MALATTIA DI ALZHEIMER (AD)

malattia *neurodegenerativa progressiva* caratterizzata dalla perdita di funzione e morte delle cellule neuronali in diverse aree del cervello che porta alla *perdita della funzione cognitiva*.

CARATTERISTICHE MACROSCOPICHE

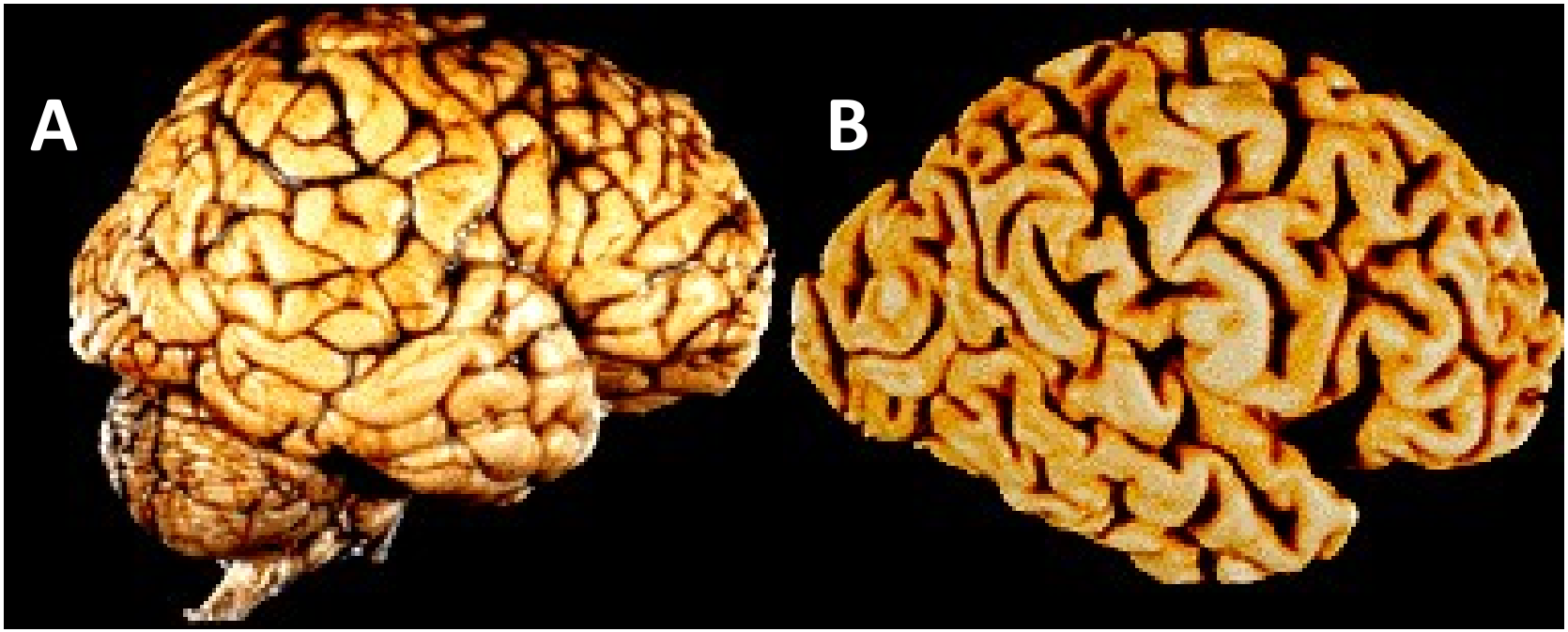
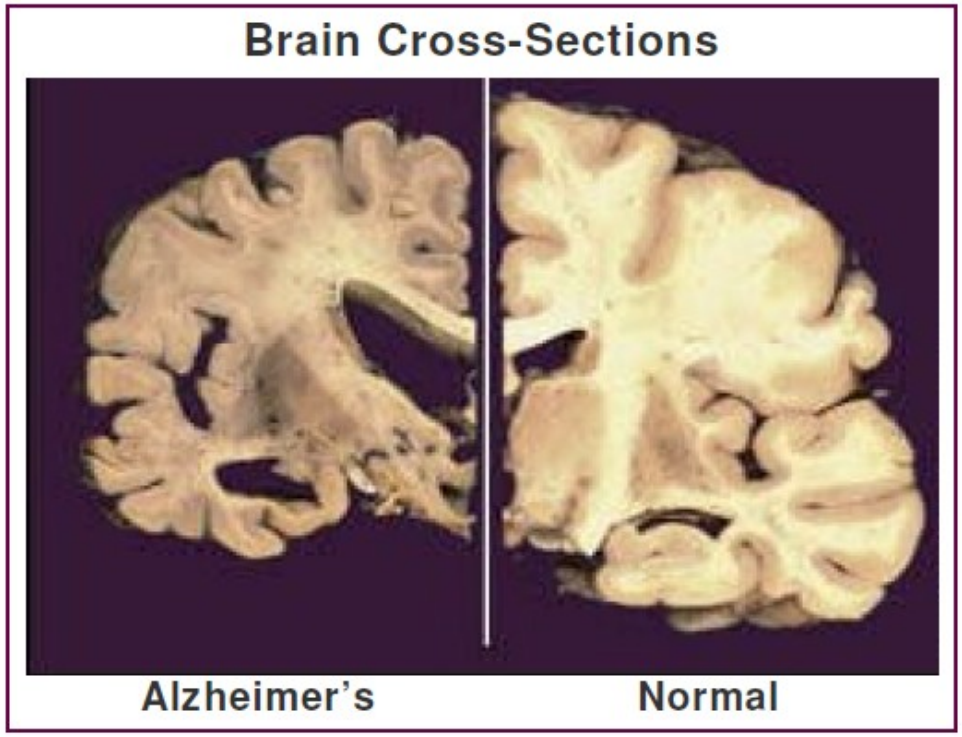


Fig. 1 - ***A****: Cervello invecchiato di paziente sano;* ***B****: Cervello di paziente affetto da malattia di Alzheimer.*

Marcata atrofia diffusa che determina ampliamento dei solchi cerebrali e maggior volume ventricolare



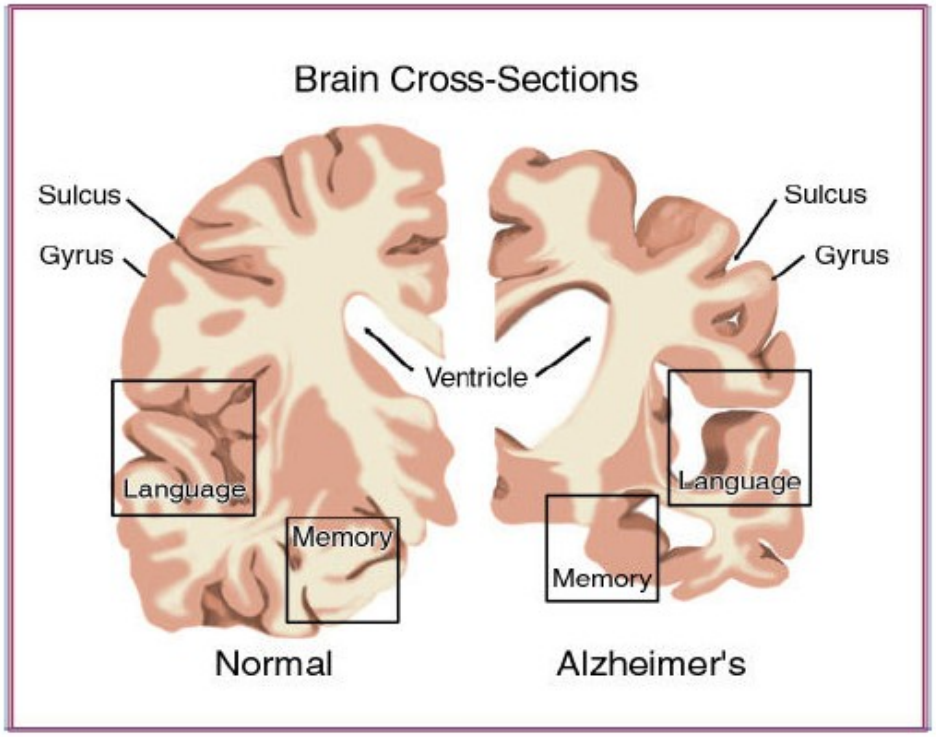


Fig. 2 *- Sezioni frontali del cervello, strutture subcorticali. Allargamento compensatorio dei ventricoli.*

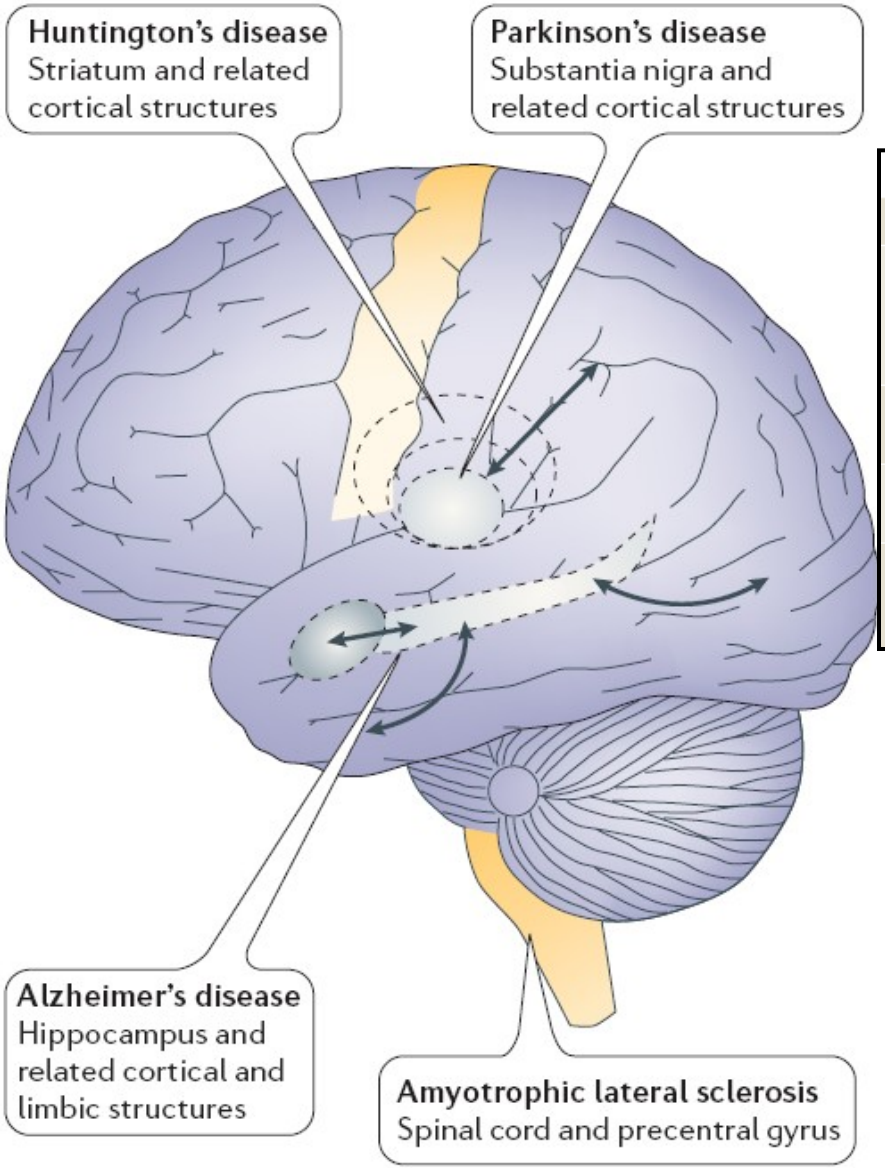


Table 1 | **Phenotypes of neurons vulnerable to age-related neurodegenerative disorders**

Disorder	Affected regions	Phenotypes
Alzheimer's disease	Entorhinal cortex, hippocampus, frontal cortex, basal forebrain, parietal lobe, occipital lobe, amygdala, locus coeruleus* and raphe nucleus*	Projection neurons; multiple transmitters (for example, glutamate, acetylcholine, noradrenaline and serotonin); and low CBPs
Parkinson's disease	Substantia nigra, frontal cortex, locus coeruleus* and raphe nucleus*	Projection neurons; primarily dopaminergic neurons; and low CBPs
Huntington's disease	Striatum, frontal cortex and locus coeruleus*	Projection neurons; and GABA-containing and glutamatergic neurons
Amyotrophic lateral sclerosis	Motor cortex and spinal cord	Projection neurons; cholinergic and glutamatergic neurons; and low CBPs

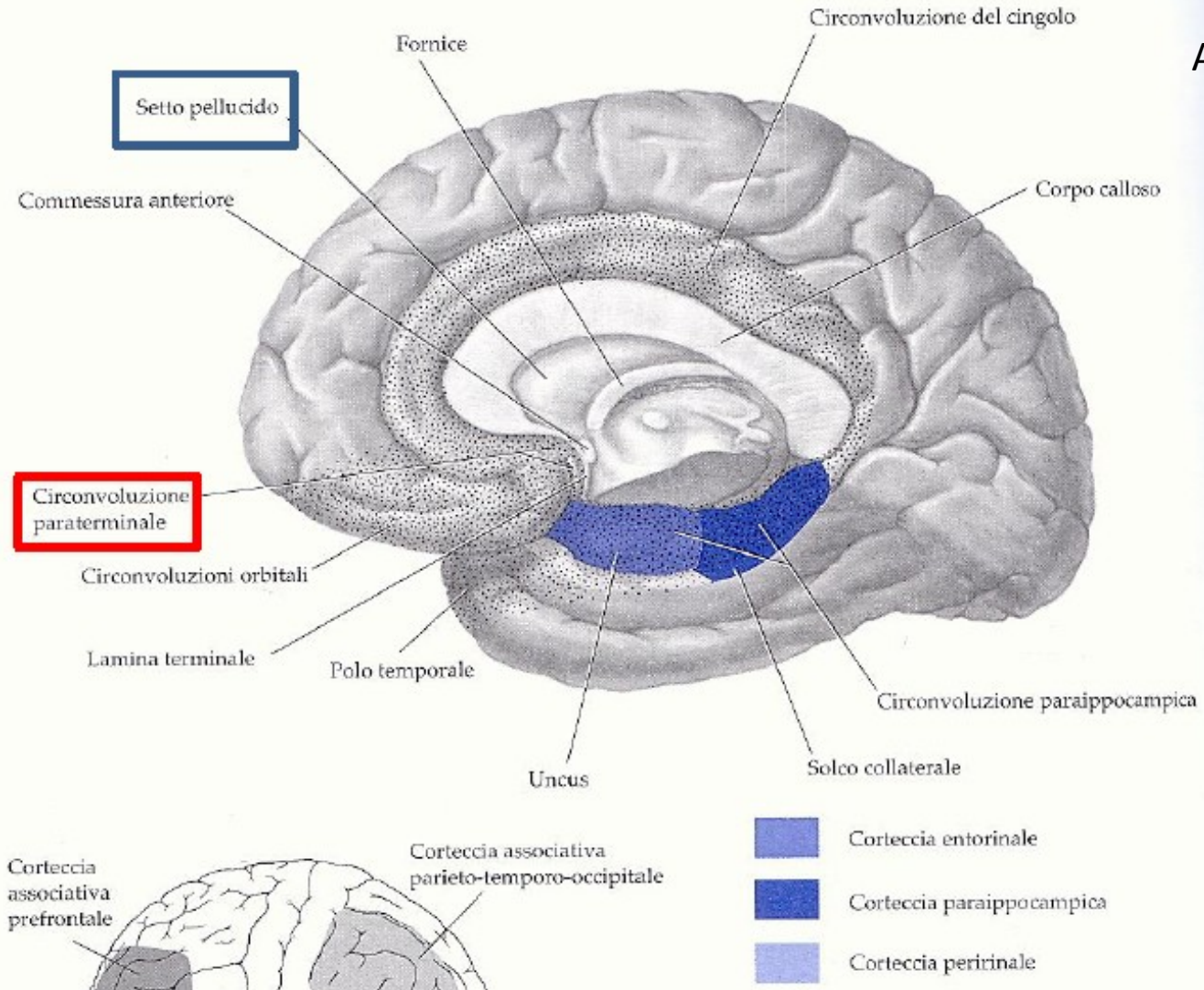
Fig.3

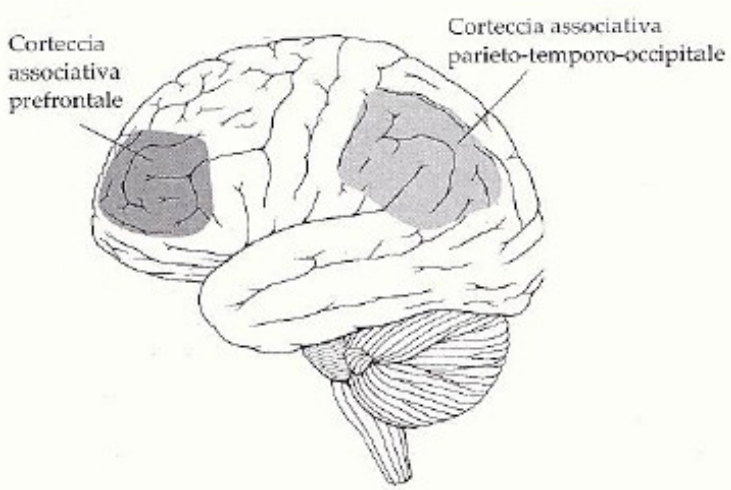
AD: più frequente e comune forma di demenza, 1.200.000 casi in Italia, 150.000 nuovi casi ogni anno;
5-15 anni di aspettativa media di vita dopo il primo esordio di sintomi.
>25% popolazione sopra gli 85 anni è affetta dalla malattia.
>95% sporadico (SAD), <5% familiare (FAD).

AREE CORTICALI

CORTECCIA ASSOCCIATIVA DEL SISTEMA LIMBICO

Fig.4





Superficie mediale dell'emisfero cerebrale di destra dopo asportazione del tronco encefalico. Le aree associative limbiche sono indicate dalle parti tratteggiate.

In basso la corteccia associativa prefrontale e temporo-occipitale.

AREE CORTICALI COLPITE

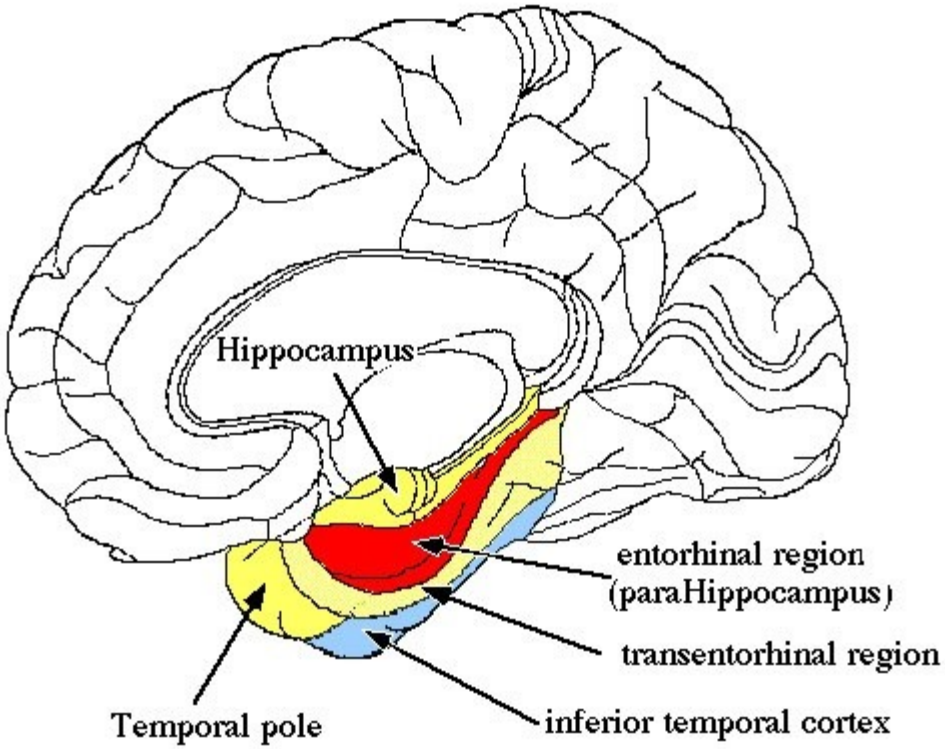


Fig.5

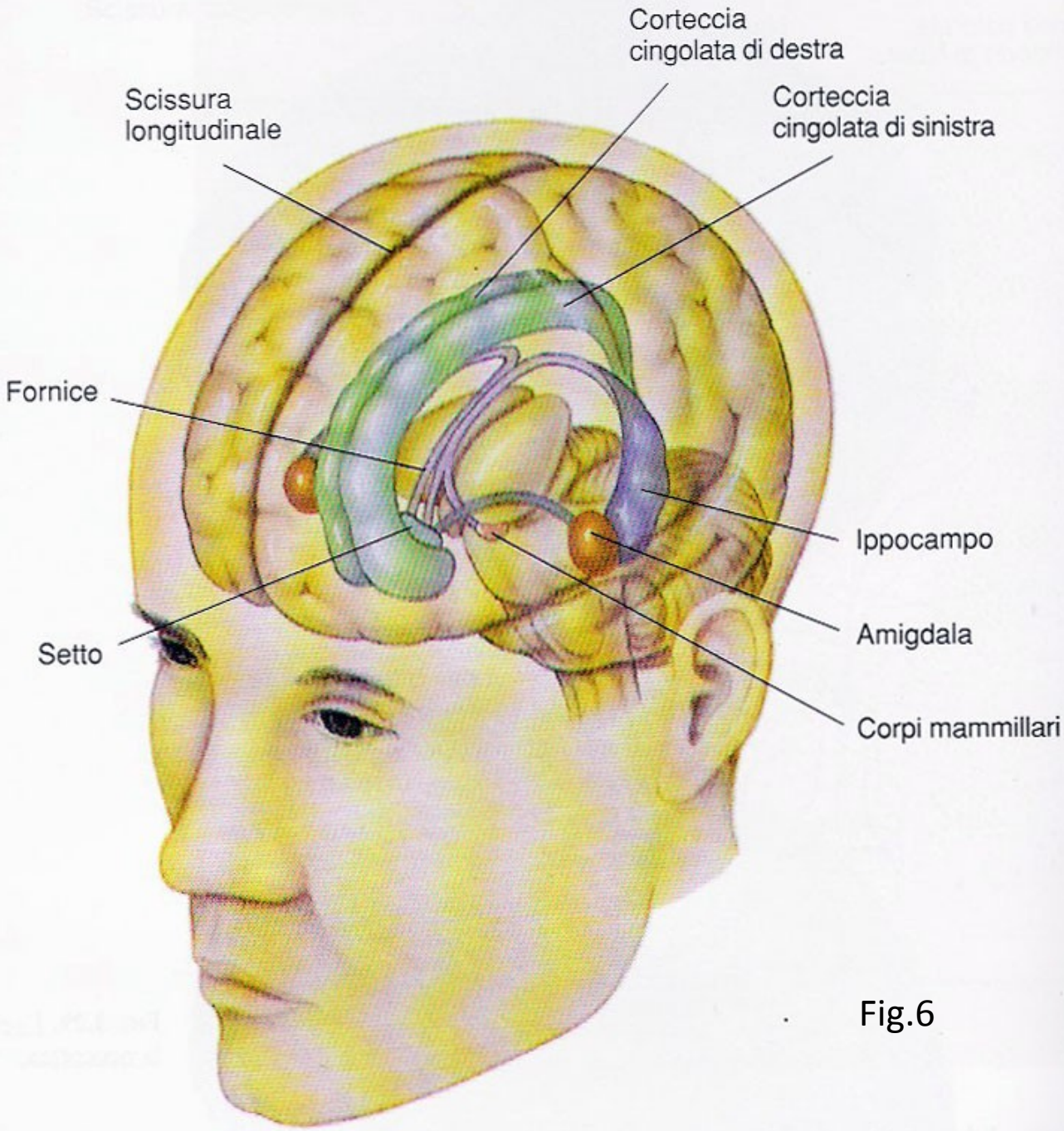

Corteccia
cingolata di destra
Scissura
longitudinale
Corteccia
cingolata di sinistra
Fornice
Ippocampo
Amigdala
Setto
Corpi mammillari

Fig.6

STRUTTURE SOTTOCORTICALI MAGGIORMENTE COLPITE DALLA NEURODEGENERAZIONE

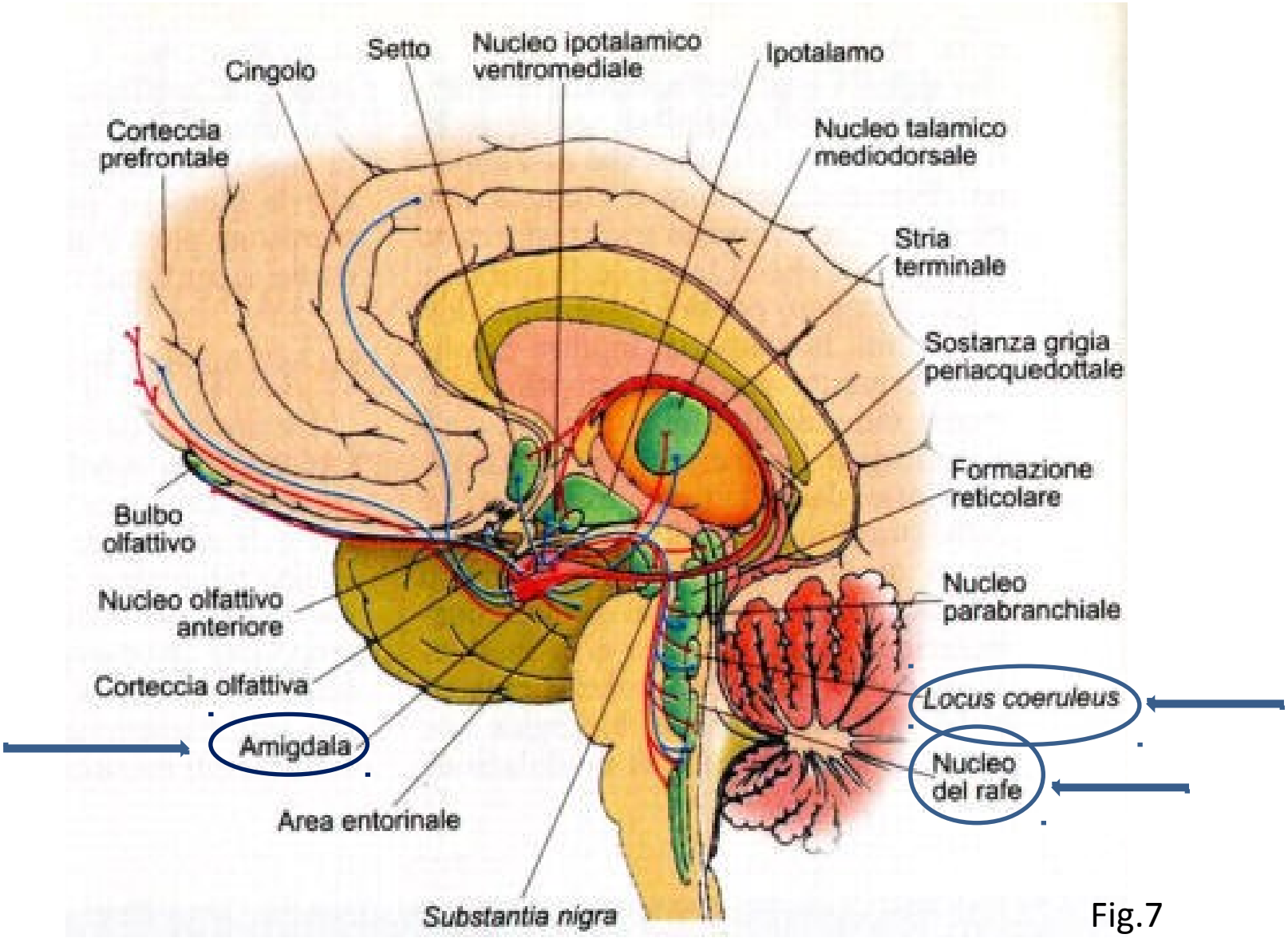


Fig.7

…E STRUTTURE COLINERGICHE (in verde)

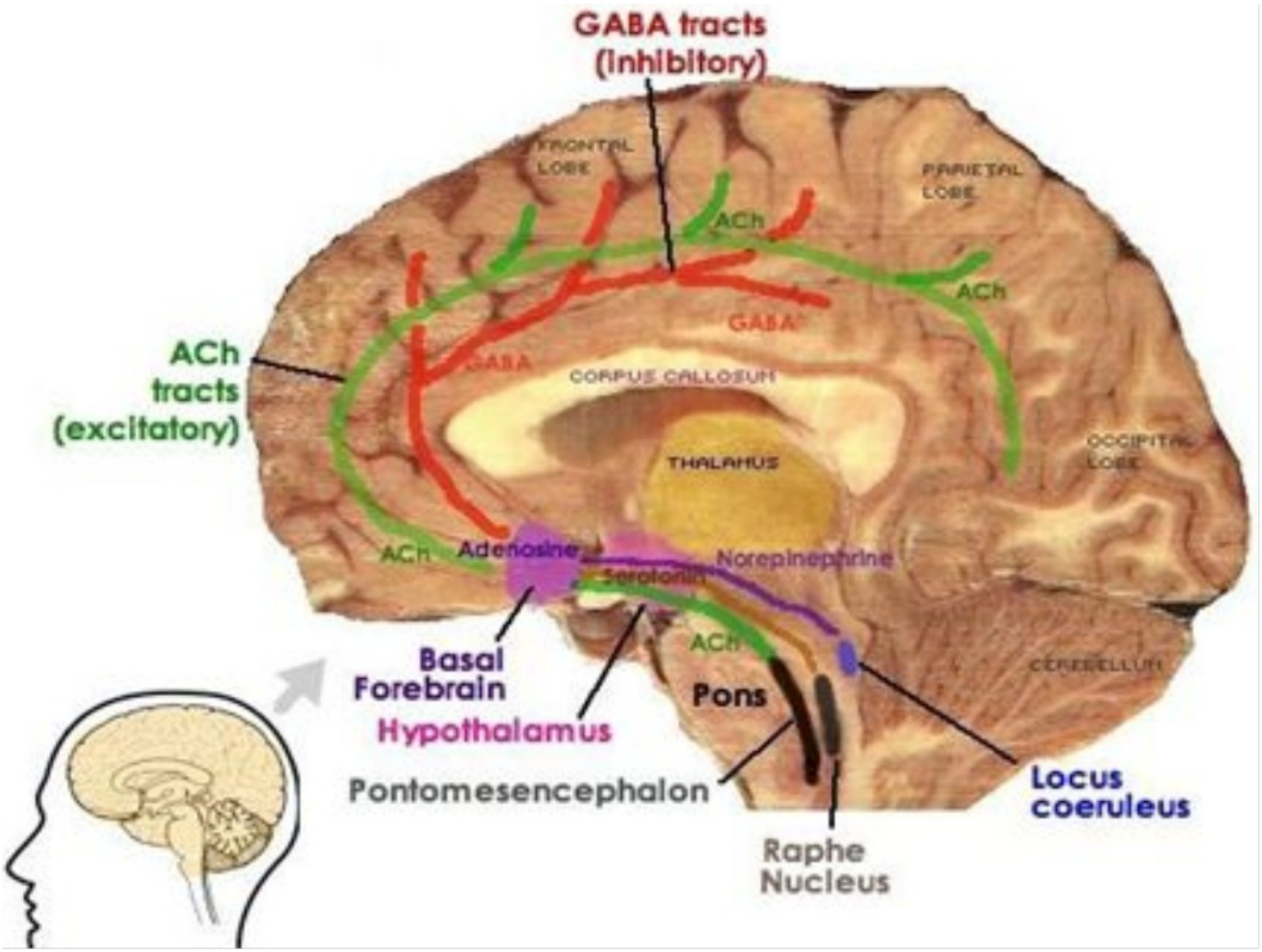


Fig.8

CARATTERISTICHE MICROSCOPICHE

1. **DIMINUZIONE DEL NUMERO DELLE SINAPSI** sia in assoluto che per singolo neurone

2. **PERDITA DI NEURONI**

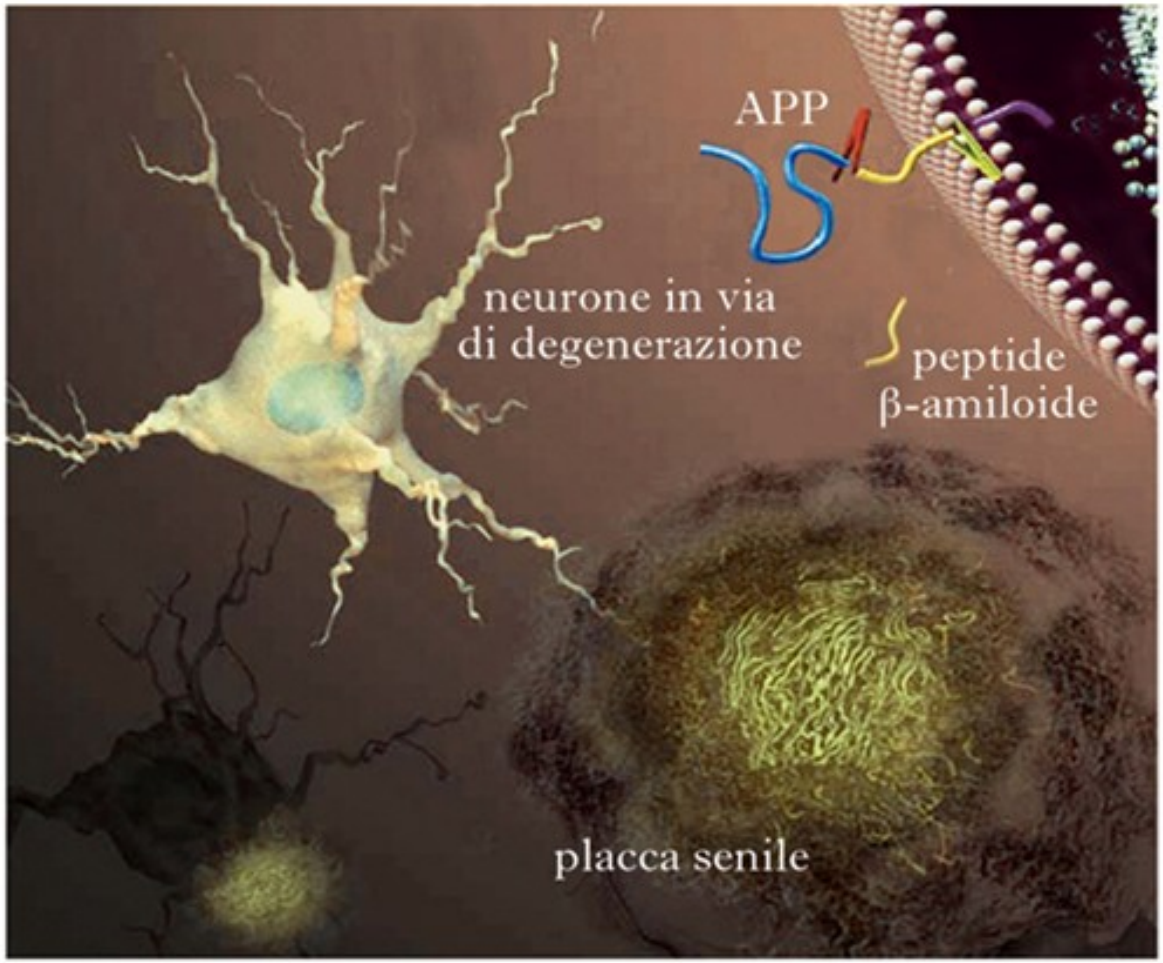
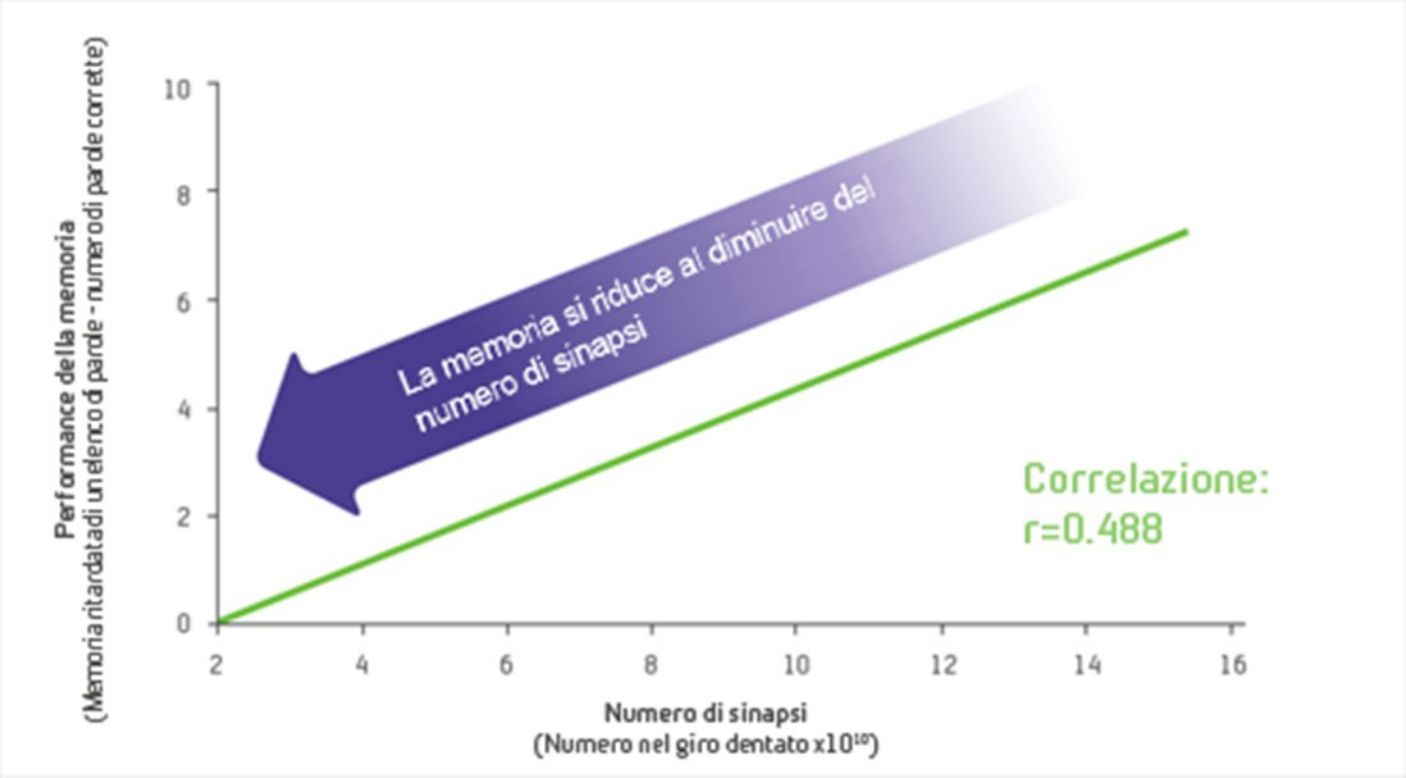
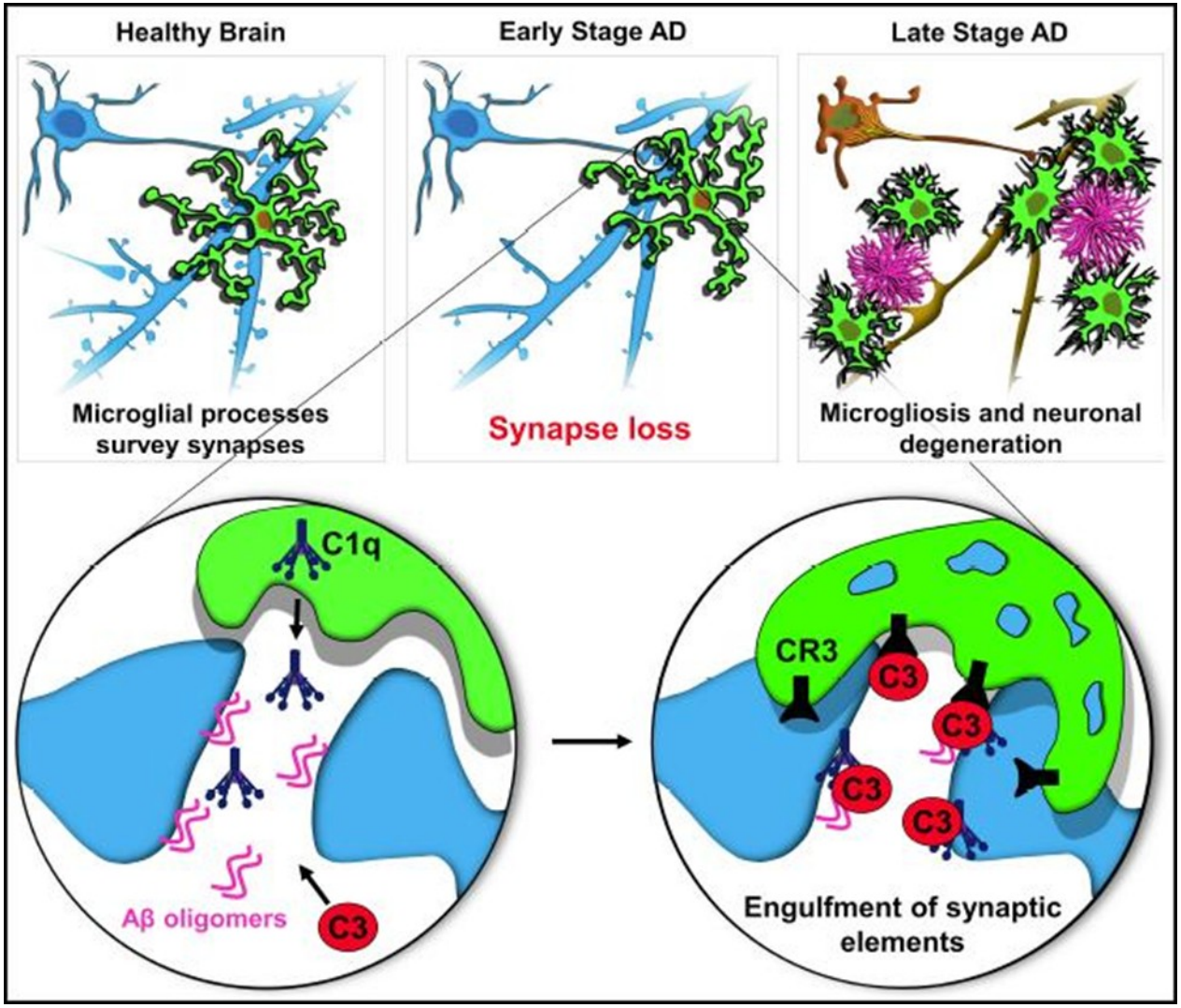


Fig.9



La diminuzione del numero di sinapsi, accompagnata da una diminuzione del neurotrasmettitore acetilcolina, correla col decorso e con l'entità della malattia.


Healthy Brain
Early Stage AD
Late Stage AD
Microglial processes survey synapses
Synapse loss
Microgliosis and neuronal degeneration
C1q
Aβ oligomers
C3
CR3
C3
C3
C3
C3
Engulfment of synaptic elements

3. **PLACCHE DI AMILOIDE (placche neuritiche o senili)**:

depositi amorfi **extracellulari** di proteina β-amiloide (Aβ) sotto forma di placche: sono costituite da un nucleo centrale di β-amiloide, circondato da un anello di neuroni distrofici, microglia e astrociti attivate.

Si sviluppano soprattutto in ippocampo, paraippocampo, amigdala e lobi temporali superiore e inferiore.

Presenti in misura ridotta anche in persone sane.

4. GROVIGLI NEUROFIBRILLARI:

intreccio **intracellulare**

di neurofibrille formate da proteina TAU anomala

NORMALE ALZHEIMER

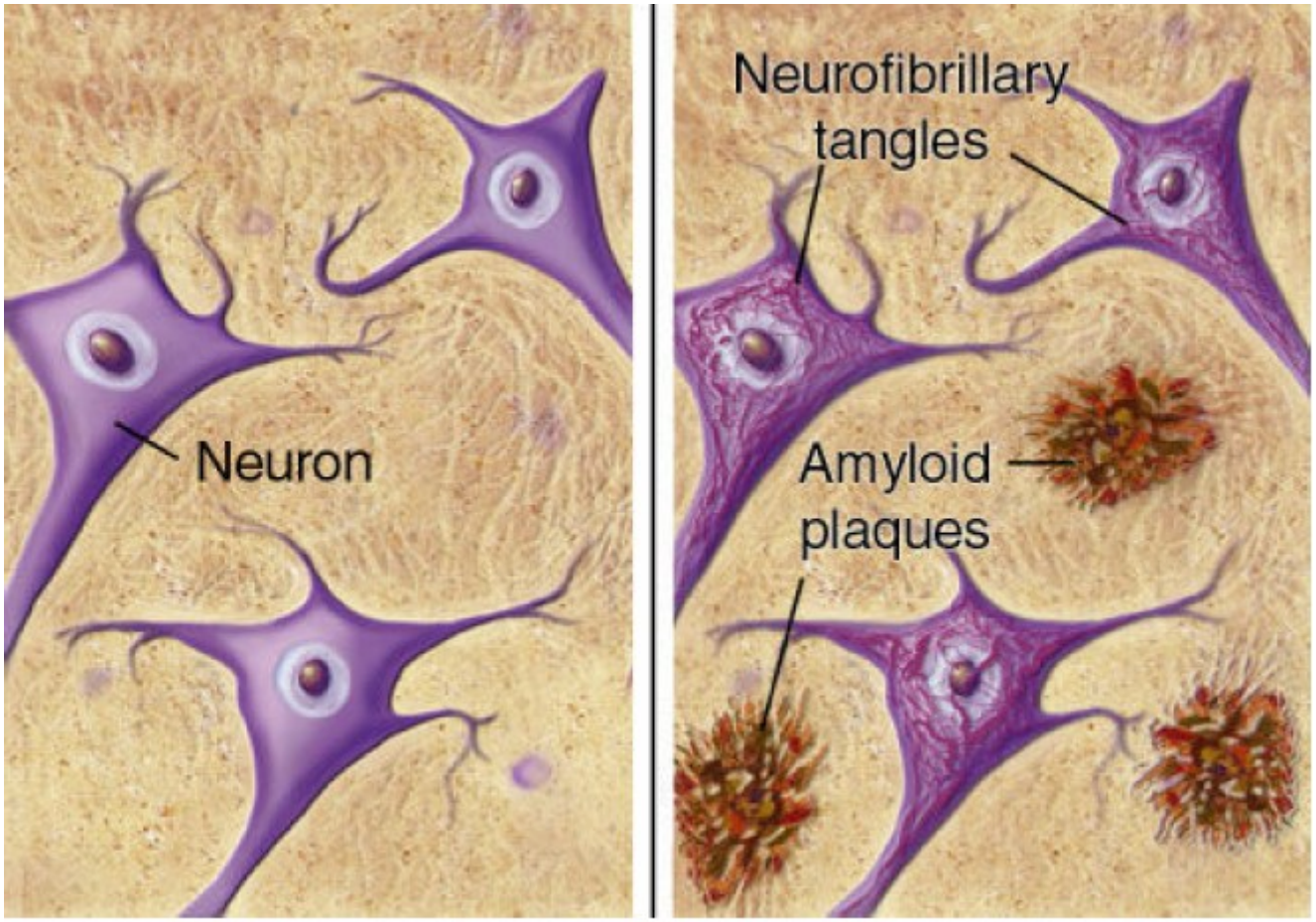
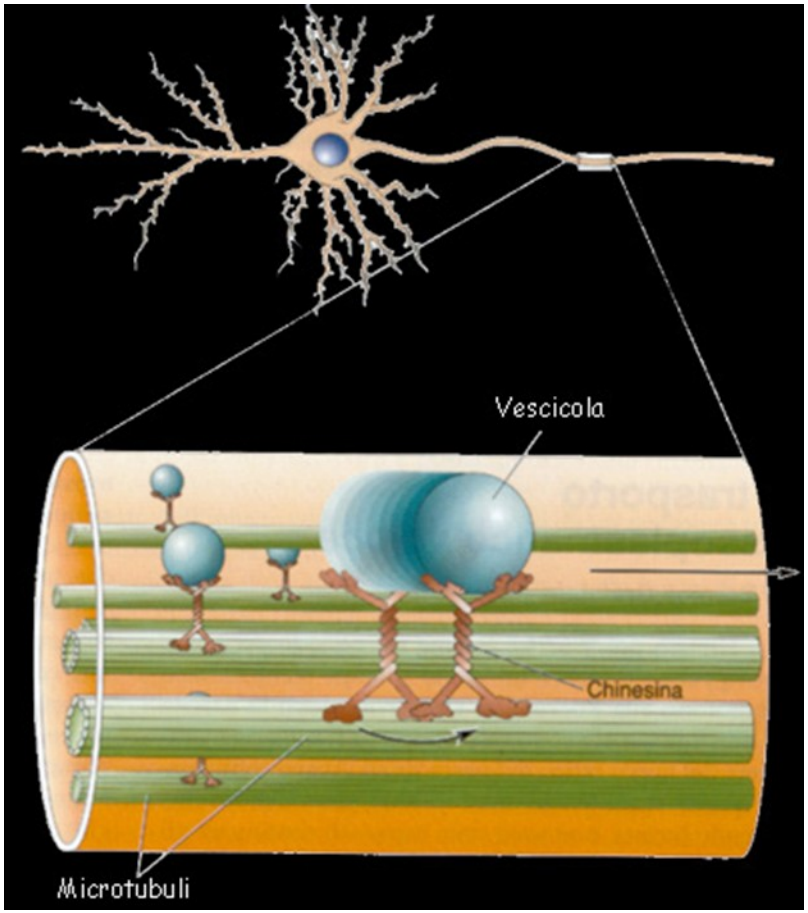
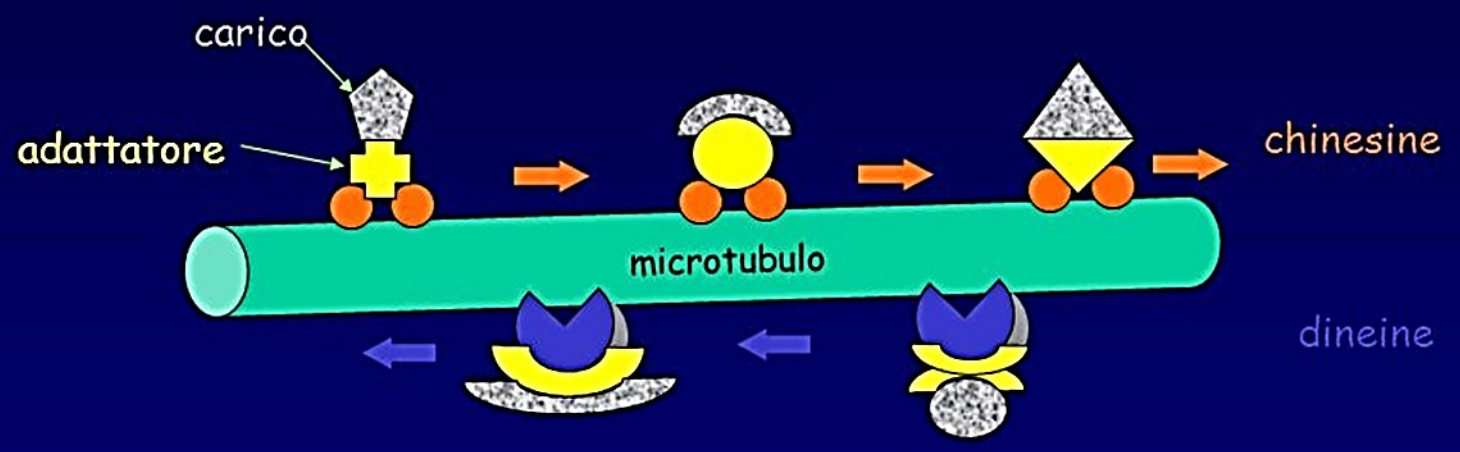


Fig.10


Vescicola
Chinesina
Microtubuli

Esiste un controllo molecolare del FLUSSO ASSONICO:

La CHINESINA e la DINEINA sono *MOTORI citoplasmatici* associati ai MICROTUBULI



I meccanismi attraverso i quali il trasporto assonale è interrotto sono molteplici.

Come un viaggio in treno, il disagio per il trasporto può avvenire tramite:

1. danni ai motori (chinesina e dineina citoplasmatica);
2. danni alle rotaie (microtubuli);
3. danni ai carichi (ad esempio, per inibire il loro attaccamento ai motori);
4. danni alla fornitura di combustibile (ATP).

Tutti questi insulti possono contribuire alla neurodegenerazione.

Struttura e funzione della proteina τ (tau)

Fig.11

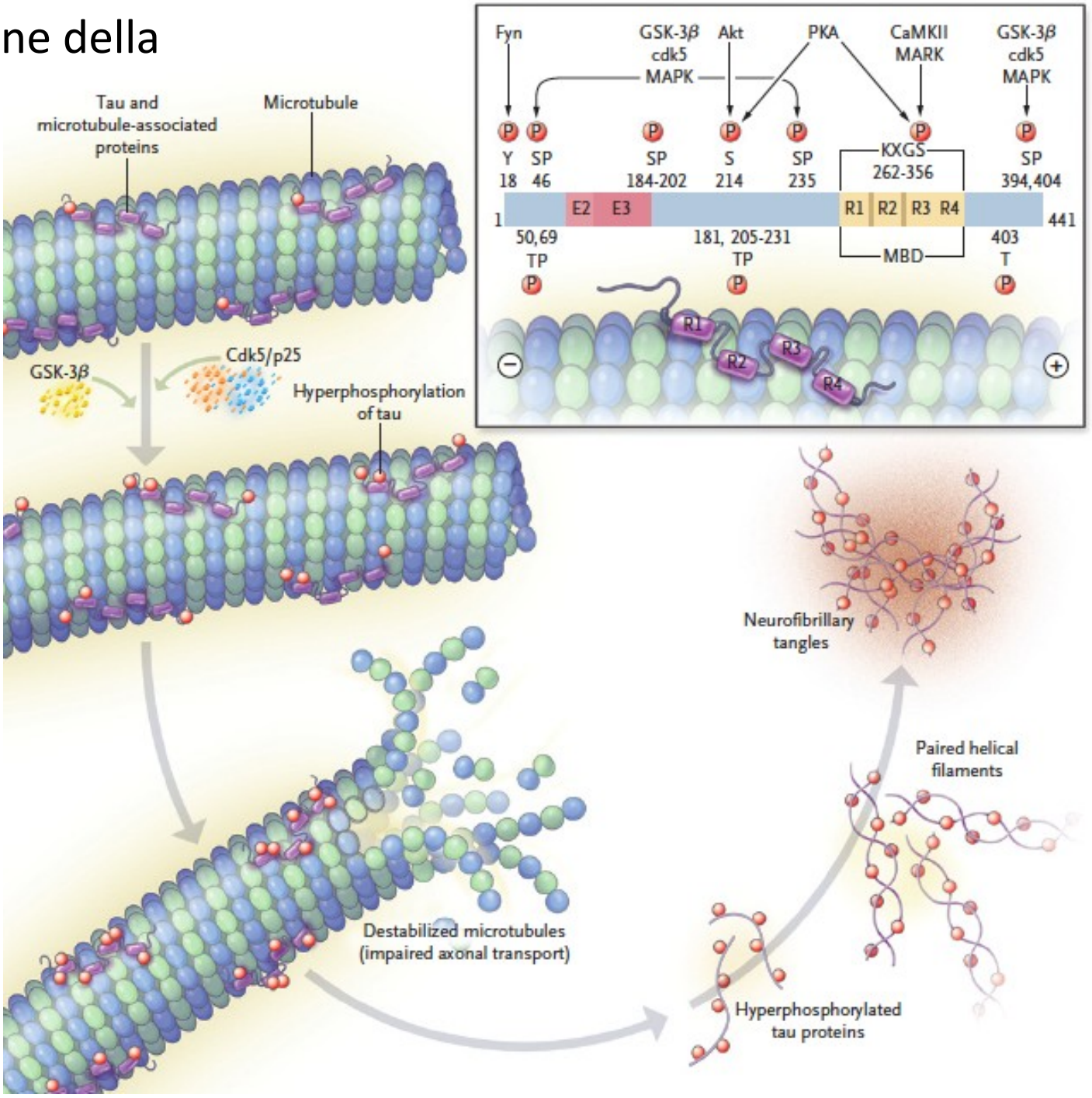
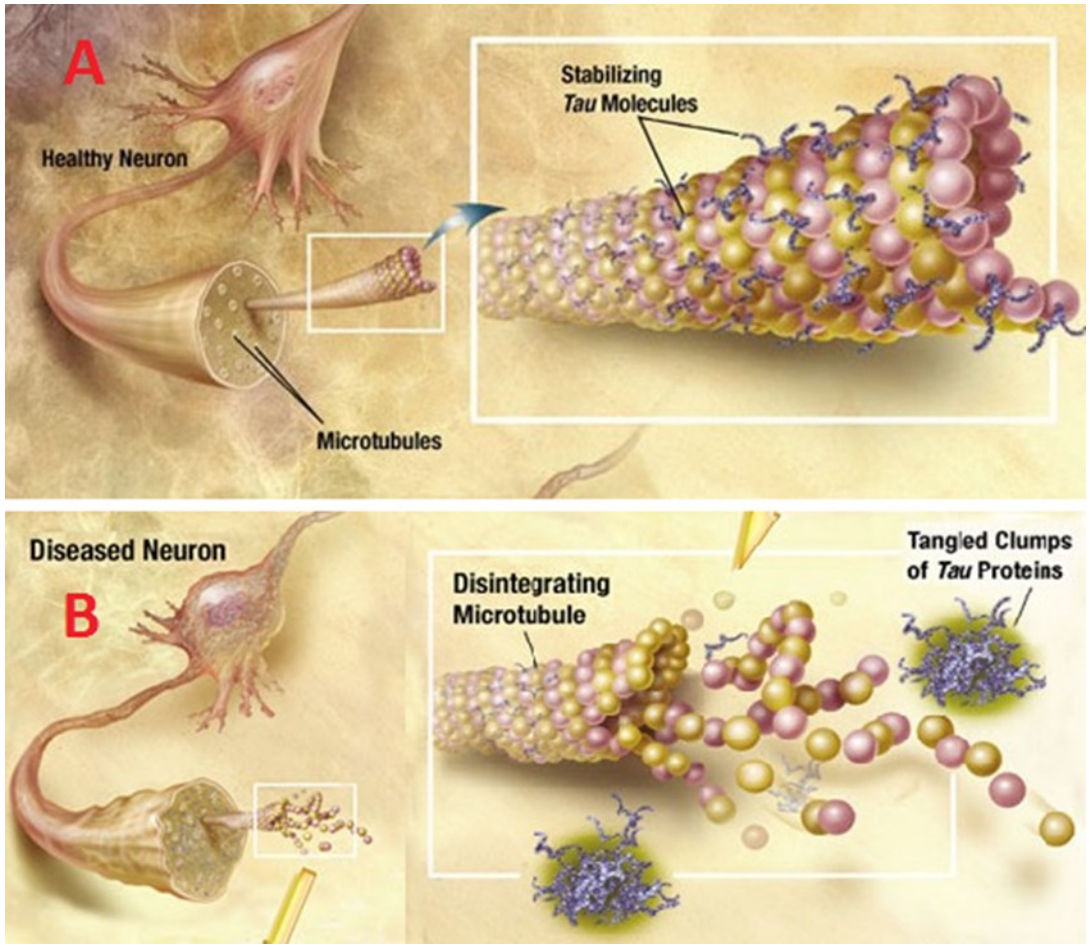


Fig.12

Accumulo nel corpo cellulare dei neuroni
prevalentemente nell'ippocampo,
nella corteccia entorinale,
nell'amigdala e
nei nuclei del proencefalo basale.



In alto l'assone di un neurone sano con i microtubuli intatti stabilizzati dalla tau sana.
In basso l'assone di un neurone malato con i microtubuli distrutti dai grovigli di proteina Tau fosforilata.

FORME CLINICHE

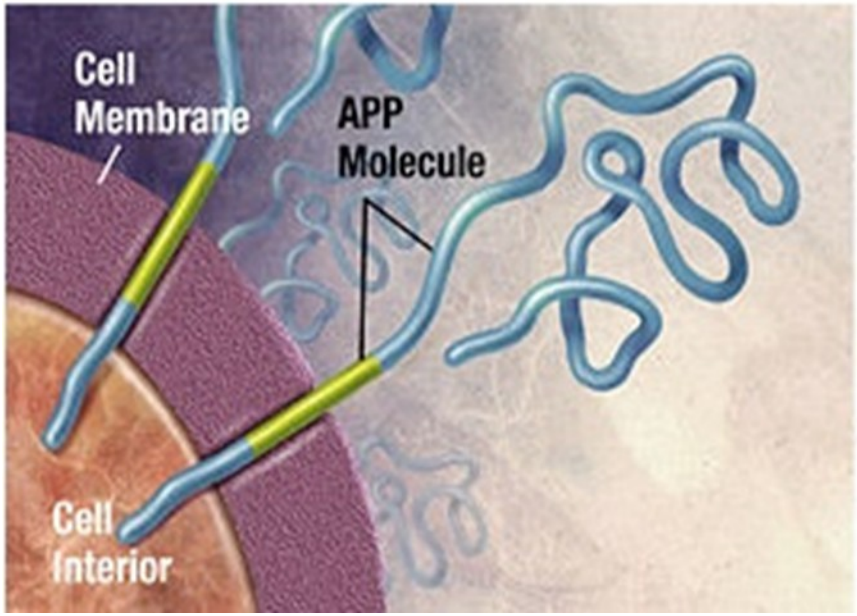
Fig.13

Genetica dell'Alzheimer

Cromosoma	Difetto	Fenotipo
21	Trisomia	Aumento di Aβ
21	Mutazione in βAPP	Aumento di Aβ
19	Polimorfismo ApoE 4	Aumento di placche e depositi vascolari
14	Mutazione presenilina 1	Aumento di Aβ
1	Mutazione presenilina 2	Aumento di Aβ

β - AMILOIDE

APP (amyloid precursor protein) è una glicoproteina transmembrana, presente in tutte le cellule, ma prevalentemente nei neuroni ed è espressa in tre isoforme costituite rispettivamente da 695, 751 e 770 amminoacidi.
È localizzata sulla membrana plasmatica dei dendriti, del corpo e degli assoni sia di cellule neuronali che di quelle gliali.

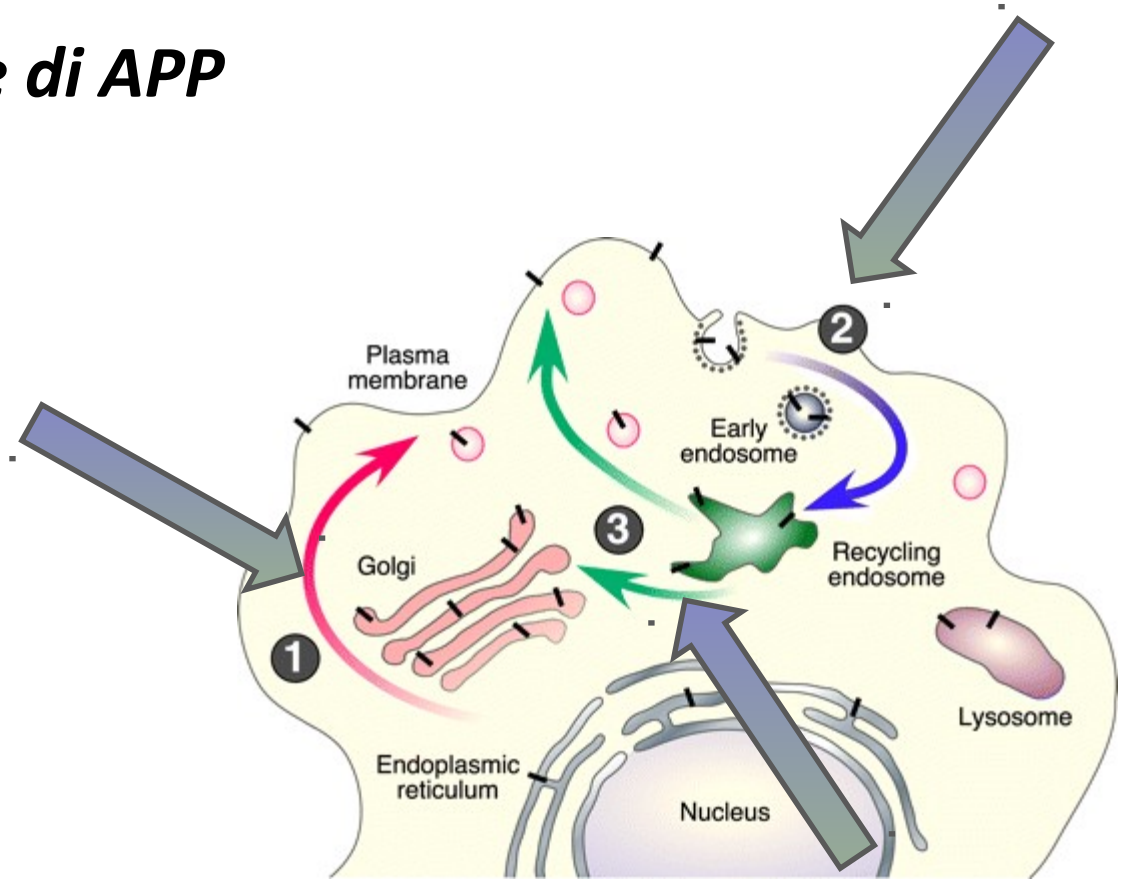


Traffico intracellulare di APP

- La forma matura, dalle membrane del golgi , raggiunge la membrana celullulare (step 1)

- Dalla membrana plasmatica viene internalizzata con vescicole endocitiche (step 2)

- Nell'endosoma viene o reciclata e ripresentata in membrana o degradata tramite enzimi idrolitici (step 3)



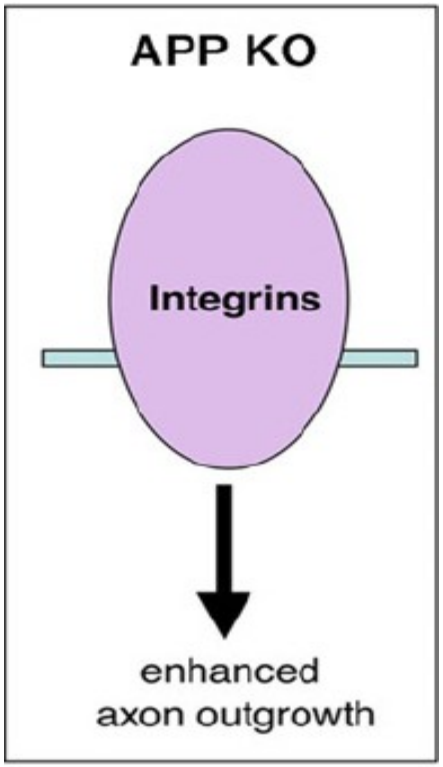
APP e i neuroni

APP e APPα hanno un ruolo centrale nel controllo della crescita neuronale.
Numerosi esperimenti dimostrano che la lunghezza del neurite dipende da un fine equilibrio tra APP ed il suo frammento.
La proteina integra inibisce l'eccessiva crescita dell'assone mentre APPs α si oppone all'attività di APP

APP e l'integrina β1

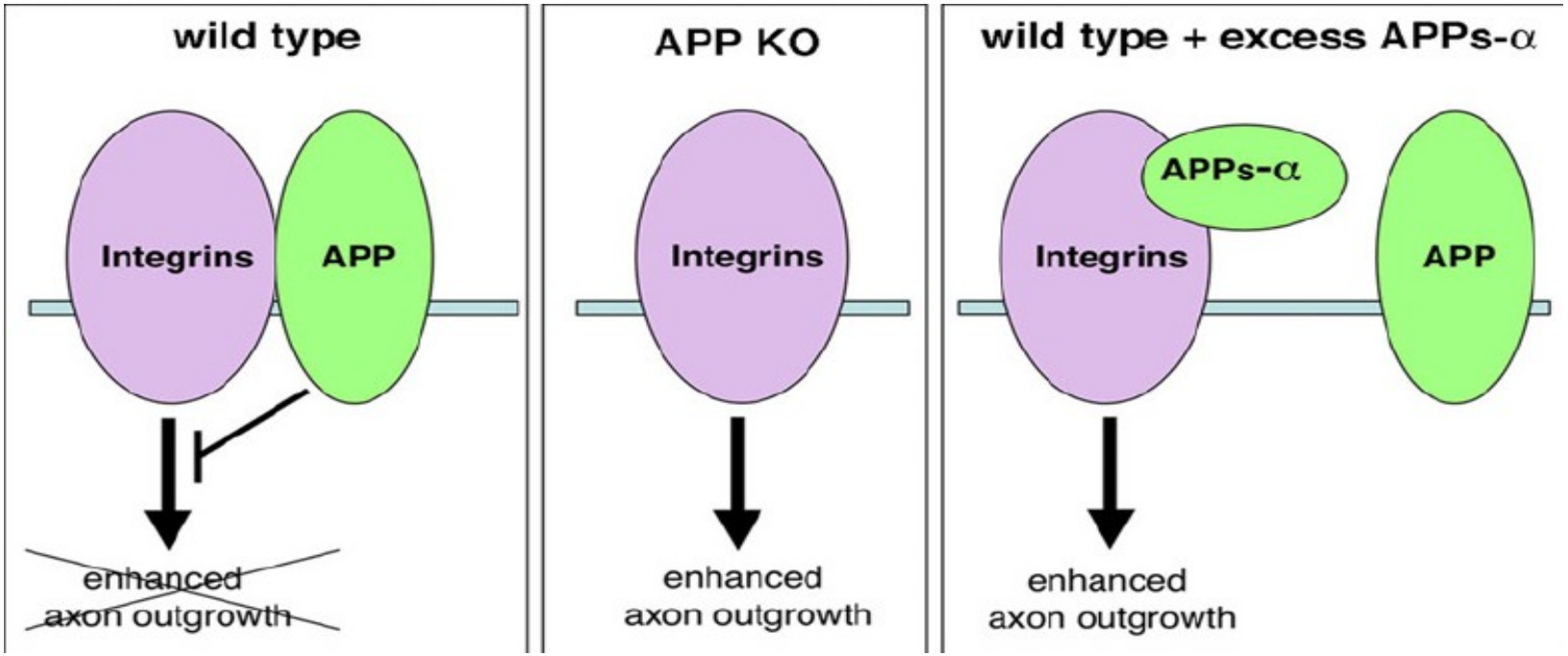
La proteina precursore dell'amiloide può regolare la crescita assonale tramite l'integrazione con un'integrina di membrana .

L'Itg 1 attiva una cascata di segnali intracellulari che aumentano la crescita del neurite

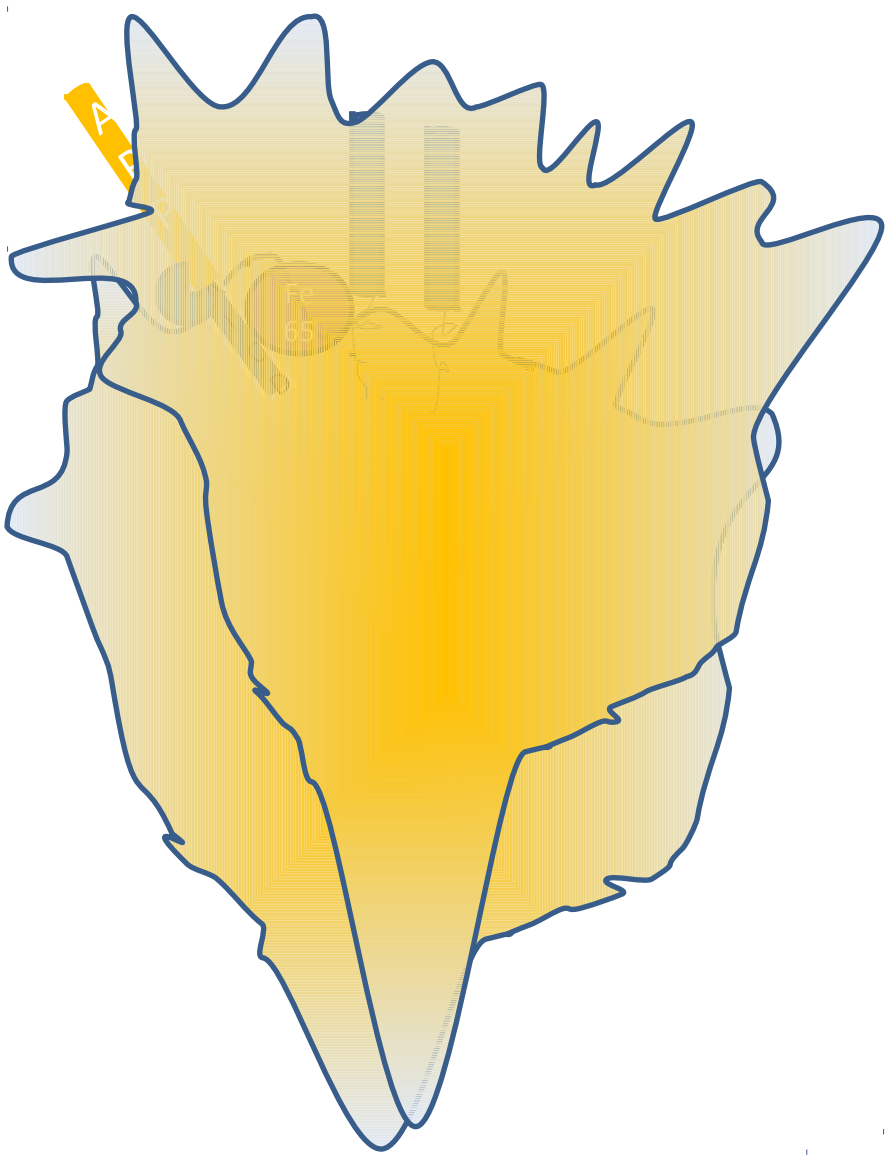


- La funzione di APP è quella di inibire l'attività dell'integrina

- APPs-α può competere con APP impedendo il legame con l'integrina β1 e quindi favorendo la crescita dell'assone



L’interazione tra APP e l’integrina β1 è mediata da una proteina adattarice Fe65 che trasporta il dominio AICD nel nucleo, il quale regola la trascrizione genica di molecole per il citoscheletro, con implicazione nella crescita assonale



FORMAZIONE DI β-AMILOIDE

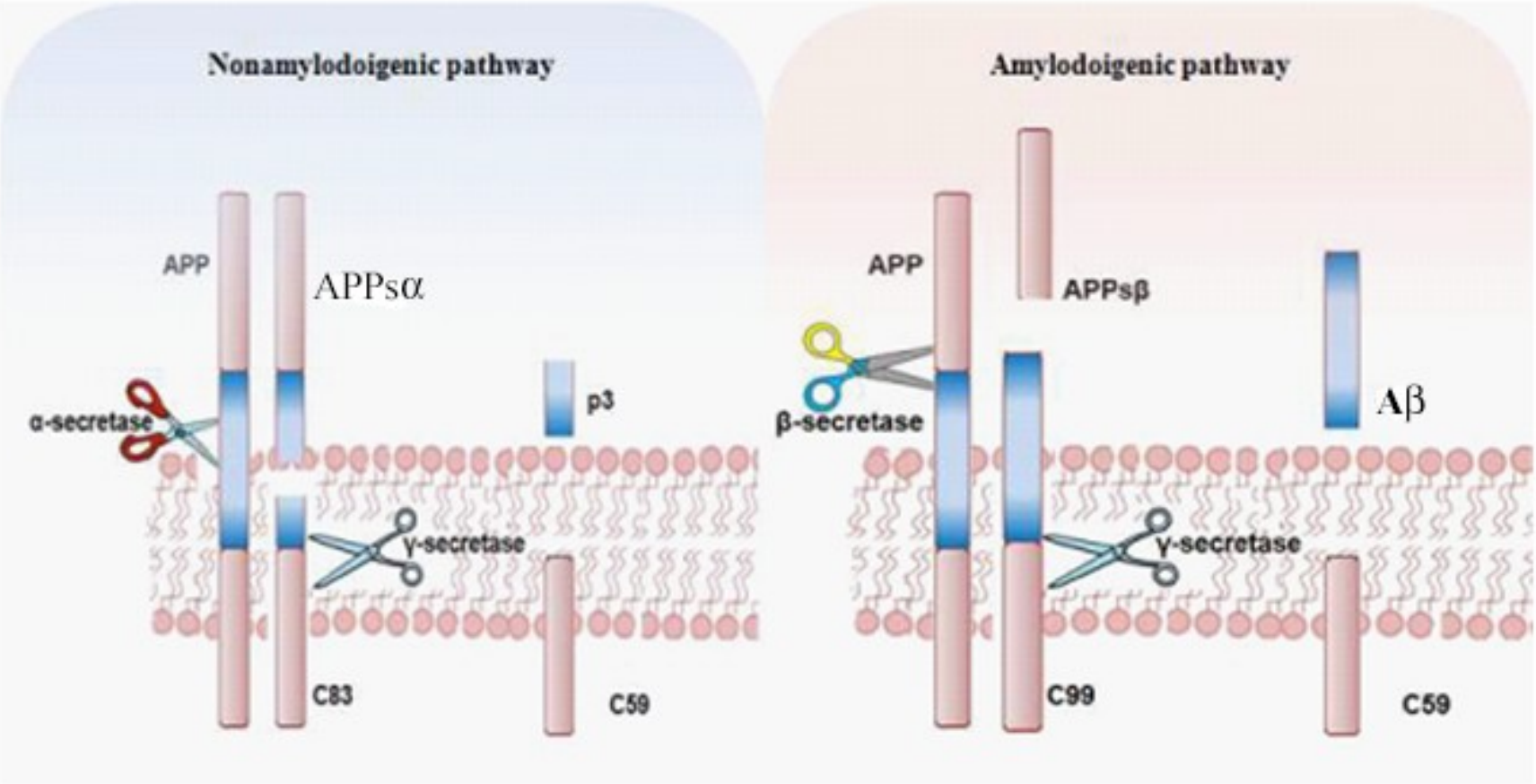


Fig.14

L'APP svolge alcune funzioni come proteina intatta e ne svolge altre quando è ridotta in frammenti .
Il clivaggio della proteina avviene attraverso tre specifiche proteasi , su determinate sequenze sia sul dominio intracitoplasmatico che extracellulare.

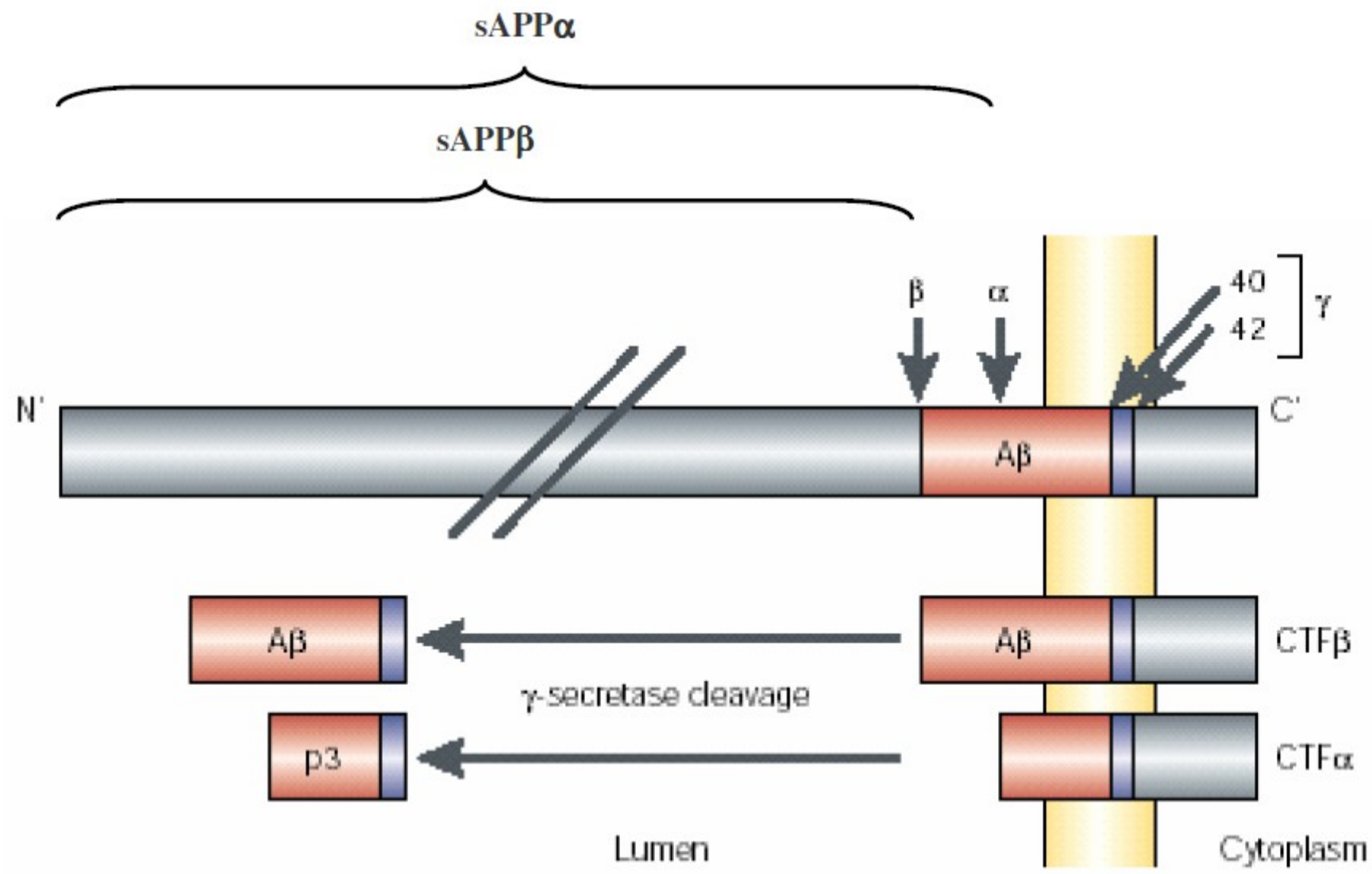

sAPPα
sAPPβ
β
α
40
42
γ
N'
C'
Aβ
Aβ
Aβ
CTFβ
γ-secretase cleavage
p3
CTFα
Lumen
Cytoplasm

Fig.15

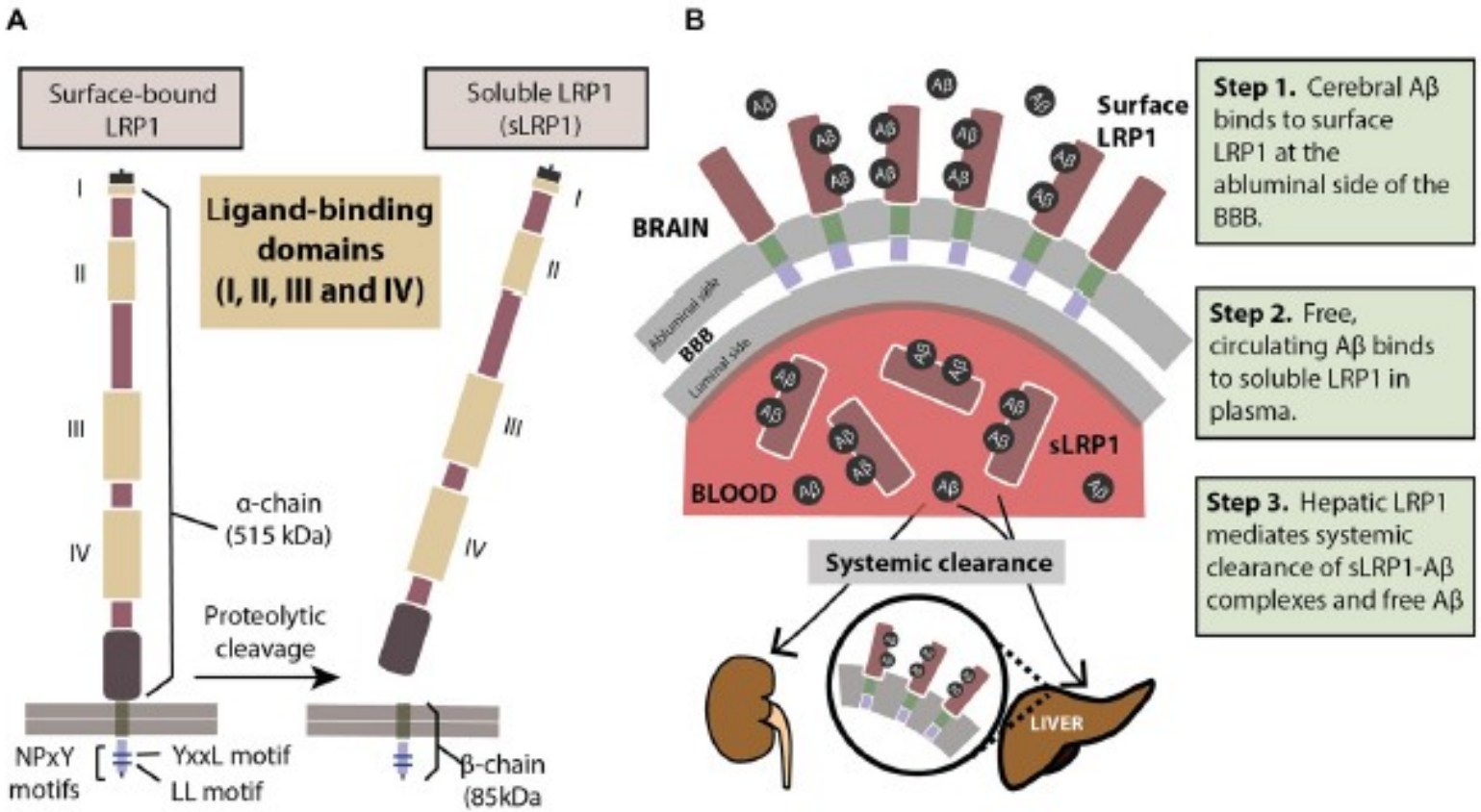


FIGURE 1 | (A) The structure of LRP1. The extracellular domain consists of a heavy α-chain (515 kDa) with four ligand-binding domains. The light chain or the β-chain (85 kDa) extends into the intracellular compartment where it has two characteristic NPxY motifs involved in endocytosis and cell signaling. Proteolytic cleavage of surface-bound LRP1 yields the soluble sLRP1. **(B)** The three steps of LRP1-mediated Aβ clearance from brain (*step 1*), from blood (*step 2*) and from the body (*step 3*). For description of these three steps please see panel **(B)**. See "Role of LRP1 in Aβ Clearance" Section for a more detailed explanation.

Fig.16

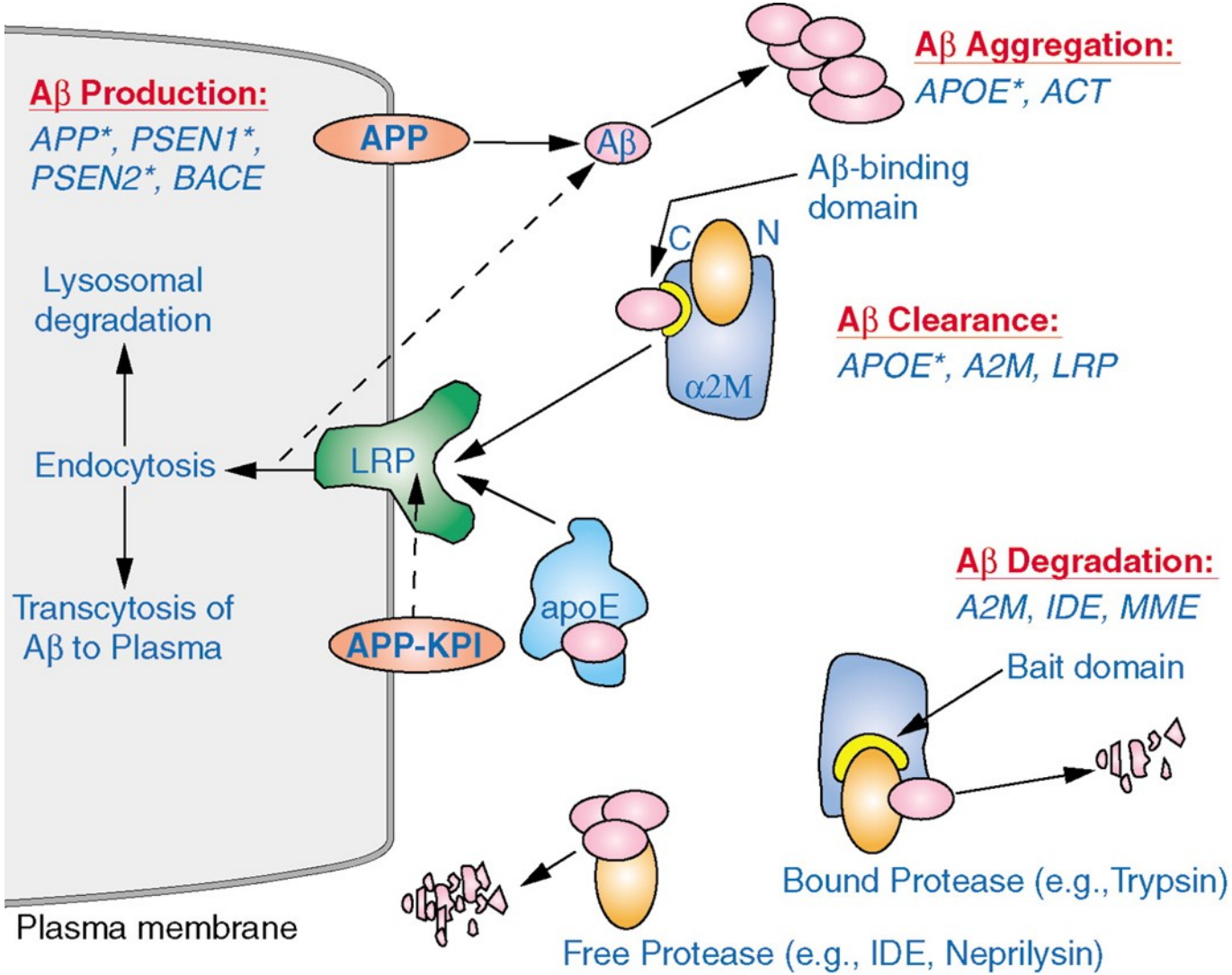


Fig.17

Possibili cicli patogenici di produzione, clearance e degradazione di Aβ.

I complessi ApoE-Aβ e α2M-Aβ possono essere internalizzati da LRP, quindi vengono degradati nel lisosoma o trasferiti nel plasma. All'esterno della cellula α2M-Aβ può legare una proteasi che degrada Aβ oppure può essere degradato da proteasi libere.

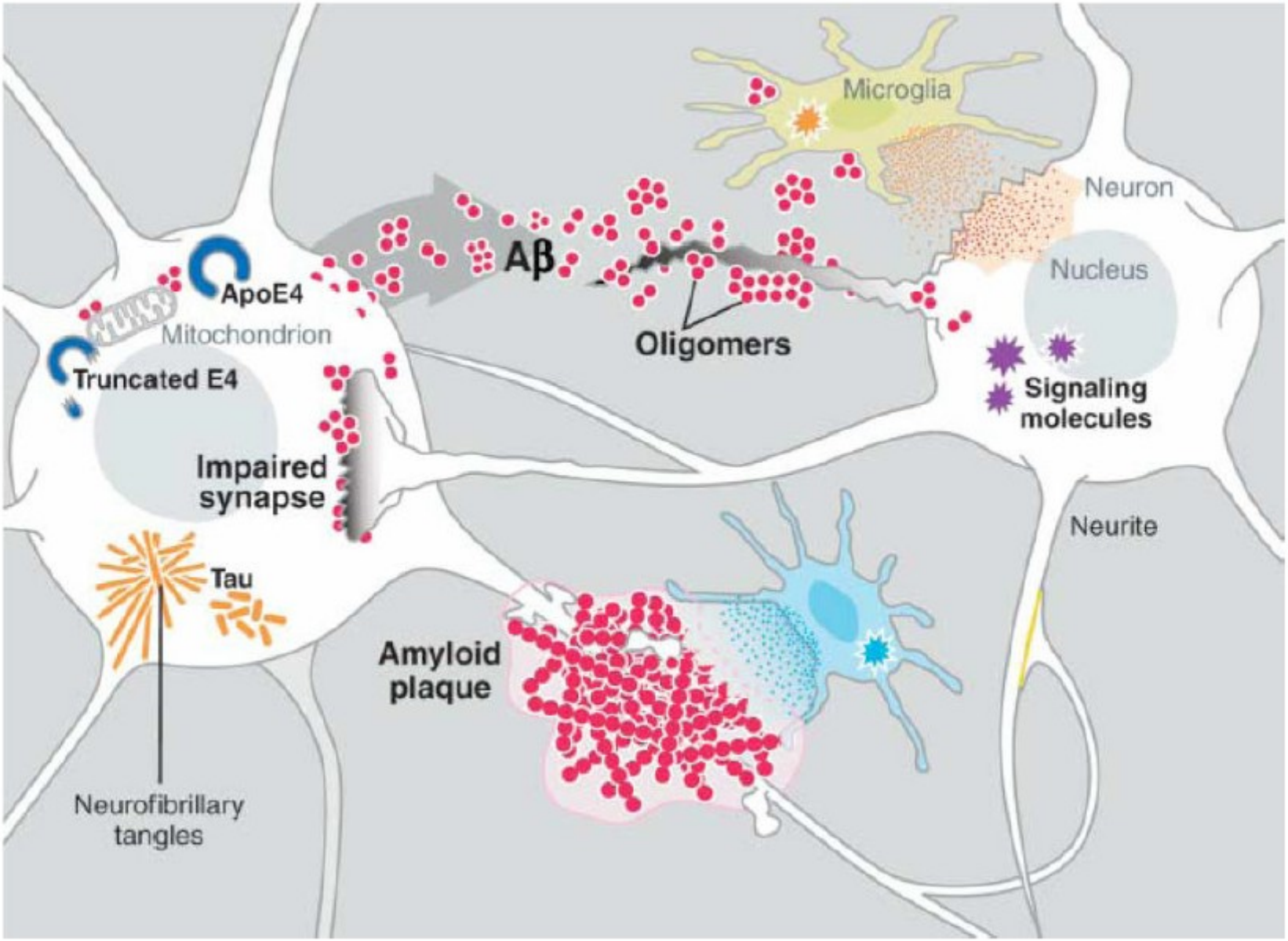

Microglia
Neuron
Aβ
ApoE4
Mitochondrion
Truncated E4
Oligomers
Nucleus
Signaling molecules
Impaired synapse
Neurite
Tau
Amyloid plaque
Neurofibrillary tangles

Fig.18

Fig.19

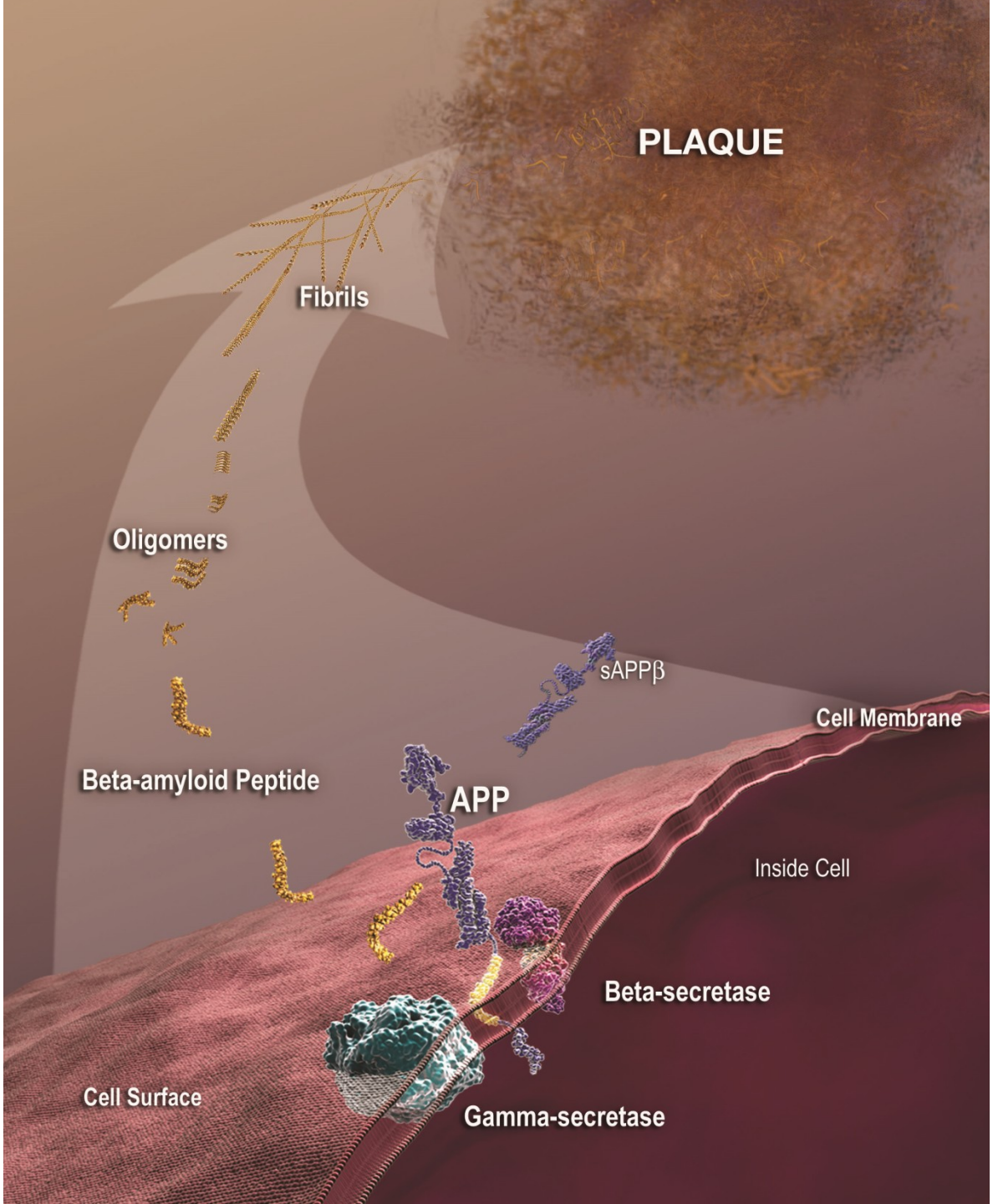
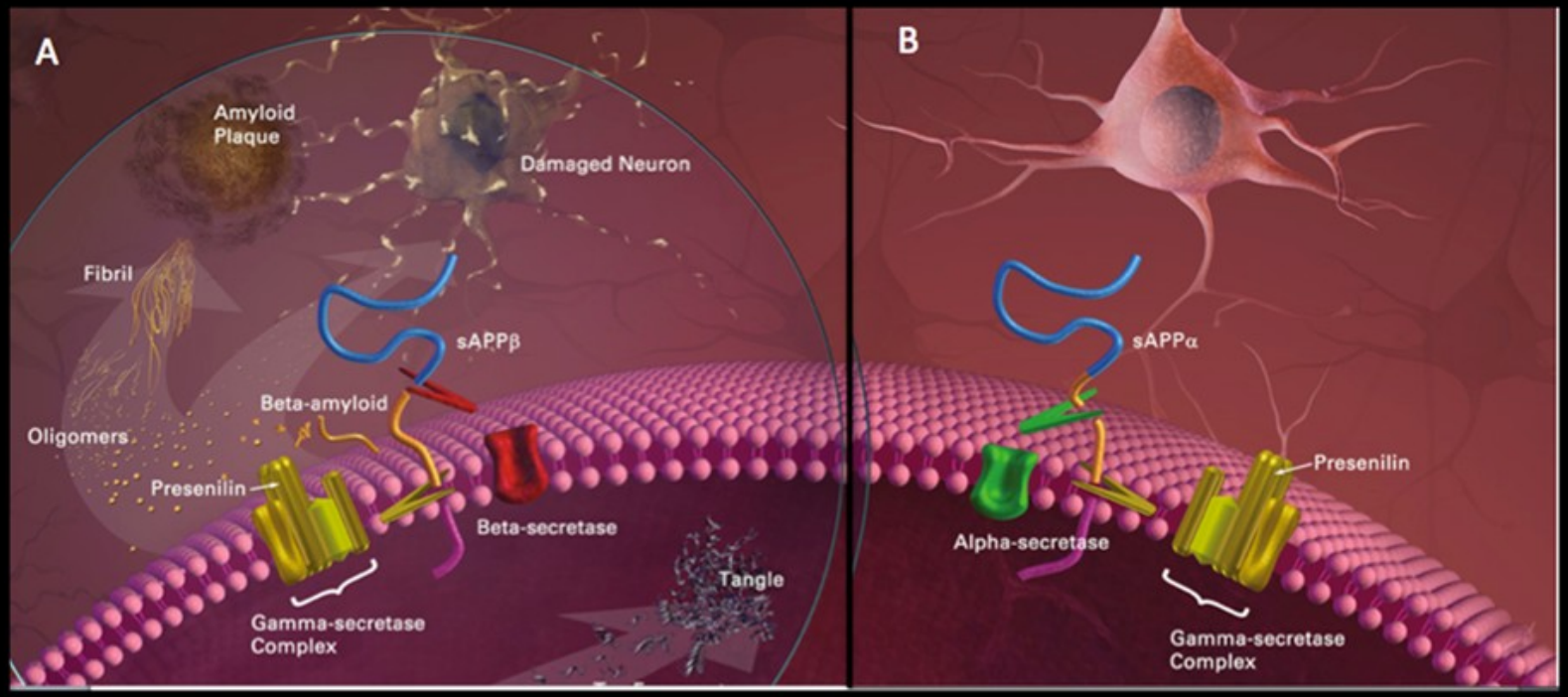

PLAQUE
Fibrils
Oligomers
sAPPβ
Cell Membrane
Beta-amyloid Peptide
APP
Inside Cell
Beta-secretase
Cell Surface
Gamma-secretase

Fig.20


A
Amyloid Plaque
Damaged Neuron
Fibril
sAPPβ
Beta-amyloid
Oligomers
Presenilin
Beta-secretase
Tangle
Gamma-secretase Complex
B
sAPPα
Presenilin
Alpha-secretase
Gamma-secretase Complex

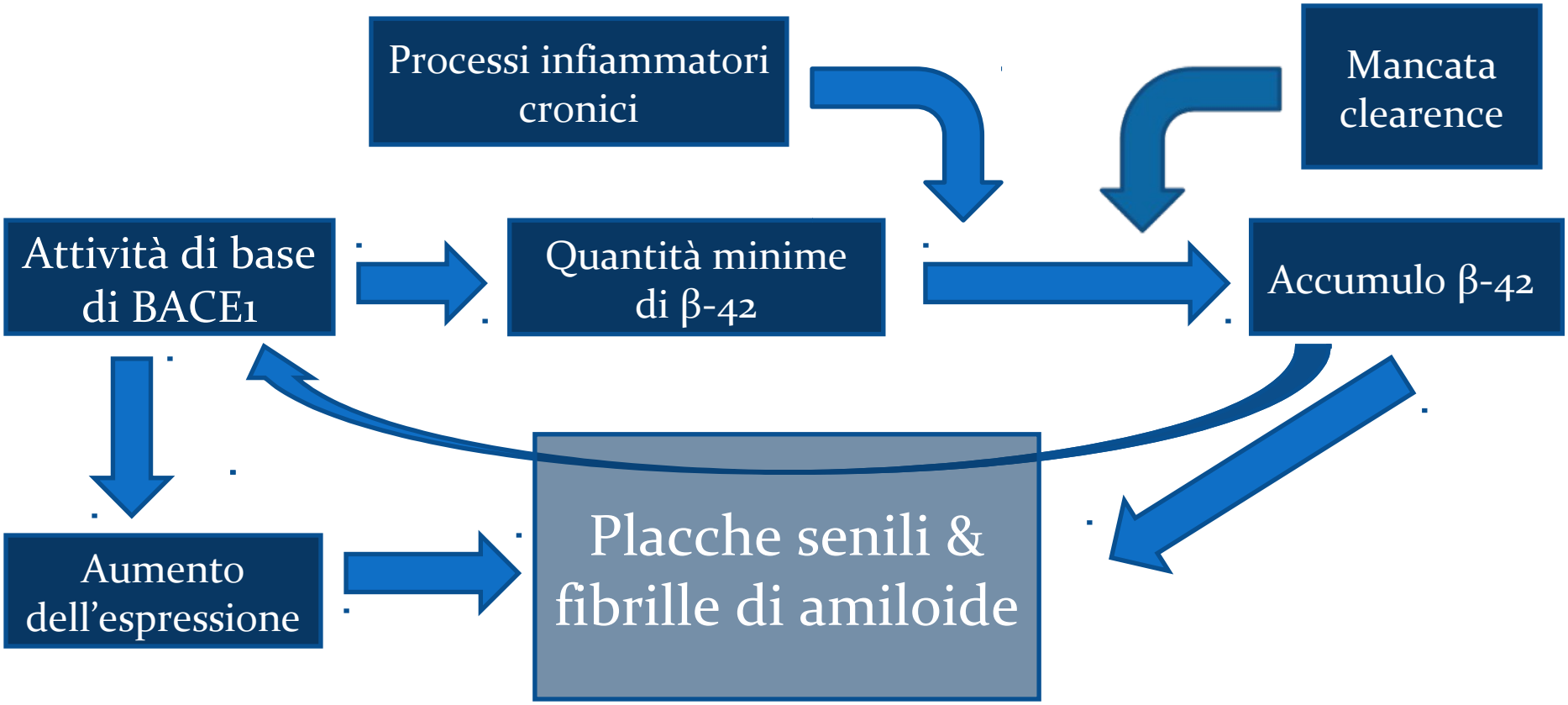
PLACCHE SENILI

Il core delle placche senili risulta essere estremamente resistente a proteolisi.
In queste strutture sono presenti frammenti di Aβ che costituiscono circa il 50-60% di questi ammassi fibrillari;
sono presenti inoltre glicoproteine e glicolipidi che rendono ulteriormente insolubili queste strutture.

Oltre la stabilità intrinseca di Aβ 1-42, l'accumulo di dimeri e tetrameri incorporati essi stessi in filamenti di β Amiloide aumenta la resistenza alla degradazione proteolitica.

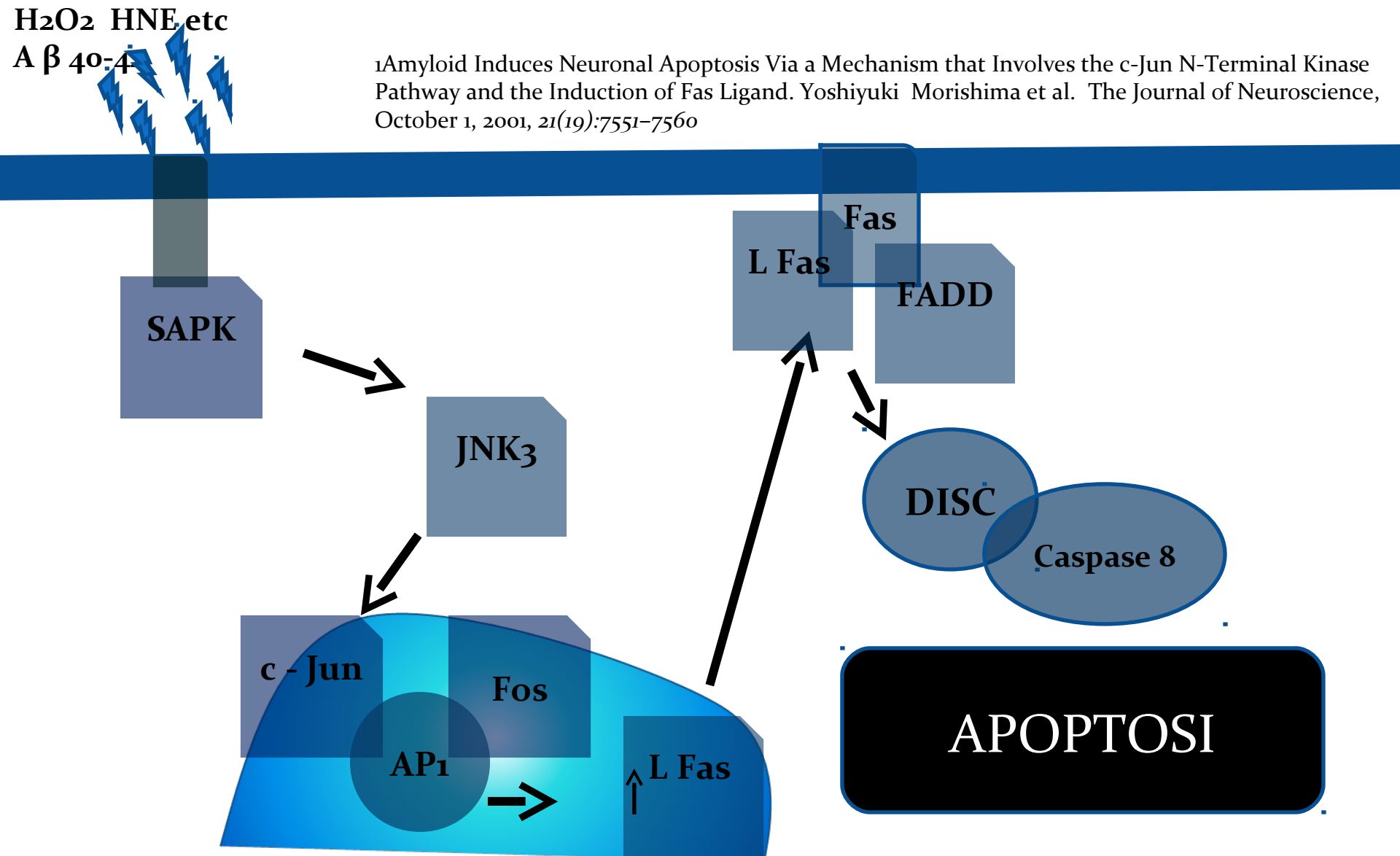
Inoltre la presenza di modifiche post trasduzionali (isomerizzazione, ciclizzazione ed ossidazione) contribuiscono all'aumento dell'insolubilità.

È stato dimostrato come l'enzima maggiormente coinvolto nella produzione del peptide β-42 sia proprio β secretasi conosciuta anche come BACE1 (β-site of APP cleaving enzyme).
Sicuramente in soggetti affetti da AD l'espressione di questo enzima aumenta notevolmente. Un ipotesi plausibile di tale espressione potrebbe consistere in:



γ-secretasi è un complesso proteolitico costituito da quattro proteine di membrana (Presenil, Nicastrin APH-1, PEN2) la prima sembra presentare attività enzimatica. Se per BACE1 l'attività enzimatica ed il suo contributo nella patogenesi di placche di amiloide non è ancora del tutto chiara , nonostante l'enorme interesse che essa suscita, a maggior ragione l'attività ed i pathway del complesso di γ-secretasi sono ancora "oscuri". Sicuramente essa agisce secondariamente agli altri due enzimi precedenti ed è coinvolta nel taglio del frammento C99, rilasciando un breve frammento membranario ed un frammento intracellulare, cosiddetto NICD (Notch IntraCellular Domain), che attraverso la via di segnalazione notch attiva programmi di trascrizione genica.

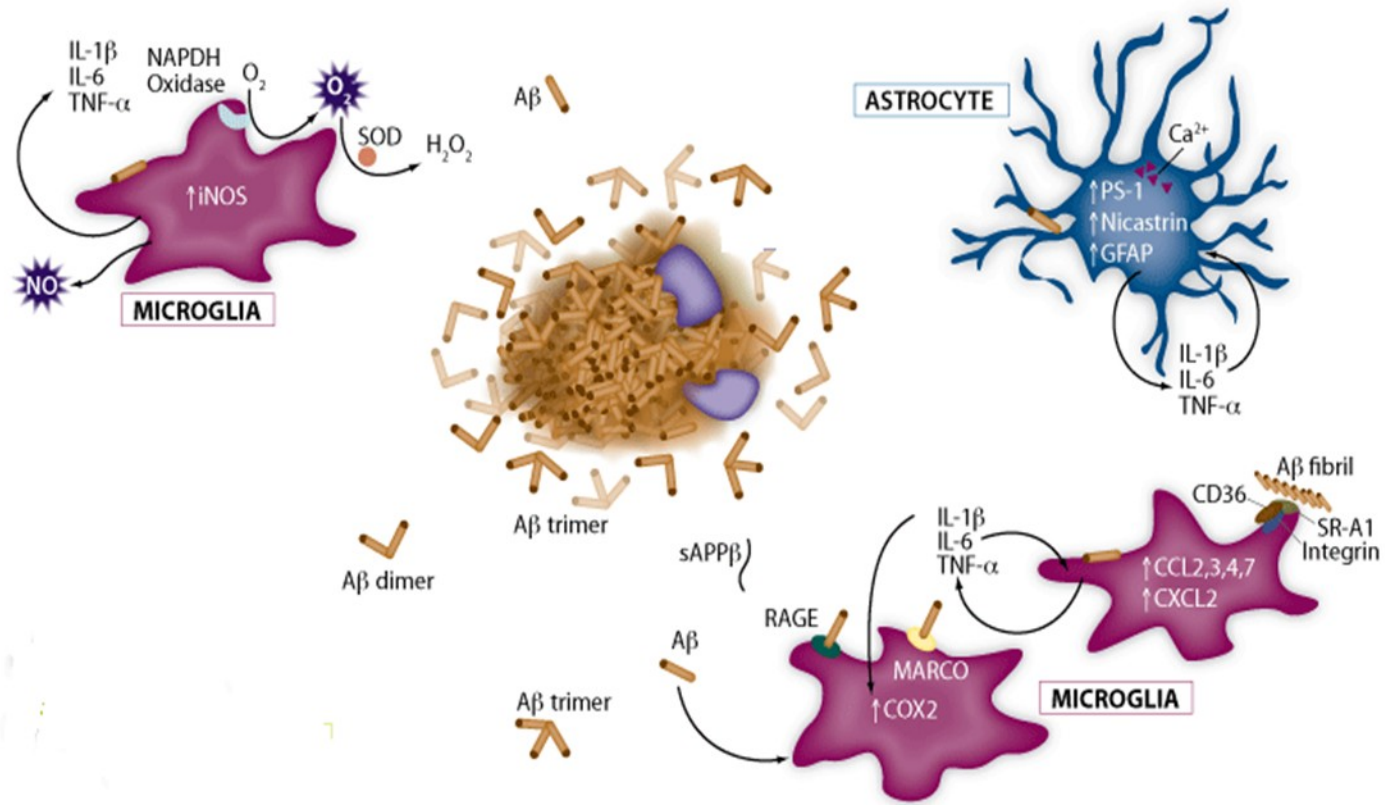
Il peptide Aβ42 , citochine pro-infiammatorie e ROS, ad alte concentrazioni, possono indurre stress ossidativo e attraverso le SAPKs (Stress Activated Protein Kinase, attivare il pathway di JNK3/c-Jun. JNK3/c-Jun determina il reclutamento di regolatori della trascrizione genica che inducono un aumento dell'espressione di Fas Ligand. Tale proteina legandosi al recettore Fas attiva la via "estrinseca" di morte programmata formando il complesso DISC (death-inducing signaling complex) che attiva la caspasi 8 e l'inizio della cascata pro apoptotica.[1]

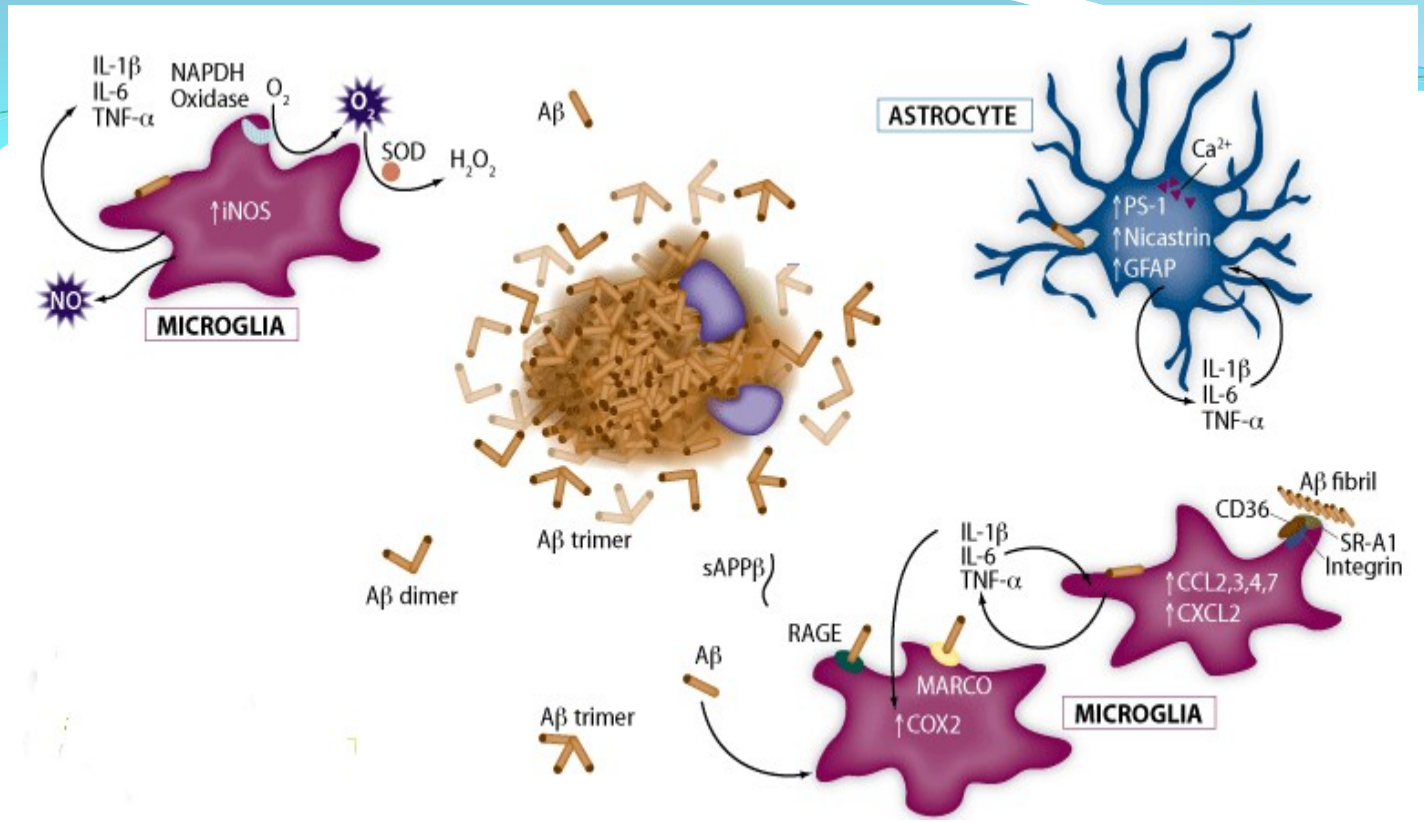


1Amyloid Induces Neuronal Apoptosis Via a Mechanism that Involves the c-Jun N-Terminal Kinase Pathway and the Induction of Fas Ligand. Yoshiyuki Morishima et al. The Journal of Neuroscience, October 1, 2001, *21(19):7551–7560*

PROCESSI INFIAMMATORI

Le patologie neurodegenerative sono associate ad una risposta immunitaria innata consistente nell'attivazione delle cellule della microglia.
Il peptide Aβ può interagire direttamente con i recettori delle cellule della microglia, tra cui RAGE (*Receptor for Avanded Glycation End product*), scavenger receptor CD36 .
Il peptide Aβ può interagire anche con componenti del complemento. L'attivazione della microglia comporta il rilascio di fattori solubili , induzione della chemotassi, della clearence e della degradazione dei frammenti di Aβ





1) Reclutamento microglia
2) Attivazione fagocitosi
3) Rilascio citochine pro-infiammatorie
4) ~~Degradazione β- amiloide~~

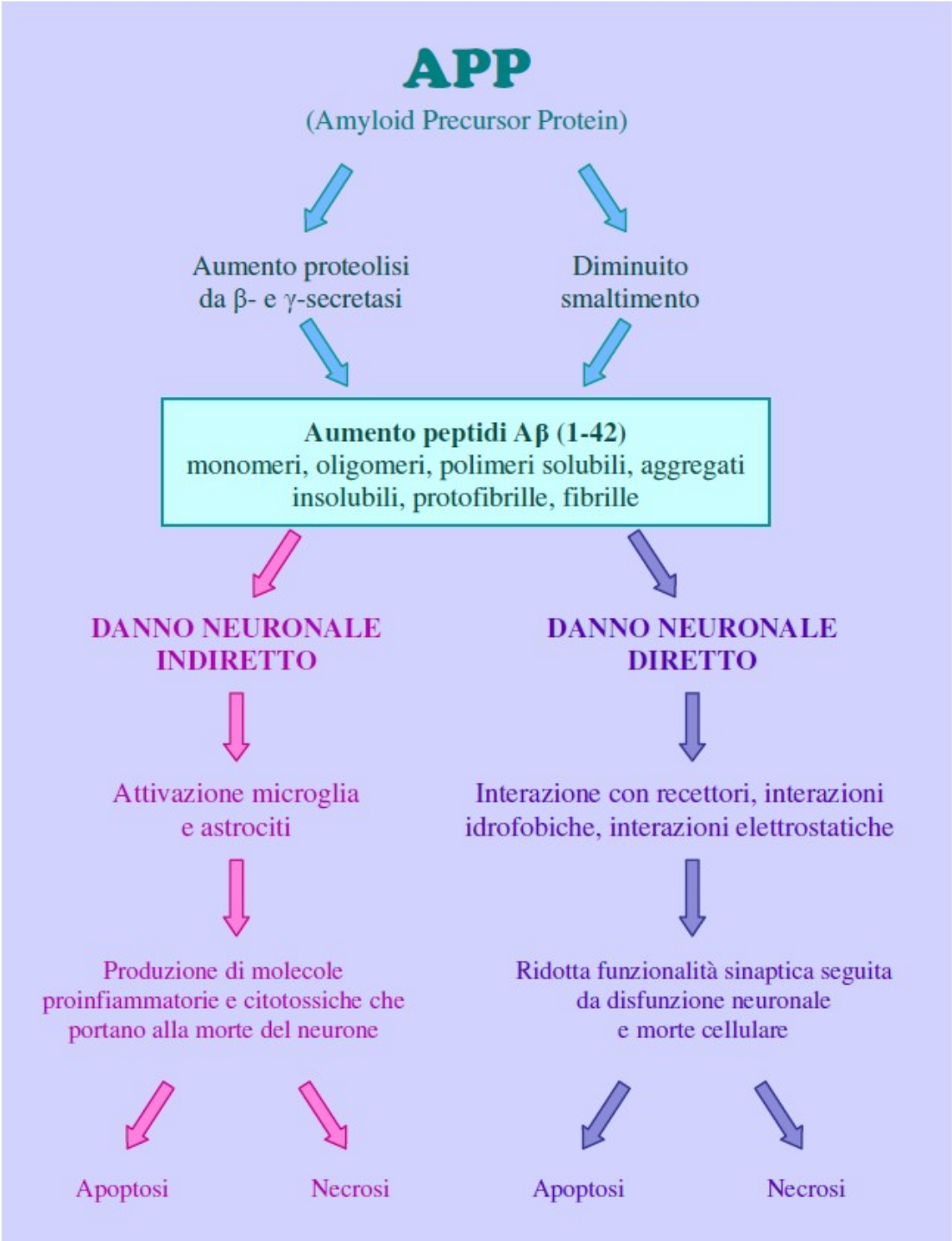
Studi su topi transgenici per PS1-APP hanno dimostrato come l'aumento della vita media delle cellulle della microglia porti ad una progressiva riduzione dell'espressione di scavenger receptor, CD 36, RAGE ed enzimi di degradazione. Altresì rimane inalterata l'espressione di molecole pro – infiammatorie.

In conclusione…

La sintesi di frammenti di Aβ sembra essere un evento fisiologico coinvolto nei fenomeni di aging. L'accumulo di tali frammenti nella matrice extracellulare ed una progressiva diminuzione dell'attività della microglia porta alla formazione di placche di amiloide e placche senili, che per le loro caratteristiche chimico – fisiche risultano essere insolubili, difficili da fagocitare e tossiche per le cellule neuronali.

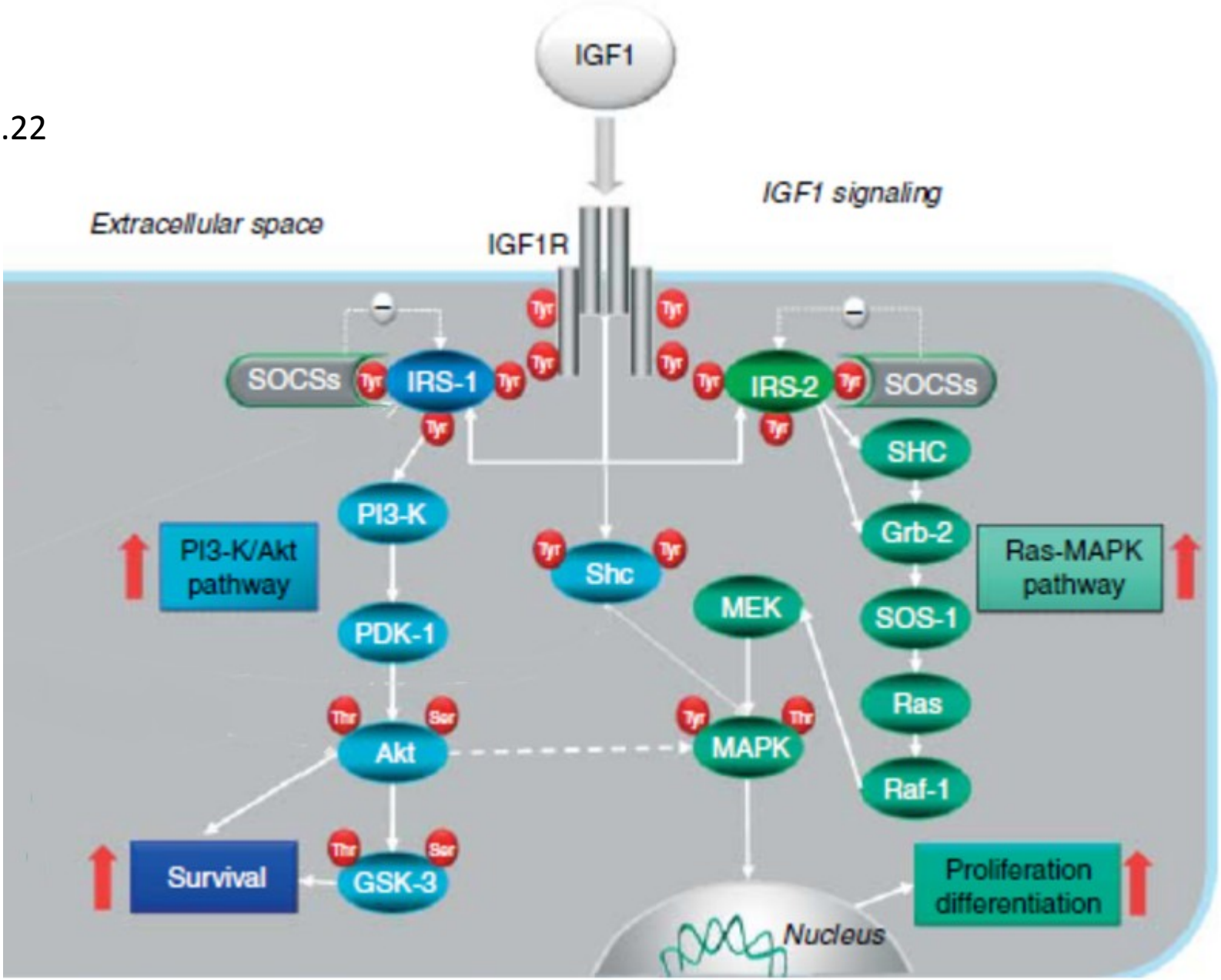
In questo contesto sembra avere un ruolo chiave la microglia, in quanto generalmente è responsabile della clearence di frammenti di Aβ. Quando l' attività viene alterata, essa induce, attraverso il rilascio di molecole pro – infiammatorie, un processo infiammatorio cronico che aggrava e accelera il processo neurodegenerativo.

Fig.21


APP
(Amyloid Precursor Protein)
Aumento proteolisi da β- e γ-secretasi
Diminuito smaltimento
Aumento peptidi Aβ (1-42)
monomeri, oligomeri, polimeri solubili, aggregati insolubili, protofibrille, fibrille
DANNO NEURONALE INDIRETTO
DANNO NEURONALE DIRETTO
Attivazione microglia e astrociti
Interazione con recettori, interazioni idrofobiche, interazioni elettrostatiche
Produzione di molecole proinfiammatorie e citotossiche che portano alla morte del neurone
Ridotta funzionalità sinaptica seguita da disfunzione neuronale e morte cellulare
Apoptosi
Necrosi
Apoptosi
Necrosi

IGF1: crescita neuronale, sopravvivenza e plasticità sinaptica

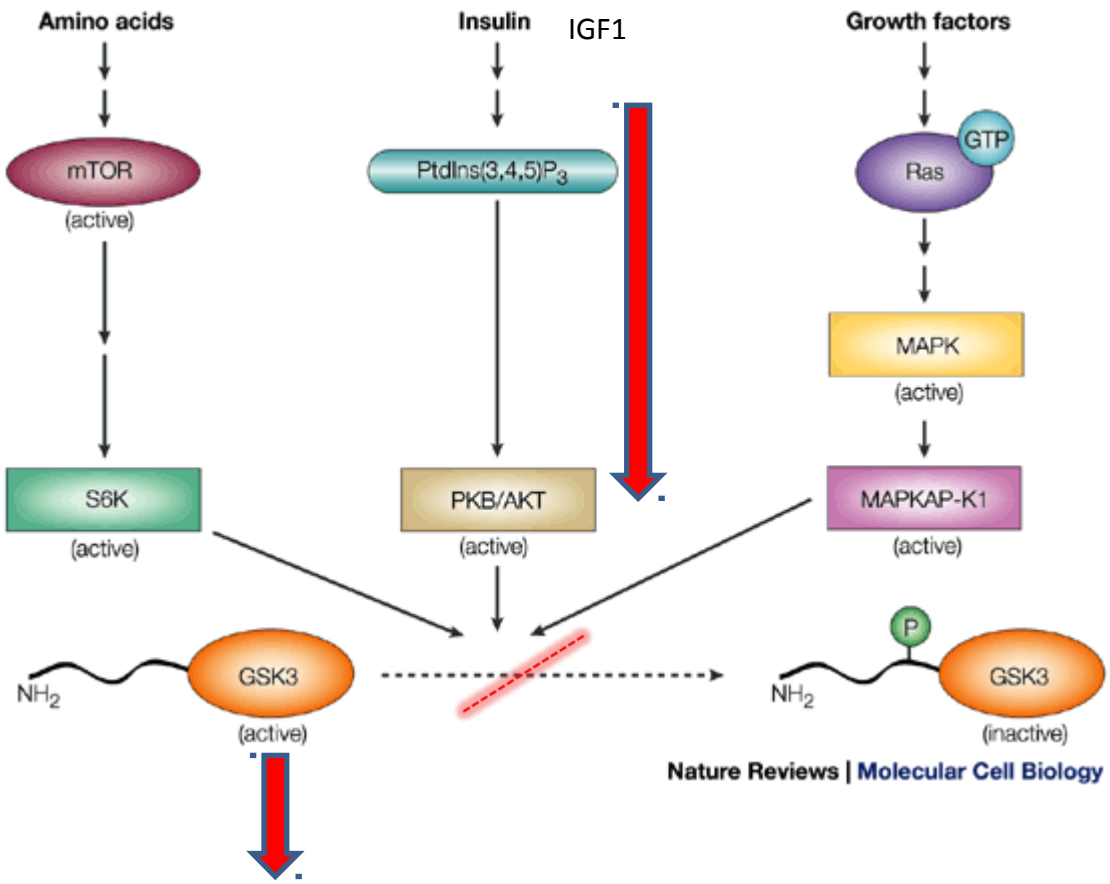
Fig.22



ALTERATO SEGNALE NELL'AD

RIDOTTA ATTIVAZIONE PKB/AKT

Fig.23

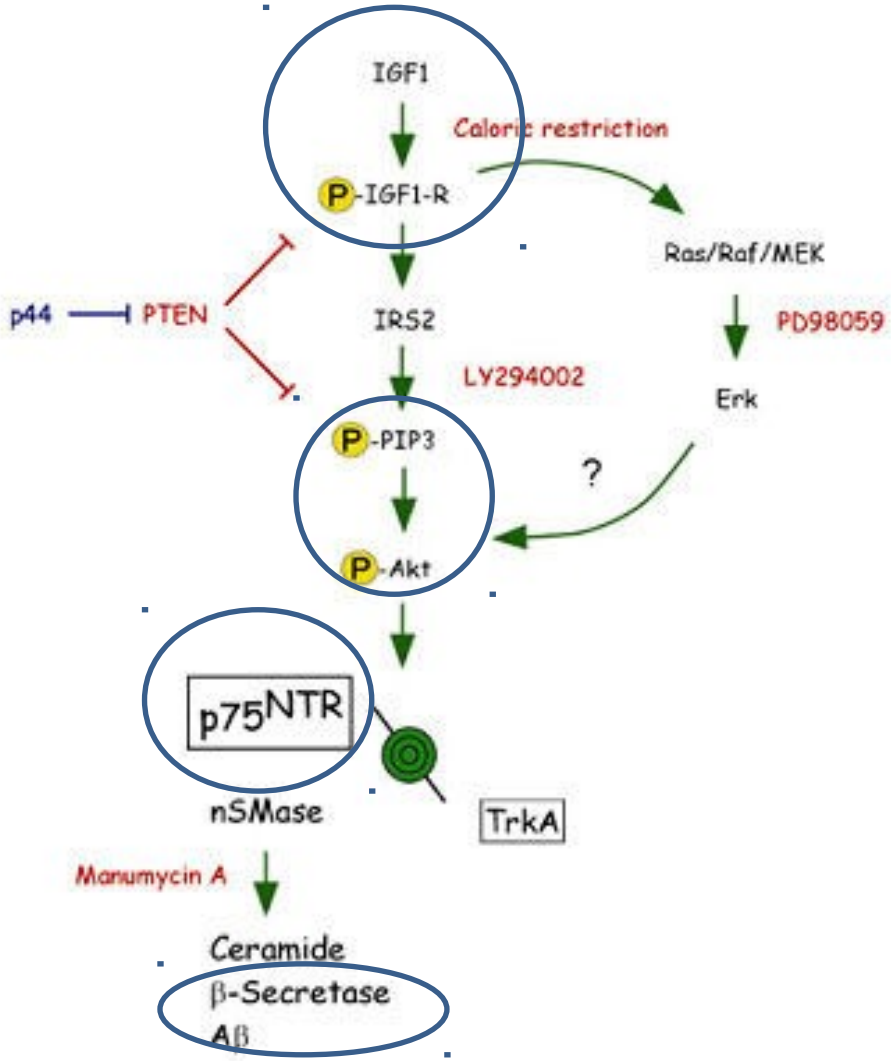


Iperfosforilazione τ

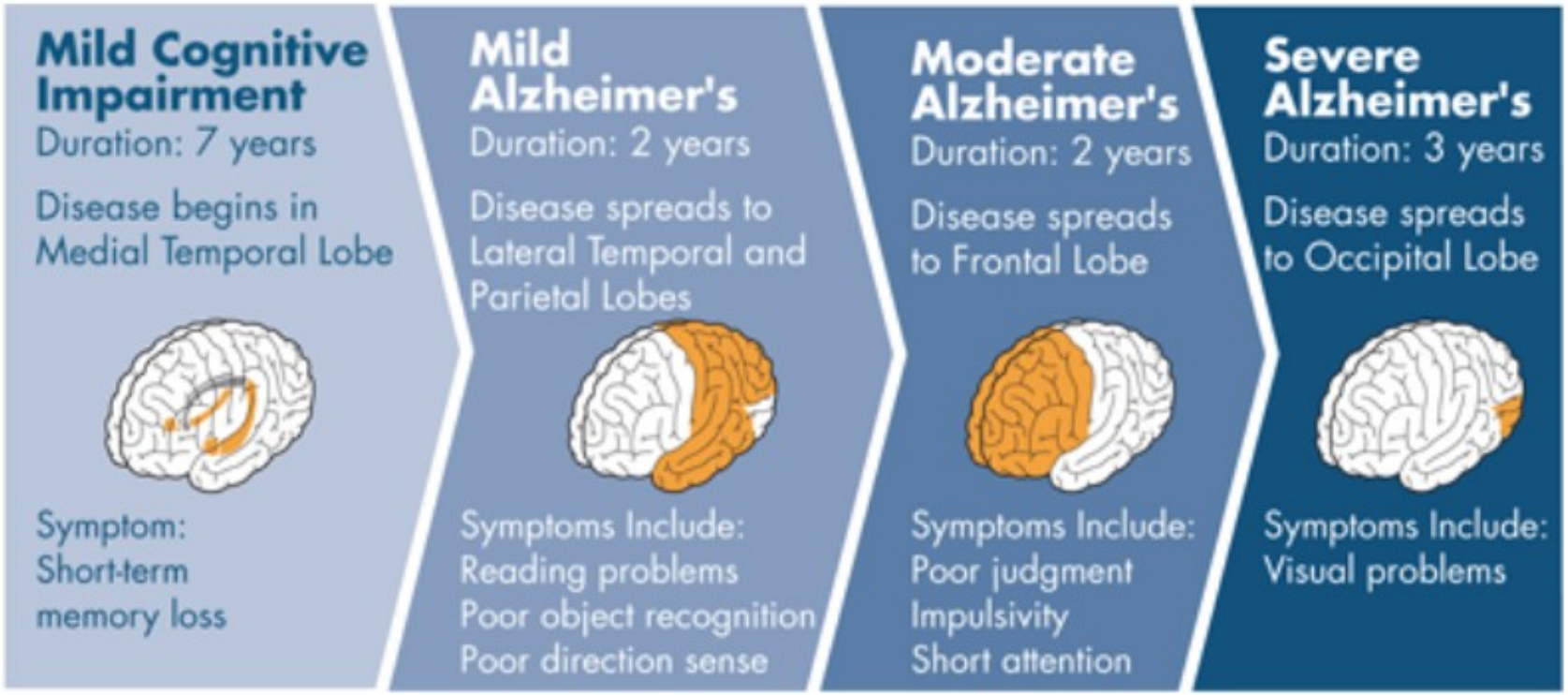
INOLTRE

Ridotte quantità di IGF-R danno una protezione riconducibile ad una iperaggregazione della Aβ in placche fortemente addensate, sicchè un aspetto della protezione conferita dal ridotto signaling di IGF1 risiede nel sequestro degli oligomeri solubili di Aβ in aggregati densi di minore tossicità.

Fig.24



Via di segnalazione che controlla la generazione di Aβ durante l'invecchiamento. *Le manipolazioni genetiche e farmacologiche sono indicate in rosso o in blu accanto alla componente della via di segnalazione che influenzano. Le manipolazioni indicate in rosso inibiscono la segnalazione mentre quelle in blu l'amplificano.*



Evoluzione patologica caratterizzata da una progressiva diffusione di depositi e ammassi neurofibrillari, che dalla corteccia entorinale si distribuisce poi alla zona limbica e neocorticale.

DEFICIT COGNITIVI

LA MEMORIA

La persona può dimenticare appuntamenti, incombenze come pagare le bollette e/o effettuare visite periodiche, e altri tipi di informazioni. In questo caso le difficoltà riguardano la memoria a breve termine. La gestione di nuove attività può risultare compromessa, per via della ridotta capacità di organizzare nuove informazioni.

Con il progredire della malattia le difficoltà si estendono ad altri ambiti della memoria coinvolgendo anche gli aspetti a lungo termine, secondo un gradiente temporale.

Nelle fasi più avanzate il deterioramento della funzione mnesica si estende alla memoria procedurale. Questo ambito della memoria coinvolge la capacità di agire, poiché (riguarda la memorizzazione delle tappe da seguire per svolgere varie attività). Andare in bicicletta o usare altri strumenti sono attività che possono essere più o meno precluse, secondo il grado di deterioramento della memoria procedurale. Il deterioramento si manifesta inizialmente nelle azioni più complesse. Nelle fasi avanzate esso si estende a procedure semplici come riordinare la casa o lavarsi i denti.

L’ATTENZIONE

L’attenzione è una funzione necessaria alla gestione degli stimoli. Attraverso l’attenzione si individua oggetti e situazioni presenti nell’ambiente.

La malattia riduce la capacità del soggetto di mantenere l’attenzione su uno stesso stimolo per un periodo relativamente lungo (attenzione sostenuta).

Il soggetto ad esempio può avere difficoltà a seguire un discorso che richieda un livello di attenzione elevato per un periodo di tempo prolungato.

LE PRASSIE

Capacità di eseguire sequenze di compiti/azioni più o meno complesse. Le procedure necessarie all’esecuzione di un compito.

Riguarda le modalità con cui si eseguono le singole procedure e la capacità di tradurre l’idea di un’azione in un gesto vero e proprio.

All’inizio i deficit riguardano attività complesse come guidare l’automobile, usare strumenti particolari, ecc. Con il progredire si estende ad attività più semplici come occuparsi della propria igiene personale, vestirsi (il malato può avere difficoltà ad abbottonare una camicia) fino alla capacità di camminare.

Aprassia è la difficoltà di eseguire correttamente la sequenza di gesti necessaria al compimento di un’azione.

IL LINGUAGGIO

Il linguaggio si compone di aspetti verbali e non-verbali: è la modalità con cui le persone possono interagire.

La malattia provoca un deficit in tutti gli ambiti del linguaggio.

Inizialmente il malato può avere difficoltà nella fase di produzione. L'eloquio si inceppa e la persona non ricorda il termine esatto che voleva usare (anomia).

L'individuo tenta di descrivere un concetto anche semplice con un macchinoso giro di parole (circonlocuzione).

Poi emergono errori nella identificazione degli oggetti. Il malato in questi casi può chiamare un oggetto con il nome di un oggetto affine, appartenente cioè alla stessa categoria (parafasia semantica).

Con l'evolversi della malattia prevale l'utilizzo di parole passepartout (il coso, la cosa) e la riduzione di produzione del linguaggio riduce significativamente le possibilità di comunicazione della persona malata con il mondo circostante.

LE GNOSIE

Riconoscere le qualità di un oggetto ed essere in grado di catalogarlo. Permette anche di riconoscere le proprie sensazioni, come il fatto di essere malato.

Inizialmente il calo di questa funzione si manifesta nella difficoltà a riconoscere oggetti complessi di natura astratta e/o oggetti con cui l'individuo ha poca dimestichezza.

Poi il paziente non riconosce i volti familiari fino a non riconoscere il proprio volto allo specchio.

DISTURBI PSICOLOGICI E COMPORTAMENTALI

IL PENSIERO E LE PERCEZIONI

I **deliri**: ideazioni o convinzioni incongrue su alcuni aspetti del quotidiano, in assenza di uno stimolo o dato di realtà.

Il malato è convinto che qualcuno lo stia derubando o che ce l'abbia con lui oppure con idee di gelosia nei confronti del coniuge. Oppure può essere convinto che le persone che lo circondano lo vogliano portare in una casa di cura (istituzionalizzazione).

Le **allucinazioni** sono percezioni che la persona ha in assenza di uno stimolo esterno reale. Possono riguardare tutti gli apparati sensoriali e si manifestano a livello visivo, uditivo, olfattivo, ecc. Spesso sono di tipo visivo o uditivo. Il paziente può parlare con soggetti immaginari e/o dire di sentire voci o odori o di essere stato toccato. Un'altra caratteristica importante di questi sintomi nella demenza è la loro non sistematicità, in quanto possono variare per frequenza, intensità e contenuto.

GLI AFFETTI

L’**ansia** è una sensazione di paura non collegata a stimoli specifici.
Il paziente può domandare più volte quando arriverà un familiare o un conoscente. Può manifestare il timore di essere lasciato solo.

La **depressione** si manifesta con un calo notevole dell’umore per un periodo prolungato di tempo che limita la funzionalità del soggetto. Il paziente può essere triste e/o malinconico, avere pensieri di morte, o piangere per periodi più o meno lunghi. La persona tende all’isolamento o al ritiro, oppure può lamentarsi per più ragioni.

I COMPORTAMENTI E LA CONDOTTA

L'agitazione è una sensazione di nervosismo e può manifestarsi anche a livello motorio. Il paziente può rovistare nei cassetti, estrarre oggetti e rimetterli a posto più volte. Inoltre può aggirarsi per casa passando da una stanza all'altra senza fermarsi. Può cercare di uscire senza un motivo apparente e girovagare rifiutandosi di tornare a casa.

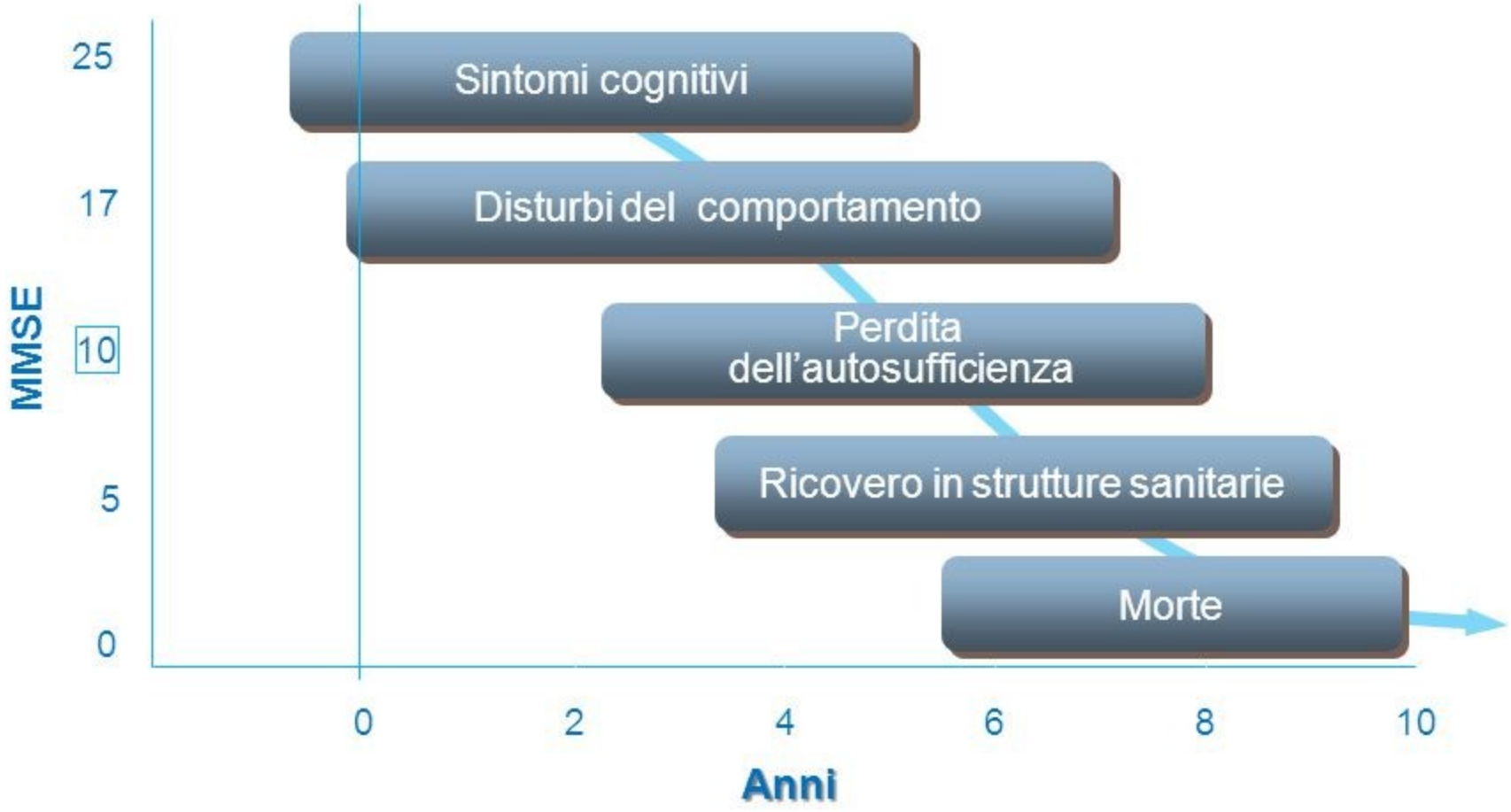
La disinibizione si manifesta con comportamenti sessuali inadeguati. Il paziente può spogliarsi di fronte a sconosciuti o fare allusioni sessuali…

L'apatia è la mancanza di iniziativa che si protrae per lungo tempo. Alcuni pazienti possono passare tutta la giornata inerti sdraiati su una poltrona. La mattina possono rifiutarsi di uscire dal letto.

L'euforia/esaltazione è una gioia incontrollata senza un motivo apparente. Il paziente può ridere senza motivo.

L'irritabilità/labilità emotiva è caratterizzata dal facile cambiamento di umore con la tendenza a irritarsi senza un motivo apparente.

L'irrequietezza motoria si manifesta con il vagabondaggio sia all'interno che all'esterno della propria abitazione.

Il comportamento notturno può essere caratterizzato da insonnia iniziale, intermedia o finale e da ipersonnia. Anche il comportamento alimentare può subire variazioni in eccesso e in difetto.

STORIA NATURALE della demenza di Alzheimer