

Nuovi Approcci Metodologici (NAMs) per lo studio della malattia di Alzheimer:

**comprendere l'impatto dei fattori ambientali
attraverso modelli human-based**

Francesca Pistollato, PhD, Senior Program Director, Biomedical science

Consiglio Direttivo OSA



Formerly called the Humane Society
of the United States and
Humane Society International

Overview

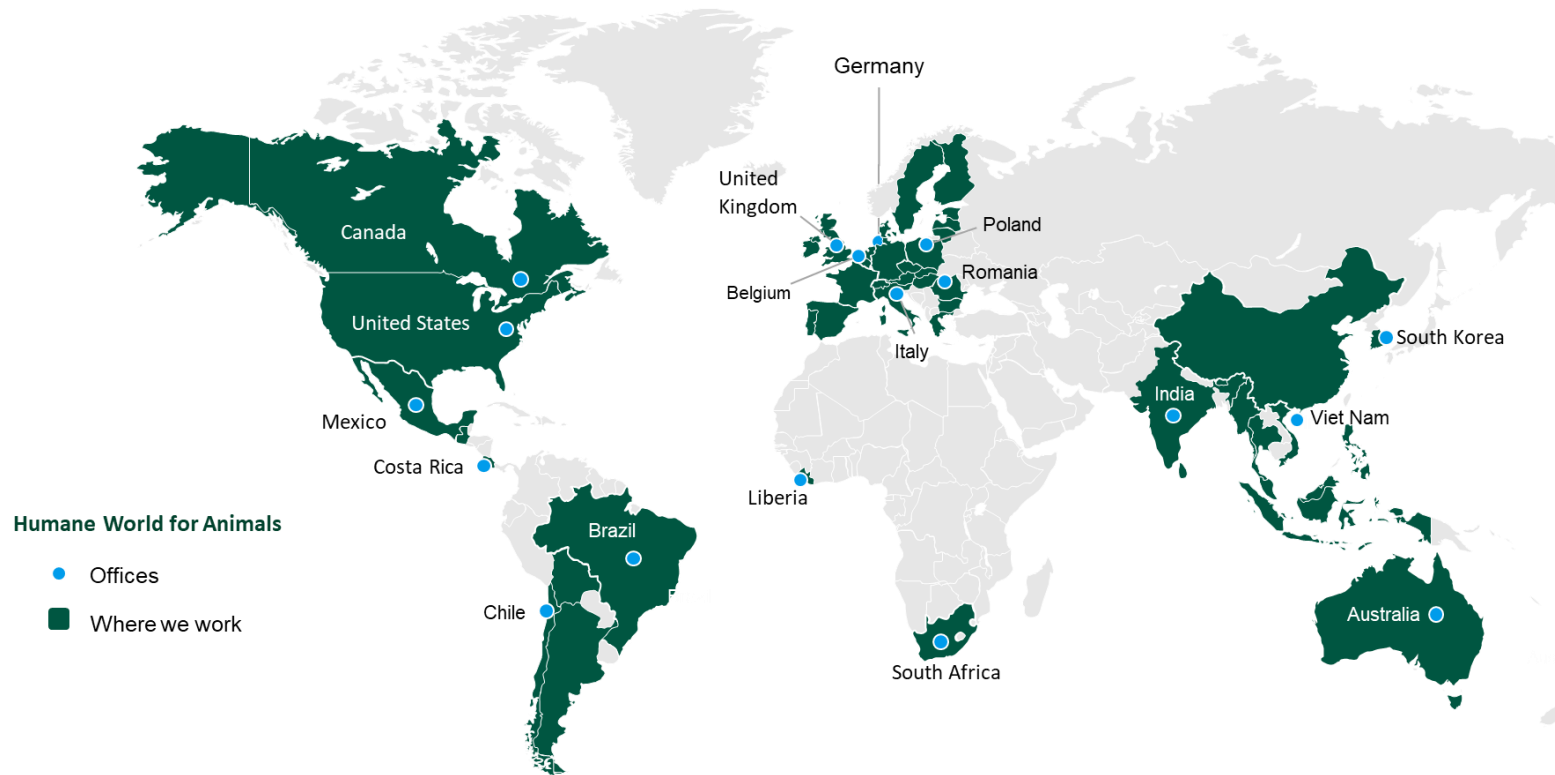
- Humane World for Animals
- Alzheimer e demenza
- Dall'approccio genetico all'esposoma
- Evidenze epidemiologiche
- Il gap traslazionale & dall'associazione alla causalità
- I nuovi approcci metodologici (NAM)
- Implicazioni per la salute pubblica
- Conclusioni

Humane World for Animals

Global Research & Testing program

- ❑ Collaboriamo attivamente con l'industria, le autorità regolatorie, i legislatori, i ricercatori, gli enti finanziatori e altri portatori di interesse per promuovere un cambiamento duraturo, che dia priorità ad approcci human-based

- ❑ Operiamo in oltre 50 paesi



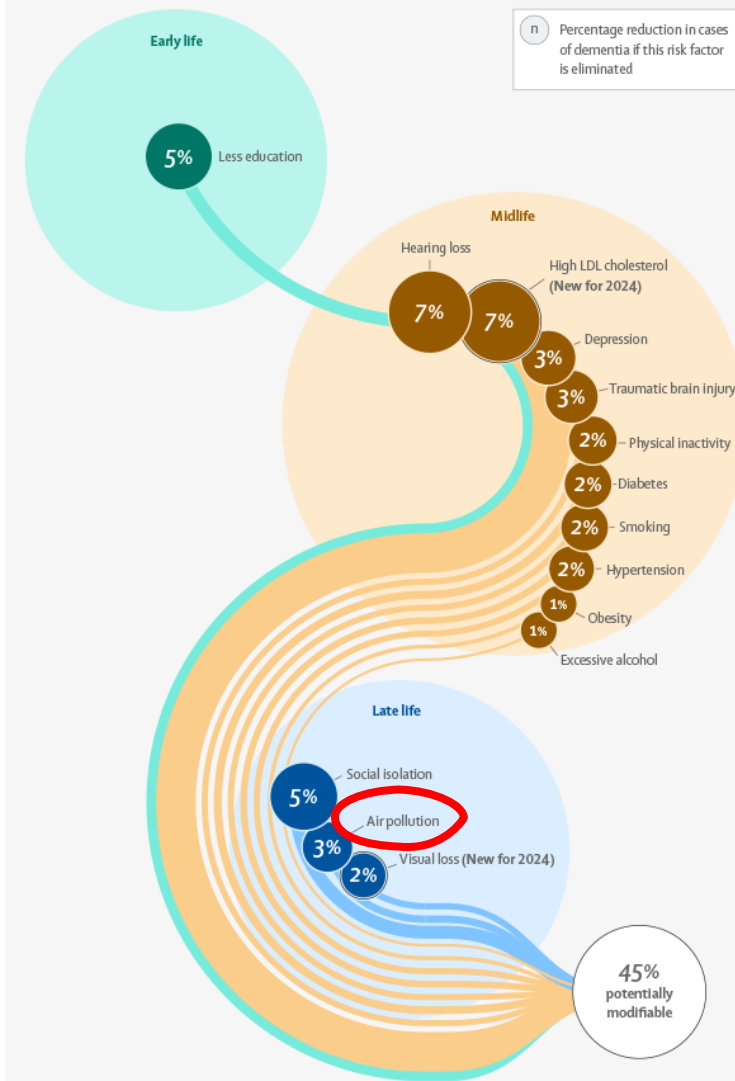
Alzheimer e demenza

- ❑ 55 milioni di persone vivono con demenza nel mondo
 - ❑ Alzheimer (AD) ≈ 60–70% dei casi
 - ❑ Numeri destinati a triplicare entro il 2050 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>)
 - ❑ quasi metà dei casi (45%) potrebbe teoricamente essere prevenuta o ritardata intervenendo sui fattori di rischio modificabili;
 - ❑ viene incluso anche **l'inquinamento atmosferico** tra i principali fattori di rischio.
- (<https://www.thelancet.com/commissions-do/dementia-prevention-intervention-and-care>)
- ❑ La prevenzione primaria rimane la maggiore opportunità per ridurre il futuro impatto della malattia di Alzheimer

Comprendere i fattori modificabili è una priorità di salute pubblica

Risk factors for dementia — 2024 update

The 2024 update to the standing Lancet Commission on dementia prevention, intervention, and care adds two new risk factors (high LDL cholesterol and vision loss) and indicates that nearly half of all dementia cases worldwide could be prevented or delayed by addressing 14 modifiable risk factors.



Read the full commission update at [thelancet.com/commissions/dementia-prevention-intervention-care](https://www.thelancet.com/commissions/dementia-prevention-intervention-care)

Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. The Lancet 2024; published online July 31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0).

Esposoma e rischio di Alzheimer

1. L'inquinamento atmosferico è il fattore di rischio ambientale con le evidenze più solide

L'esposizione a lungo termine agli inquinanti atmosferici è associata a un aumento del 3% del rischio di demenza. In particolare:

- **PM_{2.5}**
- **NOx/NO₂**
- **esposizione a traffico/inquinamento urbano.**

3. Le aree verdi sembrano avere un effetto protettivo

Green spaces e blue spaces associati a:

- minor rischio di demenza
- più lento declino cognitivo.

I possibili meccanismi comprendono:

- maggiore attività fisica;
- riduzione dello stress;
- minore esposizione agli inquinanti;
- maggiore interazione sociale.

2. Anche l'ambiente costruito influenza il rischio

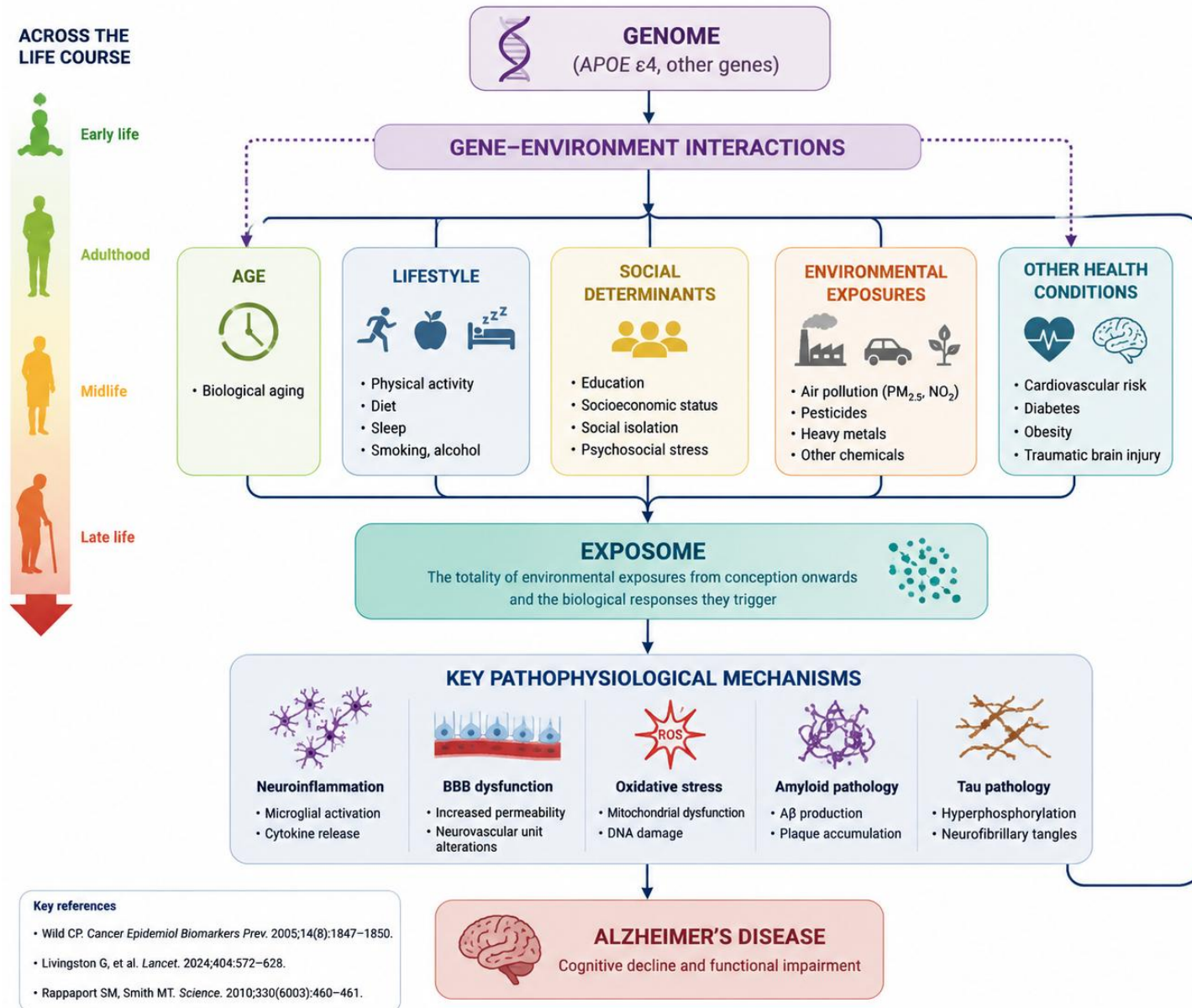
- maggiore presenza di aree verdi;
 - presenza di aree blu (laghi, fiumi, mare);
 - maggiore accessibilità ai parchi;
 - quartieri più favorevoli alla mobilità pedonale.
- vivere in un ambiente urbano più favorevole è associato a una **riduzione di circa il 7% del rischio di demenza.**

4. Limiti metodologici

- esiste una notevole eterogeneità tra gli studi;
- i metodi di valutazione dell'esposizione non sono uniformi;
- molti studi considerano un singolo fattore ambientale anziché l'insieme delle esposizioni.

→ necessità di adottare un approccio basato sull'**esposoma**

Alzheimer ed exposoma



Evidenze epidemiologiche

Environmental exposure	Current evidence
PM_{2.5}	Strong evidence of increased dementia and AD risk (especially after long-term PM _{2.5} exposure). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775976/ https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016041202100581X https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36201876/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33579834/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22332151/
NO₂/traffic-pollution PM₁₀	NO ₂ /traffic-pollution studies also support an association, whereas PM ₁₀ is less consistent across cohorts. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30775976/ https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0103078 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37600021/
Pesticides	Pesticide evidence is suggestive but exposure definitions are heterogeneous; prospective and pooled analyses report elevated AD/dementia associations. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458069/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27581992/
Heavy metals	For metals, cadmium, cumulative lead, and arsenic have relevant signals, but findings are often sex-, outcome-, or biomarker-specific; mercury evidence retrieved here was insufficiently detailed to call supportive. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41676992/ https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3083674/ https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651326001934
Chemical mixtures / exposome	Still poorly investigated. Mixture/exposome studies are promising but not yet uniform: one prospective air-mixture analysis was positive, while a cross-sectional chemical-mixture analysis found no overall mixture association. https://link.springer.com/article/10.1186/s12889-025-24837-z https://academic.oup.com/exposome/article/5/1/osaf001/7951301



Evidenze epidemiologiche

Esposizione	Livello delle evidenze
PM_{2.5}	Forti evidenze di un aumento del rischio di demenza e malattia di Alzheimer
NO₂	Associazioni positive consistenti
PM₁₀	Evidenze moderate di associazione con declino cognitivo e demenza
Black carbon (carbonio elementare, fuliggine)	Evidenze emergenti
Pesticidi	Evidenze crescenti, soprattutto per esposizioni professionali
Metalli pesanti (Pb, As, Cd)	Evidenze emergenti
Miscele di contaminanti	Importante lacuna conoscitiva

Le associazioni epidemiologiche sono sempre più solide, ma comprendere i meccanismi biologici che collegano le esposizioni ambientali alla neurodegenerazione rappresenta ancora una sfida

Il gap traslazionale

Limitazioni dei modelli animali:

- differenze specie-specifiche;
- difficoltà nel riprodurre l'AD sporadico;
- esposizioni ambientali non realistiche;
- scarsa riproduzione delle interazioni gene–ambiente.



Servono sistemi
più predittivi per l'uomo
(NAM)

Dall'associazione alla causalità

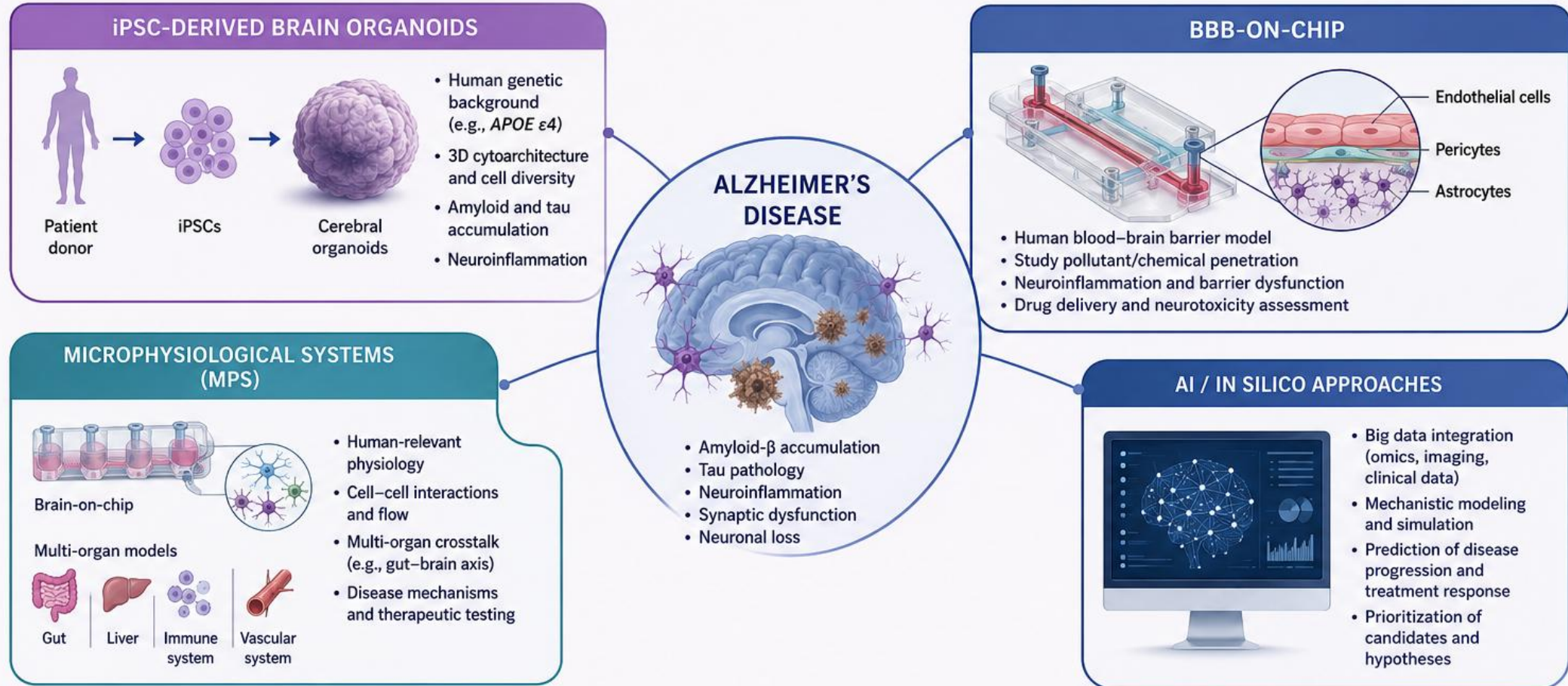
- Le evidenze epidemiologiche indicano con crescente consistenza un legame tra inquinamento atmosferico e malattia di Alzheimer.
- Tuttavia, dimostrare come tali esposizioni contribuiscano ai processi neurodegenerativi richiede modelli sperimentali più predittivi per l'uomo.



I NAM consentono di studiare questi meccanismi in sistemi human-based, contribuendo a trasformare le associazioni epidemiologiche in evidenze causali

NEW APPROACH METHODOLOGIES (NAMs) FOR ALZHEIMER'S DISEASE RESEARCH

Human-relevant models to unravel mechanisms and accelerate innovation



WHY NAMs MATTER



Human relevance and genetic diversity



Reduce reliance on animal models



Improve predictivity and translation



Accelerate drug discovery



Support personalized and preventive strategies

INTEGRATED APPROACH



Combining NAMs, exposomics and epidemiology to elucidate how environmental exposures contribute to Alzheimer's disease and to identify novel targets for prevention and therapy.



Implicazioni per la salute pubblica

Dai meccanismi alla prevenzione!

I NAMs possono supportare:

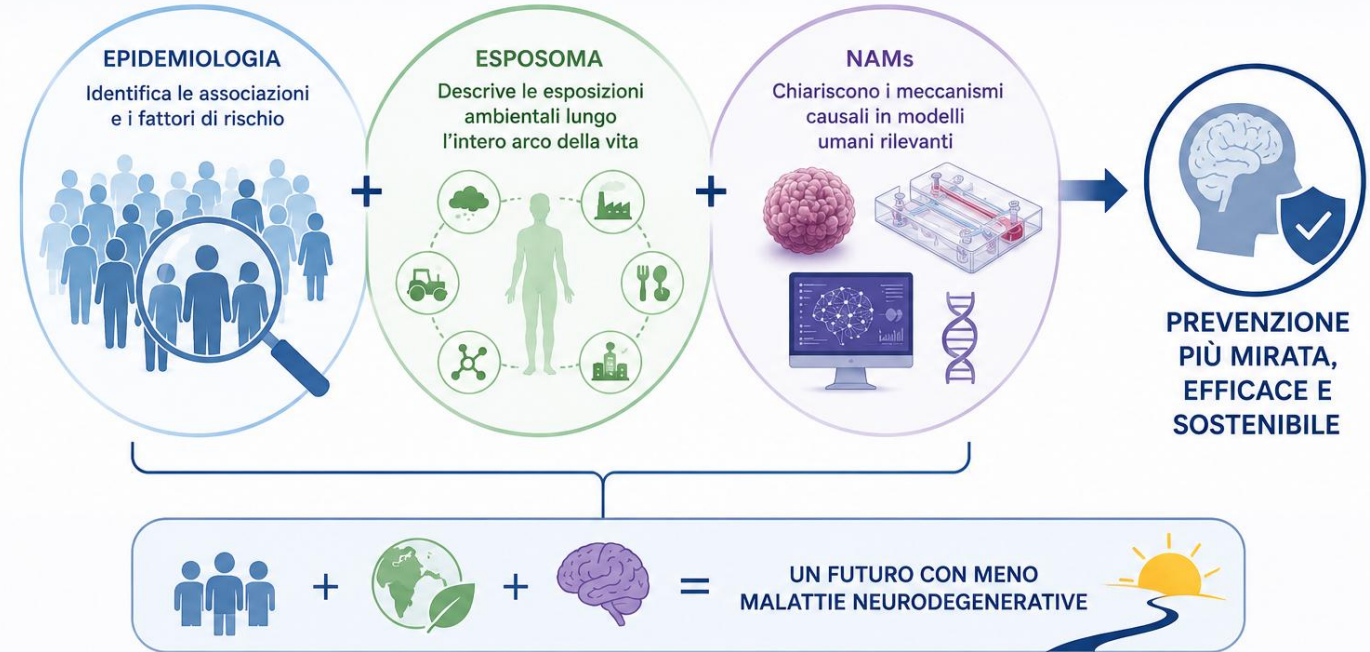
- ✓ identificazione di esposizioni prioritarie
- ✓ valutazione del rischio più incentrata sulla biologia (e la patologia) umana
- ✓ politiche ambientali preventive
- ✓ medicina di precisione (e personalizzata)
- ✓ riduzione dell'incertezza scientifica



Conclusioni

- ❑ I fattori ambientali contribuiscono probabilmente al rischio di Alzheimer
- ❑ Sono necessari strumenti migliori per chiarirne il ruolo causale
- ❑ I NAMs consentono di studiare interazioni gene–ambiente in sistemi biologicamente rilevanti per l'uomo

L'integrazione tra epidemiologia, esposoma e NAMs può trasformare la prevenzione delle malattie neurodegenerative.



Dalla conoscenza integrata all'azione preventiva.

Comprendere i fattori ambientali che contribuiscono alla malattia di Alzheimer potrebbe rappresentare una delle maggiori opportunità di prevenzione nei prossimi decenni



Grazie per l'attenzione!

fpistollato@humaneworld.org



Humane
World for
Animals.