

Morbo di Alzheimer: effetti protettivi del gene Seladin-1 (Selective Alzheimer's Disease Indicator-1)

Commento a:

Peri A. Serio M.

Neuroprotective effects of the Alzheimer's Disease-related gene Seladin-1

J Mol Endocrinol. 2008 Nov; 41 (5): 251-61

Commento di Dania Gambini * e Alessandra Graziottin **

* H. San Raffaele, Milano

** Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano

Gli estrogeni sono **protettivi per il sistema nervoso centrale**? Possono prevenire le malattie neurodegenerative o, perlomeno, ritardarne la comparsa e la velocità di progressione, **riducendo il dolore di vivere** nelle persone affette e nei loro familiari?

Crescenti evidenze scientifiche documentano la **stretta correlazione tra sistema nervoso e sistema endocrino** nel corso della vita umana, a partire dal periodo embrionale; gli ormoni infatti esercitano un ruolo fondamentale nello sviluppo neuronale, oltre a contribuire al mantenimento dell'omeostasi cerebrale fino all'età senile.

In diversi studi sono stati dimostrati gli **effetti neuroprotettivi degli estrogeni**, in termini di:

- **umentata espressione di neurotrofine** e di fattori di sopravvivenza cellulare;
- **rinforzo della plasticità sinaptica neuronale**;
- **azione antiossidante**.

Ora nuovi danni aiutano a comprendere il meccanismo specifico grazie al quale gli estrogeni possono ridurre la vulnerabilità alla malattia di Alzheimer. Recentemente infatti, da parte del gruppo di ricercatori coordinati da Alessandro Peri, del Dipartimento di Fisiopatologia Clinica dell'Università di Firenze, è stato individuato il **gene Seladin-1** (Selective Alzheimer's Disease Indicator-1) come **mediatore degli effetti neuroprotettivi degli estrogeni**.

Tale gene, isolato nel cervello di pazienti affetti da morbo di Alzheimer con livelli di espressione ridotti nelle aree cerebrali colpite dalla malattia, **determina resistenza nei confronti della β -amiloide** (il cui accumulo intraneuronale è alla base della patogenesi del morbo di Alzheimer).

L'azione neuroprotettiva di Seladin-1 sembra essere legata all'**induzione della sintesi di colesterolo intracellulare mediata dagli estrogeni**: un'adeguata quantità di colesterolo **nella membrana cellulare crea una barriera nei confronti di agenti tossici, tra cui la β -amiloide**.

A dimostrazione del legame tra sistema nervoso ed endocrino, il **morbo di Alzheimer colpisce in particolare le donne**, ed è noto che la riduzione dei livelli di estrogeni con la menopausa rappresenta un fattore di rischio per la malattia.

In effetti, la menopausa precoce aumenta del 46% il rischio di malattia di Alzheimer e del 68% il rischio di Parkinsonismo (1,2).

Molti studi indicano come una **terapia estrogenica** possa **ridurre il rischio o ritardare l'esordio del morbo di Alzheimer nelle donne in menopausa**; in particolare, una terapia estrogenica **iniziata precocemente, subito dopo la menopausa**, e prolungata nel tempo rappresenta l'approccio terapeutico più efficace in termini di riduzione del rischio di Alzheimer.

Si parla infatti di "**window of opportunity**", di finestra terapeutica di opportunità, per indicare come la **terapia estrogenica iniziata subito dopo la menopausa dia i massimi benefici preventivi sia sul fronte neurodegenerativo, sia sul fronte cardiovascolare** (il 50% delle demenze hanno come causa l'aterosclerosi dei vasi cerebrali). La stessa terapia può diventare controproducente in età avanzata, quando la marcata aterosclerosi può scompensare sotto l'effetto ex novo di estrogeni usati tardivamente, in modo quindi clinicamente inappropriato (3-6).

La scoperta del gene Seladin-1 e del suo meccanismo di azione aprono nuovi sviluppi circa il ruolo della terapia con estrogeni al fine di prevenire o rallentare il decorso del morbo di Alzheimer.

Bibliografia

1. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, Gostout BS, Bower JH, Maraganore DM, De Andrade M, Melton LJ 3rd. **Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy.** *Menopause* 2008.
2. Rocca WA, Grossardt BR, Ahiskog JE, Bower JH, Maraganore DM, De Andrade M, Melton LJ 3rd. **Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause.** *Neurology* 2007; 69(11): 1070-1.
3. Yaffe K. **Estrogens, selective estrogen receptor modulators, and dementia: what is the evidence?** *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949: 215-22.
4. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. **Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia.** *JAMA* 1998; 279(9): 688-95.
5. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. **The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis.** *Neuroscience* 2000; 101: 485-512.
6. Burger H and the IMS writing group. **Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri and post menopause.** *Climateric* 2004; 7: 1-7.