



Salute e Ricerca



Scheda marzo 2026

A cura di Anna Conti

Università Federico II Napoli

MALATTIA DI ALZHEIMER NELLA SINDROME DI DOWN: COSA STA CAMBIANDO E PERCHÉ È IMPORTANTE PER LE FAMIGLIE

Negli ultimi anni la ricerca sulla malattia di Alzheimer nella sindrome di Down ha compiuto passi enormi. Per decenni, questa comunità è rimasta ai margini degli studi clinici: oggi, invece, sta diventando protagonista di nuovi progetti internazionali, di sperimentazioni dedicate e dello sviluppo di strumenti diagnostici più sensibili e accessibili.

Questo cambiamento nasce da una consapevolezza: capire e prevenire la malattia di Alzheimer nella sindrome di Down è possibile, ed è doveroso farlo con il coinvolgimento attivo delle famiglie.

L' *Alzheimer's Biomarker Consortium-Down Syndrome (ABC-DS)*, studiando 500 adulti con sindrome di Down in 10 anni (Handen BL e coll., 2025), ha costruito una banca dati, che descrive con grande dettaglio le diverse fasi di comparsa e progressione della malattia. I risultati confermano che le alterazioni biologiche iniziano molti anni prima dei sintomi clinici, offrendo preziose opportunità per sviluppare strumenti di diagnosi precoce e interventi preventivi mirati. Per questo motivo sono allo studio sempre nuovi strumenti diagnostici che permettono di effettuare un monitoraggio in maniera semplice e non invasiva: questo apre opportunità reali per l'intercettazione precoce e per future terapie preventive.

Le pagine che seguono offrono una panoramica aggiornata dei risultati più importanti conseguiti nell'anno in corso.

NUOVI STRUMENTI DIAGNOSTICI E BIOMARCATORI

- Diagnosi precoce e sopravvivenza

Uno studio condotto da Pounds e coll. (2025) mostra che una diagnosi tempestiva e un'assistenza adeguata aumentano la sopravvivenza nelle persone con sindrome di Down con malattia di Alzheimer. Lo studio sottolinea quindi l'importanza di programmi di screening regolari, di un monitoraggio attento e di una gestione integrata delle condizioni di salute per migliorare la qualità e la durata della vita delle persone con sindrome di Down che sviluppano malattia di Alzheimer.

- Esami del sangue: una finestra sul cervello

Sempre più studi mostrano che alcune proteine misurabili con un semplice prelievo del sangue possono rivelare l'inizio della malattia prima dei sintomi.

Uno studio di Ledreux e coll. (2025) ha analizzato piccole particelle presenti nel sangue, chiamate vescicole extracellulari di origine neuronale, che contengono proteine e altre molecole provenienti

dal cervello. Nei soggetti con sindrome di Down e segni iniziali della malattia di Alzheimer, queste vescicole contenevano livelli più alti di amiloide, tau fosforilata e altre proteine associate alla malattia. I risultati suggeriscono che un semplice esame del sangue potrebbe un giorno aiutare a rilevare precocemente l'inizio della demenza, prima che si manifestino sintomi evidenti, facilitando così interventi tempestivi e un monitoraggio più accurato nel tempo.

Una recente panoramica degli studi sull'argomento (Petersen e coll., 2025) conferma che p-tau217 e p-tau181 sono particolarmente promettenti per monitorare la progressione della malattia in modo non invasivo. In particolare, lo studio di Janelidze e coll. (2025) su 258 adulti con sindrome di Down ha dimostrato che p-tau217 è il biomarcatore plasmatico più forte per predire: declino cognitivo, aumento della proteina tau cerebrale, rischio di demenza.

Infine, una revisione sistematica di 58 studi (Zhou e coll., 2025), sui principali biomarcatori nel sangue associati alla Malattia di Alzheimer nelle persone con sindrome di Down ha confermato alterazioni significative di proteine come beta-amiloide, tau e neurofilamenti, che riflettono i cambiamenti cerebrali della malattia. Poiché questi marcatori possono essere misurati con un semplice prelievo, rappresentano una promettente alternativa agli esami più invasivi, come la puntura lombare o la PET (Tomografia a emissione di positroni) cerebrale.

Sauer e coll. (2025) hanno sviluppato un test per dosare nel liquido cerebrospinale la proteina NPTX2, importante per la comunicazione neuronale. Livelli bassi erano associati a declino cognitivo e cambiamenti nelle immagini cerebrali. Ciò lo rende un potenziale marker per monitorare l'efficacia di futuri farmaci.

Per le famiglie: nei prossimi anni, esami del sangue mirati potrebbero diventare routine nei centri che seguono adulti con sindrome di Down.

- Occhi, movimento e comportamento: segnali preziosi e non invasivi

Semplici osservazioni possono riconoscere precocemente sintomi di decadimento cognitivo.

Movimenti oculari

Lo studio di Piro-Gambetti e coll. (2025) mostra che i movimenti oculari possono rispecchiare lo stato di salute cerebrale anche nelle persone con disabilità intellettiva severa. I ricercatori hanno scoperto che alcuni schemi di sguardo — come la tendenza a fissare più a lungo immagini nuove o muovere gli occhi con maggiore ampiezza — erano associati a migliori prestazioni cognitive e minore accumulo di proteine amiloide e tau nel cervello.

Modo di camminare

Anche il modo di camminare può fornire preziose informazioni sulla salute del cervello. Uno studio su oltre 200 adulti con sindrome di Down seguiti per quasi tre anni (Barry e coll., 2025) ha mostrato che un peggioramento dell'equilibrio e della camminata anticipava l'accumulo di amiloide e tau e prediceva la futura comparsa di demenza.

Da un punto di vista pratico, test motori semplici potrebbero diventare strumenti di screening precoce.

Cambiamenti comportamentali

In uno studio su oltre 300 adulti con sindrome di Down i ricercatori hanno notato che sintomi come apatia, irritabilità, isolamento, tristezza o allucinazioni tendono a comparire già nello stadio di lieve decadimento cognitivo, prima della demenza conclamata. Questi sintomi erano associati a maggiori quantità di amiloide e tau nel cervello, le proteine tipiche della Malattia di Alzheimer (Jenkins e coll., 2025). Riconoscere presto questi segnali permette un supporto tempestivo alla persona e alla famiglia.

Onde cerebrali nel sonno

Studiando le onde elettriche del cervello durante il sonno in adulti con sindrome di Down, con una registrazione ad alta frequenza alcuni ricercatori (Lisgaras e coll., 2025) hanno scoperto particolari onde, dette oscillazioni ad alta frequenza (oltre 250 Hz), presenti già prima della comparsa dei sintomi della Malattia di Alzheimer e che tendevano ad aumentare con la progressione del decadimento cognitivo. Queste onde potrebbero diventare un biomarcatore non invasivo, rilevabile con registrazioni del sonno.

Peso corporeo e metabolismo come segnali precoci

Due studi sono particolarmente importanti:

Sordo e coll. (2025) hanno osservato che livelli alti di leptina, un ormone che regola l'appetito e il metabolismo energetico, e BMI (indice di massa corporea) elevato erano associati a alterazioni nei recettori cerebrali della leptina e a declino cognitivo.

Altri autori hanno identificato il calo del BMI come segnale precoce (Fleming e coll., 2025): la perdita di peso non spiegata, spesso già nei primi 40 anni, correlava con più amiloide cerebrale e peggioramento cognitivo.

Messaggio pratico: monitorare regolarmente il peso è semplice e può dare informazioni preziose.

- Immagini del cervello per comprendere gli stadi della malattia

Kennedy e coll. (2025) hanno visto con tecniche di risonanza magnetica che, in adulti con sindrome di Down in vari stadi della malattia di Alzheimer, l'assottigliamento della corteccia nelle regioni parietali e temporali del cervello distingue con buona precisione chi è nelle fasi iniziali da chi non mostra ancora segni di malattia. Questi cambiamenti erano più estesi rispetto ad altre forme genetiche di Malattia di Alzheimer. Lo studio mostra che l'analisi delle immagini cerebrali può aiutare a monitorare la progressione della malattia e a valutare l'efficacia di nuovi trattamenti

Inoltre, Saini e coll. (2025) esaminando la sostanza bianca del cervello con tecniche di risonanza hanno osservato cambiamenti progressivi nel tempo nelle regioni del cervello legate a linguaggio, memoria e funzioni esecutive. La tecnica potrebbe aiutare a identificare segnali precoci di deterioramento cognitivo, favorendo interventi mirati.

Machine learning e previsione delle fasi della malattia

Per definire la sequenza temporale dei cambiamenti relativi alla malattia di Alzheimer nella sindrome di Down, Idris e coll. (2025) hanno applicato modelli computazionali a dati clinici e plasmatici, mostrando che la variazione del rapporto amiloide $\beta 42/40$ è tra le prime alterazioni, seguita da cambiamenti della memoria, poi da aumento nel plasma di neurofilamenti e tau, e infine da marker infiammatori come GFAP. La finestra critica è 39–52 anni.

Da un punto di vista applicativo, potrebbe aiutare a selezionare partecipanti per trial clinici e a ottimizzare monitoraggio e trattamenti nella sindrome di Down.

TRATTAMENTI NON IMMUNOTERAPICI DEL DECLINO COGNITIVO

Cosa sappiamo ad oggi

Una rassegna di Munn e coll. (2025) su 26 studi conferma che alcuni trattamenti farmacologici (ad es. con donepezil, un inibitore dell'acetilcolinesterasi utilizzato per trattare i sintomi della demenza) mostrano piccoli-moderati effetti positivi; ma gli studi sono eterogenei e servono protocolli più rigorosi. Interventi non farmacologici restano preziosi nella vita quotidiana.

Due revisioni precedenti (Livingstone 2015; Cavalcanti de Oliveira 2022) erano arrivati alla stessa conclusione: nessun farmaco o integratore ha ancora prove definitive di efficacia sulla funzione cognitiva.

Una rassegna di studi sulla inibizione della calcineurina, un enzima chiave nella regolazione dei segnali intracellulari (Dohl e coll., 2025), individua l'inibizione della calcineurina come strategia potenzialmente utile. Comunque, poiché nella sindrome di Down i geni regolatori della calcineurina (RCAN1 e DYRK1A) sono alterati perché si trovano sul cromosoma 21, questa via richiede estrema cautela e studi approfonditi.

Uno studio fondamentale di Costa e coll. (2022) ha valutato l'efficacia della memantina sulle funzioni cognitive in giovani con la sindrome di Down. La memantina, un farmaco già approvato nella malattia di Alzheimer, aveva mostrato degli effetti sulla memoria di soggetti con la sindrome di Down in uno studio preliminare. Lo studio è stato esteso su un numero più elevato di soggetti (160 di età compresa fra 22 e 35 anni) in un trial clinico che è durato 5 anni. La dose utilizzata è stata minore di quella normalmente somministrata ai pazienti con Malattia di Alzheimer. Il farmaco è stato ben tollerato e non ci sono stati effetti collaterali, ma non è stato osservato alcun miglioramento sulle

funzioni cognitive dei giovani trattati. Gli autori suggeriscono ulteriori ricerche con dosaggi differenti e una popolazione meno giovane.

E' da ricordare, infine, lo studio **FINGER** (**FIN**nish **GER**iatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability), condotto su una popolazione generale di persone anziane, propone uno stile di vita basato su cinque pilastri: alimentazione, attività fisica, attività mentale, socialità e prevenzione delle malattie cardiovascolari (Ngadu e coll., 2015) fornendo un modello pragmatico, replicabile ed adattabile anche ad altre condizioni come ad es. la sindrome di Down. Lo studio era volto a valutare quanto interventi, non farmacologici, di varia natura potessero modificare la probabilità di pazienti a rischio di sviluppare deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer. Lo studio ha coinvolto 1200 pazienti, per la durata di 2 anni, dimostrando che i soggetti che avevano seguito i 5 stili di vita mostravano un miglioramento del 25% nel profilo cognitivo, 83% nelle funzioni esecutive, 40% nella memoria complessa, 150% nella velocità psicomotoria rispetto ai controlli che non avevano seguito gli stessi stili.

TRIAL CLINICI IN CORSO E TERAPIE EMERGENTI

La disamina di trial clinici per la prevenzione e il trattamento della malattia di Alzheimer in adulti con sindrome di Down è stata oggetto di interventi al IV Convegno Internazionale della Trisomy 21 Research Society (T21RS) che si è tenuto a giugno 2022. Di seguito una breve sintesi degli interventi. Negli ultimi anni la ricerca sulla sindrome di Down e sulla malattia di Alzheimer ha compiuto passi importanti. Poiché quasi tutte le persone con sindrome di Down, con l'avanzare dell'età, sviluppano i segni biologici della malattia di Alzheimer, questa popolazione è oggi considerata prioritaria per studi di prevenzione e per sviluppare nuove terapie. Tuttavia, finora nessuno dei grandi trial sulle terapie basate su farmaci in grado di contrastare la presenza di proteina amiloide nel cervello (come aducanumab, lecanemab, donanemab, gantenerumab) ha incluso persone con sindrome di Down. Per colmare questo divario stanno nascendo iniziative specifiche, come *l'Alzheimer Clinical Trials Consortium-DS (ACTC-DS - actc-ds.org)*, una rete, dedicata proprio a sviluppare e gestire studi clinici per persone con sindrome di Down nel contesto della malattia di Alzheimer, che ha l'obiettivo di portare nella sindrome di Down le terapie più avanzate già validate nel resto della popolazione.

Un altro risultato di grande rilievo arriva dai consorzi di ricerca europei e statunitensi (*LonDownS, Horizon21, Washington University*) che stanno identificando quali test cognitivi sono più sensibili ai primissimi cambiamenti nelle persone con sindrome di Down e a quale età compaiono i primi segnali. Al convegno è stato citato anche l'importante studio clinico su memantina, un farmaco già usato nella Malattia di Alzheimer. Lo studio ha mostrato che il farmaco è ben tollerato nei giovani adulti con sindrome di Down, ma alle dosi standard non produce i miglioramenti attesi. Tuttavia, analisi successive hanno suggerito che dosaggi leggermente superiori potrebbero avere effetti positivi, aprendo nuove prospettive per future ricerche.

TRIALS conclusi

Down Syndrome Memantine Follow-up Study

Registrato su ClinicalTrials.gov: NCT02304302

Completato nel 2022, lo studio prevedeva di valutare gli effetti della somministrazione di Memantina Idrocloruro, 20 mg/giorno, rispetto a un placebo, a 200 soggetti con sindrome di Down di età compresa fra 15 e 32 anni. Il gruppo di controllo era costituito da soggetti senza sindrome di Down di 60 anni di età. Sono stati studiati solo 160 soggetti a causa dell'arrivo del COVID. Il farmaco era ben tollerato, ma non sono stati registrati effetti significativi sulle attività cognitive.

La Memantina è un farmaco approvato per la malattia di Alzheimer, ma non ancora nei soggetti con sindrome di Down. E' possibile che il dosaggio fosse troppo basso e comunque il farmaco si rivela efficace sulla memoria nei soggetti con Malattia di Alzheimer conclamata, mentre la popolazione con sindrome di Down studiata non presentava ancora sintomi conclamati di demenza.

TRIALS in corso

Quasi tutti i trials attualmente in corso sono improntati alla immunoterapia anti-amiloide.

1. TRC-DS (“Trial-Ready Cohort – Down Syndrome”)

Registrato su ClinicalTrials.gov: NCT04165109;

Obiettivi dello studio: Non è un “trattamento” ma uno studio di coorte osservazionale: serve per creare una “riserva” di partecipanti con sindrome di Down che sono seguiti longitudinalmente con biomarcatori, test cognitivi, prelievi di sangue, scansioni cerebrali, ecc., in modo da poter essere rapidamente arruolati in futuri studi interventistici.

Chi è coinvolto: circa 120 persone con sindrome di Down senza segni clinici di Malattia di Alzheimer o in stadio pre-clinico tra i 25 e i 55 anni.

Sedi: più di 15 siti internazionali (USA ed Europa) secondo il sito web dell’ACTC-DS. (actc-ds.org)

Stato/avanzamento: Secondo l’istituto Lejeune, molti partecipanti sono già stati reclutati. Il sito TRC-DS riferisce che le visite vengono effettuate ogni ~16 mesi per monitorare i cambiamenti.

Risultati: Al momento, non essendo uno studio terapeutico vero e proprio, non ci sono “risultati di efficacia”; il valore operativo è più infrastrutturale: preparare la popolazione con sindrome di Down per studi futuri.

2. ABATE - Anti-Amyloid Beta Vaccine for Alzheimer’s

Registrato su ClinicalTrials.gov: NCT05462106;

Testa l’efficacia dell’immunoterapia con il farmaco “ACI-24.060”, un vaccino che promuove la produzione di anticorpi contro forme pericolose di amiloide-beta (A β).

Obiettivi dello studio: valutare sicurezza, tollerabilità, immunogenicità (cioè la risposta immunitaria generata) e anche effetti farmacodinamici (se il vaccino realmente induce una risposta che può ridurre l’amiloide) in persone con sindrome di Down.

Fase: è un trial ancora in una fase iniziale (1b/2) ma già con un braccio terapeutico.

Chi è coinvolto: soggetti con sindrome di Down tra 35 e 50 anni; lo studio richiede che i partecipanti abbiano patologia amiloide confermata mediante PET.

Sedi: circa 15 siti internazionali (Negli USA, Regno Unito, Spagna) secondo il sito web dell’ACTC-DS. (actc-ds.org).

Risultati iniziali: AC Immune riporta profilo di sicurezza favorevole nelle dosi basse/intermedie (fino a un anno di trattamento) non ci sono stati eventi avversi gravi legati al farmaco e, importante, non sono state osservate lesioni visibili alla risonanza legate ad amiloide (ARIA), che sono un rischio noto per terapie anti-amiloide. Non ci sono ancora risultati clinici di efficacia pubblicati per la popolazione con sindrome di Down.

Prossimi passi: AC Immune prevede di estendere lo studio a una “coorte ad alte dosi” basandosi su questi dati di sicurezza.

3. HERO

Registrato su ClinicalTrials.gov: NCT06673069.

Obiettivi dello studio: Valutare la sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica della molecola ION269 in partecipanti con sindrome di Down a rischio per malattia di Alzheimer. La molecola “ION269”, prodotta da Ionis Pharmaceuticals, è un oligonucleotide antisense pensato per “dire al cervello di produrre meno amiloide A β ” mediante il blocco dell’RNA messaggero della proteina amiloide.

Fase: fase 1b, studio di sicurezza, farmacocinetica (PK; distribuzione e destino dei farmaci nell’organismo) e farmacodinamica (PD; meccanismo d’azione ed effetti dei farmaci).

Chi è coinvolto: adulti con sindrome di Down tra 35 e 55 anni con positività amiloide alla PET secondo il sito web hero-study.com.

Durata: lo studio dura circa 36 settimane per il periodo di trattamento con una singola dose che va ad aumentare nel tempo seguite da 4 settimane di monitoraggio.

E' previsto il completamento primario intorno al 2027.

Sedi: è uno studio multicentrico. Tra i siti elencati su ClinicalTrials/CenterWatch ci sono Stati Uniti (es. Kansas City) e almeno un sito in Europa (Barcellona, Spagna).

Stato/avanzamento: attivo, ma al momento non sta arruolando nuovi partecipanti.

Risultati: non ci sono ancora dati pubblici di efficacia (perché è ancora una fase iniziale), ma come studio di sicurezza è cruciale per capire se questa strategia è ben tollerata nella popolazione con sindrome di Down.

4. ALADDIN (“Amyloid Lowering for Alzheimer’s in Down’s Donanemab INvestigation”)

Lo studio valuta il farmaco donanemab, un anticorpo monoclonale che attacca una forma modificata di amiloide A β (pyroglutamato-A β), già usato in altri trial per la Malattia di Alzheimer.

Obiettivi dello studio: studiare la sicurezza, la tollerabilità e, idealmente, l'efficacia su biomarcatori (e forse su declino cognitivo) di donanemab in persone con sindrome di Down.

Fase: In fase di avvio.

Chi è coinvolto: persone con sindrome di Down di età compresa tra i 35 e i 55 anni.

Sedi: non è chiaro, ma dato che è associato a ACTC-DS, probabilmente coinvolge diversi centri internazionali (USA, Europa).

Stato/avanzamento: secondo l'analisi recente, non è ancora concluso né ha riportato risultati, almeno ufficiali.

5. LESS-AD (LEvetiracetam to Prevent Seizures in Symptomatic Alzheimer's Disease in Adults With Down Syndrome)

Registrato su ClinicalTrials.gov: NCT07234695

Lo studio si basa sul principio che l'alterazione neuronale associata alla epilessia possa contribuire al declino cognitivo.

Obiettivi dello studio: valutare se il farmaco antiepilettico levetiracetam (500 mg ogni 12 ore) può prevenire le crisi epilettiche in pazienti con malattia di Alzheimer associata a sindrome di Down e se può ritardare la neurodegenerazione.

Fase: E' uno studio in fase III.

Chi è coinvolto: Soggetti con sindrome di Down di età superiore a 40 anni con sintomi di malattia di Alzheimer.

Durata: 96 settimane.

Sedi: Ci sono 5 centri in Spagna.

Stato/avanzamento: non ha ancora reclutato pazienti.

Considerazioni per i familiari per la partecipazione a trials in corso

Per la prima volta, stanno nascendo sperimentazioni esclusivamente pensate per la sindrome di Down, con protocolli più sicuri.

Come per ogni sperimentazione, ci sono rischi (ad esempio reazioni al farmaco, possibili effetti collaterali) e benefici incerti nei risultati. È importante che le famiglie interessate parlino con neurologi/centri di ricerca specializzati per capire se la partecipazione ha senso per il proprio caro con sindrome di Down, considerando stato di salute, età, biomarcatori e possibilità logistiche di partecipazione.

Molti di questi studi non misurano solo i sintomi clinici, ma valutano anche biomarcatori (PET, sangue, liquido cerebrospinale). Questo è utile perché, soprattutto nella sindrome di Down, i cambiamenti biologici avvengono molto prima dei sintomi, quindi misurare questi marcatori può dare:

- possibilità di individuare stadi preclinici della malattia su cui intervenire;
- indicazioni preziose su effetti terapeutici anche se non si vede subito un miglioramento clinico.

A questo proposito il progetto TRC-DS è fondamentale perché permette di “preparare” una popolazione con sindrome di Down che può essere rapidamente reclutata nei futuri trial terapeutici. Questo accelera molto i tempi di ricerca.

Molti dei trial clinici (ABATE, HERO) sono in fase iniziale, il che significa che l’obiettivo principale è capire la sicurezza nei partecipanti con sindrome di Down. Non ci sono ancora grandi risultati sull’efficacia clinica (cioè “rallentare la demenza”) pubblicati per questi studi.

CONCLUSIONI

La ricerca sulla malattia di Alzheimer nella sindrome di Down sta entrando in una fase senza precedenti: più inclusiva, più accurata, più vicina alle necessità reali delle famiglie.

Le nuove conoscenze su biomarcatori, immagini del cervello, genetica e metabolismo stanno rivoluzionando il modo in cui identifichiamo la malattia e aprono la strada a terapie specifiche, più sicure ed efficaci.

È un percorso che richiede prudenza, collaborazione e continuità, ma dopo anni di esclusione è finalmente iniziata una stagione di speranza concreta.

PER APPROFONDIRE:

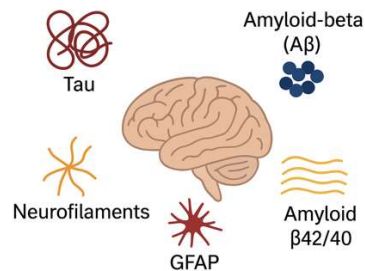
Autori citati (in ordine alfabetico):

- Barry A et al. *Alzheimers Dement.* 2025 Apr;21(4):e70211. doi: 10.1002/alz.70211.
- Costa ACS et al. *Lancet Neurol* 2022 Jan;21(1):31-41 doi:10.1016/S1474-4422(21)00369-0.
- Dohl J et al. *Alzheimers Dement.* 2025 Mar;21(3):e70034
- Fleming VL et al *Alzheimers Dement.* 2025 Jun;21(6):e70387 Fu JF et al. *Alzheimers Dement.* 2025 Jul;21(7):e70424
- Idris M et al. *Alzheimers Dement.* 2025 Jul;21(7):e70446
- Janelidze S et al *Lancet Neurol.* 2025 Jul;24(7):591-600
- Jenkins MR et al *J Neurodev Disord.* 2025 Apr 11;17:19 doi: 10.1186/s11689-025-09604-w
- Kennedy JT et al. *Alzheimers Dement.* 2025 Feb;21(2):e14519. doi: 10.1002/alz.14519.
- Ledreux A et al. *Alzheimers Dement.* 2025 Jun;21(6):e70380. doi: 10.1002/alz.70380.
- Lisgaras CP et al. *Alzheimers Dement.* 2025 Jul;21(7):e70386. doi: 10.1002/alz.70386.
- Munn EE et al. *Alzheimers Dement.* 2025 Jul;21(7):e70471
- Ngadu T et al. *Lancet.* 2015 Jun6;385(9984):2255-63 doi:10.1016/S0140-6736(15)60461-5
- Petersen ME et al. *Alzheimers Dement.* 2025 Jan;21(1):e14364. doi: 10.1002/alz.14364.
- Piro-Gambetti B et al. *J Intellect Disabil Res.* 2025 May;69(5):370-382. doi: 10.1111/jir.13214.
- Pounds O et al. *J Intellect Disabil Res.* 2025 Jun;69(6):489-501
- Saini F et al. *Alzheimers Dement.* 2025 Jun;21(6):e70382. doi: 10.1002/alz.70382.
- Sauer M et al. *Alzheimers Dement.* 2025 Jun;21(6):e70241. doi: 10.1002/alz.70241
- Sordo L et al *Alzheimers Dement.* 2025 Jul;21(7):e70448
- Zhou Yet al. *Alzheimers Dement.* 2025 Apr;21(4):e70135

Siti web dei trials clinici descritti:

- <https://www.actc-ds.org> “Alzheimer's Clinical Trials Consortium Down Syndrome”
- <https://www.trcds.org> “Trial Ready Cohort - Down Syndrome”
- <https://www.institutlejeune.org> “TRC-DS - Institut Lejeune”
- <https://www.acimmune.com> “ABATE Trial of ACI-24.060 in Down syndrome”
- <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT06673069> “ION269 in Alzheimer Disease and Down Syndrome - Clinical Trials Registry - ICH GCP”
- <https://www.hero-study.com> “HERO | Adults with DS”

GLOSSARIO:



Proteine cerebrali importanti nella malattia di Alzheimer.

Beta-amiloide (A β) è un frammento proteico che origina dalla proteina APP (Amyloid precursor protein), coinvolta nello sviluppo dei neuroni. Nelle persone con malattia di Alzheimer una forma anomala di A β , A β 42, si accumula nel cervello formando degli aggregati potenzialmente tossici sia al di fuori delle cellule (placche amiloidi) che al loro interno, determinando così la morte dei neuroni.

Tau: è una proteina importante per la stabilizzazione della struttura dei neuroni, che viene normalmente processata aggiungendo una molecola che contiene fosforo. Se tale processo avviene in modo anomalo, si ha una tau-iperfosforilata (p-tau) che aggrega molto facilmente e forma dei grovigli neurofibrillari all'interno dei neuroni, determinando così la morte neuronale.

GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein): è una proteina fondamentale per il mantenimento della forma e della forza degli astrociti, un particolare tipo di cellule del sistema nervoso centrale

PET (Tomografia a Emissione di Positroni): è un esame di medicina nucleare che usa una sostanza radioattiva iniettata nel paziente per visualizzare l'attività di organi e tessuti, incluso il cervello, rilevando possibili anomalie. Se effettuata con tracciante per l'amiloide (Amyloid-PET) permette di quantificare e localizzare l'accumulo/deposizione di beta-amiloide presente nel cervello della persona esaminata

Risonanza Magnetica (MRI): è una tecnica diagnostica che usa un potente campo magnetico e onde radio per creare immagini dettagliate degli organi interni, incluso il cervello. La malattia di Alzheimer modifica la struttura cerebrale attraverso l'accumulo di gomitoli di fibrille con conseguente perdita di cellule nervose, specialmente in una piccola struttura del cervello, l'ippocampo, che gioca un ruolo cruciale nella memoria. La MRI è in grado di riconoscere in fase precoce una riduzione del volume dell'ippocampo.

IMMUNOTERAPIA: è una terapia che sfrutta il sistema immunitario del paziente per combattere malattie, stimolando le difese naturali del corpo a riconoscere ed eliminare cellule malate o proteine dannose come per esempio la proteina Beta-amiloide anomala.

Anticorpi monoclonali: sono proteine prodotte in laboratorio che imitano gli anticorpi naturali del sistema immunitario, ma con un'altissima specificità: riconoscono e si legano a un solo bersaglio preciso come una delle proteine coinvolte nella malattia di Alzheimer.

RNA messaggero (mRNA): è come un messaggero che porta le istruzioni dal DNA alla "fabbrica" delle proteine della cellula, i ribosomi. Il DNA contiene il "progetto" originale, ma l'mRNA ne fa una

copia e la trasporta fuori dal nucleo della cellula dove i ribosomi lo leggono per costruire la proteina specifica indicata.

Oligonucleotide Antisense: è un piccolissimo frammento di DNA o RNA costruito in laboratorio che si lega specificamente a un mRNA all'interno delle cellule, bloccando la produzione di proteine. Rappresenta una frontiera innovativa nella terapia genica