

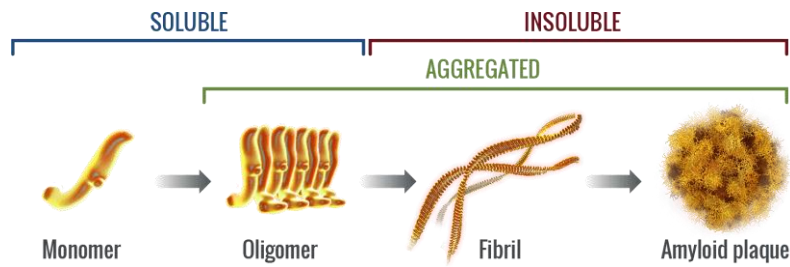
CERVELLO E APOE4: **RAPPORTI CON IL DEPOSITO NEURONALE DI AMILOIDE**

Il cervello è l'organo più ricco di colesterolo (COL); anche se rappresenta solo il 2% della massa corporea, esso contiene circa il 20% del colesterolo corporeo; il 70% è nella mielina e il 30% è metabolicamente attivo partecipando al rimodellamento e alla riparazione nelle membrane delle cellule gliali e dei neuroni. Nell'adulto a mielinizzazione completata, le cellule della glia e i neuroni producono il COL in condizioni di steady-state. Il riciclo e la redistribuzione del COL avvengono con un meccanismo che coinvolge la apoE-mediated lipoprotein pathway, specifica del sistema nervoso centrale. L'apo E è l'apolipoproteina dominante nel cervello; è sintetizzata dagli astrociti nella barriera emato-encefalica (BBB) anche se neuroni e microglia concorrono alla sua produzione. Il gene dell'APOE si trova nel cromosoma 19 e ha 3 alleli: l'APOE 3 è il più comune, l'APOE4 conferisce suscettibilità alla demenza e l'APOE2 è protettivo nei confronti della demenza.

Nel turnover cerebrale, l'eccesso eventuale del COL esce dal cervello convertito in 24S-idrossicolesterolo che essendo più solubile diffonde attraverso la BBB; poco si sa sulle sue funzioni fisiologiche. Molti neuroni hanno la 24-idrossilasi nel reticolo endoplasmico; il derivato del COL diffonde per la BBB entrando nel circolo generale, captato dalle lipoproteine e trasportato al fegato dove è metabolizzato ad acidi biliari.

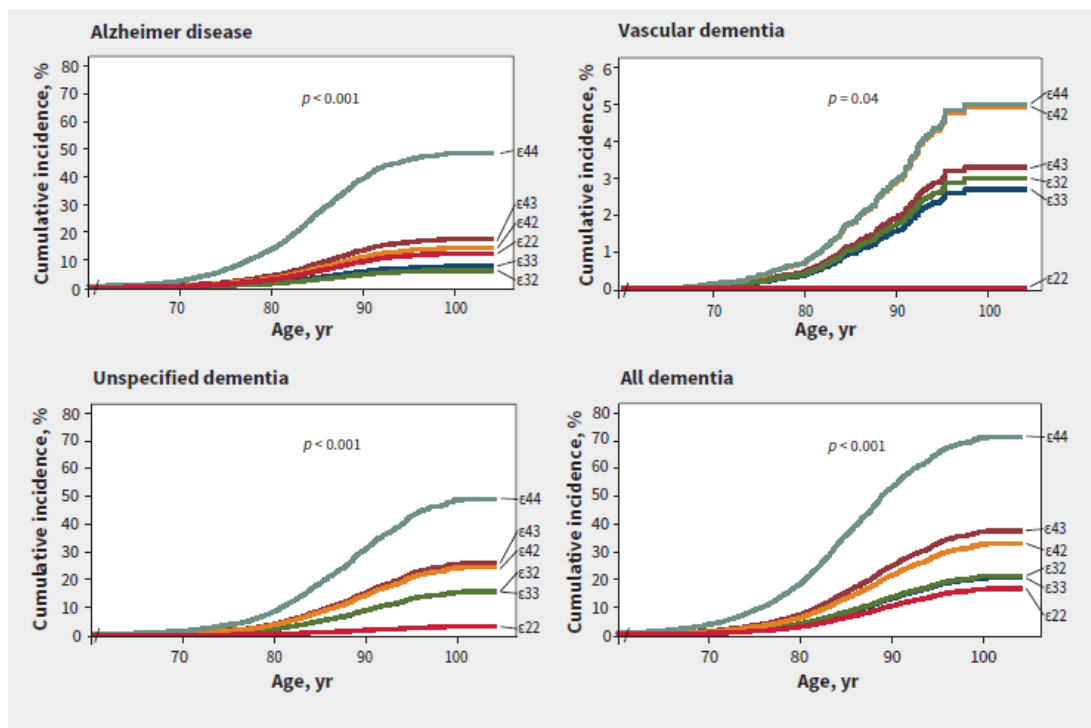
Il principale fattore di rischio genetico per la malattia di Alzheimer (AD) è l'allele E4 del gene APOE (lo chiameremo APOE4); altre varianti genetiche possono influire però sull'insorgenza di AD, benché in misura meno significativa. In un recente studio pubblicato sulla rivista *Lancet Neurology* sono stati coinvolti più di 12 mila adulti sani > 45 anni arruolati nel Rotterdam Study, studio prospettico olandese, nel quale i ricercatori hanno voluto misurare gli effetti di 23 varianti genetiche comuni – considerate congiuntamente e separatamente ad APOE4 – sul rischio e sull'età di esordio della malattia. I partecipanti sono stati divisi a seconda del genotipo APOE e le varianti genetiche sono state scomposte in tre sottogruppi in base ad un punteggio di rischio genetico: basso, medio ed alto. Ad un successivo follow-up di controllo a distanza di circa 11 anni, 1262 dei partecipanti allo studio avevano sviluppato AD; nei portatori omozigoti di APOE4, l'età di esordio della patologia veniva anticipata di 10 anni nel gruppo ad alto rischio (79 anni) rispetto al gruppo con basso rischio (89 anni). Pertanto alcune varianti genetiche comuni, che considerate singolarmente hanno un effetto basso sul rischio di AD, manifestano un effetto significativo quando si considerano unitamente ad APOE4. Questo è un aspetto da considerare per comprendere meglio i fattori di rischio nell'AD e per migliorare il disegno dei trial clinici di prevenzione (vedi [qui](#)).

L'accumulo di amiloide (come anche di proteina Tau che forma i grovigli neurofibrillari) è collegato all'insorgenza di declino cognitivo; nella figura che segue si riportano le forme della sostanza amiloide; l'Aβ in forma aggregata come anche gli oligomeri, sono tossici per i neuroni provocando disfunzione sinaptica. L'Apolipoproteina E (apoE), principale trasportatore di colesterolo nel Sistema nervoso centrale; l'allele APOE4 è presente nel 15% della popolazione ed è il più significativo fattore di rischio genetico per la LOAD; infatti il portatore di APOE4 ha un numero maggiore di placche amiloidi sia nei pazienti con demenza che in quelli cognitivamente normali; inoltre ha un rischio



cerebrovascolare più elevato (angiopatia congofila). Nella popolazione generale, circa l'8% delle persone ha l'APOE2, il 78% ha l'APOE3 e il 14% ha l'APOE4. Tuttavia, tra le persone con demenza non familiare ad insorgenza tardiva o LOAD (che rappresenta il 95% di tutti i casi), il profilo è diverso: solo il 4% ha APOE2 e la percentuale con APOE3 scende al 60%; l'APOE4 mostra invece un aumento drammatico: il 37% dei pazienti con Alzheimer ad esordio tardivo sono portatori di questa versione del gene. Pertanto l'APOE4 è di gran lunga il gene di rischio più significativo per il morbo di Alzheimer sporadico ad insorgenza tardiva.

Su CMAJ 2018; 190: E1033 sono riportati i risultati della valutazione del rischio a 10 anni di demenza in base al sesso, età e genotipo dell'ApoE su oltre 10000 soggetti; i risultati sono riportati nella figura che segue



Lo studio identifica gruppi ad alto rischio di varie forme di demenza; questi gruppi potrebbero essere il target di interventi preventivi.

Per quanto riguarda le interazioni fra APOE e patologia Aβ, studi in vitro mostrano che APOE4 interagisce più intensamente di APOE3 con Aβ, aumentando la fibrillizzazione di Aβ; le interazioni apoE/Aβ sono target di obiettivi terapeutici contro l'Alzheimer. Studi condotti con la fluorescence lifetime imaging-fluorescence resonance energy transfer (FLIM-FRET) su sezioni di cervello postmortem hanno documentato che Aβ è preferibilmente associata al gruppo carbossilico terminale dell'APOE4 (rispetto alla APOE3). Quindi essere portatori dell'allele E4 del gene APOE aumenta nettamente il rischio di late onset Alzheimer disease (LOAD). Essendo l'LDL-receptor-related protein 1 (LRP1) il prevalente recettore della apoE nel cervello, è stata documentata la sua associazione nel cervello postmortem con i

peptideinsolubili di amiloide in rapporto al genotipo dell'APOE; l'apoE4 esacerba la patologia da peptidi amiloidi con un meccanismo che dipende da LRP1 neuronale (JCI 2019; 129: 1272). Si ritiene che i periciti associate alla barriera ematoencefalica siano responsabili della clearance di A β aggregati utilizzando un meccanismo LRP1-dependent apoE isoform-specific, dove l'apoE4 rallenta la clearance dell'A β rispetto alla apoE3. Pertanto la LRP1/apoE pathway nei periciti rappresenta un target terapeutico se l'obiettivo è il controllo della clearance della A β (Mol Neurodegen 2018;13: 57).