

Malattia di Alzheimer

- ✓ <1% familiare, 99% sporadica
- ✓ Incidenza: 1% tra 65-70anni; 8% > 80anni
- ✓ Durata: variabile (2-20anni)
media 4anni

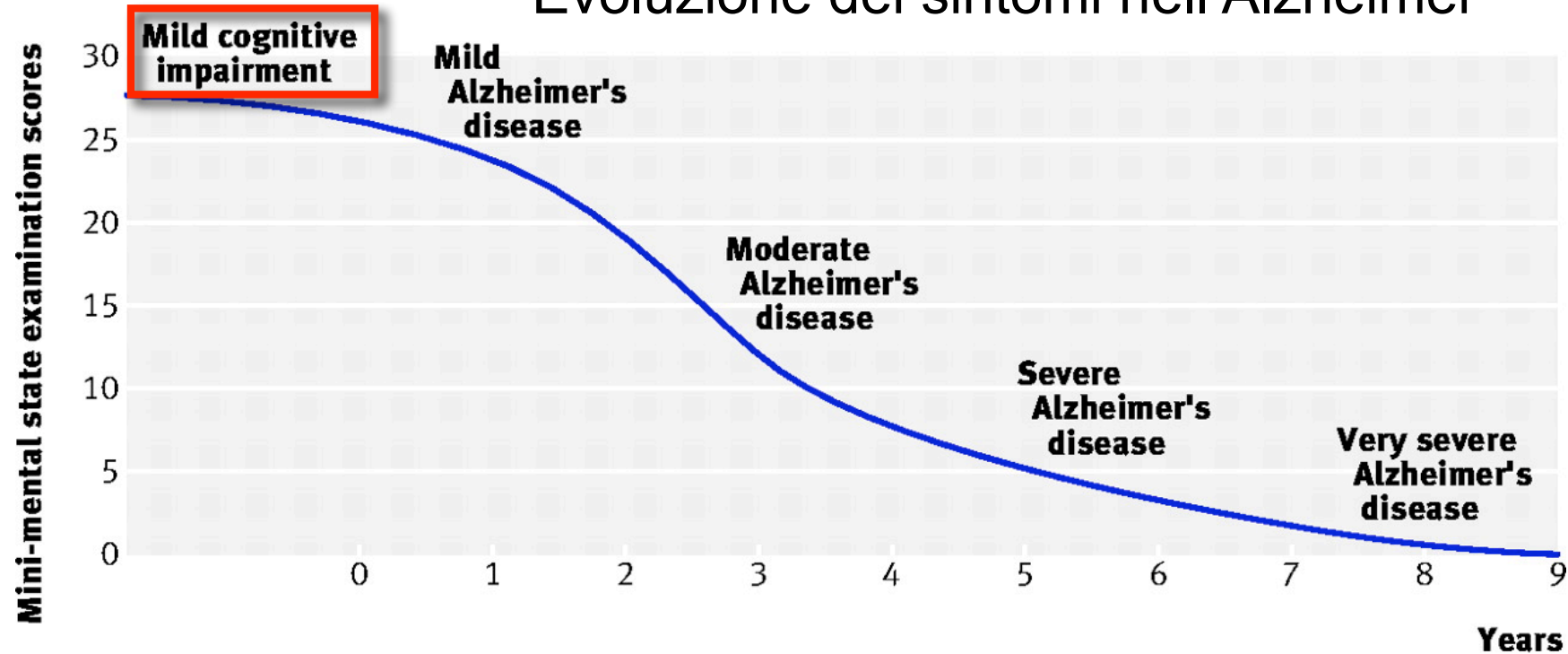
3-4 milioni di individui affetti da AD in USA

Sintomi:



- ✓ **Cognitivi:** Perdita di memoria
Difficoltà nel linguaggio
Coordinazione intellettuale
- ✓ **Non cognitivi:** Depressione
(psichiatrici) Allucinazioni
Agitazione
- ✓ **Strumentali:** Incapacità di compiere le azioni
quotidiane (mangiare, vestirsi,
ecc.)

Evoluzione dei sintomi nell'Alzheimer



Mild cognitive impairment: Complaints of memory loss, intact activities of daily living, no evidence of Alzheimer's disease

Mild Alzheimer's disease: Forgetfulness, short term memory loss, repetitive questions, hobbies, interests lost, impaired activities of daily living

Moderate Alzheimer's disease: Progression of cognitive deficits, dysexecutive syndrome, further impaired activities of daily living, transitions in care, emergence of behavioural and psychological symptoms of dementia

Severe Alzheimer's disease: Agitation, altered sleep patterns, assistance required in dressing, feeding, bathing, established behavioural and psychological symptoms of dementia

Very severe Alzheimer's disease: Bedbound, no speech, incontinent, basic psychomotor skills lost

Cause

Sconosciute

Fattori di rischio

Sociodemografici

età

non il sesso

variazioni etniche

Familiari

storia familiare: rischio 3.5 maggiore

mutazioni geniche

genotipo ApoE ϵ 4

Mediche

traumi cranici

ipertensione

ipercolesterolemia

estrogeni (protettivi?)

antiinfiammatori (protettivi?)

Abitudini

moderata assunzione di alcol è protettiva

Terapia

Box 3 Drug treatments for Alzheimer's disease

Cholinesterase inhibitors (for moderate disease)

- Donepezil 5-10 mg
- Rivastigmine 6-12 mg
- Galantamine 8-24 mg

Sistema colinergico
è associato ai difetti di memoria



Glutamatergic partial antagonist* (for moderately severe disease)

- Memantine 10-20 mg

*Not recommended by the National Institute for Health and Clinical Excellence

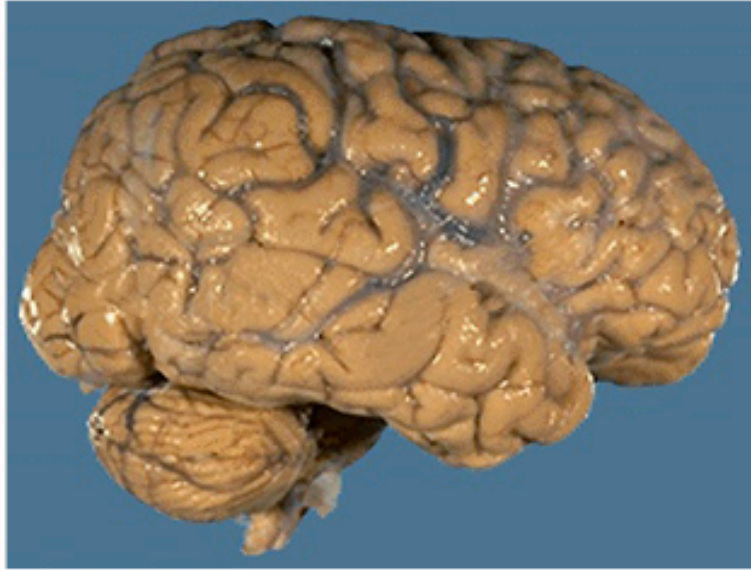
Neuropatologia

- ✓ Ippocampo
- ✓ Amigdala
- ✓ Corteccia entorinale
- ✓ Aree associative della corteccia

Alzheimer



Controllo



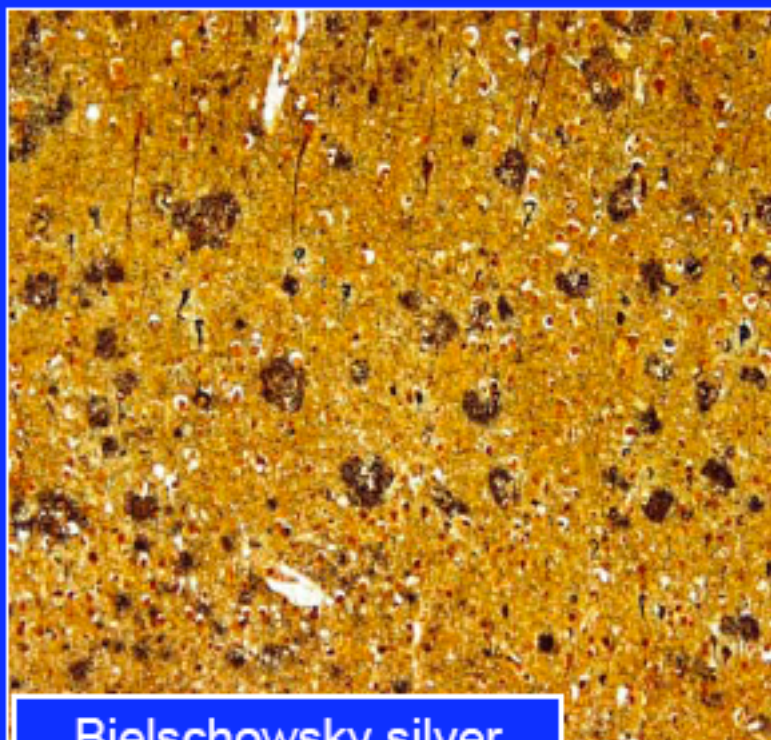
Neuropatologia

Placche amiloidi

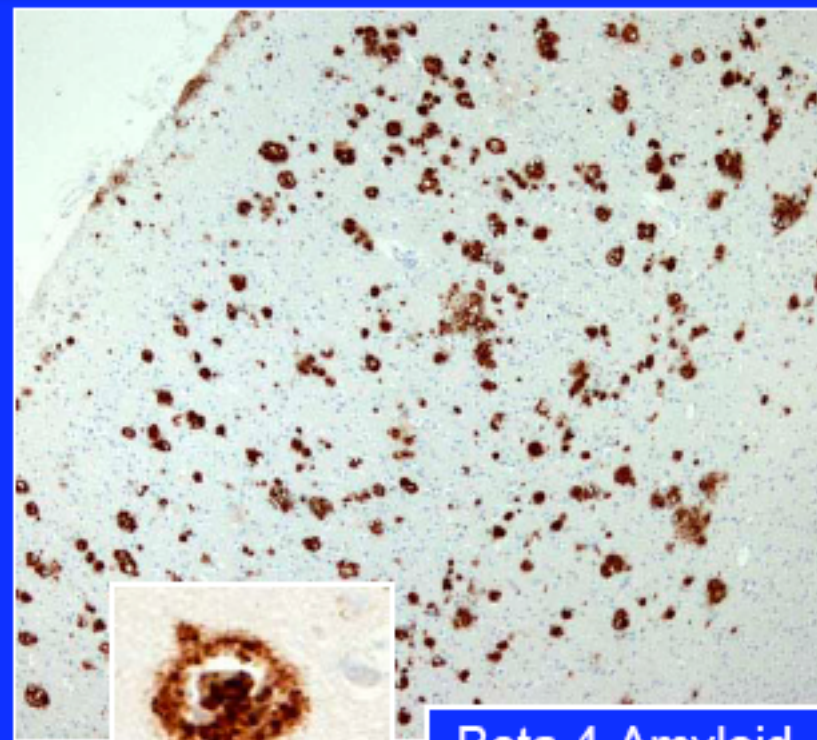
extracellulari

fibrille (8nm) del
peptide A β 1-42

circondate da dendriti ed assoni distrofici



Bielschowsky silver
stain



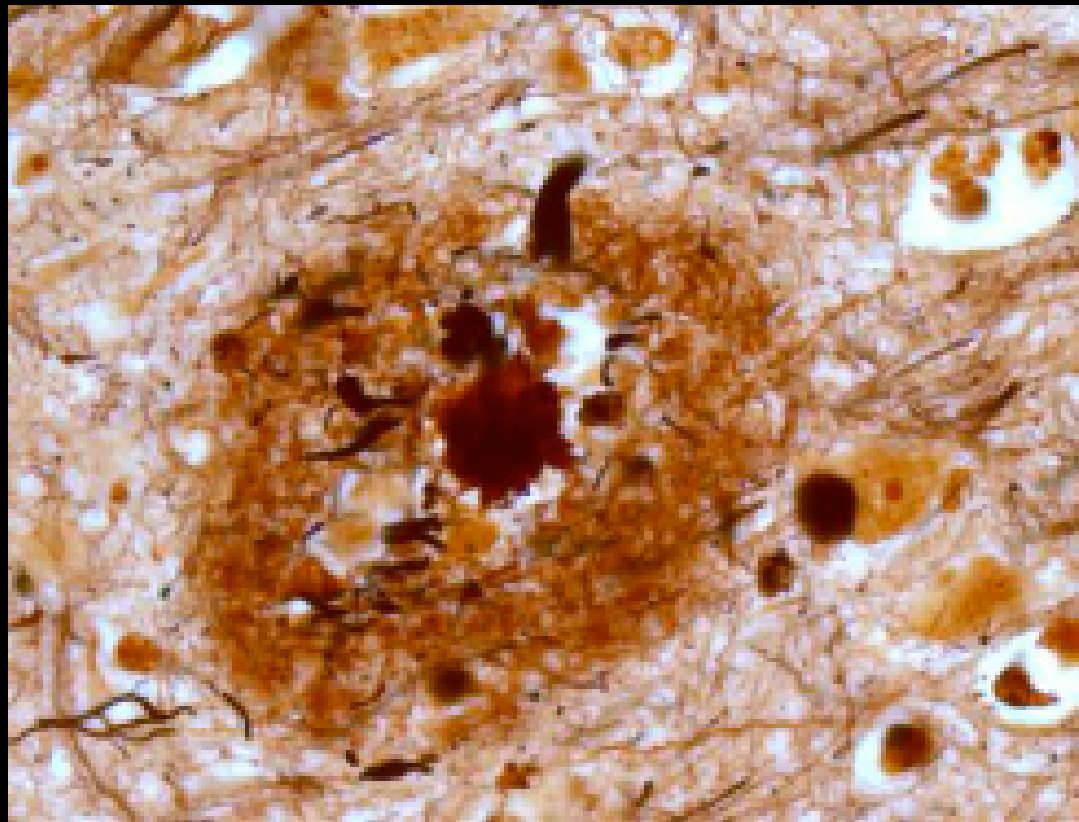
Beta 4-Amyloid

Placche neuritiche

180 μ m diametro

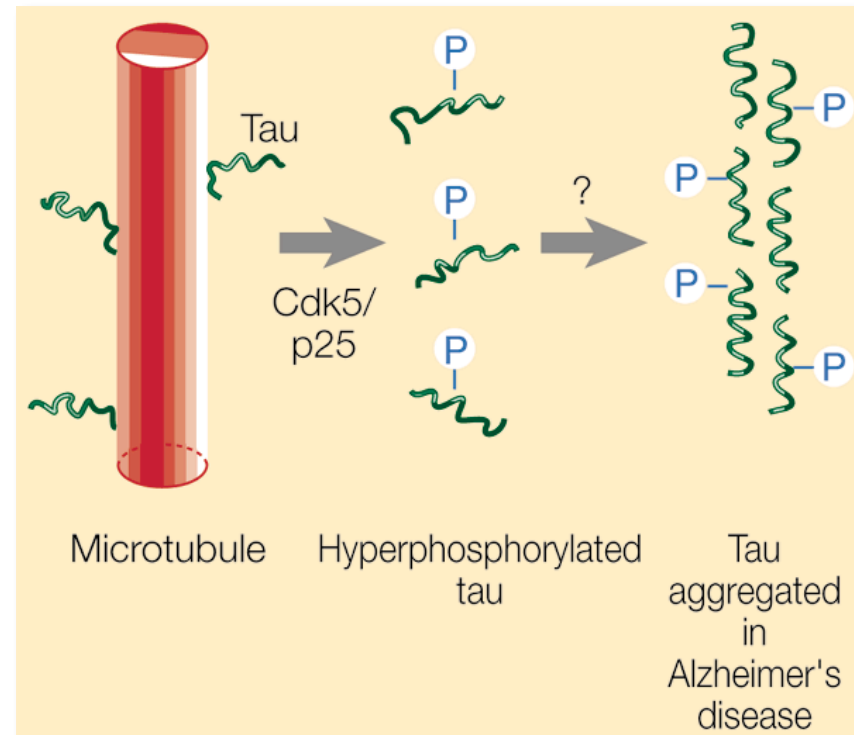
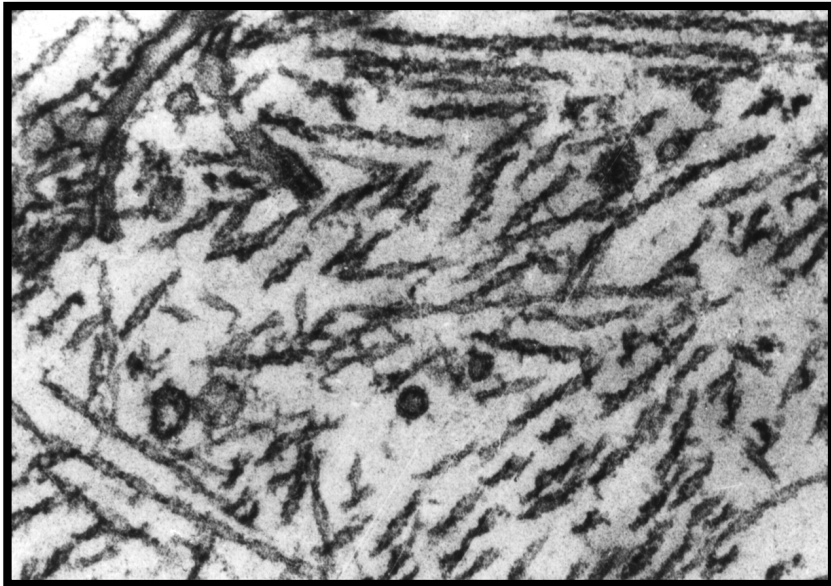
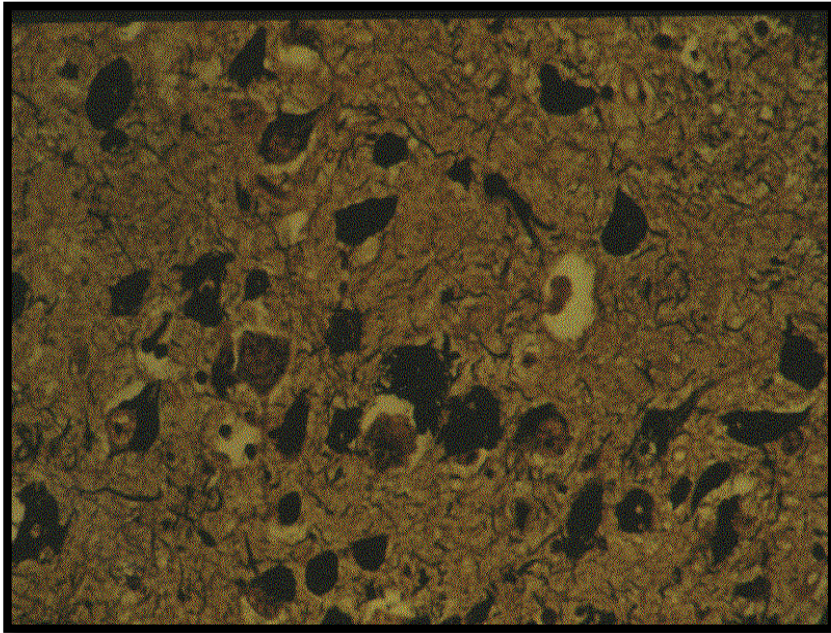
rimpiazzano 100 neuroni

& 10⁶ sinapsi



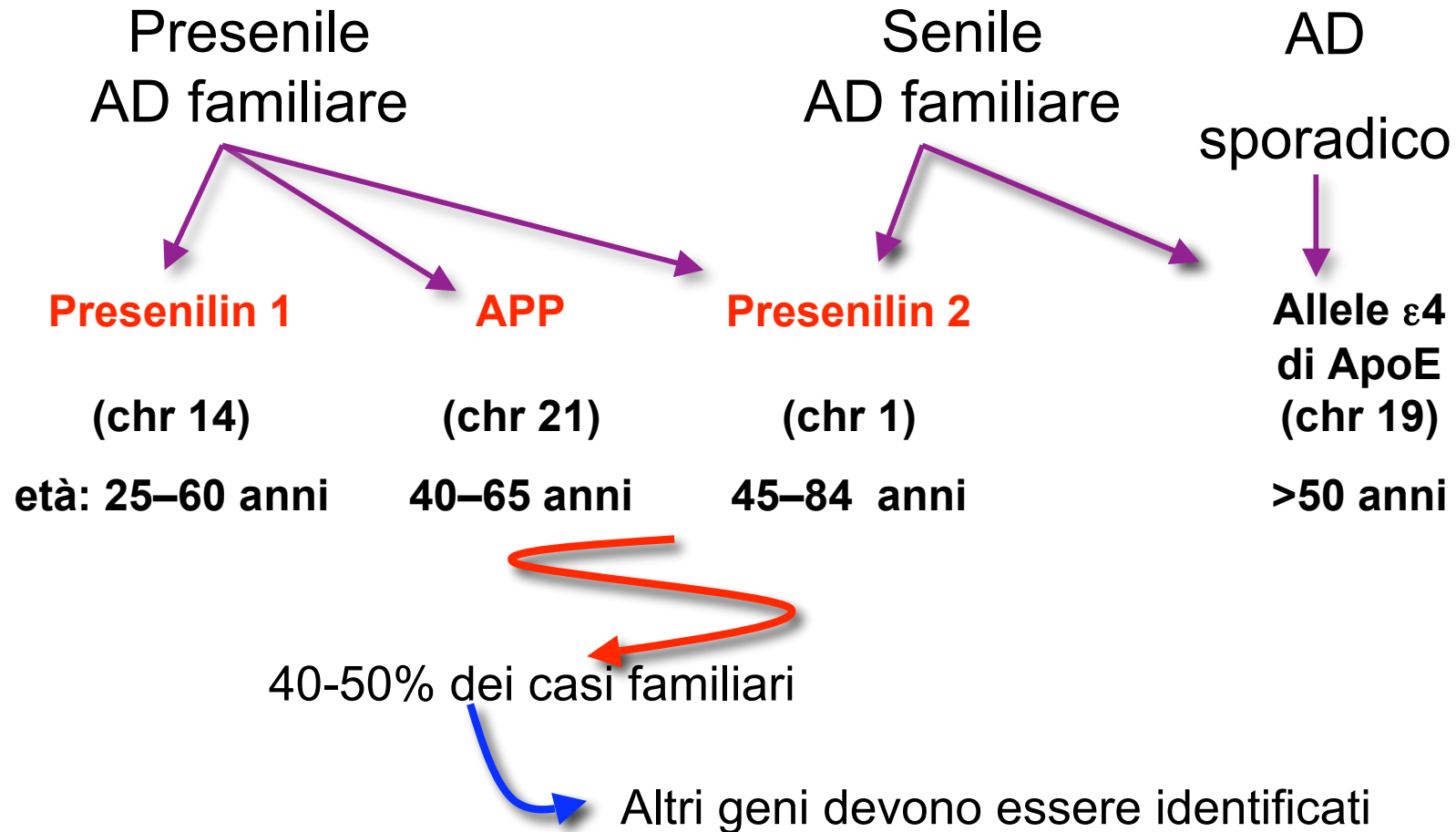
640 X

Neuropatologia



grovigli neurofibrillari
intracellulari
forma alterata
della proteina tau

Determinanti genetici della malattia di alzheimer



Cronologia della scoperta di APP

- 1906 Alois Alzheimer dà la prima descrizione clinicopatologica placche amiloidi
- 1984 Glenner e Wong purificano depositi amiloidi microvascolari sequenza parziale di un peptide di 4kDa β amiloide ($A\beta$)
- 1984 Glenner identifica $A\beta$ in depositi amiloidi in sindrome di Down
- 1985 Masters caratterizza lo stesso frammento da depositi post mortem

Ipotesi: il gene che codifica $A\beta$ è causativo dell'Alzheimer

- | | |
|------------|--|
| 1987 | clonaggio del gene per APP |
| 1990-91-92 | identificazione di mutazioni di APP in Alzheimer familiare |

Ipotesi: accumulo e deposizione di $A\beta$ è la causa dell'Alzheimer

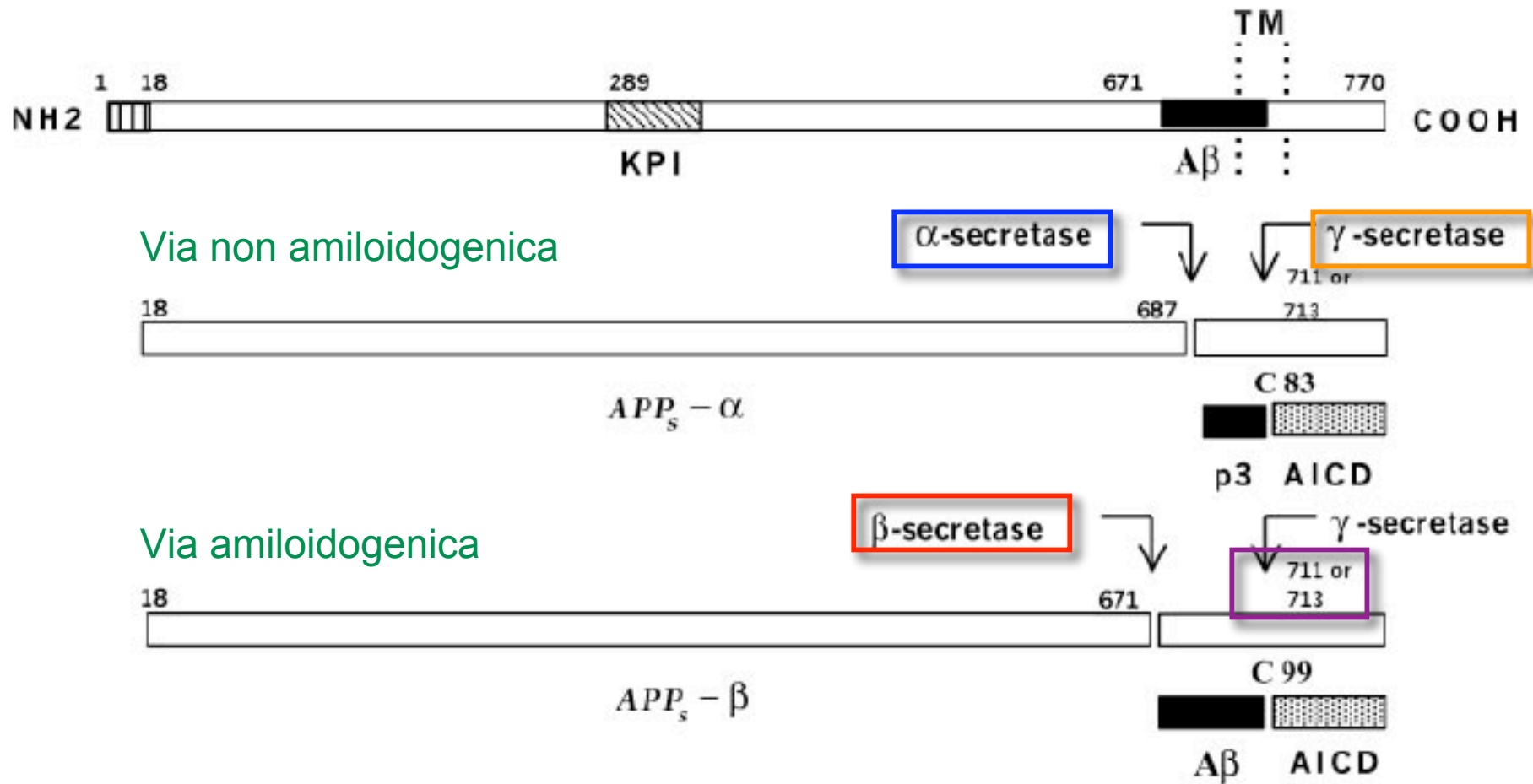
Le preseniline

1995 Mutazioni nei geni presenilina 1 e presenilina 2

1990s Identificazione dell'attività γ -secretasi nelle preseniline

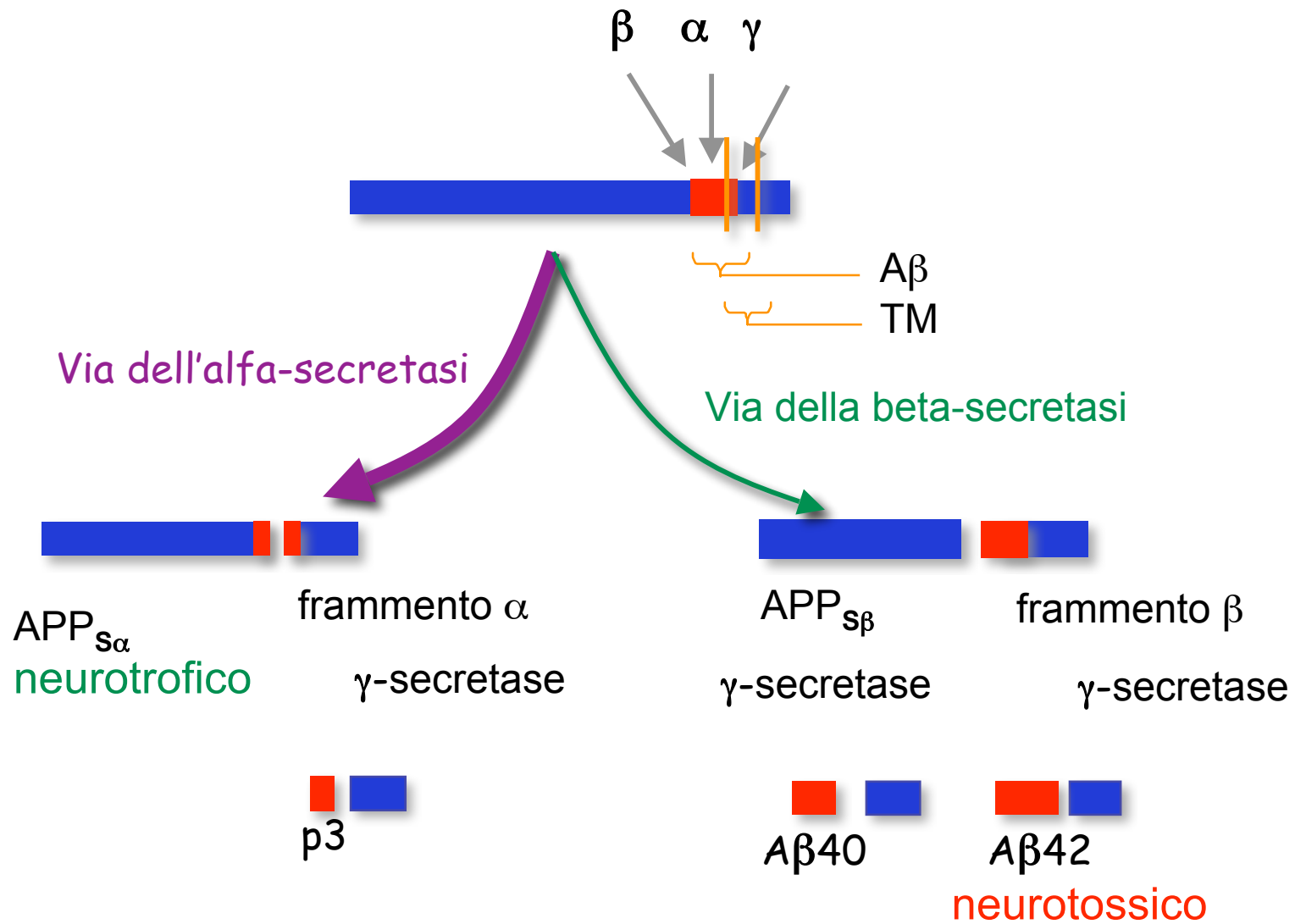
I determinanti genetici della malattia di Alzheimer convergono nel metabolismo della Proteina Precursore dell'Amiloide

Proteolisi dell'APP



A β 1-40

A β 1-42



Proteina Precursore dell'Amiloide (APP)

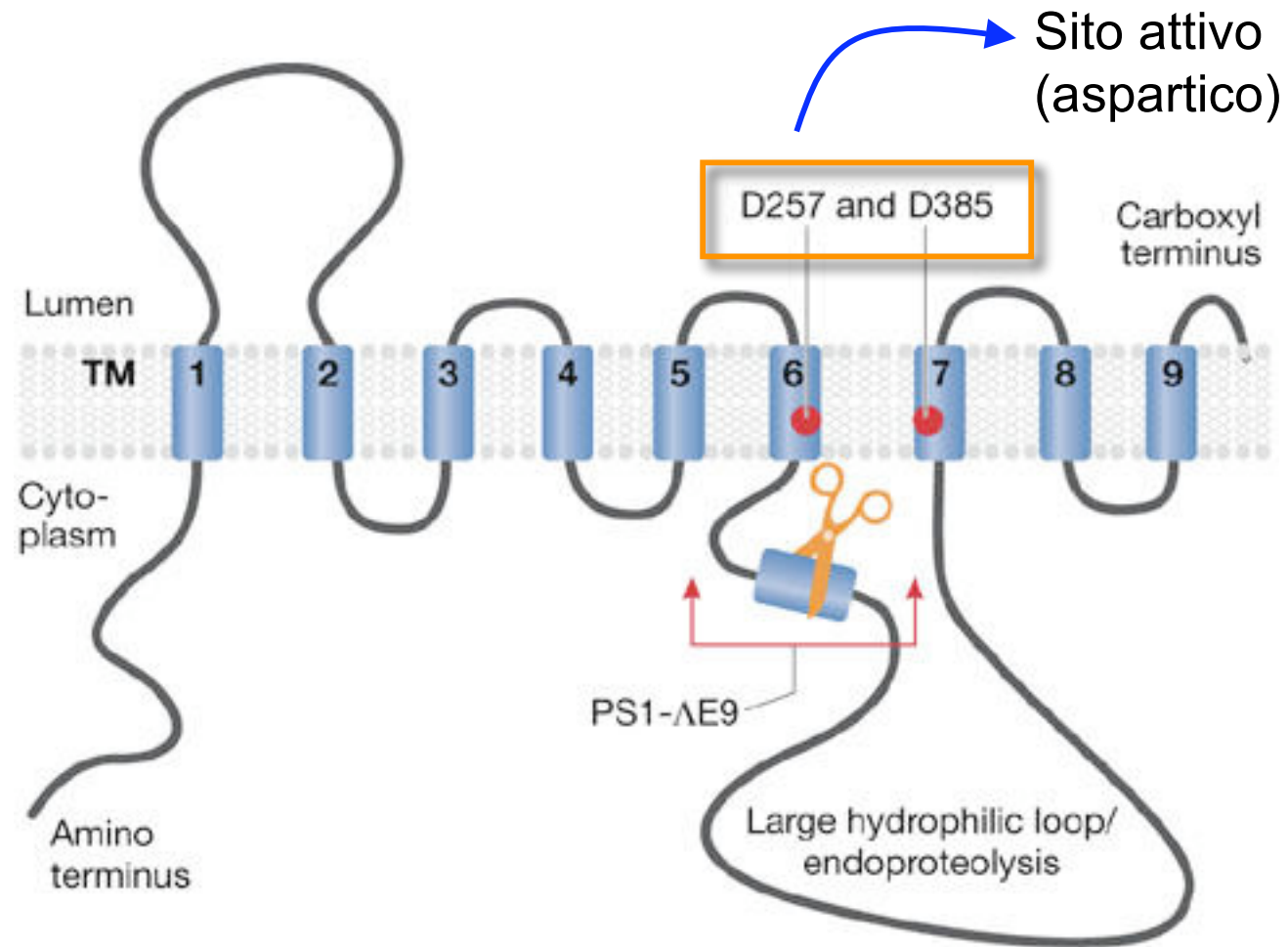
localizzazione:

tutti i tessuti
membrane cellulari

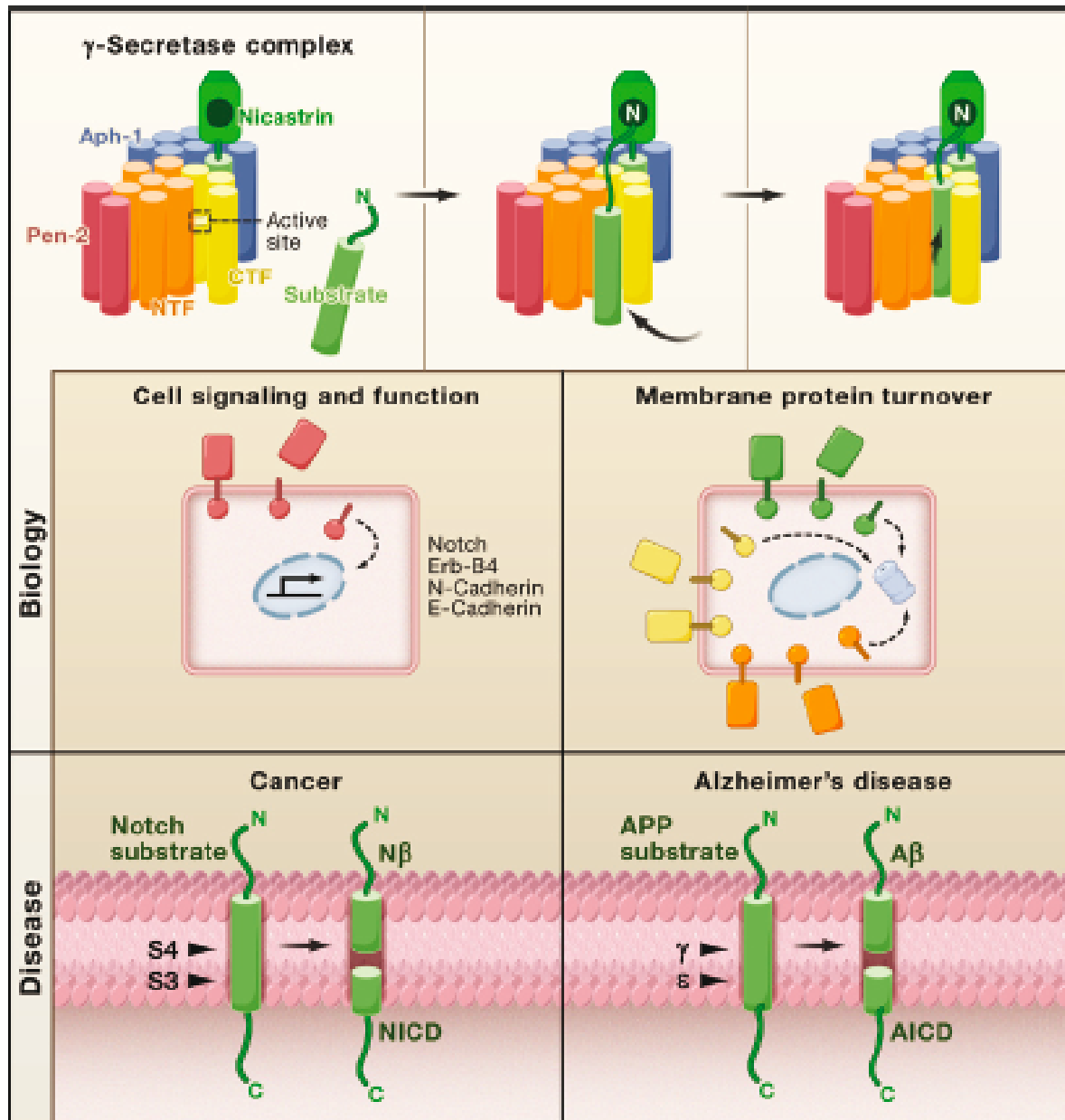
funzione:

splicing alternativo e processamento post-traduzionale
producono vari polipeptidi
APP ko non ha fenotipi evidenti
probabilmente compensato da APLP1 e APLP2
(APLP2(-/-)/APP(-/-) è letale)
funzione non certa, ma probabilmente di segnalazione
intracellulare

Presenilina



γ -secretasi



localizzazione:

tutti i tessuti

membrane cellulari

funzioni

proteolitiche

taglio (shedding) delle porzioni
extracellulari (metalloproteasi)

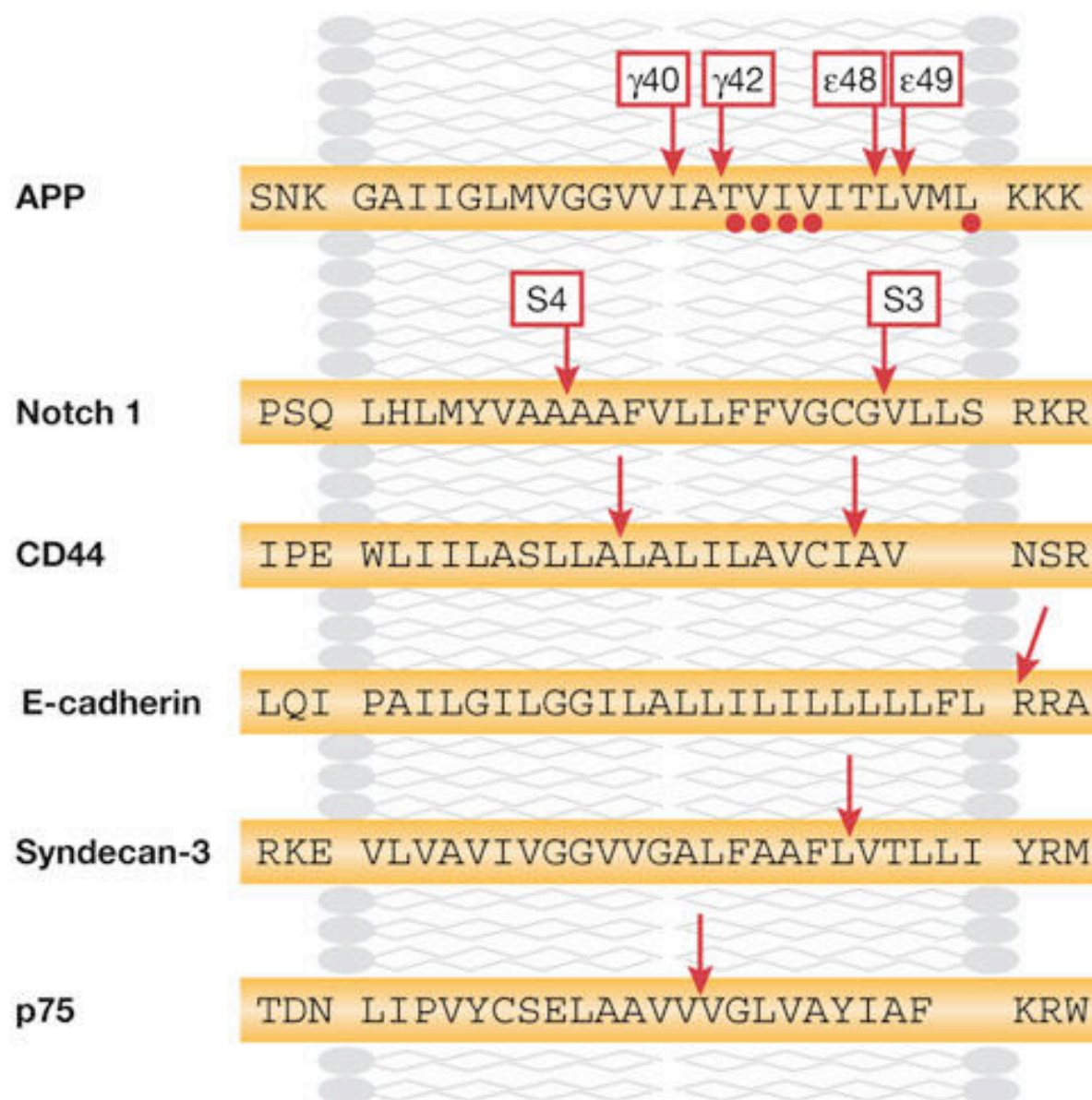
liberazione di frammenti

intracellulari di segnalazione

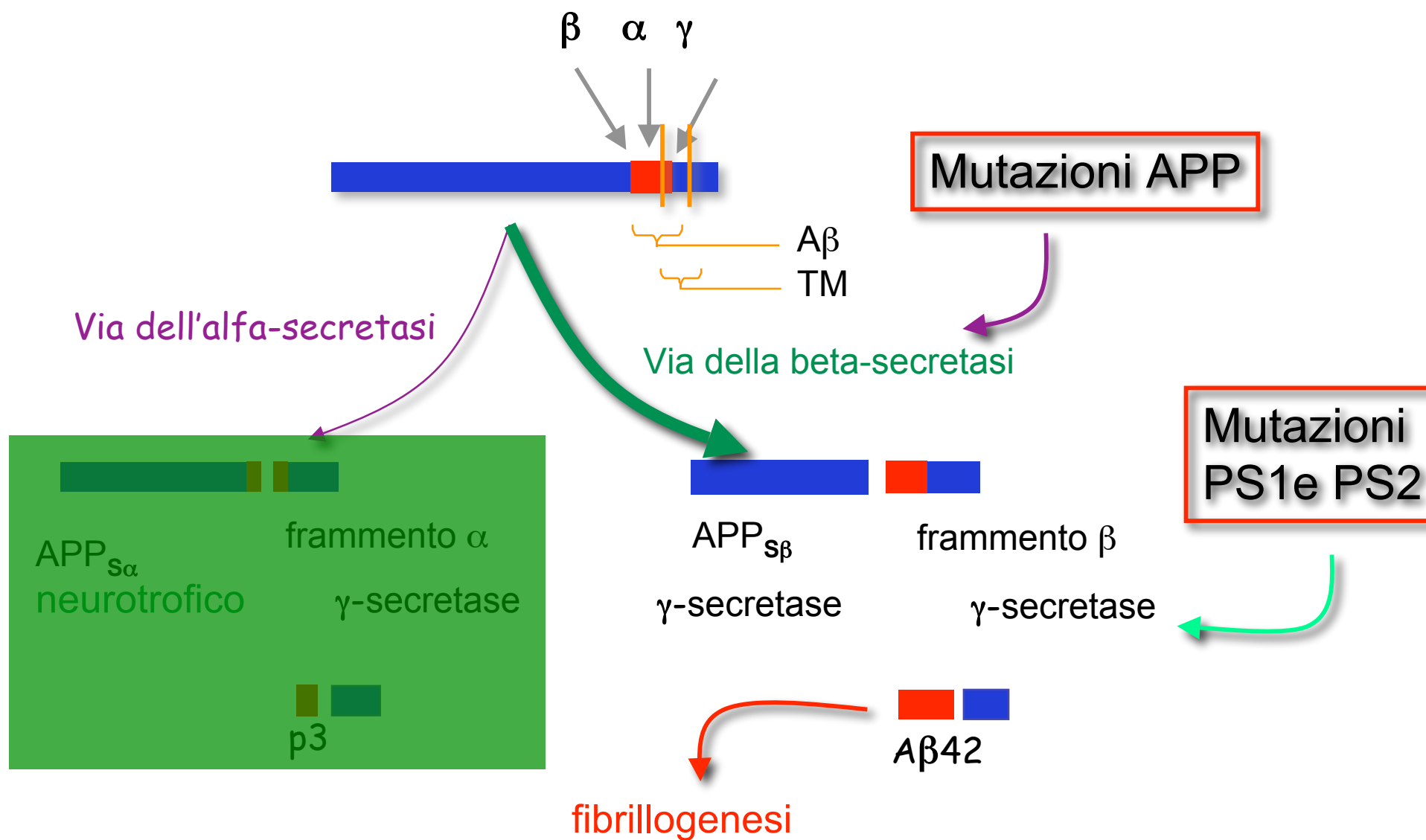
non proteolitiche

pori per il Ca^{2+} (?)

substrati della γ -secretasi



Effetti delle mutazioni patogeniche



Mutazioni in APP

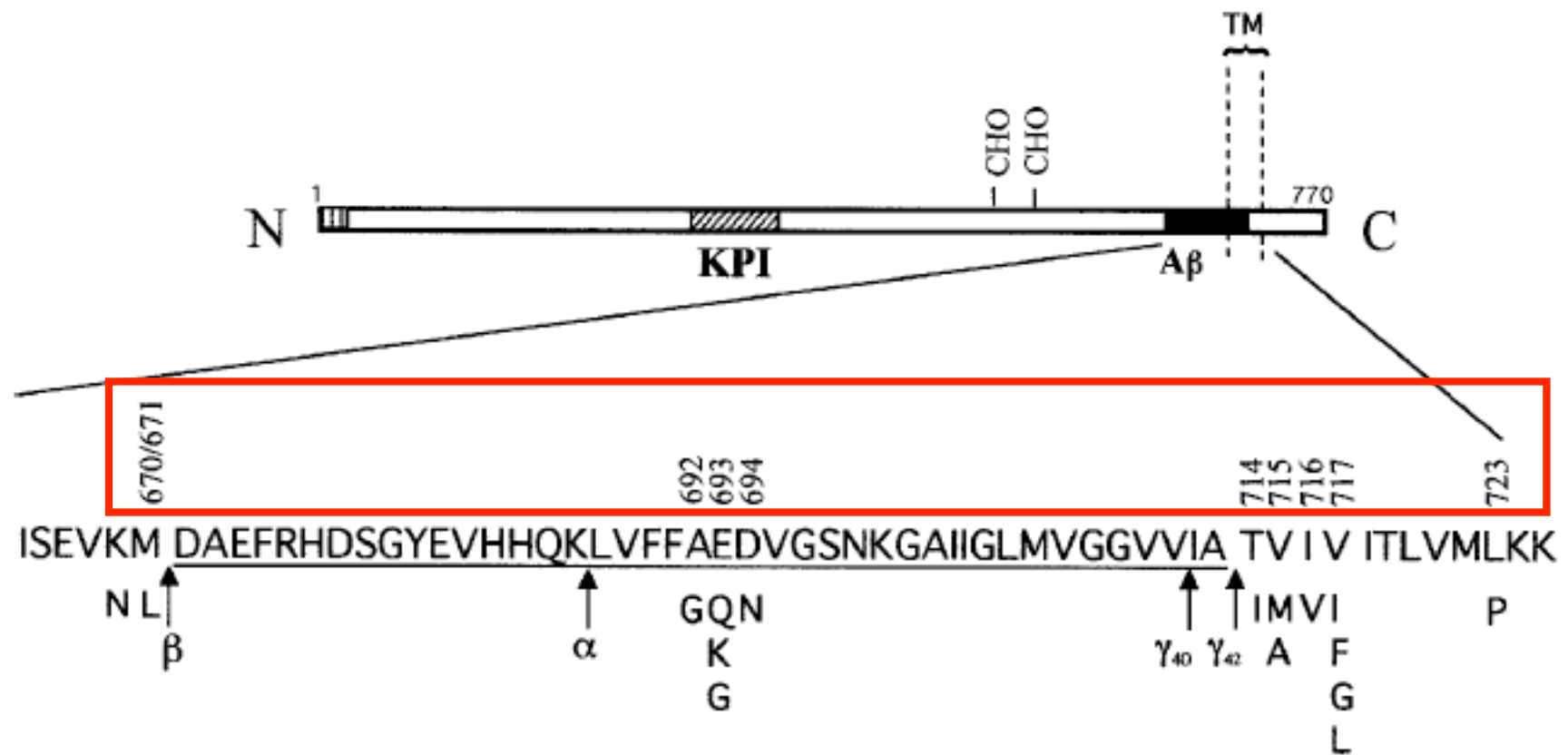


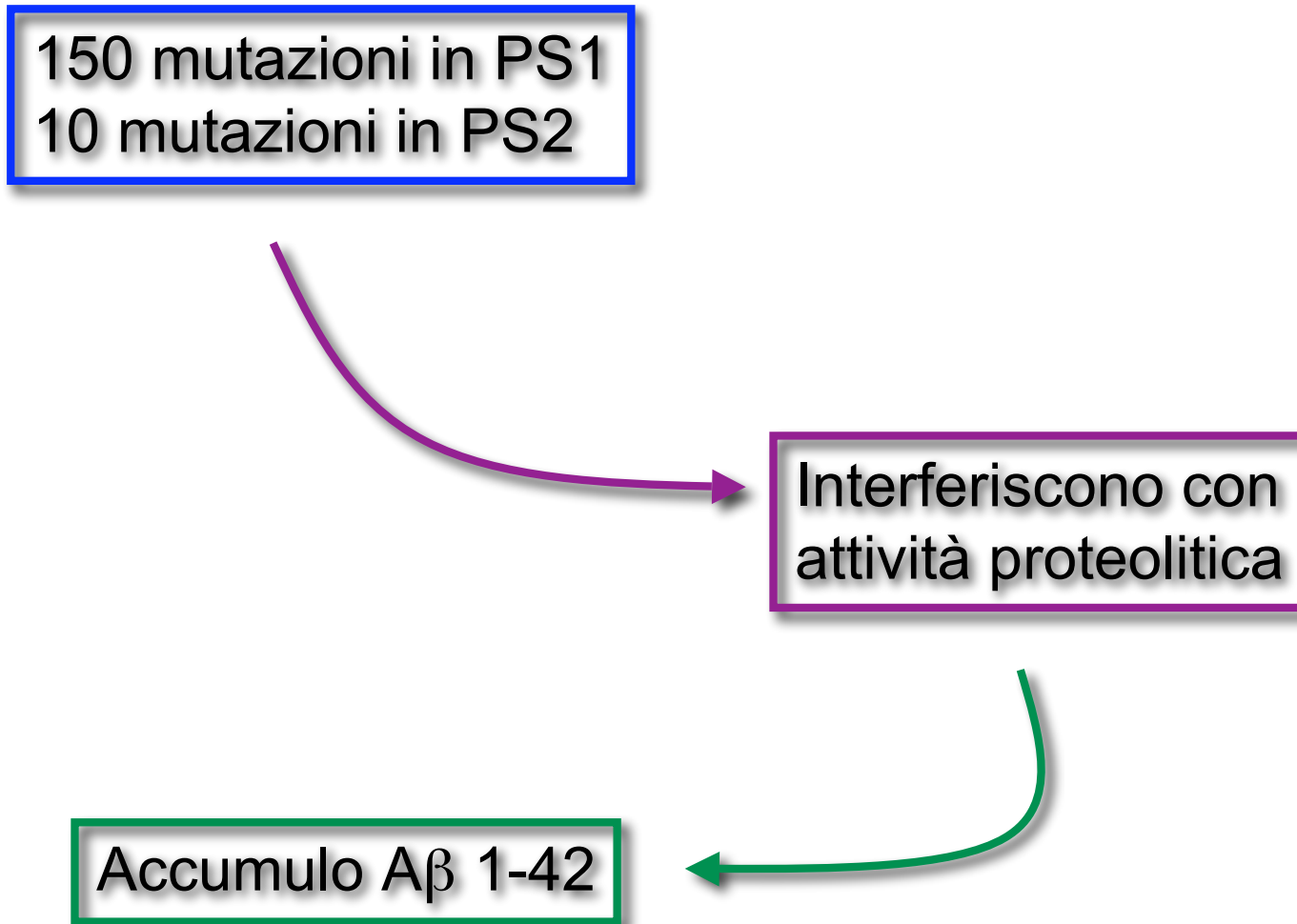
TABLE 1 Missense mutations in the APP gene

Mutation	Clinical phenotype	Neuropathology	Biochemistry	AOO (yr)
K/M670/I/N/L (Swedish)	AD	typical AD	↑Aβ	44–61
A692G (Flemish)	AD; CH	CAA, SP ^a , NFT	↑Aβ ^N ; ≠fib	40–60
E693Q (Dutch)	HCHWA-D; dementia	CAA, DP	↑Aβ fib; toxic*	45–60
E693K (Italian)	HCHWA-I	CAA, DP ^a	≠fib ^a ; ↓Aβ	60–70
E693G (Arctic)	AD	typical AD	↑Aβ PF; ↓Aβ	54–61
D694N (Iowa)	Dementia; CAA	CAA, SP ^b , NFT	↑Aβ fib; toxic*	50s–60s
T714I (Austrian)	AD	DP ^b	↑Aβ _{42/40} ratio	~34
V715M (French)	AD	NA	↑Aβ _{42^N/40} ratio	40–60
V715A (German)	AD	NA	↑Aβ _{42/40} ratio	NA
I716V (Florida)	AD	NA	↑Aβ _{42/40} ratio	~53
V717I (London)	AD	typical AD, LB	↑Aβ _{42/40} ratio	39–60
V717F (Indiana)	AD	typical AD	↑Aβ _{42/40} ratio	~43
V717G	AD	typical AD	↑Aβ _{42/40} ratio	40–67
V717L	AD	NA	↑Aβ _{42/40} ratio	36–39
L723P (Australia)	AD	NA	↑Aβ _{42/40} ratio	56

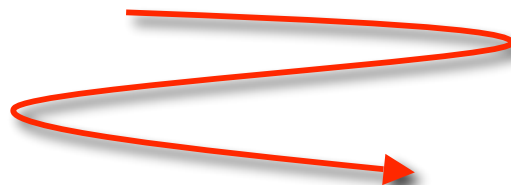
150 mutazioni in PS1
10 mutazioni in PS2

Interferiscono con
attività proteolitica

Accumulo A β 1-42



L'Alzheimer è il prodotto dell'accumulo del peptide A β 1-42



Qual è la specie effettivamente tossica?

Protofibrille	intermedi della fibrillazione di A β	150nm lunghi, 5nm larghi strutture β -sheet
Formazioni anulari	strutture a ciambella	diametro:esterno 8-12nm interno 2nm
Ligandi diffusibili		
Derivati da A β (ADDL)	più piccoli di form anulari	
Dimeri e trimeri solubili di A β alterano le funzioni sinaptiche		
Fibrille amiloidi		

Evidenze contro l'ipotesi placche amiloidi

- ✓ persone anziane sane presentano diffuse placche amiloidi in ippocampo e corteccia nell'analisi pot-mortem
- ✓ scarsa correlazione tra numero di placche e sintomi cognitivi
- ✓ ma placche amiloidi sono circondate da neuriti distrofici

Evidenze pro ipotesi oligomeri

- ✓ saggi ELISA quantitativi e qualitativi indicano che i livelli di Ab solubile, oligomerica correla bene con la presenza ed il grado di deficit cognitivi
- ✓ le placche amiloidi presentano una superficie “tossica” molto minore che una moltitudine di piccoli oligomeri

Ipotesi della cascata amiloide

