

Malattia di Alzheimer



Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R

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

Ogni qualvolta una teoria ti sembra essere l'unica possibile, prendilo come un segno che non hai capito né la teoria né il problema che si intendeva risolvere.

(Karl Popper, Conoscenza oggettiva: un punto di vista evoluzionistico.)

LE CARATTERISTICHE DELL'ALZHEIMER

L'alzheimer è una forma irreversibile di degenerazione del cervello. Le cellule nervose vanno incontro a cambiamenti tali da condurle alla morte, il cervello cambia la sua morfologia e perde gran parte delle sue funzioni. Questa trasformazione affligge la memoria e il ragionamento. Compare in genere tra i 60 e i 70 anni. Può portare l'individuo alla morte in un arco di tempo compreso tra i 3 e i 20 anni. L'Alzheimer è la causa più frequente di demenza tra le persone anziane.

55 **MLN**

Sono il numero dei pazienti affetti da Alzheimer nel mondo

CORTECCIA SANA

La corteccia è la parte più esterna del cervello che gioca un ruolo fondamentale nella coscienza e nel ragionamento

CORTECCIA MALATA

Nell'Alzheimer la corteccia risulta assottigliata

VENTRICOLO MALATO

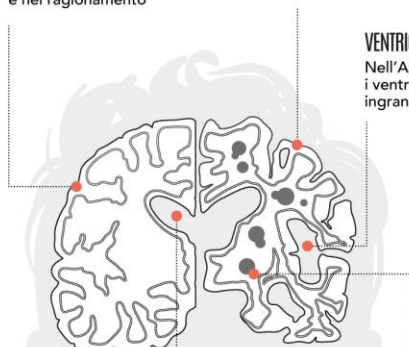
Nell'Alzheimer i ventricoli risultano ingranditi

VENTRICOLO SANO

I ventricoli sono cavità riempite dal fluido cerebrospinale, sono spazi fondamentali che servono per ammortizzare il cervello, per trasportare i nutrienti e per rimuovere i metaboliti di scarto

PLACCHE DI AMILOIDE

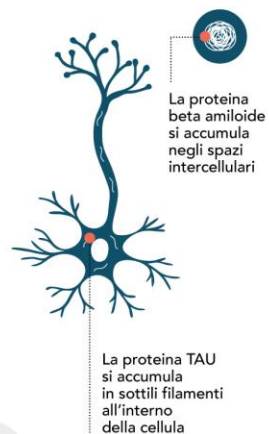
Il cervello malato di Alzheimer mostra la presenza di placche di amiloide



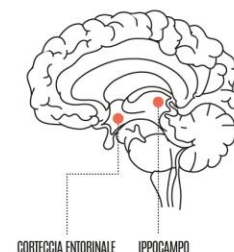
SINTOMI

1. Frequenti problemi di memoria
2. Difficoltà di pensiero e ragionamento
3. Difficoltà a esprimere giudizi e prendere decisioni
4. Problemi a pianificare e portare a termine le azioni
5. Depressione, perdita di entusiasmo
6. Frequenti sbalzi di umore

COSA SUCCEDDE AI NEURONI



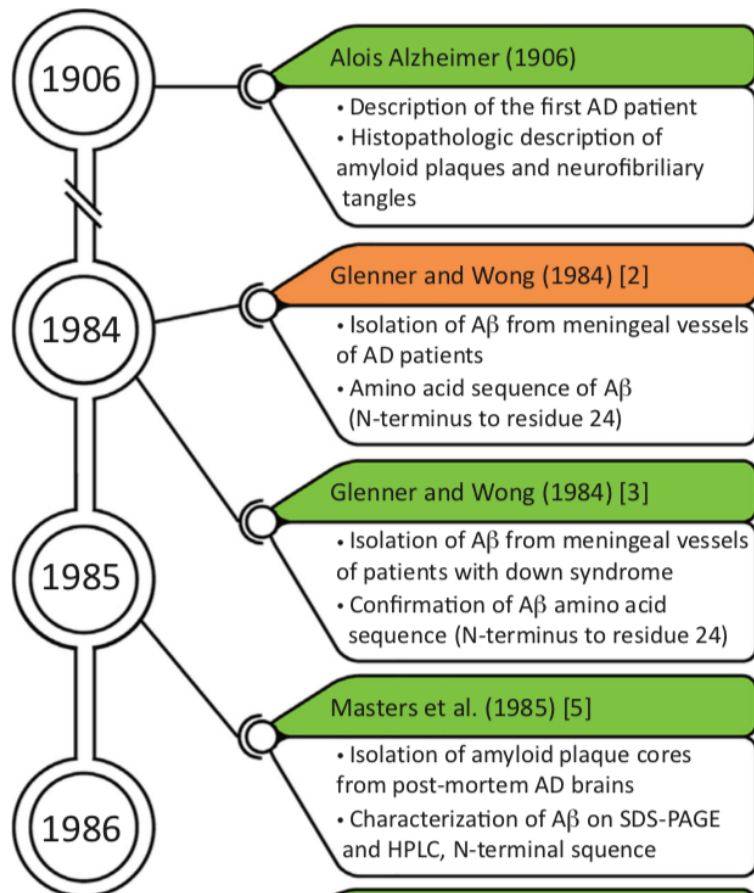
COME INIZIA LA DEGENERAZIONE



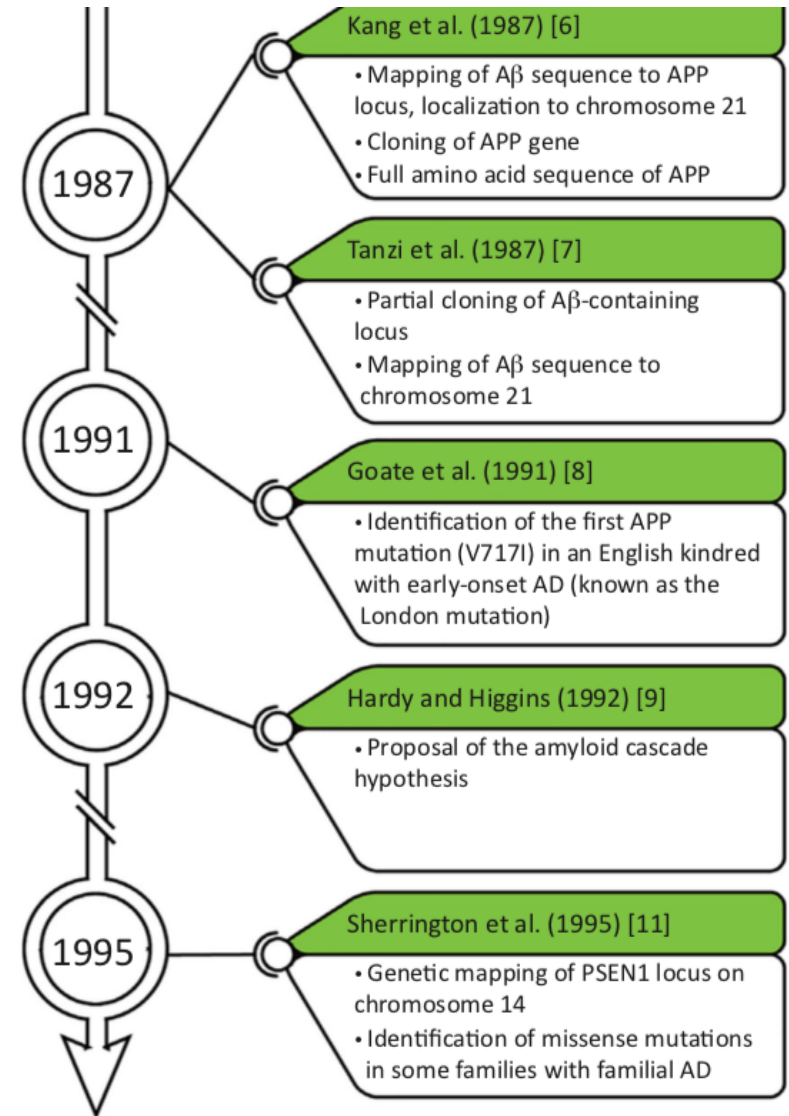
La corteccia entorinale è particolarmente vulnerabile alla beta amiloide. Spesso l'Alzheimer inizia da qui. L'accumulo della beta amiloide innesca processi infiammatori che affliggono la connessione tra la corteccia e l'ippocampo, il circuito fondamentale della memoria e del consolidamento dei ricordi.

Tutto è iniziato così...

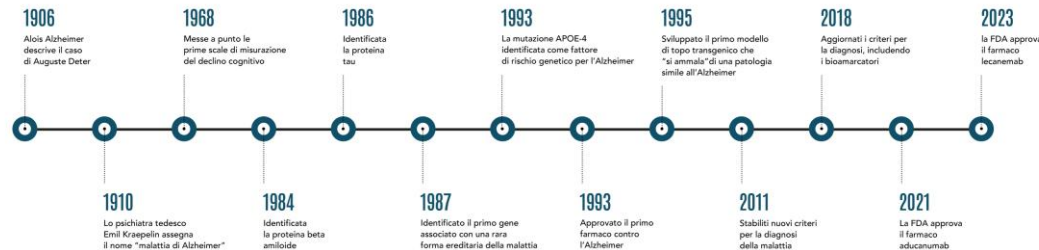
- **1901:** la storia della scoperta del morbo di Alzheimer inizia con la paziente **Auguste Deter**, una donna di 51 anni che fu visitata dal neuropatologo tedesco **Alois Alzheimer**. La signora Deter presentava una serie di sintomi di demenza, tra cui la perdita di memoria, la difficoltà a parlare e il disorientamento.
- **1906:** Dopo la morte, Alzheimer ottenne il cervello di Auguste per esaminarlo, aiutato anche dai colleghi italiani Gaetano Perusini e Francesco Bonfiglio. 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”



CRONOLOGIA DI UNA SCOPERTA



Demenze



Cervello normale



Cervello Alzheimer atrofico

Patologie multifattoriale

Mondo

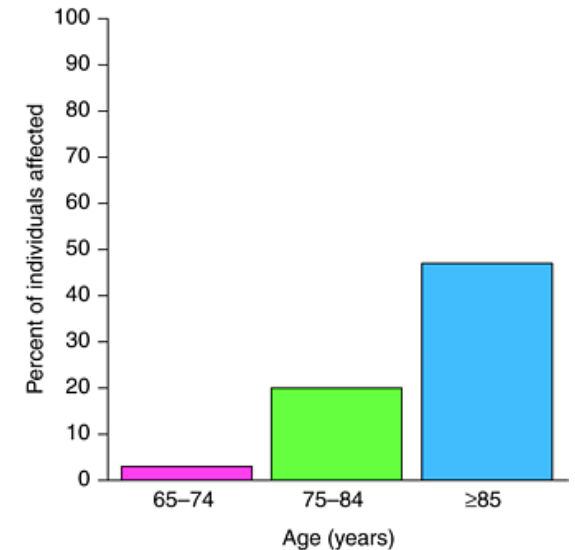
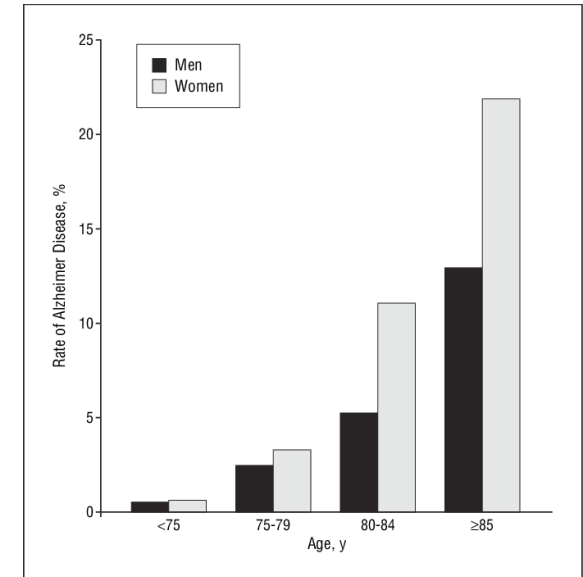
- **Prevalenza globale demenza:** Circa 55 milioni di persone (2020)
- **Nuovi casi ogni anno:** 10 milioni
- **Forma più comune:** Alzheimer (60-70% dei casi)
- **Fattori di rischio principali:** Età, genetica, fattori vascolari, stile di vita

Italia

- **Prevalenza stimata demenza:** > 1 milione di persone
- **Casi di Alzheimer:** Circa il 50-60% delle demenze
- **Incidenza annuale:** 150.000-160.000 nuovi casi
- **Impatto:** Costi sanitari elevati, onere per famiglie e società
- **Trend:** Aumento previsto per invecchiamento della popolazione

Prevalenza

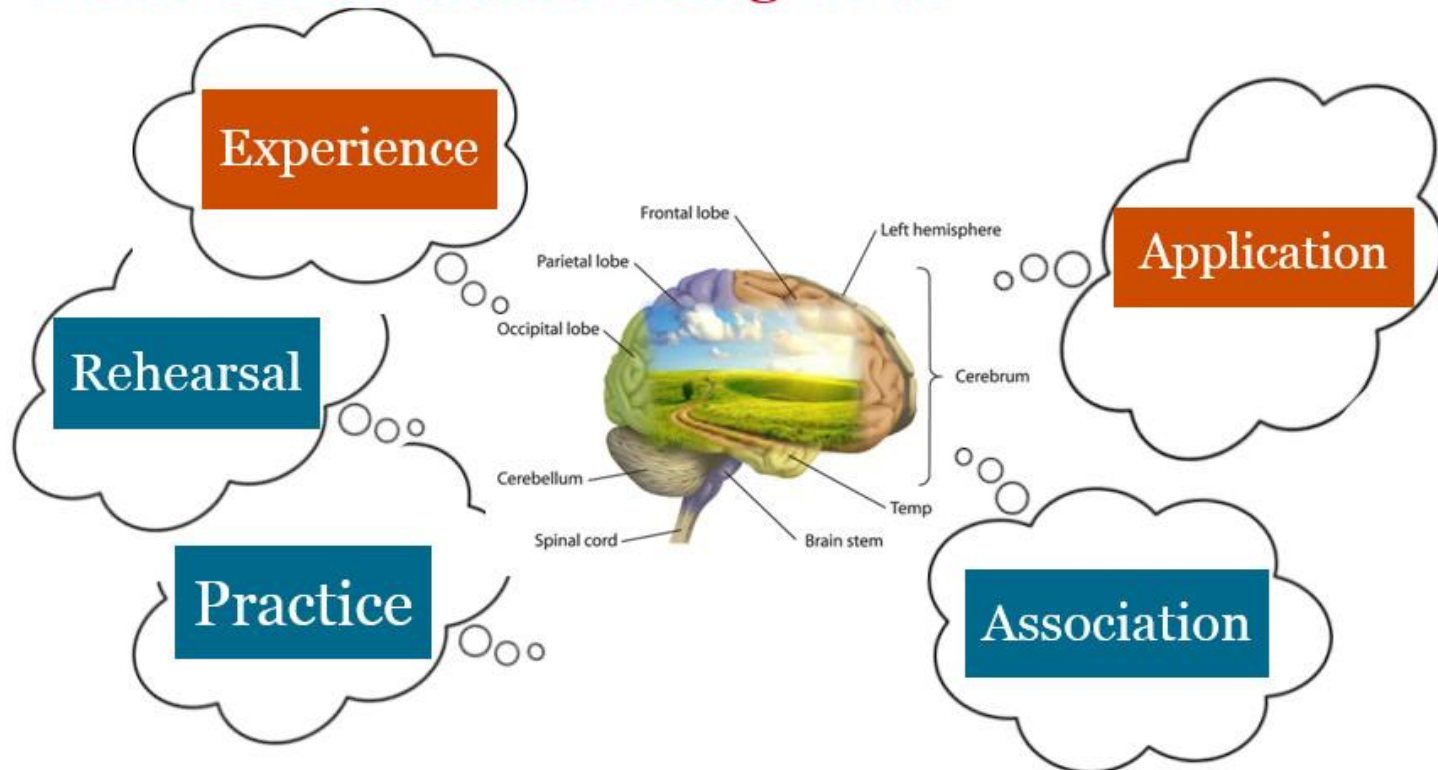
- **Prevalenza demenza:** Aumenta con l'età
1% (65-69 anni) → 23,6% (> 90 anni)
- **Prevalenza Alzheimer:** Donne > Uomini (2:1)
Probabilmente per maggiore aspettativa di vita femminile e fattori ormonali



TRENDS in Genetics

MEMORIA

From Short-term to Long-term



Tipi di memoria

Tipo di Memoria	Definizione	Durata	Capacità	Esempio
Sensoriale	Prima forma di memoria (ultra-rapida). Tiene informazioni sensoriali per pochissimo tempo	Frazione di secondo fino a pochi secondi	Molto alta	immagine dopo averla vista di sfuggita; eco di una parola appena udita.
A Breve Termine (MBT)	Mantiene temporaneamente le informazioni necessarie per eseguire compiti cognitivi immediati.	Da pochi secondi a meno di un minuto	Limitata (circa 7 elementi)	Ricordare un numero di telefono appena letto.
Di Lavoro	La memoria di lavoro è una forma evoluta della memoria a breve termine: Memoria di lavoro = non solo mantiene, ma manipola attivamente le informazioni (es. fare calcoli mentali, seguire una conversazione complicata). → Memoria di lavoro = parte funzionale della memoria a breve termine.	Breve (secondi-minuti), ma con continua "rinfrescata" delle informazioni	Limitata, variabile in base al compito	Risolvere un problema di matematica; comprendere una frase complessa.

Tipi di memoria

Tipo di Memoria	Definizione	Durata	Capacità	Esempio
A Lungo Termine (MLT)	Conserva le informazioni in modo relativamente permanente.	Da minuti a tutta la vita	Illimitata (praticamente)	Ricordare il proprio compleanno; andare in bicicletta.
MLT: Dichiarativa (Esplicita)	Consapevole e accessibile verbalmente.			Ricordare date, eventi, concetti
Episodica	Ricordi di eventi specifici, con coordinate spazio-temporali (memoria autobiografica)			Ricordare cosa si è mangiato a pranzo ieri Festa di compleanno
Semantica	Conoscenze generali e concetti astratti Conoscenza generale del mondo, fatti, concetti, linguaggio.			Sapere che la capitale d'Italia è Roma.
Procedurale	Ricordare di eseguire azioni future			Ricordarsi di prendere una medicina alle 8:00
MLT: Non Dichiarativa (Implicita)	Ricordi inconsci, legati a comportamenti automatici			
Procedurale	Abilità motorie e cognitive apprese attraverso la pratica.			Andare in bicicletta, suonare uno strumento musicale.
Priming	Influenza di un'esperienza precedente sull'elaborazione di uno stimolo successivo.			Riconoscere più velocemente una parola già vista di recente.
Condizionamento	Apprendimento di associazioni tra stimoli e risposte.			Salivazione alla vista del cibo.

MEMORIA A BREVE TERMINE

Caratteristiche principali

- **Capacità limitata**
→ Può contenere circa **7 ± 2 elementi** simultaneamente (es.: numeri, lettere, parole).
- **Durata breve**
→ Conserva le informazioni per **20-30 secondi** senza intervento attivo.
- **Ripetizione (rehearsal)**
→ La **ripetizione mentale** prolunga la permanenza delle informazioni.
- **Codifica principalmente acustica**
→ Anche stimoli visivi tendono ad essere **trasformati in suoni**.
- **Vulnerabile alle interferenze**
→ **Nuove informazioni** o **distrazioni** possono facilmente cancellare i contenuti.

Ruolo funzionale

- **Ponte verso la memoria a lungo termine**
→ Serve per **trasferire** nuove informazioni in modo stabile.
- **Supporto a funzioni cognitive complesse**
→ Fondamentale per:
 - **Ragionamento**
 - **Problem solving**
 - **Comprensione del linguaggio**



Base neuroanatomica

- **Corteccia prefrontale**
→ Area cerebrale cruciale per il mantenimento e la manipolazione delle informazioni a breve termine.

MEMORIA A LUNGO TERMINE

Caratteristiche principali

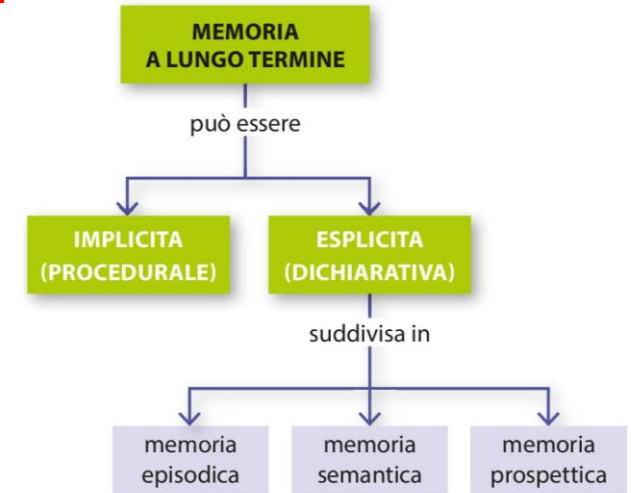
- **Capacità teoricamente illimitata**
→ Può immagazzinare una **quantità enorme di informazioni** per tempi molto lunghi.
- **Durata molto estesa**
→ Le informazioni possono essere conservate **per giorni, anni o per tutta la vita**.
- **Codifica principalmente semantica**
→ Le informazioni vengono memorizzate **in base al significato** (non solo suoni o immagini).
- **Stabilizzazione attraverso consolidamento**
→ I ricordi si rafforzano nel tempo, specialmente durante il **sonno**.
- **Maggiore resistenza alle interferenze**
→ I ricordi consolidati sono **meno vulnerabili** a distrazioni o nuovi stimoli.

Struttura interna

- **Memoria esplicita (dichiarativa)**
- **Memoria implicita (non dichiarativa)**

Ruolo funzionale

- **Archivio permanente di conoscenze ed esperienze** → Supporta:
 - **Identità personale**
 - **Apprendimento complesso**
 - **Adattamento alle situazioni nuove**



Base neuroanatomica

- **Ippocampo**
→ Fondamentale per la **formazione** e il **consolidamento** della memoria esplicita.
- **Corteccia cerebrale**
→ Area di **immagazzinamento** dei ricordi a lungo termine consolidati.
- **Cervelletto, gangli della base**
→ Coinvolti nella **memoria procedurale**.

Nota:

Consolidamento = processo che trasforma i ricordi labili in ricordi stabili e duraturi, spesso favorito dal **sonno**.

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 ad eventi personali e specifici, come una vacanza o un compleanno.
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.
- **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.
- **Sede:** lobo temporale mediale, in particolare => ippocampo.

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

Pianificazione attività future

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

Vulnerabilità all'invecchiamento dei vari tipi di memoria

Tipo di memoria	Descrizione	Decadimento con l'età	Strutture cerebrali chiave
Sensoriale	Registrazione iniziale e brevissima delle informazioni sensoriali.	Minimo o trascurabile.	Aree sensoriali specifiche (es. corteccia visiva, uditiva)
A Breve Termine (MBT) / di Lavoro	Mantenimento temporaneo e manipolazione delle informazioni.	Moderato. Riduzione della capacità di "immagazzinamento" e della velocità di elaborazione. Più difficoltà con compiti complessi.	Corteccia prefrontale
Episodica	Ricordo di eventi specifici e personali (es. "cosa ho fatto ieri").	Significativo. Difficoltà nel recupero di dettagli specifici, maggiore suscettibilità a falsi ricordi.	Ippocampo, corteccia entorinale, corteccia prefrontale
Semantica	Conoscenza generale dei fatti e dei concetti (es. "capitale d'Italia").	Relativamente preservata fino a età avanzata. Possibile rallentamento nell'accesso alle informazioni.	Corteccia temporale, corteccia parietale
Prospettica	Ricordare di eseguire azioni pianificate nel futuro (es. "prendere una medicina domani").	Moderato-Significativo. Maggiori difficoltà nel ricordare intenzioni, soprattutto se differite o in situazioni di distrazione.	Corteccia prefrontale, ippocampo
Procedurale	Abilità motorie e cognitive apprese (es. andare in bicicletta).	Generalmente ben preservata. Richiede più tempo per acquisire nuove abilità.	Cervelletto, gangli della base, corteccia motoria

Parametrizzazione del decadimento della memoria nell'invecchiamento

È possibile misurare il decadimento fisiologico?

- Sì, esistono test neuropsicologici standardizzati che possono quantificare il declino delle funzioni cognitive, inclusa la memoria, associato all'invecchiamento.
- Questi test forniscono un "istantanea" delle capacità cognitive in un dato momento e possono essere ripetuti nel tempo per monitorare i cambiamenti.
- È importante distinguere tra declino fisiologico (normale) e declino patologico (es. demenza).

Dominio cognitivo valutato	Esempi di test	Sensibilità all'età
Memoria a Breve Termine	* Span di Cifre (Digit Span): Ripetere una sequenza di numeri nell'ordine presentato (Span Diretto) o nell'ordine inverso (Span Inverso).	Moderata-Alta. Lo span diretto diminuisce leggermente con l'età; lo span inverso è più sensibile al declino cognitivo.
Memoria Verbale	* Test di Apprendimento Verbale (es. RAVLT): Memorizzare una lista di parole e richiamarla immediatamente, dopo un intervallo, e dopo un riconoscimento.	Alta. Il richiamo immediato e differito diminuiscono con l'età.
Memoria Visuo-Spaziale	* Test di Memoria di Figure Complesse (es. Rey-Osterrieth): Copiare e richiamare una figura geometrica complessa.	Moderata. La precisione nella copia e nel richiamo diminuiscono.
Memoria Episodica	* Test di Rievocazione di Storie: Ascoltare e richiamare i dettagli di una breve storia.	Alta. La quantità di informazioni corrette richiamate diminuisce.
Memoria Prospettica	* Test Comportamentali: Simulazioni di compiti quotidiani (es. ricordare di telefonare a una certa ora). Questionari sull'uso di strategie di memoria.	Moderata-Alta. Difficoltà nel ricordare di eseguire azioni pianificate.

Span di Cifre (Digit Span) e relazione con l'età

Test neuropsicologico per misurare la **memoria a breve termine verbale**.

- Consiste nel ripetere sequenze di numeri lette dall'esaminatore:
 - **Span Diretto (Forward)**: ripetere i numeri nell'ordine esatto.
 - **Span Inverso (Backward)**: ripetere i numeri nell'ordine inverso (richiede memoria di lavoro).

Come si svolge il test?

- Esaminatore: legge una sequenza di 3 numeri (es. 4-7-2).
- Partecipante: deve ripeterla correttamente.
- Se la risposta è corretta, la sequenza aumenta di un numero (es. 4-7-2-9).
- Si continua finché il partecipante commette errori su due sequenze consecutive.
- Lo **span** è la lunghezza massima della sequenza ripetuta correttamente.

Valori tipici e variazioni con l'età

- **Adulto giovane**: span diretto medio tra 6 e 8 cifre.
- **Anziano sano**: span diretto tende a ridursi leggermente, mediamente tra 5 e 7 cifre.
- **Span inverso**: più sensibile all'età, con decrementi più evidenti nella memoria di lavoro.

Significato

- La riduzione dello span con l'età riflette un fisiologico declino della capacità di mantenere e manipolare informazioni a breve termine.
- Utilizzato per valutare il funzionamento cognitivo e monitorare il decadimento legato all'invecchiamento o a patologie.

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)

I PROBLEMI DI MEMORIA che possono far sospettare l'Alzheimer

PERDITA DI MEMORIA EPISODICA



- Dimenticare la morte di un familiare
- Non ricordare più il primo giorno di scuola di un figlio



PERDITA DI MEMORIA SEMANTICA



- Non ricordarsi che il pane è un alimento
- Dimenticare che la bicicletta è un mezzo



PERDITA DI MEMORIA PROCEDURALE



- Dimenticare come si guida un'auto
- Non sapere più come si allacciano le scarpe



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

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 entorinale.

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.

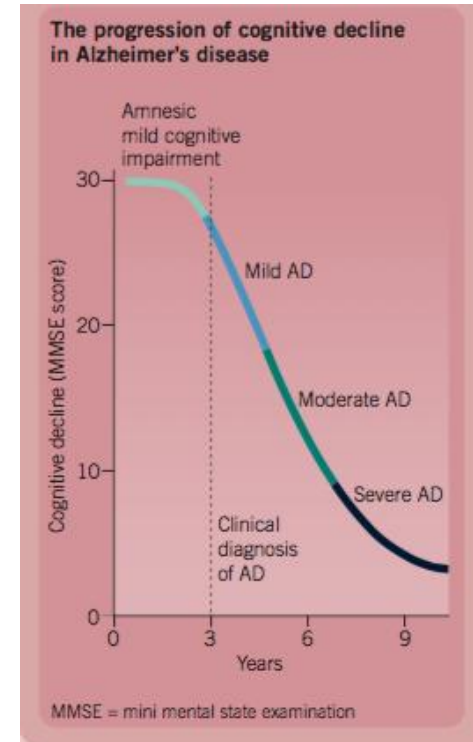
Degenerazione progressiva delle aree cerebrali

Corteccia entorinale (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.

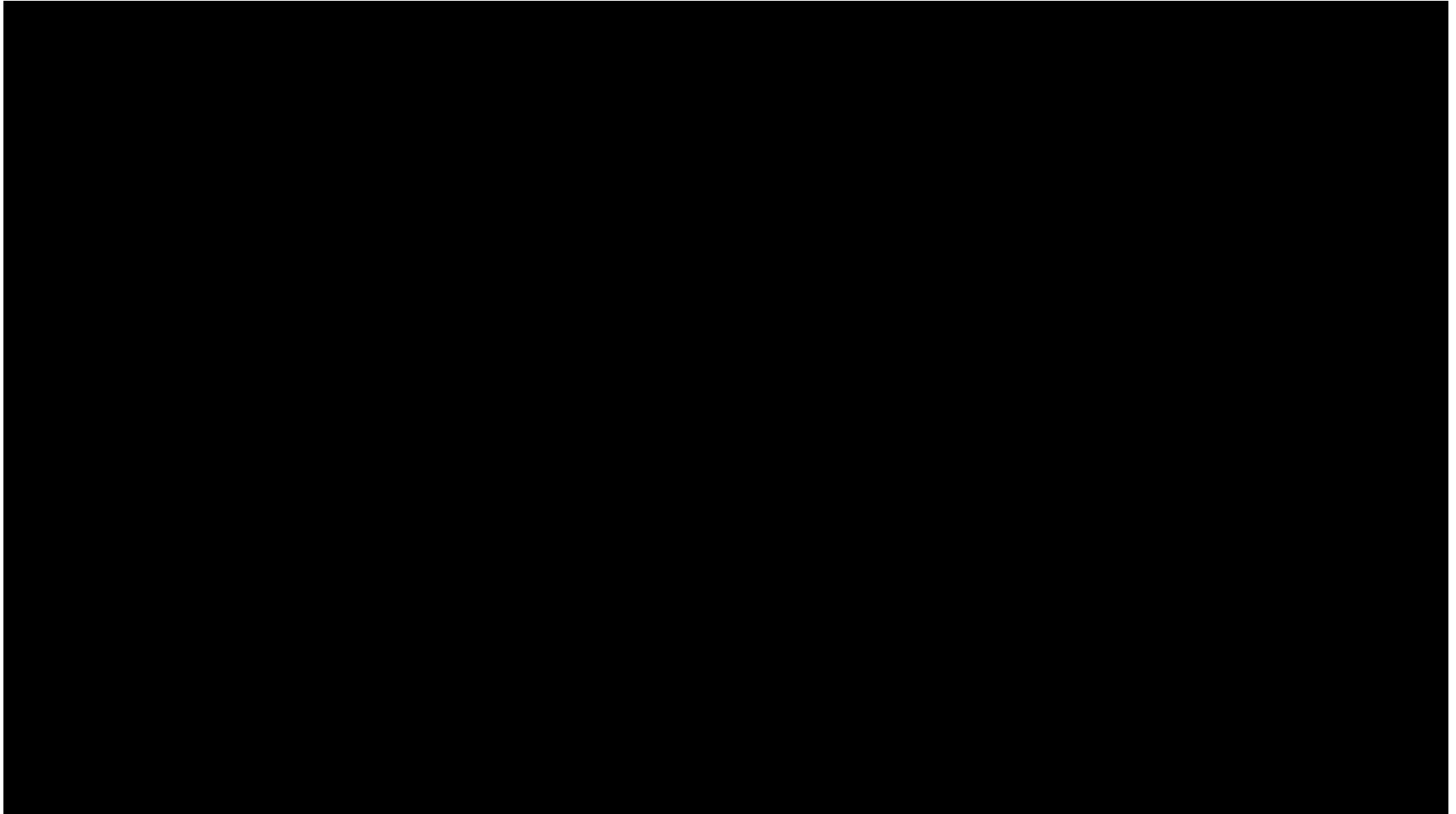
Amigdala (emozioni e ricordi emotivi): degenerazione può causare cambiamenti di umore, apatia e indifferenza nella fase grave dell'Alzheimer.



Fasi iniziali di interessamento della neocorteccia sono asintomatiche o generano MCI

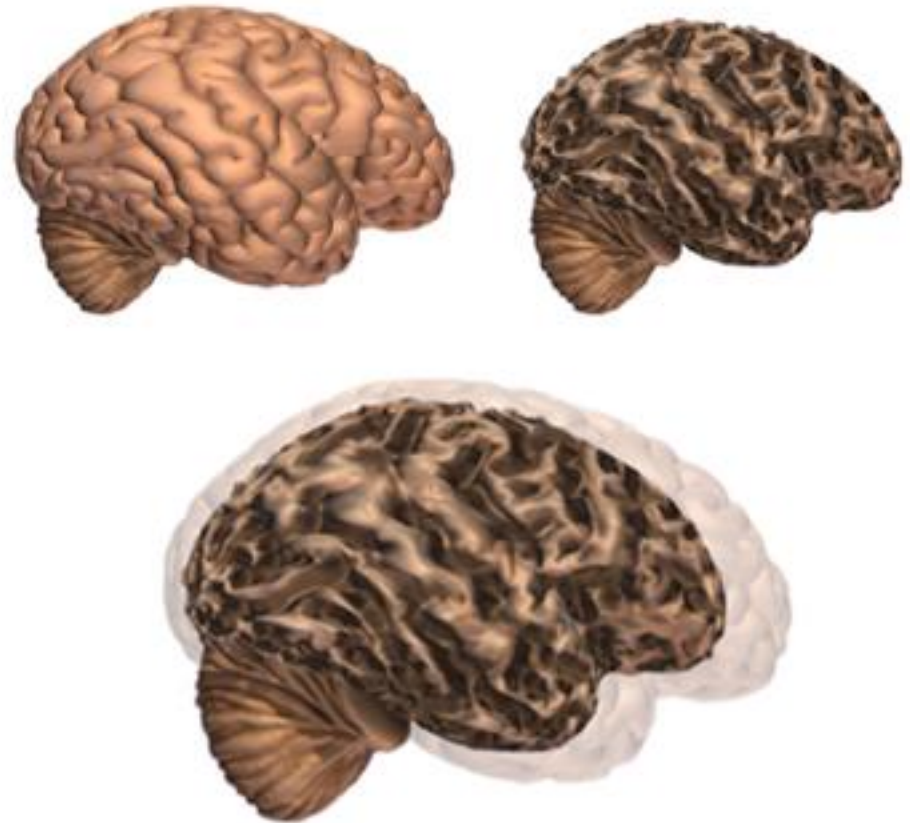
Alzheimer: la diagnosi

<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/igieneculturamedica/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:

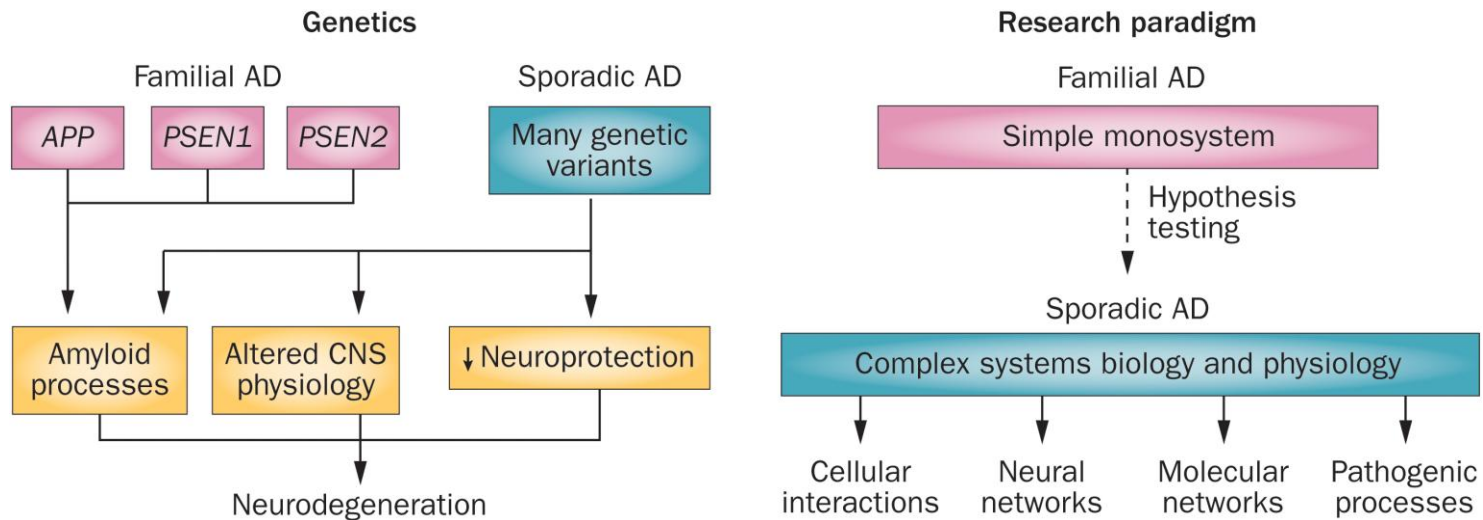
- **fattori genetici 5-10%**
- **sporadica, multifattoriale**

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,



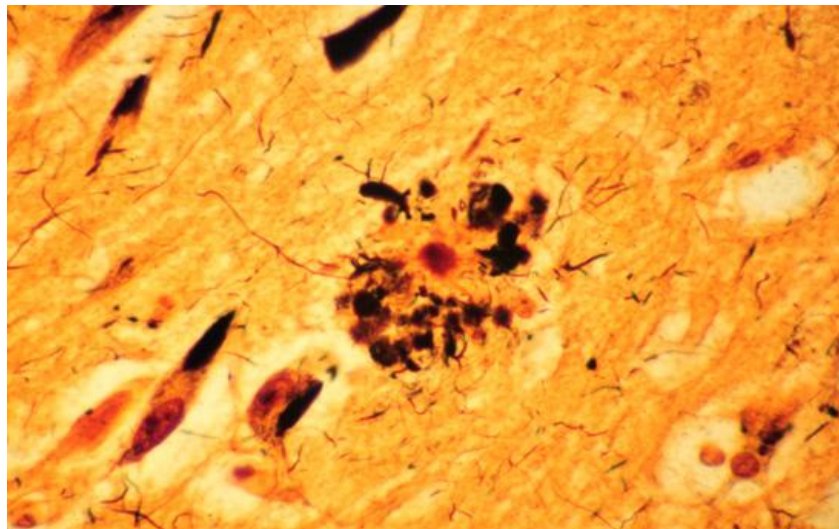
Patologia della malattia di Alzheimer

PLACCHE DI AMILOIDE:

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

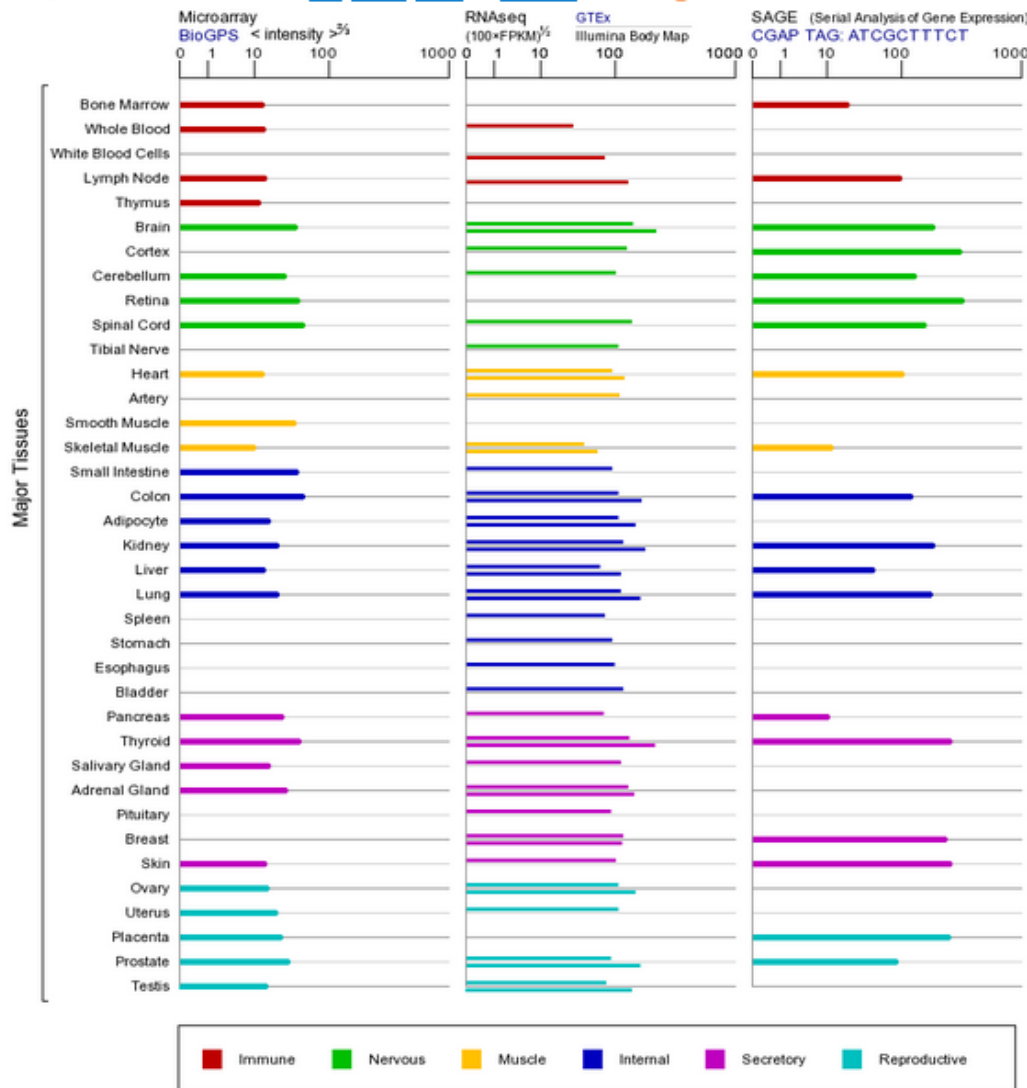
GROVIGLI NEUROFIBRILLARI:

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



La proteina precursore dell'amiloide (APP)

mRNA expression in normal human tissues from GTEx, Illumina, BioGPS, and CGAP SAGE for APP Gene (?)



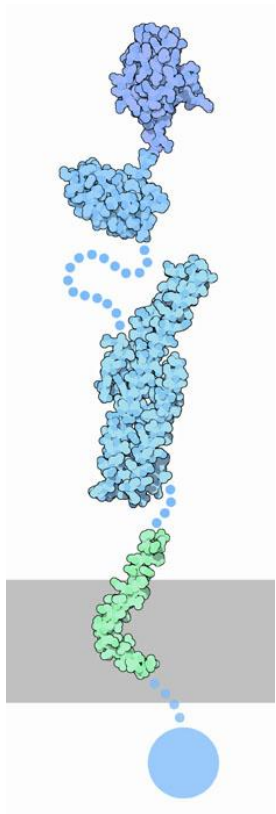
- **APP**

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

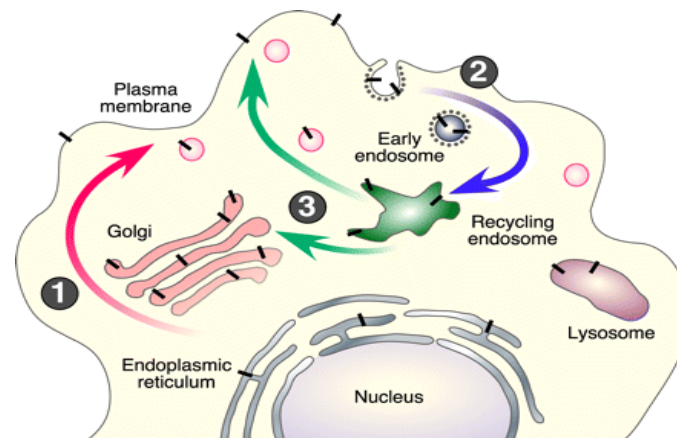
- **Isoforme**

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 matrice extracellulare (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.



Metabolismo dell'APP (Amyloid Precursor Protein)

1. Pathways:

Pathway α -secretasi (non amiloidogenica):

- $APP \rightarrow \alpha\text{-secretasi} \rightarrow sAPP\alpha + C83$ (CTF α)

Pathway β -secretasi (amiloidogenica):

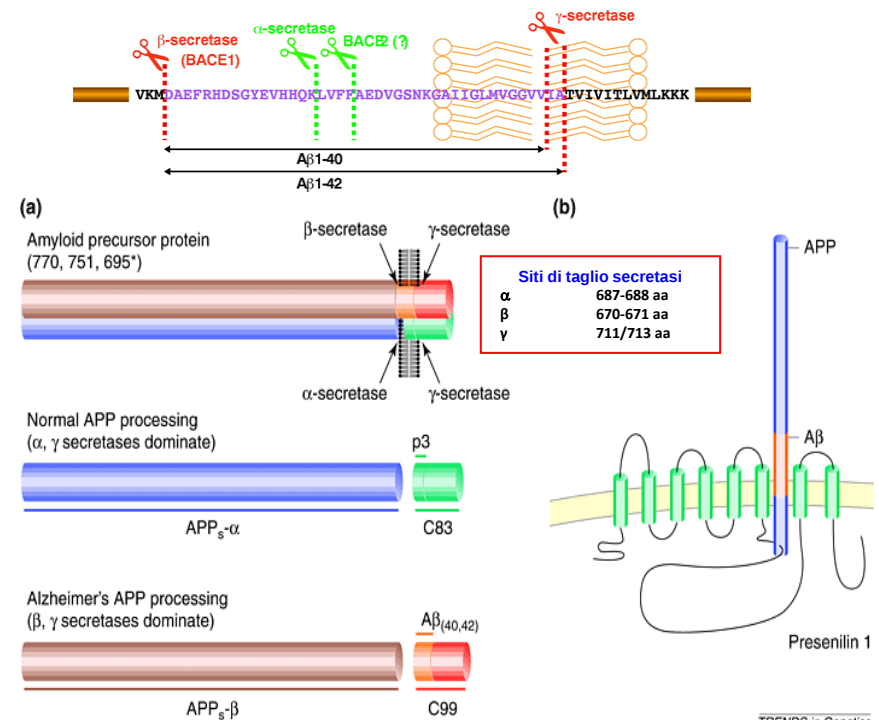
- $APP \rightarrow \beta\text{-secretasi} \rightarrow sAPP\beta + C99/C89$ (CTF β)

2. Azione della γ -secretasi:

$C83$ o $C99/C89 \rightarrow \gamma\text{-secretasi} \rightarrow AICD$ (APP intracellular domain) + Peptidi p3 & $A\beta$

3. Produzione dei peptidi beta-amiloide:

$CTF\beta$ ($C99/C89$) $\rightarrow \gamma\text{-secretasi} \rightarrow A\beta_{1-40} + A\beta_{1-42}$





YIN & YANG della APP



Funzioni fisiologiche del β -amiloide ($A\beta$)

Regolazione della sinaptogenesi

A basse concentrazioni, il β -amiloide aiuta la formazione e il mantenimento delle **sinapsi** tra i neuroni, facilitando la **plasticità sinaptica** e quindi i processi di apprendimento e memoria.

Ruolo nella protezione neuronale

In alcune situazioni, il β -amiloide può avere un effetto **neuroprotettivo**, ad esempio contro lo **stress ossidativo** o l'eccesso di stimolazione da parte di neurotrasmettitori eccitatori (come il glutammato).

Regolazione dell'attività neuronale

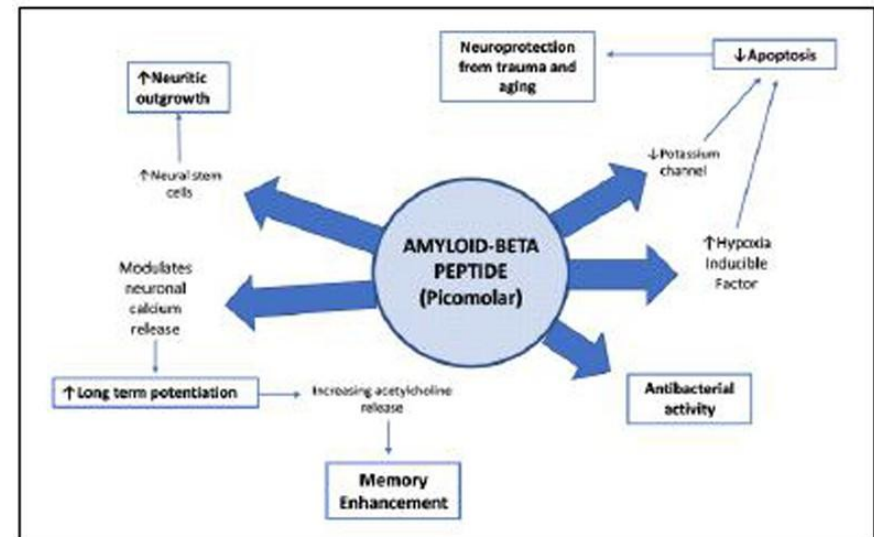
Può modulare l'attività elettrica dei neuroni, contribuendo a mantenere un corretto equilibrio tra eccitazione e inibizione nelle reti neurali.

Ruolo antimicrobico

Studi recenti suggeriscono che $A\beta$ abbia **attività antimicrobica**, funzionando un po' come una molecola del sistema immunitario innato, capace di neutralizzare batteri e virus nel cervello.

Controllo del metabolismo del ferro e dei metalli

β -amiloide può legarsi a metalli come **ferro**, **rame** e **zinco**, aiutando a regolare la loro concentrazione ed evitando fenomeni di tossicità metallica.



Ruoli fisiologici dei prodotti derivati dal taglio del precursore APP

sAPP α (Soluble Amyloid Precursor Protein alpha)

- **Neuroprotezione:** protegge i neuroni dallo stress ossidativo e dall'eccitotossicità.
- **Crescita e sopravvivenza neuronale:** promuove la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule neurali.
- **Plasticità sinaptica:** modulazione della formazione e del rafforzamento delle sinapsi.
- **Funzione vascolare:** effetti protettivi sull'endotelio vascolare.

sAPP β (Soluble Amyloid Precursor Protein beta)

- **Neuroinfiammazione:** alcuni studi suggeriscono un coinvolgimento in processi infiammatori nel sistema nervoso.
- **Interazione con recettori:** possibile interazione con specifici recettori cellulari, con funzioni ancora da chiarire.

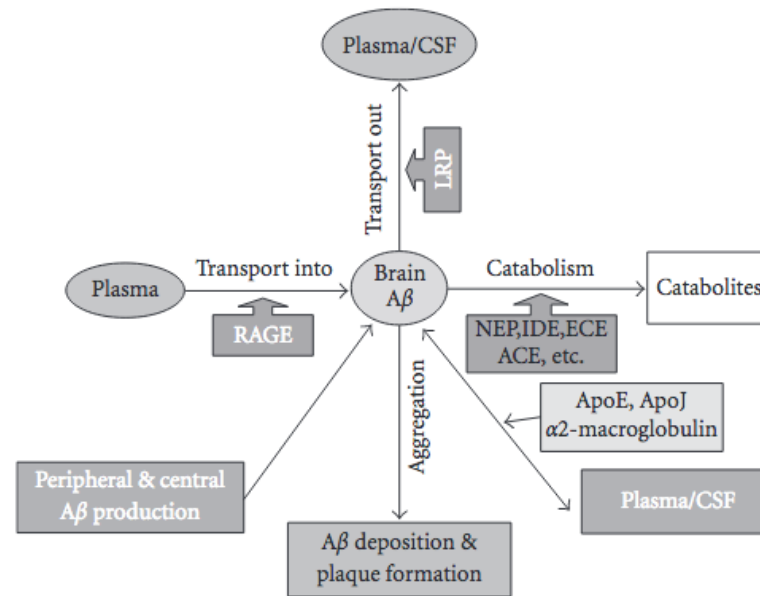
CTF α e CTF β (C-Terminal Fragments alpha e beta)

- **Trasduzione del segnale intracellulare:** coinvolgimento in vie di segnalazione all'interno della cellula.
- **Traffico e localizzazione di APP:** influenza sul destino intracellulare della proteina app.
- **CTF β come precursore di AICD e A β :** u9 , ulteriore processamento porta alla formazione di questi peptidi.

AICD (APP Intracellular Domain)

- **Trascrizione genica:** trasloca nel nucleo e influenza l'espressione di specifici geni.
- **Apoptosi:** coinvolgimento nella regolazione della morte cellulare programmata.
- **Traffico vescicolare:** ruolo nel trasporto di proteine all'interno della cellula.
- **Sviluppo neuronale:** implicato in processi di differenziazione e crescita.

Meccanismi fisiologici di rimozione dei peptidi amiloidogenici



J Biomed Biotechnol. 2006; 2006: 58406.

- [1] <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2018.00100/full>
- [2] <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3794520/>
- [3] <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01484-7>
- [4] <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01249-0>
- [5] <https://link.springer.com/article/10.1007/s12264-022-00985-9>
- [6] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33828237/>
- [7] <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2018.00118/full>
- [8] <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/5/1411>

Meccanismi fisiologici di rimozione dei peptidi amiloidogenici

Vie di clearance non enzimatiche

Drenaggio linfatico: rimozione di A β tramite il sistema linfatico cerebrale (glia linfatico).

- Disfunzione: associata ad accumulo di A β e progressione dell'Alzheimer.

Microglia: fagocitosi di A β , soprattutto nelle fasi iniziali di aggregazione.

- Note: infiammazione cronica può compromettere la funzione microgliale.

Trasporto transcellulare: ruolo: A β trasportata attraverso cellule endoteliali (capillari) e ependimali (ventricoli).

- Mediatori: trasportatori come p-glicoproteina e sistema abc.

Liquido cefalo-rachidiano (CSF): rilascio diretto di A β nel CSF tramite villi aracnoidei e drenaggio perivascolare.

Vie di clearance enzimatiche

Proteasi: degradazione di A β in frammenti non tossici. Esempi:

- **Neprilisina (NEP)**
- **Enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)**
- **Enzima degradante l'insulina (IDE)**

Metalloproteinasi (MMPs): degradazione di A β , specialmente forme fibrillari. Regolazione complessa, possono avere anche effetti pro-infiammatori.

Fattori che influenzano la clearance

Infiammazione: risposta infiammatoria cronica: compromette la clearance di A β e promuove neurodegenerazione.

Invecchiamento: diminuisce l'efficienza dei meccanismi di clearance, favorendo l'accumulo di A β .

Altri fattori:

- Disfunzione vascolare: riduce il drenaggio perivascolare di a β .
- Stress ossidativo: può alterare l'attività degli enzimi di clearance.

Meccanismi con cui la β -amiloide produce danni neuronali e funzionali 1/2

1. Accumulo di $A\beta$

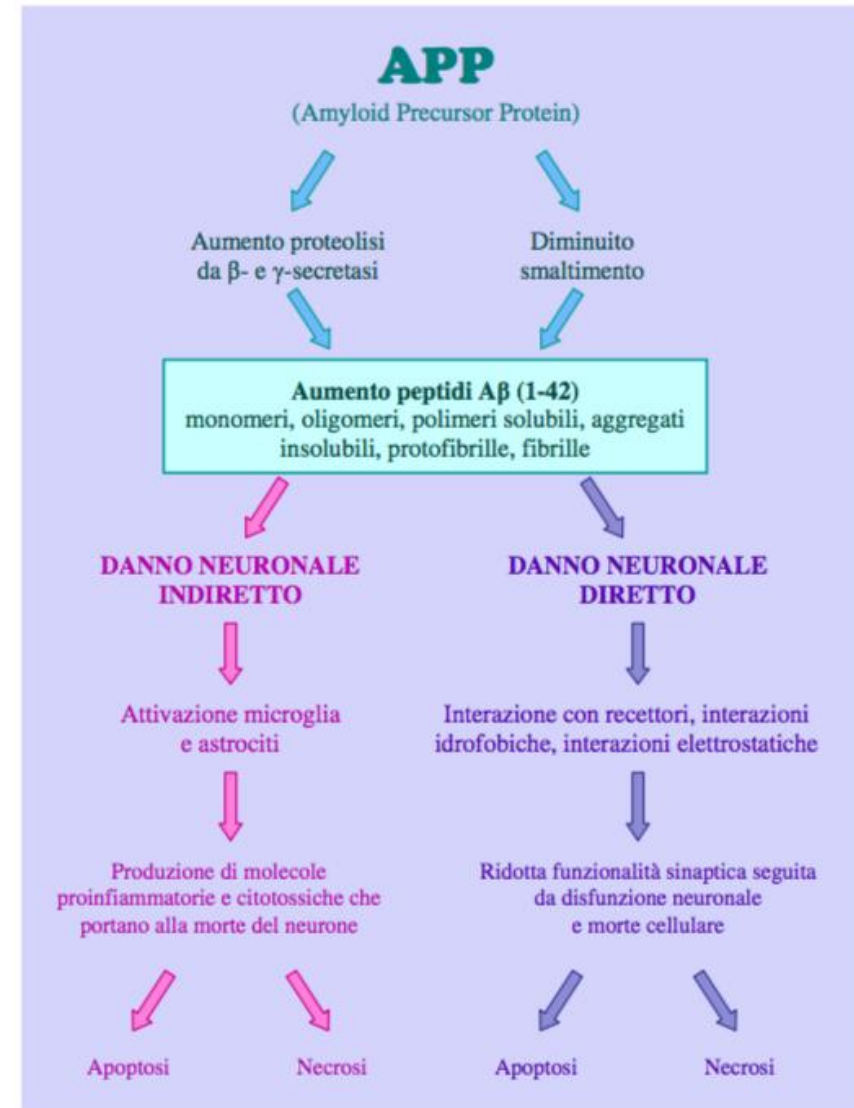
- **Squilibrio:** Eccessiva sintesi e/o ridotta clearance di $A\beta$.
- **Conseguenza:** Aumento delle concentrazioni di $A\beta$ nel cervello.
- **Cambiamento strutturale:** I peptidi amiloidi tendono ad acquisire una struttura secondaria alterata (formazione di foglietti β). Questo favorisce l'aggregazione.

2. Formazione di placche neuritiche

- **Composizione:** Aggregati di $A\beta$ fibrillare, frammenti neuronali degenerati, microglia e astrociti attivati.
- **Dimensione:** Circa **180 μm di diametro**.
- **Impatto:** placche "sostituiscono" fisicamente **~ 100 neuroni** e **$\sim 10^6$ sinapsi**, causando interruzione dei circuiti neurali.

3. Danno neuronale diretto ($A\beta$ fibrillare)

- **Meccanismo:** interazione diretta di $A\beta$ con componenti della membrana cellulare neuronale.
- **Conseguenze:**
 - Danno diretto ai neuroni: Alterazione dell'integrità della membrana, disfunzione dei canali ionici, compromissione del trasporto cellulare.
 - Aumento della suscettibilità ai danni: I neuroni diventano più vulnerabili ad eccitotossicità, ipoglicemia, stress ossidativo.



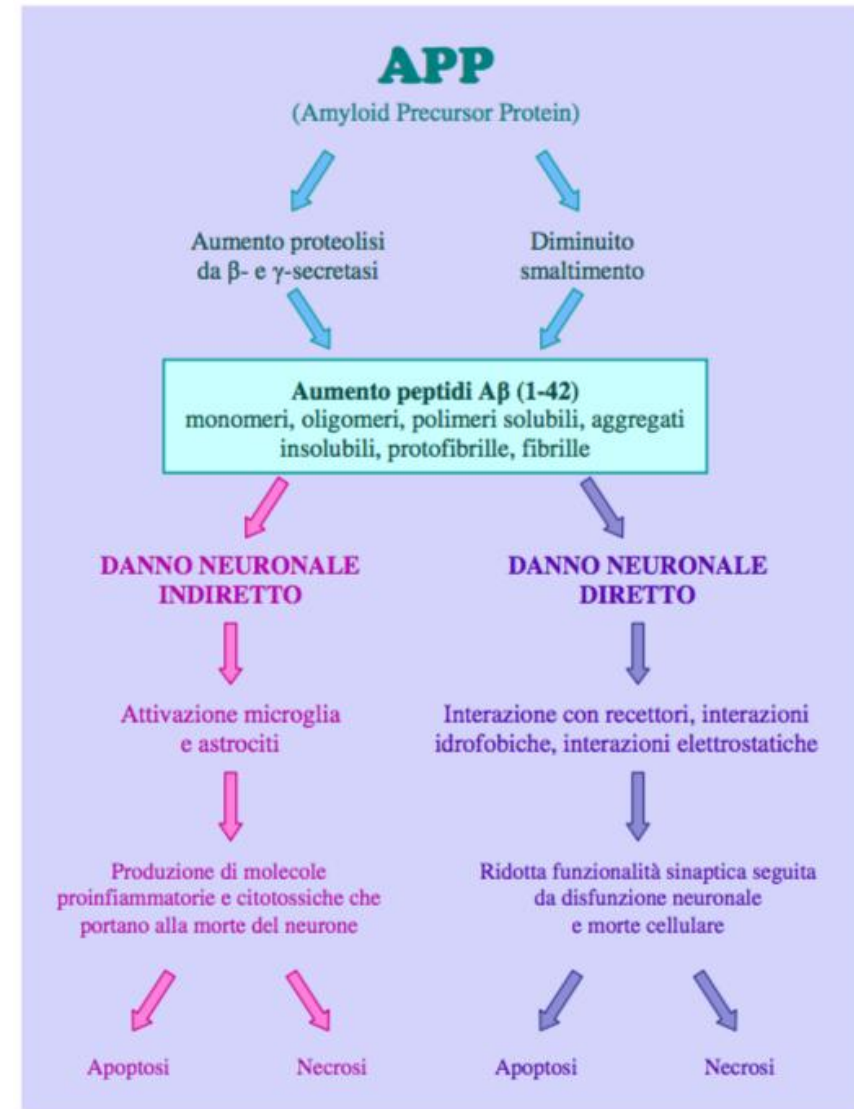
Meccanismi con cui la β -amiloide produce danni neuronali e funzionali 2/2

4. Danno neuronale indiretto (mediato da glia)

- **Attivazione gliale:** $A\beta$ attiva microglia e astrociti.
- **Rilascio di mediatori tossici:** cellule gliali attivate rilasciano:
 - Ossido nitrico (NO).
 - Citochine pro-infiammatorie (es. IL-1 β , TNF- α).
 - Specie reattive dell'ossigeno (ROS).
- **Conseguenze:**
 - **Neuroinfiammazione cronica:** danno neuronale sostenuto e disfunzione sinaptica.
 - **Formazione di grovigli neurofibrillari:** iperfosforilazione della proteina tau, che si aggrega all'interno dei neuroni.

5. Effetti complessivi

- **Disfunzione sinaptica:** riduzione del numero di sinapsi, alterazione della trasmissione sinaptica, compromissione della plasticità sinaptica.
- **Perdita neuronale:** morte dei neuroni, soprattutto nelle regioni cerebrali coinvolte nella memoria e nell'apprendimento (es. Ippocampo, corteccia entorinale).
- **Declino cognitivo:** compromissione delle funzioni cognitive, come memoria, linguaggio, attenzione e funzioni esecutive.



Rapporto A β 1-42 / A β 1-40

1. Differenze strutturali e di solubilità

- **A β 1-42** è più **idrofobico**, **meno solubile** e ha una **maggiore tendenza ad aggregarsi** rispetto ad A β 1-40.
- Questo lo rende **più neurotossico** e incline a formare **placche amiloidi**.

2. Rapporto come indicatore patogenetico

- In condizioni fisiologiche: A β 1-40 è prodotto in quantità maggiore rispetto a A β 1-42.
- **Alzheimer:** **diminuzione di A β 1-42 nel CSF** (perché si deposita nel cervello) **e quindi una diminuzione del rapporto A β 1-42/A β 1-40** (non del rapporto inverso).
- **Mutazioni in APP, PSEN1 e PSEN2** alterano la funzione della γ -secretasi, spesso **aumentando la produzione di A β 1-42**, modificando quindi il rapporto.

3. Implicazioni cliniche e diagnostiche

- **Rapporto A β 1-42 / A β 1-40 ridotto nel liquido cerebrospinale (CSF)** è uno dei **biomarcatori usati per la diagnosi precoce** dell'Alzheimer.
- Il dosaggio del rapporto aiuta a distinguere l'Alzheimer da altre forme di demenza.

Caratteristica	A β 1-40	A β 1-42
Percentuale	~90% delle forme prodotte	~10% delle forme prodotte
Fibrillogenicità	Meno fibrillogenico	Più fibrillogenico
Tossicità	Meno tossico	Altamente tossico
Ruolo nelle placche	Presente in quantità maggiore	Fondamentale per l'innescio delle placche
Deposizione	Più solubile, meno propenso ad aggregarsi	Più idrofobo, tende ad aggregarsi e formare placche

Placche amiloidi

composte da entrambi i peptidi, ma la
presenza e il ruolo di A β 1-42 è cruciale per la tossicità e la patogenesi dell'Alzheimer

Grovigli neurofibrillari: marchio di fabbrica dell'Alzheimer

- Aggregati **intracellulari** di **filamenti elicoidali appaiati (PHF)**
- Composti da **proteina tau iperfosforilata**

Funzione normale della Tau

- Associata ai **microtubuli** del citoscheletro neuronale
- Stabilizza i microtubuli
- Facilita il **trasporto assonale** di organelli/vescicole
- Regolata da equilibrio tra **chinasi** e **fosfatasi**

Alterazioni patologiche

- **Iperfosforilazione** → tau perde affinità per i microtubuli
- **Distacco** dai microtubuli → formazione di aggregati insolubili
- Aggregati → **PHF** → **GNF**

Chinasi coinvolte

- **GSK3 β** (principale) + **cdk5**, **PKC**, **CaMK**

Attivazione patologica

- **Amiloide- β** → ↑ attività GSK3 β

Conseguenze dell'iperfosforilazione

▽ *Loss of Function*

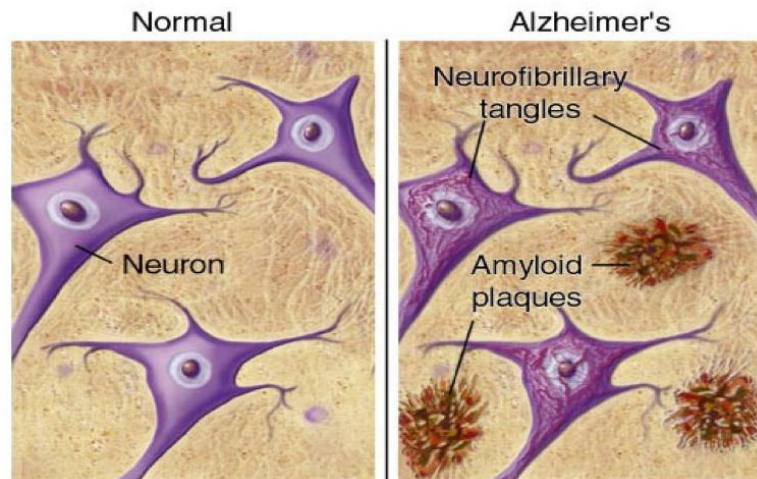
- Tau non lega i microtubuli
- **Disassemblaggio del citoscheletro**
- Compromissione trasporto assonale
- **Alterata localizzazione** di mitocondri

△ *Gain of Function (neurotossicità)*

- **Aggregati insolubili di tau**
- **Interruzione del trasporto** → ↓ ATP, alterazione Ca²⁺
- **Stress ossidativo**: radicali liberi, infiammazione
- **Apoptosi neuronale** → morte cellulare progressiva

Correlazione Clinicopatologica

- **GNF correlano con il grado di demenza** più delle placche senili
→ **Ruolo primario** nella **patogenesi del morbo di Alzheimer**



Riserva cognitiva e progressione dell'Alzheimer

Fase Pre-clinica (15–20 anni prima dei sintomi)

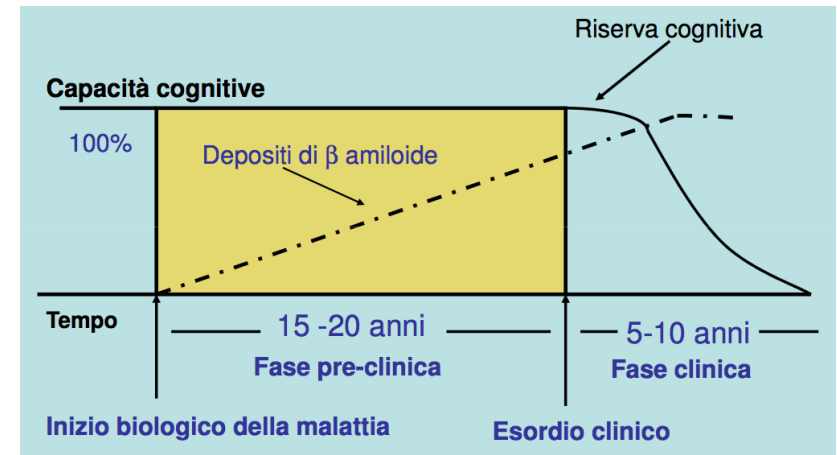
- **Inizio:** accumulo di β -amiloide
→ dalla **corteccia entorinale** alla **neocorteccia**
- **Presenza di patologia** ma:
 - Assenza di sintomi cognitivi evidenti
 - **Marcatori biologici positivi** per Alzheimer

Riserva cognitiva

- Capacità del cervello di **compensare il danno** neuropatologico
- Ritarda l'insorgenza dei sintomi clinici
- Spiega la **discrepanza** tra presenza di patologia e funzioni cognitive integre

Transizione alla Fase Clinica (5–10 anni prima della demenza conclamata)

- **Progressione della patologia:**
 - Ulteriore accumulo di β -amiloide
 - **Sviluppo della patologia neurofibrillare (tau)**
- **Superamento della riserva cognitiva**
→ **Comparsa dei primi deficit cognitivi**
- **Inizio del declino cognitivo**
→ Evoluzione verso la **demenza**



Esordio & Familiarità

Tipo	Età di insorgenza	Tipo	Familiare (% sul totale casi)	Sporadico (% sul totale casi)	Totale (% sul totale)
EOAD (Early-Onset Alzheimer's Disease)	< 65 anni	EOAD (5-10% totale)	3-6% (60% di EOAD)	2-4% (40% di EOAD)	5-10%
LOAD (Late-Onset Alzheimer's Disease)	≥ 65 anni	LOAD (90-95% totale)	5-10% (~ 5-10% di LOAD)	80-90% (~ 85-90% di LOAD)	90-95%
		Totale generale	8-16%	82-94%	100%

Forme familiari e sporadiche

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

- **Entrambi i tipi (EOAD & LOAD)** possono presentarsi come:
 - **Familiare:** storia familiare positiva
 - **Sporadica:** assenza di storia familiare

EOAD Familiare

Ereditarietà autosomica dominante (≈ 50% dei casi familiari)

Geni coinvolti:

Presenilina 1 (PS1) – cromosoma 14

Presenilina 2 (PS2) – cromosoma 1

APP (proteina precursore dell'amiloide) – cromosoma 21

Casi senza mutazione nota: ≈ 50% → base genetica ancora sconosciuta

LOAD Familiare

- Per lo più **non legata a specifici geni noti**
- **Raramente** trasmessa in modo autosomico dominante

Apolipoproteina E (ApoE)

- Principale **fattore di rischio genetico** per LOAD
- **Non è causa diretta**, ma **modula la suscettibilità**

Alzheimer: genetica

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: 18-50%** dei casi EOAD
- **PSEN2: ~ 5%** dei casi EOAD
- **APP: <5%** dei casi 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

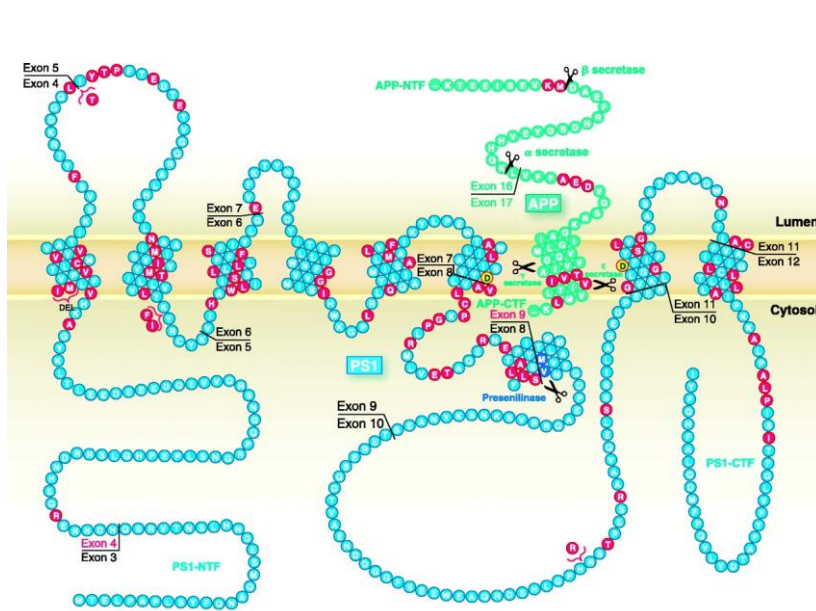
Mutazioni causali: rare

- A differenza dell'**EOAD**, nel **LOAD** le **mutazioni geniche causative** sono **estremamente rare**

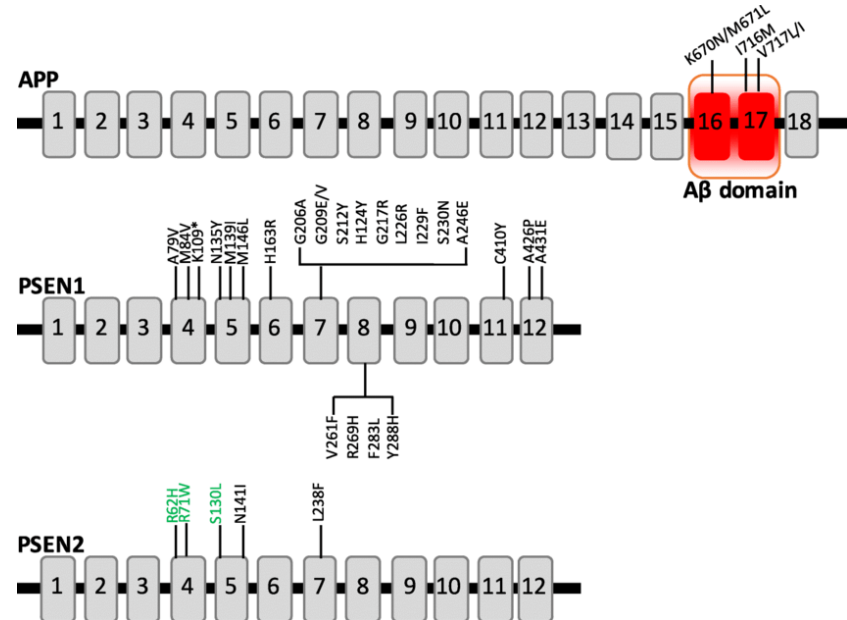
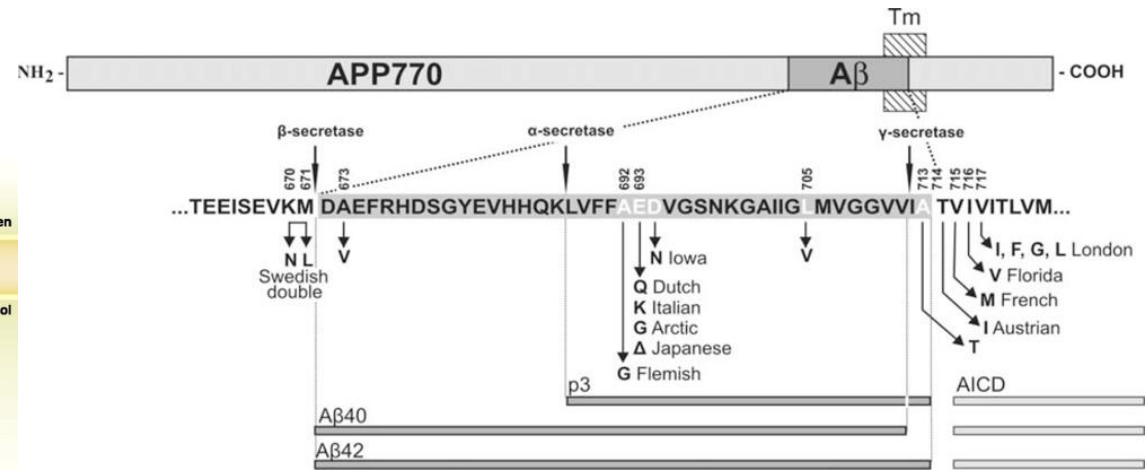
Fattore di rischio principale: ApoE

- **ApoE $\epsilon 4$** = *principale fattore di rischio genetico* per il LOAD
- **Presente nel 20–25%** dei casi sporadici di LOAD (almeno una copia dell' $\epsilon 4$)
- **Non deterministico**: aumenta il rischio, ma **non causa direttamente** la malattia

APP - Proteina Precursore per peptidi Amiloidi (AD1)



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



APP - Proteina Precursore per peptidi Amiloidi (AD1)

Ruolo del gene APP

- **Mutazioni nel gene APP** → ≈ 25% dei casi di EOAD
- EOAD = insorgenza **prima dei 65 anni**
- Le mutazioni causano ↑ **produzione di β -amiloide** → formazione di **placche amiloidi**

Conseguenza molecolare

- Tutte le mutazioni → ↑ **β -amiloide**
- Contribuiscono alla **formazione delle placche** nel cervello
- **Patogenesi diretta** del morbo di Alzheimer

Tipo di mutazione	Effetto	Mutazioni comuni
Missenso	Sostituzione di un singolo amminoacido	E280A, K287N, V717I
Nonsense	Interruzione precoce della sintesi proteica	A42, A673, G227T
Frameshift	Alterazione della lettura → proteina troncata	A673G, E693G, G227V

PRESENILINE

Caratteristiche delle Preseniline

Gene	Cromosoma	Lunghezza proteina	Espressione
PSEN1	14	467 amminoacidi	Tutti i tessuti, soprattutto cervello
PSEN2	1	459 amminoacidi	Tutti i tessuti, soprattutto cervello

1. Funzione enzimatica – Complesso γ -secretasi

- **PSEN1 e PSEN2 = componente catalitico** del complesso γ -secretasi
- γ -secretasi: responsabile del **taglio proteolitico** di proteine transmembrana, tra cui:
 APP (proteina precursore dell'amiloide)
 → genera **A β 40** e **A β 42** (peptidi amiloidi)
- **Ruolo centrale nel metabolismo dell'amiloide**

2. Omeostasi del calcio

- Regolano i **livelli intracellulari di Ca²⁺**
- Cruciali per: **Segnalazione cellulare, Sopravvivenza neuronale**

3. Trasduzione del segnale

- Interazione con vie chiave di segnalazione (**Notch, Wnt, MAP chinasi**)
- Regolano: **Proliferazione. Differenziazione. Apoptosi**

4. Traffico vescicolare

- Interagiscono con proteine coinvolte nel **traffico e trasporto vescicolare**
- Possono **modulare** l'attività di queste proteine, influenzando il trasporto intracellulare

PS & Alzheimer

Trasmissione autosomica dominante

Mutazioni in PSEN1 e PSEN2:
aumentano la produzione relativa di A β 42 rispetto ad A β 40

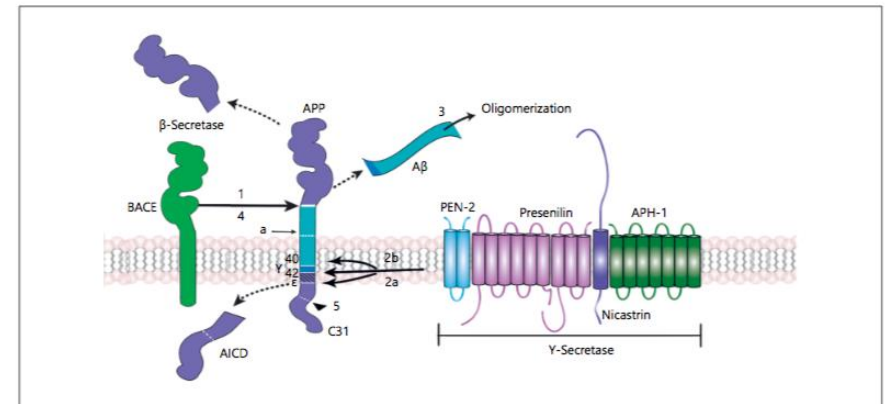
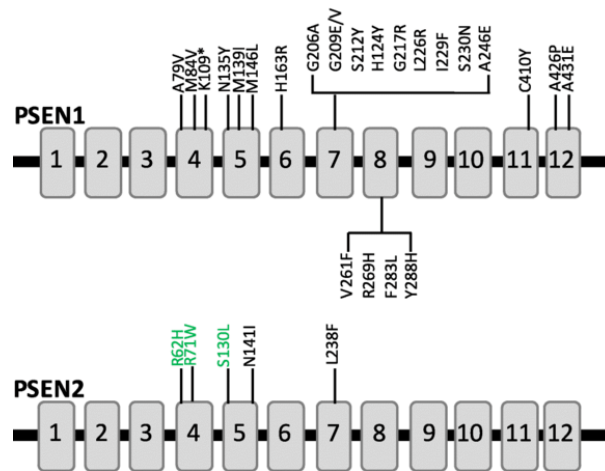


Fig. 2. Production of amyloid β peptide from sequential proteolytic breaks of the APP. The figure shows the sequence of phases in the processing of APP in the formation of amyloid β peptide and its oligomerization. Numbers (1, 2a, 2b, 3, 4, and 5) refer to intervention sites where the production of amyloid β peptide could be modulated

with possible therapeutic utility. α , α -secretase cut site; γ , γ -secretase cut site; ϵ , cut site 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

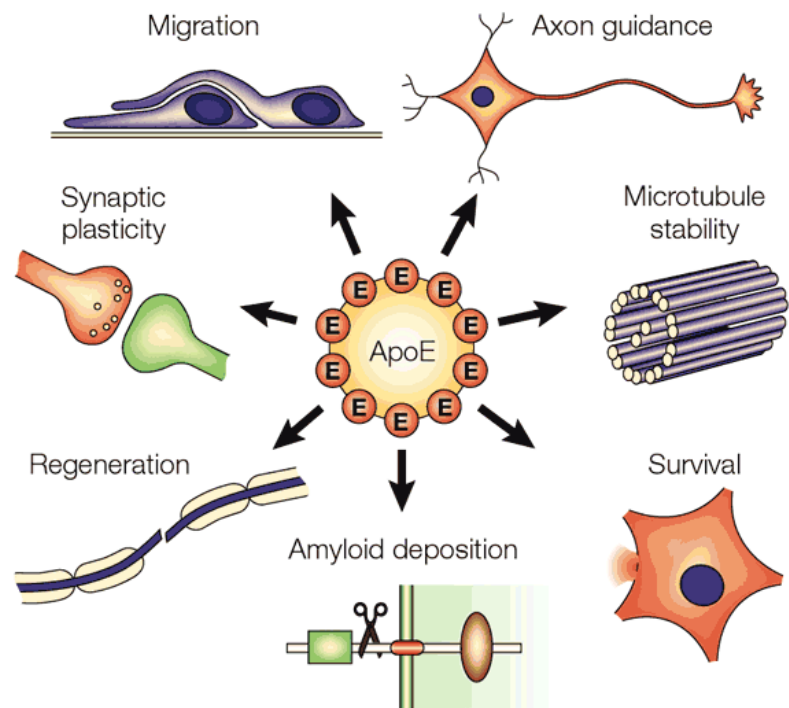
**Espressa principalmente nel fegato ed
in altri tessuti (SNC compreso)**

**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

Apolipoproteina E (AD2)



Nature Reviews | Neuroscience

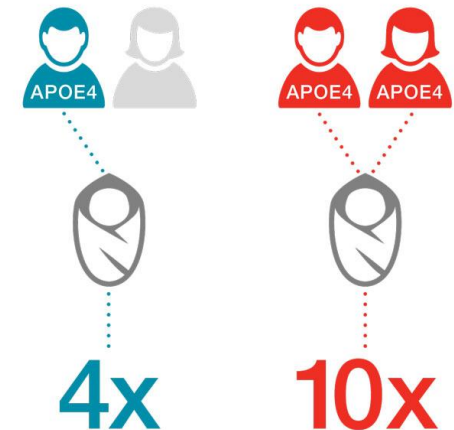
<i>ApoE</i> Genotype	Controls	All Patients with AD	Patients with AD and Positive Family History of Dementia
2/2	1.3%	0%	0%
2/3	12.5%	3.4%	3.5%
2/4	4.9%	4.3%	8.2%
3/3	59.9%	38.2%	23.5%
3/4	20.7%	41.2%	45.9%
4/4	0.7%	12.9%	18.8%

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%

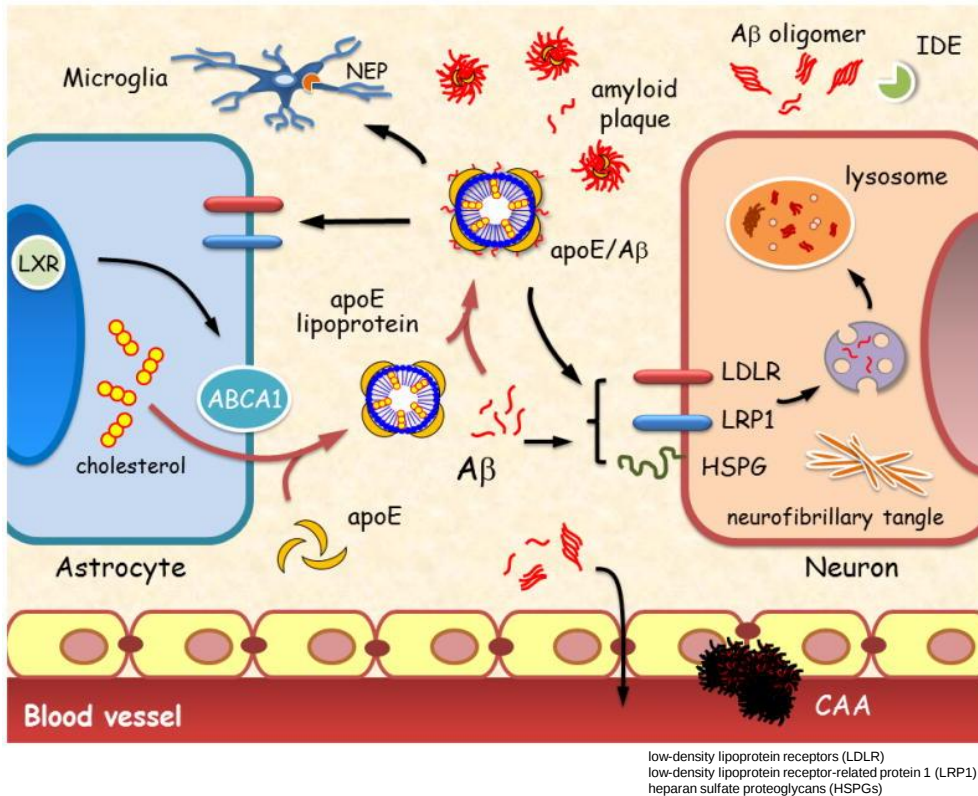
	<i>APOE4</i>		
	Non-carrier	Heterozygous	Homozygous
AD frequency	20%	47%	91%
Mean age of clinical onset	84-yr	76-yr	68-yr



APOE & Alzheimer (AD2)

Funzione di ApoE “lipidizzato”

- ApoE associata a lipidi → **lega A β solubile**
- Facilita l'**internalizzazione dell'A β** nei **neuroni** tramite recettori:
 - **LRP1** (Low-density lipoprotein receptor-related protein 1)
 - **LDLR** (Low-density lipoprotein receptor)
 - **HSPG175** (Heparan sulfate proteoglycan 175)



Conclusione

- **ApoE4** è meno efficiente nel rimuovere A β → contribuisce all'**accumulo extracellulare** → favorisce la **formazione di placche amiloidi**.
- **ApoE2** può invece **favorire la clearance dell'A β** → associata a **rischio ridotto** di sviluppare Alzheimer.

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 **aumentano 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>