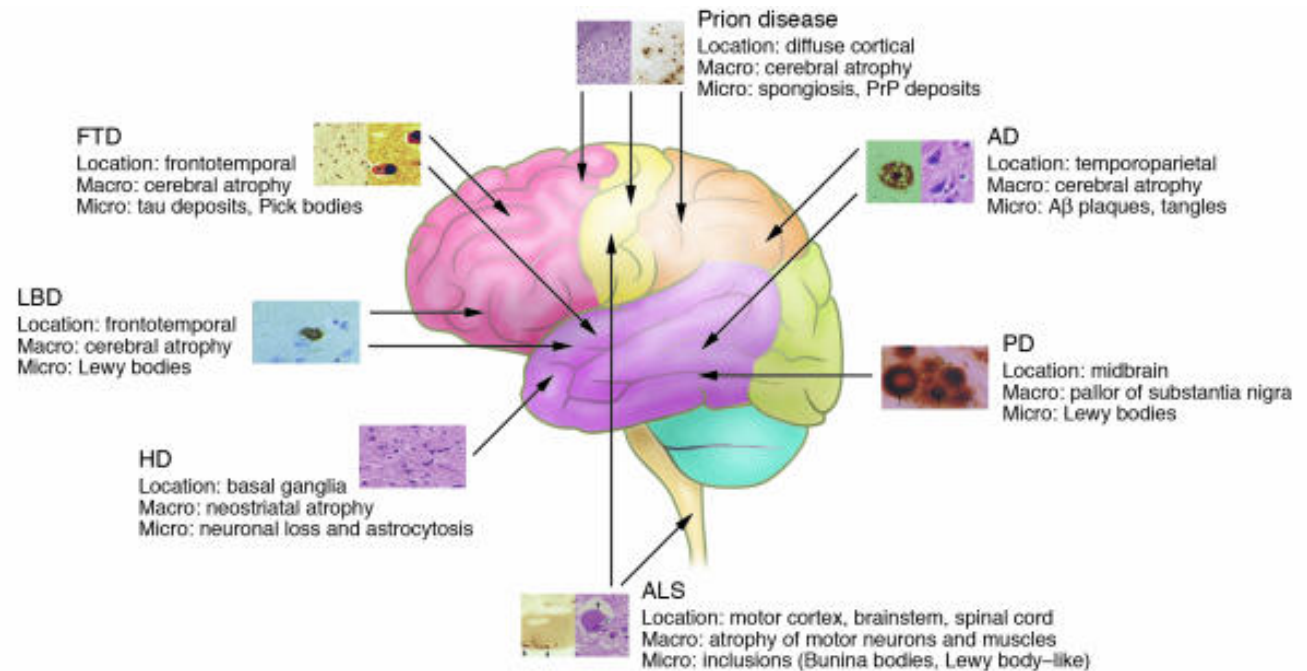


Malattia di Alzheimer

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





VILLA MEDICA

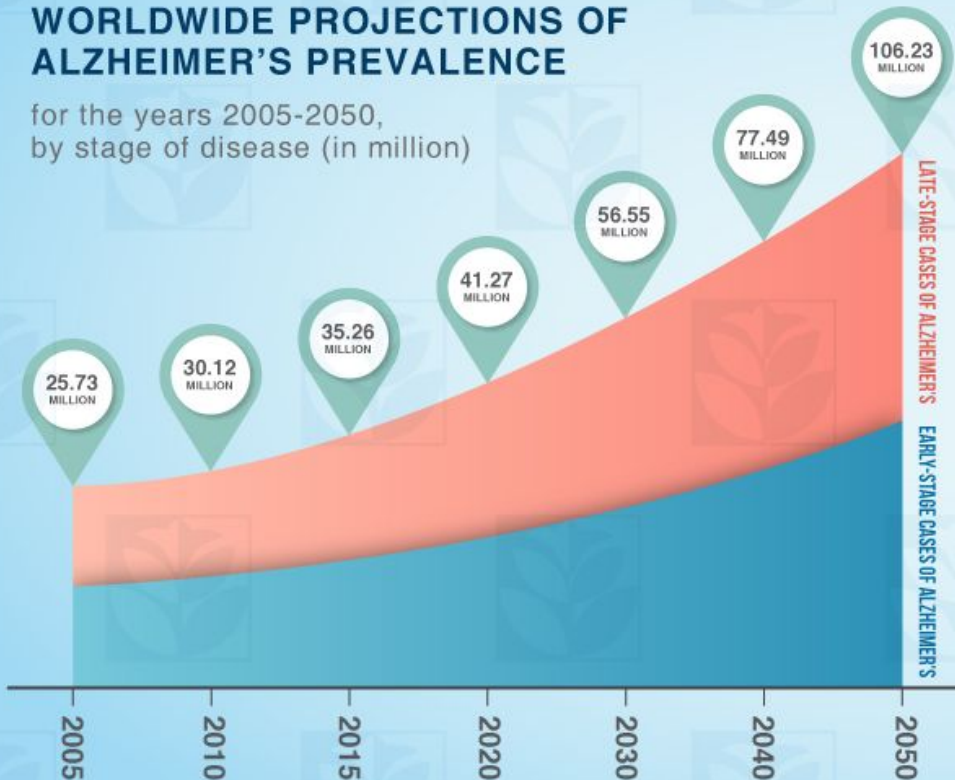
CLINIC FOR REGENERATIVE MEDICINE

GERMANY-SINCE 1978

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%



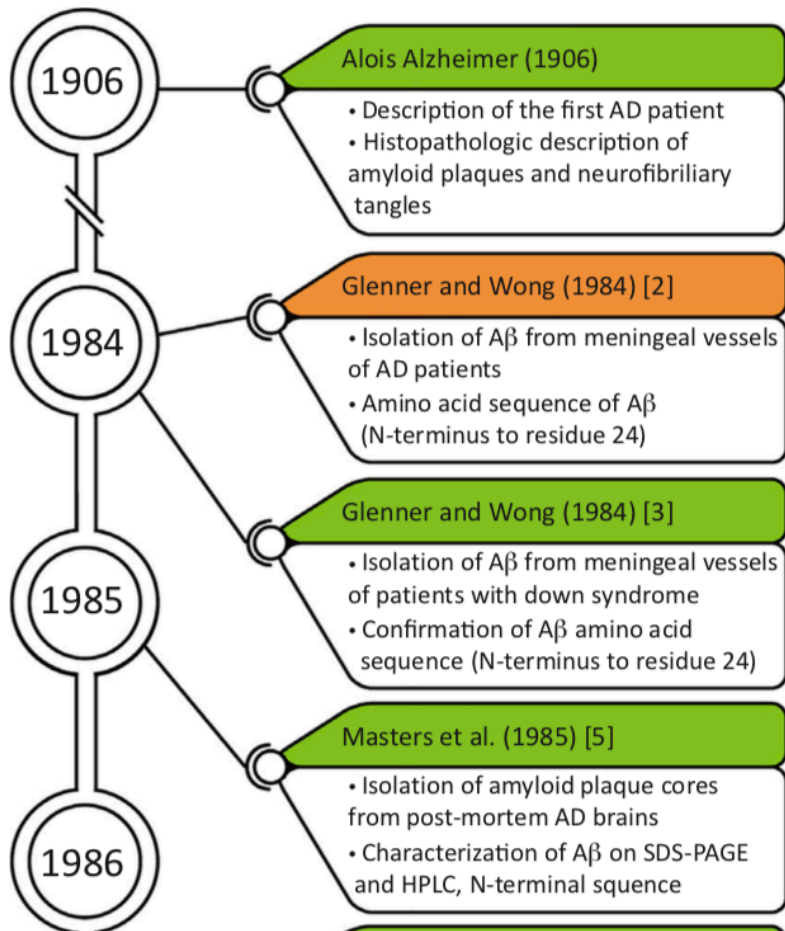
EVERY 66 SECONDS SOMEONE IN THE UNITED STATES DEVELOPS THE DISEASE

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

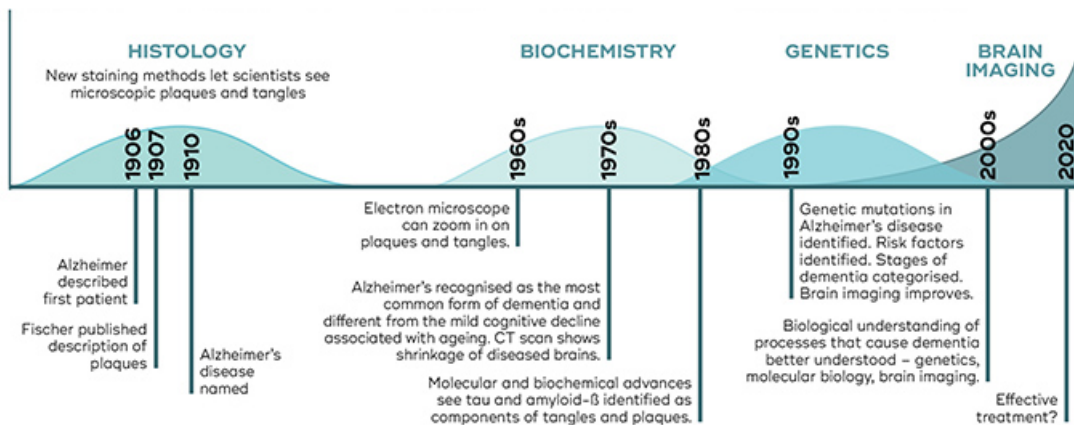
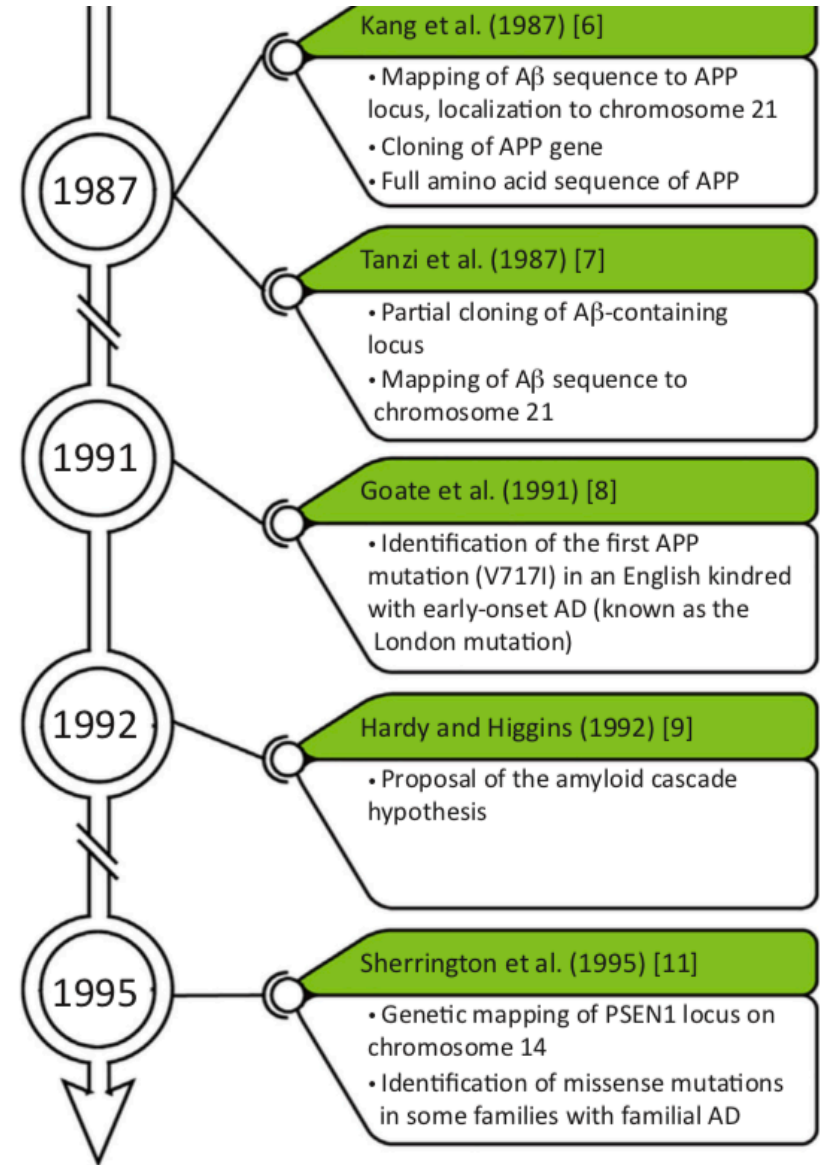


La storia dell'Alzheimer è iniziata così...

- ❖ **1901:** la storia della scoperta del morbo di Alzheimer inizia con la paziente **Auguste Deter**, una donna di 51 anni che fu visitata dal neuropatologo tedesco **Alois Alzheimer**. La signora Deter presentava una serie di sintomi di demenza, tra cui la perdita di memoria, la difficoltà a parlare e il disorientamento.
- ❖ **1906:** Alzheimer eseguì un'autopsia sul cervello della signora Deter dopo la sua morte. Nell'esame istologico, Alzheimer osservò la presenza di due caratteristiche distintive della malattia di Alzheimer.
- ❖ **1907:** Alzheimer pubblica i suoi risultati, in un articolo intitolato "Sulla demenza precoce con placche senili". In questo articolo, Alzheimer descrisse la malattia di Alzheimer come una forma di demenza caratterizzata dalla presenza di grovigli neurofibrillari e placche amiloidi.
- ❖ **Anni successivi:** altri ricercatori confermarono le osservazioni di Alzheimer. Nel 1910, Emil Kraepelin, un altro psichiatra tedesco, incluse la malattia di Alzheimer nel suo manuale di psichiatria. Da allora, la malattia di Alzheimer è stata riconosciuta come la forma più comune di demenza.



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



Alzheimer

Patologia multifattoriale

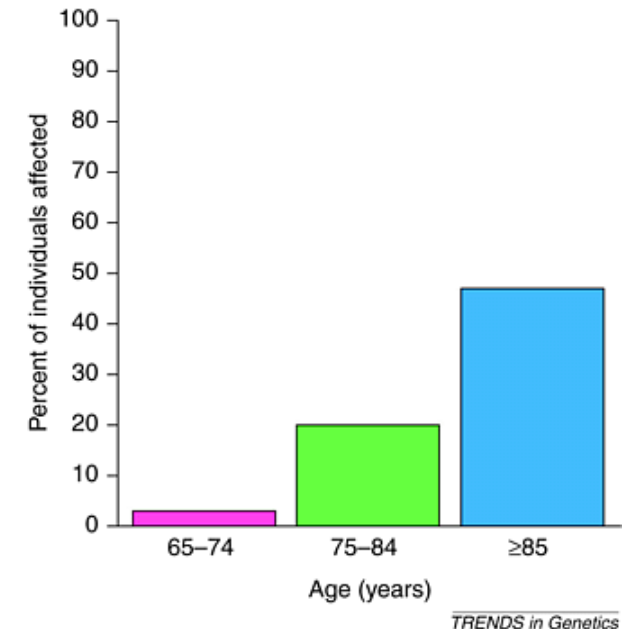


Cervello normale



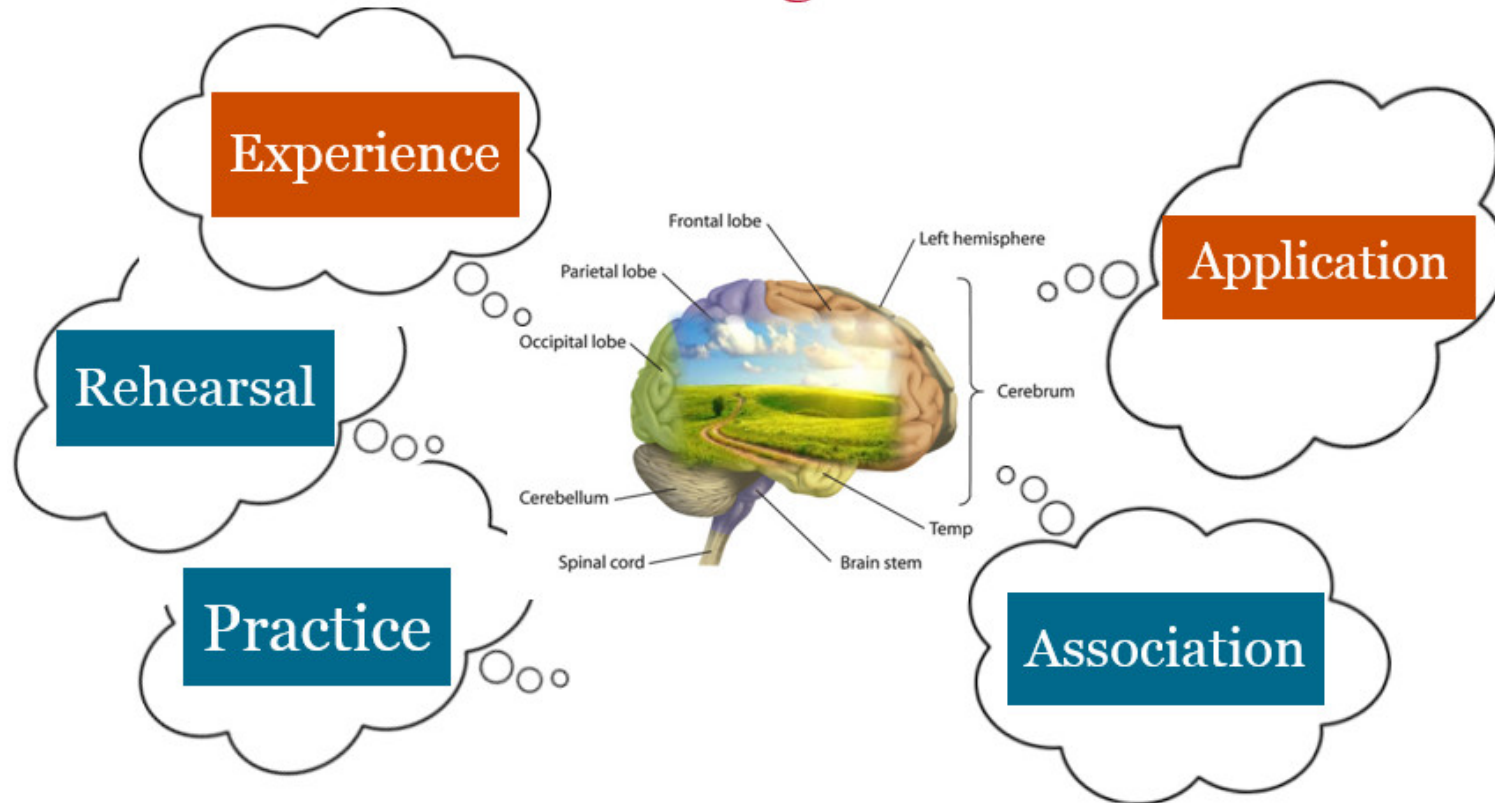
Cervello Alzheimer atrofico

- ❖ **ITALIA**: si stimano circa **1 milione di persone affette da demenza, di cui ~ 600.000 da malattia di Alzheimer.**
- ❖ **Prevalenza demenza: aumenta con l'età** (1% tra 65 e 69 anni -> 23,6% nella popolazione di età superiore ai 90 anni)>
- ❖ **Prevalenza Alzheimer: Donne > Uomini** (2:1).
Questo è probabilmente dovuto a una combinazione di fattori, tra cui la maggiore aspettativa di vita delle donne e la presenza di fattori di rischio ormonali.
- ❖ **Costi (Italia)**: si stima che il costo annuale della demenza sia di circa 15 miliardi di euro.

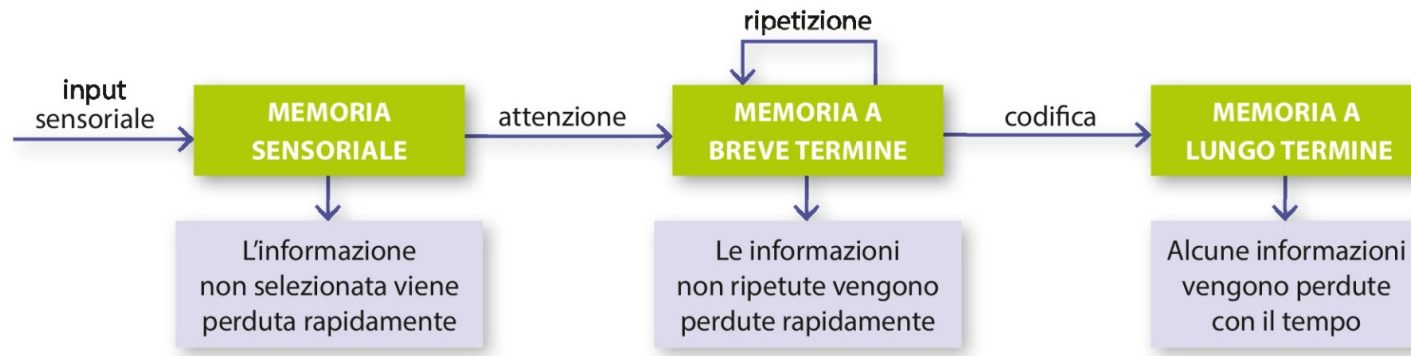


MEMORIA

From Short-term to Long-term



MEMORIA A BREVE TERMINE



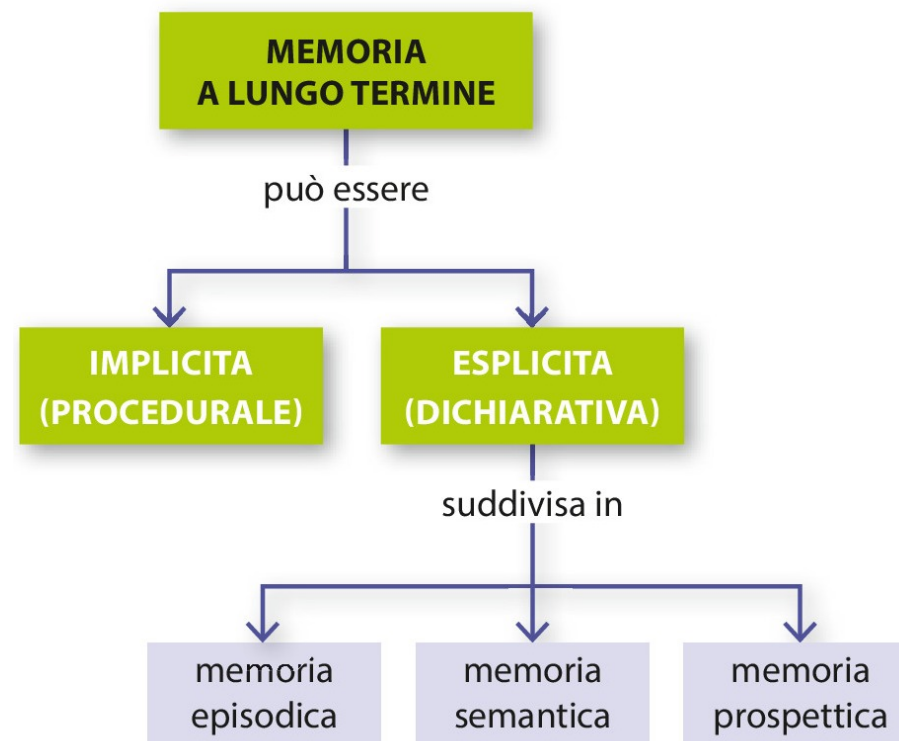
- **Capacità limitata:** può mantenere circa 7 ± 2 elementi (come numeri, lettere, parole) simultaneamente.
- **Durata breve:** mantiene le informazioni per circa 20-30 secondi senza ripetizione o intervento attivo.
- **Ripetizione (rehearsal):** mantenimento delle informazioni può essere prolungato attraverso la ripetizione mentale continua.
- **Codifica principalmente acustica:** tende a codificare le informazioni in termini di suoni, anche quando gli stimoli sono visivi.
- **Vulnerabile:** facilmente disturbata da nuove informazioni o distrazioni.
- **Apprendimento:** funge da "ponte" tra l'acquisizione di nuove informazioni e il loro trasferimento nella memoria a lungo termine.
- **Corteccia prefrontale:** l'area del cervello maggiormente coinvolta nel mantenimento e nella manipolazione delle informazioni a breve termine.
- **Funzioni cognitive complesse:** supporta il ragionamento, il problem solving e la comprensione del linguaggio

MEMORIA A LUNGO TERMINE

- **Capacità virtualmente illimitata:** può immagazzinare una quantità enorme di informazioni per un tempo indefinito.
- **Durata estesa:** le informazioni possono essere mantenute per giorni, anni o persino per tutta la vita.

Memoria implicita o procedurale

- **Inconsapevole:** riguarda abilità e apprendimenti di cui non siamo coscienti.
- **Abilità motorie e automatiche:** come andare in bicicletta, scrivere o eseguire un movimento sofisticato.
- **Apprendimento procedurale:** riguarda le abilità apprese attraverso la pratica e l'esecuzione ripetuta.
- **Sede:** coinvolge la corteccia temporo-parieto-occipitale di entrambi gli emisferi e i circuiti neuronali corticali e cerebellari.
- **Consolidamento:** il processo attraverso il quale le informazioni vengono trasferite dalla memoria a breve termine alla memoria a lungo termine, spesso durante il sonno.
- **Recupero informazioni:** il processo di richiamare informazioni immagazzinate nella memoria a lungo termine per utilizzarle consapevolmente.



Fondamentale per il nostro funzionamento quotidiano, consentendo di eseguire compiti abituali e automatizzati senza dover costantemente richiamare esplicitamente alla mente le informazioni necessarie per eseguirli.

MEMORIA A LUNGO TERMINE

Memoria esplicita o dichiarativa

- **Consapevole:** riguarda le informazioni di cui siamo coscienti.
- **Fatti ed eventi:** include il ricordo di nomi, persone, luoghi, eventi e fatti.

Sottotipi:

- **Memoria episodica:** relativa a eventi personali e specifici, come una vacanza o un compleanno.
 - ❖ **Memoria prospettica:** capacità di ricordare di fare qualcosa in futuro o di completare un'azione in un momento successivo. Questa forma di memoria coinvolge la pianificazione e l'organizzazione delle attività future.
 - ❖ **Memoria retrospettiva:** coinvolge il richiamo di informazioni su eventi, luoghi, persone e emozioni che sono avvenuti in un momento precedente
- **Memoria semantica:** relativa a conoscenze generali e fatti, come il significato delle parole e le nozioni apprese.
- **Sede:** lobo temporale mediale, in particolare l'ippocampo.

Pianificazione attività future

Decidere di partecipare a una riunione l'indomani
domani mattina alle 9:00

Esperienze di vita

Cosa ho fatto al mio 6° compleanno?
Cosa ho mangiato ieri a pranzo?

Conoscenza di singole parole

La mucca è un ruminante
La mela ha una forma tondeggiante

Alzheimer & Memoria

Perdita di memoria episodica

- **Ippocampo:** una delle prime aree colpite colpito da atrofia => riduzione del volume dell'ippocampo correlata alla difficoltà nel ricordare eventi recenti.

Perdita di memoria semantica

- **Network:** Lobo Temporale Mediale <=> Neocorteccia
- Lesioni all'ippocampo possono compromettere la formazione di nuovi ricordi semantici.
- Danni alla corteccia entorinale possono causare difficoltà nel ricordare il contesto di eventi o concetti.
- Alterazioni nelle aree associative possono portare a problemi nel comprendere o utilizzare le conoscenze semantiche.

Perdita di memoria procedurale

- Difficoltà con compiti abituali; Problemi con le attività motorie complesse; Difficoltà nell'apprendimento di nuove abilità; Perdita di automatismi

Cause:

- Degenerazione del cervelletto e dei gangli della base
- Perdita di neuroni dopaminergici
- Danni alle aree corticali associative (aree prefrontali e parietali della corteccia)



Declino delle funzioni cognitive

- **Corteccia entorinale:** coinvolta nella comunicazione tra l'ippocampo e altre aree corticali, mostra segni precoci di degenerazione.
- **Corteccia prefrontale:** implicata nel pensiero complesso e nella pianificazione, colpita nel progredire della malattia.

Alzheimer: fasi

La degenerazione cerebrale nell'Alzheimer non si verifica in modo uniforme e può variare da persona a persona.

Demenza lieve (2-4 anni)

- Sintomi lievi, spesso difficili da riconoscere.
- Dimenticare appuntamenti o smarrire oggetti.
- Difficoltà con compiti complessi come la gestione del denaro o la pianificazione di viaggi.
- Degenerazione prevalente nella corteccia entrorinale.

Demenza moderata (2-10 anni)

- Sintomi più evidenti e debilitanti.
- Perdita di memoria significativa, disorientamento spazio-temporale e difficoltà nel linguaggio.
- Incapacità di svolgere autonomamente molte attività quotidiane.
- Degenerazione estesa all'ippocampo e alle aree associative della neocorteccia.

Demenza grave (3 anni)

- Perdita di memoria quasi totale e dipendenza completa dagli altri per le attività quotidiane.
- Incapacità di comunicare o riconoscere familiari e amici.
- Degenerazione diffusa in tutta la neocorteccia, inclusa l'amigdala.

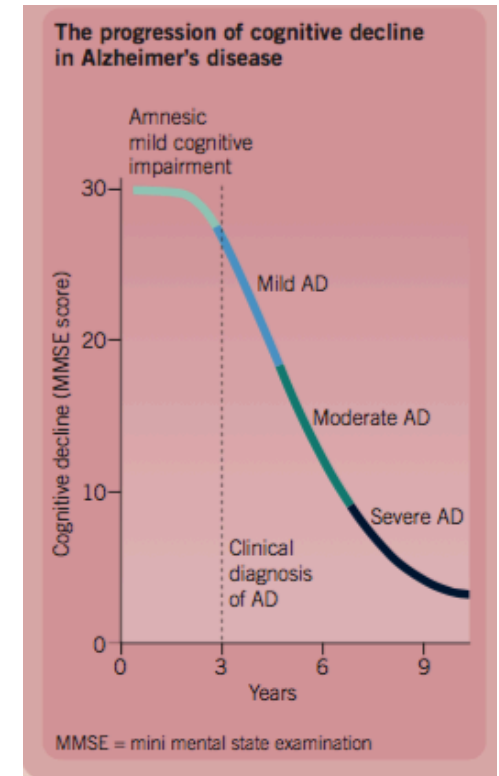
Degenerazione progressiva delle aree cerebrali

Corteccia entrorinale (memoria episodica e navigazione spaziale): degenerazione precoce porta ai primi sintomi di perdita di memoria nella **fase lieve** dell'Alzheimer.

Ippocampo (formazione e il consolidamento dei ricordi): compromissione nella **fase moderata** della malattia causa una grave perdita di memoria episodica.

Neocorteccia (funzioni cognitive): degenerazione progressiva nella **fase moderata e grave** dell'Alzheimer porta a un declino generale delle funzioni cognitive.

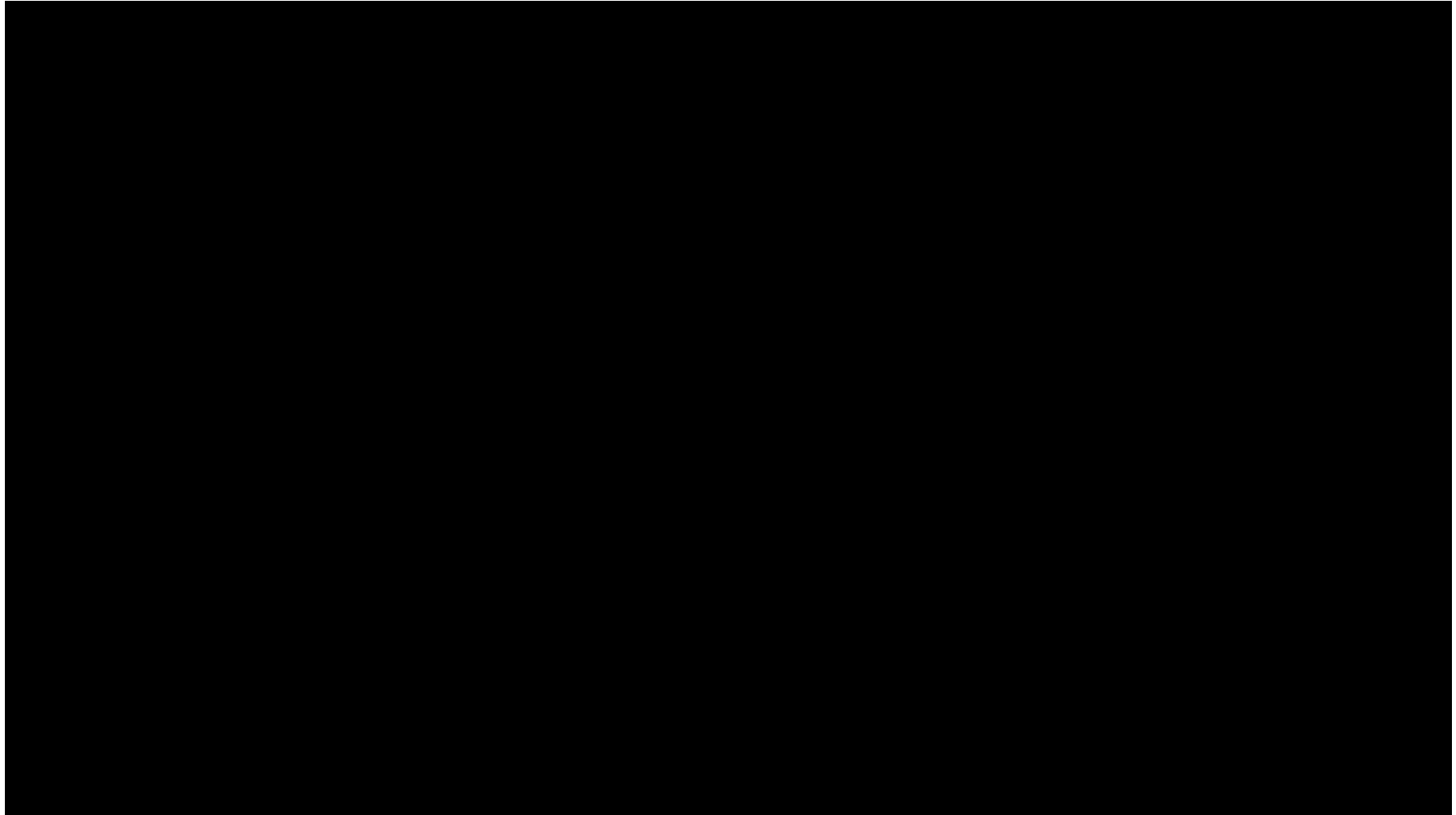
Amigdala (emozioni e ricordi emotivi): degenerazione può causare cambiamenti di umore, apatia e indifferenza nella fase grave dell'Alzheimer.



Fasi iniziali di interessamento della neocorteccia sono asintomatiche o generano MCI

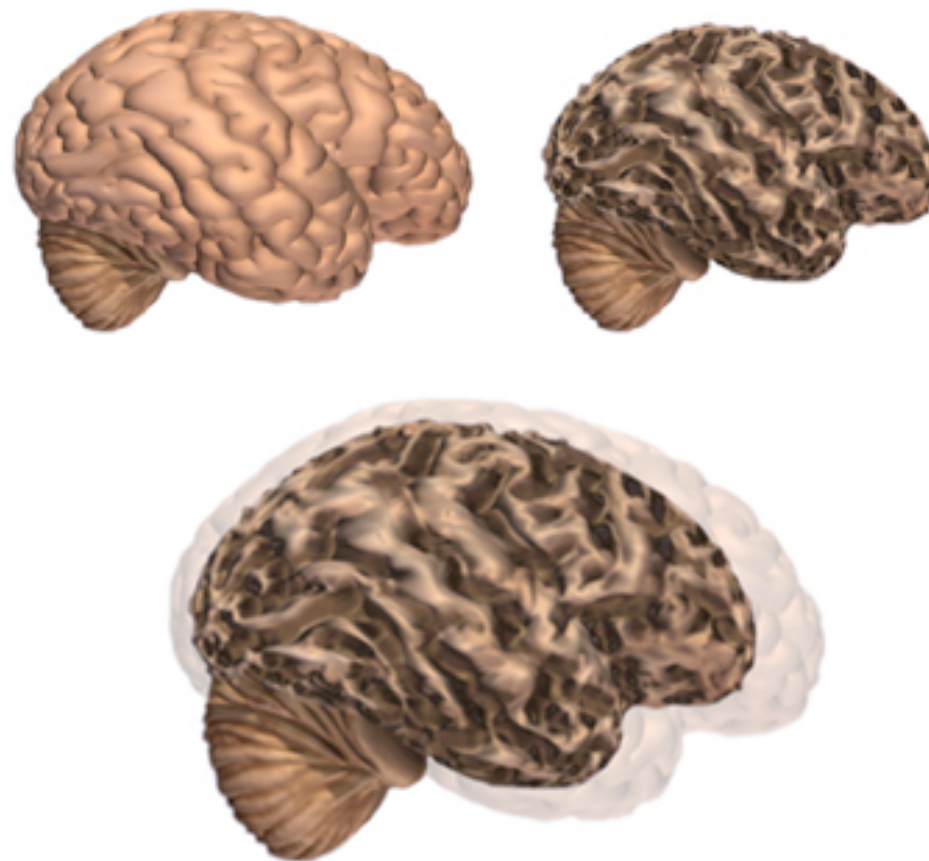
Alzheimer: la diagnosi

<https://youtu.be/3AamNultSIA?si=25Q02f4W3QzoRYny>



Alzheimer: viaggio nel cervello

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



Test per diagnosi Alzheimer

<https://online.scuola.zanichelli.it/igieneulturamedica/wp-content/uploads/Mini%20Mental%20State%20Evaluation.pdf>

TEST YOURSELF!

<https://www.neuropsicologiaweb.it/index.php/neuropsicologia/test/4-mini-mental-state-examination?showall=1>



<https://mmse.neurol.ru/>

<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>

Alzheimer

Esordio:

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

Eziologia:

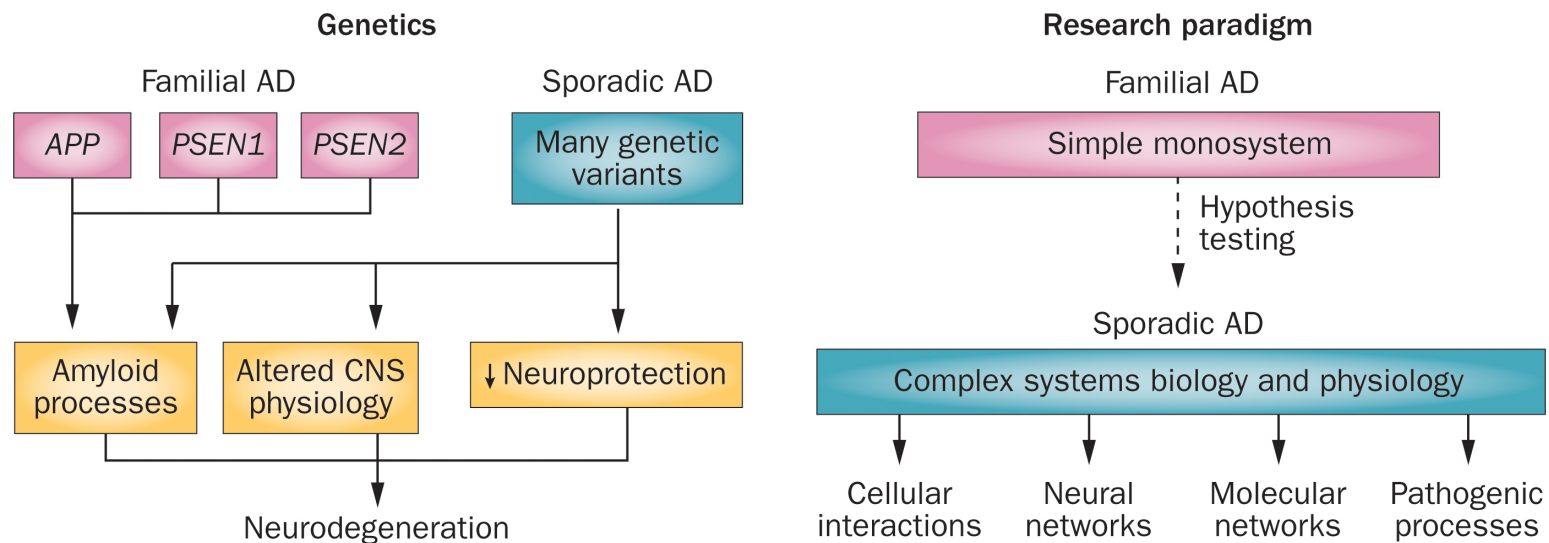
- **fattori genetici 5-10%**
- **sporadica, multifattoriale**

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,



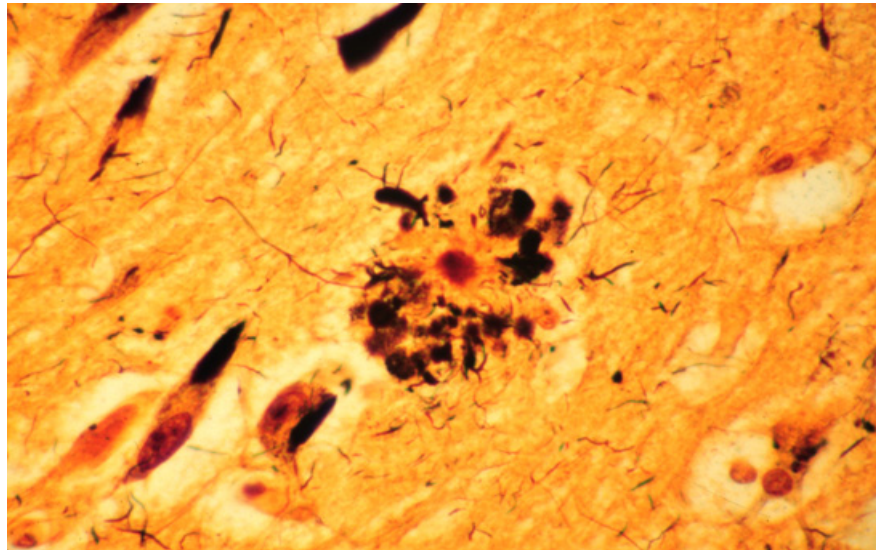
Patologia della malattia di Alzheimer

PLACCHE DI AMILOIDE:

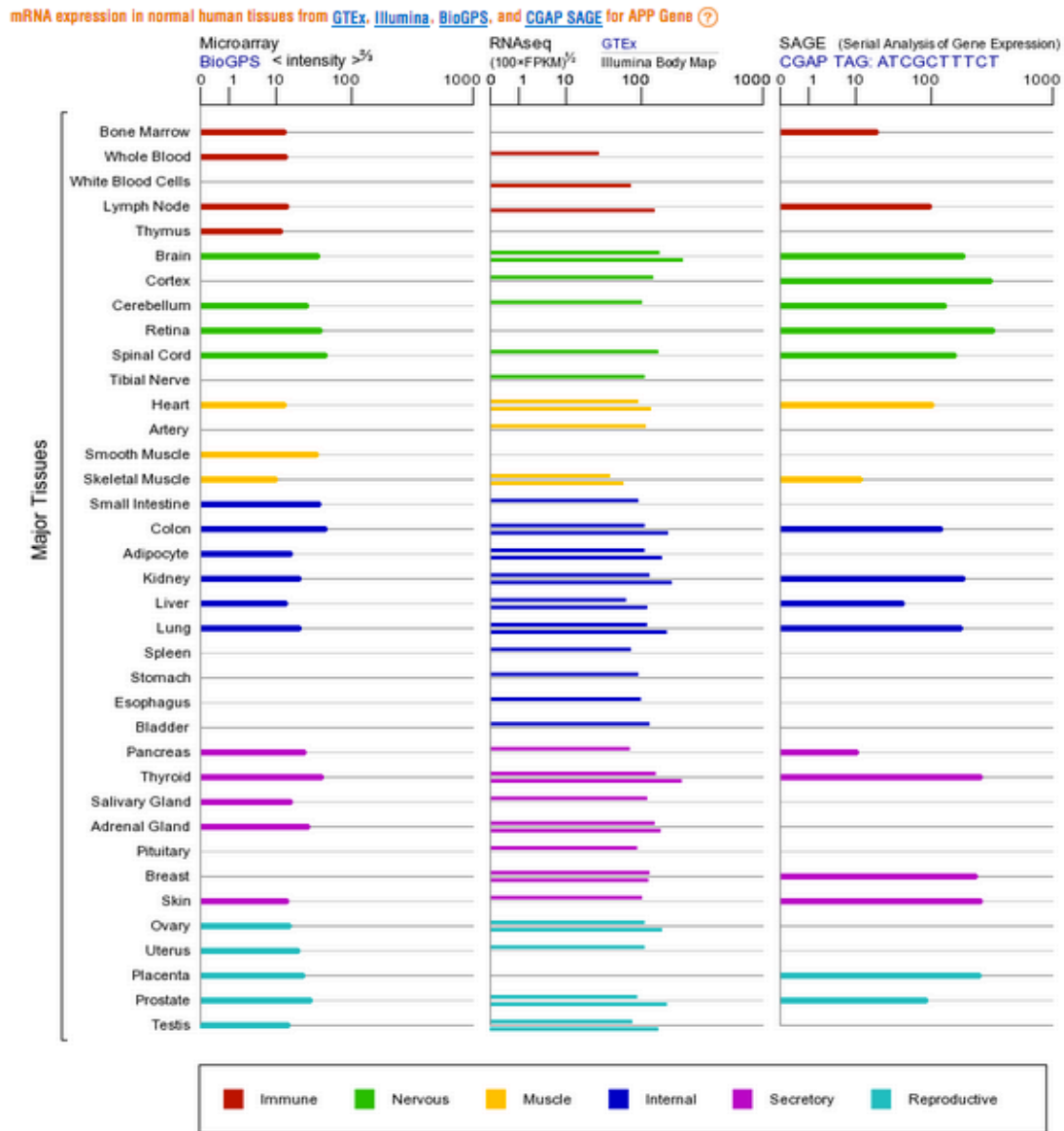
depositi amorfi **extracellulari** di proteina β -amiloide ($A\beta$) sotto forma di placche

GROVIGLI NEUROFIBRILLARI:

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



La proteina precursore dell'amiloide (APP)



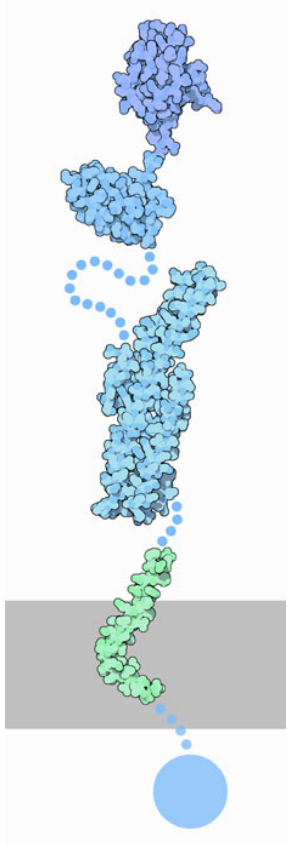
- **APP**

scoperta nel 1987 mentre si stava ricercando il gene corrispondente alla sequenza amminoacidica della proteina β -amiloide (mappa sul cr. 21).

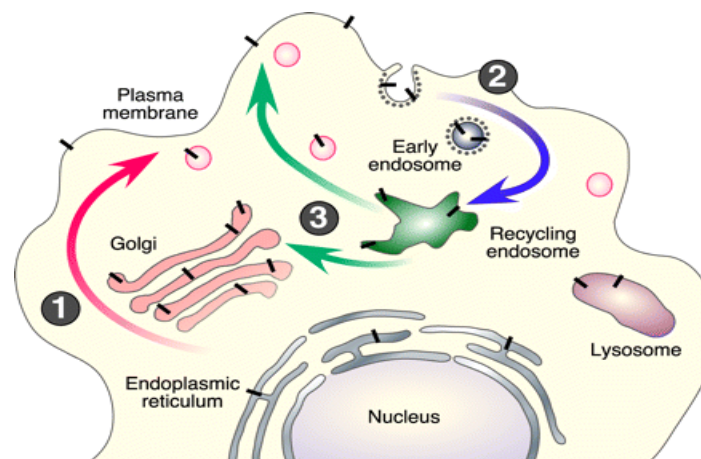
- **Isoforme**

almeno tre (695, 751 e 770 aa).

Proteina precursore dell'amiloide (APP)



- **Espressione:** ubiquitaria.
- **Proteina:** recettore che invia segnali tramite sistema delle proteine-G.
- **Ligandi:** proteine matrici extracellulari (laminina, collagene), eparina.
- **Localizzazione:** membrana plasmatica dei dendriti, del corpo e degli assoni sia di cellule neuronali che di quelle gliali.
- **Struttura:**
 - Composta da più domini collegati da segmenti flessibili.
 - Tre di questi si estendono all'esterno della cellula. Quarto frammento, attraversa la membrana. Quinto dominio all'interno della cellula.





YIN & YANG della APP



Produzione Aβ ⇔ Attività neuronale

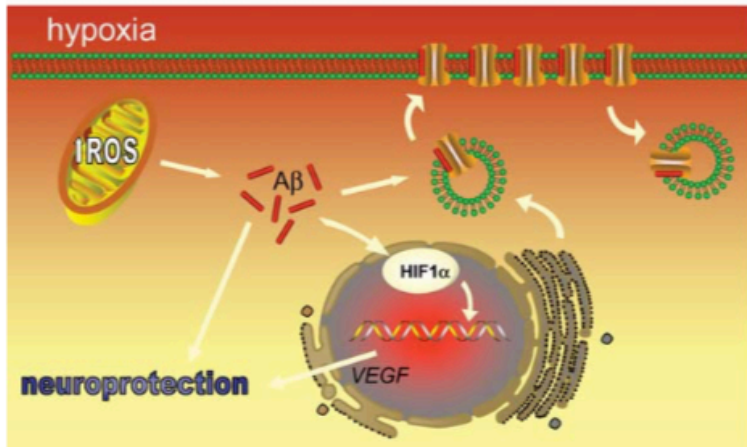
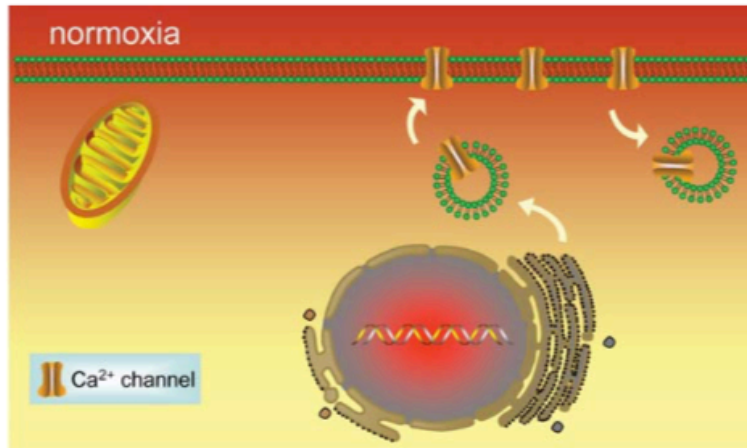


Figure 2. Synthesis, trafficking and retrieval of Ca²⁺ channels from the plasma membrane
Cartoon depicting the synthesis, trafficking and retrieval of Ca²⁺ channels from the plasma membrane under normoxia (upper picture). During sustained hypoxia, a rise of ROS from mitochondria triggers increased Aβ 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.

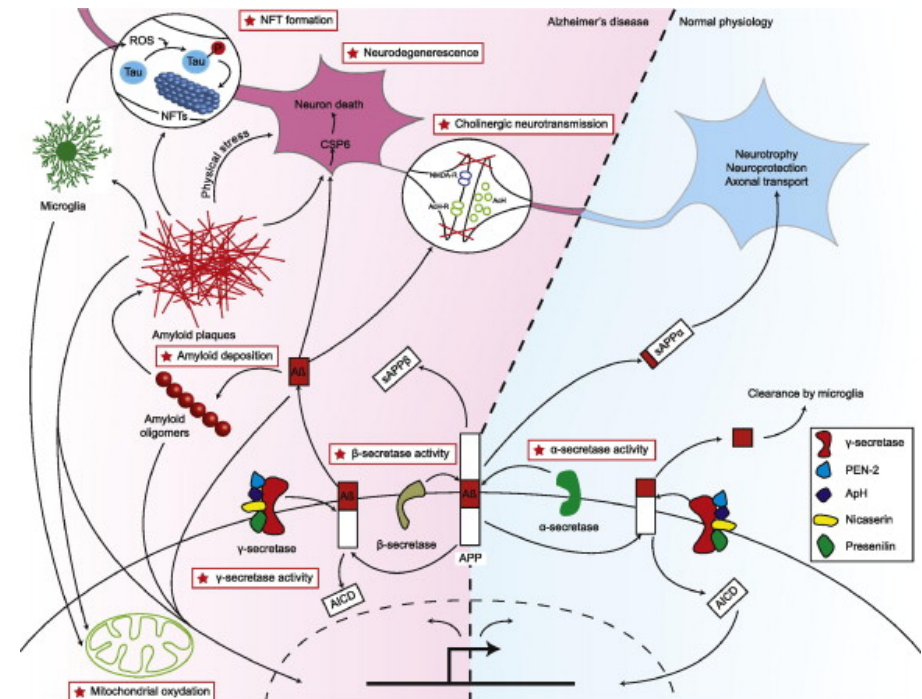
Aumento Aβ deprime l'attività sinaptica =>>>

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**

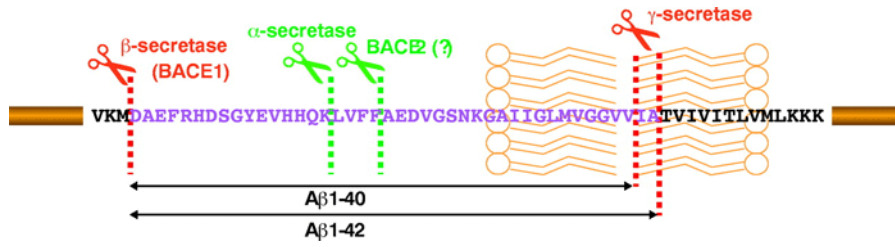


Metabolism of the amyloid precursor protein in normal physiology and in Alzheimer's disease and clinical targets for its treatment.

Metabolismo della APP

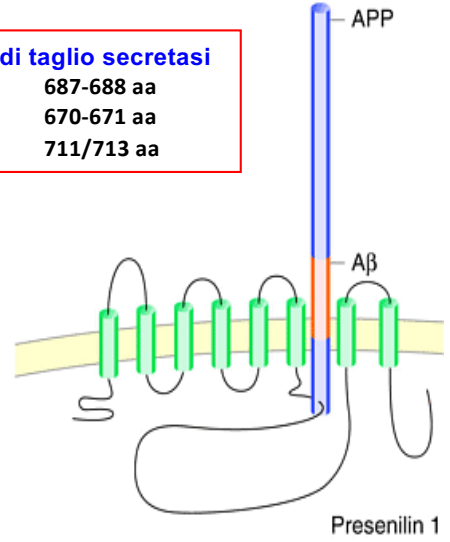
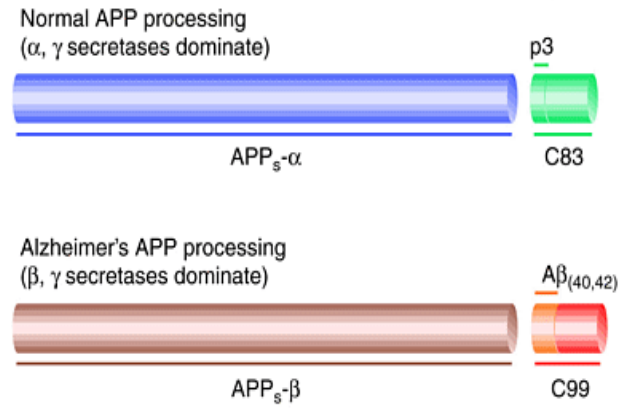
APP metabolizzata attraverso due pathways in competizione:

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%, pi \dot{u} fibrillogenico, meno tossico)
A β 1-42 (10%, meno fibrillogenica, altamente tossica)
 => **placche amiloide**

TRFNDS in Genetics

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?	
C99	β -secretase cleavage of APP	Altered acetylcholinesterase activity and behavioural influences	Dumont <i>et al.</i> 2005
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

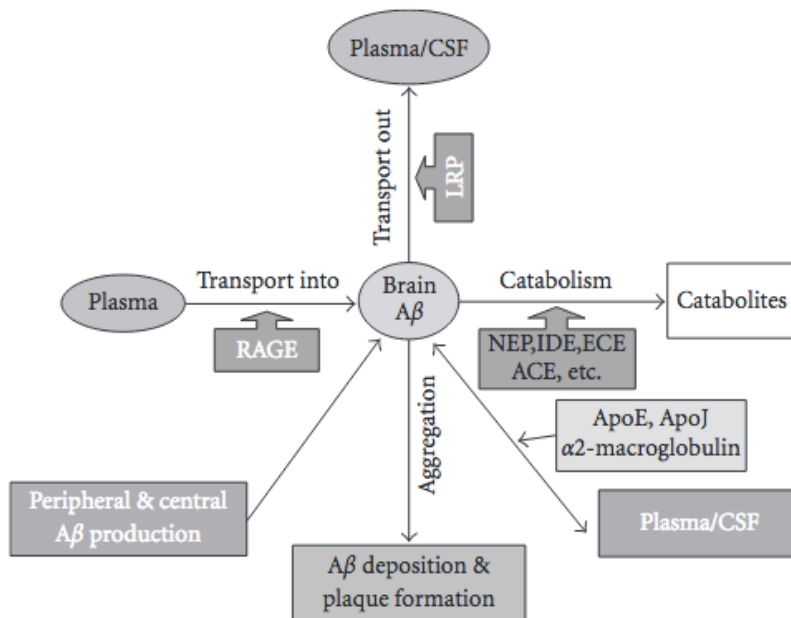
Meccanismi fisiologici di rimozione dei peptidi amiloidogenici

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 -endophin 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. Clearance lisosomiale e proteolitica:** questi peptidi possono essere indirizzati ai lisosomi attraverso vari meccanismi di internalizzazione cellulare e successivamente degradati dai loro enzimi proteolitici.
- 2. Clearance enzimatico extracellulare:** diverse proteasi extracellulari nel cervello possono degradare i peptidi amiloidogenici. Questi enzimi possono agire sulla forma solubile dei peptidi amiloidogenici, come il β -amiloide, aiutando così a prevenire la formazione di placche.
- 3. Clearance tramite sistema glicofosfolipidico:** coinvolge microglia e cellule astrogliali.
- 4. Trasporto trasendotheliale:** movimento dei peptidi attraverso la BBB. Esistono diversi trasportatori e canali che possono facilitare il passaggio dei peptidi amiloidogenici attraverso la BBB, consentendo così la loro eliminazione dal cervello.
- 5. Clearance tramite sistema linfatico del cervello:** il cervello ha un sistema linfatico, che può essere coinvolto nella rimozione dei rifiuti, compresi i peptidi amiloidogenici, dal tessuto cerebrale.

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

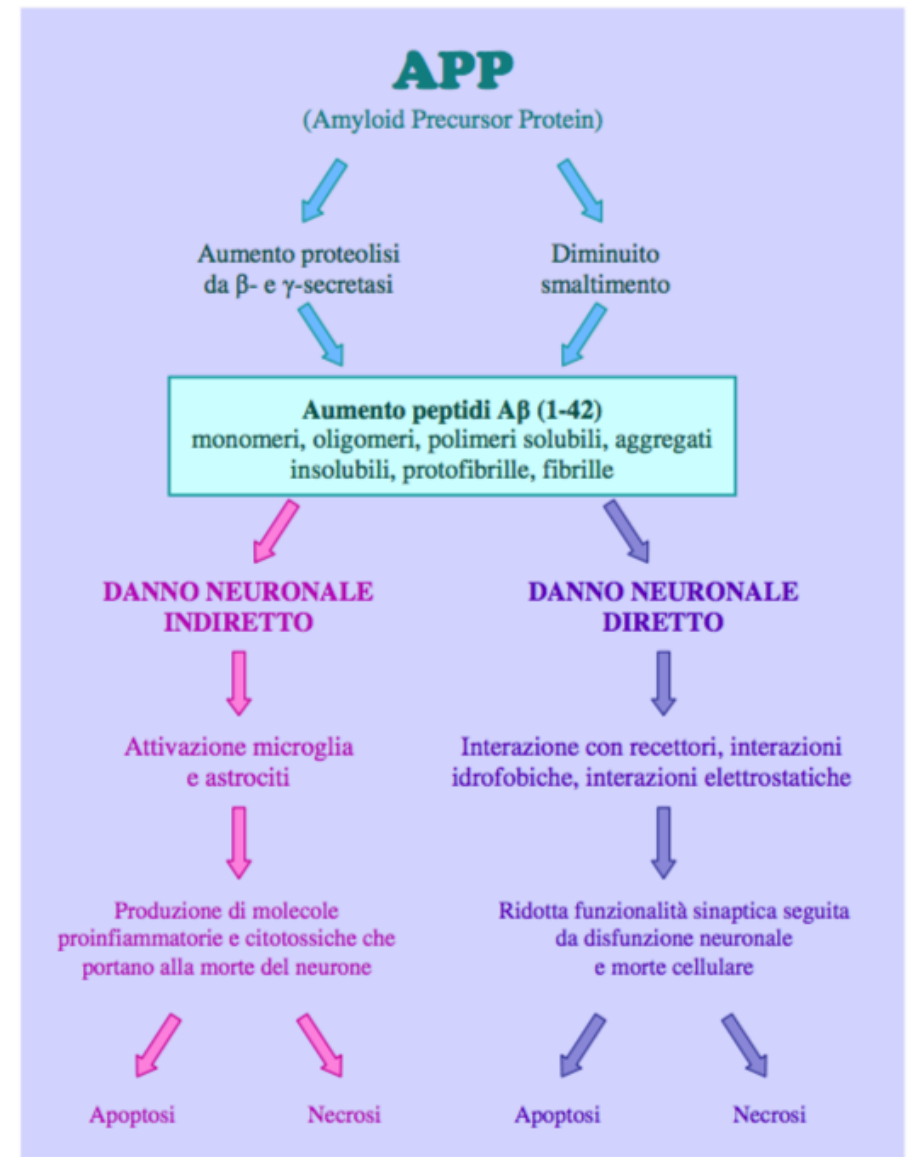
Eccesso sintesi/Alterata rimozione =>>
Peptidi amiloidei tendono ad acquisire
struttura secondaria modificata
(formazione di beta-sheet)

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

A β in forma fibrillare danneggia i neuroni:

=> **Meccanismo diretto:** A β 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);

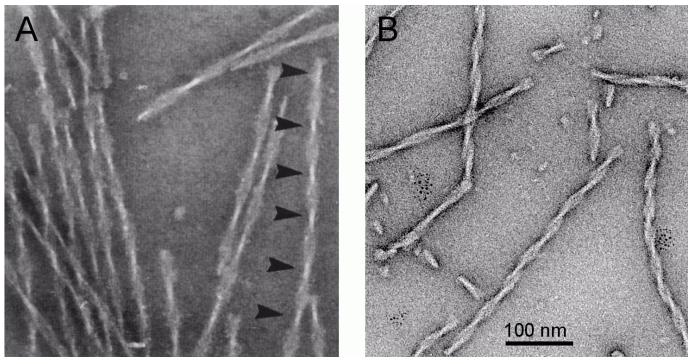
=> **Meccanismo indiretto:** A β attiva microglia e astrociti => mediatori tossici ed infiammatori (ossido nitrico (NO), citochine e ROS). Induce la formazione dei grovigli neurofibrillari.



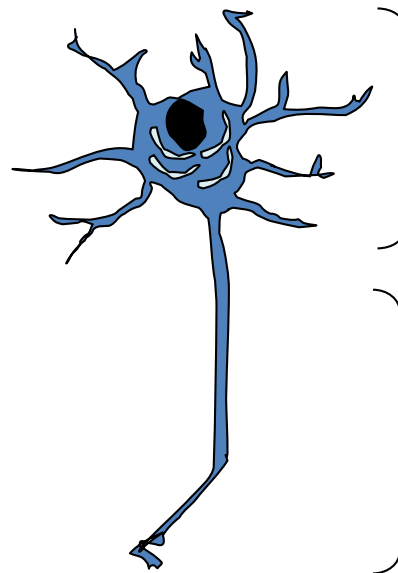
Degenerazione neurofibrillare (neurofibrillary tangles, NT)

- **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

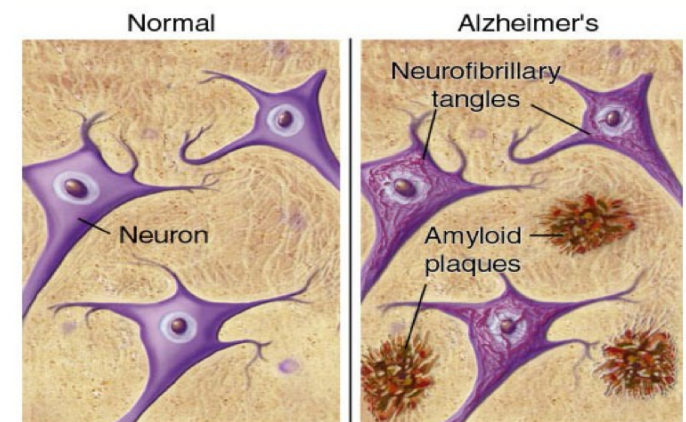


Wille et al., 1992; Schweers et al., 1995; Kampers et al., 1996; Friedhoff et al., 1998a and b.; von Bergen et al., 2000; Barghorn et al., 2000; von Bergen et al., 2001



MAP-2

Tau



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

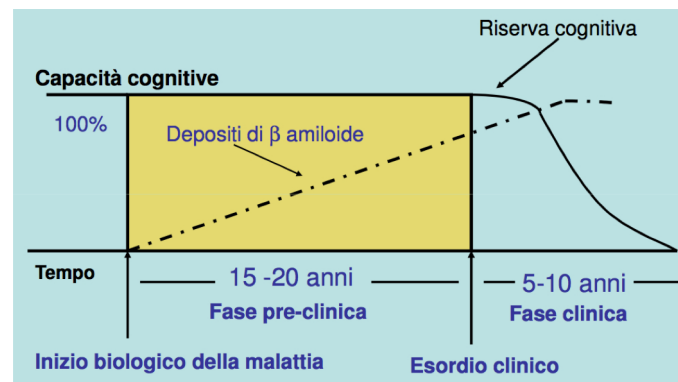
Risposta infiammatoria + formazione placche

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

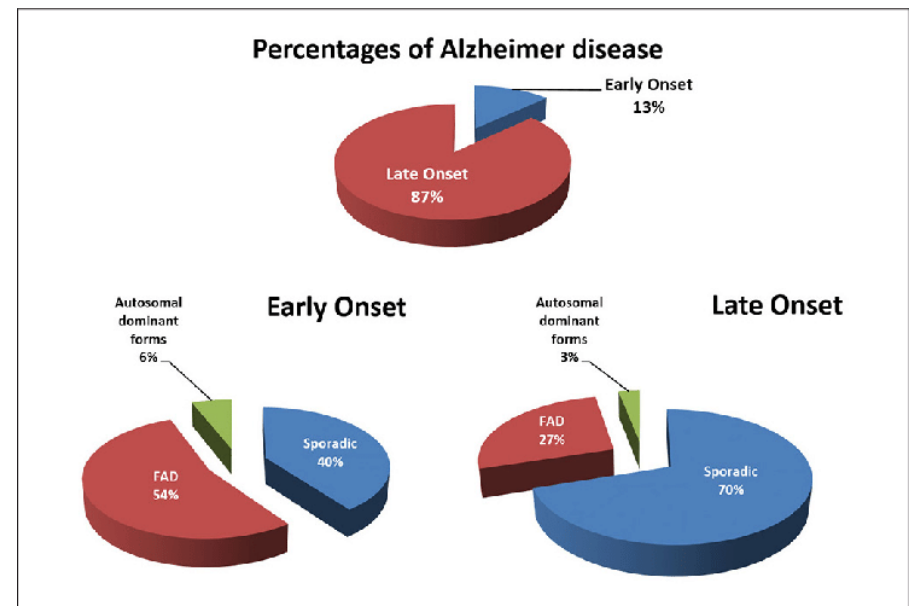
=> Stadio precoce di AD

Forse fase preclinica, prevista dalla cascata patologica dell'AD

Sviluppo delle placche neocorticali precede patologia neurofibrillare e la demenza clinica

Malattia di Alzheimer: varianti

- **Forma sporadica:** 80-90% dei casi di malattia di Alzheimer sono sporadici
 - **Forme familiari/genetiche:** 10-20 % è dovuto a mutazioni genetiche
1. Malattia di Alzheimer può presentarsi in forme a **esordio precoce** (<65 anni; malattia di Alzheimer ad esordio precoce, EOAD) e a **esordio tardivo** (>65 anni; malattia di Alzheimer ad esordio tardivo, LOAD).
 2. Sia la forma EOAD che LOAD possono avere una componente familiare o sporadica.
 3. **Forma familiare di EOAD:** ~50% non è ancora associata a specifici cromosomi. ~50% (~5-10% del totale) è ereditata in modo **autosomico dominante** e legata ai geni delle **preseniline** (PS1 sul cr. 14, PS2 sul cr. 1) e della **proteina precursore dell'amiloide** (APP sul cr. 21).
 4. **Forma familiare di LOAD:** la maggioranza dei casi non è ancora associata a specifici cromosomi, mentre una minoranza è ereditata in modo autosomico dominante, con un sottogruppo legato al cromosoma 12.



DOI:[10.3389/fnmol.2015.00047](https://doi.org/10.3389/fnmol.2015.00047)

Alzheimer sporadico

- Morbo di Alzheimer sporadico è causato da una combinazione di fattori genetici e ambientali. I fattori genetici contribuiscono alla predisposizione alla malattia, mentre i fattori ambientali possono scatenare o accelerare la sua progressione.

Fattori genetici che aumentano il rischio di sviluppare la Morbo di Alzheimer sporadico:

- ❖ **Età:** il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer aumenta con l'età.
- ❖ **Familiarità:** la presenza di casi di demenza nella famiglia aumenta il rischio di sviluppare la malattia.
- ❖ **Variante APOE4:** la variante APOE4 è associata a un aumento del rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer (LOAD).
- ❖ **Altri fattori genetici:**
 - **TREM2:** mutazioni in questo gene (codifica per una proteina coinvolta nella risposta immunitaria), aumentano il rischio di **2-4 volte**.
 - **ABCA7:** mutazioni in questo gene (coinvolto nel trasporto lipidico) incrementano il rischio di **1.5-2 volte**.
 - **CD33:** polimorfismi in questo gene (codifica per una proteina di superficie cellulare), aumentano il rischio di **~1.2 volte**.
 - Altri geni candidati con effetti minori includono CLU, PICALM, BIN1, CR1, MS4A cluster.

Alzheimer: genetica - 1

- ❖ Alzheimer dipendente da mutazioni genetiche è causato da mutazioni in uno o più geni specifici. Queste mutazioni sono ereditarie e aumentano notevolmente il rischio di sviluppare la malattia.

Geni associati all'Alzheimer dipendente da mutazioni genetiche:

- ❖ **gene APP:** responsabile della produzione della proteina beta-amiloide, che è un componente delle placche amiloidi che si formano nel cervello dei pazienti con Alzheimer.
- ❖ **gene PSN1:** responsabile della produzione della proteina presenilina 1, che è coinvolta nella degradazione della proteina beta-amiloide.
- ❖ **gene PSN2:** responsabile della produzione della proteina presenilina 2, che è coinvolta nella degradazione della proteina beta-amiloide.
- ❖ **Rischio aumentato da allele E4 del gene APOE:**
 - ~ il **20-25% dei casi sporadici** => **ETEROZIGOTI** allele **APOE4** Rischio 8-10x maggiore
 - ~ il **2-3% dei casi sporadici** => **OMOZIGOTI** allele **APOE4** Rischio 3-4x maggiore

Alzheimer: genetica - 2

Early-onset Familial Alzheimer Disease

- ❖ Tra i geni responsabili delle forme ad **insorgenza precoce di malattia di Alzheimer** (**Early Onset Alzheimer's Disease o EOAD**), le frequenze di mutazioni sono:
- ❖ **PSEN1** (presenilina 1): gene più comunemente mutato nell'EOAD, con frequenza di mutazioni patogenetiche stimata tra il **18-50% dei casi**.
- ❖ **PSEN2** (presenilina 2): ha frequenza di mutazioni patogenetiche più bassa, **~ 5% dei casi di EOAD**.
- ❖ **APP** (proteina precursore dell'amiloide): mutazioni in questo gene sono ancora più rare, identificate in **< 5% dei casi di EOAD**.

Mutazioni in questi tre geni spiegano ~ 50% dei casi familiari di EOAD
50% non ha ancora una chiara causa genetica definita

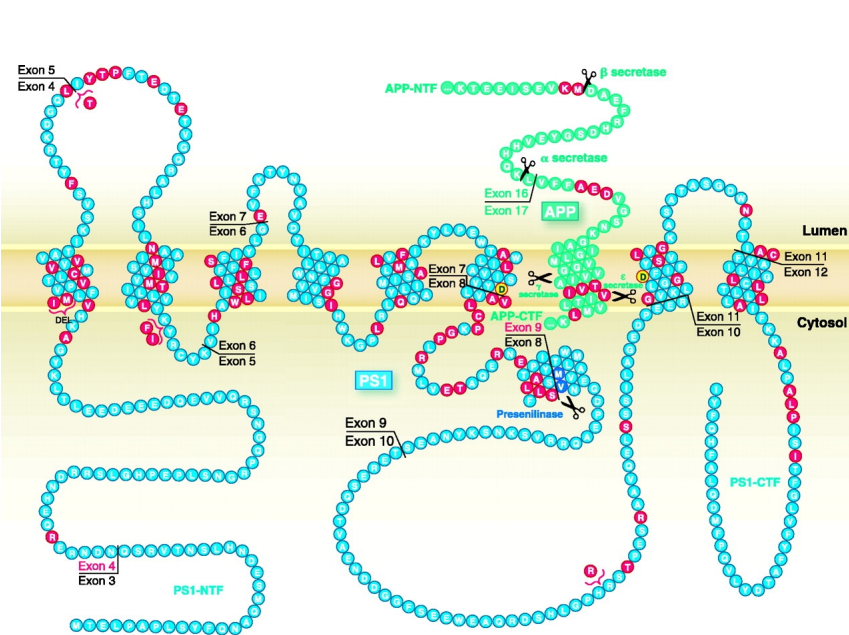
Alzheimer: genetica - 3

Late-onset Familial Alzheimer Disease

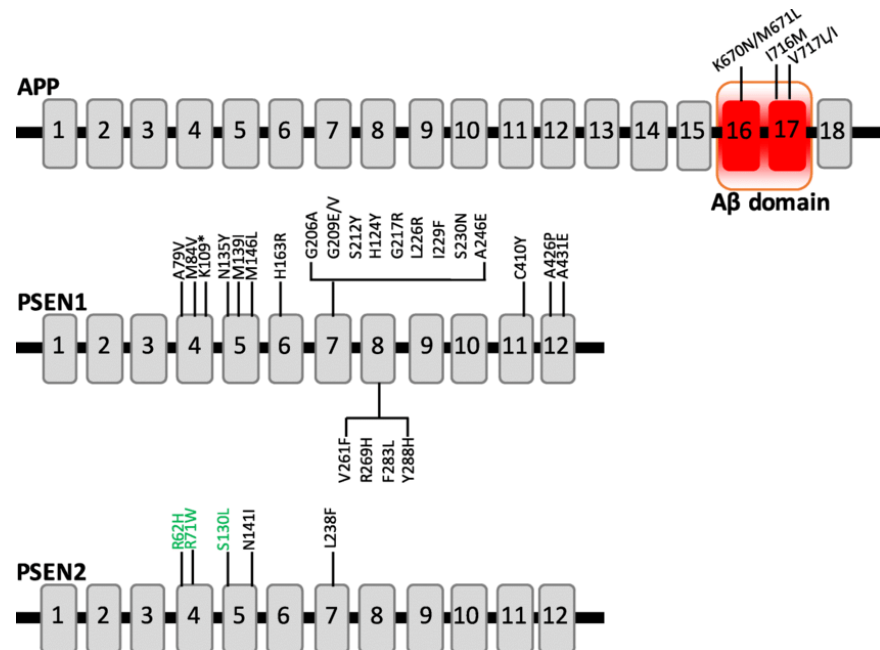
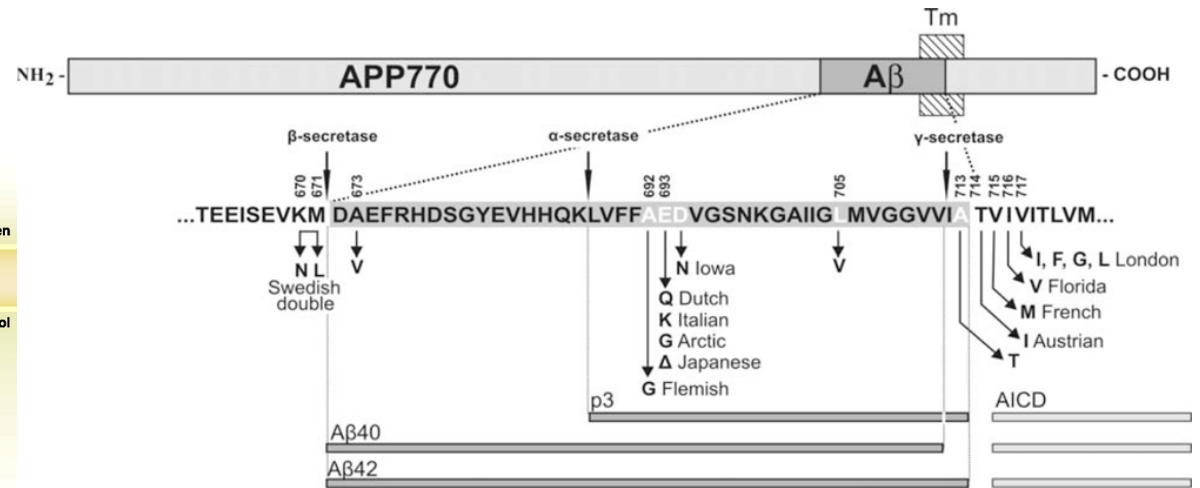
A differenza delle forme ad insorgenza precoce (EOAD), le mutazioni geniche responsabili delle forme a insorgenza tardiva (late-onset AD o LOAD) sono molto rare.

- **APOE**: l'allele APOE $\epsilon 4$ è il principale fattore di rischio genetico per il LOAD. Circa il **20-25% dei casi sporadici di LOAD presentano almeno una copia dell'allele $\epsilon 4$** .
- Altri geni candidati (TREM2, PLD3 ecc) hanno frequenze di mutazioni patogenetiche nel LOAD stimata inferiore allo 0.1%.
- Le chiare mutazioni causative sono estremamente rare nel LOAD. **APOE $\epsilon 4$ rimane il principale fattore di rischio genetico, sebbene non deterministico**. Nella grande maggioranza dei casi sporadici di LOAD, le basi genetiche rimangono non ancora chiarite.

APP - Proteina Precursore per peptidi Amiloidi (AD1)



Blu → PS1 Verde → APP
 Rosso → Mutazioni
 Giallo → sito attivo



APP - Proteina Precursore per peptidi Amiloidi (AD1)

Le mutazioni del gene APP sono responsabili di circa il 25% dei casi di Alzheimer ad esordio precoce. I casi ad esordio precoce si verificano prima dei 65 anni di età.

Le principali mutazioni del gene APP associate con la malattia di Alzheimer sono:

- ❖ **Mutazioni missenso:** queste mutazioni cambiano un singolo aminoacido nella proteina APP. Le mutazioni missenso più comuni sono E280A, K287N, e V717I.
- ❖ **Mutazioni nonsense:** queste mutazioni interrompono la sintesi della proteina APP. Le mutazioni nonsense più comuni sono A42, A673, e G227T.
- ❖ **Mutazioni di frameshift:** queste mutazioni cambiano il frame di lettura della proteina APP, portando alla produzione di una proteina troncata e non funzionale. Le mutazioni di frameshift più comuni sono A673G, E693G, e G227V.
- ❖ Queste **mutazioni causano un aumento della produzione di proteina beta-amiloide**, che è un componente delle placche amiloidi che si formano nel cervello dei pazienti con Alzheimer.

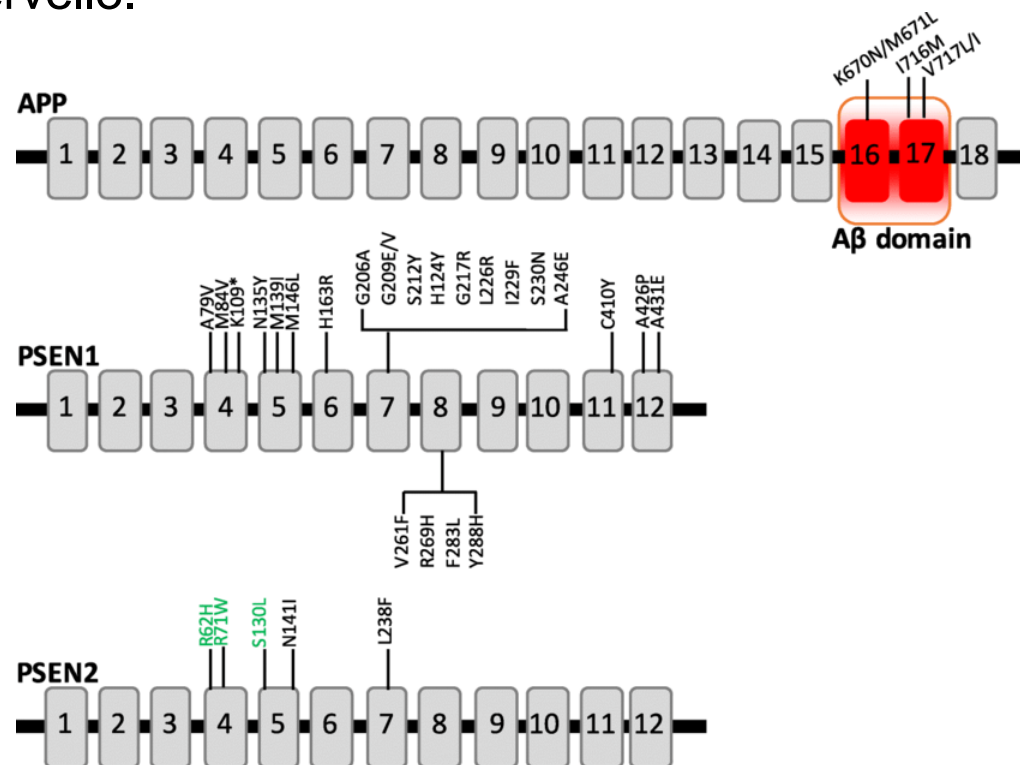
PRESENILINE

Caratteristiche delle Preseniline

Geni presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2) svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia di Alzheimer (AD).

Caratteristiche dei geni

- **PSEN1** è situato sul cromosoma 14 e codifica per una proteina di 467 aminoacidi.
- **PSEN2** è situato sul cromosoma 1 e codifica per una proteina di 459 aminoacidi.
- Entrambi i geni sono espressi in tutto il corpo, ma sono particolarmente abbondanti nel cervello.



Attività fisiologiche delle preseniline

Complesso γ -secretasi

- Sono il componente catalitico del complesso enzimatico γ -secretasi.
- Il complesso γ -secretasi è responsabile del taglio proteolitico di numerose proteine transmembrana, tra cui la proteina precursore dell'amiloide (APP).
- Questo processo di taglio libera i peptidi amiloidi (A β 40 e A β 42) dall'APP, svolgendo un ruolo chiave nel metabolismo dell'amiloide.

Omeostasi del calcio

- Sono implicate nella regolazione dei livelli di calcio intracellulare, interagendo con i canali del calcio e i compartimenti di immagazzinamento del calcio.
- Questa funzione è importante per la segnalazione cellulare, la trasduzione del segnale e la sopravvivenza neuronale.

Trasduzione del segnale

- Interagiscono con diverse vie di segnalazione cellulare, come la via di **Notch**, la via di segnalazione **Wnt** e la via delle **MAP chinasi**.
- Queste interazioni sono fondamentali per la regolazione di processi cellulari come la **proliferazione**, la **differenziazione** e l'**apoptosi**.

Traffico vescicolare

- Possono interagire con proteine coinvolte nel traffico vescicolare e modulare la loro attività.

PS & Alzheimer

Trasmissione autosomica dominante

Mutazioni in PSEN1 e PSEN2:

aumentano la produzione relativa di A β 42 rispetto ad A β 40

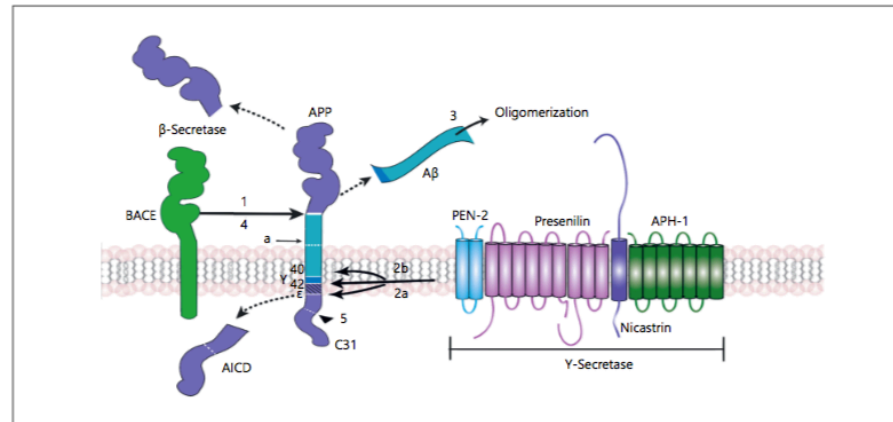


Fig. 2. Production of amyloid β peptide from sequential proteolytic breaks of the APP. The figure shows the sequence of phases in the processing of APP in the formation of amyloid β peptide and its oligomerization. Numbers (1, 2a, 2b, 3, 4, and 5) refer to intervention sites where the production of amyloid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

Mutazioni in PSEN1 -> AD3

Gene Presenilina 1 (PS-1, Chr 14)

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

Mutazioni in PSEN2 -> AD4

Gene Presenilina 2 (PS-2, Chr 1)

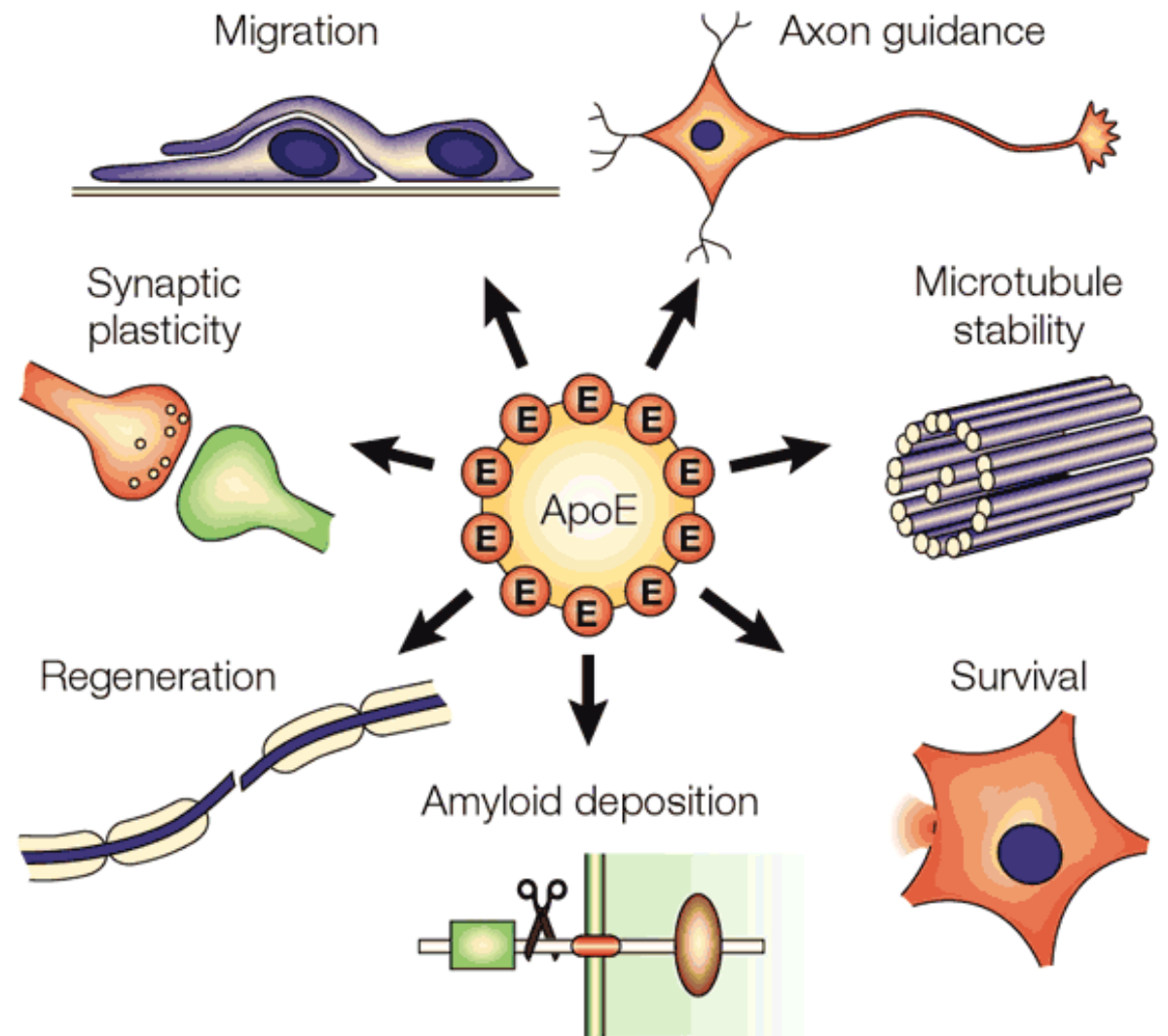
- Esordio precoce, ma meno di PS-1 (~ 53 anni)
- Sopravvivenza ~ 11 anni

Apolipoproteina E (AD2)

- Espressa principalmente nel fegato ed in altri tessuti (SNC compreso).
- Strutturalmente: **receptor binding domain** (N-terminale) + **lipid binding domain** (C-terminale).

Funzioni fisiologiche:

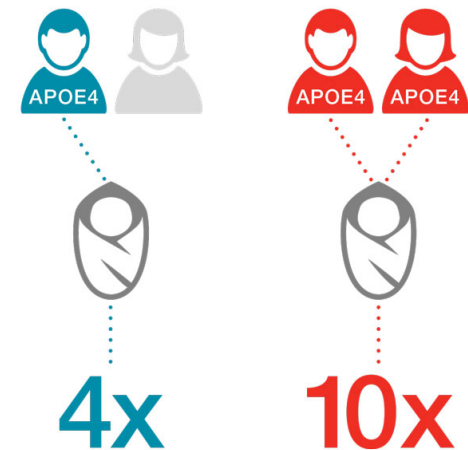
- ❖ Trasporto del colesterolo alle cellule per la sintesi di membrane cellulari.
- ❖ Recupero del colesterolo dai neuroni in degenerazione per il riutilizzo.
- ❖ Regolazione del metabolismo neuronale del colesterolo.
- ❖ Modulazione della plasticità sinaptica e della crescita neuritica.
- ❖ Ruolo nella riparazione e rigenerazione neuronale.
- ❖ Attività antinfiammatoria e immunomodulatoria



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)

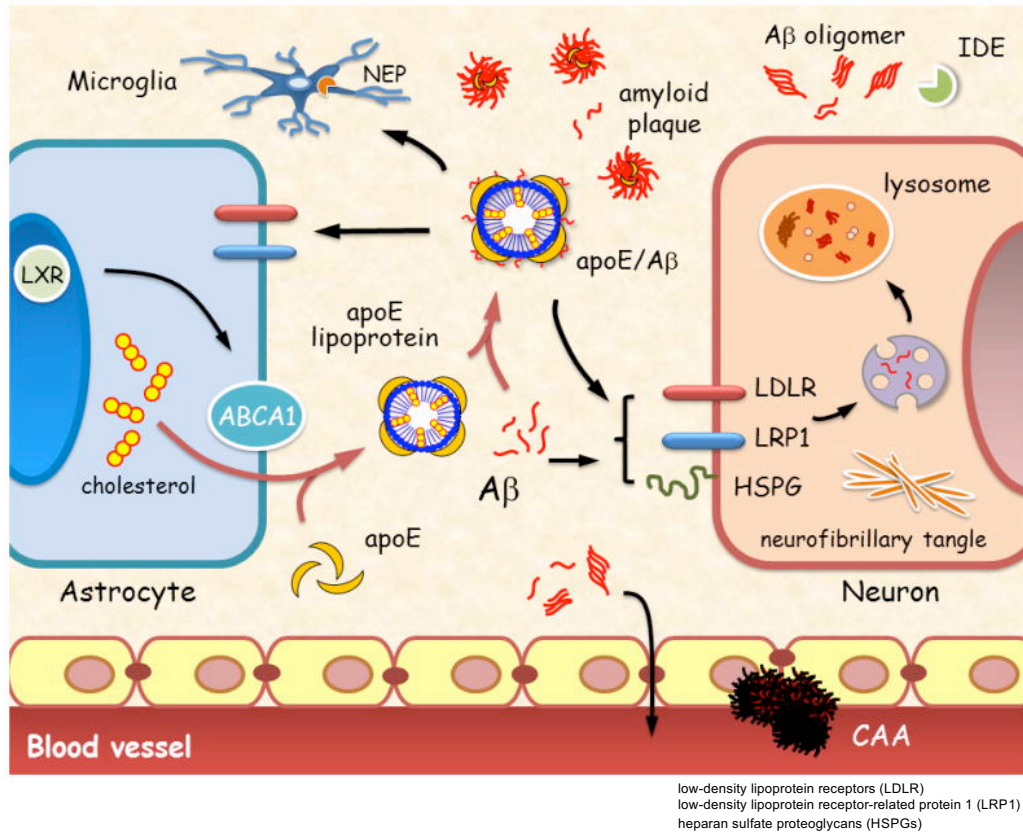
Increased Risk of Developing Alzheimer's Disease Based On Inheriting APOE4 Gene Variant From One Parent Vs. Both



	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%

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

APOE & Alzheimer (AD2)



Neuroni/Glia

- **ApoE "lipidizzato"** (associato a lipidi) lega l'**Aβ solubile** e ne facilita l'internalizzazione nelle cellule neuronali attraverso recettori specifici (**LRP1, LDLR e HSPG175**).
- Efficienza di questo processo dipende dall'isoforma di ApoE e dal suo livello di lipidazione:
 - **ApoE4** ha una bassa efficienza nel legare e internalizzare l'Aβ.
 - **ApoE3** ha un'efficienza intermedia.
 - **ApoE2** ha un'alta efficienza.

Barriera ematoencefalica (BBB)

- ApoE altera il processo di rimozione dell'Aβ dalla BBB in modo dipendente dall'isoforma:
 - **ApoE4** è meno efficiente nel rimuovere l'Aβ, favorendo la sua accumulazione.
 - **ApoE3** ha un'efficienza intermedia.
 - **ApoE2** è più efficiente nel rimuovere l'Aβ.
- Questa alterazione della rimozione dell'Aβ influenza la patogenesi dell'angiopatia amiloide cerebrale (CAA), una condizione caratterizzata dall'accumulo di Aβ nei vasi sanguigni del cervello.

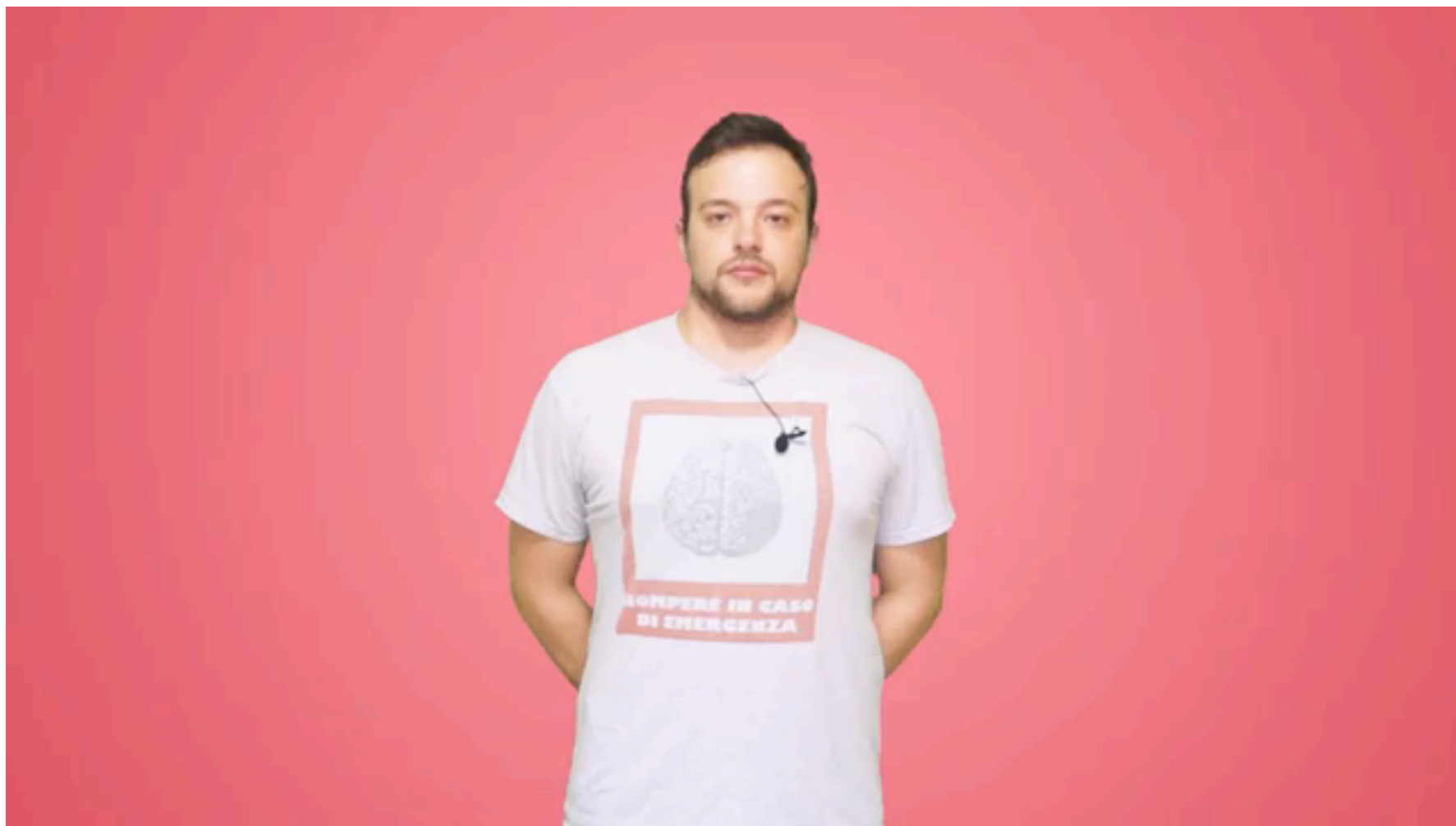
FARMACI PER I SINTOMI COGNITIVI

- 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 disponibili hanno efficacia solo sintomatica e modesta nel rallentare il declino cognitivo, non modificano il decorso della malattia.

Farmaco	Categoria	Effetti	Efficacia
Donepezil	Inibitori dell'acetilcolinesterasi	Aumentano i livelli di acetilcolina nel cervello, un neurotrasmettitore coinvolto nella memoria e nell'apprendimento	Moderata
Rivastigmina	Inibitori dell'acetilcolinesterasi	Aumentano i livelli di acetilcolina nel cervello, un neurotrasmettitore coinvolto nella memoria e nell'apprendimento	Moderata
Galantamina	Inibitori dell'acetilcolinesterasi	Aumentano i livelli di acetilcolina nel cervello, un neurotrasmettitore coinvolto nella memoria e nell'apprendimento	Moderata
Memantina	Antagonista recettoriale del glutammato	Bloccano l'eccitabilità dei neuroni, che può contribuire alla progressione della malattia	Moderata
Antipsicotici	Utilizzati per il trattamento dei sintomi psicotici, come l'aggressività e l'allucinazione	Possono migliorare i sintomi psicotici	Moderata
Inibitori della beta-secretasi	Inibiscono la produzione di proteina beta-amiloide, un componente delle placche amiloidi che si formano nel cervello dei pazienti con Alzheimer	In fase di sperimentazione	
Terapie geniche	Mirano a correggere o sostituire i geni difettosi che causano la malattia di Alzheimer	In fase di sperimentazione	

Morbo di Alzheimer

<https://youtu.be/HFs81qFD8wA>



Demenza senile e Alzheimer: prevenzione cause e cure

<https://youtu.be/j81H1MR8rdw>