Alzheimer a esordio tardivo: il ruolo predisponente di una rara mutazione genetica

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:
Rubino E, Italia M, Giorgio E, Boschi S, Dimartino P, Pippucci T, Roveta F, Cambria CM, Elia G, Marcinnò A, Gallone S, Rogaeva E, Antonucci F, Brusco A, Gardoni F, Rainero I.
Exome sequencing reveals a rare damaging variant in GRIN2C in familial late-onset Alzheimer's disease
Alzheimers Res Ther. 2025 Jan 14;17(1):21. doi: 10.1186/s13195-024-01661-y. PMID: 39810256; PMCID: PMC11730494

Illustrare il ruolo di una rara variante genetica nella patogenesi della malattia di Alzheimer autosomica dominante a esordio tardivo: è questo l'argomento del lavoro coordinato da Elisa Rubino, del Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini" presso l'Università di Torino. Alla ricerca hanno preso parte anche ricercatori e ricercatrici delle Università di Milano, Pavia e Toronto (Canada). Lo studio è stato pubblicato sulla rivista «Alzheimer's Research & Therapy».

La **malattia di Alzheimer** (AD) riconosce fattori patogenetici sia genetici che ambientali (come ipertensione, obesità, diabete, depressione, isolamento sociale), ed è caratterizzata da:
accumulo nel cervello di **due proteine tossiche**, la beta amiloide e la proteina tau, responsabili della neurodegenerazione;
progressiva **degenerazione** del tessuto cerebrale, con perdita massiva di cellule nervose;
sviluppo di fasci di filamenti composti da fibrille disposte a elica, detti **intrecci neurofibrillari**.
La gestione della patologia richiede un approccio multidisciplinare basato sulla prevenzione, sulla diagnosi precoce e su trattamenti farmacologici mirati a diversi target terapeutici.
Mentre l'AD a esordio precoce ha determinanti genetiche ben riconosciute, la base genetica per l'AD a esordio tardivo rimane meno chiara. Il gruppo ha studiato per diversi anni una famiglia del Nord Italia con AD autosomica dominante (ossia trasmessa di padre/madre in figlio/figlia, e quindi presente in ogni generazione) a esordio tardivo, scoprendo che l'insorgenza della malattia correlava con una rara variante nel **gene GRIN2C**.
Utilizzando NeuroX, una piattaforma di ibridazione genomica comparativa per la ricerca sulle malattie neurodegenerative, il DNA genomico è stato inizialmente sottoposto a screening:
per mutazioni in tre geni coinvolti nell'insorgenza presenile della malattia: **APP** (che codifica per una proteina nota per essere il precursore della beta-amiloide), **PSEN1** (che codifica per la presenilina 1, implicata nello sviluppo dell'encefalo e del midollo spinale) e **PSEN2** (che codifica per la presenilina 2);
per **77 geni** associati a condizioni neurodegenerative di varia natura.
Lo studio si è avvalso di:
sequenziamento dell'esoma di membri ammalati e sani della famiglia (ossia delle regioni di genoma effettivamente codificanti per la sintesi proteica);
analisi bioinformatiche e funzionali;
indagini immunocitochimiche ed elettrofisiologiche volte a individuare

l'impatto della variante.
Non sono state identificate varianti patogene in APP, PSEN1 o PSEN2, così come negli altri 77 geni studiati con NeuroX; tuttavia, il sequenziamento esomico ha rivelato che anche l'AD a insorgenza tardiva può essere provocata da rare mutazioni genetiche. In dettaglio:
la mutazione in questione è una rara variante missense in **GRIN2C**, che codifica per una subunità del recettore NMDA del glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatorio a livello del sistema nervoso centrale (si definisce **missense** una mutazione nella quale una singola base del DNA è sostituita da un'altra, generando la produzione di un codone alterato);
tale recettore è presente sulla **membrana delle cellule nervose**, e ricopre un ruolo fondamentale nella plasticità sinaptica e nel consolidamento della memoria;
quando il glutammato interagisce con il recettore NMDA dei neuroni, si apre un canale che promuove l'ingresso di **ioni calcio**, essenziali a stimolare il potenziale d'azione neuronale: ma se questa stimolazione è eccessiva (come avviene nel caso della mutazione osservata, che incrementa l'eccitabilità neuronale), si determina una **sovra-eccitazione del neurone** che porta progressivamente alla morte cellulare;
è ragionevole supporre che la mutazione in GRIN2C sia una causa molto rara di AD: ma resta fondamentale il fatto che lo studio conferma il potenziale ruolo dei meccanismi di **eccitotossicità** correlata al glutammato nello sviluppo della malattia;
dal punto di vista clinico, e ben prima dell'insorgenza del deficit cognitivo, i pazienti portatori della mutazione avevano manifestato per anni un'ingravescente **depressione.**
Lo studio potrà stimolare la produzione di **nuovi farmaci** in grado di ridurre l'eccitotossicità cerebrale da glutammato, e quindi di rallentare la comparsa e la progressione della malattia, regalando all'età avanzata ulteriori anni di salute cognitiva soddisfacente.