

*Esplorare un enigma. La malattia di Alzheimer tra dilemmi diagnostici, progetti di prevenzione e linee di ricerca nel campo della genetica*

Elisa Pasquarelli

Dottore di ricerca in Etnologia e etnoantropologia  
Sapienza Università di Roma

**Margaret LOCK, *The Alzheimer conundrum. Entanglements of dementia and aging*, Princeton University Press, Princeton (New Jersey) 2013, 310 pp.**

In questo libro, Margaret Lock ci accompagna nell'universo complesso della malattia di Alzheimer a partire dalla fondazione storica di questa categoria nosologica, che risale all'inizio del Novecento, fino alle più recenti prospettive della ricerca scientifica nel campo della genetica su questa patologia. Prodotto di una ricerca etnografica di lunga durata, avviata nel 2002, il testo accoglie un ricco materiale attinto da interviste condotte negli Stati Uniti, in Canada e nel Regno Unito con scienziati di diversi settori – medici, epidemiologi, genetisti, biologi – da osservazione svolta in contesti clinici, da conferenze e seminari, oltreché da una nutrita bibliografia.

Perché la malattia di Alzheimer rappresenta un enigma? Per la sua intrinseca ambiguità, potremmo rispondere. Dilemmi teoretici e scientifici hanno storicamente accompagnato i processi di creazione, definizione e consolidamento di quest'etichetta, per poi riversarsi nel discorso biomedico elaborato nei decenni successivi fino a quello più attuale. Ben sintetizzato dal sottotitolo di questo volume, uno dei dubbi più insistenti e persistenti, dal momento che conserva piena attualità, concerne il rapporto tra ciò che la designazione nosologica incasella come stato patologico e ciò che può essere ritenuto, pensato, o semplicemente essere un "normale" processo biologico di invecchiamento. L'Autrice, nella sezione introduttiva del libro, ci informa che la questione non è risolta. Si tratta di un quesito in sospenso che si tramanda fin dalla nascita della malattia di Alzheimer. Emil Kraepelin, il celebre tassonomista tedesco, conia la dicitura conferendole legittimazione ufficiale in seguito all'osservazione di un certo, invero esiguo, numero di "casi" in cui il panorama sintomatologico tipico di questa condizione si era manifestato in soggetti di età relativamente giovane (sotto i sessant'anni). All'epoca, questa costellazione di sintomi afferiva alla nozione di "demenza senile", che si applicava a persone sopra i settant'anni di età, e che era considerata sostanzialmente normale. Lo stesso ispiratore dell'eponimo, Alois Alzheimer, ed eminenti studiosi a lui contemporanei, per questo, espressero delle perplessità verso l'istituzione di un'etichetta separata perché, come lo stesso Kraepelin peraltro riconobbe, il quadro patologico che identificava non era ben compreso. Sebbene fin dalla nascita della nozione di malattia di Alzheimer, esponenti di spicco della comunità scientifica si siano misurati, in un dibattito pluridecennale, su nodi problematici della definizione nosografica connessi all'autonomia del profilo anatomopatologico che le era stato attribuito in modo elettivo, esso è riconosciuto valido ancora oggi. Le lesioni cerebrali che lo caratterizzano sono le placche amiloidi e i grovigli neurofibrillari, ma, significativamente, è ormai appurato con l'ausilio delle più sofisticate

tecnologie per la produzione di neuroimmagini (LEIBING A. 2006), si riscontrano anche nei cervelli di persone anziane decedute senza aver ricevuto una diagnosi di deterioramento cognitivo, pure a livelli tali da farla paventare, mentre talora mancano in quelli di individui etichettati come malati di Alzheimer (WHITEHOUSE P.J. - GEORGE D. 2008; KAUFMAN S. 2006: 26). Già Alois Alzheimer ebbe modo di constatare che il nesso fra le placche e la demenza senile non era chiaro, e ipotizzò che la loro comparsa fosse tipica del normale processo di involuzione senile del sistema nervoso centrale (ALZHEIMER A. 1991 [1911]), rimanendo convinto, insieme ad altri, che la distinzione fra demenza senile e normale invecchiamento non fosse ancora delucidata (POLLEN D. A. 2000: 116). Le discrepanze tra le evidenze cliniche e le risultanze neuropatologiche suggeriscono che la validità della circoscrizione nosologica sia ancora disputabile, poiché un confine discreto, univoco, tra “normale” e “patologico” nel processo biologico di invecchiamento non è stato afferrato. Alla costituzione dell’“enigmaticità” della malattia di Alzheimer contribuiscono anche altri elementi: allo stato attuale può essere diagnosticata con certezza solamente post-mortem, mediante un’autopsia cerebrale: in vita, la diagnosi è clinica e si parla sempre e solo di “possibile” o “probabile” Alzheimer. Ancora, la malattia di Alzheimer rimane uno stato a eziologia sconosciuta. Non esistono, al momento, terapie farmacologiche in grado di arrestarne o rallentarne il decorso progressivo. Questi aspetti critici rievocano costantemente il problema di distinguere normale e patologico nel processo di invecchiamento e di stabilire se la malattia di Alzheimer sia un’entità patologica distinta da un estremo quantitativo dell’invecchiamento normale (cfr. KAUFMAN S. 2006). Si tratta di questioni che attraggono l’interesse di voci (auto)critiche della biomedicina, come dimostra, per esempio, uno fra i più famosi esperti della malattia di Alzheimer, il neurologo e geriatra statunitense Peter J. Whitehouse, quando si chiede se tale condizione di salute sia una «malattia cerebrale cronico-degenerativa trovata in natura o un eponimo di due parole inventato dagli esseri umani» (WHITEHOUSE P.J. 2007: 460). Su queste questioni, Lock si sofferma in esordio al volume, complessivamente composto di nove capitoli con densi inserti etnografici, tratteggiando anche i meccanismi di consolidamento e standardizzazione della malattia di Alzheimer attivi a partire dalla “riscoperta” di questa patologia, su cui il dibattito scientifico si era per qualche decennio sopito, che risale agli anni Sessanta del Novecento. La malattia di Alzheimer, come costruito biomedico, ha subito un processo di riconcettualizzazione sfociato nel passaggio storico da una concezione iniziale come demenza presenile, avallata da Alois Alzheimer e altri colleghi sulla scorta dell’età dei “primi” pazienti del medico tedesco, a una visione come patologia senile, che sollecita ampie preoccupazioni politico-sanitarie ed economiche a fronte del fenomeno sociodemografico dell’invecchiamento della popolazione. Questa trasformazione è un atto di rilievo più politico che scientifico perché «il numero dei cosiddetti casi è cresciuto da uno agli stimati 25 milioni nel mondo, non solo a causa dell’invecchiamento della popolazione ma a causa della ridefinizione della senilità e della demenza senile come malattia di Alzheimer» (WHITEHOUSE P.J. 2007: 460). Ciò nondimeno, le apprensioni politico-economiche che ruotano intorno alla prefigurazione dei costi socioassistenziali legati all’invecchiamento della popolazione e, quindi, all’aumento dei “casi” di demenza, congiuntamente alle difficoltà diagnostiche e all’impossibilità terapeutica che caratterizzano la malattia di Alzheimer, hanno condotto la ricerca verso un progetto di prevenzione, assegnato sia all’affidabilità di biomarcatori univocamente apprezzati, sia all’individuazione di stadi preclinici. Su questo progetto, Margaret Lock si concentra a partire dal terzo capitolo, nel quale introduce il concetto di Mild Cognitive Impairment.

Il Mild Cognitive Impairment (MCI), letteralmente “deterioramento cognitivo lieve”, emerge in campo biomedico alla fine degli anni Ottanta del secolo scorso per iniziativa di Ronald C. Petersen della Mayo Clinic (Rochester, Minnesota) che lo utilizza come categoria diagnostica, come spiega Lock, per individui “cognitivamente normali”, in grado di vivere in modo autonomo e indipendente, i quali lamentano però un soggettivo disturbo di memoria (p. 79). Per definizione, il Mild Cognitive Impairment inquadra «uno stato transitorio tra l'invecchiamento normale e la demenza, o, più specificamente, la malattia di Alzheimer» (PETERSEN R. C. *et al.* 1999: 303), della quale si costituisce come (potenziale) stato preclinico. Tuttavia, sussistono delle perplessità circa il carattere predittivo del Mild Cognitive Impairment rispetto all'instaurazione di una futura demenza perché i dati sperimentali sui tassi di conversione sono disomogenei: tra le persone che ricevono questa diagnosi, alcune sviluppano effettivamente la patologia dementigena, ma altre rimangono stabili e, significativamente, in alcune i sintomi addirittura regrediscono (cfr. PETERSEN R. C. *et al.* 2001, GRAHAM J.E. 2008). Il Mild Cognitive Impairment è figlio dei tentativi di individuare a livello clinico fasi prodromiche della malattia di Alzheimer per rispondere alle difficoltà diagnostiche che ho già descritto, ma rimane a sua volta un dominio ambiguo, sia per la varietà degli esiti futuri, sia perché vuole prefigurare un intermezzo tra “normalità” e “demenza”, e quindi implica la valutazione, tutt'altro che univoca o universale, di ciò che sia “normale”. La considerazione della normalità nel processo biologico di invecchiamento risponde a stimoli di origine storico-culturale, sociale, ideologica, ad attitudini personali e presupposti impliciti sull'anziano e l'anzianità, e non è riducibile a regole neutrali: giusto per fare un esempio, il disturbo di memoria, che è il primo criterio per la proclamazione ufficiale del Mild Cognitive Impairment, è genuinamente ritenuto da molte persone un normale corollario dell'avanzamento dell'età. Alla fine degli anni Ottanta del Novecento, si assiste alla “molecolarizzazione” della malattia di Alzheimer (cap. 4), espressa dalla ricerca di stadi prodromici di questa patologia individuabili mediante segnali corporei specifici, anche con vent'anni di anticipo sulla comparsa dei disturbi di memoria e dei primi cambiamenti comportamentali: l'auspicio era quello di identificare dei biomarcatori sicuri, uniformemente accettati e affidabili. L'analisi del liquido cerebrospinale risultò uno degli strumenti potenzialmente più soddisfacenti (MATTSSON N. - BRAX D. - ZETTERBERG H. 2010), perché consente la misurazione, su soggetti in vita, della quantità di proteina amiloide e della proteina tau iperfosforilata, che sono in relazione, rispettivamente, con la presenza di placche e grovigli neurofibrillari: in teoria, nei soggetti con malattia di Alzheimer la proteina A $\beta_{1-42}$  (beta amiloide 1-42) decresce, mentre la tau aumenta (cfr. BRAAK E. *et al.* 1999; BRAAK H. - BRAAK E. 2000; WHITEHOUSE P.J. - GEORGE D. 2008), tuttavia, la validità diagnostica di questo sistema deve fare i conti con il fatto che, spesso, i cervelli di persone decedute con una diagnosi di Alzheimer mostrano lesioni cerebrali aggiuntive (come i corpi di Lewy) e non è possibile stabilire quale abbia svolto la funzione eziologica determinante nell'insorgenza della demenza (cfr. GROWDON J.H. 1999).

Nei capitoli che seguono, a partire dal quinto, Lock affronta la questione del ruolo della genetica nella malattia di Alzheimer, inserendo un'ampia documentazione etnografica (capp. 6-7-8). L'ideologia della suscettibilità genetica ha una fisionomia ambivalente perché l'indicazione di un'esposizione individuale al rischio di sviluppare una determinata patologia sulla base esclusiva del genotipo non è predittiva: bisogna considerare la variabilità delle risultanze fenotipiche sulle persone e l'esistenza di geni che virtualmente potrebbero associarsi a qualunque malattia, delle influenze ambientali che agiscono su di essi e, più generalmente, tenere conto del fatto che molto spesso

i geni predispongono, ma raramente dispongono (COOK-DEGAN R.M. 2000). Risale al 1996 la scoperta che una modifica del quarto allele del gene polimorfico chiamato apolipoproteina E (ApoE) localizzato nel cromosoma 19 poteva essere in relazione all'insorgenza dell'Alzheimer tardivo. Fra le varianti genetiche dell'apolipoproteina E, cioè  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ , solo quest'ultima è considerata un fattore di rischio per l'Alzheimer tardivo, mentre la modifica del secondo allele sembra in rapporto a una diminuzione del rischio (ALTSTIEL L. - PAUL S. 2000: 264). La proliferazione dell'offerta di test genetici predittivi che ha fatto seguito a queste scoperte scientifiche solleva questioni etiche relative al senso che l'informazione sulla suscettibilità può rivestire per le persone: la malattia di Alzheimer rimane una patologia priva di trattamenti terapeutici efficaci e quindi sapere di essere portatore di una determinata mutazione genetica che espone al rischio non può sfociare in azioni preventive/curative finalizzate, inoltre l'affidabilità del dato genetico è controversa. La mutazione del quarto allele dell'apolipoproteina aumenta la possibilità generale che un individuo che ne è portatore sviluppi la malattia di Alzheimer «ma la sua presenza non causa la malattia, né la sua assenza protegge dalla malattia» (WHITEHOUSE P.J. - GEORGE D. 2008: 151), anzi «molti individui, probabilmente la maggioranza, che eredita l' $\epsilon 4$  non sviluppa l'Alzheimer nemmeno in età avanzata» (GROWDON J.H. 1999: 282); questo fatto è indicativo della variabilità dei percorsi che conducono al fenotipo patologico, di cui la mutazione genetica rappresenta uno solo dei sentieri possibili. L'Autrice sottolinea la necessità di considerare, quindi, l'interazione reciproca fra diversi geni e l'influenza di più ampie e complesse interrelazioni fra cofattori genetici, proteici e ambientali rispetto agli esiti fenotipici in singole persone. È un approccio, questo, che di recente è stato accolto dalla genomica e dall'epigenetica, branche di studio in cui i biologi molecolari, discostandosi da una prospettiva limitata al singolo gene, superano le concezioni deterministiche di percorsi biologici lineari e unidirezionali per abbracciare una visione dinamica del rapporto tra DNA e micro-fattori interni al corpo e macro-fattori esterni a esso. I modelli dell'epigenetica riconoscono dunque che la biologia individuale subisca l'influenza di variabili storiche, sociali, politiche e ambientali, pur facendole per ora solo sporadicamente oggetto di ricerca.

All'inizio dell'ultimo capitolo Lock si chiede se il modo di pensare all'Alzheimer come una condizione puramente materiale, localizzata esclusivamente nel cervello, sia il migliore. È, questo, un modo riduzionistico che sostiene l'obiettivo di trovare farmaci efficaci, e l'enfasi sulla prevenzione non lo ribalta ma ne cambia soltanto la prospettiva, poiché quei medicinali, una volta identificati, verrebbero semmai somministrati prima che si verificano i cambiamenti comportamentali indotti dalla patologia. Invece, l'Autrice invita a guardare alla malattia di Alzheimer come a un fenomeno globale; che la ricerca continui è chiaramente auspicato, ma con una visuale che non si limiti alla frenetica ricerca di una cura né si affidi a processi di sviluppo della conoscenza che, per ragioni economico-finanziarie, non sono "realistici" che per i segmenti più ricchi del mondo.

## Bibliografia

ALTSTIEL Larry - PAUL Steven (2000), *Alzheimer disease and the new biology*, pp. 261-268, in WHITEHOUSE P.J. - MAURER K. - BALLENGER J.F. (curatori), *Concepts of Alzheimer disease. Biological, clinical and cultural perspective*, The John Hopkins University Press, Baltimore.

ALZHEIMER Alois (1991 [1911]), *Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters*, traduz. in inglese e con una introduzione di FÖRSTL Hans - LEVY Raymond, *On certain peculiar disease of old age, "History of Psychiatry"*, vol. 2, n. 5, 1991, pp. 74-101.

BRAAK Eva - GRIFFING Katherine - ARAI Kimihito - BOHL Jürgen - BRATZKE Hansjürgen - BRAAK Heiko (1999), *Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer?*, "European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience", vol. 249, supplemento III, pp. 14-22.

BRAAK Heiko - BRAAK Eva (2000), *Neurofibrillary changes. The hallmark of Alzheimer disease*, pp. 53-71, in WHITEHOUSE P.J. - MAURER K. - BALLENGER J.F. (curatori), *Concepts of Alzheimer disease. Biological, clinical and cultural perspective*, The John Hopkins University Press, Baltimore.

COOK-DEEGAN Robert Mullan (2000), *The genetics of Alzheimer disease. Some future implications*, pp. 269-290, in WHITEHOUSE P.J. - MAURER K. - BALLENGER J.F. (curatori), *Concepts of Alzheimer disease. Biological, clinical and cultural perspective*, The John Hopkins University Press, Baltimore.

GRAHAM Janice E. (2008), *Facilitating regulation. The dance of statistical significance and clinical meaningfulness in standardizing technologies for dementia*, "BioSocieties", vol. 3, n. 3, 2008, pp. 241-263.

KAUFMAN Sharon R. (2006), *Dementia-near-death and "Life Itself"*, pp. 23-42, in LEIBING A. - COHEN L. (curatori) *Thinking about dementia. Culture, loss, and the anthropology of senility*, Rutgers University Press, New Brunswick.

LEIBING Annette (2006), *Divided gazes. Alzheimer's disease, the person within, and death in life*, pp. 240-268, in LEIBING A. - COHEN L. (curatori) *Thinking about dementia. Culture, loss, and the anthropology of senility*, Rutgers University Press, New Brunswick.

LEIBING Annette - COHEN Lawrence (curatori) (2006), *Thinking about dementia. Culture, loss, and the anthropology of senility*, Rutgers University Press, New Brunswick.

MATTSSON Niklas - BRAX David - ZETTERBERG Henrik (2010), *To know or not to know. Ethical issues related to early diagnosis of Alzheimer's disease*, "International Journal of Alzheimer's Disease", vol. 2010 [doi: 10.4061/201/841941], 4 pp.

PETERSEN Ronald C. - DOODY Rachele - KURZ Alexander - MOHS Richard C. - MORRIS John C. - RABINS Peter V. - RITCHIE Karen - ROSSOR Martin - THAL Leon - WINBLAD Bengt (2001), *Current concepts in mild cognitive impairment*, "Archives of Neurology", vol. 58, 2001, pp. 1985-1992.

PETERSEN Ronald C. - SMITH Glenn E. - WARING Stephen C. - IVNIK Robert J. - TANGALOS Eric G. - KOKMEN Emre (1999), *Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome*, "Archives of Neurology", vol. 56, vol. 3, 1999, pp. 303-308.

POLLEN Daniel A. (2000), *The history of the genetics of Alzheimer disease*, pp. 115-124, in WHITEHOUSE P.J. - MAURER K. - BALLENGER J.F. (curatori), *Concepts of Alzheimer disease. Biological, clinical and cultural perspective*, The John Hopkins University Press, Baltimore.

WHITEHOUSE Peter J. (2007), *The next 100 years of Alzheimer's - learning to care, not to cure*, "Dementia", vol. 6, n. 4, 2007, pp. 459-462.

WHITEHOUSE Peter J. - GEORGE Daniel (2008), *The myth of Alzheimer's. What you aren't being told about today's most dreaded diagnosis*, St. Martin's Press, New York.

WHITEHOUSE Peter J. - MAURER Konrad - BALLENGER Jesse F. (curatori) (2000), *Concepts of Alzheimer disease. Biological, clinical and cultural perspective*, The John Hopkins University Press, Baltimore.