

Fisiopatologia del Sistema nervoso

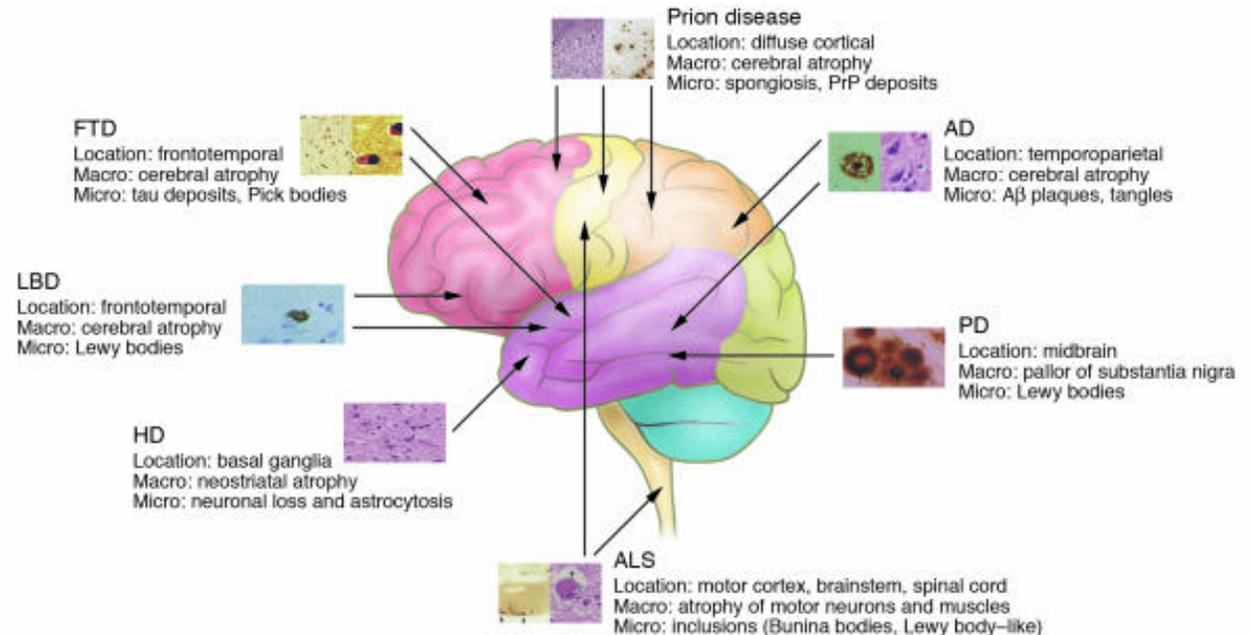
Malattie neurodegenerative:

- Alzheimer
- Parkinson



Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/icgeb-ts>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it



IL SISTEMA NERVOSO

è costituito dal tessuto nervoso, formato dai

NEURONI

Ogni neurone è formato da un **corpo centrale**, sede del nucleo, e da vari prolungamenti. Il più lungo di questi è il **neurite**, gli altri, corti e ramificati, sono i **dendriti**. Ciascun neurite termina con il **bottono sinaptico** che consente, attraverso la sinapsi, la trasmissione degli impulsi. Caratteristiche del neurone sono l'**eccitabilità** e la **conducibilità**.



SISTEMA NERVOSO CENTRALE

formato dall'**encefalo** e dal **midollo spinale**, entrambi organizzati in sostanza bianca e sostanza grigia e protetti da tre membrane, le **meningi**.

L'encefalo è formato da cervello, cervelletto e midollo allungato.

Il **cervello** è diviso in due emisferi cerebrali.

La parte esterna è la **corteccia cerebrale** formata dalla sostanza grigia e suddivisa in lobi cerebrali, ciascuno dei quali presiede a funzioni ben precise che riguardano le attività della vita di relazione.

La parte interna, **talamo e ipotalamo**, è formata dalla sostanza bianca; essa presiede e controlla gli stimoli che arrivano dall'interno del nostro corpo e regola il nostro comportamento istintivo.

Il **cervelletto**, posto sotto il cervello, coordina i vari movimenti volontari e mantiene l'equilibrio del corpo.

Il **midollo allungato** collega l'encefalo col midollo spinale e controlla i movimenti involontari (attività cardiaca, respiratoria, ...).

Il midollo spinale è un cordone di fibre nervose che percorre il canale vertebrale fino alla seconda vertebra lombare.

La sostanza grigia è posta all'interno, ha la forma di "H" e serve a trasportare gli stimoli all'encefalo e le risposte ai vari organi.



si divide in

SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

è costituito da una rete di **nervi**, detti **nervi cerebrospinali**, che collega i vari organi al sistema nervoso centrale.

Si suddivide in **sistema nervoso somatico** e **sistema nervoso autonomo**.

Il sistema nervoso somatico, detto anche volontario, è quello che controlla i muscoli scheletrici o volontari.

Esso è costituito da **12 paia di nervi cranici** che partono tutt' dall'encefalo e **31 paia di nervi spinali** che fuoriescono da entrambi i lati del midollo spinale.

Il sistema nervoso autonomo controlla l'attività degli organi interni; è formato da due file di **gangli**, gruppi di cellule nervose, e si divide in **simpatico** e **parasimpatico**.

Questi due sistemi innervano entrambi gli stessi organi lavorando da antagonisti, dove l'uno eccita l'altro deprime e viceversa.



è adibito a

RICEVERE STIMOLI ED ELABORARE RISPOSTE ADEGUATE

Tutti gli stimoli provenienti dall'esterno e dagli organi interni viaggiano attraverso i nervi fino al sistema nervoso centrale, dove avviene il loro riconoscimento e l'elaborazione di risposte adeguate.

Questa funzione può avvenire:

in modo cosciente, se ha luogo nella corteccia cerebrale del cervello, si parla di **atti volontari o coscienti**;
in modo non cosciente, se ha luogo nel midollo spinale, si parla di **atti o archi riflessi**.

Lo stimolo viaggia lungo i neuroni come impulso elettrico e attraversa le varie sinapsi grazie a un processo chimico; questo consiste nel rilascio, da parte delle terminazioni dei neuroni, di particolari sostanze, i mediatori, che formano un ponte tra un neurone e l'altro, permettendo allo stimolo di viaggiare lungo tutta la rete dei nervi.

può essere colpito da

Malattie del sistema nervoso

- ✓ **Disturbi vascolari** (emorragia cerebrale o altre forme di ictus)
- ✓ **Infezioni**, da batteri, parassiti e virus (botulismo, brucellosi, tetano, difterite; rabbia, poliomielite).
- ✓ **Infiammazioni SN** prendono il nome dalla parte colpita. Mielite (midollo spinale). Nevrite: nervo (qualunque causa).
- ✓ **Tumori cerebrali primitivi**.
- ✓ **Emicrania ed epilessia**
- ✓ **M. neurodegenerative**: patologie caratterizzate da un processo cronico e selettivo di morte neuronale.

Cambiamenti demografici Italia: invecchiamento della popolazione

- Basso tasso di fecondità 1.4 figli/donna (2007)
- Alto tasso di speranza di vita alla nascita uomini = ~ 78,6 anni donne = 84,1 anni

Cambiamenti demografici degli ultimi decenni:

✓ 1980	vita media => 71 anni	uomini	77 anni	donne
✓ 2000	vita media => 76 anni	uomini	81 anni	donne
✓ 2020	vita media => 78.3 anni	uomini	84.7 anni	donne

- ✓ Italia primo paese in cui **over 65 > under 15**
- ✓ Italia - 2050: **over 60 = 41% popolazione**

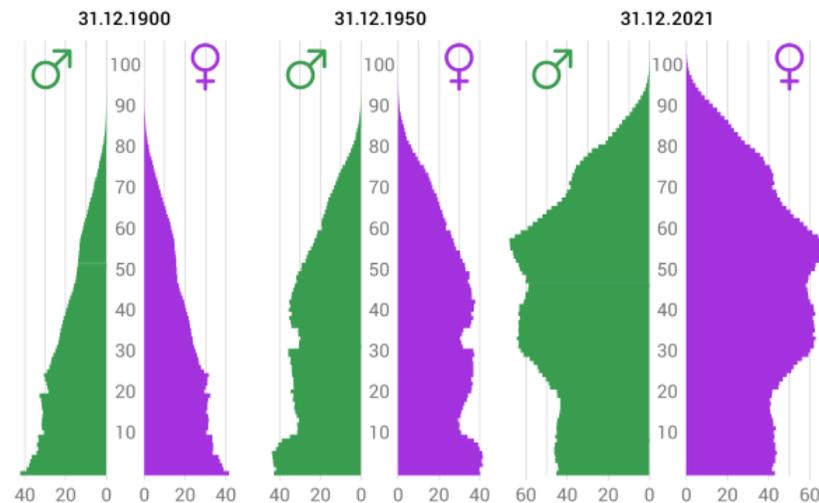
tra il 1861 e il 2022:

- **Persone anziane** (>65 anni): dal 4,2% fino al 23,8% della popolazione.
- **Giovani** (<15 anni): sono diminuiti dal 34,2 al 12,7%.

<https://www.agingproject.uniupo.it/la-popolazione-italiana-invecchia-ci-sono-5-anziani-per-ogni-bambino/>

Piramide dell'età della popolazione secondo il sesso

Numero di persone in migliaia



Fonti: UST - CFP, STATPOP

© UST 2022



DEMENZA: epidemiologia

- ✓ "Demenza": include diverse malattie, alcune classificabili come demenze "primarie", ed altre definite "secondarie".
- ✓ Colpisce 1-5% della popolazione sopra i 65 anni di età. 4^a causa di morte negli ultra-65 dei paesi occidentali.
- ✓ Cause di disabilità più importanti nella popolazione anziana (responsabile >50% dei ricoveri in casa di riposo).
- ✓ Prevalenza della malattia aumenta con ETA'
- ✓ Rapporto **Femmine** / **Maschi** > 2 / 1 (soprattutto per Alzheimer)
- ✓ Prevalenza raddoppia ogni 4 anni (~30% >80 anni, ~45% >90).

PREVALENZA

1-5%

Per età superiore a 65 anni

INCIDENZA

(1000/ANNO) - 12%

Per età superiore a 65 anni

Prevalenza: numero totale casi di una specifica malattia presenti in un determinato momento in una popolazione.

- misura **PRESENZA** della malattia
- facile da determinare (basta 1 rilevazione)
- si calcola:

$$\frac{\text{n. Casi totali con Patologia}}{\text{Popolazione}} \times K \text{ (nel tempo T)}$$

Incidenza: frequenza di comparsa di nuovi casi di malattia in una popolazione in un determinato periodo di tempo.

- misura **COMPARSA** della malattia (nuovi casi)
- Necessarie almeno 2 rilevazioni
- si calcola:

$$\frac{\text{Nuovi Casi con Patologia}}{\text{Popolazione}} \times K \text{ (nel tempo T0 - T1)}$$

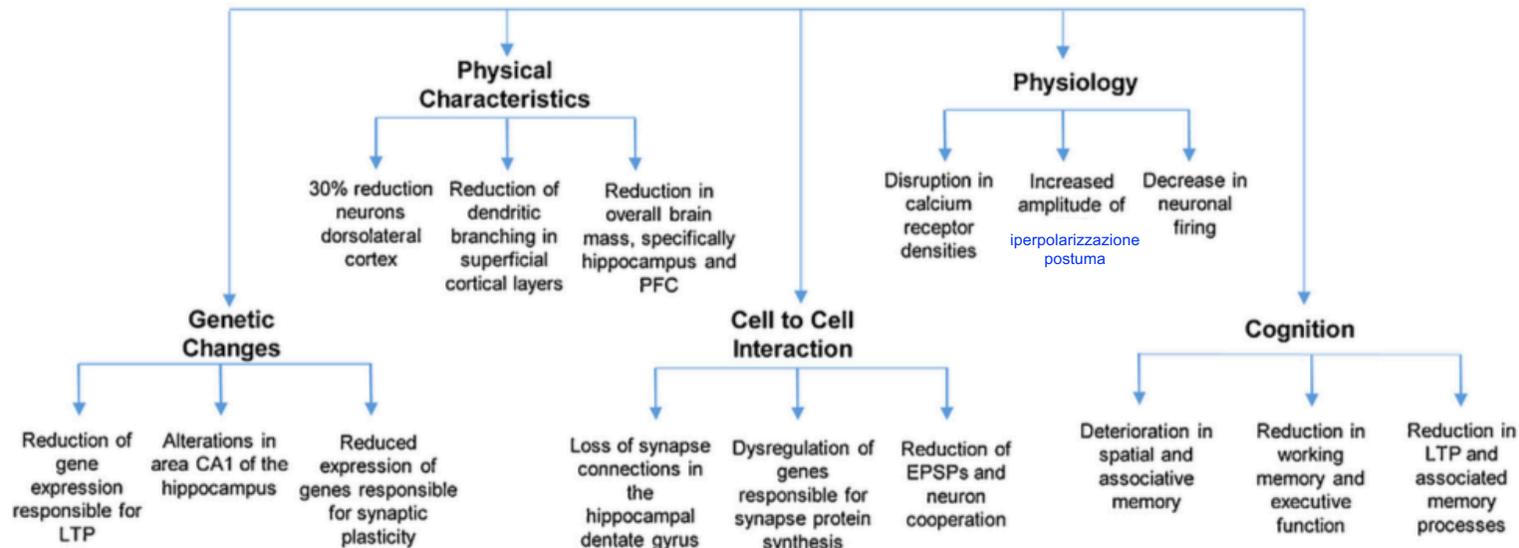
Alterazioni cognitive associate all'invecchiamento fisiologico

- **Perdita neuroni: accelera > ~25 anni**
- **Dai 25 ai 75 anni: cervello perde fino ~10% in peso (e ~ 20% afflusso di sangue)**
- **Invecchiamento: riduzione sinapsi + comparsa di alterazioni della struttura cerebrale (placche senili e i grovigli neurofibrillari).**

Cervello umano: 20 - 100 miliardi di neuroni
Di questi, se ne perdono:
~10.000 al giorno fino ai 25 anni
~100.000 al giorno dai 25 ai 45 anni
dopo tale età la perdita giornaliera aumenta ulteriormente.



Wahl, D., et al., Nutritional strategies to optimise cognitive function in the aging brain. Ageing Res. Rev. (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.006>



DEMENZA

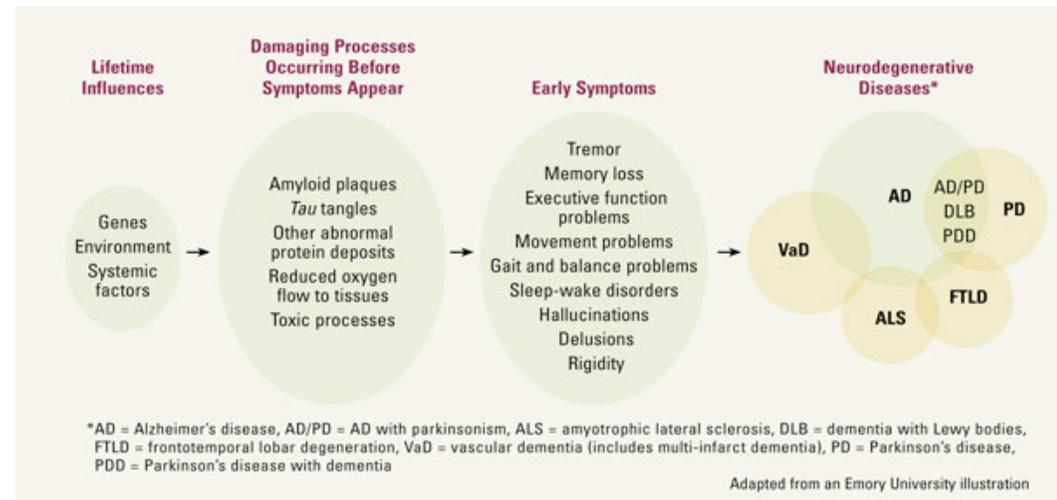
NON è un'accentuazione del fisiologico processo di invecchiamento
NON è sua anticipazione temporale

"Demenza" => "sindrome"

complesso di sintomi, che possono essere provocati dalle cause più diverse

Disturbo cognitivo vs. invecchiamento

Una persona con sintomi di AD	Una persona con normali alterazioni della memoria dovute all'età
Dimentica completamente le esperienze	Dimentica parti di un'esperienza
Raramente se ne ricorda in un secondo momento	Spesso se ne ricorda in un secondo momento
Diventa gradualmente incapace di seguire istruzioni scritte/orali	Solitamente è in grado di seguire istruzioni scritte/orali
Diventa gradualmente incapace di utilizzare appunti per ricordare le cose	Solitamente è in grado di utilizzare appunti per ricordare le cose
La perdita della memoria interferisce con le attività quotidiane	Nessuna compromissione significativa delle attività quotidiane
Diventa progressivamente incapace di aver cura della propria persona	Solitamente è in grado di curare la propria persona



- **la sindrome demenziale è caratterizzata da:**
 - ✓ **disturbi cognitivi** (memoria, ragionamento, linguaggio, orientamento)
 - ✓ **disturbi comportamentali** (sfera emotiva e capacità di rapportarsi correttamente alla realtà e alle altre persone)
 - ✓ **disturbi somatici** (ritmi sonno-veglia, fame-sazietà e la capacità di controllare l'emissione di urina).

DEMENZA

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,
Fourth Edition (DSM-IV)

- 1) **Deficit della memoria**
- 2) **Deficit in almeno altre due funzioni cognitive (ATTENZIONE, LINGUAGGIO E COMUNICAZIONE, CAPACITA' CRITICA, CAPACITA' DI SINTESI, RAGIONAMENTO LOGICO, PROBLEM SOLVING)**
- 3) **Compromissione attività della vita quotidiana e di relazione**
- 4) **Deterioramento rispetto a condizioni precedenti**
- 5) **Assenza di delirio**

- ❖ **Delirio:** la persona convinzioni di natura persecutoria che non è fondata.
- ❖ **Disturbo improvviso, variabile e solitamente reversibile della funzione mentale.** Caratterizzato da un'incapacità di concentrarsi, disorientamento, un'incapacità di pensare chiaramente e variabilità nel livello di attenzione (coscienza)

- **Delirio:** esordio improvviso, causa fluttuazioni della funzione mentale ed è generalmente reversibile.
- **Demenza:** inizia in modo graduale, progredisce lentamente e di solito è irreversibile.

I disturbi interessano la funzione mentale in modo diverso:

- **Delirio** colpisce essenzialmente l'attenzione.
- **Demenza** riguarda soprattutto la memoria.

- ✓ **Disfunzione cronica e progressiva delle funzioni cerebrali => deterioramento mnestico (ridotta capacità di memorizzare o richiamare quelle apprese) in associazione con almeno uno dei seguenti disturbi "cognitivi":**
 - **Afasia** (alterazione della comprensione/formulazione di messaggi verbali)
 - **Aprassia** (incapacità di compiere gesti coordinati e diretti a un determinato fine, sebbene siano mantenute inalterate la volontà del soggetto e la sua capacità motoria)
 - **Agnosia** (alterazione del riconoscimento di oggetti, persone, suoni, forme, odori noti)
- ✓ **E/o ad un disturbo delle funzioni "esecutive":**
 - **Pensiero astratto** (definire concetti, capacità di sintesi, interpretazione)
 - **Giudizio critico**
- ✓ **Possibile associazione di disturbi NON cognitivi:**
 - **Turbe comportamentali** (calo cura della persona)
 - **Modificazioni della personalità** (apatia, ossessione, impulsività, disinibizione)
 - **Modificazioni del ciclo sonno/veglia**
 - **Alterazioni affettive**

Demenze idiopatiche (primarie, degenerative)

- **Alzheimer**

- Sporadica (AD)
- Forme familiari (FAD)

- **Non Alzheimer**

- Demenze fronto-temporali (FTD)
- Demenza con corpi di Lewy (DLB)
- Disturbi del movimento con demenza
- Malattia di Parkinson (PDD)
- Paralisi sopranucleare progressiva (PSP)
- Degenerazione cortico-basale (CBD)
- Malattia di Huntington (HD)

A -Demenze corticali

1. Demenza di Alzheimer
2. Demenza fronto-temporali e malattia di Pick

B -Demenze sottocorticali

1. A corpi di Lewy
2. Parkinson-demenza
3. Idrocefalo normoteso
4. Corea di Huntington
5. Paralisi sopranucleare progressiva
6. Degenerazione cortico-basale

Demenze da cause note (secondarie)

Vascolari (multinfartuale, da singoli infarti, piccoli vasi, Malattia di Binswanger, emorragia)

Idrostatiche e meccanico-strutturali

- Traumi cranici (Ematoma subdurale, Demenza pugilistica)
- Processi occupanti spazio (ematomi o neoplasie cerebrali)
- Idrocefalo normoteso

Trasmissibili, infiammatorie, paraneoplastiche

- Infezioni batteriche
 - Demenza da neuroleue
 - Malattia di Lyme
 - Malattia di Whipple
- Infezioni virali
 - Encefalite erpetica
 - Pancefalite sclerosante subacuta (PESS)
 - Leucoencefalopatia multifocale progressiva
- Demenza HIV-correlata
- Demenze da prioni
 - Malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD) sporadica
 - Forme familiari della CJD
 - Sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)
 - Insonnia fatale familiare
 - CJD iatrogena
 - Nuova variante della CJD (nvCJD)
- Malattie infiammatorie croniche
- Sindromi paraneoplastiche
 - Encefalite limbica
 - Forma mieloneuritica

Classificazione delle DEMENZE

Tossiche

Alcool, abuso di droghe, farmaci, metalli, solventi organici

Nutrizionali e carenziali

- Carenza di vitamina B12 (cobalamina)
- Carenza di folati
- Carenza di vitamina PP (niacina)
- Carenza di vitamina B1 (tiamina)
- Sindrome di Wernicke-Korsakoff

Disendocrine, dismetaboliche

- Disfunzioni endocrine
 - Ipotiroidismo misconosciuto
 - Ipoglicemia ricorrente o cronica
 - Diabete in fase avanzata o di scompenso
 - Disordini della calcemia
 - Ipercortisolismo
- Squilibri metabolici
 - Mielinolisi pontina centrale
 - Encefalopatia da insufficienza epatica
 - Demenza dialitica
- Difetti congeniti del metabolismo
 - Malattie da alterato metabolismo dei metalli
 - o Morbo di Wilson
 - o Malattia di Hallervorden-Spatz
 - o Malattia di Fahr
 - Malattie lisosomiali
 - o Malattia di Kufs
 - o Leucodistrofia metacromatica
 - o Malattia di Krabbe
 - Malattie da alterato metabolismo lipidico non lisosomiali
 - o Adrenoleucodistrofia
 - o Xantomatosi cerebro-tendinea
 - o Lipodistrofia membranosa
 - Malattie mitocondriali
 - o MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke – like episodes)
 - o MERRF (myoclonic epilepsy with ragged – red fibers)
 - Epilessie miocloniche progressive (EPM)
 - o Malattia di Unverricht-Lundborg (EPM - tipo 1)
 - o Malattia di Lafora (EPM – tipo 2)

Classificazione delle DEMENZE

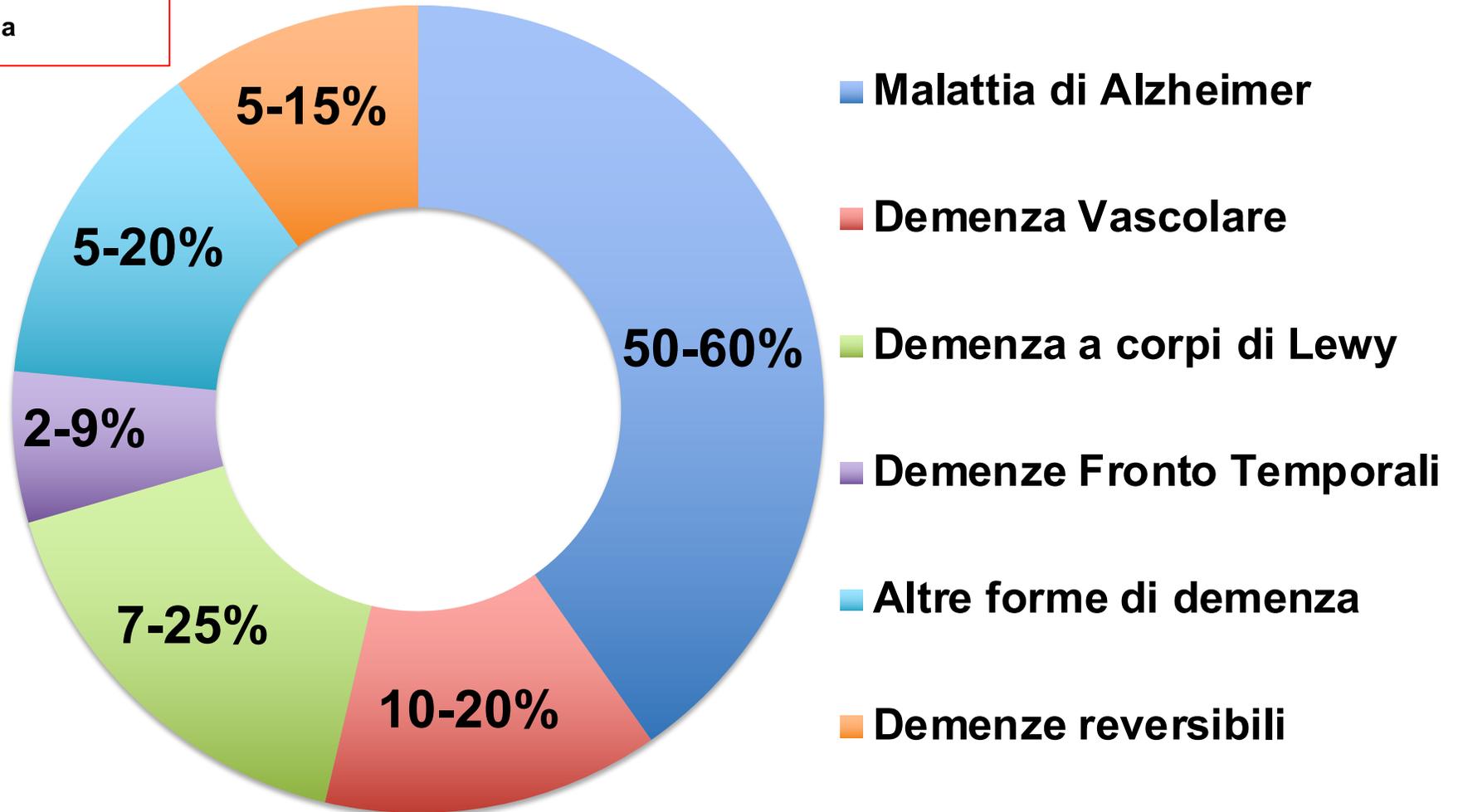
https://youtu.be/Fg2_a8PikQc

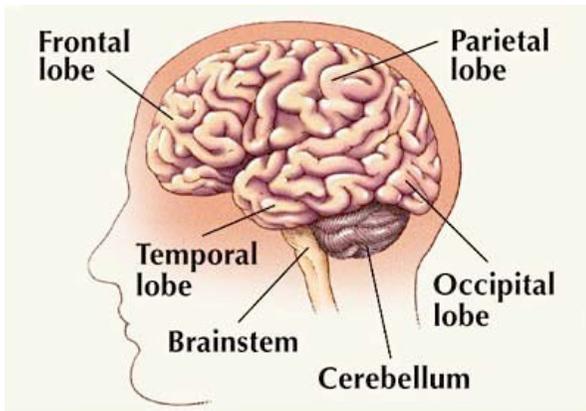


Disturbi Eterogenei

- Decorso clinico
- Eziopatogenesi
- Memoria

EPIDEMIOLOGIA DELLE PRINCIPALI FORME DI DEMENZA





QUADRI CLINICI

Tipo di demenza	Sintomi d'esordio più comuni	Esame Neurologico	Modalità di Progressione	Durata (anni)
Malattia di Alzheimer	Deficit di memoria	Normale	Graduale	8-12
Demenza vascolare	Deficit di memoria e di linguaggio; disturbi dell'attenzione e della pianificazione	Segni "focali" disturbo della marcia	A "gradini" con periodi di apparente stabilizzazione	8-10
Demenza Frontale	Alterazione del comportamento; disturbi del linguaggio	Segni di liberazione frontale e di compromissione motoneuronale	Graduale	2-20 (8)
Demenza a corpi di Lewy	Deliri e allucinazioni episodici confusionali	Segni extrapiramidali	Graduale con fluttuazioni	3-7

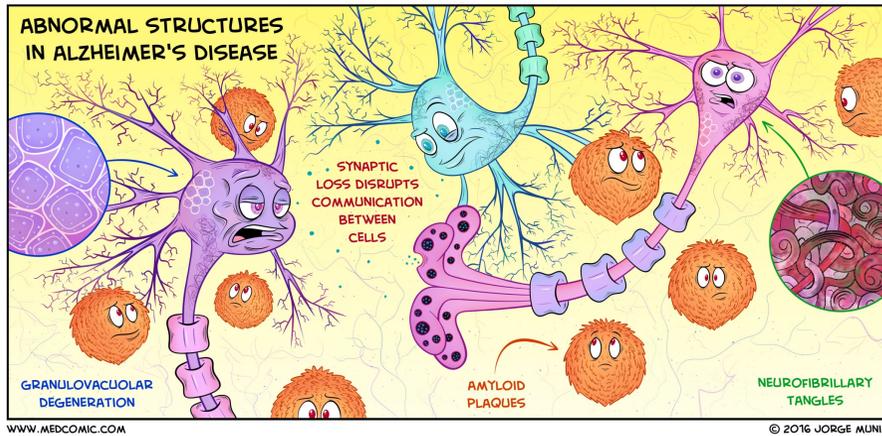
IDENTIFICARE LA DEMENZA

- **Diagnosi di Demenza è di tipo clinico**
- **Nel percorso diagnostico, l'anamnesi ha un ruolo fondamentale, ma da sola non è sufficiente alla definizione.**
- **Necessaria una valutazione clinica quantificata preferibilmente attraverso test standardizzati.**
 - **Storia clinica**
 - **Valutazione dello stato mentale**
 - **Esame generale e neurologico**
 - **Valutazione dello stato funzionale della depressione dei sintomi non cognitivi**

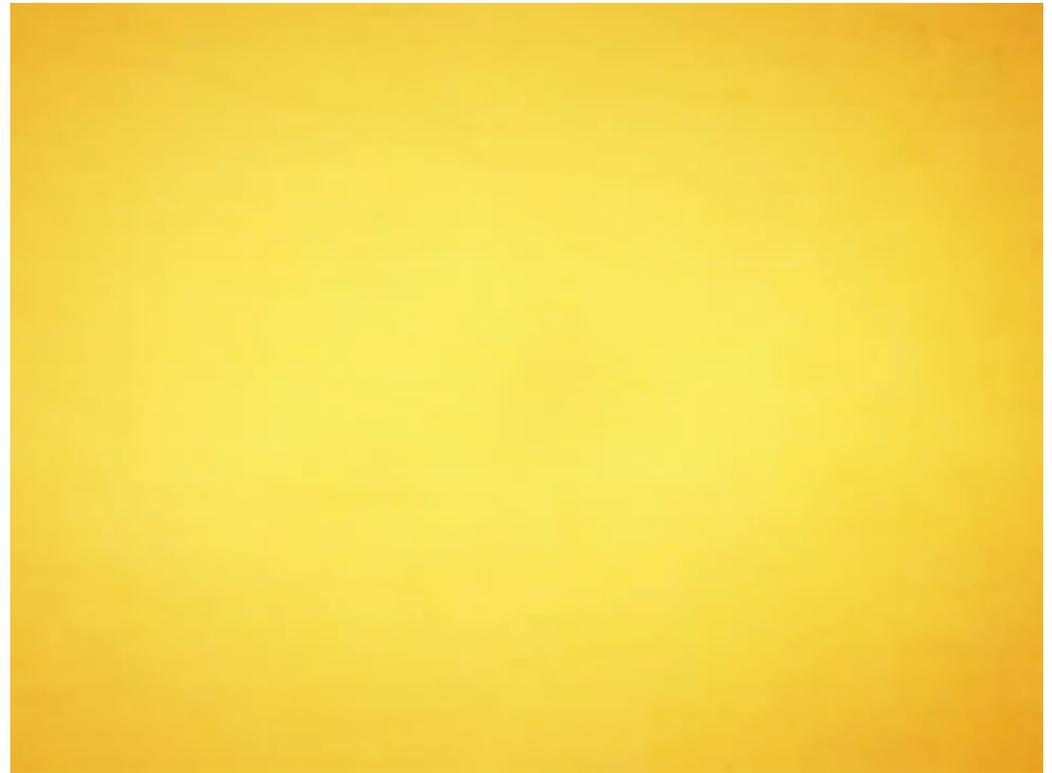
IDENTIFICARE LA CONDIZIONE CHE CAUSA LA DEMENZA

- **Esami di laboratorio**
- **Neuroimaging morfologico (TAC o RM encefalo)**
- **Test neuropsicologici**

MALATTIA DI ALZHEIMER



https://youtu.be/Eq_Er-tqPsA

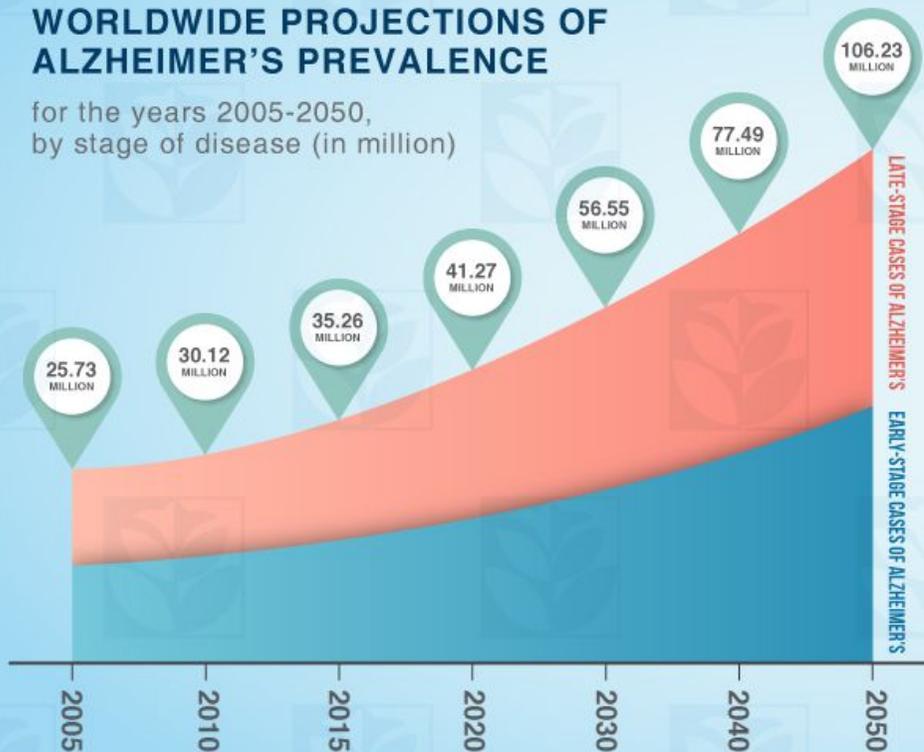


<http://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-unraveling-mystery/preface>

ALZHEIMER'S STATS

WORLDWIDE PROJECTIONS OF ALZHEIMER'S PREVALENCE

for the years 2005-2050,
by stage of disease (in million)



SINCE 2000, DEATHS FROM HEART DISEASE HAVE DECREASED BY 14%



WHILE DEATHS FROM ALZHEIMER'S DISEASE HAVE INCREASED BY 89%



EVERY 66 SECONDS SOMEONE IN THE UNITED STATES DEVELOPS THE DISEASE



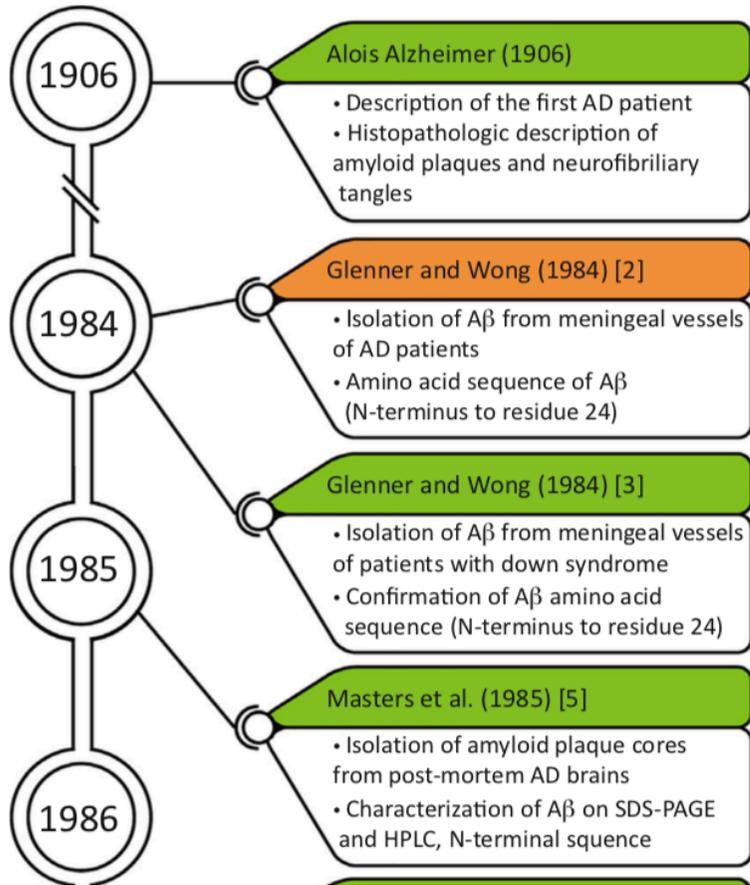
VILLA MEDICA

CLINIC FOR REGENERATIVE MEDICINE

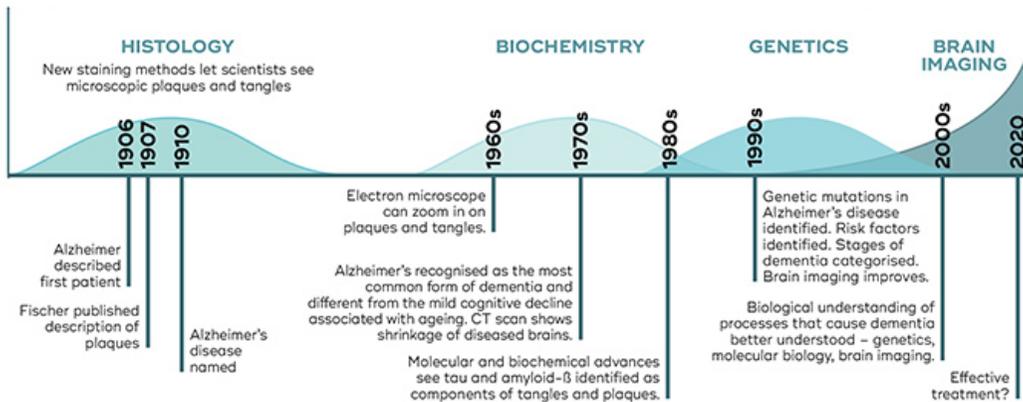
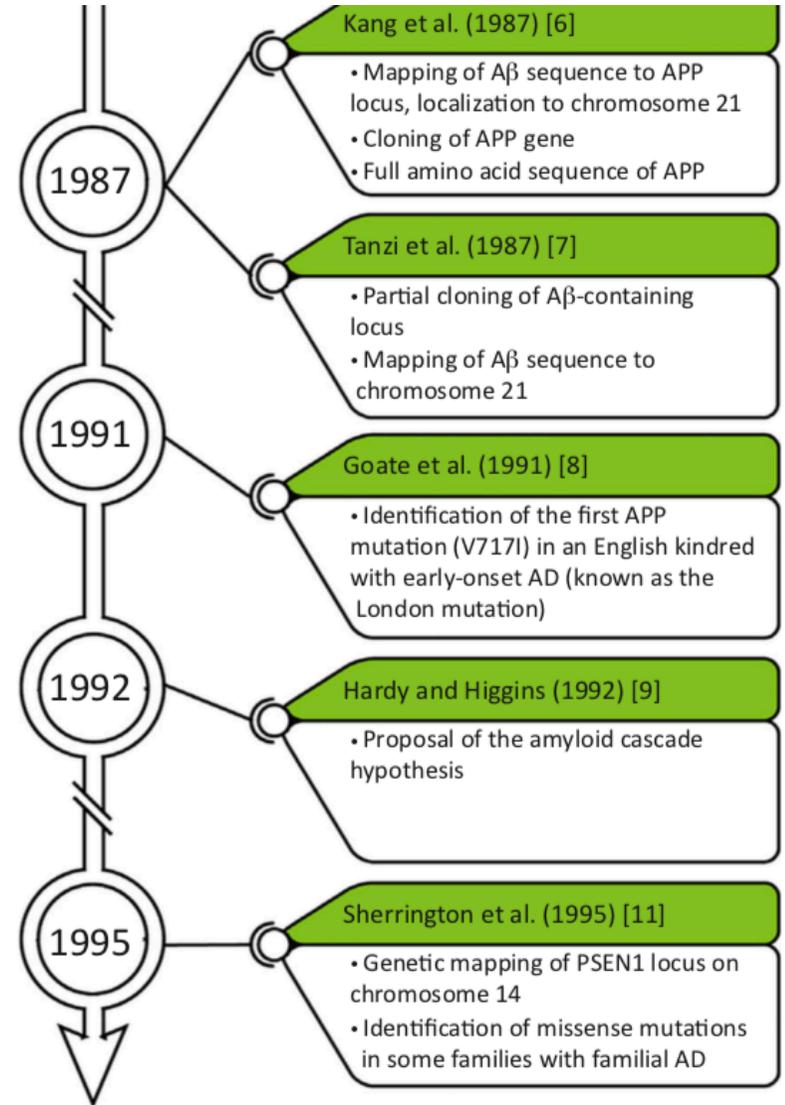
GERMANY-SINCE 1978

ALZHEIMER'S DISEASE IS THE 6TH LEADING CAUSE OF DEATH IN THE UNITED STATES



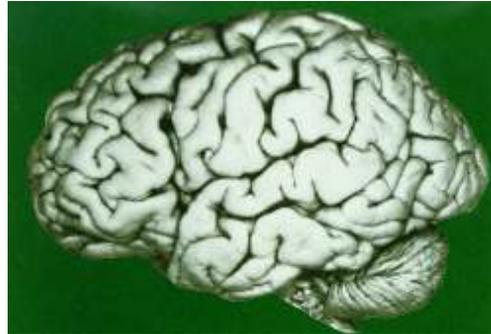


Alois Alzheimer
Zentralblatt für Nervenkrankheiten,
1906, 25: 1134.
“Su un’ insolita, grave patologia della corteccia cerebrale”



Alzheimer

Patologia multifattoriale
nella cui genesi hanno un
ruolo rilevanti fattori
genetici

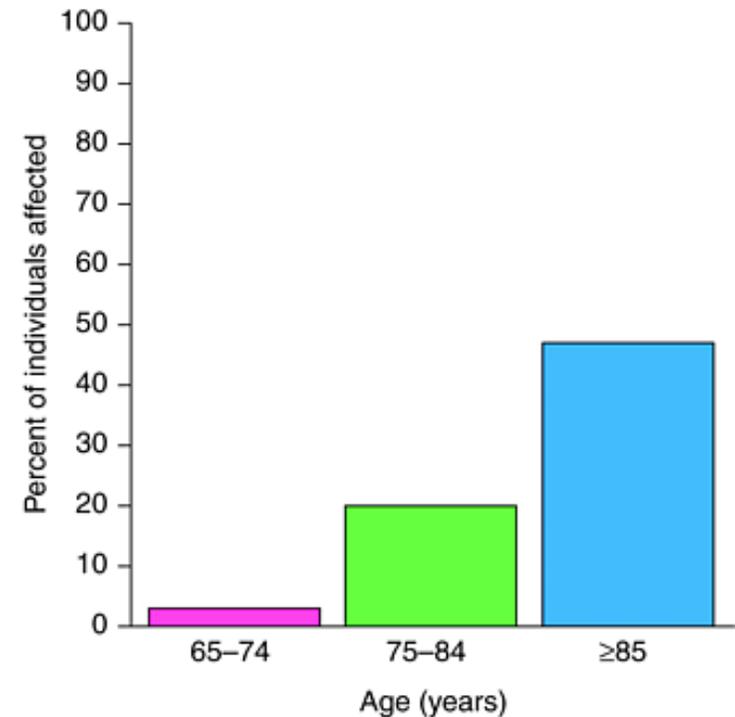


Cervello normale



Cervello Alzheimer atrofico

- ❖ Forma più frequente di decadimento mentale dell'individuo adulto-anziano
- ❖ **Quarta causa di morte nel mondo occidentale**
- ❖ **Esordio >60 anni di età**
- ❖ **Frequenza lievemente superiore nel sesso femminile: maggiore longevità?**



Fattori di rischio e progressione del morbo di Alzheimer

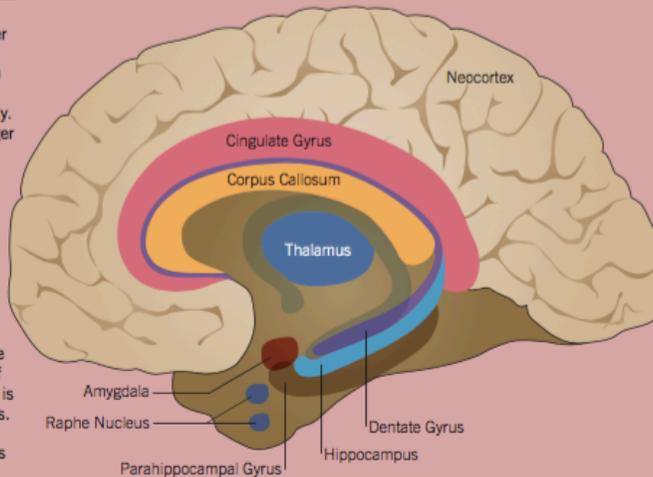
- **I pazienti con decadimento cognitivo lieve progrediscono verso la demenza di Alzheimer a un tasso del 10% all'anno.** I fattori di rischio per la progressione includono la gravità del deterioramento al momento della diagnosi, nonché la presenza e la gravità di altri fattori di rischio per la malattia di Alzheimer.
- **La malattia di Alzheimer è incurabile e progressiva e la sopravvivenza media dei pazienti con diagnosi di malattia dopo i 65 anni è di 4-8 anni.** Alcuni pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer vivono **fino a 20 anni** dopo la diagnosi, anche se la loro qualità di vita è notevolmente diminuita. **La malattia di Alzheimer diagnosticata prima dei 65 anni è considerata ad esordio precoce e si manifesta in meno del 10% dei casi.**
- **Il rischio di malattia di Alzheimer è fortemente mediato dalla genetica**
- **Individui con due o più fratelli affetti da malattia di Alzheimer hanno un rischio tre volte maggiore di contrarre la malattia.**
- **Avere un parente di primo grado affetto da Alzheimer aumenta il rischio di sviluppare la malattia del 10%-30%. Fattori protettivi:** istruzione superiore, uso di estrogeni, uso di antinfiammatori, lettura, suonare strumenti musicali, dieta sana e uno stile di vita attivo.
- **La polmonite è la causa più comune di morte nei pazienti con malattia di Alzheimer.** La polmonite da aspirazione, quando il cibo o le bevande vengono respirati nei polmoni invece di essere ingeriti, è particolarmente comune nella malattia avanzata.

Alzheimer: MEMORIA

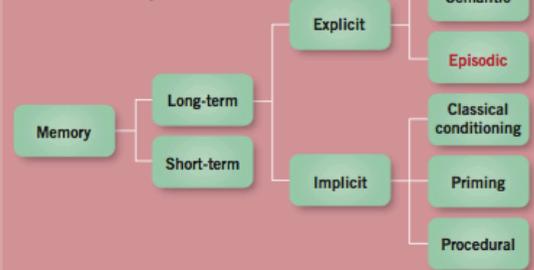
MEMORIA A LUNGO TERMINE

Normal Memory Processing

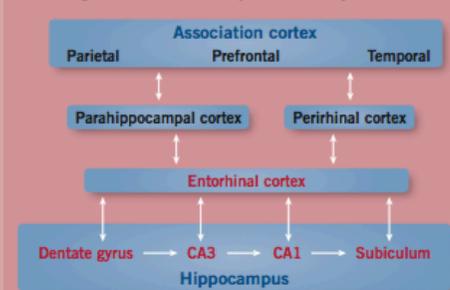
In a normal brain, memory is the process by which knowledge of the world is encoded, stored, and later retrieved. It can be divided into short-term and long-term memory. Short-term (or working memory) allows recall for a period of several seconds to a minute without rehearsal, and has a limited capacity. By contrast, long-term memory can store much larger quantities of information for a period that can be as long as a lifetime. Long-term memory can be subdivided into explicit (conscious) and implicit (unconscious) memory. Explicit memory can be subdivided into semantic (facts and general knowledge) and episodic (personally experienced events). Implicit memory can be subdivided into classical conditioning, priming (enhanced identification of objects or words) and procedural (cognitive and motor skills) memory. Semantic memory is mediated by the brain region responsible for the particular semantic task, e.g. the concept of tools resides in the motor cortex. Episodic memory is mediated by the entorhinal cortex and hippocampus. Both episodic and semantic memory are affected early in the course of AD. As the disease progresses these deficits become progressively worse and are accompanied by impairments in implicit (unconscious) conceptual memory; implicit perceptual memory seems to be preserved.



The hierarchical organization of human memory



Brain regions involved in explicit memory



- **Memoria esplicita o dichiarativa:** quella di cui siamo coscienti ¹
- Ricordare il nome delle cose, delle persone, di un luogo che abbiamo visitato (informazioni che riguardano fatti o situazioni che ci sono capitati durante la nostra vita).
- **Memoria implicita o non dichiarativa:** forma di memoria a cui non possiamo accedere consapevolmente (quando si impara a scrivere o ad eseguire un movimento sofisticato). ²
- Al momento di eseguire nuovamente quel movimento non dovremo ripetere tutto l'iter che ci ha portato ad impararlo per poi finalmente eseguirlo, ma **automaticamente andiamo a reclutare** quei circuiti neuronali, corticali e cerebellari, che ci consentono di eseguire quel determinato movimento.

¹ **Memoria esplicita** -> lobo temporale mediale, in particolare **ippocampo**.

² **Memoria implicita** prescinde dalle funzioni ippocampali -> **corteccia temporo-parieto-occipitale** di entrambi gli emisferi.

Alzheimer: fasi

- **Demenza lieve durata media 2-4 anni**
- **Demenza moderata durata media 2-10 anni**
- **Demenza grave durata media 3 anni**

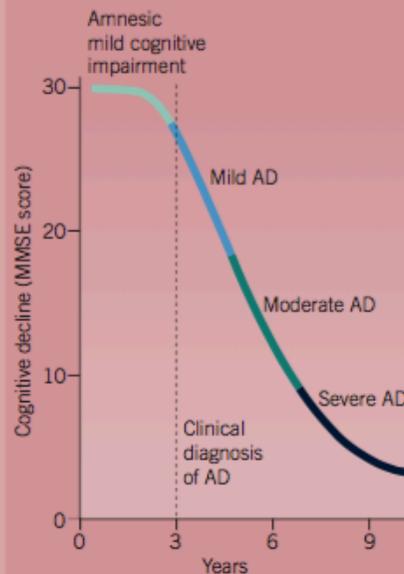
• **Corteccia entorinale, => poi la restante parte dell'ippocampo (memoria, spazio, olfatto) => neocorteccia (apprendimento, linguaggio e memoria) ed amigdala (emozioni, inibizioni).**

• **Fasi iniziali di attacco alla corteccia entorinale e ippocampo restano asintomatiche per decenni.**

Progression of Alzheimer's Disease

Currently, a definitive diagnosis of AD can only be made on the basis of a postmortem examination of the brain. The disease begins about 15 years before symptoms appear and starts to emerge in a prodromal form (amnesic mild cognitive impairment). It then evolves through six stages based on the presence of neurofibrillary tangles in distinct brain regions. The entorhinal cortex is affected first, leading to impairments in episodic memory. With the disease spreading to other areas of the neocortex, additional domains of cognitive function become impaired and the syndrome of dementia becomes evident.

The progression of cognitive decline in Alzheimer's disease



MMSE = mini mental state examination

Braak and Braak have divided the progression of AD into six stages (I to VI) on the basis of the pattern and severity of A β deposition (depicted in the brains on the left) and neurofibrillary changes (depicted in the brains on the right), which are indicated as mild (stages I to II), moderate (stages III to IV), and severe (stages V to VI). The disease begins in excitatory amino acid releasing pyramidal neurons in the entorhinal cortex and spreads from the hippocampus and other limbic structures to affect pyramidal neurons in the neocortex and ascending cholinergic, noradrenergic, and serotonergic neurons. Degeneration of the pathways connecting the entorhinal cortex and the hippocampus is an early change in the disease process. Projections from the nucleus basalis of Meynert, the locus coeruleus, and the raphe nucleus are lost at the mild/moderate stage. The final stages of the disease are associated with loss of GABAergic interneurons. The figure below is based on Braak *et al.* (1998), Palmer (2002) and Palmer (2011).

A β plaque deposition

Neurofibrillary tangles

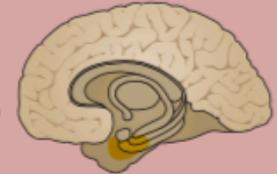
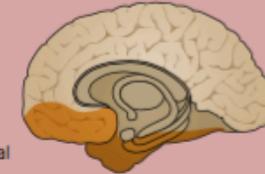
Mild AD

Neuropathology

- Entorhinal cortex

Clinical symptoms

- Impaired episodic memory
- Reduced verbal fluency
- Executive function mildly abnormal



Moderate AD

Neuropathology

- Entorhinal cortex
- Hippocampus
- Neocortex
- Locus coeruleus
- Raphe nucleus
- Nucleus basalis of Meynert

Clinical symptoms

- Impaired episodic memory
- Impaired working memory
- Executive function moderately abnormal



Severe AD

Neuropathology

Same as moderate AD plus:

- Amygdala
- Thalamus
- Neostriatum

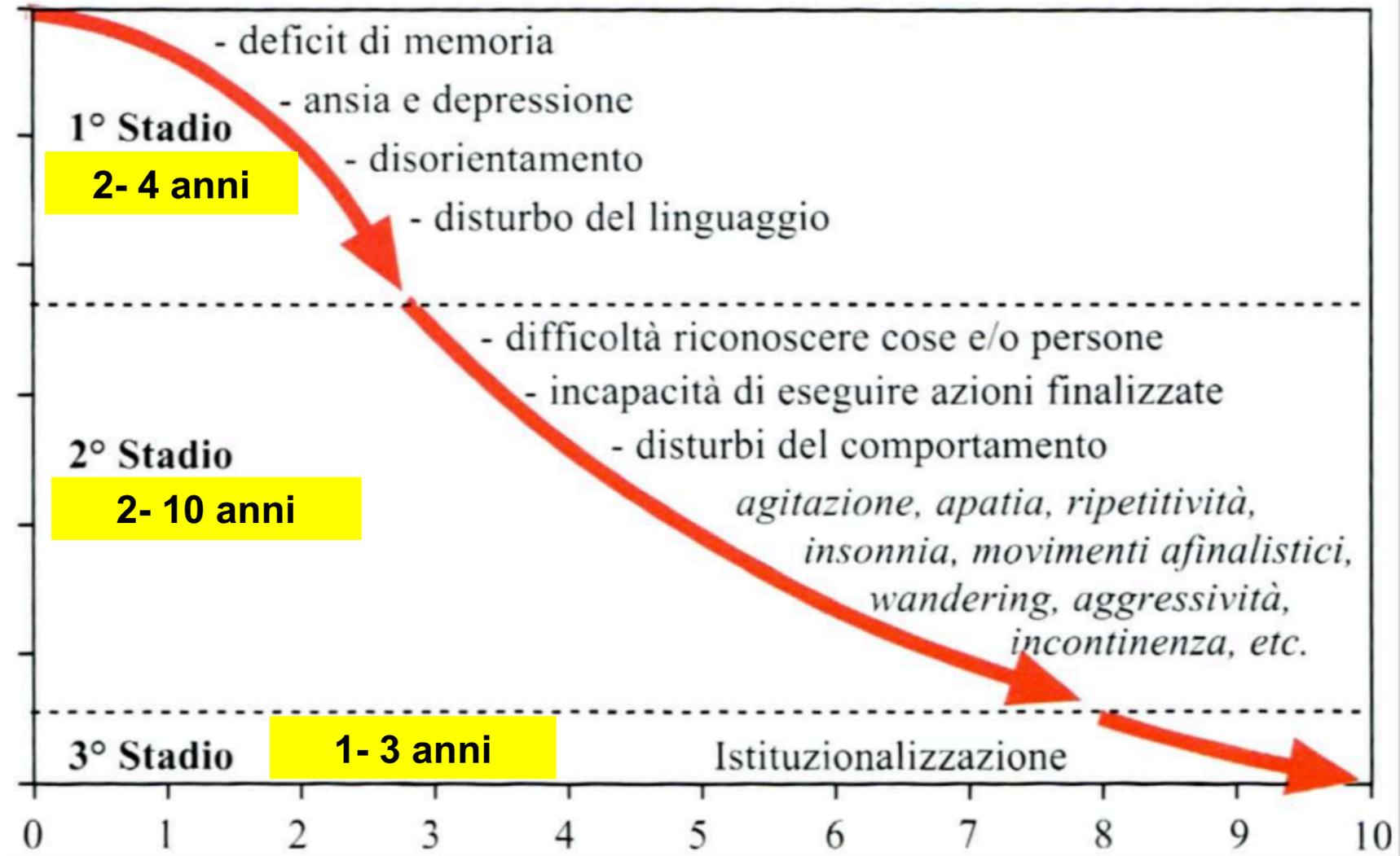
Clinical symptoms

- Same as moderate AD plus:
- Extensive non-cognitive symptoms
 - Executive function severely abnormal



• **Fasi iniziali di interessamento della neocorteccia sono asintomatiche o generano MCI.**

Fasi del morbo di Alzheimer



anni di malattia

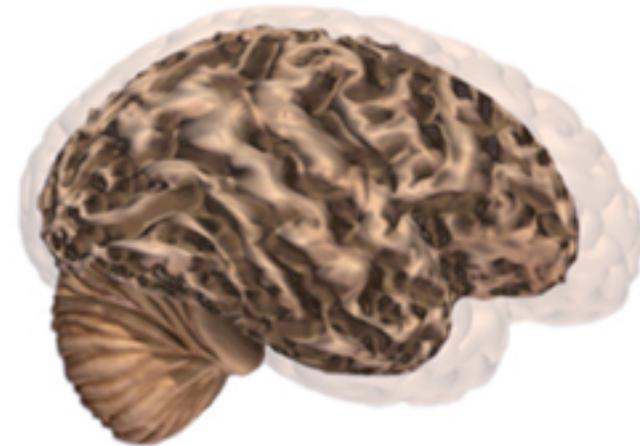
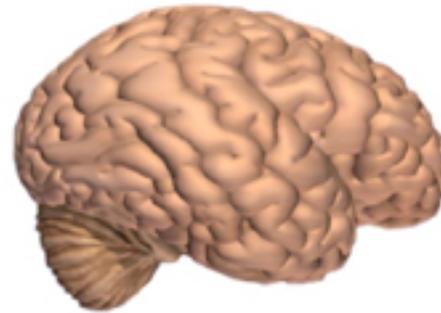
Alzheimer: primi sintomi

<https://youtu.be/pjRn2UeKAPk>



Alzheimer: viaggio nel cervello

http://www.alz.org/it/cervello_italiano.asp



Test per diagnosi Alzheimer

TEST YOURSELF!

http://www.centroalzheimer.it/public/test_memoria.htm



<http://www.saluteme.it/documenti/287-test-alzheimer.html>

<http://www.onmemory.ca/en/signs-symptoms/memory-test>

<https://wexnermedical.osu.edu/~media/Files/WexnerMedical/Patient-Care/Healthcare-Services/Brain-Spine-Neuro/Memory-Disorders/SAGE/Forms/sage-form-1-ita.pdf?la=en>

<https://wexnermedical.osu.edu/~media/Files/WexnerMedical/Patient-Care/Healthcare-Services/Brain-Spine-Neuro/Memory-Disorders/SAGE/Forms/sage-form-2-ita.pdf?la=en>

<https://wexnermedical.osu.edu/~media/Files/WexnerMedical/Patient-Care/Healthcare-Services/Brain-Spine-Neuro/Memory-Disorders/SAGE/Forms/sage-form-3-ita.pdf?la=en>

<https://wexnermedical.osu.edu/~media/Files/WexnerMedical/Patient-Care/Healthcare-Services/Brain-Spine-Neuro/Memory-Disorders/SAGE/Forms/sage-form-4-ita.pdf?la=en>

Alzheimer

Esordio:

- AD INSORGENZA PRECOCE (<65 anni), più rara
- AD INSORGENZA TARDIVA, più diffusa

Eziologia:

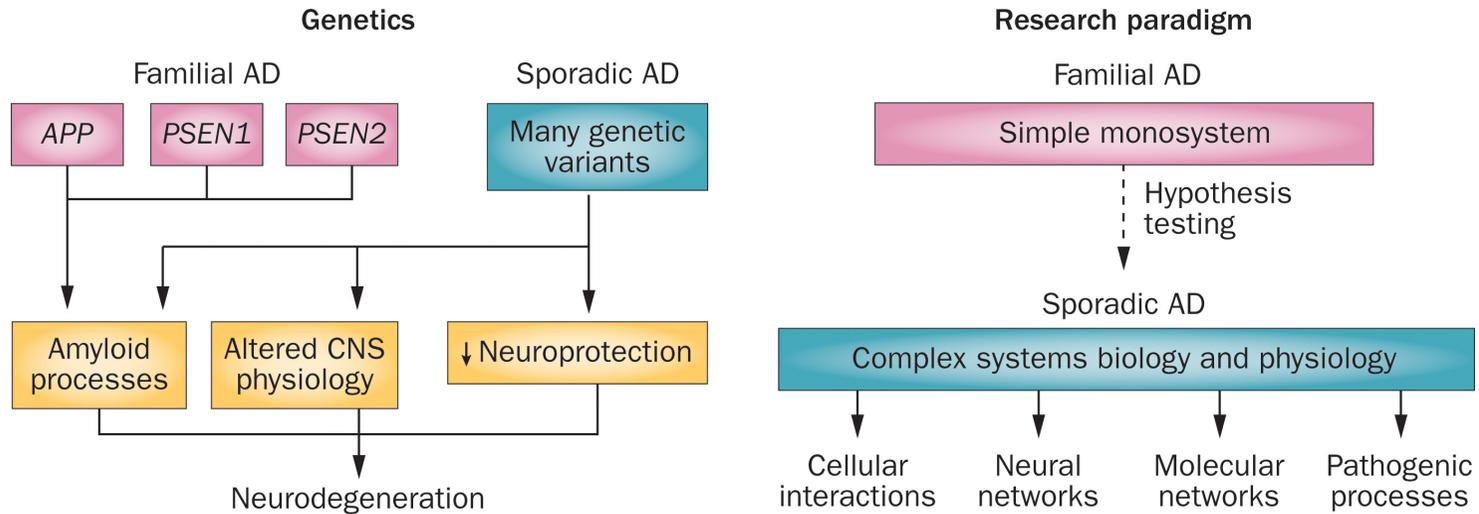
- fattori genetici 5-10%
- sporadica, multifattoriale

Complesso: meccanismi di trasmissione ereditari complessi;

Eterogeneo: mutazioni e i polimorfismi nei geni multipli sono coinvolti insieme a fattori non genetici;

Dicotomico: mutazioni dell' AD familiare ad insorgenza precoce sono:

- rare,
- altamente penetranti,
- A trasmissione autosomica-dominante,



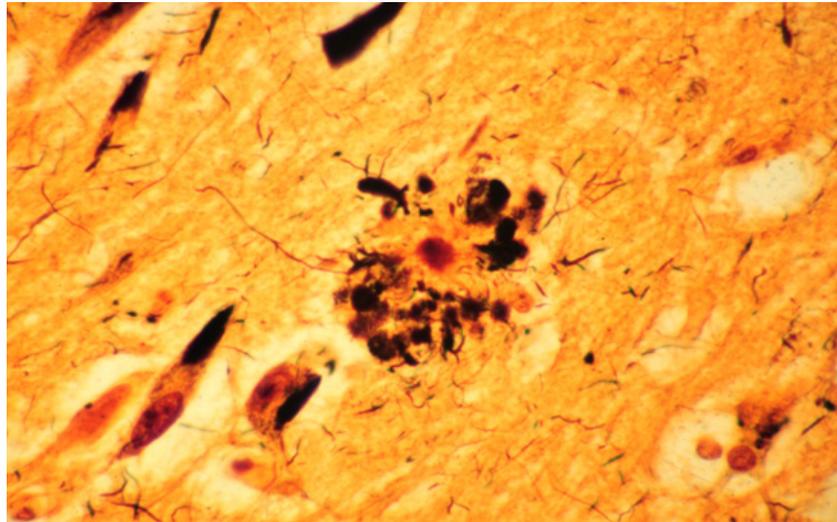
Patologia della malattia di Alzheimer

PLACCHE DI AMILOIDE:

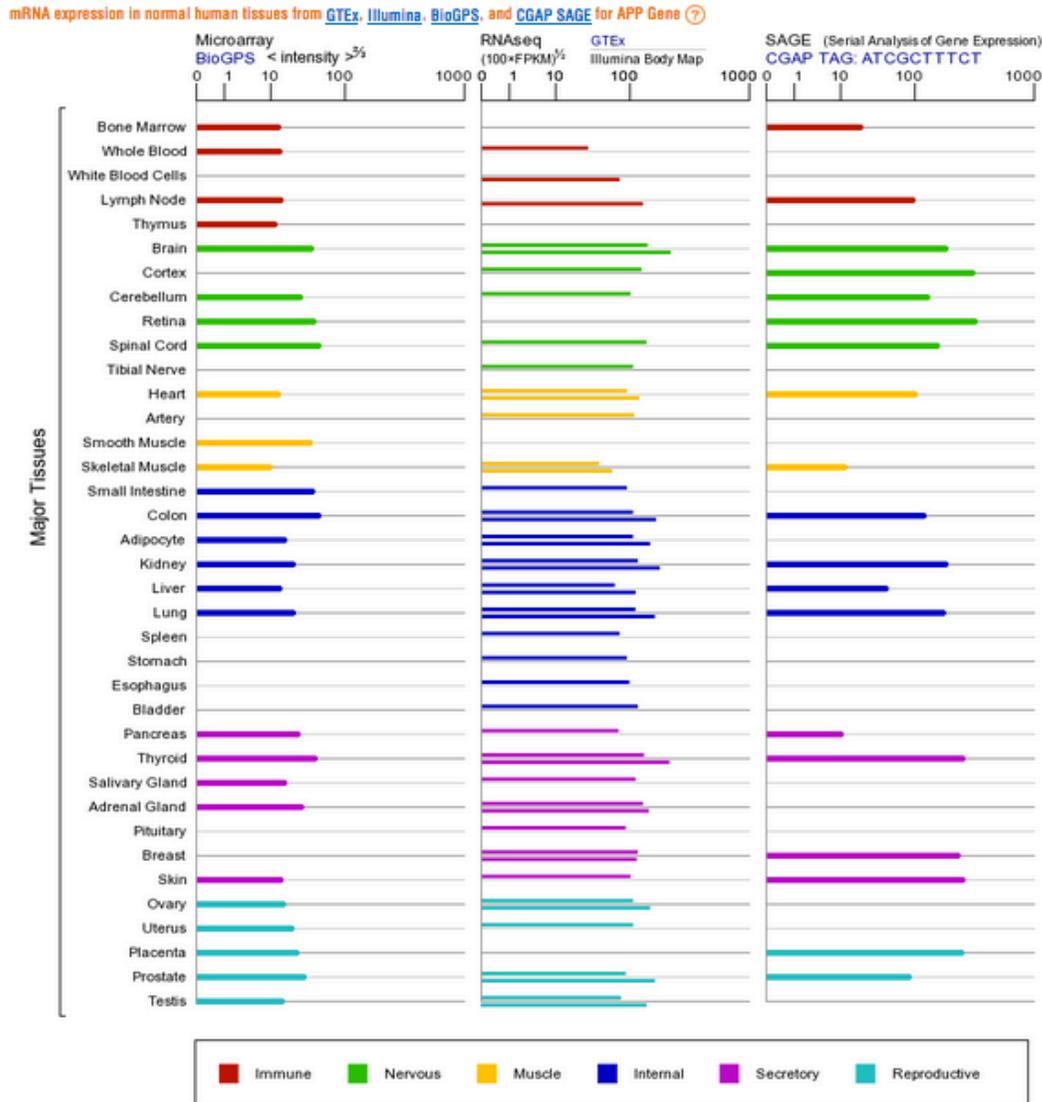
depositi amorfi **extracellulari** di proteina β -amiloide ($A\beta$) sotto forma di placche

GROVIGLI NEUROFIBRILLARI:

intreccio **intracellulare** di neurofibrille formate da proteina TAU anomala

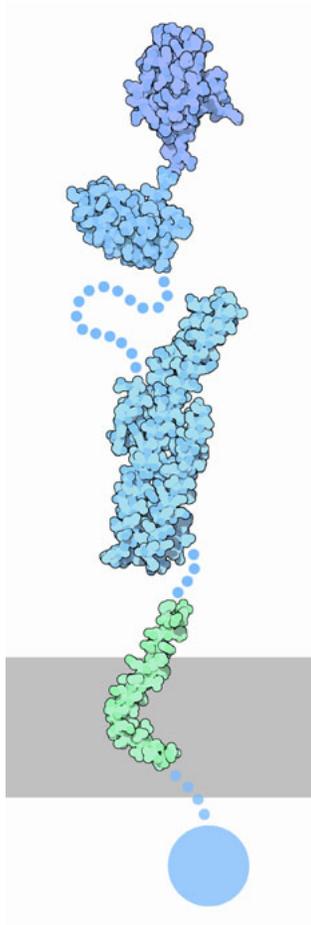


La proteina precursore dell'amiloide (APP)

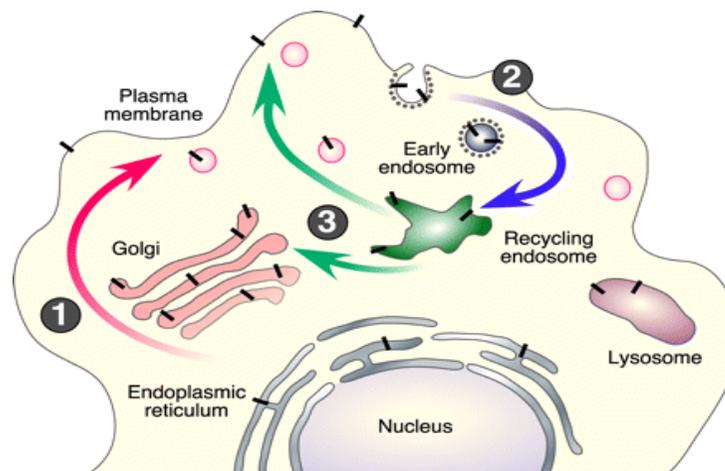


- APP scoperta nel 1987 mentre si stava ricercando il gene corrispondente alla sequenza amminoacidica della proteina β -amiloide (che mappa sul cromosoma 21).
- Espressa in tre isoforme costituite rispettivamente da 695, 751 e 770 amminoacidi.

La proteina precursore dell'amiloide (APP)



- Precursore del peptide beta-amiloide, APP, ha espressione **UBIQUITARIA** e si **LOCALIZZA** sulla **superficie** cellulare.
- Composta da più domini collegati da segmenti flessibili.
- Tre di questi si estendono all'esterno della cellula. Quarto frammento (verde), attraversa la membrana. Quinto dominio all'interno della cellula (cerchio).
- Proteina: **recettore che manda segnali attraverso il sistema delle proteine-G.**
- **Ligandi: proteine matrice extracellulare (laminina, collagene), eparina.**
- **Localizzata sulla membrana plasmatica dei dendriti, del corpo e degli assoni sia di cellule neuronali che di quelle gliali.**





YIN & YANG della APP



Aumento Aβ deprime l'attività sinaptica =>>>
Aβ controlla l'attività dei neuroni con meccanismo a feedback negativo

Aβ potrebbe accumularsi nelle aree cerebrali che hanno attività sinaptica più intensa

Può legarsi a proteoglicani che ne ampliano attività:

- **interazione neuroni-cellule e cellule-matrice**
- **crescita cellulare**
- **plasticità sinaptica**

Produzione Aβ ⇔ Attività neuronale

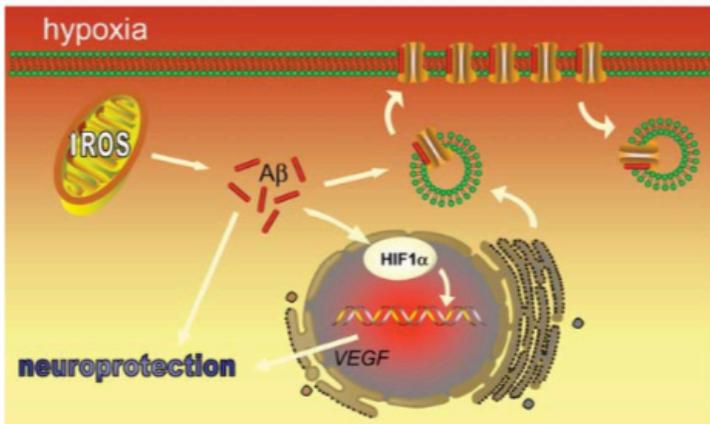
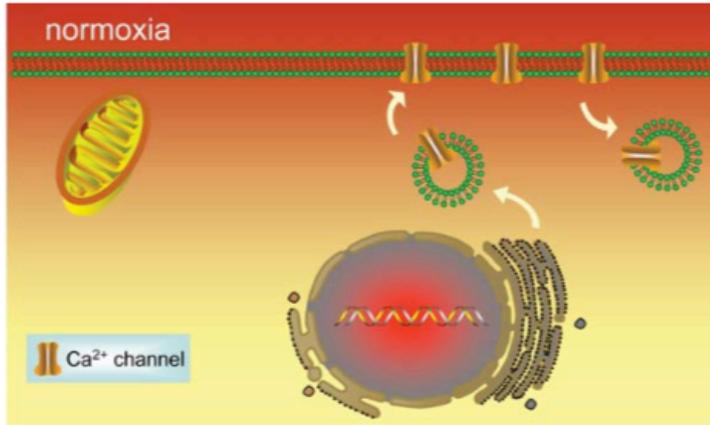
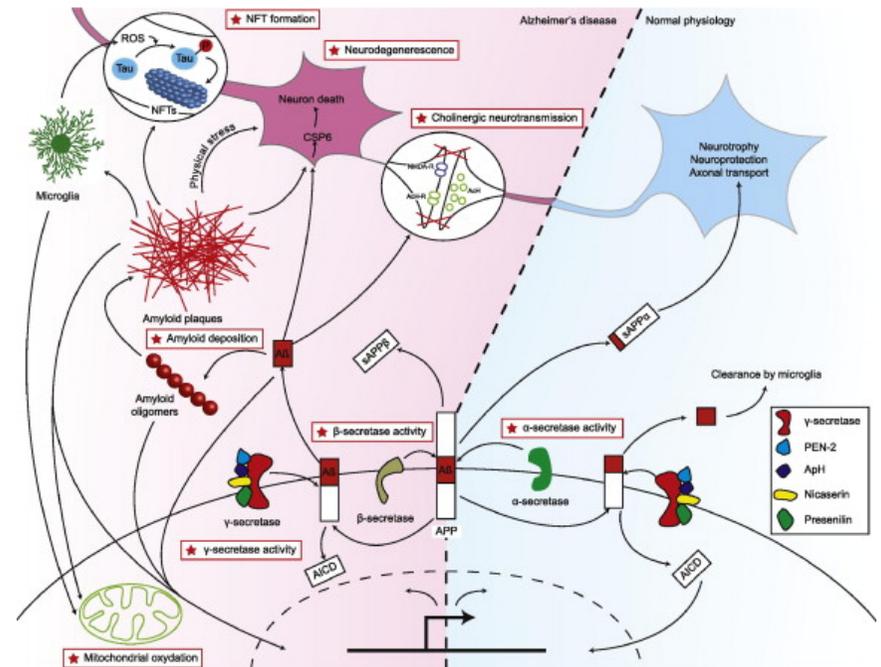


Figure 2. Synthesis, trafficking and retrieval of Ca²⁺ channels from the plasma membrane
Cartoon depicting the synthesis, trafficking and retrieval of Ca²⁺ channels from the plasma membrane under normoxia (upper picture). During sustained hypoxia, a rise of ROS from mitochondria triggers increased Aβ formation which has multiple effects (see text for full description) including direct neuroprotection, increased transcription of protective factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) via stabilization of HIF, and altered trafficking of Ca²⁺ channels so that more are present and active in the plasma membrane.

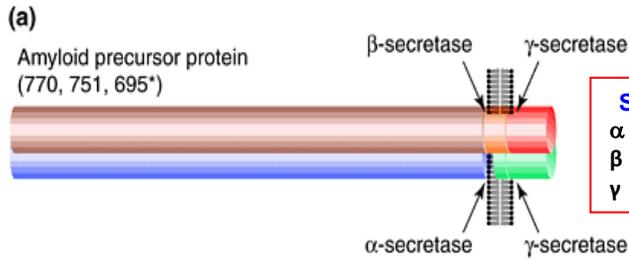
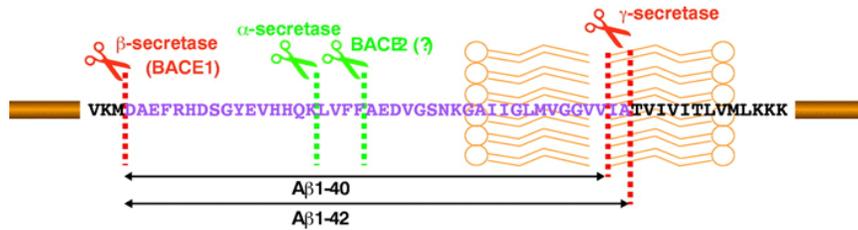


Metabolism of the amyloid precursor protein in normal physiology and in Alzheimer's disease and clinical targets for its treatment.

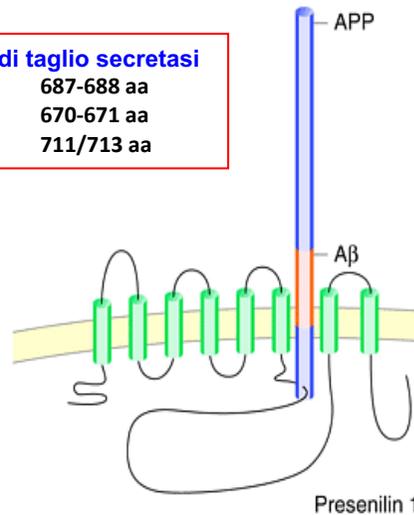
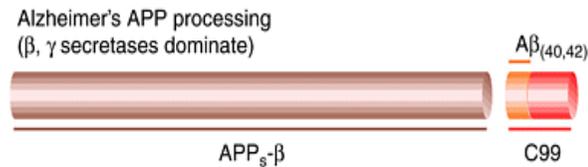
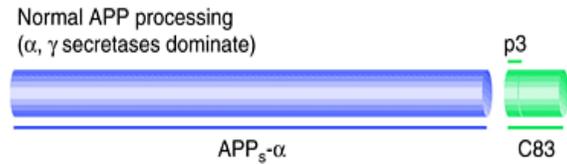
Metabolismo della APP

APP metabolizzata attraverso due pathways in competizione:

α -secretase pathway => **sAPP α** + **C83** (CTF α)
 β -secretase pathway => **sAPP β/β'** + **C99/C89** (CTF β).



Siti di taglio secretasi	
α	687-688 aa
β	670-671 aa
γ	711/713 aa



CTF:
C83, C99/C89 +
 γ -secretase
 => **APP intracellular domain (AICD)** + peptides **p3 & A β** .

✓ CTF β => substrato de:
 γ -secretasi
 ==>
A β 1-40 (90%, più fibrillogenico, meno tossico)
A β 1-42 (10%, meno fibrillogenica, altamente tossica)

=> placche amiloide

Ruoli fisiologici dei prodotti derivati dal taglio del precursore APP

Table 1. Cleavage products of amyloid precursor protein (APP) and their suggested physiological roles

Peptide	Cleavage process	Known function	Reference
sAPP α	α -secretase cleavage of APP	Neuroprotective? Involved in blood clotting? Up-regulates BK _{Ca} activity	Smith <i>et al.</i> 1990 Furukawa <i>et al.</i> 1996
C83	α -secretase cleavage of APP	None known, but may be associated with neurodegeneration	Rockenstein <i>et al.</i> 2005
p3	γ -secretase cleavage of C83	None known?	Pardossi-Piquard <i>et al.</i> 2005
AICD/CFT γ	γ -secretase cleavage of C83	Transcriptional regulation (e.g. of neprylisin)	Leissring <i>et al.</i> 2002
sAPP β	β -secretase cleavage of APP	Neuroprotective?	Dumont <i>et al.</i> 2005
C99	β -secretase cleavage of APP	Altered acetylcholinesterase activity and behavioural influences	
A β	γ -secretase cleavage of β -secretase cleaved of APP	Depress synaptic activity Regulation of K _v expression Regulation of Ca _v	Kamenetz <i>et al.</i> 2003 Ramsden <i>et al.</i> 2001; Plant <i>et al.</i> 2005 Ramsden <i>et al.</i> 2002

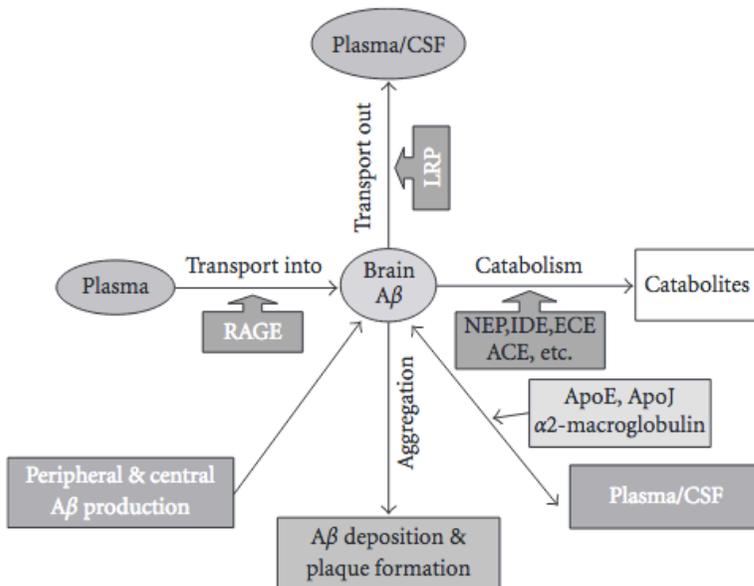
Meccanismi fisiologici di rimozione dei peptidi amiloidogenici

TABLE 1: Features of selected A β -degrading enzymes.

Protease	a.k.a.	Class	Subcellular location	Substrates in addition to A β
Neprilysin	CD10, CALLA, EC 3.4.24.15	M	Cellular & intracellular membrane including presynaptic membrane	Enkephalin, cholecystokinin, neuropeptide Y, substance P, opioid peptides, atrial natriuretic peptides, bombesin-like peptides, chemotactic peptides, adrenocorticotropin hormone (ACTH)
Insulin-degrading enzyme	EC 3.4.24.56 Insulysin, IDE	M	Cytosol, cellular, and intracellular membrane extracellular space	Insulin, glucagon, atrial natriuretic factor, β -endorphin amylin, APP intracellular domain TGF α
Endothelin-converting enzyme	EC 3.4.24.71 ECE	M	Trans-Golgi network cell surface	Big endothelin, substance P, bradykinin, oxidized insulin B chain
Angiotensin-converting enzyme	EC 3.4.15.1; ACE; dipeptidyl carboxypeptidase	M	plasma membranes perinuclear region	Angitensin-I, enkaphalins, bradykinin
Plasmin/uPA/tPA	EC 3.4.21.31 tissue plasminogen activator for tPA; urokinase-type plasminogen activator for uPA	S	Extracellular space	fibrin, plasminogon, & other matrix proteins

Note: a.k.a. is also known as M: metalloproteases and S: serine.

J Biomed Biotechnol. 2006; 2006: 58406.



1) Trasporto di A β 1-40 nella circolazione attraverso la barriera emato-encefalica. Il meccanismo di trasporto nel sangue è mediato principalmente da LRP-1 (LDL receptor-related protein-1) presente sull'endotelio microvascolare cerebrale;

2) Degradazione di A β 1-42 mediante proteasi.

Meccanismi con cui la β -amiloide produce danni neuronali e funzionali

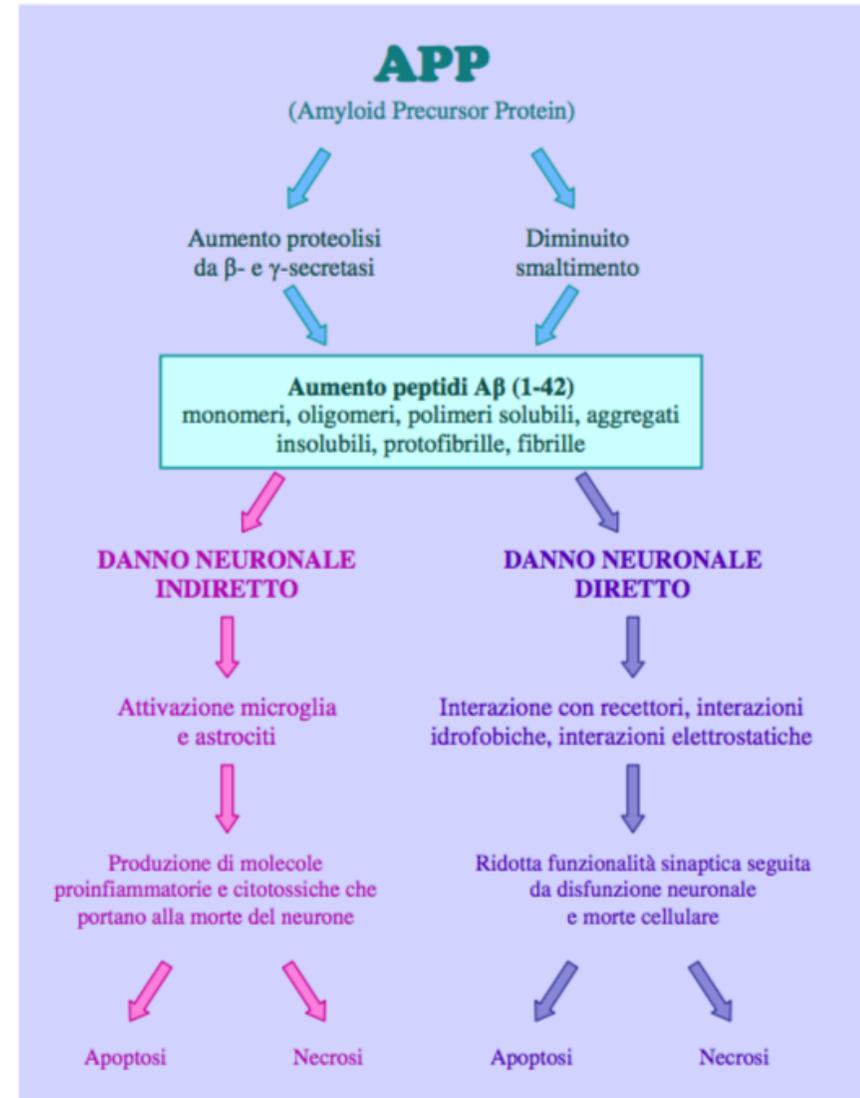
Eccesso sintesi/Alterata rimozione =>
Peptidi amiloidei tendono ad acquisire
struttura secondaria modificata
(formazione di beta-sheet)

Placche neuritiche: 180 μ m diametro
=>
"sostituiscono" 100 neuroni & 10⁶ sinapsi

$A\beta$ in forma fibrillare danneggia i neuroni:

=> **Meccanismo diretto:** $A\beta$ interagisce con componenti della membrana cellulare => danno neuroni e/o aumenta la suscettibilità ad una varietà di fattori di danno (eccitotossicità, ipoglicemia o il danno perossidativo);

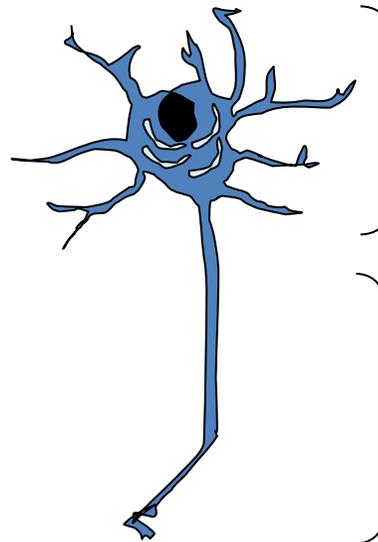
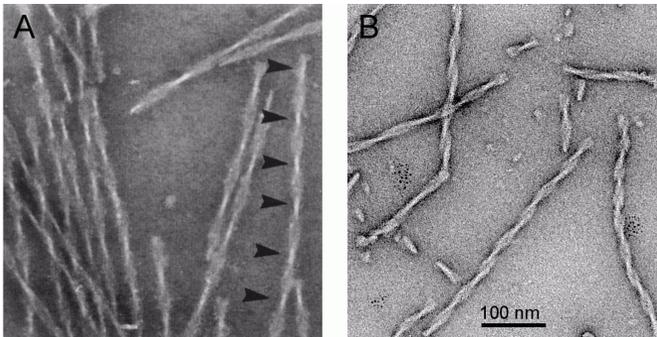
=> **Meccanismo indiretto:** $A\beta$ attiva microglia e astrociti => mediatori tossici ed infiammatori (ossido nitrico (NO), citochine e ROS). Induce la formazione dei grovigli neurofibrillari.



Degenerazione neurofibrillare (neurofibrillary tangles, NT)

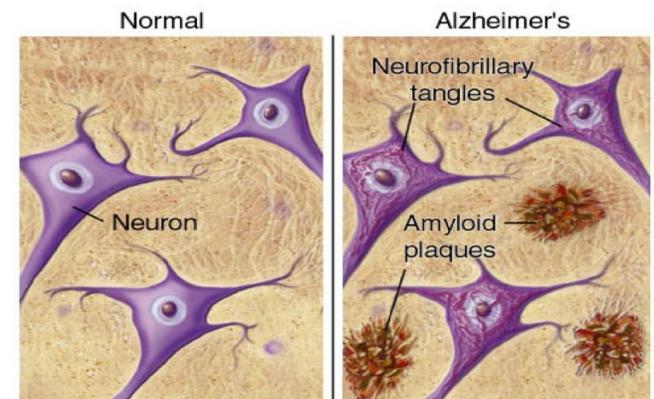
- **Aggregati neurofibrillari intracellulari** => derivano da **Proteina Tau** iperfosforilata in maniera anomala=> si accumula nel citoplasma neuronale => morte ed infiammazione.
- Particolarmente colpiti sono i **neuroni colinergici** (corticali e sottocorticali dell'ippocampo).

- Aggregati neurofibrillari intracellulari: fasci di filamenti insolubili derivanti da alterata fosforilazione delle **proteine TAU**, stabilizzanti i **microtubuli**, che si accumulano nel corpo neuronale
- **Iperfosforilazione (via GSK3)** riduce l'affinità delle TAU per i microtubuli => **perdita di stabilità del citoscheletro del neurone**



MAP-2

Tau



Wille et al., 1992; Schweers et al., 1995; Kampers et al., 1996; Friedhoff et al., 1998a and b.; von Bergen et al., 2000; Barghorn et al., 2000; von Bergen et al., 2001

MECCANISMI PATOGENETICI DI AD

FORMA SPORADICA

Fattori ambientali
Predisposizione genetica

↑ produzione o
↓ clearance di A β

Oligomerizzazione ed
iniziali depositi di A β 42

Alterate funzioni sinaptiche

FORMA FAMILIARE

Mutazione di β -APP

↑ produzione di A β
↑ rapporto A β 42/40

Alterazione omeostasi neuroni + stress ossidativo

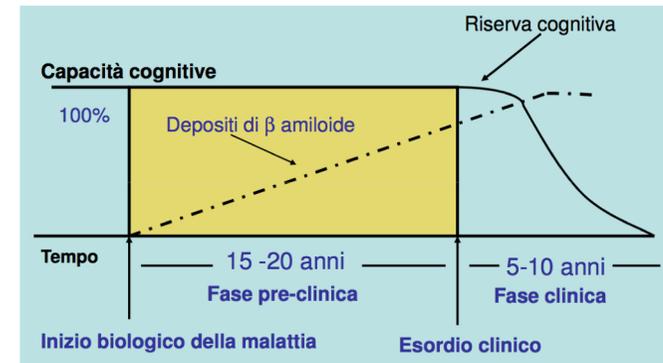
Risposta infiammatoria + formazione placche

Danno progressivo Neuroni, sinapsi + assoni

Iperfosforilazione MAPT => Oligomerizzazione

Diffusione del danno neuronale, morte cellulare +
deficit di neurotrasmettitori

Demenza e neurodegenerazione



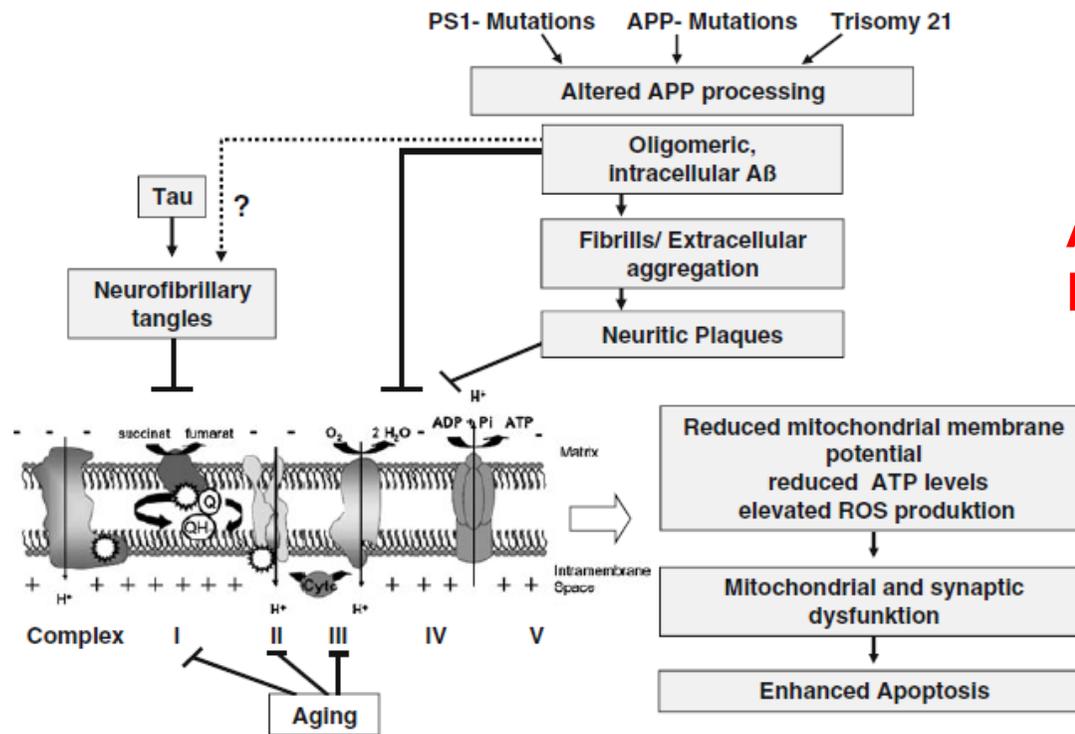
Individui non dementi, con depositi di β -amiloide nella neocorteccia possono avere deficit cognitivi

=> Stadio precoce di AD

Forse fase preclinica, prevista dalla cascata patologica dell'AD

Sviluppo delle placche neocorticali precede patologia neurofibrillare e la demenza clinica

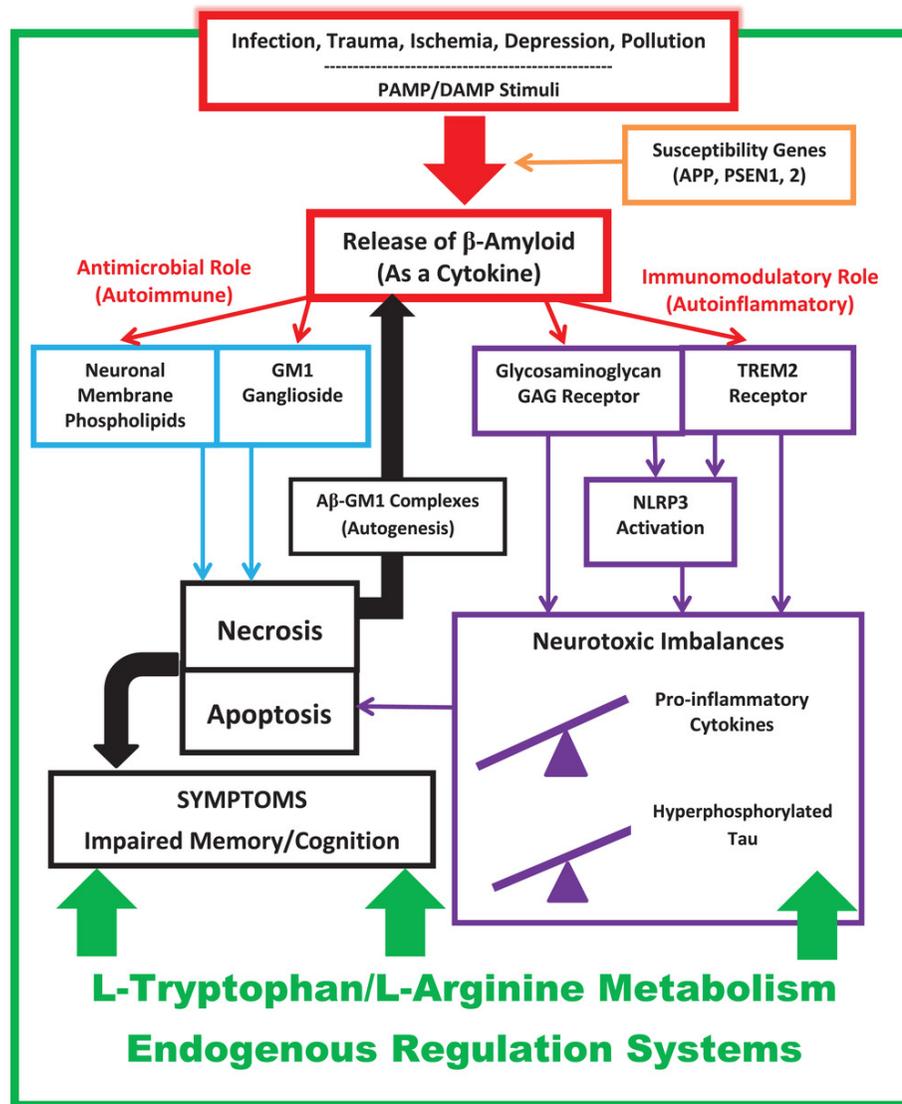
Fig. 5 Role of aging and A β in mitochondrial dysfunction. Mitochondrial dysfunction is an early common pathological pathway in aging. Activity of complexes I, III, and IV is decreased. In addition, A β pathology results in a decrease of complex IV activity. Furthermore, tau pathology may impair complex I activity. All these pathogenic changes cumulate together with PS1-induced reduction of mitochondrial function independent of the A β cascade. Therefore, we conclude that A β -related mitochondrial dysfunction is exacerbated by aging and leads to decreased MMP, decreased ATP levels, enhanced ROS production, and finally synaptic failure, apoptosis, and neurodegeneration



Alzheimer & Mitochondri

- **Anomalia nella funzione mitocondriale (riduzione del potenziale di membrana) si verificano prima dello sviluppo delle aggregazioni di amiloide.**
- **Nei neuroni e nei fibroblasti dei malati, i mitocondri sono più allungati e hanno una distribuzione alterata all'interno delle cellule.**
- **Acido ursodesossicolico (UDCA), usato da oltre 30 anni per il trattamento di alcune malattie epatiche, ha migliorato la funzione mitocondriale nei fibroblasti di pazienti con Alzheimer.**
- **UDCA agisce causando redistribuzione intracellulare di Drp1 (regolatore della forma mitocondriale e individua i mitocondri per iniziare gli eventi di fissione).**

AD malattia autoimmune?



- ❖ In risposta a eventi stimolanti il rilascio di **PAMPs e DAMPs** (infezioni, traumi, ischemia, inquinamento), l'**amiloide beta (Aβ)** verrebbe rilasciata come "citochina", innescando una risposta immune innata in cui l'Aβ presenta una dualità immunomodulante/antimicrobica.
- ❖ Proprietà antimicrobiche dell'Aβ si tradurrebbero in un attacco ai neuroni "self", derivante dalle somiglianze tra neuroni e batteri in termini per macromolecole della membrana esterna.
- ❖ I successivi prodotti di degradazione dei neuroni necrotici provocano un ulteriore rilascio di Aβ, dando luogo a un ciclo cronico che si autoperpetua. Nell'AD², il metabolismo degli aminoacidi (trp, arg) è un elemento di controllo centrale nella modulazione dell'autoimmunità dell'AD.

Alzheimer: genetica (e ambiente)

Type	Proportion of all AD
Sporadic	75%
Associated with Down syndrome	< 1%
Familial <ul style="list-style-type: none">• Late onset familial AD (AD2)• Early onset familial AD (AD3,AD1, e AD4)	25% <ul style="list-style-type: none">- 15-25%- < 5%

Complessità: non c'è nessun singolo (o semplice) meccanismo di trasmissione che giustifichi la sua ereditarietà;

Eterogeneità: le mutazioni e i polimorfismi nei geni multipli sono coinvolti insieme a fattori non genetici;

Dicotomicità: le mutazioni dell'AD familiare ad insorgenza precoce sono:

- rare,
- altamente penetranti,
- A trasmissione autosomica-dominante

Early-onset Familial Alzheimer Disease

Disease Name	Proportion of EOFAD	Gene Symbol	Locus	Normal Gene Product	Testing
AD3	20-70% (?)	<i>PSEN1</i>	14q24	Presenilin 1	Clinical
AD1	10-15% (?)	<i>APP</i>	21q21.3-q22	Amyloid precursor protein	Research
AD4	Rare (< 5%?)	<i>PSEN2</i>	1q31-q42	Presenilin 2	Clinical

Late-onset Familial Alzheimer Disease

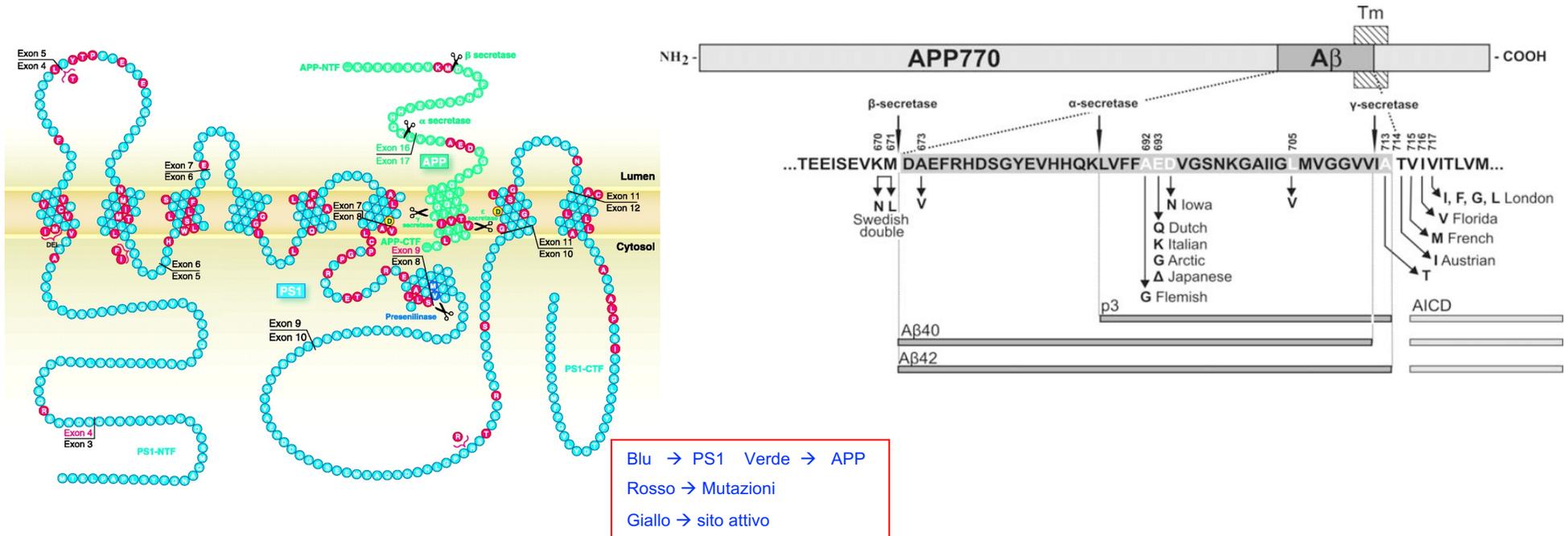
Disease Name	Proportion of all AD	Gene Symbol	Locus	Normal Gene Product	Testing
AD2	15-25%	<i>ApoE</i> (risk factor)	19q13	Apolipo protein E	Clinical

Causa della formazione delle placche

Due cause principali della formazione delle placche:

- Forme **dominanti** della malattia associate alla disfunzione dei geni che controllano il metabolismo della proteina amiloide: α -, β -, and γ -secretasi e preseniline 1 e 2
- Forme **non dominanti** della malattia (**incluse le forme sporadiche**) che coinvolgono i meccanismi della rimozione della $A\beta$.

APP - Proteina Precursore per peptidi Amiloidi (AD1)



Effetti delle mutazioni

La mutazione A673V di APP ha due effetti:

- 1 Raddoppia la produzione di A β
- 2 Aumenta l'aggregazione di A β

=>>> Alzheimer ad esordio precoce nei soggetti omozigoti

Tuttavia interazione fra A β mutata e A β normale impedisce l'aggregazione di A β e la formazione di amiloide, proteggendo i soggetti eterozigoti dallo sviluppo della malattia di Alzheimer!

PRESENILINE e neurotossicità

- **Famiglia di proteine di transmembrana che svolgono funzioni di proteasi (γ -secretasi)**
- **PSEN 1 (cr. 14) molto simile a PSEN 2 (cr. 1)**
- **Mutazioni missenso \rightarrow AUMENTO produzione di $A\beta$ con 42 AA**

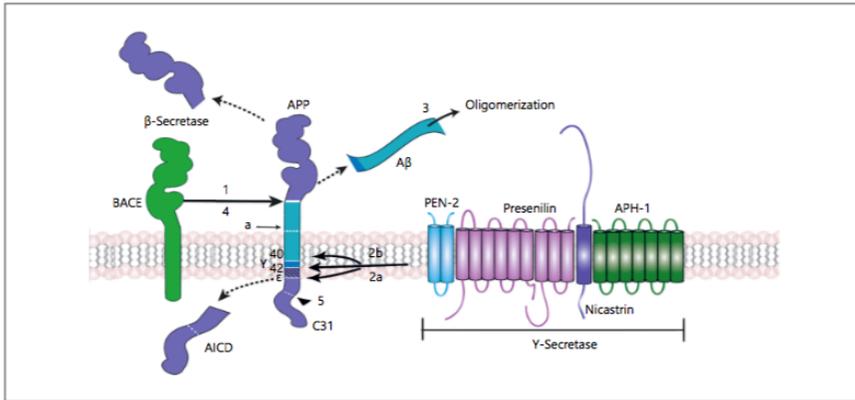


Fig. 2. Production of amyloid β peptide from sequential proteolytic breaks of the APP. The figure shows the sequence of phases in the processing of APP in the formation of amyloid β peptide and its oligomerization. Numbers (1, 2a, 2b, 3, 4, and 5) refer to intervention sites where the production of amyloid β peptide could be modulated with possible therapeutic utility. α , α -secretase cut site; γ , γ -secretase cut site γ ; ϵ , cut site ϵ of γ -secretase; BACE, β -secretase; $A\beta$, amyloid β peptide; AICD, carboxy-terminal fragment referred to as APP intracellular domain.

- **La PS1 e la PS2 fanno parte di un complesso enzimatico, la γ -secretasi;**
- **Mutazioni in queste proteine aumentano la produzione di $A\beta$;**

Trasmissione autosomica dominante

Gene Presenilina 1 (PS-1, Chr 14)

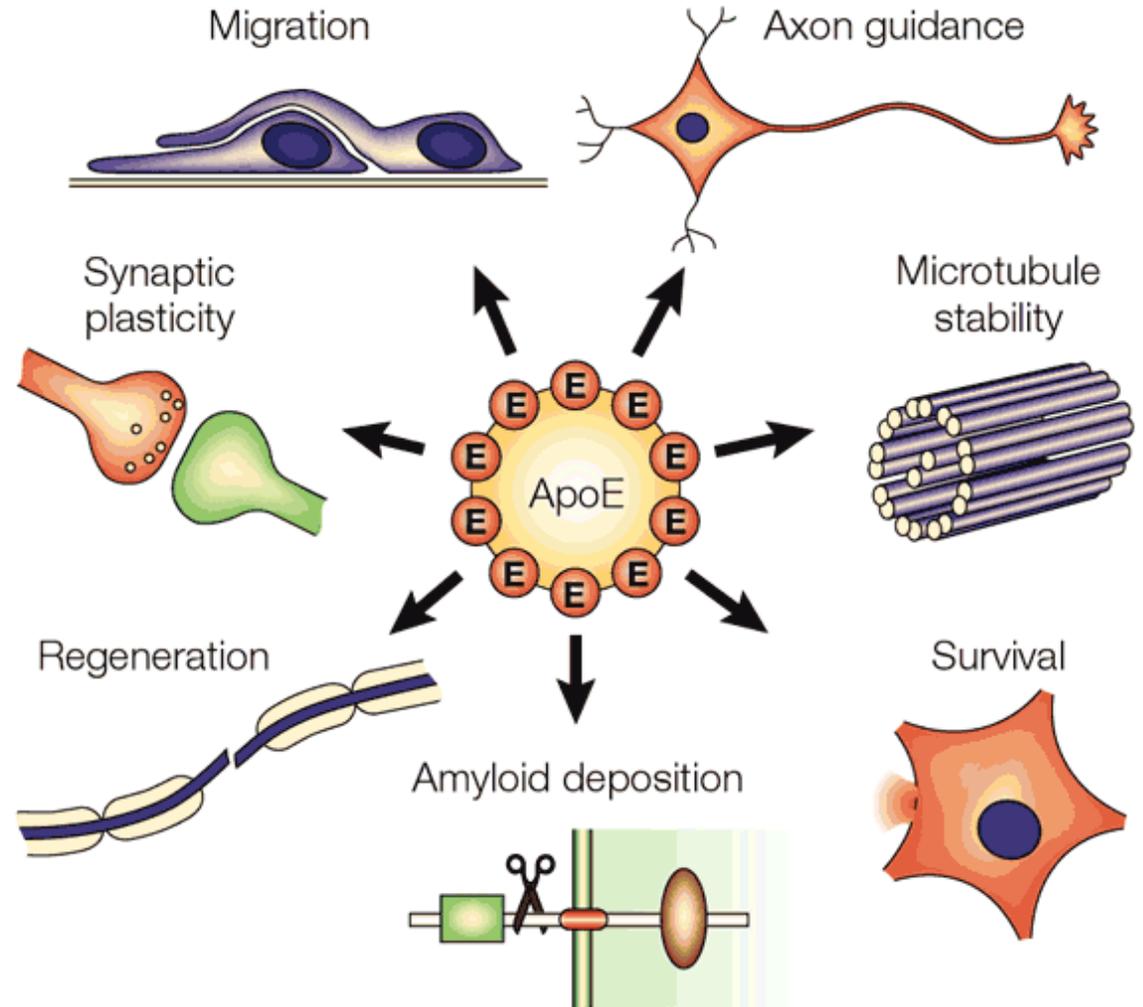
- ✓ **Demenza a esordio precoce (45-55 anni)**
- ✓ **Andamento rapido con morte in pochi anni**

Gene Presenilina 2 (PS-2, Chr 1)

- ✓ **Esordio precoce, ma meno di PS-1 (~ 53 anni)**
- ✓ **Ssopravvivenza ~ 11 anni**

Apolipoproteina E (AD2)

- **Espressa principalmente nel fegato ed in altri tessuti (SNC compreso).**
- **Strutturalmente: **receptor binding domain** (N-terminale) + **lipid binding domain** (C-terminale).**
- **Trasporta lipidi, rendendoli solubili nel sangue ed internalizzabili a livello cellulare.**
- **Nel SNC interviene nei meccanismi di crescita e riparazione dopo un danno**



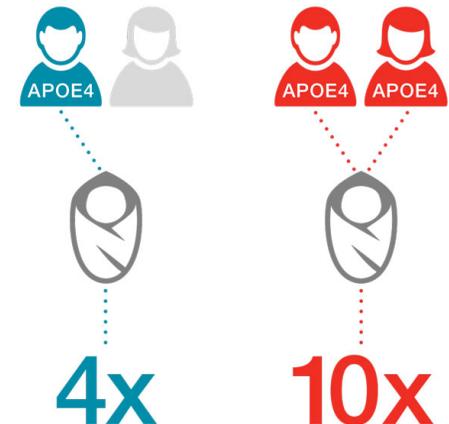
ApoE Genotype	Controls	All Patients with AD	Patients with AD and Positive Family History of Dementia
2/2	1.3%	0%	0%
2/3	12.5%	3.4%	3.5%
2/4	4.9%	4.3%	8.2%
3/3	59.9%	38.2%	23.5%
3/4	20.7%	41.2%	45.9%
4/4	0.7%	12.9%	18.8%

Apolipoproteina E (AD2)

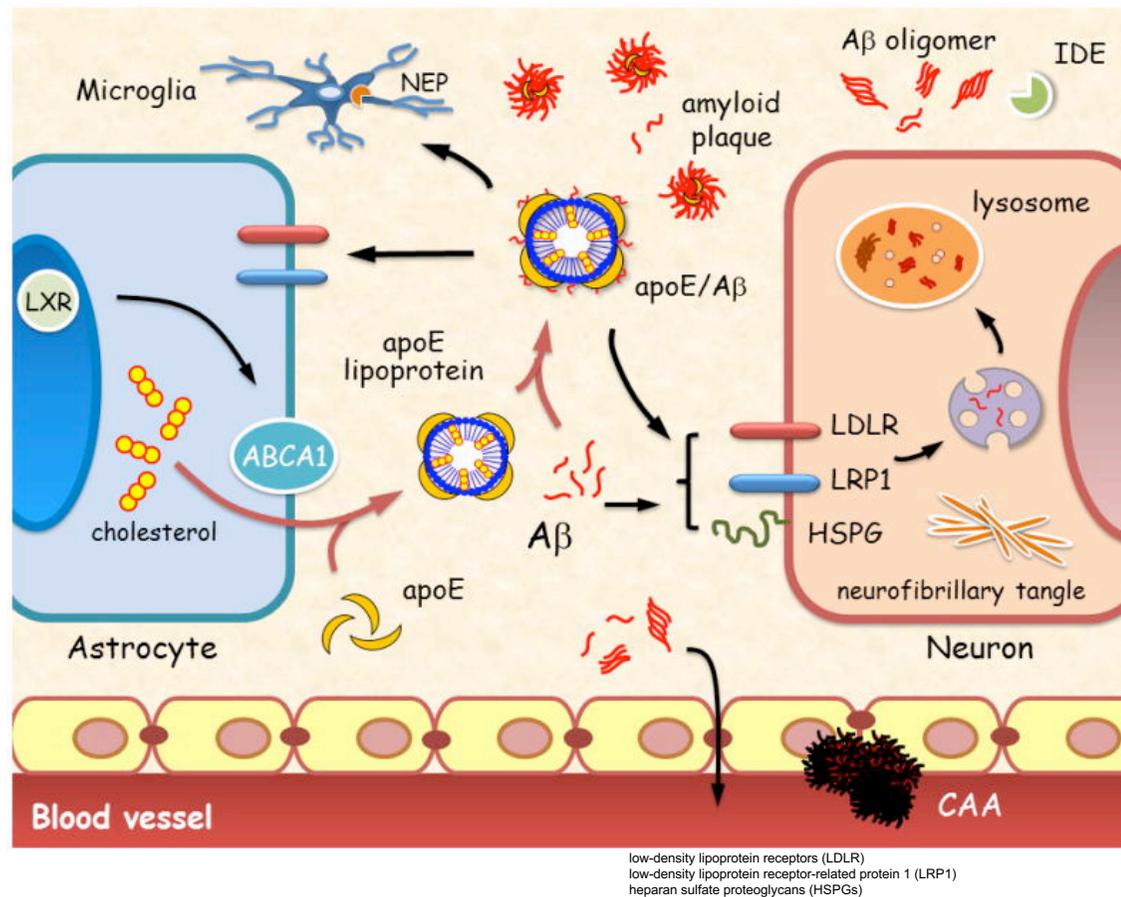
Increased Risk of Developing Alzheimer's Disease Based On Inheriting APOE4 Gene Variant From One Parent Vs. Both

	Isoform-specific amino acid difference		Allele frequency	
	112	158	General	AD
<i>APOE2</i>	Cys	Cys	8.4%	3.9%
<i>APOE3</i>	Cys	Arg	77.9%	59.4%
<i>APOE4</i>	Arg	Arg	13.7%	36.7%

	<i>APOE4</i>		
	Non-carrier	Heterozygous	Homozygous
AD frequency	20%	47%	91%
Mean age of clinical onset	84-yr	76-yr	68-yr



Apolipoproteina E & Alzheimer (AD2)



NEURONI: ApoE lipidizzato lega Aβ solubile e ne facilita internalizzazione attraverso recettori cellulari (LRP1, LDLR e HSPG175) in modo dipendente dalla isoforma ApoE e dal suo livello di lipidazione (ApoE4 bassa efficienza).

GLIA: ApoE facilita internalizzazione Aβ solubile dalle glia

BBB: Altera rimozione di Aβ a livello della BBB in modo isoforme-dipendente (ApoE4 > ApoE3 > ApoE2) => influenza la patogenesi dell'angiopatia cerebrale da amiloide (CAA).

- Isoforma ApoE e4 all'interno del neurone causerebbe il distacco di tau dal dominio protettivo di ApoE-e4 => omodimerizzazione => grovigli neurofibrillari intracellulari;
- Aggregazione promossa per aggiunta di ioni metallici: ApoE facilita o attenua il processo a seconda del metallo

FARMACI PER I SINTOMI COGNITIVI

Nella malattia di Alzheimer è possibile ottenere un miglioramento clinicamente significativo (**temporaneo**), in una quota limitata di pazienti (30-40%) con farmaci che **umentano la disponibilità di acetilcolina a livello centrale-inibitori dell'acetilcolinesterasi**.

Farmaci*	Categoria	Indicazioni riferibili alla demenza o al declino cognitivo attualmente registrate al Min San°.	Ricerche in corso sulla demenza
Donezepil	AchE inibitori	Trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer di grado lieve o moderato	Malattia di Alzheimer grave; con malattia cerebrovascolare associata
Rivastigmina	AchE inibitori	Trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer di grado lieve o moderato	Malattia di Alzheimer grave; con malattia cerebrovascolare associata; malattia a corpi di Lewy
Galantamina	AchE inibitori	Trattamento sintomatico della malattia di Alzheimer di grado lieve o moderato	Malattia di Alzheimer grave; con malattia cerebrovascolare associata; malattia a corpi di Lewy
Nicergolina	Nootropo ed emoreologico	Turbe metabolico-vascolari cerebrali acute e croniche da arteriosclerosi	Malattia di Alzheimer demenza vascolare
Idebenone	Nootropo	Trattamento dei deficit cognitivo-comportamentali conseguenti a patologie cerebrali sia di origine vascolare che degenerativa	Malattia di Alzheimer
L-Acetil carnitina	Promuove il rilascio di acetilcolina	Sindrome involutive primarie o secondarie a vasculopatie cerebrali	Malattia di Alzheimer
Hydergina	Modulatore della trasmissione sinaptica	Disturbi legati a insufficienza cerebrale senile	Malattia di Alzheimer demenza vascolare
Piracetam, aniracetam, oxiracetam	Nootropi	Disturbi del rendimento mentale dell'anziano; sindromi psicorganiche	Malattia di Alzheimer demenza vascolare
Memantina	Antagonista NMDA	Trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer di grado da moderatamente severo a severo	Malattia di Alzheimer

Demenza senile e Alzheimer: prevenzione cause e cure

<https://youtu.be/j81H1MR8rdw>

<https://youtu.be/KIMuP689S14>

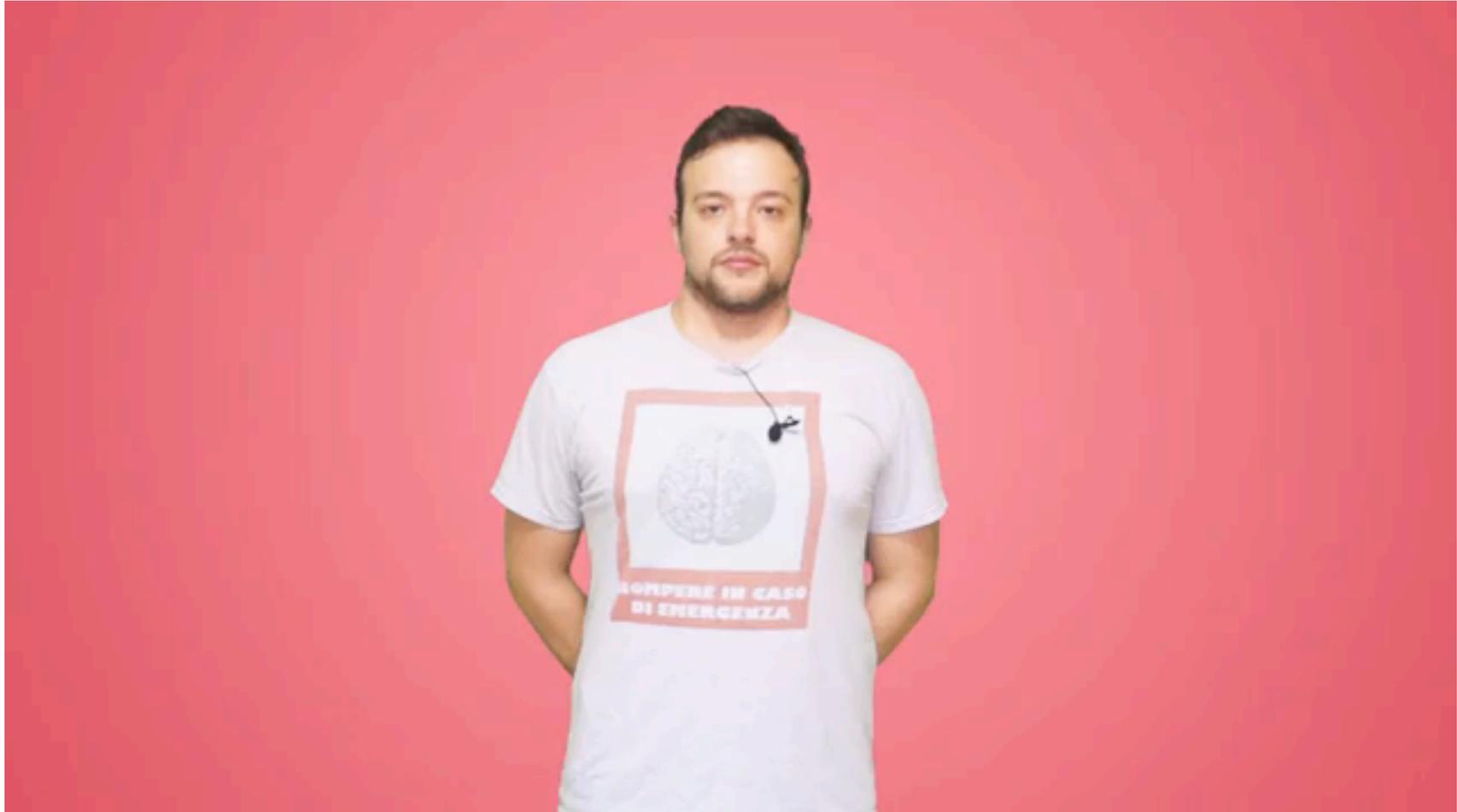
Mechanisms and secrets of Alzheimer's disease

https://youtu.be/v5gdH_Hydes



Morbo di Alzheimer

<https://youtu.be/HFs81qFD8wA>

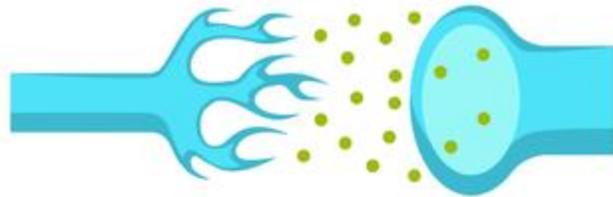


Demenza senile e Alzheimer: prevenzione cause e cure

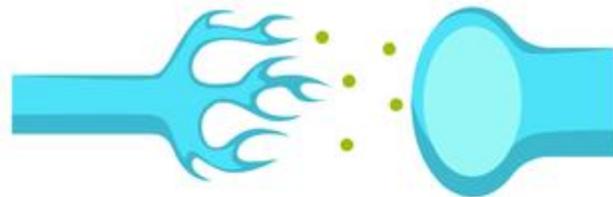
<https://youtu.be/j81H1MR8rdw>

PARKINSON'S DISEASE

SYMPTOMS, RISK FACTORS, PREVENTION



DOPAMIN LEVELS IN NORMAL NEURONES



DOPAMIN LEVELS IN PARKINSON'S AFFECTED NEURONES

SYMPTOMS



SPEECH CHANGES



TREMOR

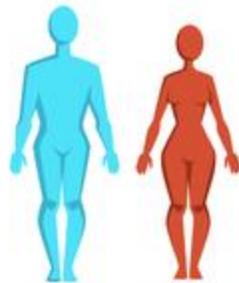


SLOWED MOVEMENT

RISK FACTORS



GENETIC



GENDER



AGE

PREVENTION

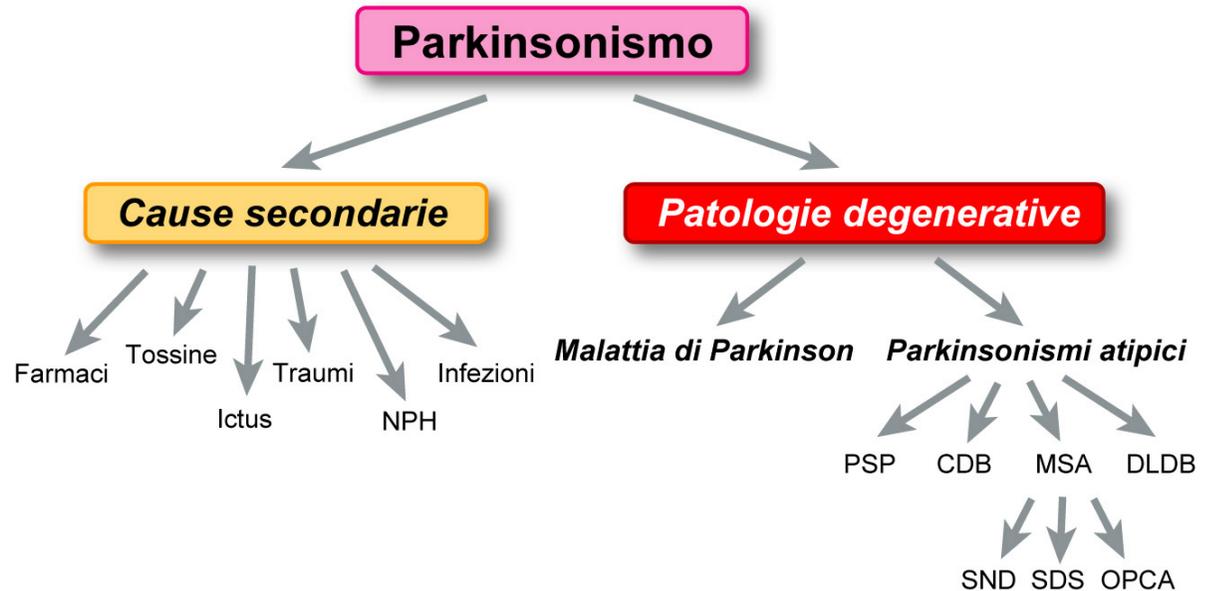


CAFFEINE



AEROBIC EXERCISE

Malattia di Parkinson



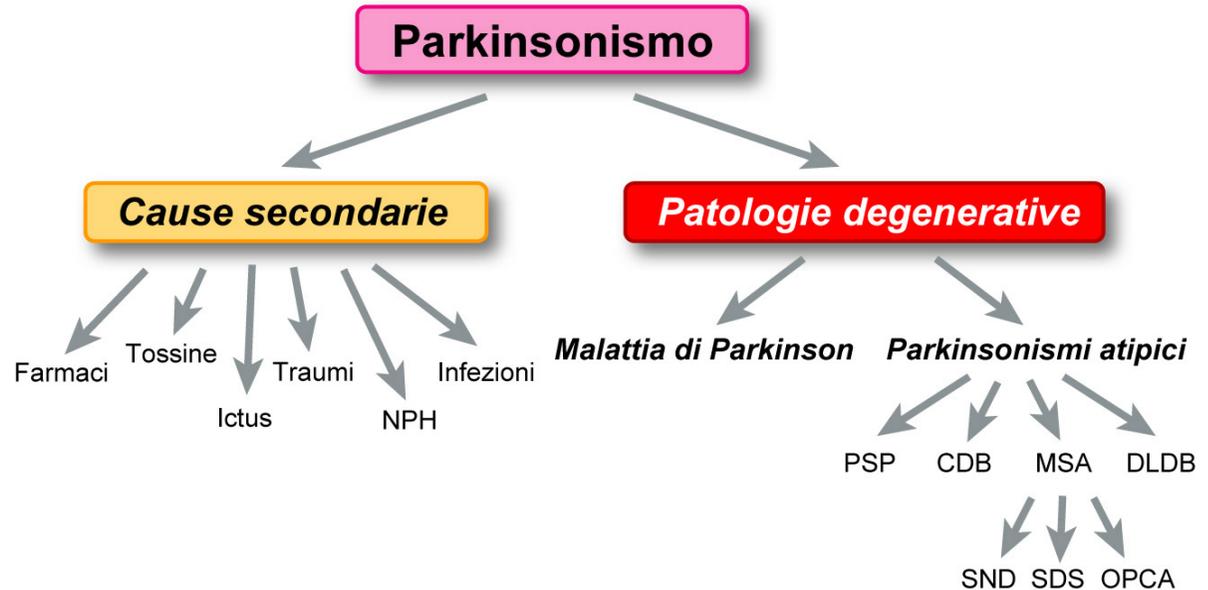
PARKINSONISMO PRIMARIO

malattia neurologica progressiva con una distinta patologia: degenerazione dei neuroni della Sostanza Nera e del Locus Ceruleus

Sindrome:

insieme di sintomi e segni clinici che costituiscono le manifestazioni cliniche di una o diverse malattie, indipendentemente dall'eziologia.

Malattia di Parkinson

**PARKINSONISMI ATIPICI o Parkinson-plus:**

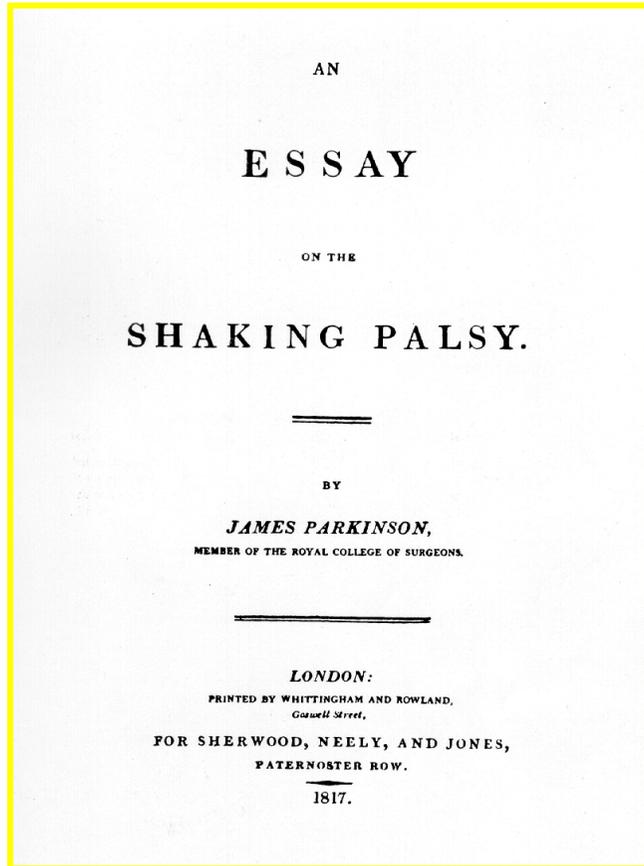
Presenza di un sintomo o segno ulteriore rispetto alla malattia di Parkinson

- Atrofia Multisistemica (MSA)
- Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP)
- Degenerazione Cortico Basale (CBD)
- Demenza a corpi di Lewy (DLB)
- Parkinsonismo vascolare (PV).

- Frequenza è bassa: prevalenza per le diverse forme non supera i 5 casi su 100.000, eccetto
- Demenza a corpi di Lewy che conta per il 15-20% di tutti i casi di demenza.

I primi reports clinico-patologici negli anni '60, ma solo alla metà degli anni '90 migliore definizione dei criteri diagnostici, validati e supportati dalle conoscenze della comunità scientifica internazionale.

Malattia di Parkinson



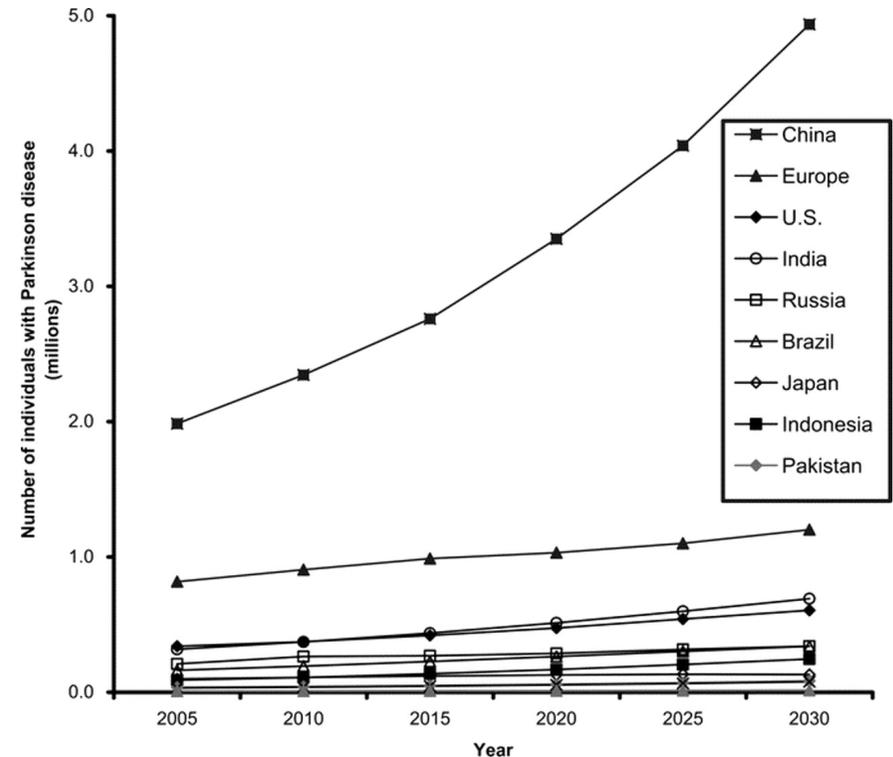
James Parkinson nel 1817 descrisse la malattia nel libro “An Essay on the Shaking Palsy”:

“Tremori involontari, accompagnati da diminuzione della forza muscolare, in parti del corpo non impegnate nel movimento anche se sorrette; tendenza ad inclinare il tronco in avanti ed a passare dal cammino alla corsa, mentre la sensibilità e le funzioni intellettive restano inalterate”.

Parkinson: epidemiologia

- **Disordine neurodegenerativo più diffuso dopo la malattia di Alzheimer.**
- **Incidenza: 20/100.000**
- **Prevalenza: 160/100.000 (x 4 volte >70aa)**
- **M:F = 3:2**
- **20-40 anni: PD ad esordio in giovane età**
- **< 20 anni: PD giovanile => solitamente familiare**
- **Prevalenza: 1-2% <65 anni -> 4-5% >65**
- **Aumentato rischio associato alla storia familiare di PD, insetticidi, aree rurali**
- **Minor frequenza di PD nei fumatori (controverso)**
- **Incidenza in base all'età decresce con l'aumento dell'assunzione di caffè (da 10/10.000 persone/anno in uomini che non assumono caffè a 2/10.000 persone/anno in uomini che consumano almeno 800 mg/die).**
- **ISS Italia: ~ 220.000**
- **10%-20% dei casi diagnosticati solo dopo alcuni anni**

<http://www.epicentro.iss.it/problemi/parkinson/parkinson.asp>



Dorsey et al., NEUROLOGY 2007;68:384-386 Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030

Esordio:

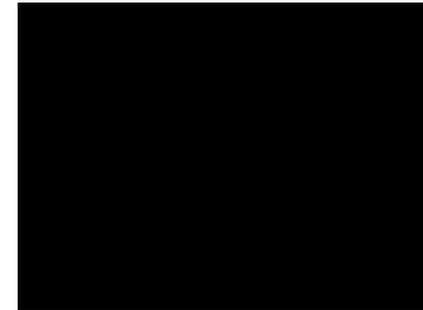
Generalmente tardivo:

“Late-onset Parkinson’s Disease”

“Early-onset Parkinson’s Disease” <50 anni

Quadro Clinico:

- Esordio insidioso (unilaterale) con decorso cronico progressivo (bilaterale)
- Definito clinicamente in base alla **combinazione variabile** di **sintomi cardinali** (caratteristici ma non esclusivi):
 1. **Tremore a riposo: 69-100% dei casi;**
 2. **Rigidità: 89-99%;**
 3. **Esordio asimmetrico: 72-75%**
 4. **Bradicinesia: 77-98%**
- Altri segni (alterazioni posturali) e sintomi non motori:
 - Autonomici
 - Cognitivi
 - Sonno



<https://youtu.be/zv2MLaBNA4I>



Quadro Neuropatologico:

- Degenerazione dei neuroni nigrali
- Presenza di specifiche inclusioni nigrali “corpi di Lewy”

Parkinson: disturbi non motori

I sintomi: non solo disturbi motori



Depressione,
insonnia



Ipotensione
all'alzarsi in piedi



Difficoltà a respirare
e ad articolare parole



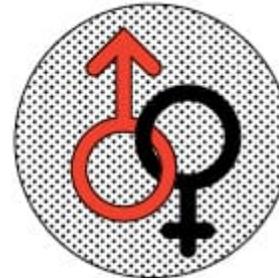
Eccessiva salivazione
e sudorazione



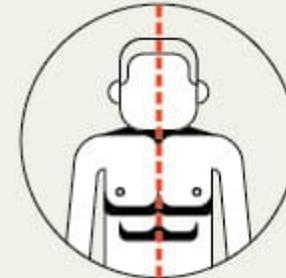
Contrazione del muscolo
orbicolare dell'occhio



Costipazione, disturbi
della minzione



Disturbi
sessuali



Instabilità
posturale

Fonte: rielaborazione dati Salute

Parkinson & Olfatto

https://youtu.be/f_egDZnzWbA



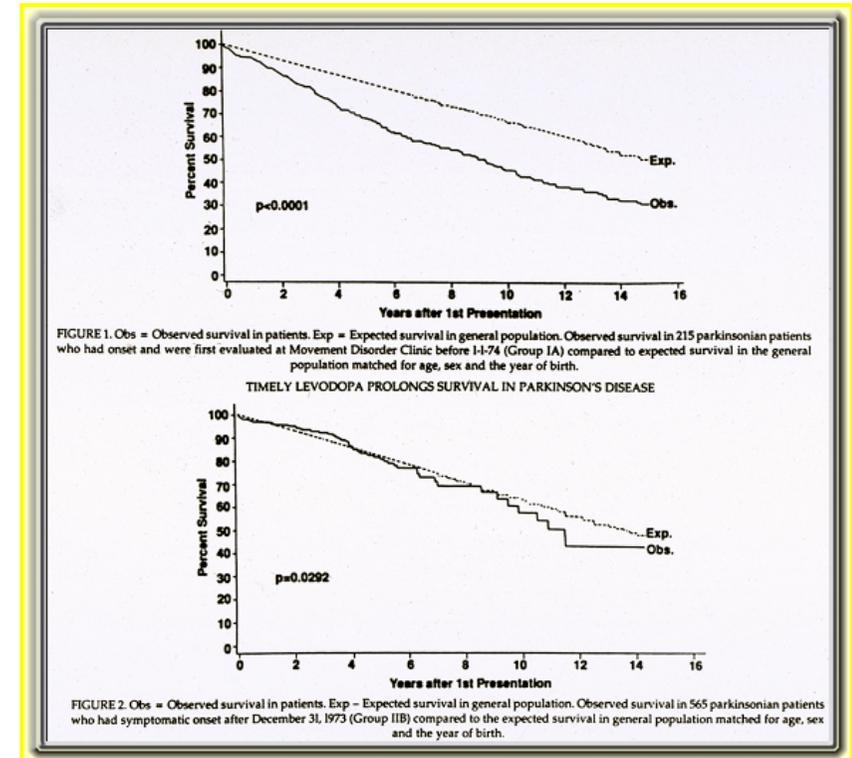
Quali sono i primi sintomi della malattia di Parkinson?

<https://youtu.be/kuSL9re44wl>



Parkinson: criteri diagnostici

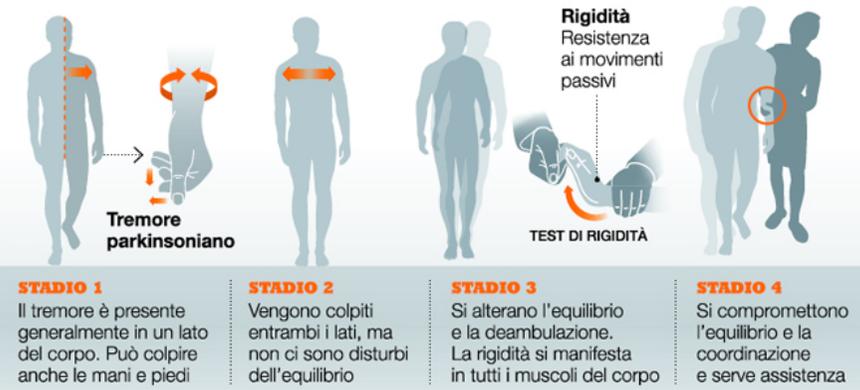
Possibile	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di almeno 2 dei 4 segni cardinali (di cui uno deve essere tremore o bradicinesia) • Assenza di sintomi atipici • Documentata risposta a Levodopa o Dopamino-agonisti
Probabile	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di almeno 3 dei 4 segni cardinali • Assenza per almeno tre anni di sintomi atipici • Documentata risposta a levodopa o dopamino-agonisti
Definita	<ul style="list-style-type: none"> • Presenta di tutti i criteri per la diagnosi si malattia di Parkinson possibile • Conferma autoptica



- **Aspettativa di vita:**
 - Diagnosi di MP <65 anni => aspettativa di vita < popolazione generale
 - Diagnosi di MP >=65 anni => aspettativa di vita ~ popolazione generale.
 - Maggiore in soggetti che non sviluppano demenza
 - Prolungata da levodopa e farmaci dopaminergici
- **Cause di decesso:**
 - infezioni polmonari, infezioni vescicali, embolia polmonare e complicazioni di cadute e fratture

Parkinson: stadi della malattia

Gli stadi del parkinson



Classificazione di Hoehn-Yahr	Obiettivi riabilitativi
<p>Stadio 1: Sintomi lievi, unilaterali, non disabilitanti</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mantenere la forza muscolare e l'elasticità Promuovere l'attività aerobica Informare paziente e caregiver sulla malattia e sulle possibilità di prevenire le complicanze secondarie Insegnare ai pazienti strategie motorie utili
<p>Stadio 2: Coinvolgimento bilaterale senza deficit di equilibrio. Possibile postura cifotica, bradicinesia e rallentamento dell'eloquio</p>	<ul style="list-style-type: none"> Insegnare al paziente strategie motorie per minimizzare l'effetto dei sintomi sui gesti quotidiani (trasferimenti, equilibrio, deambulazione) valutare l'ambiente abitativo al fine di facilitare la mobilità e prevenire le cadute
<p>Stadio 3: Evidente bradicinesia, sintomi da moderati a severi, instabilità posturale (test di retroulsione positivo). Indipendenza nelle ADL</p>	<ul style="list-style-type: none"> Insegnare strategie per prevenire le cadute Insegnare a riconoscere le fasi di fluttuazione e predisporre opportune strategie di movimento Far mantenere regolare attività fisica anche a domicilio, eventualmente coinvolgendo anche il caregiver, utilizzando opportune strategie (stimoli visivi o uditivi, ausili) per mantenere il controllo posturale e le capacità di manipolare oggetti
<p>Stadio 4: Sintomi severi, rigidità e bradicinesia, deambulazione ancora possibile senza aiuto</p>	<ul style="list-style-type: none"> Insegnare al caregiver come aiutare il paziente sia ad eseguire esercizi fisici che nella gestualità quotidiana
<p>Stadio 5: Disabilità completa, stazione eretta e deambulazione impossibili senza aiuto, necessità di assistenza infermieristica continua</p>	<ul style="list-style-type: none"> Allestire strategie per facilitare lo spostamento e l'assistenza Prevenire le lesioni da pressione Mantenere le capacità vitali e prevedere periodici cambi di postura

Parkinson: demenza

Movement Disorders
Vol. 20, No. 10, 2005, pp. 1255–1263
© 2005 Movement Disorder Society

Clinical Review

A Systematic Review of Prevalence Studies of Dementia in Parkinson's Disease

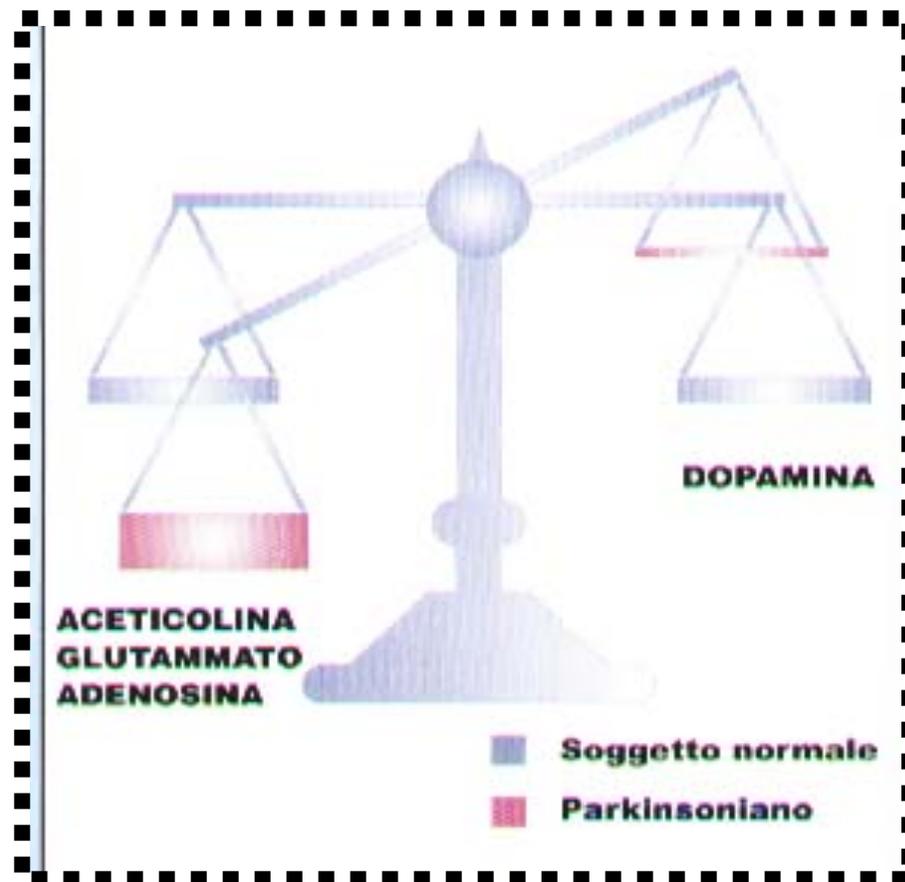
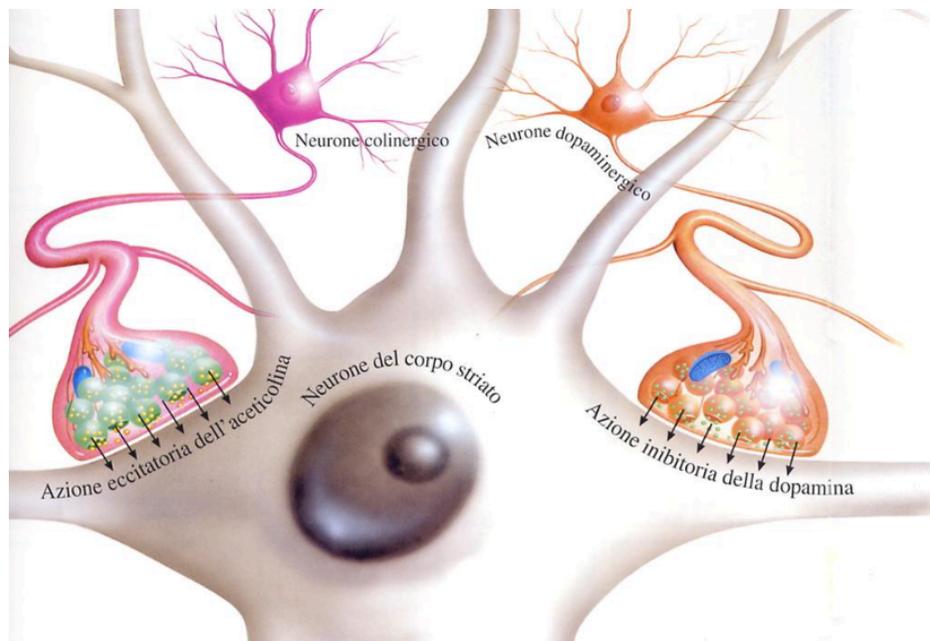
Dag Aarsland, MD,^{1,2*} Julia Zaccai, MSc,³ and Carol Brayne, MD³

- **Prevalenza di “demenza” nella MP: 25-30%**
- **4% dei casi di “demenza” nella popolazione generale sono ascrivibili a PPD**
- **Pazienti con MP che sopravvivono a lungo => Demenza**

- **Disturbo delle funzioni esecutive: capacità di pianificare, organizzare e regolare un comportamento mirato a raggiungere un obiettivo**
- **Rallentamento della produzione verbale e della risposta alle domande**
- **Disturbo dell'attenzione e delle capacità di astrazione, critica e giudizio.**

Il Parkinson dipende dall'alterazione di un equilibrio...

- **Sintomi si manifestano quando la degenerazione dei neuroni DA striatali è >80%**
- **Alterazione dell'equilibrio tra dopamina ed altri neurotrasmettitori (acetilcolina, glutammato, adenosina)**

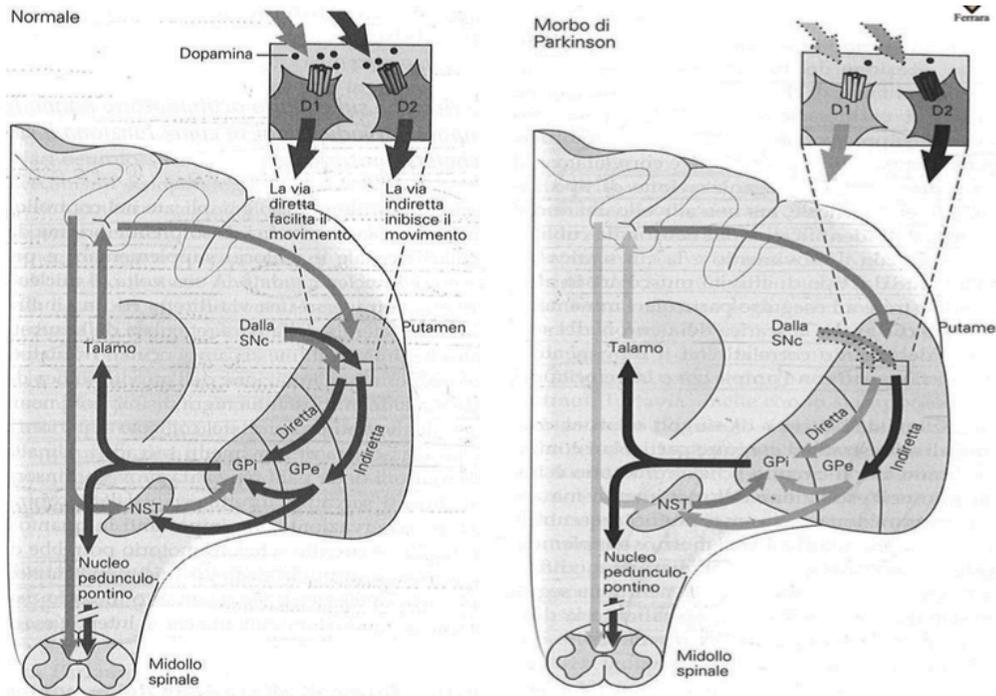


- **Affinché lo Striato funzioni correttamente è necessario un *equilibrio* tra dopamina e questi altri neurotrasmettitori (ACETILCOLINA).**
- **COMPARSA sintomi della malattia: quando la riduzione di dopamina all'interno della Sostanza Nera raggiunge 60-80%**

IPOFUNZIONE DEL SISTEMA DOPAMINERGICO NIGROSTRIATALE

Dallo striato partono due vie (diretta e indiretta) verso la substantia nigra pars reticulata (SNr) e il pallido interno (GPi), regioni di output e trasmissione al talamo e alla corteccia.

- **Via diretta:** dallo striato => SNr + GPi.
- **Via indiretta:** dallo striato => pallido esterno (GPe) => nucleo subtalamico (STN) e infine => SNr/ GPi.
- SNc innerva lo striato e regola entrambe le vie.



Dopamina + D1 attiva la via diretta facilitando il movimento

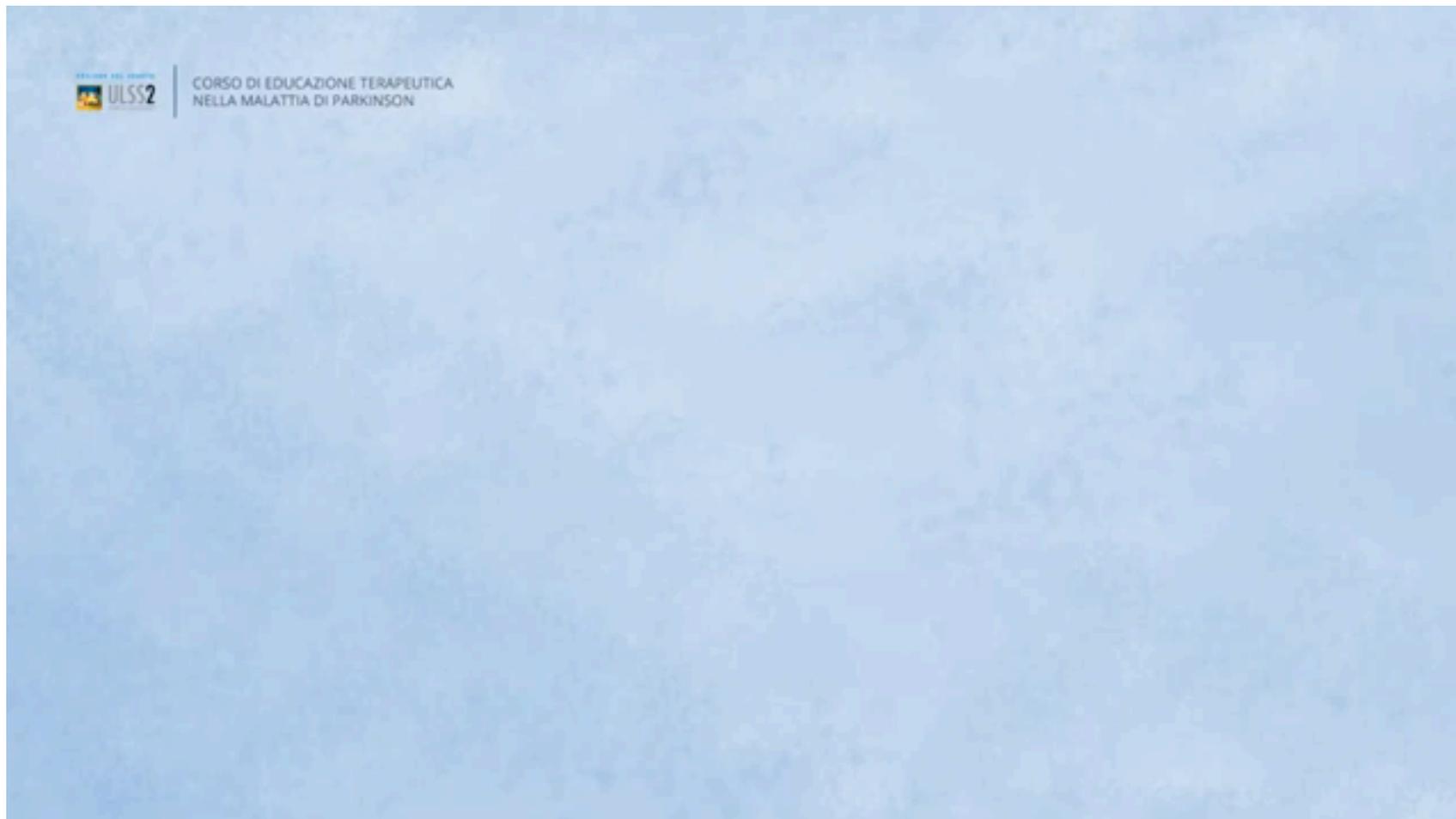
Dopamina + D2, attiva la via indiretta, inibisce il movimento.

Ridotta eccitazione D1-dipendente (via diretta) => ipofunzione talamo-corticale e ridotta facilitazione dei programmi motori (ipocinesia e rigidità)

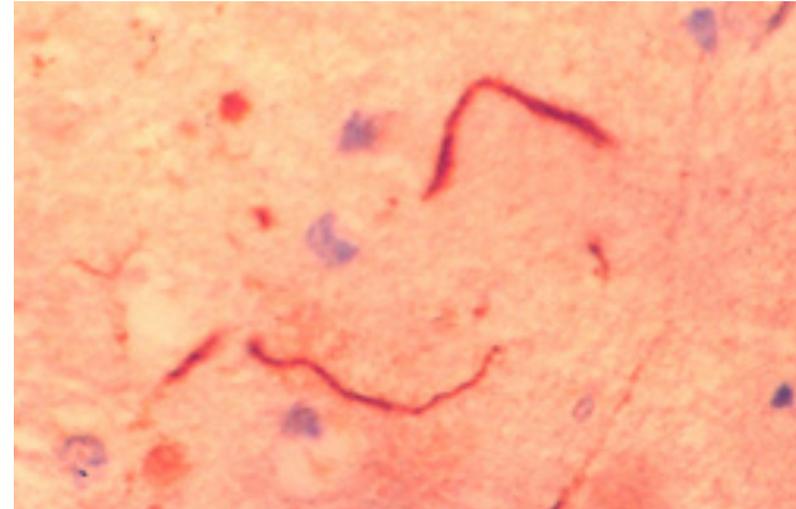
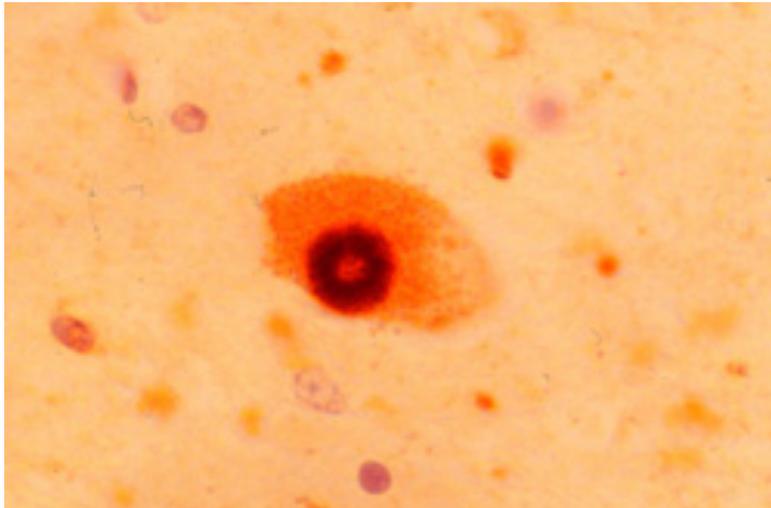
Ridotta inibizione D2-dipendente della via indiretta => iperattività subtalamica glutamatergica e ulteriore ipofunzione talamocorticale (acinesia/bradicinesia)

Parkinson: Malattia motoria

https://youtu.be/2XMv0IP_9bQ

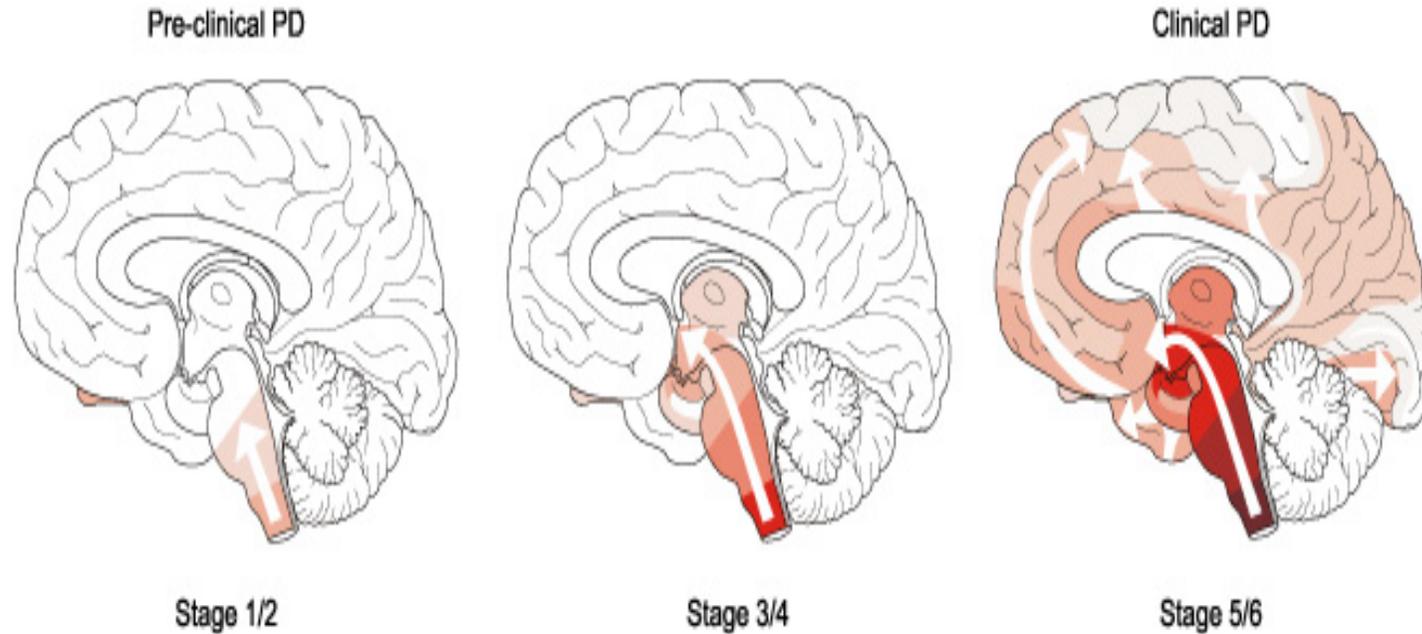


Neuropatologia: Corpi di Lewy e Neuriti di Lewy



- **Aggregati proteici citoplasmatici anormali**
- **Sono osservabili in:**
 - ✓ **Morbo di Parkinson**
 - ✓ **Demenza a corpi di Lewy**
 - ✓ **Atrofia multi sistemica**
 - ✓ **Alcune forme familiari di morbo di Alzheimer**
- **Localizzazione:**
 - ✓ **Tronco encefalico (Morbo di Parkinson)**
 - ✓ **Corteccia cerebrale (demenza a corpi di Lewy).**
- **Neuriti di Lewy contengono del materiale granulare e filamenti di α -sinucleina.**

Evoluzione dei Lewy Bodies nel PD



- **Fasi PD:**
 - Presintomatica
 - Sintomatica
 - Demenza
- **Fase 1/2: Locus coeruleus**
 - ✓ Sonno, Olfatto, Umore
- **Fase 3/4: SNpc**
 - ✓ Manifestazioni motorie
- **Fase 5: Cortex**
 - ✓ Demenza
 - ✓ Sintomi comportamentali

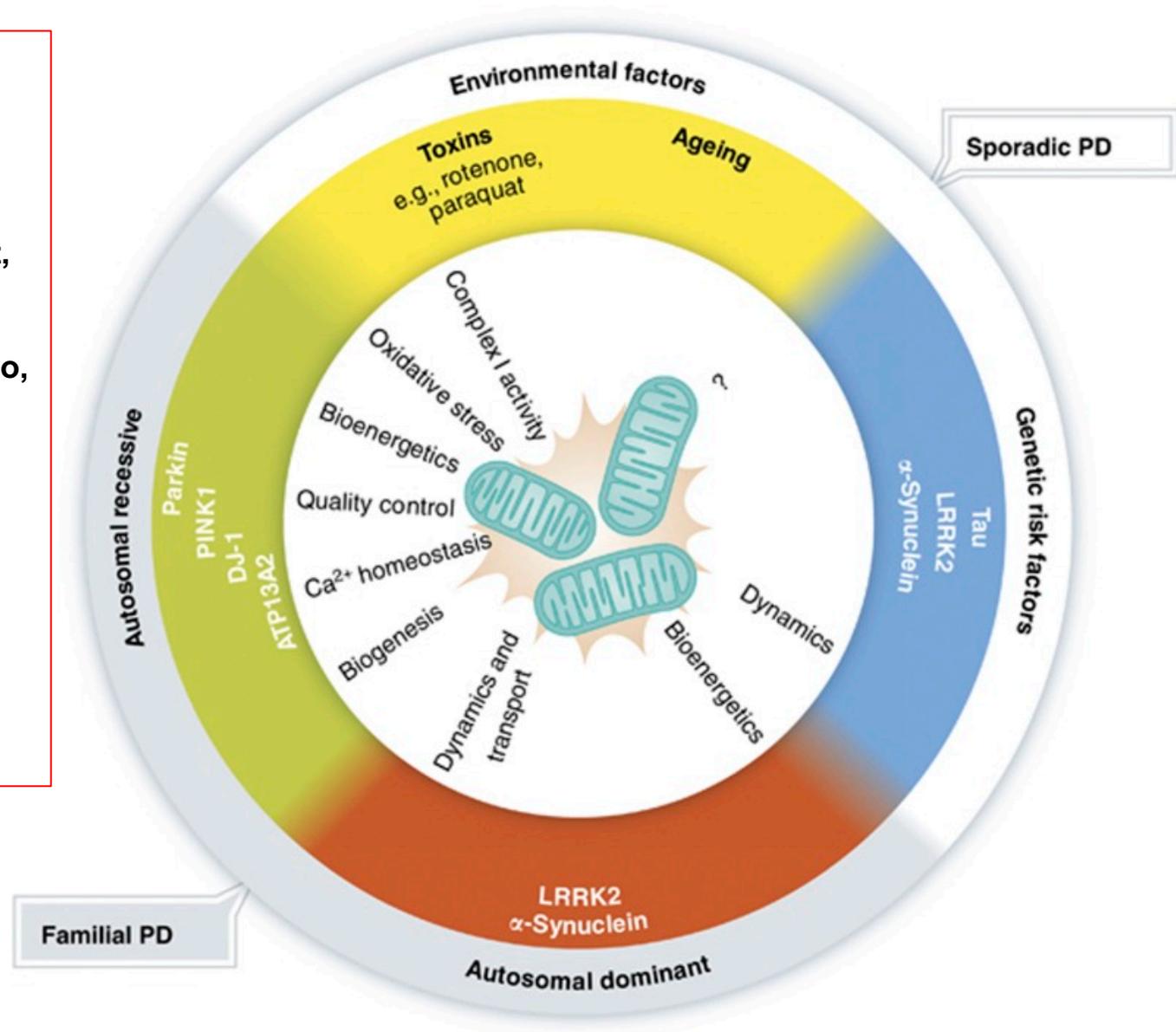
Classificazione del parkinsonismo

Primario

- **Malattia di Parkinson**

Secondario (sintomatico)

- **Da tossici (Rotenone, Paraquat, MPTP, CO, disolfuro di carbonio, acido cianidrico, manganese, mercurio, metanolo, etanolo, esano);**
- **Post-infettivo (encefalite letargica, sifilide, AIDS, panencefalite subacuta sclerosante);**
- **Malattia di Creutzfeldt-Jacob**
- **Da danno strutturale (tumore cerebrale, trauma, encefalopatia pugilistica, idrocefalo, siringomielia)**



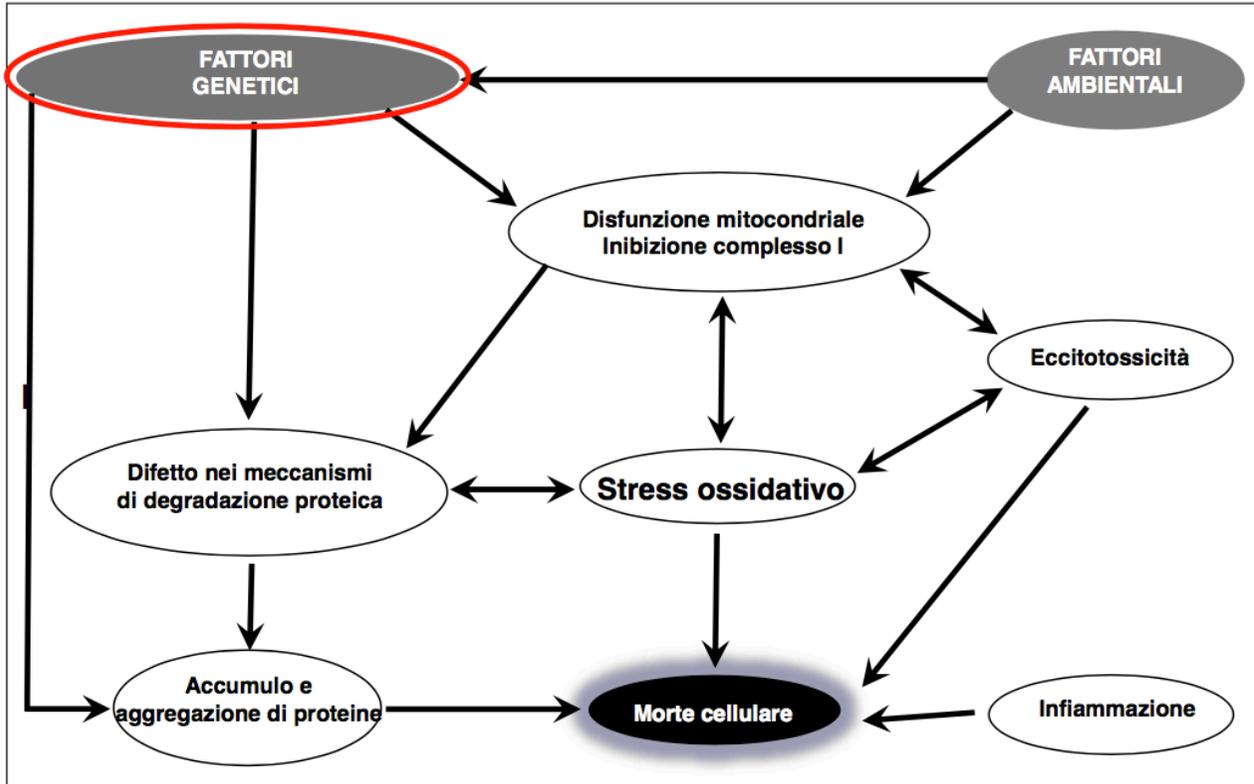
Ipotesi patogenetiche

- ✓ Tossico - metabolica (erbicidi/pesticidi)
- ✓ Genetica

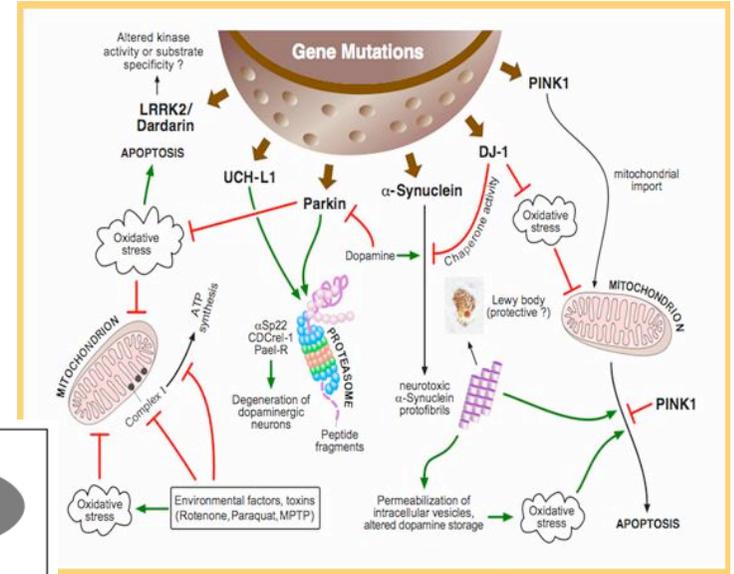
PREDISPOSIZIONE GENETICA



ESPOSIZIONE A SOSTANZA TOSSICHE



PATOGENESI MULTIFATTORIALE



Meccanismi patogenetici convergenti



Parkinson: cause

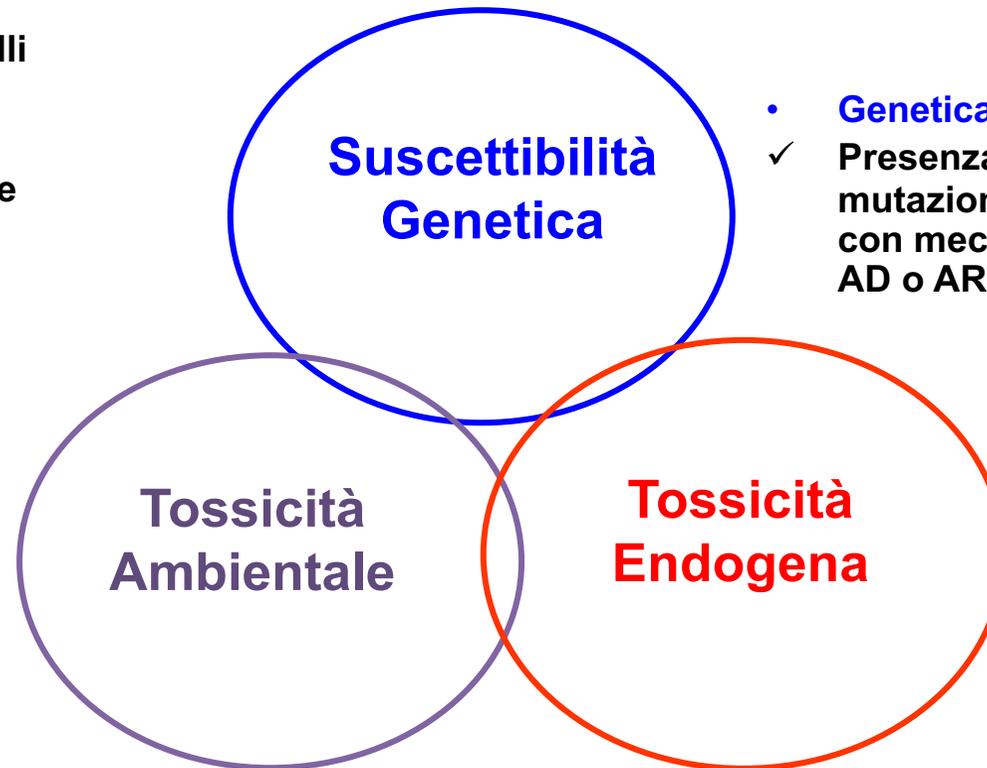
- **Ambiente:**

- **Fattori ▲ Rischio**

- ✓ Esposizione a erbicidi/pesticidi o metalli pesanti
- ✓ Residenza in zone industriali o rurali (acque di pozzo)
- ✓ Traumi ripetuti
- ✓ Esposizione a MPTP

- **Fattori modificano / ▼ Rischio**

- ✓ Fumo
- ✓ Caffeina
- ✓ Esercizio fisico
- ✓ FANS (Ibuprofene)

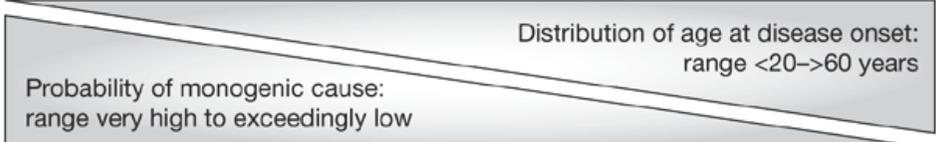


- **Genetica**

- ✓ Presenza di mutazioni ereditate con meccanismo AD o AR

- **Tossico-endogena**

- ✓ Anormale ossidazione della Dopamina, che determina la morte cellulare



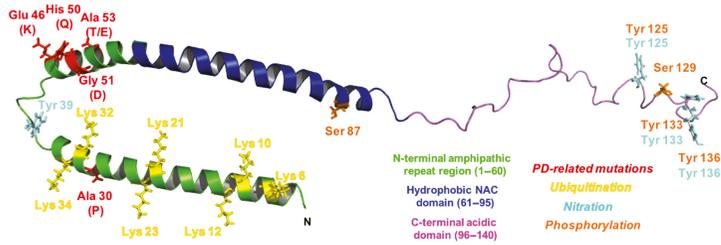
Principali geni associati con Parkinson

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/parkinson-disease#resources>

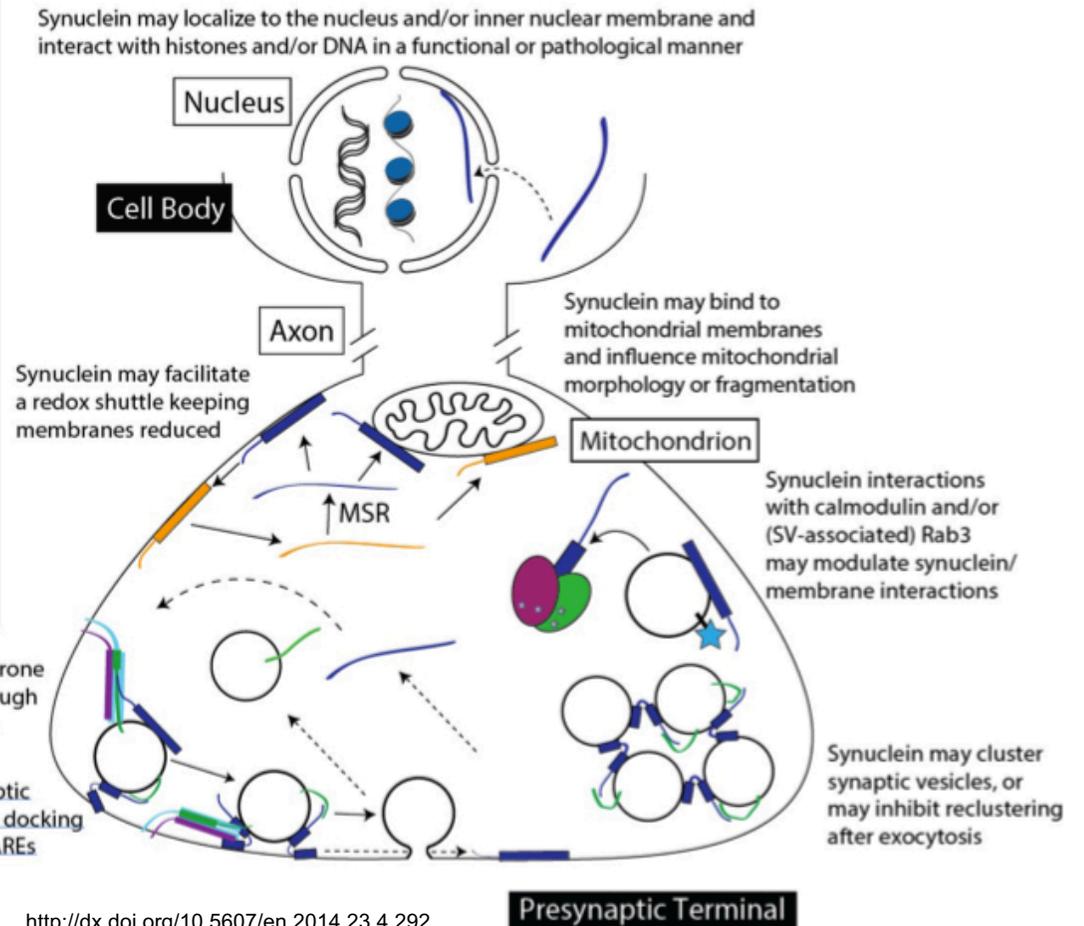
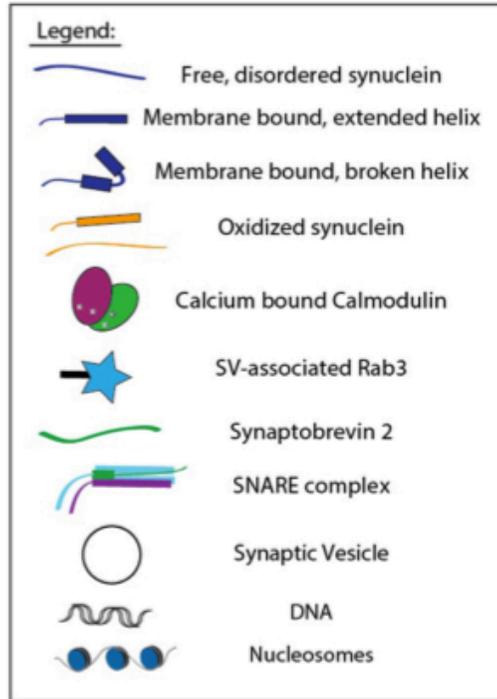
Familial PD		Sporadic PD	
<i>Parkin</i> (~10–20%)		<i>LRRK2</i> (~2%)	
<i>PINK1</i> (~2–7%)		<i>Parkin</i> (rare, but very limited data)	
<i>DJ1</i> (~1–2%)		<i>PINK1</i>	
<i>LRRK2</i> (~5–10%)		<i>DJ1</i>	
<i>SNCA</i> (<0.5%)			

Source: Nat Clin Pract Oncol © 2006 Nature Publishing Group

PARK Loci	Gene	Map Position	Inheritance	Disease Onset	Mutations	Susceptibility Variants
PD-associated loci and genes with conclusive evidence						
PARK1/PARK4	<i>SNCA</i>	4q21	Dominant; rarely sporadic	Early onset	A30P, E46K, A53T genomic duplications/triplications	Promotor Rep1, 5' and 3' variants increase risk for PD
PARK8	<i>LRRK2</i>	12q12	Dominant; sporadic	Late onset	>80 Missense variants, >7 of them pathogenic, including common G2019S	G2385R, R1628P increase risk for PD in Asian populations
PARK2	<i>parkin</i>	6q25-q27	Recessive; sporadic	Juvenile; early onset	Approximately 170 mutations (point mutations, exonic rearrangements)	Promoter polymorphisms increase risk for PD; heterozygous mutations may increase risk for late-onset PD
PARK6	<i>PINK1</i>	1p35-p36	Recessive	Early onset	Approximately 50 point mutations, rare large deletions	Heterozygous mutations may increase risk for late-onset PD
PARK7	<i>DJ-1</i>	1p36	Recessive	Early onset	Approximately 15 point mutations and large deletions	Heterozygous mutations may increase risk for late-onset PD
PARK9	<i>ATP13A2</i>	1p36	Recessive	Juvenile KRS, EOPD	>5 Point mutations	Heterozygous variants increase risk for PD
PD-associated loci and genes with unknown relevance						
PARK3	Unknown	2p13	Dominant	Late onset	Not identified	<i>SPR</i> variants may increase risk for PD
PARK5	<i>UCHL1</i>	4p14	Dominant	Late onset	One mutation in a single PD sibling pair	S18Y variant decreases risk for PD
PARK10	Unknown	1p32	Unclear	Late onset	Not identified	Unknown



- **PROTEINA DI 140aa**
- **ESPRESSIONE:** SNC, neuroni, glia (1% proteine citosol)
- **LOCALIZZAZIONE:** terminali nervosi presinaptici (libera, legata a membrana). Mitochondri. Nuclei.
- **FUNZIONI:** turnover vescicole sinaptiche; attivà mitocondri.



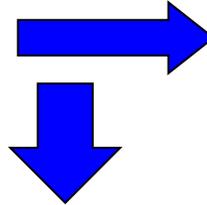
PARK1
PARK4/SNCA
(α -sinucleina)

α -Sinucleina mutata

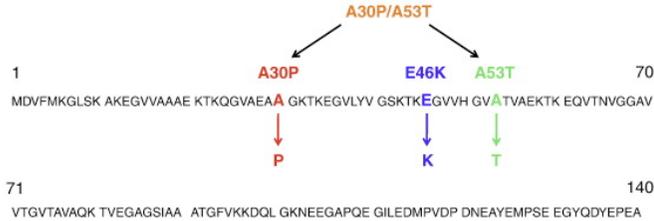


Ala53>Thr , Ala30>Pro , Glu46>Lys

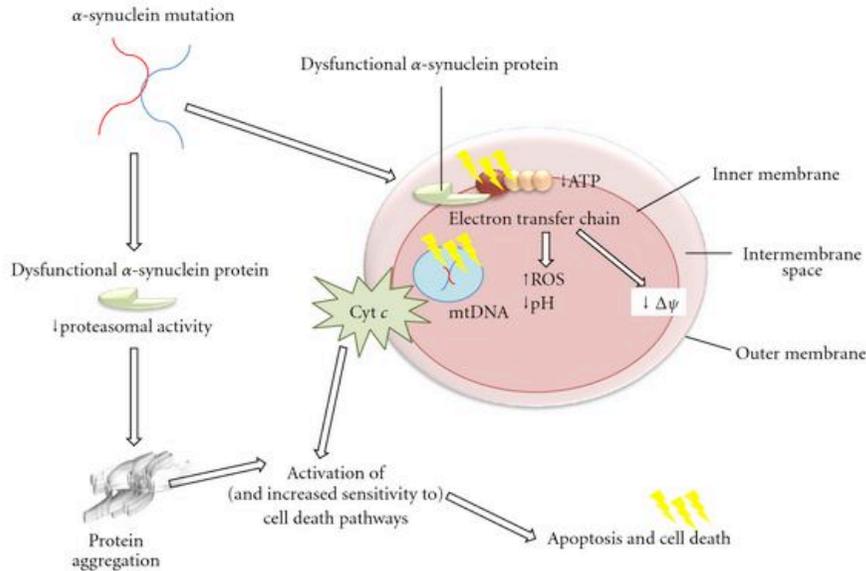
ALANINA mutata con PROLINA



INTERROMPE STRUTTURA ALFA ELICA



Estensione della struttura beta-foglietto
=>
Accumulo di autoaggregati fibrillari insolubili non più suscettibili al processo di proteolisi esercitata dal sistema ubiquitina proteasoma



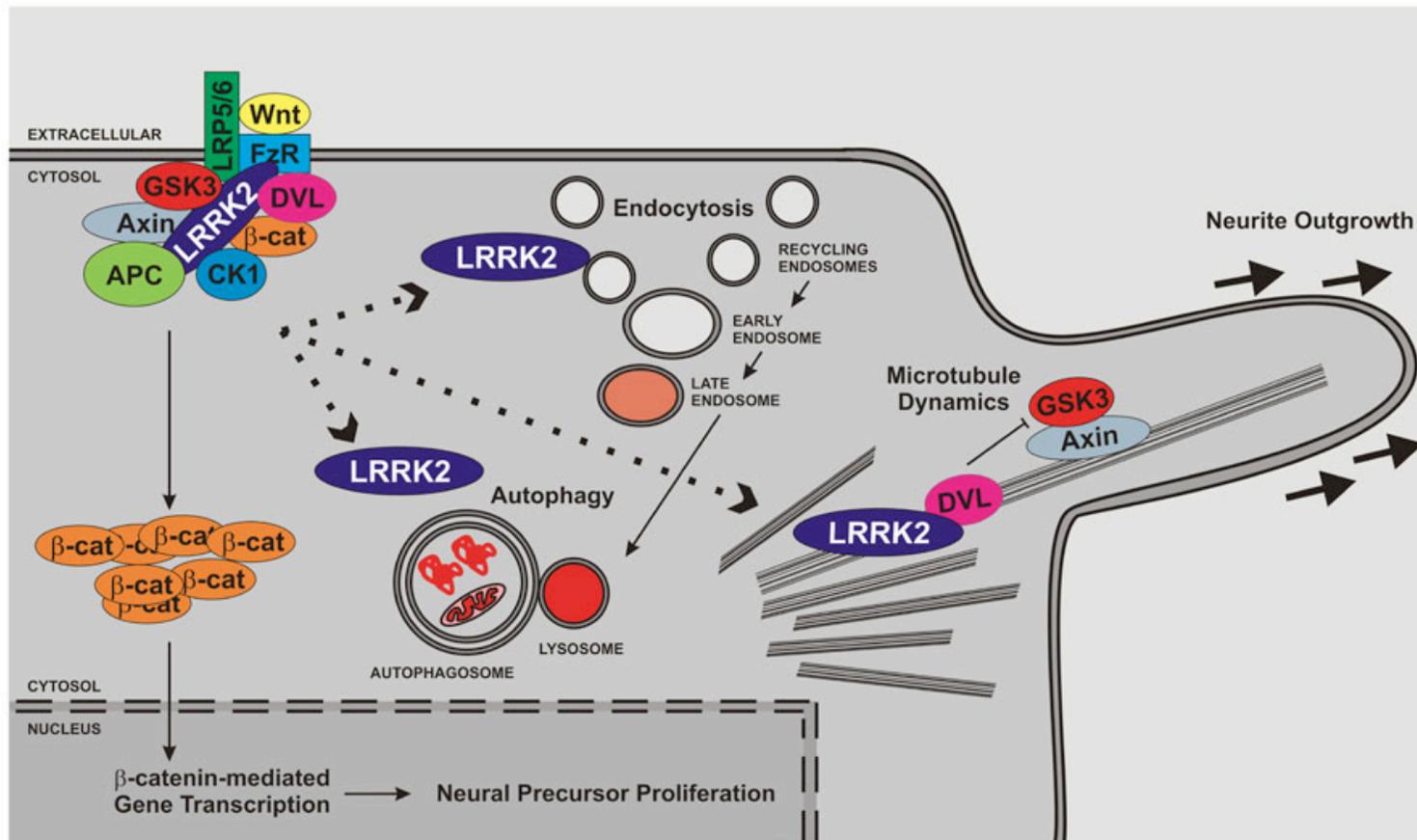
Neurotossicità indotta da:

- **Inibizione proteasoma**
- **alterazione rilascio vescicole sinaptiche**
- **Rilascio tossico di dopamina**

PARK1/4: autosomica dominante

PARK8/LRRK2 (kinasi 2 ricca di ripetizioni di leucina, locus 12q12)

- **DARDARINA** (basco “dardara” = tremore). **Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)**. Domini: chinasi, GTPasi, protein-protein interaction
- **ESPRESSIONE: SNC, cuore, rene, intestino, fegato, leucociti**
- **LOCALIZZAZIONE: citosol, 10% membrana esterna mitocondriale**
- **FUNZIONI: Traffico vescicolare sinaptico. Funzioni mitocondriali**

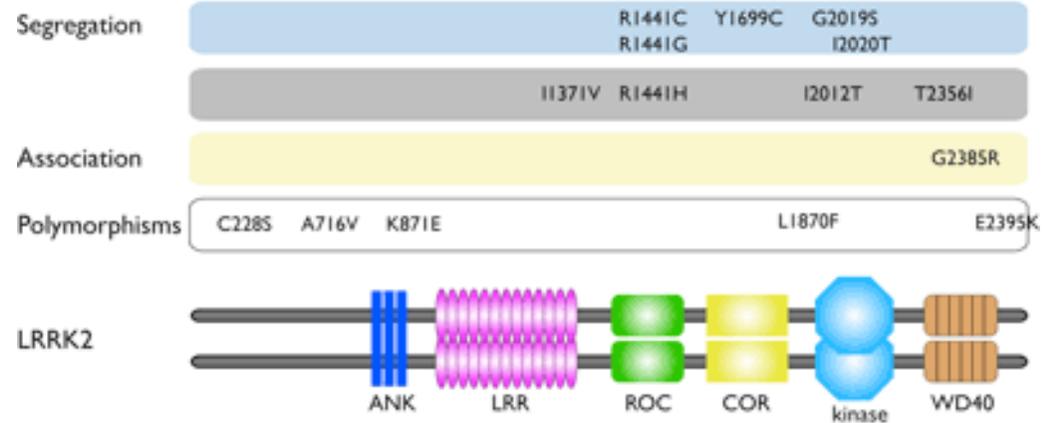


PARK8: autosomica dominante

Penetranza bassa

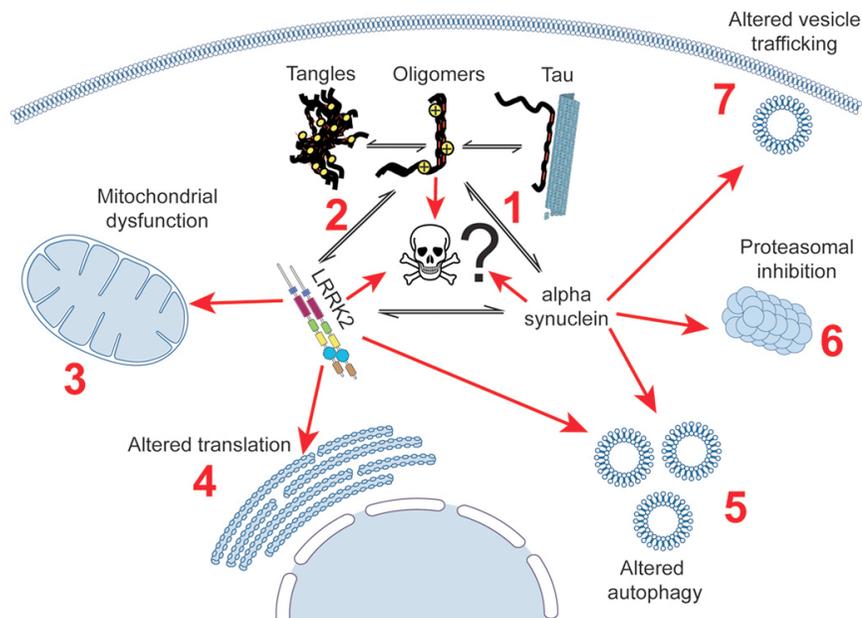


Mutations showing:



Penetranza incompleta, età-dipendente:
17% a 50 anni - 85% a 70 anni
Espressività variabile

- Mutazioni => aumento attività chinastica/disfunzioni GTPasiche/alterazione dimerizzazione.
- Gly2019Ser / Ile2020Thr =>>> **Aumento attività chinastica: autofosforilazione della dardarina (tossica) e di substrati (α -sinucleina).**

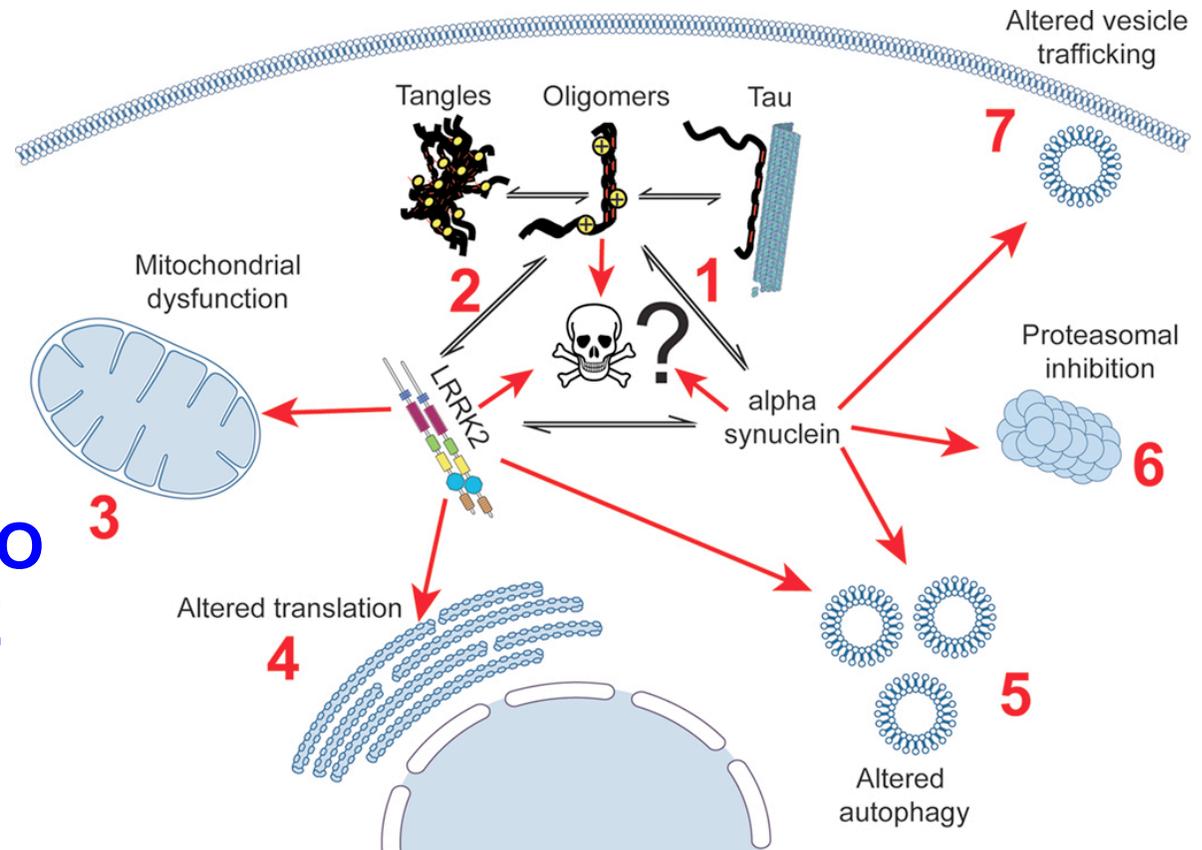


ALTERATO TRAFFICO VESCICOLE NEURONI DOPAMINERGICI

PARK8: autosomica dominante. Penetranza bassa

- Mutazioni PARK8 => aumento attività chinastica, disfunzioni GTPasiche oppure alterazione dimerizzazione.
- Gly2019Ser / Ile2020Thr =>>> **Aumento attività chinastica: autofosforilazione della dardarina (tossica) e di substrati (α -sinucleina).**

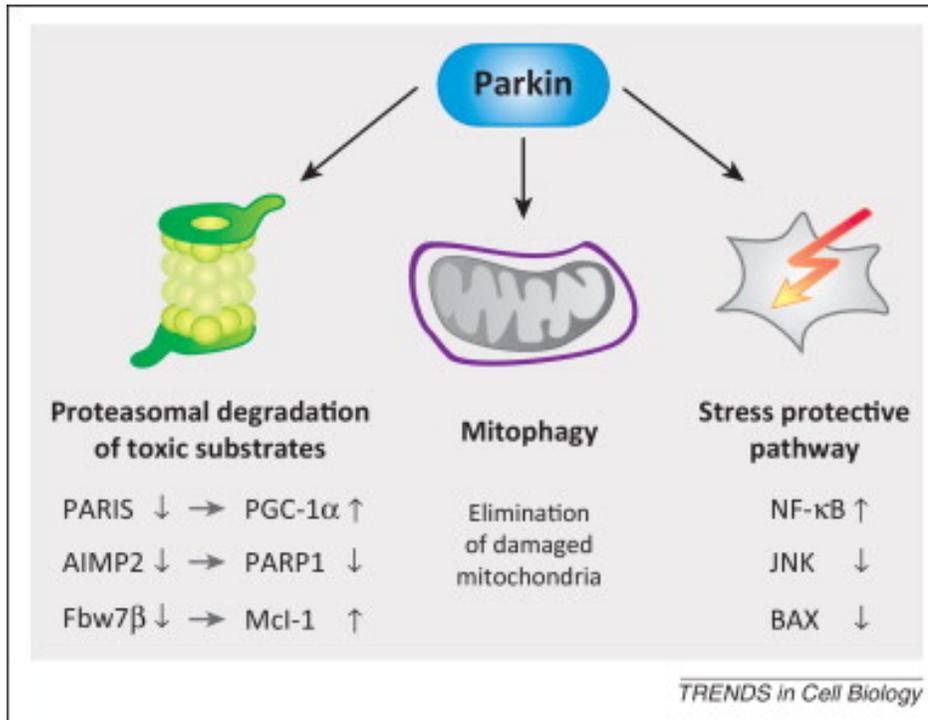
**ALTERATO TRAFFICO
DELLE VESCICOLE
DEI NEURONI
DOPAMINERGICI**



- 465aa
- **ESPRESSIONE: SNC, tessuti periferici**
- **LOCALIZZAZIONE: citosol, mitocondri.**
- **FUNZIONI: Ubiquitina E3-ligasi. Inibisce espressione MAO. Funzioni mitocondriali (mitofagia e ROS-scavenger)**



PARK2/Parkin (PRKN)



PARK2: autosomica recessiva
 (PD <40 anni: 10% Pazienti PD => 18% parkina mutata, 5% omozigosi)

Parkina mutata

- ✓ **Perdita capacità di favorire il legame covalente tra ubiquitina e proteine da degradare =>> Accumulo di proteine non-ubiquitinate.**

✓ **MAO si esprime a livelli molto elevati => Riduzione livelli Dopamina.**

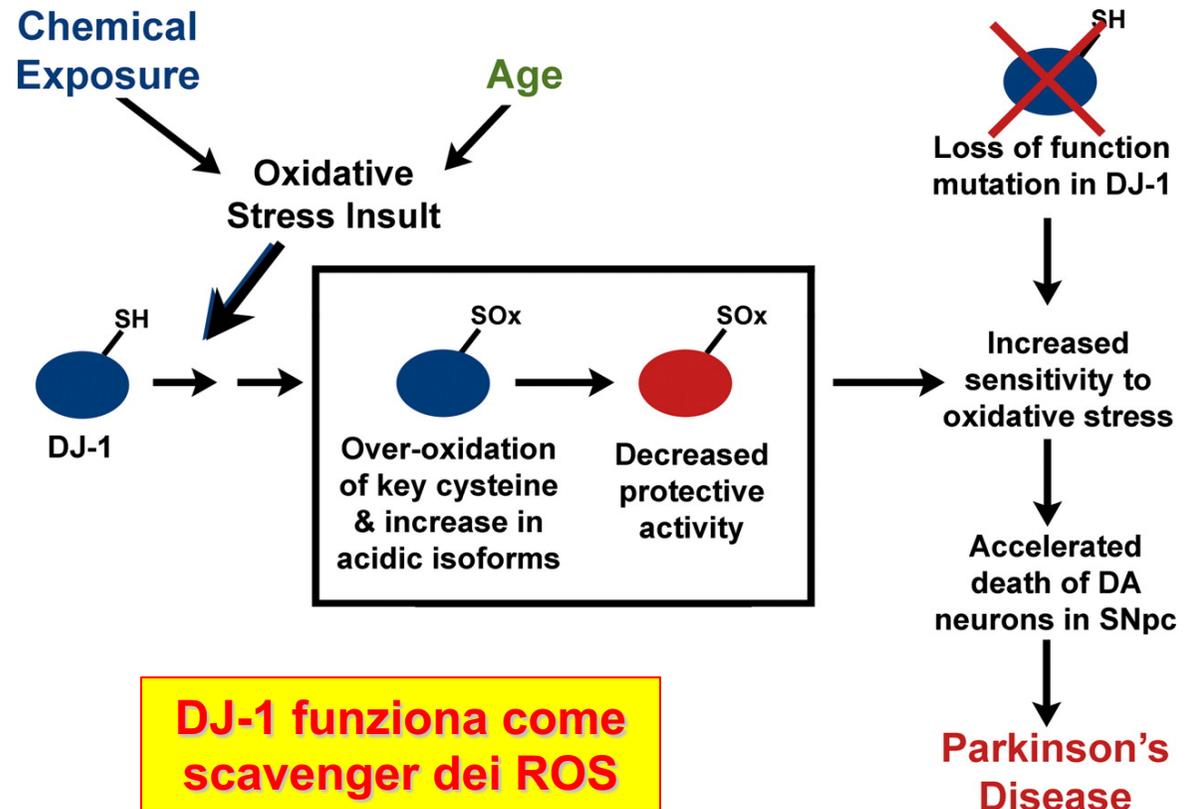
✓ **Apoptosi neuronale**

PARK7/ DJ-1 (Daisuke-Junko-1, locus 1p36)

- 189 aa (omodimeri).
- **ESPRESSIONE:** SNC, tessuti periferici.
- **LOCALIZZAZIONE:** citosol, nucleo e mitocondri.
- **FUNZIONI:** Stress ossidativo => traslocazione nella matrice e nello spazio intermembrana del mitocondrio dove **esplica la sua azione protettiva nei confronti delle ROS.**

PARK7: autosomico recessivo con esordio giovanile.

- DJ-1 descritto anche come oncogene; regolatore della trascrizione; coinvolto nel controllo della fertilità; chaperone molecolare
- **Limita aggregazione α -sinucleina**
- Iperespressione ha un effetto protettivo (azione antiossidante)
- Possibile interazione di DJ-1 con PINK1 e con la parkina

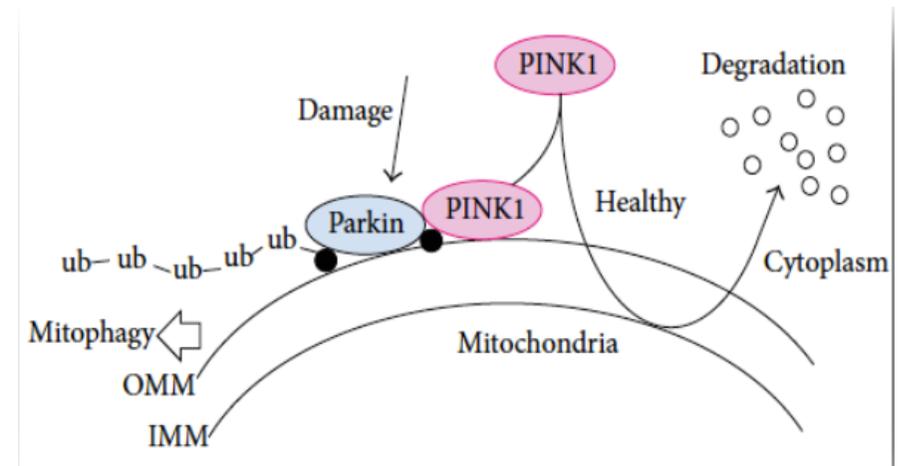
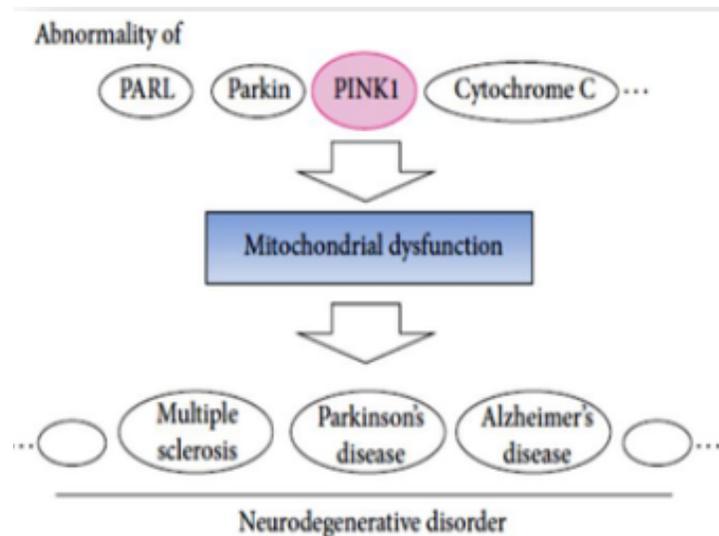


PINK1 (PARK6)

- 581aa
- **ESPRESSIONE:** SNC. Tessuti periferici
- **LOCALIZZAZIONE:** Mitocondri
- **FUNZIONI:** chinasi serina/treonina. Ruolo protettivo contro le disfunzioni mitocondriali e all'apoptosi.
 - ✓ PINK1 regola attività della Parkina: PINK1 recluta Parkina => mitofagia.
 - ✓ Perdita di PINK1 => alterazioni nell'omeostasi mitocondriale => aumento ROS mitocondriali.
 - ✓ PINK1 protegge anche contro la morte cellulare indotta dall'inibizione del proteasoma e dal danno ossidativo.

PARK6: autosomica recessiva

PINK1 importante per controllo qualità mitocondriale attraverso la stabilizzazione dei mitocondri, la fosforilazione delle chaperonine, la regolazione della mitofagia



In caso di danno mitocondriale PINK1 e Parkin si accumulano nella membrana esterna del mitocondrio. Parkin ubiquitina i substrati indifferentemente (cerchi neri) risultando nell'induzione della mitofagia.

Glucocerebrosidasi (GBA) & parkinson

- 536aa
- **ESPRESSIONE:** Ubiquitaria
- **LOCALIZZAZIONE:** Lisosomi
- **FUNZIONI:** trasforma glucocerebroside (derivato dalle cellule degradate) in zuccheri (glucosio) e grassi (ceramide).
- **CARENZA:** glucocerebroside si accumula nei lisosomi dei macrofagi.

Rischio PD ▲

<->

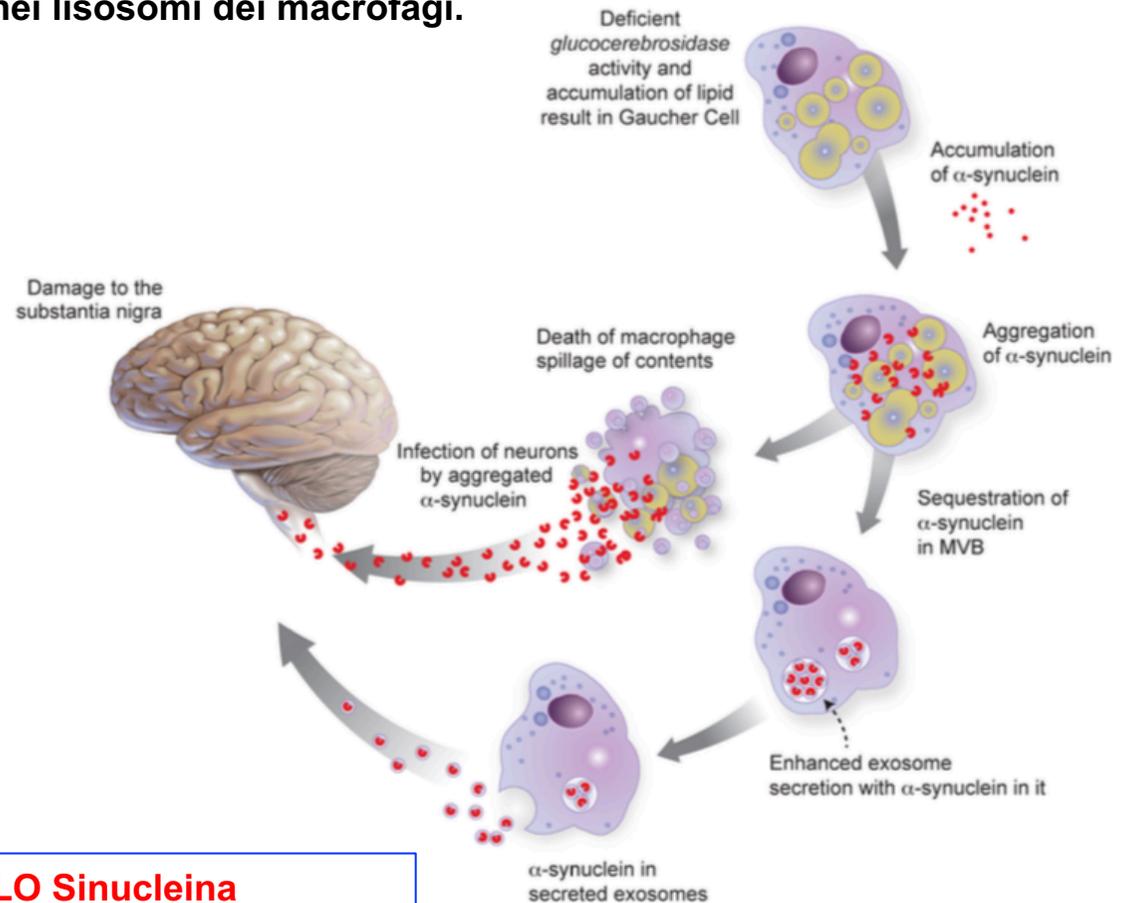
▼ attività GBA

- **Mutazioni GBA in pazienti con:**

Malattia di Parkinson (rischio ▲ 7x)

Demenza a corpi di Lewy (rischio ▲ 22x),

- **Mutazioni assenti nella Paralisi Supranucleare Progressiva (PSP) e nella Degenerazione Corticobasale (CBD)**



LOSS of FUNCTION GBA => ACCUMULO Sinucleina
GAIN of FUNCTION GBA => ALTERAZIONE PROTEASOMA

Come si possono generare aggregati proteici?

Condizione di proteostasi alterata => riduzione efficienza dei processi degradativi

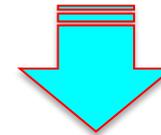
Principali processi di degradazione proteica intracellulari

LISOSOMI - DIPENDENTI

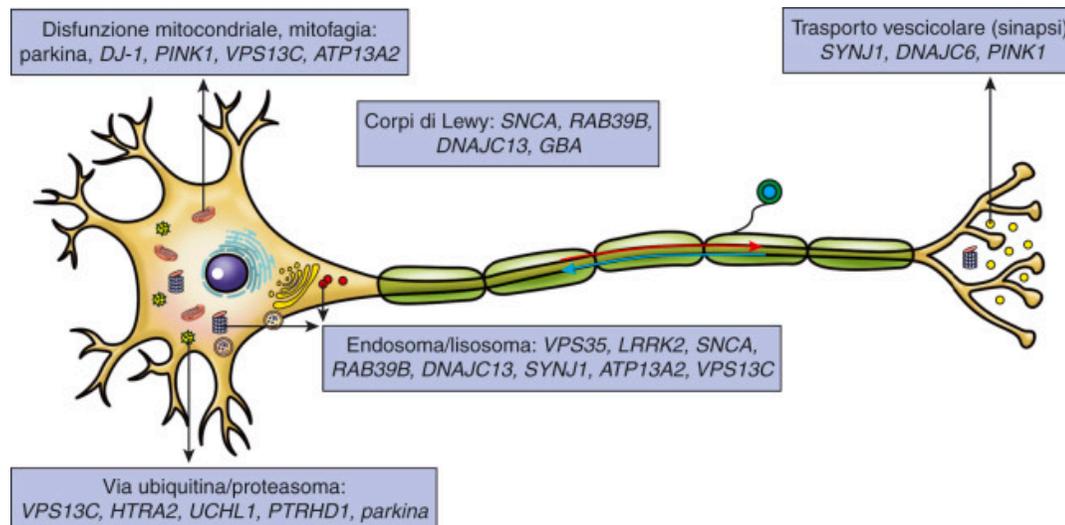


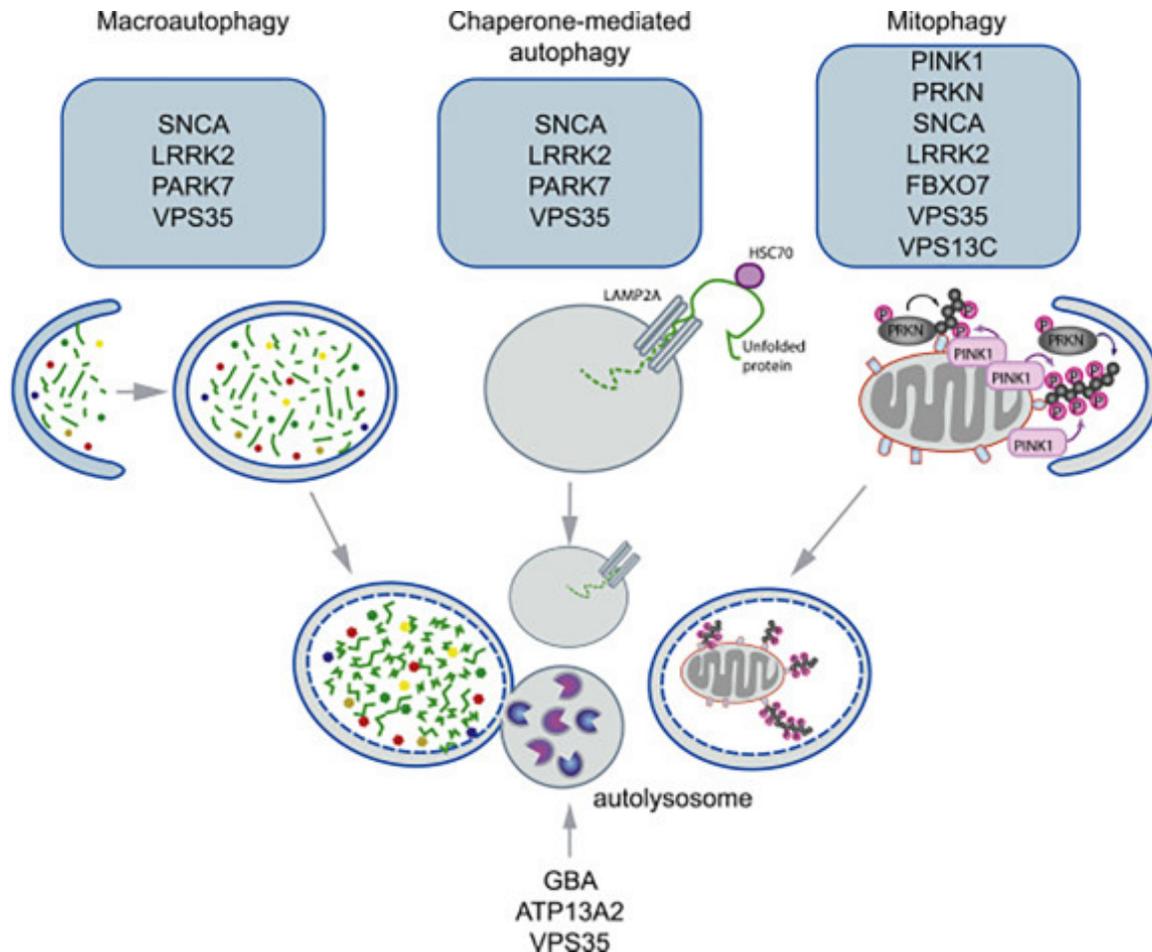
AUTOFAGIA

LISOSOMI - INDIPENDENTI



SISTEMA UBIQUITINA-PROTEASOMA





<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.01.037>

Geni associati a PD familiare e sporadico
=>

- macroautofagia
- autofagia mediata da chaperonine
- mitofagia

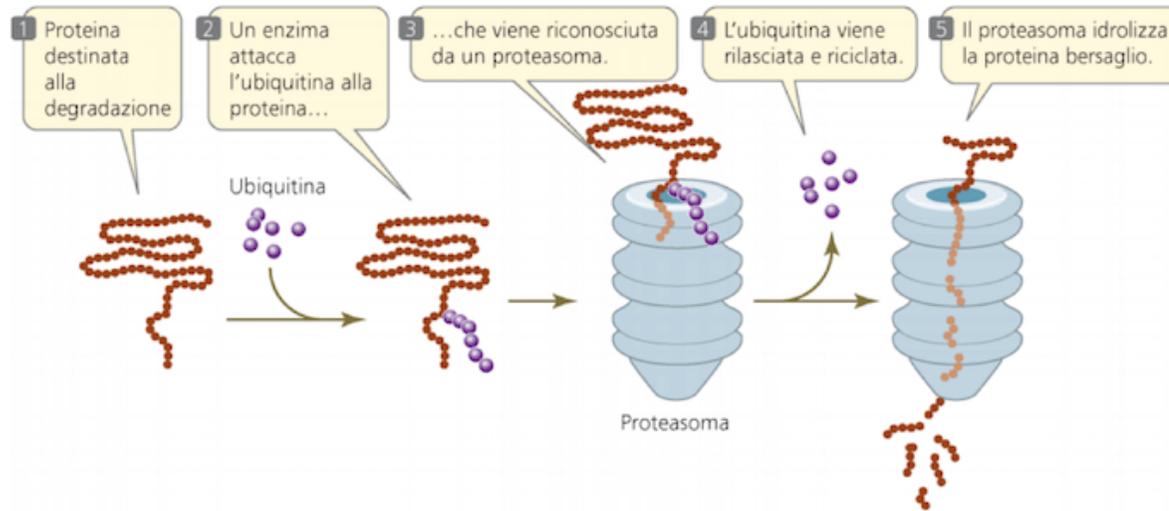
Macroautofagia: autofagosoma a doppia membrana per sequestrare il materiale citosolico. Fusione autofagosomi - lisosomi => autolisosoma per la degradazione mediata da idrolasi del suo contenuto.

Autofagia mediata da chaperone (CMA): HSC70 trasporta le proteine mal ripiegate direttamente ai lisosomi attraverso il legame al recettore lisosomiale LAMP2A.

Mitofagia: mitocondri danneggiati => degradazione autofagica a valle.

Fattori genetici => aumento espressione α -sinucleina => accumula nel citoplasma
oppure
Mutazione strutturale => aumenta affinità per Lamp2A => no degradazione => neurotossicità

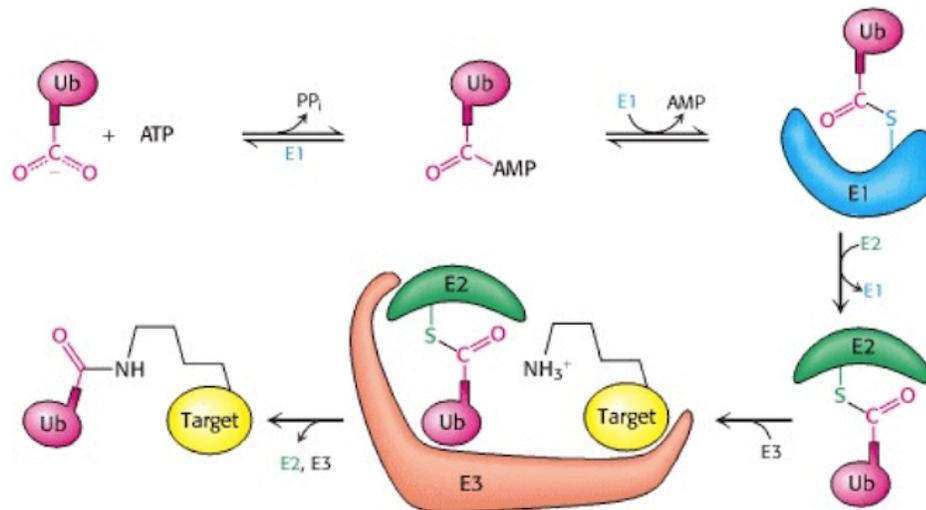
Sistema UBIQUITINA- PROTEASOMA



L'attacco della catena di ubiquitina alla proteina bersaglio avviene mediante il coinvolgimento di tre enzimi:

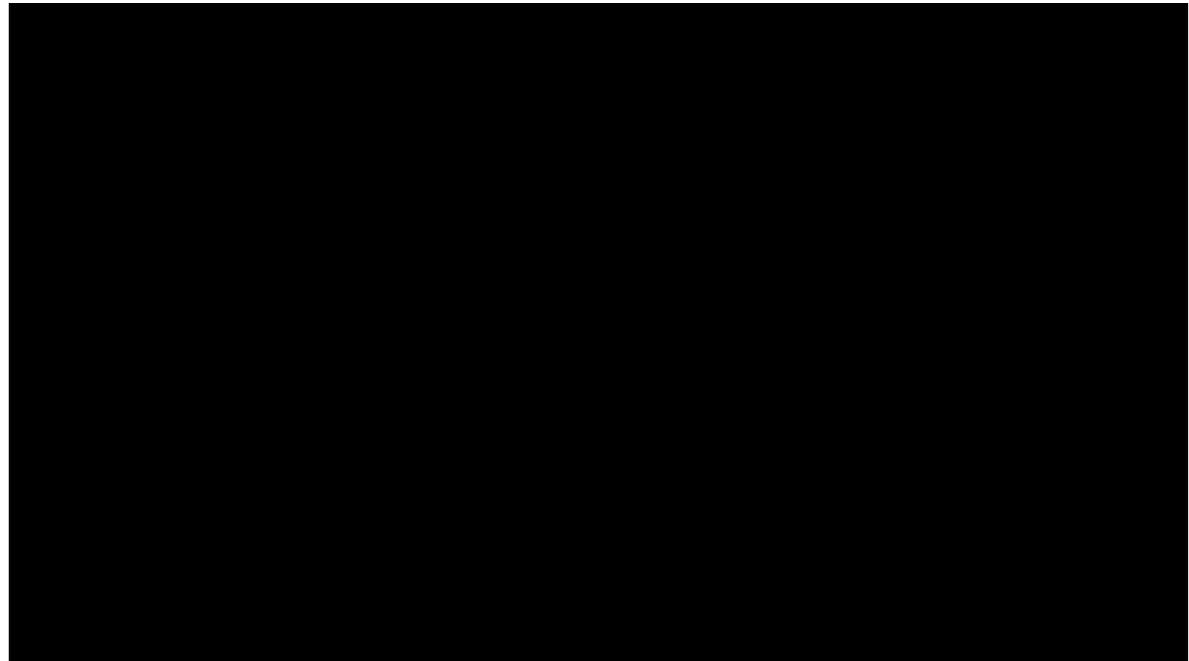
- ❖ Enzima attivante dell'ubiquitina (E1)
- ❖ Enzima di coniugazione dell'ubiquitina (E2)
- ❖ Ligasi proteina – ubiquitina (E3)

1. Ubiquitina viene attivata mediante il legame a un gruppo adenilato all'estremità C-terminale. Questo processo comporta il rilascio di pirofosfato inorganico (PPi) e promuove il successivo trasferimento dell'ubiquitina al gruppo sulfidrilico di un residuo di cisteina dell'enzima E1 (legame tioestere).
2. Ubiquitina viene legata a un gruppo sulfidrilico dell'enzima E2
3. Enzima E3 trasferisce l'ubiquitina al residuo ε – aminico di un residuo di lisina della proteina bersaglio.

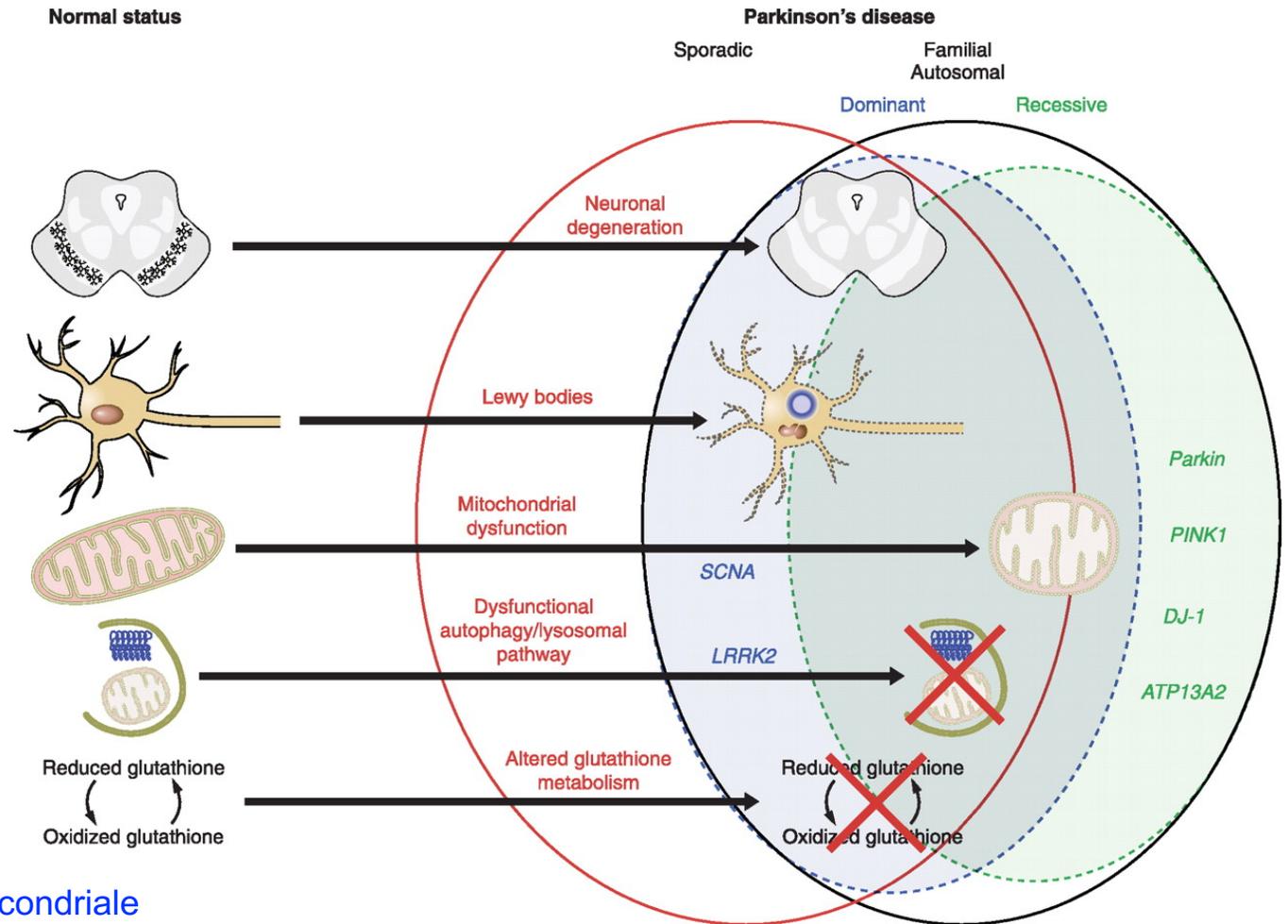


- **α -sinucleina**
 - Inibizione UPS
- **Parkina, E3-UB ligase**
 - Perdita di funzione nei mutanti
 - Media ubiquitinazione della synphilina (SNCA-interacting protein).
- **UCHL-1 (PARK5), deubiquitylating enzyme**
 - Blocco attività UB

- **Meccanismi di alterazione del UPS nel PD**
 - ▼ funzione per esposizione a tossine?
 - MPTP inibisce UPS
 - **Invecchiamento**

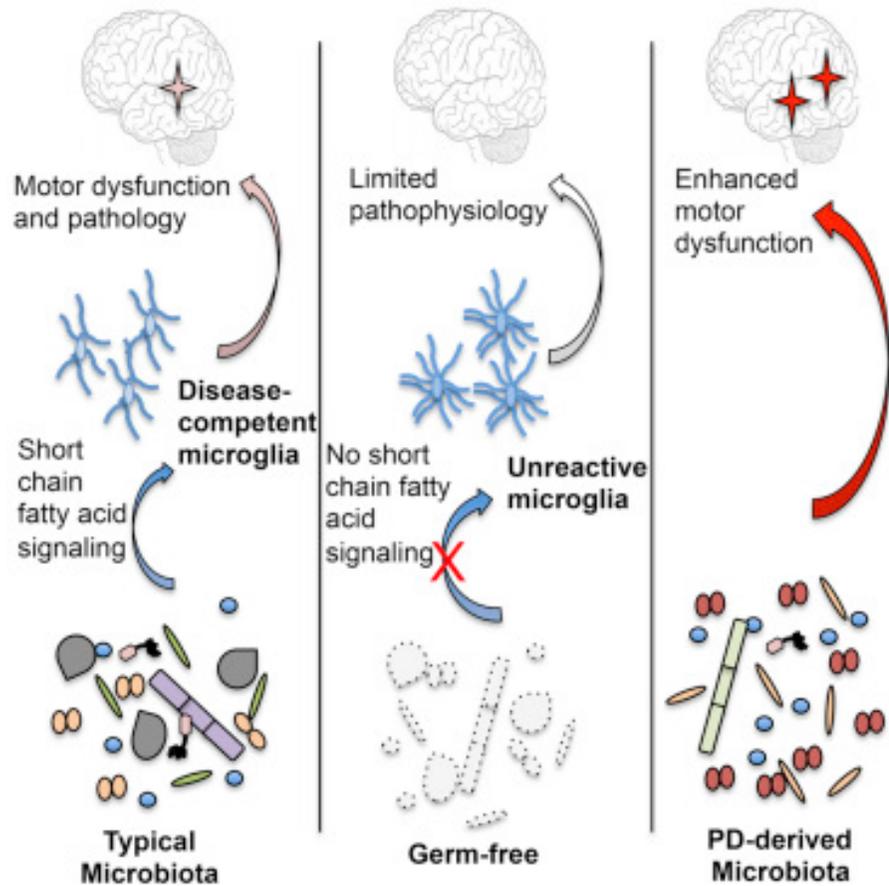


Meccanismi alterati alla base del Parkinson



- Alterazione della funzione mitocondriale
- Stress Ossidativo
- Neuroinfiammazione
- Fattori eccitotossici
- Disfunzione del sistema ubiquitina-proteosoma
- Anomalo accumulo di aggregati proteici,
- Carenza di fattori trofici
- Apoptosi

Microbiota intestinale & Parkinson



DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108807>

- ✓ Influenza negativa diretta da parte del microbiota intestinale nell'esacerbare i sintomi
- ✓ Creazione di un ambiente favorevole all'accumulo di proteine alterate
- ✓ **Possibile influenza sulla barriera intestinale ed il processo neurodegenerativo**

✓ Microbiota dei pazienti PD:

- ❖ **↑ Akkermania muciniphila** (degrada la mucina) => alterazione della barriera intestinale?
- ❖ **↓ Prevotella, Roseburia intestinalis e Faecalibacterium prausnitzii** (producono SCFA).

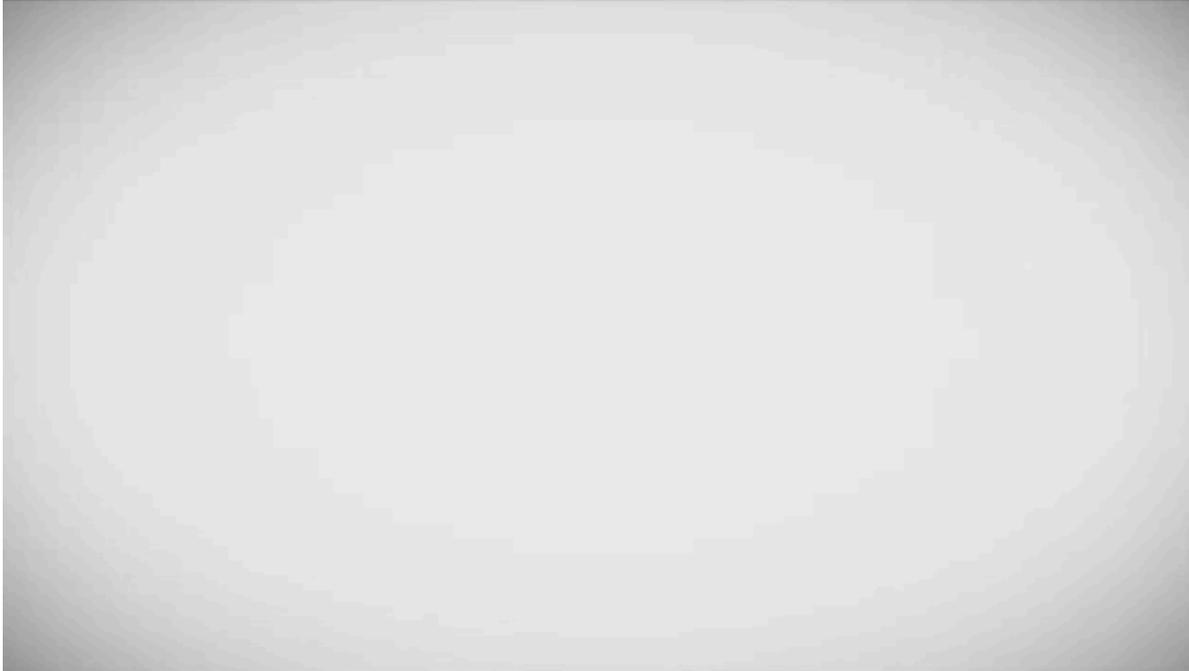
❖ **Dieta ricca di fibre =>> ↑ SCFA = protettivi**

- ❖ I cambiamenti nella composizione del microbiota intestinale osservati nelle persone con malattia di Parkinson sono risultati associati alla gravità della malattia, ai problemi gastrointestinali e all'età dei pazienti.
- ❖ Spostamento verso uno stato infiammatorio => fattore scatenante dell'aggregazione e dell'accumulo anomalo di alfa sinucleina nel cervello delle persone con la malattia di Parkinson.

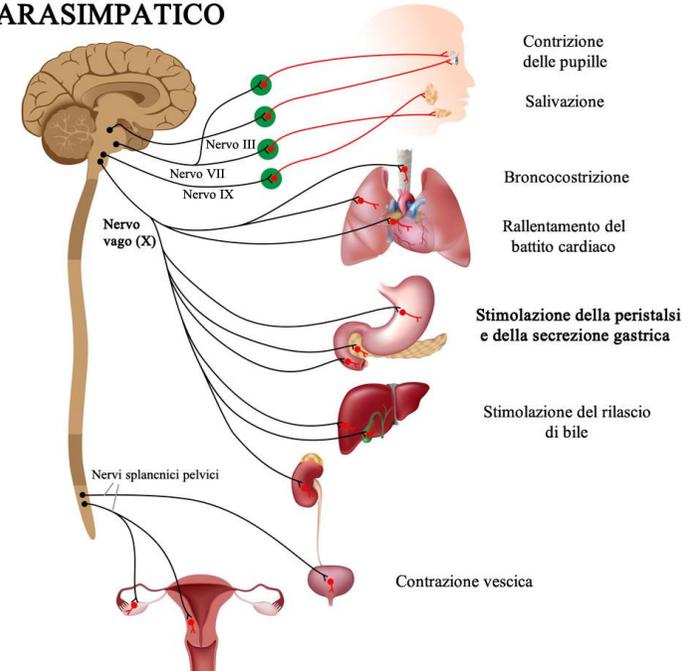
Microbiota & Malattia di Parkinson

Nervo vago è un misto di
Fibre efferenti 20%
Fibre afferenti 80%

<https://youtu.be/K4IKBO6Qqyo>

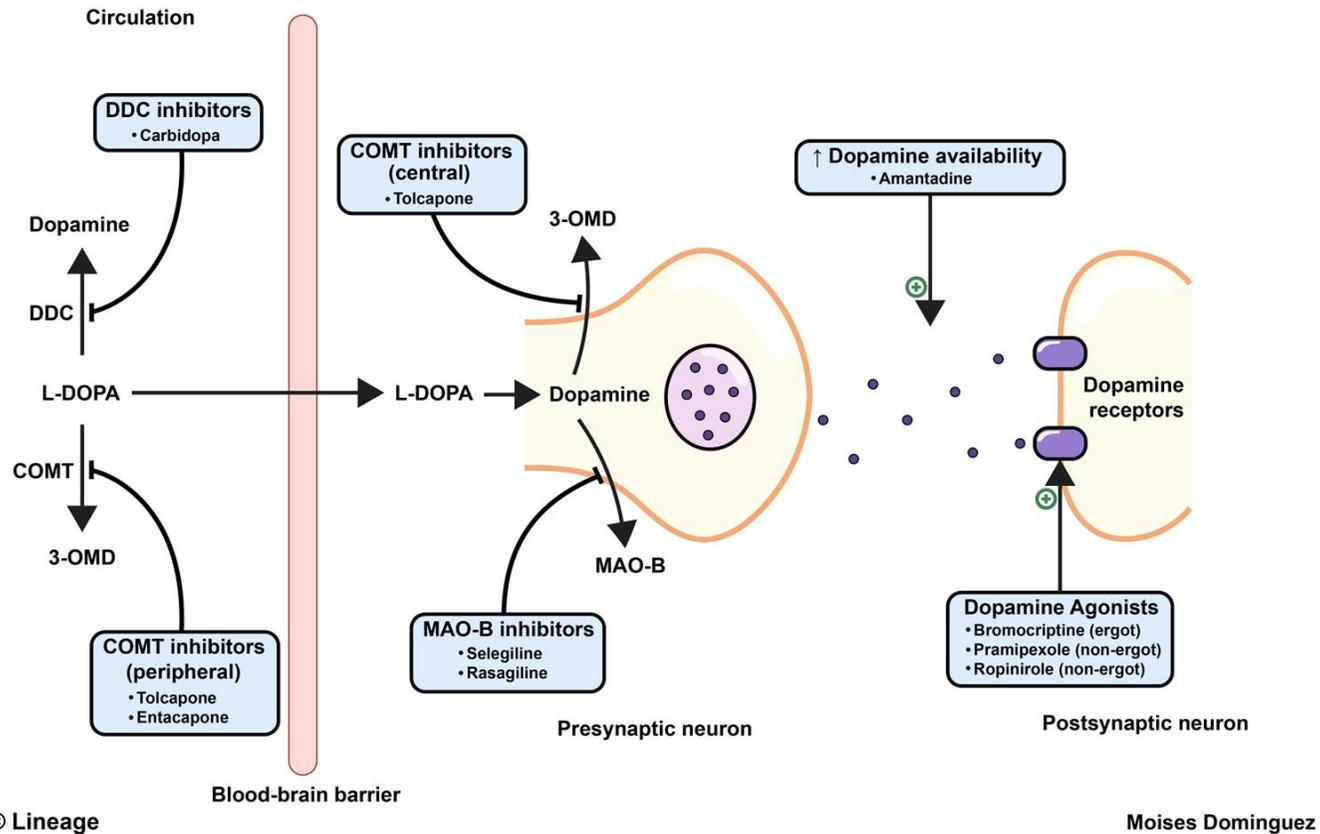


SISTEMA NERVOSO PARASIMPATICO



Asse del cervello-intestino: consente una comunicazione bidirezionale tra i due organi e comporta interazioni tra diverse componenti tra cui il sistema nervoso autonomo, il sistema nervoso centrale, il sistema effettore della risposta allo stress (asse ipotalamo-ipofisi-surrene), il sistema gastrointestinale e la risposta intestinale (comprendente la barriera intestinale, il microbiota e la risposta immunitaria intestinale)

Parkinson's Disease Drugs



FARMACI CHE AUMENTANO LA TRASMISSIONE DOPAMINERGICA

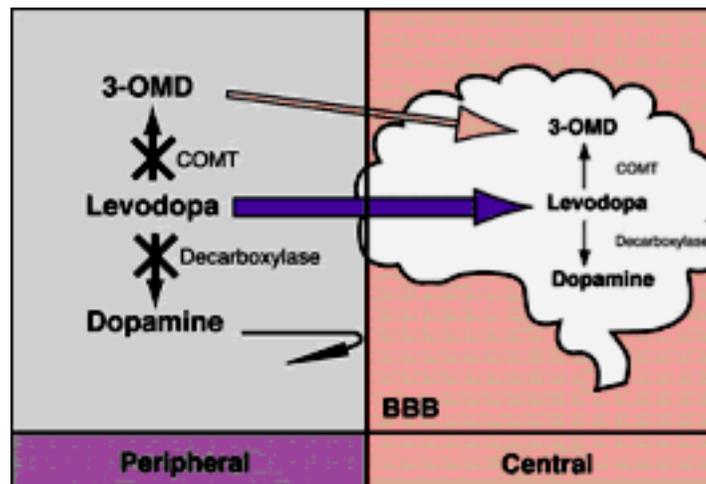
- ❖ Farmaci alternativi alla dopamina (**LEVODOPA**)
- ❖ **AGONISTI DEI RECETTORI DOPAMINA**
- ❖ **INIBITORI ENZIMATICI (inibitori MAO-B e COMT)**
- ❖ Farmaci che promuovono la liberazione di dopamina (**amantadina**)

FARMACI AD AZIONE NON-DOPAMINERGICA

- ❖ Antagonisti dei recettori muscarinici per l'acetilcolina (**anticolinergici**)
- ❖ Inibitori Glutammato (neurotrasmettitore eccitatorio)

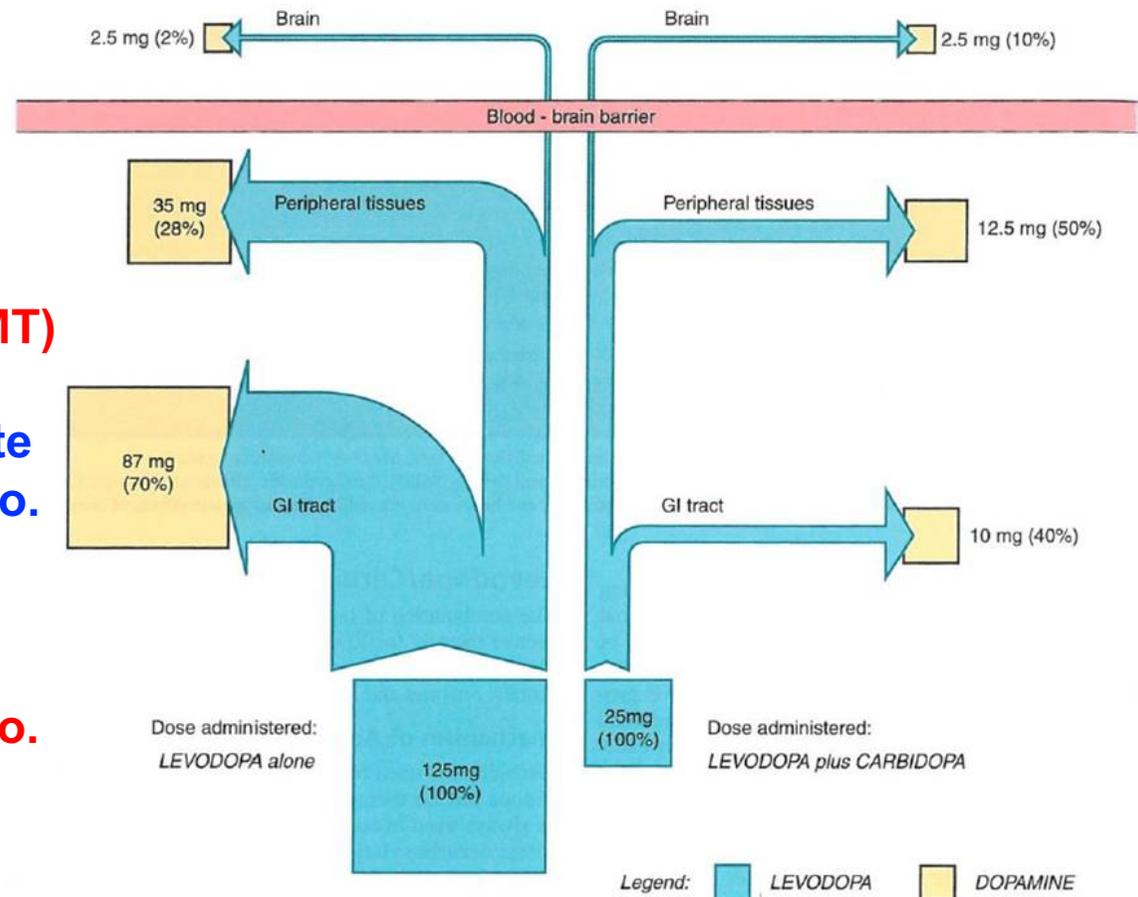
LEVODOPA

- ❖ È il precursore fisiologico della dopamina.
- ❖ **Dopamina** non può essere somministrata in quanto, non superando la barriera ematoencefalica, non raggiungerebbe la sede d'azione e provocherebbe numerose reazioni avverse a livello periferico.
- ❖ **Levodopa** è **trasportata attivamente attraverso la barriera ematoencefalica** mediante un **trasportatore degli aminoacidi aromatici** e una volta raggiunto il cervello viene rapidamente **convertita a dopamina dalle decarbossilasi** presenti nelle **terminazioni presinaptiche dei neuroni dopaminergici** a livello striatale.
- ❖ Ancora oggi il farmaco piu' efficace => 75-80% dei pazienti risponde positivamente



- ❖ **Levodopa** somministrata per via orale subisce un rapido assorbimento dal piccolo intestino.
- ❖ **Cibo** ritarda l'assorbimento, rallentando lo svuotamento gastrico.
- ❖ **Amminoacidi neutri competono con levodopa per l'assorbimento intestinale (e nel trasporto attraverso la barriera ematoencefalica) => cibi ad alto contenuto proteico riducono gli effetti terapeutici.**

- ❖ **Maggior parte metabolizzata in periferia (decarbossilasi >> COMT)**
- ❖ **Decarbossilasi periferica converte levodopa in un metabolita inattivo.**
- ❖ **A causa del metabolismo periferico meno del 2% di ciascuna dose entra nel cervello.**



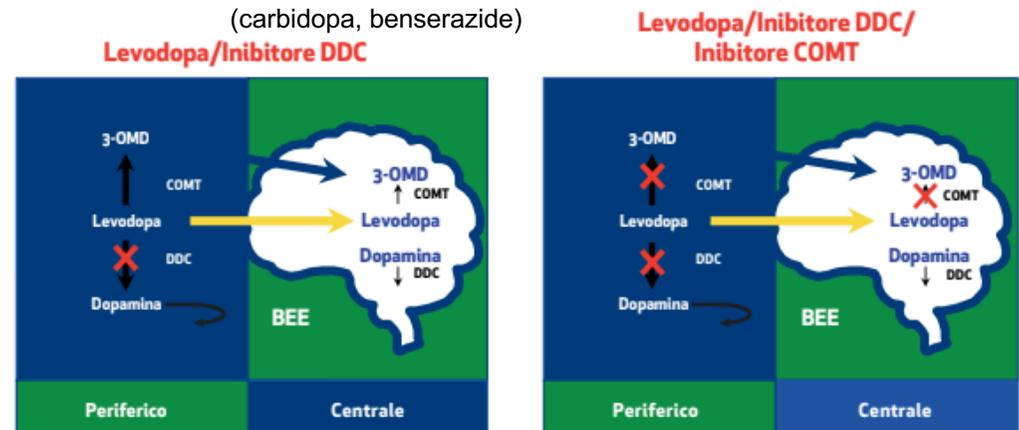
LEVODOPA

❖ **Carbidopa:** riduce metabolismo periferico della levodopa => **AUMENTA** Farmaco nel SNC

❖ Consente di ridurre il dosaggio di LD

❖ **Entacapone e tolcapone** (inibitori COMT): prolungano emivita plasmatica della Levodopa

FIGURA 3. L'aggiunta di un inibitore COMT diminuisce la conversione della levodopa a 3-OMD.



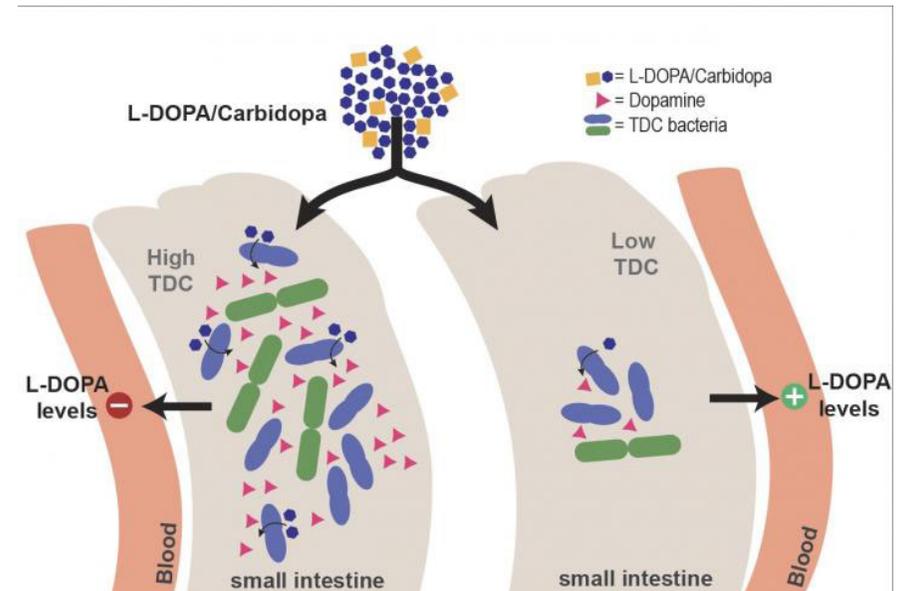
DDC: DOPA-decarbossilasi
BEE: Barriera emato-encefalica

TABELLA 2. Entacapone e tolcapone: vantaggi e svantaggi.

Entacapone	Tolcapone
Vantaggi	Vantaggi
Provata efficacia e tollerabilità	Forte efficacia clinica
Combinazione fissa levodopa-carbidopa in un'unica compressa	Svantaggi
Svantaggi	Monitoraggio della funzione epatica per epatotossicità
Efficacia clinica moderata	

✓ Batteri intestinali (**Lactobacillus ed Enterococcus**, in particolare) che esprimono geni codificanti enzimi **decarbossilasi della tirosina (TDC)** interferiscono con la terapia levodopa/inibitori di carbossilasi.

- **Gene batterico TDC è attivamente coinvolto, nonché indispensabile, per la conversione di levodopa in dopamina**
- **Nonostante siano diversi i ceppi esprimenti tale gene, la reale capacità di metabolismo è ceppo dipendente**
- **Elevate concentrazioni di tirosina, substrato enzimatico fisiologico, non proteggono il farmaco dal metabolismo**
- **Classici inibitori di dopacarbossilasi, somministrati nella pratica clinica con levodopa, **non ostacolano** l'attività enzimatica dei batteri esprimenti TDC**
- **I pazienti che richiedono aumenti di dosaggio presentano elevate concentrazioni di batteri esprimenti TDC a livello fecale.**



**Microbiota intestinale
può influenzare
terapia anti-Parkinson**

Parkinson: farmaci

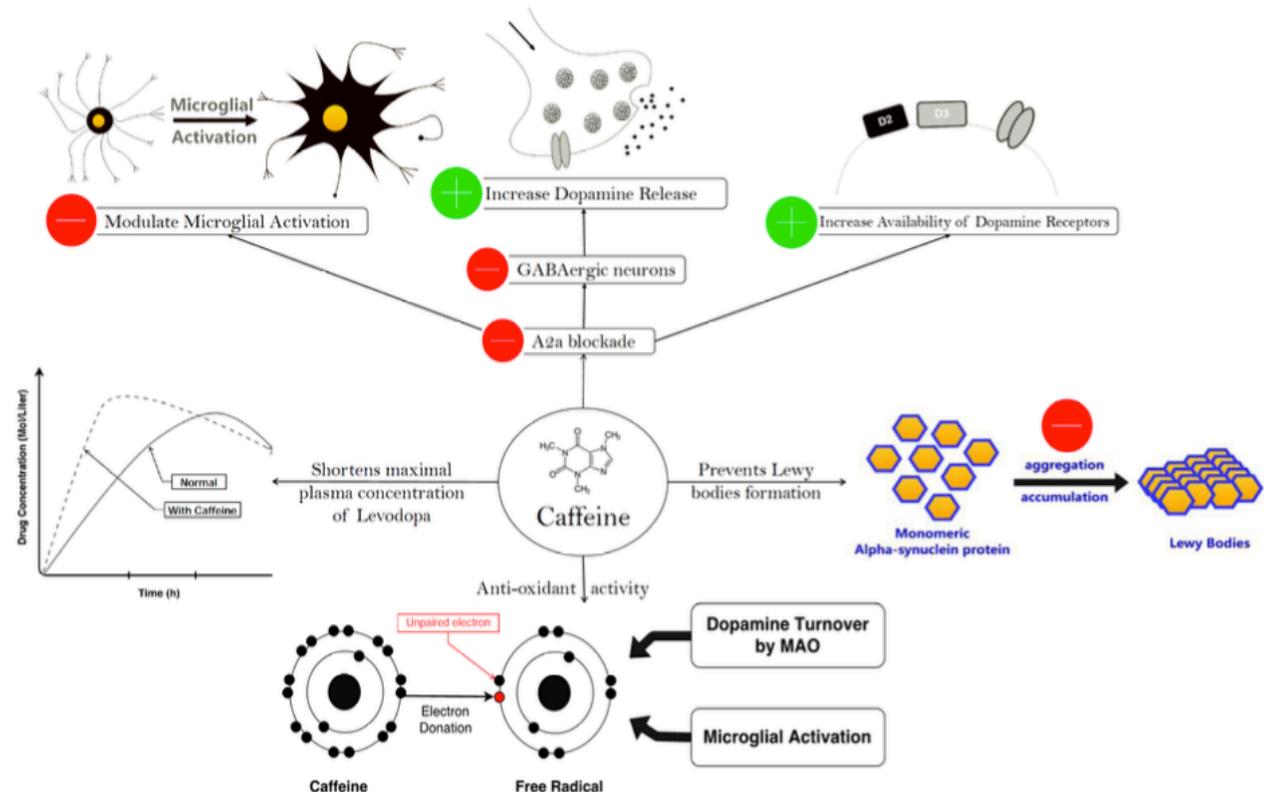
Classe	Meccanismo d'azione	Indicazioni	Effetti indesiderati
LEVODOPA	Dopo aver passato la barriera ematoencefalica viene trasformata in dopamina	Il farmaco più efficace nel MdP idiopatico; meno nei parkinsonismi	<u>Precoci</u> : disturbi GI, ipotensione ortostatica <u>Tardivi</u> : fluttuazioni motorie, sdr on-off, sdr di fine dose, compl neuropsichiatriche
DOPAMINO-AGONISTI	Stimolano direttamente i recettori della dopamina dei gangli basali.	Meno efficaci di L-Dopa, ma anche meno effetti indesiderati. Bene in associazione con L-Dopa	<u>Precoci</u> : disturbi GI, ipotensione ortostatica, turbe neuropsichiatriche Poi scompaiono.
INIBITORI MAO-B	↓ degradazione Dopa => ↑ l'efficacia.	↓ fluttuazioni motorie se associati a L-Dopa.	Rari (insonnia, ipotensione, capogiri, disturbi GI)
ANTI-COLINERGICI	Riequilibrano la neurotrasmissione tra Ach e Dopa nei nuclei della base.	Efficacia discreta su tremore e rigidità.	Confusione mentale, ↓ memoria, secchezza fauci, stipsi, disturbi urinari.
AMANTADINA	Effetti DOPAMINERGICI (incrementa rilascio DOPA + inibisce ricaptazione nei neuroni pre-sinaptici) Effetti ANTICOLINERGICI (Antagonista NMDA)	↑ efficacia di L-Dopa	Incubi notturni, confusione mentale, allucinazioni visive, edema alle caviglie.
INIBITORI COMT	Inibizione di enzimi che metabolizzano la L-Dopa	↑ efficacia di L-Dopa	Diarrea, ↑ discinesie, ↑ transaminasi

- ❖ Caffè <=> ridotto rischio di sviluppare la malattia di Parkinson.
- ❖ Si è tentato di sviluppare una classe di farmaci che ne mimano la capacità di antagonizzare i recettori per l'adenosina A2A.
- ❖ **Studi recenti: capacità neuroprotettive del caffè contro le malattie neurodegenerative (Alzheimer e Parkinson) non sono da attribuire alla caffeina, ma ad un'altra classe di composti contenuta nel caffè tostato ovvero i fenilindani.**
- ❖ Preso in esame la capacità di tre varietà di caffè arabica solubile di inibire l'aggregazione delle proteine tau e Aβ (Alzheimer) e alfa-sinucleina (Parkinson): caffè tostato chiaro, caffè tostato scuro e caffè tostato decaffeinato. Hanno esaminato l'effetto di diversi livelli di tostatura, perché è noto che modifica la composizione del caffè.

Caffeine; the Forgotten Potential for Parkinson's Disease

CNS & Neurological Disorders - Drug Targets, 2017, Vol. 16, No. 3 3

- ❖ Tutti e tre gli estratti (anche quello decaffeinato) inibivano l'aggregazione delle proteine.
- ❖ Capacità antiaggregante di 6 componenti degli estratti di caffè (caffeina, acido clorogenico, acido quinico, acido caffeico, quercitina e fenilindano).
- ❖ **Caffeina non avrebbe alcuna attività inibitoria**, mentre gli effetti principali erano dovuti alla presenza di **fenilindano**.
- ❖ Inibizione riguarderebbe l'aggregazione delle proteine tau e Aβ, non la alfa-sinucleina (si ipotizzano altri meccanismi protettivi nei confronti del Parkinson).



Come si cura la malattia di Parkinson?

<https://youtu.be/7V3lx0OQ6M8>



Malattia di Parkinson: nuove possibilità di cura con opicapone

<https://youtu.be/EmmRPDkt1k>



Cosa è la malattia di Parkinson

<https://youtu.be/wHFK07ODutA>



Trattamenti per malattia di Parkinson

<https://youtu.be/dTC9OvvATu8>

Pathophysiology of Parkinson

<https://youtu.be/VIEUEV9wlyI>

