia [4]. Inoltre, fattori genetici, come il gene APOE ε4, e fattori ambientali, come dieta, esercizio fisico e socializzazione, influenzano il rischio di sviluppare l'AD [5,6].

La sintomatologia dell'Alzheimer varia nelle diverse fasi della malattia. Nella fase iniziale, i pazienti manifestano difficoltà nella memoria a breve termine, come dimenticare eventi recenti o ripetere domande, e confusione riguardo a luoghi e tempi [7]. Nella fase intermedia, la perdita di memoria diventa più grave, con difficoltà nelle attività quotidiane, nel riconoscimento di familiari e disturbi dell'umore come aggressività e allucinazioni, che richiedono trattamenti farmacologici [8]. Nelle fasi avanzate, i pazienti perdono l'autonomia, non possono più comunicare e necessitano di assistenza continua [9]. La disabilità fisica aumenta, con complicazioni come malnutrizione e allettamento [10].

La diagnosi di AD si basa su una valutazione completa che include anamnesi, esami clinici (del sangue e del liquido cefalorachidiano), valutazione neuropsicologica per esaminare i deficit cognitivi e tecniche di neuroimaging, come risonanza magnetica (RM) e tomografia a

ch accumulate inside neuronal cells and are associated with cell death [3]. The amyloid hypothesis suggests that the accumulation of beta-amyloid is an initiating factor in the disease [4]. Furthermore, genetic factors, such as the APOE ε4 gene, and environmental factors, such as diet, physical exercise, and socialization, influence the risk of developing AD [5,6].

The symptoms of Alzheimer's disease vary at different stages of the illness. In the early phase, patients experience difficulties with short-term memory, such as forgetting recent events or repeating questions, and confusion regarding places and times [7]. In the intermediate stage, memory loss becomes more severe, with difficulties in daily activities, recognition of family members, and mood disturbances such as aggression and hallucinations, which require pharmacological treatment [8]. In the advanced stages, patients lose autonomy, can no longer communicate, and require continuous assistance [9]. Physical disability increases, with complications such as malnutrition and immobility [10].

The diagnosis of AD is based on a comprehensive evaluation that includes medical history, clinical exams (blood and cerebrospinal fluid tests), neuropsychological evaluation to examine cognitive deficits, and neuroimaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomo-

emissione di positroni (PET), per escludere altre cause di demenza e identificare cambiamenti nel cervello. La diagnosi precoce è fondamentale per consentire interventi tempestivi e una gestione migliore dell'evoluzione della malattia [11].
Attualmente non esiste una cura per l'Alzheimer, ma sono disponibili trattamenti che possono alleviare i sintomi e migliorare la qualità della vita. I farmaci più utilizzati includono gli inibitori della colinesterasi (Donepezil, Rivastigmina e Galantamina), che aumentano i livelli di acetilcolina, un neurotrasmettitore fondamentale per memoria e apprendimento; gli antagonisti del recettore NMDA, come la Memantina, che regolano l'attività del glutammato, evitando danni neuronali; e gli anticorpi monoclonali, che mirano a bloccare il deposito di beta-amiloide, anche se la loro approvazione dall'EMA è ancora in attesa.
In assenza di terapie farmacologiche risolutive, gli approcci non farmacologici sono essenziali per migliorare il benessere dei pazienti. La riabilitazione cognitiva preserva le funzioni cognitive, mentre le terapie occupazionali promuovono l'autonomia e il benessere attraverso attività pratiche. Gli interventi di supporto psicologico sono cruciali per affrontare il carico emotivo dei pazienti e delle loro famiglie [12]. I caregiver, spesso familiari, giocano un ruolo fondamentale nell'assistenza, ma affrontano stress, burgraphy (PET) to exclude other causes of dementia and identify changes in the brain. Early diagnosis is crucial to allow timely interventions and better management of the disease's progression [11].
Currently, there is no cure for Alzheimer's disease, but treatments are available that can alleviate symptoms and improve quality of life. The most commonly used medications include cholinesterase inhibitors (Donepezil, Rivastigmine, and Galantamine), which increase acetylcholine levels, a neurotransmitter essential for memory and learning; NMDA receptor antagonists, such as Memantine, which regulate glutamate activity to prevent neuronal damage; and monoclonal antibodies that aim to block the deposition of beta-amyloid, although their approval by the EMA is still pending.
In the absence of disease-modifying pharmacological treatments, non-pharmacological approaches are essential to improving patient well-being. Cognitive rehabilitation preserves cognitive functions, while occupational therapies promote autonomy and well-being through practical activities. Psychological support interventions are crucial in addressing the emotional burden of patients and their families [12]. Caregivers, often family members, play a fundamental role in patient care but face stress, burnout, and social isolation, making it essential to provide them with appropriate support and

nout e isolamento sociale, per cui è fondamentale fornire loro supporto e risorse adeguate [13].
La malattia di Alzheimer richiede un approccio multidisciplinare. È essenziale sensibilizzare la popolazione e promuovere la ricerca per migliorare diagnosi, trattamenti e supporto a pazienti e caregiver. Con l'invecchiamento della popolazione, la gestione dell'AD diventa urgente, con impatti economici e sociali significativi. I costi sanitari e assistenziali rappresentano un gravoso onere, con oltre 305 miliardi di dollari spesi negli Stati Uniti nel 2023 [7].
La ricerca sull'Alzheimer è in costante evoluzione, e per questo è fondamentale investire in innovazioni terapeutiche e in nuove strategie di intervento. Un'attenzione particolare va alla ricerca di biomarcatori biologici per una diagnosi precoce, nonché alla comprensione dei fattori genetici che contribuiscono allo sviluppo della malattia. Inoltre, è importante intervenire su fattori di rischio modificabili, come l'esercizio fisico, una dieta sana e l'interazione sociale, per ridurre il rischio di Alzheimer e migliorare la qualità della vita [6].

resources [13].
Alzheimer's disease requires a multidisciplinary approach. It is essential to raise awareness in the population and promote research to improve diagnosis, treatments, and support for patients and caregivers. With the aging population, managing AD has become urgent, with significant economic and social impacts. Healthcare and caregiving costs represent a heavy burden, with over 305 billion dollars spent in the United States in 2023 [7].
Research on Alzheimer's disease is constantly evolving, and therefore it is crucial to invest in therapeutic innovations and new intervention strategies. Special attention is given to the search for biological biomarkers for early diagnosis, as well as understanding the genetic factors contributing to the development of the disease. Additionally, addressing modifiable risk factors such as physical exercise, a healthy diet, and social interaction is important to reduce the risk of Alzheimer's and improve quality of life [6].

REFERENZE/REFERENCES

1. Alzheimer's Association. (2020). 2020 Alzheimer's Disease Fects and Figures. Alzheimer's & Dementia. 16(3), 391-460.
2. Fondazione Italiana Ricerca Alzheimer (2021). La demenza in Italia: stato attuale e previsioni per il futuro. FIRA.
3. Barten. D., et al. (2020). The impact of tau pathology on cognitive impairment in Alzheimer's disease: A review. Frontiers in Aging Neuroscience, 12, 28.
4. Hardy. J., & Selkge. D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimeris disease: Progress and problems on the road to therapeutics. "Science", 297(5580), 353-356.
5. Buchman. A. S.. et al. (2012). Cognitive activity and the risk of incident Alzheimeris disease. Neurology, 78(15), 1093-1099.
6. García, C. A., et al. (2019). Lifestyle Interventions for the prevention of Alzheimerts disease: A systematic review. Ageing Research Reviews, 50. 72-88.
7. Alzheimer's Association, 2023 Alzheimer's Disease Facts and Figures.
8. Yaffe, K. C., et al., "Alzheimer's Disease: Diagnosis and Management," JAMA, 2021.
9. Bennett, L. T., et al., "Neurodegenerative Disease Stages and Symptom Progression," Frontiers in Neurology, 2022.
10. Lustbader, M. W., et al., "Cognitive and Behavioral Symptoms of Alzheimer's Disease," The Lancet Neurology, 2023.
11. Karran, E., & De Strooper, B. (2016). The amyloid cascade hypothesis: Are we poised for success? Nature Reviews Drug Discovery. 15(5), 353-354.
12. Hepburn. K., et al. (2005). The effects of the "REACH" intervention on family caregivers of individuals with dementia. The Gerontologist, 45(5), 637-645.
13. Zwar, N., et al. (2021). The role of caregivers in the management of patients with dementia: A qualitative study. -BMC Geriatrics*, 21(1), 1-10.
14. Salloway, S., et al. (2014). A phase 2 study of aducanumab in Alzheimer's disease. Alzheimer's &Dementia. 10(2), 101-111.
15. World Health Organization (WHO). (2021). Dementia. Retrieved from [WHO website] (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia).

Prof. Salvatore Oddo
Ricercatore - Specialista in Biologia Molecolare
Researcher - Specialist in Molecular Biology

Recenti Innovazioni Molecolari nella Ricerca sulla Malattia di Alzheimer

Recent Molecular Innovations in Alzheimer's Disease Research

SEMINARIO SCIENTIFICO

La malattia di Alzheimer (AD) continua a essere una delle principali cause di disabilità e mortalità a livello mondiale. Recenti progressi nella ricerca molecolare hanno portato a nuove strategie terapeutiche, migliorando la nostra comprensione e gestione di questo disturbo insidioso. Sebbene gli anticorpi approvati dalla FDA rappresentino un significativo passo avanti, altri approcci innovativi continuano a evolversi, ampliando il panorama terapeutico e affrontando i meccanismi biologici chiave alla base dell'AD.

Anticorpi Approvati dalla FDA: Traguardi e Limiti

L'approvazione da parte della FDA degli anticorpi monoclonali mirati contro l'amiloide, come aducanumab (Aduhelm), lecanemab (Leqembi) e donanemab, segna una svolta nel trattamento dell'AD. Queste terapie sono progettate per eliminare le placche di amiloide-beta (Aβ) dal cervello, potenzialmente alterando la progressione della malattia. Tuttavia, i limiti significativi ne restringono l'adozione su larga scala. I benefici clinici rimangono modesti, con miglioramenti osservati principalmente nelle fasi precoci della malattia. Inoltre, preoccupazioni sulla sicurezza, come le anomalie dell'imaging legate all'amiloide (ARIA),

SCIENTIFIC SEMINAR

Alzheimer's disease (AD) remains a leading cause of disability and mortality worldwide. Recent advancements in molecular research have brought new therapeutic strategies, advancing our understanding and management of this insidious disorder. While FDA-approved antibodies represent significant progress, other innovative approaches continue to evolve, broadening the therapeutic landscape and addressing key biological mechanisms underlying AD.

FDA-Approved Antibodies: Milestones and Limitations

The FDA approval of amyloid-targeting monoclonal antibodies like aducanumab (Aduhelm), lecanemab (Leqembi), and donanemab signifies a milestone in AD treatment. These therapies are designed to clear amyloid-beta (Aβ) plaques from the brain, potentially altering disease progression. However, significant drawbacks limit their widespread adoption. Clinical benefits remain modest, with improvements observed primarily in early disease stages. Moreover, safety concerns, such as amyloid-related imaging abnormalities (ARIA), including brain edema and microhemorrhages, raise questions about

che includono edema cerebrale e microemorragie, sollevano dubbi sul loro profilo rischio-beneficio. I costi elevati del trattamento e la necessità di infusioni endovenose frequenti rappresentano ulteriori ostacoli alla loro accessibilità. Queste limitazioni evidenziano la necessità di affinare gli approcci terapeutici, migliorare la selezione dei pazienti e integrare questi trattamenti con strategie complementari, come quelle mirate a tau o alla neuroinfiammazione.

Terapia Genica e Interventi Basati su RNA
La terapia genica e gli interventi basati su RNA stanno emergendo come strumenti trasformativi nella ricerca sull'AD, offrendo metodi precisi per modulare geni e vie implicate nella sua patogenesi. Queste strategie mirano a meccanismi chiave, come la produzione di Aβ, l'aggregazione di tau e la neuroinfiammazione, e puntano ad affrontare i fattori di rischio genetici associati all'AD.

Oligonucleotidi Antisenso (ASO)
Gli ASO sono brevi sequenze sintetiche di DNA progettate per legarsi a specifiche sequenze di RNA, alterando l'espressione genica. Nell'AD, gli ASO possono ridurre la produzione di proteine tossiche o aumentare l'espressione di quelle protettive. Ad esempio, l'IONIS-MAPTRx (BIIB080) di Ionis Pharmaceuticals agisce su tau, riducendo la sua produzione nel cervello. I primi studi clinici hanno mostrato che l'IONIS-MAPTRx riduce efficacemente i livelli di tau nel liquido cerebrospinale (CSF), con un profilo di sicurezza favorevole. Queste

their risk-benefit profile. High treatment costs and the need for frequent intravenous infusions pose additional barriers to accessibility. These limitations underscore the need for refining therapeutic approaches, improving patient selection, and integrating these treatments with complementary strategies, such as those targeting tau or neuroinflammation.

Gene Therapy and RNA-Based Interventions
Gene therapy and RNA-based interventions are emerging as transformative tools in AD research, offering precise methods to modulate genes and pathways implicated in its pathogenesis. These strategies target key mechanisms, such as Aβ production, tau aggregation, and neuroinflammation, and aim to address genetic risk factors associated with AD.

Antisense Oligonucleotides (ASOs)
ASOs are short, synthetic strands of DNA designed to bind specific RNA sequences, altering gene expression. In AD, ASOs can reduce the production of toxic proteins or enhance the expression of protective ones. For example, Ionis Pharmaceuticals' IONIS-MAPTRx (BIIB080) targets tau, reducing its production in the brain. Early clinical trials have shown that IONIS-MAPTRx effectively lowers tau levels in cerebrospinal fluid (CSF), with a favorable safety profile. This approach holds promise for treating tauopathies like AD by directly addressing a key pathological

sto approccio ha promettenti potenzialità nel trattamento delle tauopatie come l'AD, affrontando direttamente un driver patologico chiave.

Terapie con siRNA e miRNA
Gli RNA interferenti piccoli (siRNA) e i microRNA (miRNA) sono molecole di RNA che modulano l'espressione genica. Queste molecole degradano l'mRNA target o ne reprimono la traduzione, offrendo una strategia promettente per il trattamento dell'AD.
• Terapie con siRNA: Alnylam Pharmaceuticals sta esplorando approcci con siRNA per regolare a ribasso APP o BACE1, due attori cruciali nella produzione di Aβ. Riducendo la sintesi di queste proteine, le terapie con siRNA puntano a mitigare la formazione delle placche di Aβ e i suoi effetti a valle.
• Terapie basate su miRNA: I miRNA regolano naturalmente l'espressione genica e possono mirare a più vie. Ad esempio, i miR-34a e miR-146a sono studiati per il loro ruolo nella modulazione dell'infiammazione e della patologia tau nei modelli di AD. Le piattaforme di somministrazione, come le nanoparticelle lipidiche e i vettori virali, sono ottimizzate per migliorare la stabilità e la penetrazione cerebrale di queste terapie.

Modifica Genetica con CRISPR-Cas9
CRISPR-Cas9, una tecnologia rivoluzionaria di editing genetico, consente modifiche precise del DNA. Nell'AD, CRISPR-Cas9 ha il potenziale di correggere mutazioni familiari o modificare i fattori di rischio genetici.
• Correzione delle mutazioni familiadriver.

siRNA and miRNA-Based Therapies
Small interfering RNAs (siRNAs) and microRNAs (miRNAs) are RNA molecules that modulate gene expression. These molecules degrade target mRNA or repress its translation, offering a promising strategy for AD treatment.
• siRNA Therapies: Alnylam Pharmaceuticals is exploring siRNA approaches to downregulate APP or BACE1, two critical players in Aβ production. By reducing the synthesis of these proteins, siRNA therapies aim to mitigate Aβ plaque formation and its downstream effects.
• miRNA-Based Therapies: miRNAs naturally regulate gene expression and can target multiple pathways. For instance, miR-34a and miR-146a are being investigated for their roles in modulating inflammation and tau pathology in AD models. Delivery platforms, such as lipid nanoparticles and viral vectors, are being optimized to improve the stability and brain penetration of these therapies.

Gene Editing with CRISPR-Cas9
CRISPR-Cas9, a groundbreaking gene-editing technology, allows precise modifications of DNA. In AD, CRISPR-Cas9 holds potential for correcting familial mutations or modifying genetic risk factors.
• Correcting Familial AD Mutations: Mutations in genes such as PSEN1, PSEN2, and APP are linked to familial AD. CRISPR-Cas9 could be used to correct these

ri dell'AD: Le mutazioni nei geni come PSEN1, PSEN2 e APP sono collegate all'AD familiare. CRISPR-Cas9 potrebbe essere utilizzato per correggere queste mutazioni, fermando potenzialmente il processo della malattia.

• Regolazione a ribasso di APOE4: L'allele APOE4 è il principale fattore di rischio genetico per l'AD a insorgenza tardiva. Utilizzando CRISPR-Cas9, i ricercatori stanno esplorando strategie per sopprimere l'espressione di APOE4 o convertirla nell'allele protettivo APOE2. Gli studi preclinici suggeriscono che questo approccio potrebbe ridurre il carico di amiloide e migliorare i risultati cognitivi nei modelli animali.

Sfide nella Somministrazione e Innovazioni
Una sfida primaria nella terapia genica e negli interventi basati su RNA è la somministrazione efficiente e sicura al cervello. Le innovazioni nei sistemi di nanoparticelle, nell'ultrasuono focalizzato e negli enhancer della barriera emato-encefalica stanno affrontando questi ostacoli, aprendo la strada a una maggiore applicabilità clinica.

Invecchiamento e Malattia di Alzheimer: Nuove Opportunità in mTOR e S6K1
L'invecchiamento è il fattore di rischio più significativo per l'AD, e il targeting delle vie associate all'invecchiamento offre una nuova possibilità terapeutica. La via del mammalian target of rapamycin (mTOR), un regolatore chiave del metabolismo cellulare e della sintesi proteica, gioca un ruolo fondamentale nell'invecchiamento e nella neurodegenerazione. L'iperattivazione del

mutations, potentially halting the disease process.

• Downregulating APOE4: The APOE4 allele is the strongest genetic risk factor for late-onset AD. Using CRISPR-Cas9, researchers are exploring strategies to suppress APOE4 expression or convert it to the protective APOE2 allele. Preclinical studies suggest this approach could reduce amyloid burden and improve cognitive outcomes in animal models.

Delivery Challenges and Innovations
A primary challenge in gene therapy and RNA-based interventions is efficient and safe delivery to the brain. Innovations in nanoparticle systems, focused ultrasound, and blood-brain barrier penetration enhancers are addressing these hurdles, paving the way for broader clinical applicability.

Aging and Alzheimer's Disease: Novel Opportunities in mTOR and S6K1
Aging is the most significant risk factor for AD, and targeting aging-associated pathways offers a novel therapeutic avenue. The mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, a key regulator of cellular metabolism and protein synthesis, plays a critical role in aging and neurodegeneration. Hyperactivation of mTOR signaling has been linked to impaired autophagy, increased A_{β} accumulation, and tau hyperphosphorylation.

Reducing mTOR activity, either directly or

segnale mTOR è stata collegata a un'autofagia compromessa, un accumulo aumentato di Aβ e una iperfosforilazione di tau.

Ridurre l'attività di mTOR, sia direttamente che attraverso effettori a valle come la chinasi ribosomiale S6 (S6K1), ha mostrato potenziale nei modelli preclinici. Agenti farmacologici come la rapamicina e inibitori selettivi di S6K1 sono sotto investigazione per il loro potenziale di migliorare l'autofagia, ridurre la neuroinfiammazione e mitigare i deficit sinaptici. Targetizzare queste vie potrebbe non solo rallentare la progressione dell'AD, ma anche promuovere un invecchiamento cerebrale sano, rappresentando una nuova frontiera nello sviluppo terapeutico.

Sfide e Direzioni Future

Nonostante i significativi progressi, persistono delle sfide nello sviluppo di trattamenti efficaci per l'AD. La diagnosi nelle fasi avanzate, la eterogeneità della malattia e l'efficacia limitata delle terapie attuali evidenziano la necessità di biomarcatori robusti e approcci personalizzati. Combinare le terapie mirate all'amiloide con interventi molecolari che affrontano la patologia tau, la neuroinfiammazione e i meccanismi legati all'invecchiamento potrebbe offrire una strategia più completa per modificare la traiettoria della malattia. Inoltre, migliorare i sistemi di somministrazione per le terapie geniche e gli interventi basati su RNA sarà cruciale per il loro successo in contesti clinici.

through downstream effectors like ribosomal protein S6 kinase 1 (S6K1), has shown promise in preclinical models. Pharmacological agents such as rapamycin and selective S6K1 inhibitors are under investigation for their potential to enhance autophagy, reduce neuroinflammation, and mitigate synaptic deficits. Targeting these pathways may not only slow AD progression but also promote healthy brain aging, presenting an exciting frontier for therapeutic development.

Challenges and Future Directions

Despite significant advancements, challenges persist in developing effective treatments for AD. Late-stage diagnosis, the disease's heterogeneity, and the limited efficacy of current therapies highlight the need for robust biomarkers and personalized approaches. Combining amyloid-targeting therapies with molecular interventions addressing tau pathology, neuroinflammation, and aging-related mechanisms may provide a more comprehensive strategy to modify disease trajectory. Additionally, enhancing delivery systems for gene therapies and RNA-based interventions will be critical to their success in clinical settings.

Maresca Giuseppa, Corallo Francesco

Ricercatori - Researchers

IRCCS "Bonino Pulejo"

"Disturbi neuropsicologici e comportamentali nella malattia di Alzheimer: valutazione e trattamento."

L'Alzheimer (AD) è la forma più diffusa di demenza, classificata nel DSM-5 come disturbo neurocognitivo maggiore [1]. È caratterizzata da un deterioramento progressivo delle funzioni cognitive, come memoria, linguaggio e funzioni esecutive. La diagnosi viene posta quando i deficit cognitivi interferiscono con l'autonomia del paziente nelle attività quotidiane. I segni precoci includono la compromissione della memoria a breve termine, con difficoltà nel ricordare eventi recenti o seguire conversazioni, pur mantenendo un certo grado di autonomia. Con l'avanzare della malattia, la memoria a lungo termine è danneggiata, rendendo difficile riconoscere persone e eventi passati [2]. I pazienti sviluppano anche difficoltà linguistiche, come afasia e problemi nella comprensione del linguaggio [3]. Le funzioni esecutive si deteriorano, causando difficoltà nella pianificazione e nel problem solving, che influenzano negativamente le attività quotidiane [4]. La percezione visuo-spaziale è compromessa, con

"Neuropsychological and Behavioral Disorders in Alzheimer's Disease: Evaluation and Treatment"

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia, classified in the DSM-5 as a major neurocognitive disorder [1]. It is characterized by a progressive decline in cognitive functions, such as memory, language, and executive abilities. The diagnosis is made when cognitive deficits interfere with the patient's ability to perform daily activities independently. Early symptoms include short-term memory impairment, with difficulties in recalling recent events or following conversations, although the patient may still maintain a certain level of autonomy. As the disease progresses, long-term memory is affected, making it difficult to recognize people and recall past events [2]. Patients also develop language deficits, including aphasia and comprehension difficulties [3]. Executive functions decline, leading to challenges in planning and problem-solving, negatively impact daily tasks and routine [4]. Visuospatial perception is also impaired, with difficulty recognizing faces or orien-

difficoltà nel riconoscere volti o orientarsi in ambienti noti, aumentando il rischio di smarrirsi o cadere [5].
La valutazione neuropsicologica è fondamentale per diagnosticare e monitorare l'AD. Tra i principali test, il Mini-Mental State Examination (MMSE) fornisce una panoramica delle capacità cognitive, mentre il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) rileva deficit lievi. Il Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) misura la memoria verbale, e il Trail Making Test (TMT) e lo Stroop Test valutano le funzioni esecutive. Il Boston Naming Test (BNT) e la Verbal Fluency monitorano le difficoltà linguistiche, mentre il Clock Drawing Test (CDT) e il Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) valutano le capacità visuo-spaziali.
Nei pazienti con AD, anche disturbi psicologici come ansia, depressione, apatia, irritabilità, aggressività, deliri e allucinazioni sono comuni e tendono a peggiorare con il progredire della malattia, influenzando negativamente la qualità della vita e l'interazione sociale [6]. Per valutare la depressione, si utilizza la Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD), mentre il Neuropsychiatric Inventory (NPI) è impiegato per monitorare i sintomi neuropsichiatrici.
La gestione dell'Alzheimer richiede un approccio multidisciplinare che comprenda trattamenti farmacologici, terapia cognitiva e supporto psicologico.

ting oneself in familiar environments, thereby increasing the risk of getting lost or falling [5].
Neuropsychological assessment is essential for diagnosing and monitoring AD. Among the key tests used, the Mini-Mental State Examination (MMSE) provides an overview of cognitive function, while the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) detects milder deficits. The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) evaluates verbal memory, and the Trail Making Test (TMT) and Stroop Test assess executive functions. The Boston Naming Test (BNT) and Verbal Fluency evaluate language abilities, while the Clock Drawing Test (CDT) and the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) assess visuospatial skills.
In patients with AD, psychological symptoms such as anxiety, depression, apathy, irritability, aggression, delusions, and hallucinations are common and tend to worsen as the disease progresses, negatively affecting the patient's quality of life and social interactions [6]. To assess depression, the Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) is utilized, while the Neuropsychiatric Inventory (NPI) is employed to monitor neuropsychiatric symptoms.
Managing Alzheimer's disease requires a multidisciplinary approach that combines pharmacological treatments, cognitive therapy, and psychological sup-

La riabilitazione neuropsicologica, con stimolazione cognitiva e training della memoria, aiuta a rallentare il declino cognitivo e a migliorare l'adattamento del paziente e il benessere del caregiver [7, 8].
L'innovazione tecnologica offre nuove opportunità nella gestione dell'Alzheimer. La telemedicina consente il monitoraggio remoto dei pazienti, migliorando l'accesso alle cure [9]. Tecnologie come realtà aumentata e virtuale stimolano le funzioni cognitive, coinvolgendo i pazienti e fornendo risorse utili anche per i caregiver [10,11].
Il supporto psicologico è essenziale nella gestione dell'Alzheimer, per i pazienti e i caregiver. I pazienti spesso affrontano ansia, stress e depressione a causa dei cambiamenti cognitivi, mentre i caregiver vivono un significativo carico emotivo e fisico [12]. Interventi come il counseling individuale e i gruppi di supporto offrono sostegno psicologico, mentre la formazione per i caregiver aiuta a gestire la malattia e a ridurre l'ansia [13]. Il supporto psicologico e sociale è cruciale per alleviare il "burden" del caregiver [14]. Strumenti come il Zarit Burden Interview (ZBI) e il Caregiver Strain Index (CSI) misurano il carico emotivo ed economico, individuando le aree in cui è necessario intervenire per migliorare il benessere dei familiari.
Nel nostro Centro, un team multidisciplinare di neurologi, psichiatri, psicologi e assistenti sociali sviluppa piani di intervento personalizzati per migliorare la

port. Neuropsychological rehabilitation, through cognitive stimulation and memory training, helps slow cognitive decline and improves both patient adaptation and caregiver well-being [7, 8].
Technological innovation provide new opportunities in the management of Alzheimer's disease. Telemedicine facilitates remote monitoring of patients, improving access to care [9]. Technologies like augmented and virtual reality stimulate cognitive functions, engaging patients and providing valuable resources for caregivers as well [10, 11].
Psychological support is essential in the management of Alzheimer's, for both patients and caregivers. Patients often experience anxiety, stress, and depression due to cognitive changes, while caregivers face substantial emotional and physical burdens [12]. Interventions such as individual counseling and support groups offer fundamental psychological support, while caregiver training helps manage disease-related stress and reduce anxiety [13]. Psychosocial support is crucial in alleviating the burden placed on caregivers [14]. Tools like the Zarit Burden Interview (ZBI) and Caregiver Strain Index (CSI) measure the emotional and financial strain on caregivers, identifying areas for intervention to improve family members' well-being.
At our center, a multidisciplinary team of neurologists, psychiatrists, psycholo-

qualità della vita di pazienti con AD e dei loro caregiver. La valutazione neuropsicologica, permette di analizzare le funzioni cognitive, facilitando la diagnosi e monitorando l'evoluzione della malattia. Il supporto psicologico nelle fasi iniziali aiuta a gestire ansia e depressione, mentre i caregiver beneficiano di interventi psicoeducativi per ridurre lo stress e sviluppare strategie di coping. La nostra struttura partecipa a progetti di ricerca avanzata, offrendo trattamenti innovativi e contribuendo all'avanzamento delle conoscenze neurologiche.

La presa in carico del paziente con AD deve prevedere diagnosi, riabilitazione neuropsicologica e supporto psicologico, con un approccio multidisciplinare che migliora la qualità della vita di pazienti e caregiver. L'integrazione di innovazione tecnologica e formazione continua è essenziale per garantire un'assistenza adeguata alla gestione di questa patologia.

gists, and social workers develops personalized intervention plans aimed at improving the quality of life for AD patients and their caregivers. Neuropsychological evaluation allows for detailed analysis of cognitive functions, facilitating the diagnosis and monitoring disease progression. Early-stage psychological support helps manage anxiety and depression, while caregivers benefit from psychoeducational interventions designed to reduce stress and develop coping strategies. Our facility participates in advanced research projects, offering innovative treatments and contributing the broader understanding of neurological conditions.

Care for AD patients should involve comprehensive diagnosis, neuropsychological rehabilitation, and psychological support, all within a multidisciplinary framework that improves the quality of life for both patients and caregivers. The integration of technological innovation and ongoing education is vital to ensure appropriate care in managing this condition.

REFERENZE/REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Petersen RC, et al. Clinical features and progression of Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement. 2020;16(6):763-775.
3. Mendez MF, et al. The neuropsychology of Alzheimer's disease and related disorders. J Neuropsychol. 2020;14(3):292-310.
4. Lange KW, et al. Executive dysfunction in Alzheimer's disease: A review of neuropsychological assessments. Front Aging Neurosci. 2021;13:655390.
5. Yassa MA, et al. Visuospatial processing and the hippocampus in Alzheimer's disease: Insights from neuroimaging studies. J Alzheimers Dis. 2020;76(2):435-449.
6. Mulligan RS, et al. Apathy in Alzheimer's disease: Current status and future directions. J Alzheimers Dis. 2021;81(1):29-43.
7. Sáenz JA, et al. Neuropsychological rehabilitation for patients with dementia: A systematic review. Neuropsychol Rehabil. 2020;30(5):811-842.
8. Clare L, et al. Cognitive rehabilitation and cognitive training in early-stage dementia: A systematic review. J Am Geriatr Soc. 2019;67(2):345-352.
9. Baker C, et al. The role of technology in the management of dementia: A systematic review. Dement Geriatr Cogn Disord. 2019;47(1-2):43-60.
10. Choi YJ, et al. The effectiveness of virtual reality for enhancing cognitive function in patients with dementia: A systematic review. J Alzheimers Dis. 2020;78(1):1-10.
11. Latella D, Formica C, Ielo A, Grioli P, Marra A, Costanzo D, Merlo ME, Pappalardo SM, Corallo F, Marino S, Quartarone A, Calabrò RS, Maresca G. A feasibility and usability study of a virtual reality tool (VESPA 2.0) for cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment: an ecological approach. Front Psychol. 2024 Oct 18;15:1402894. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1402894.
12. Fitzgerald M, et al. Psychological support for caregivers of individuals with dementia: A review. Clin Psychol Rev. 2021;87:101978.
13.Gaugler JE, et al. The impact of caregiving on health outcomes: A meta-analysis. Psychol Aging. 2020;35(3):453-463.
14. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: Correlates of feelings of burden. The Gerontologist. 2010;20(6):649–655.

Instant Camera

Team Accettazione

Team Psicologhe con “Vespa” e “Pepper”

Tecnico della Riabilitazione Psichiatrica

Assistenti Sociali