

La Malattia di Alzheimer

www.fisiokinesiterapia.biz

Malattia di Alzheimer

Principale malattia neurodegenerativa

13% sopra 65 anni

50% sopra 85 anni

Mild Cognitive Impairment → Dementia

Esame post-mortem:

- A. grovigli neurofibrillari e
- B: β -amiloide sotto forma di placche.

Malattia di Alzheimer

Esordio:

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

Eziologia:

- fattori genetici 5-10%
- sporadica, multifattoriale

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

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

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

- rare,
- altamente penetranti,
- A trasmissione autosomica-dominante,
-
- Mutazioni in:
 - presenilin 1, amyloid precursor protein, presenilin 2
 - early-onset familial AD
-
- Polimorfismi in Apolipoproteina E
 - associati alla forma idiopatica

Genetic Aspects of Alzheimer Disease

Jennifer Williamson, MS, Jill Goldman, MPhil, MS,* and Karen S. Marder, MD, MPH†*

TABLE 1. Alzheimer Disease Genes Discussed in This Review

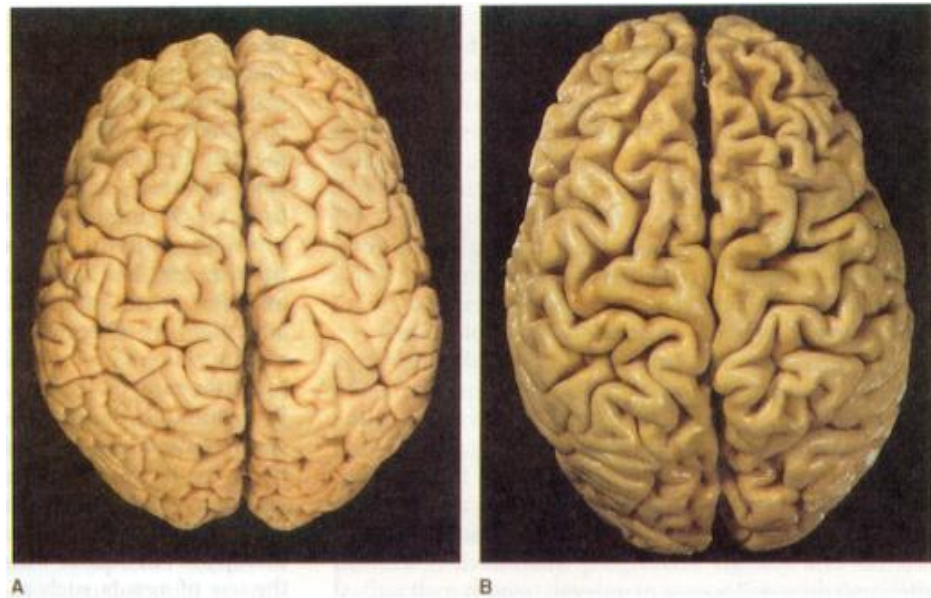
Gene/Protein/Chromosomal Location	Mode of Inheritance	Penetrance	Age of Onset	No. Mutations/No. Families*	Availability of Clinical Testing
<i>APP</i> /amyloid precursor protein/21q21.3	Autosomal Dominant	Complete	40–60	28 in 76 families	Yes (limited)
<i>PSEN1</i> /presenilin1/14q24.3	Autosomal Dominant	Complete	30–60 (generally before age 65)	165 in 354 families	Yes
<i>PSEN2</i> /presenilin2/1q31-42	Autosomal Dominant	Incomplete	40–75	10 in 18 families	Yes (limited)
<i>APOE</i> /apolipoproteinE/19q13.32	Complex (susceptibility)	n/a	Late onset	Not a mutation e4 polymorphism associated with increased risk	Yes (recommended for symptomatic only)
<i>SORL1</i> /neuronal sortilin-related receptor /11q23	Complex/susceptibility?	n/a	Late onset	n/a	No
<i>GAB2</i> /11q14	Complex/susceptibility?	n/a	Late onset	n/a	No

*<http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>.

Aspetti Neuropatologici

Alterazioni morfologiche quantitative:

- riduzione di peso e di volume dell'organo
- dilatazione cavità ventricolari
- ampliamento dei solchi e delle scissure a livello della corteccia
- maggiore atrofia



Patologia della malattia di Alzheimer

PLACCHE DI AMILOIDE:

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

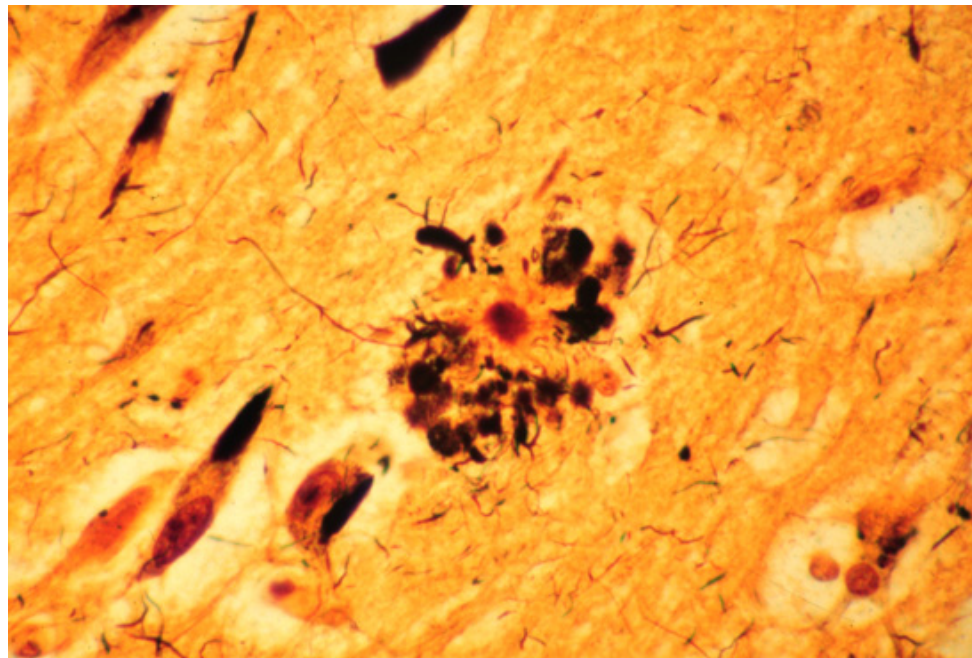
GROVIGLI NEUROFIBRILLARI:

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

Placche senili

Le placche senili sono distinte in tre tipi:

1. **CLASSICHE:** sono accumuli **extracellulari**, costituiti da un nucleo centrale di β -amiloide, circondato da un anello di neuroni distrofici, microglia e astrociti
2. **DIFFUSE:** sono una forma preliminare rispetto alle classiche e localizzate in aree cerebrali non sintomatiche dell'AD
3. **BRUCIATE:** sono un nucleo isolato di amiloide

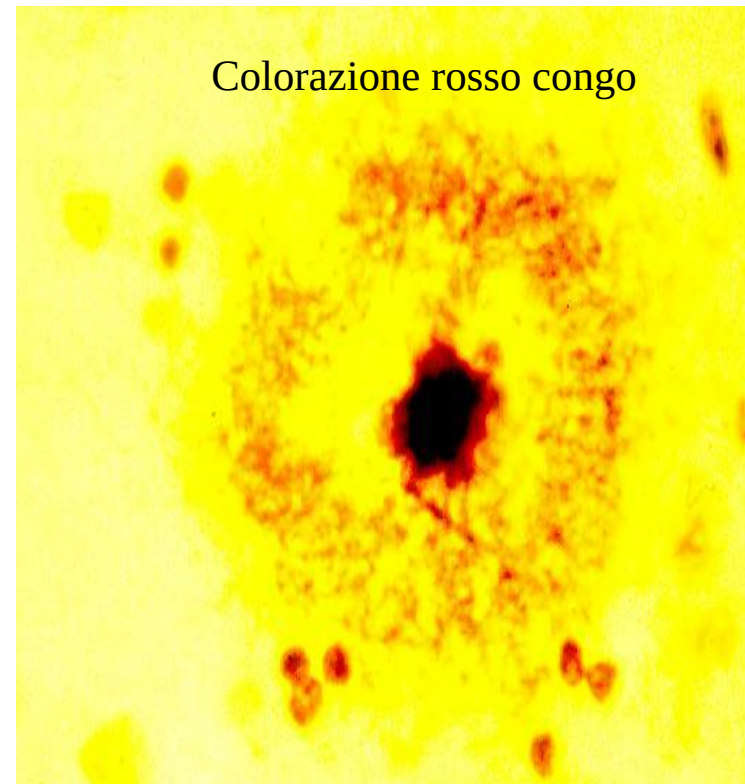
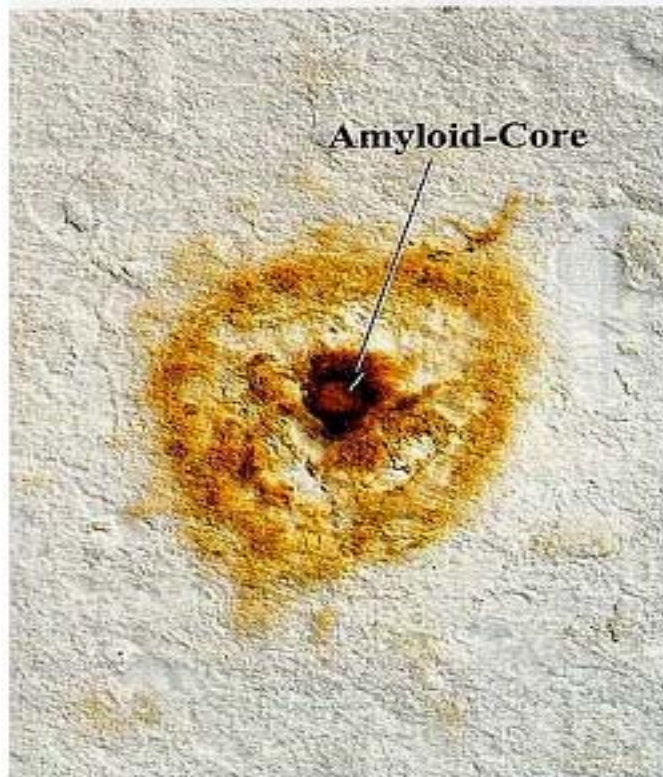


Placche di amiloide

Sono ammassi di sottili filamenti (7-10 nm) che si formano nello spazio extracellulare nel cervello dei malati di AD.

Sono costituiti da una forma insolubile del peptide che deriva dalla proteina precursore del β -amiloide (APP) e queste placche possono avere un nucleo denso centrale.

Una porzione variabile di tali placche contengono anche altre molecole proteiche e non, e possono essere associate a cellule non neuronali e a processi neuritici anormali.

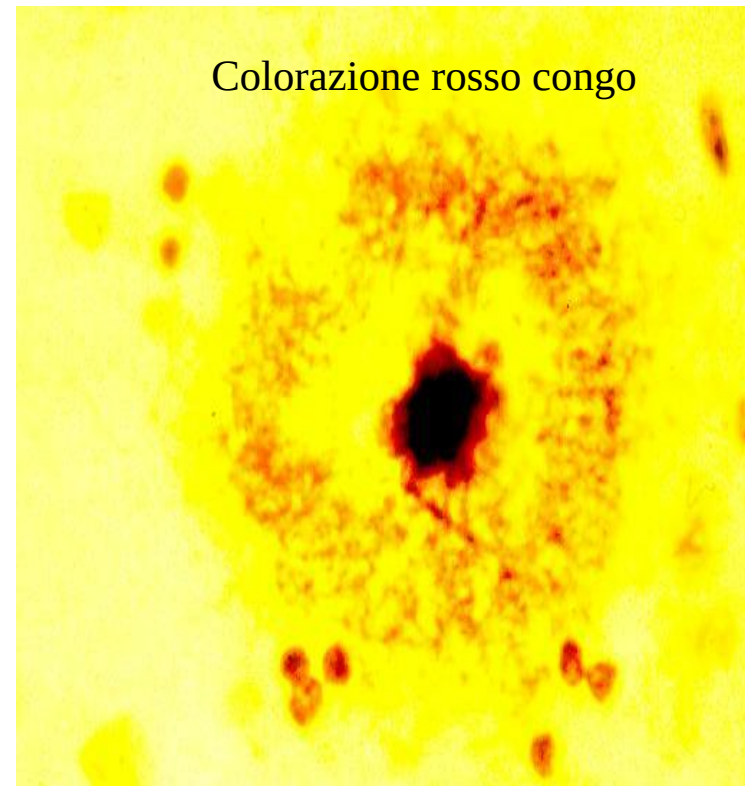
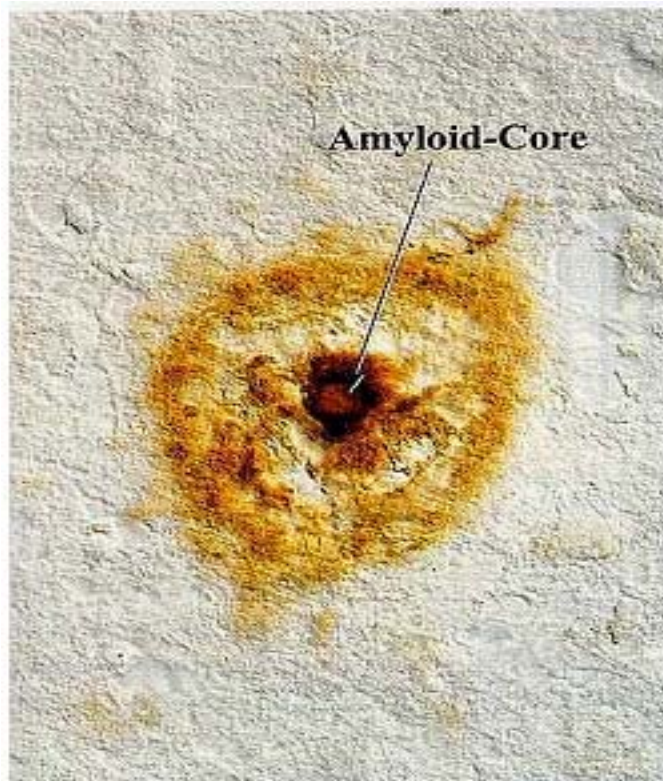


Morfologia delle Placche

Esistono diverse varianti morfologiche: da depositi diffusi a strutture sferiche più compatte

Le forme sferiche possono contenere un nucleo denso centrale di amiloide

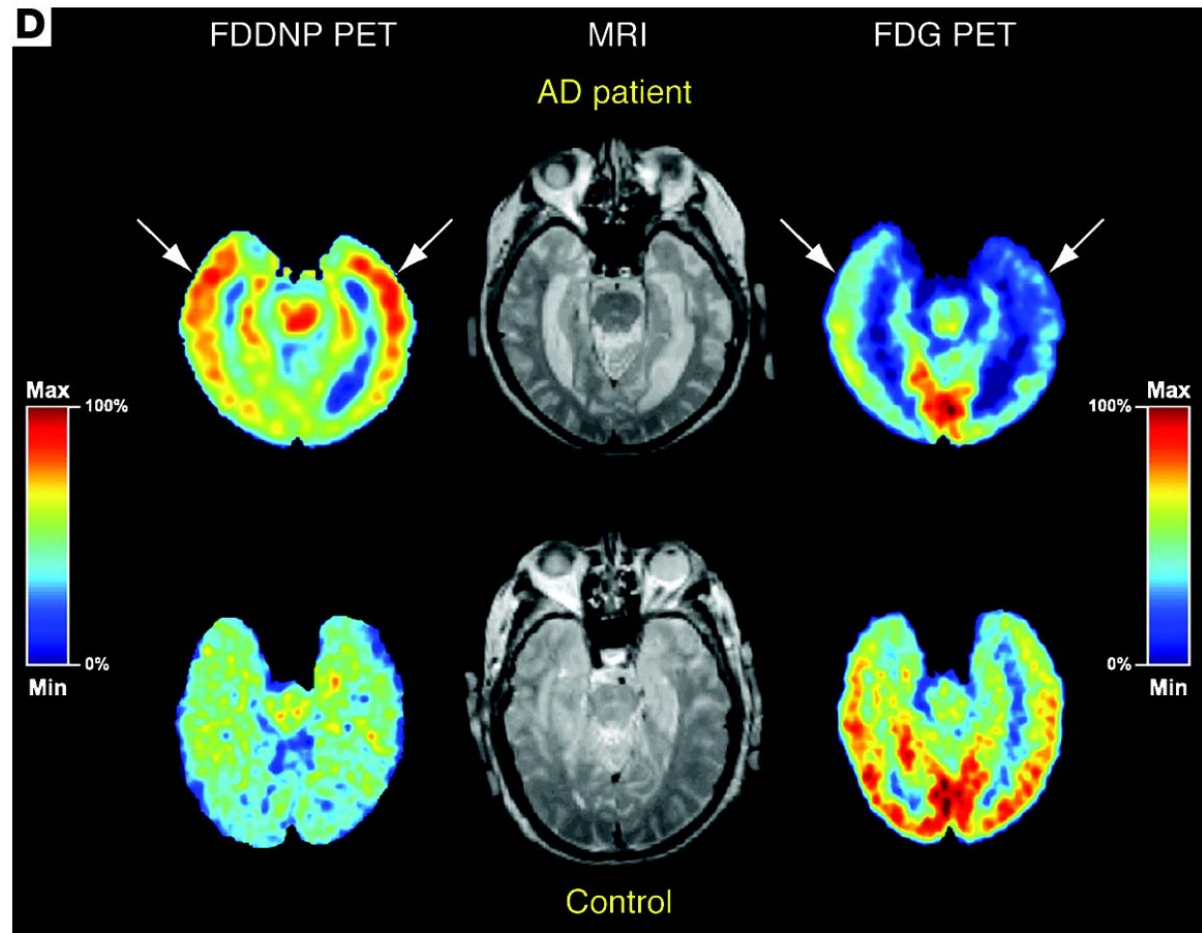
Probabilmente questa varietà di forme rappresenta le tappe di formazione delle placche



Amyloid plaque-forming transgenic mice and positron emission tomography (PET) scans of amyloid plaque load in normal human subjects and subjects with AD

(D) [^{18}F]FDDNP PET scan (to examine **amyloid plaque** and NFT load), MRI, and fluoro-deoxy-glucose (FDG) PET (to examine **glucose metabolism**) images of a subject with AD and a control normal subject.

The [^{18}F]FDDNP and FDG (summed) images are coregistered to their respective MRI images. Areas of FDG hypometabolism (blue) are matched with the localization of amyloid plaques and NFTs as visualized by [^{18}F]FDDNP binding.

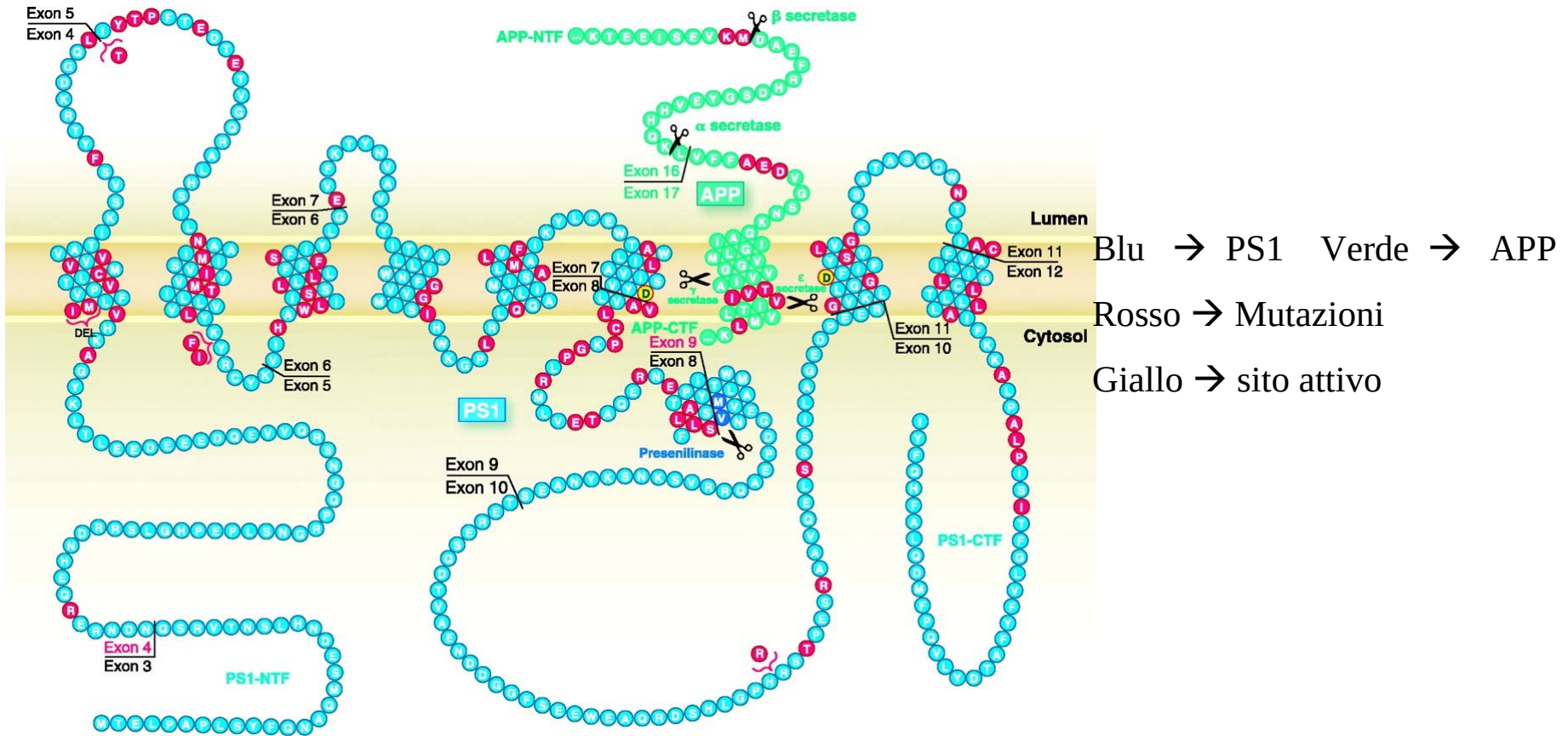


Causa dell'accumulo delle Placche

Due cause principali dell'accumulo delle placche:

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

Il precursore dell'amiloide



La proteina precursore dell'amiloide viene normalmente degradata per l'azione di una serie di proteasi, chiamate secretasi: α -, β -, e γ -**secretasi** che tagliano la proteina in sequenze specifiche (vedi forbici)

Queste proteasi sono sotto il controllo di due altre proteasi: **le preseniline 1 e 2**

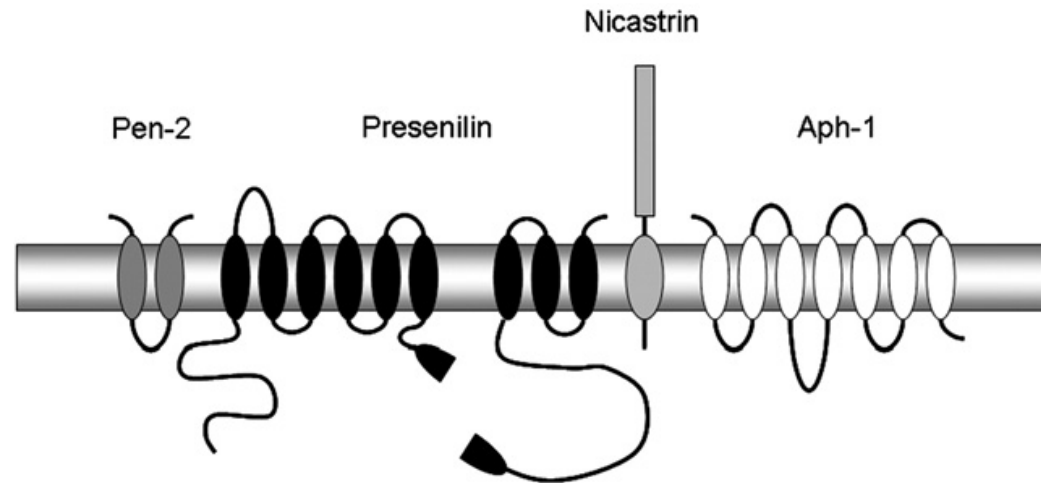
Mutazioni nelle preseniline, α -, β -, e γ -secretasi o nella APP stessa determinano l'accumulo extracellulare di $A\beta$ (vedi aa rossi) sono causa di malattia.

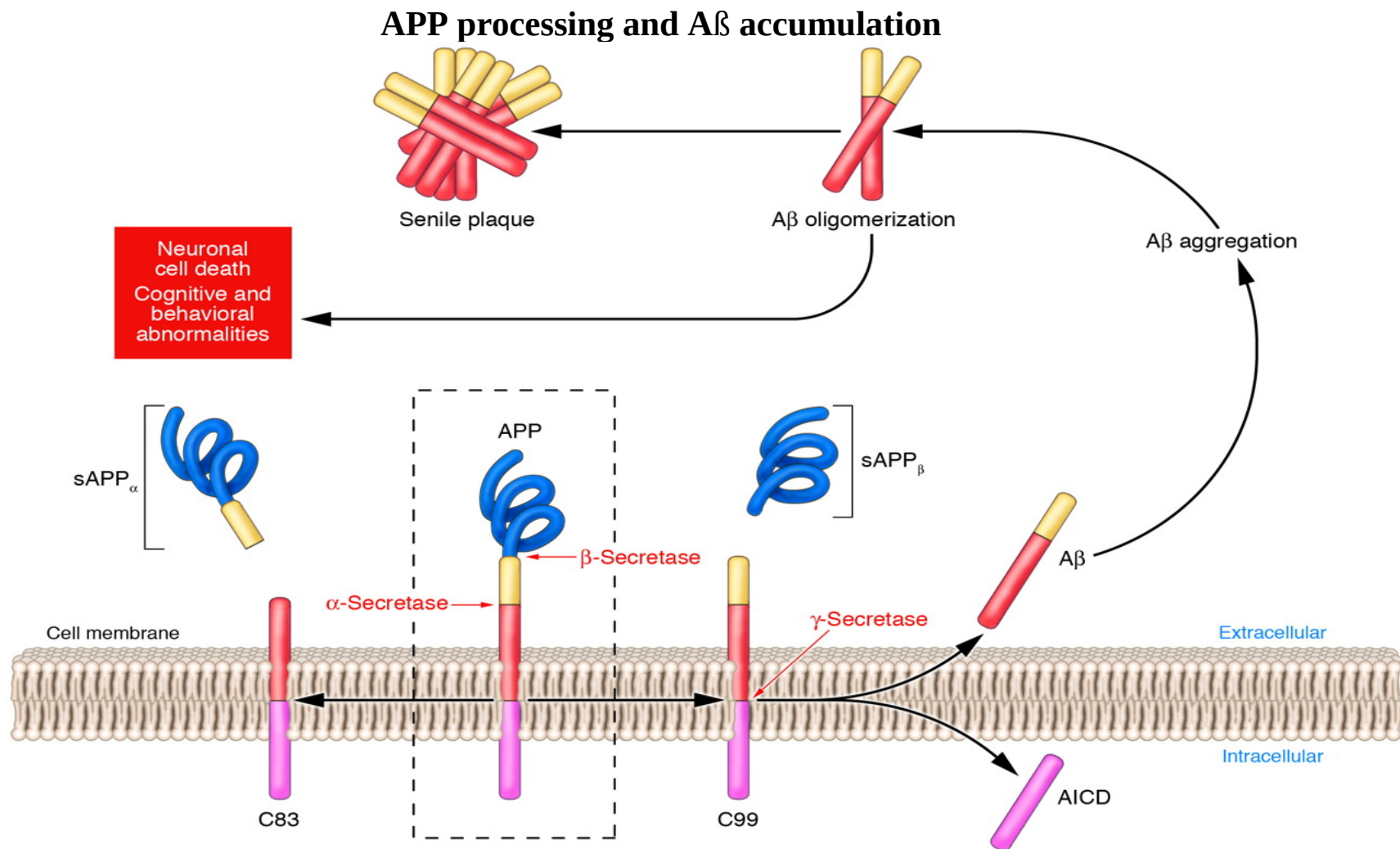
Preseniline e neurotossicità

La PS1 e la PS2 fanno parte di un complesso enzimatico, la γ -secretasi;

Mutazioni in queste proteine aumentano la produzione di A β , fornendo un legame patogenico per la deposizione di amiloide;

Le preseniline presentano siti per il taglio da parte delle proteasi **caspasi** che vengono attivate durante l'apoptosi;





Mature APP (center, inside dashed box) is metabolized by 2 competing pathways:

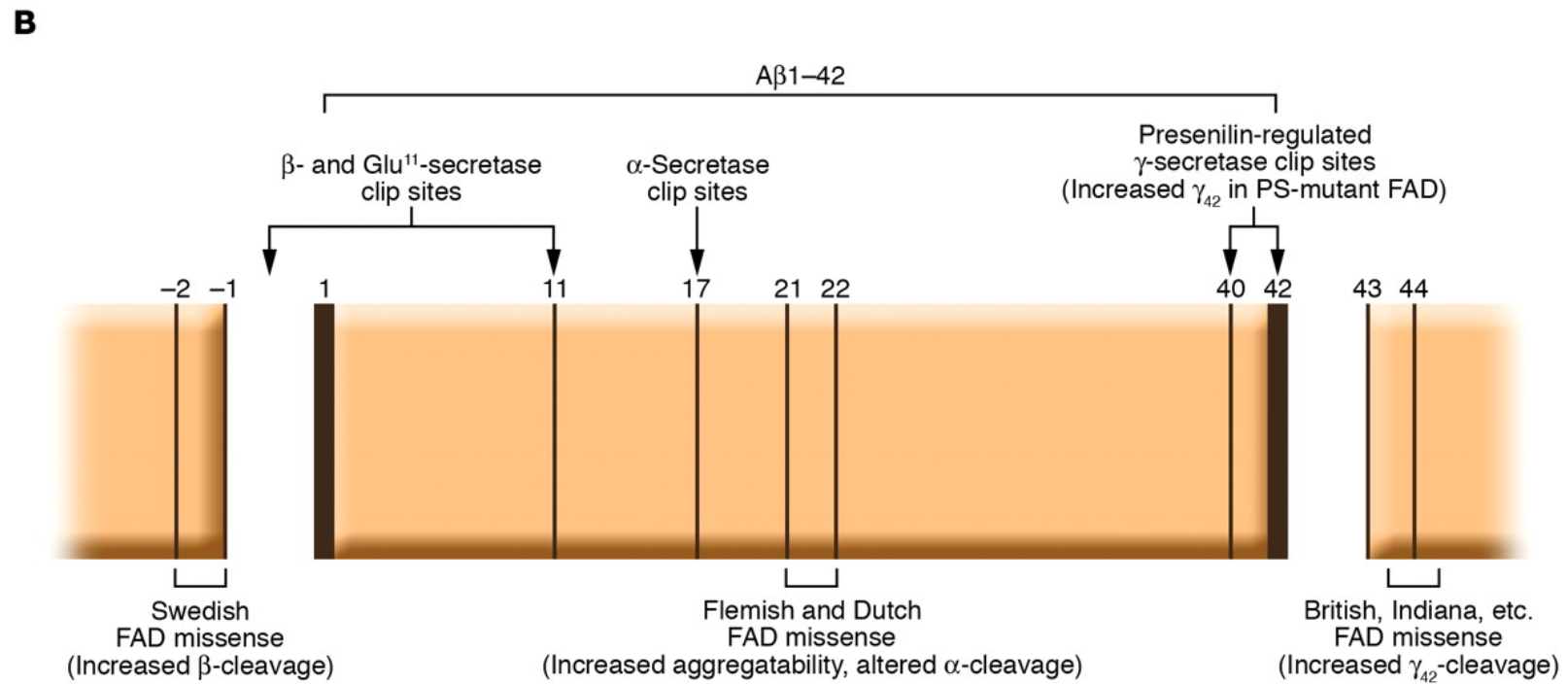
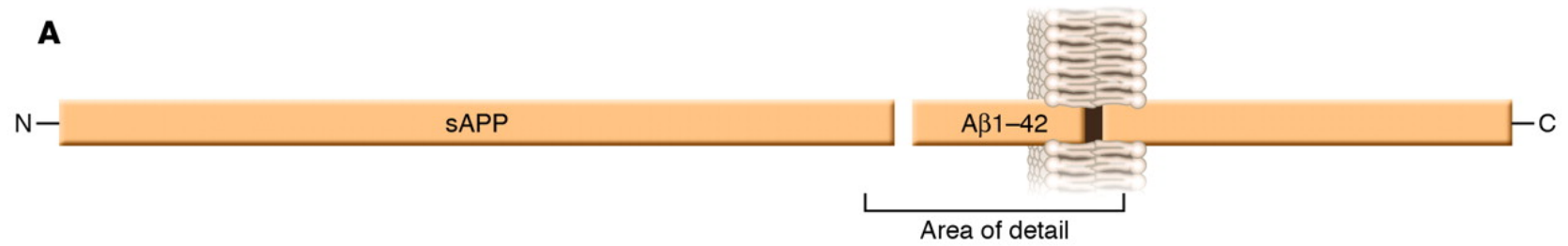
- A) the **α -secretase** pathway that generates **sAPP α** and **C83** (also known as CTF α ; left)
- B) and the **β -secretase** pathway that generates **sAPP β** and **C99** (right).

Some β -secretase cleavage is displaced by 10 amino acid residues and generates sAPP β' and C89.

All carboxyterminal fragments (C83, C99, and C89) are substrates for **γ -secretase**, generating the APP intracellular domain (**AICD**) and, respectively, the secreted peptides p3 (not shown), A β (right), and Glu11 A β (see Figure 4).

A β aggregates into small multimers (dimers, trimers, etc.) known as oligomers.

Oligomers appear to be the **most potent neurotoxins**, while the end stage senile plaque is relatively inert.



(A) Structure and topology of APP.

(B) The fine structure around the Aβ domain, secretase cleavage sites, and locations of some selected familial AD missense mutations.

Rimozione dell'amiloide

Ruolo dell'ApolipoproteinaE (ApoE)

Proteina plasmatica implicata nel trasporto del colesterolo

Nel SNC interviene nei meccanismi di crescita e riparazione dopo un danno

Nell'AD la ApoE è legata alle placche di A β e ai grovigli neurofibrillari

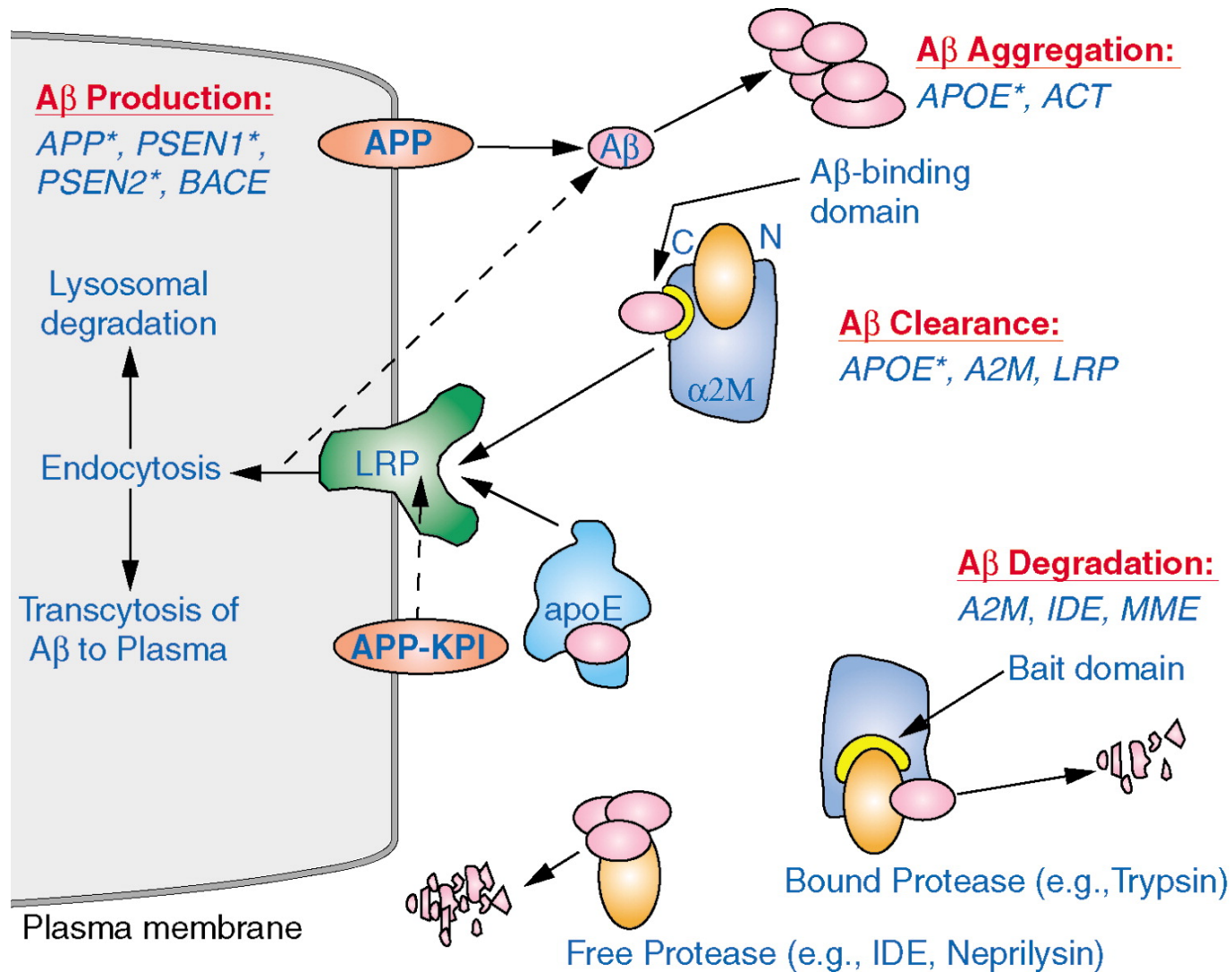
ApoE inibisce la formazione di fibrille di A β , ma perde efficacia se associata ai lipidi

I peptidi amiloidi interagiscono direttamente con ApoE legandovisi e potrebbero essere poi trasportati all'interno delle cellule neuronali via recettori per ApoE

Nei cervelli di soggetti sani ApoE si lega e sequestra A β in modo più efficiente che in quelli dei malati di AD

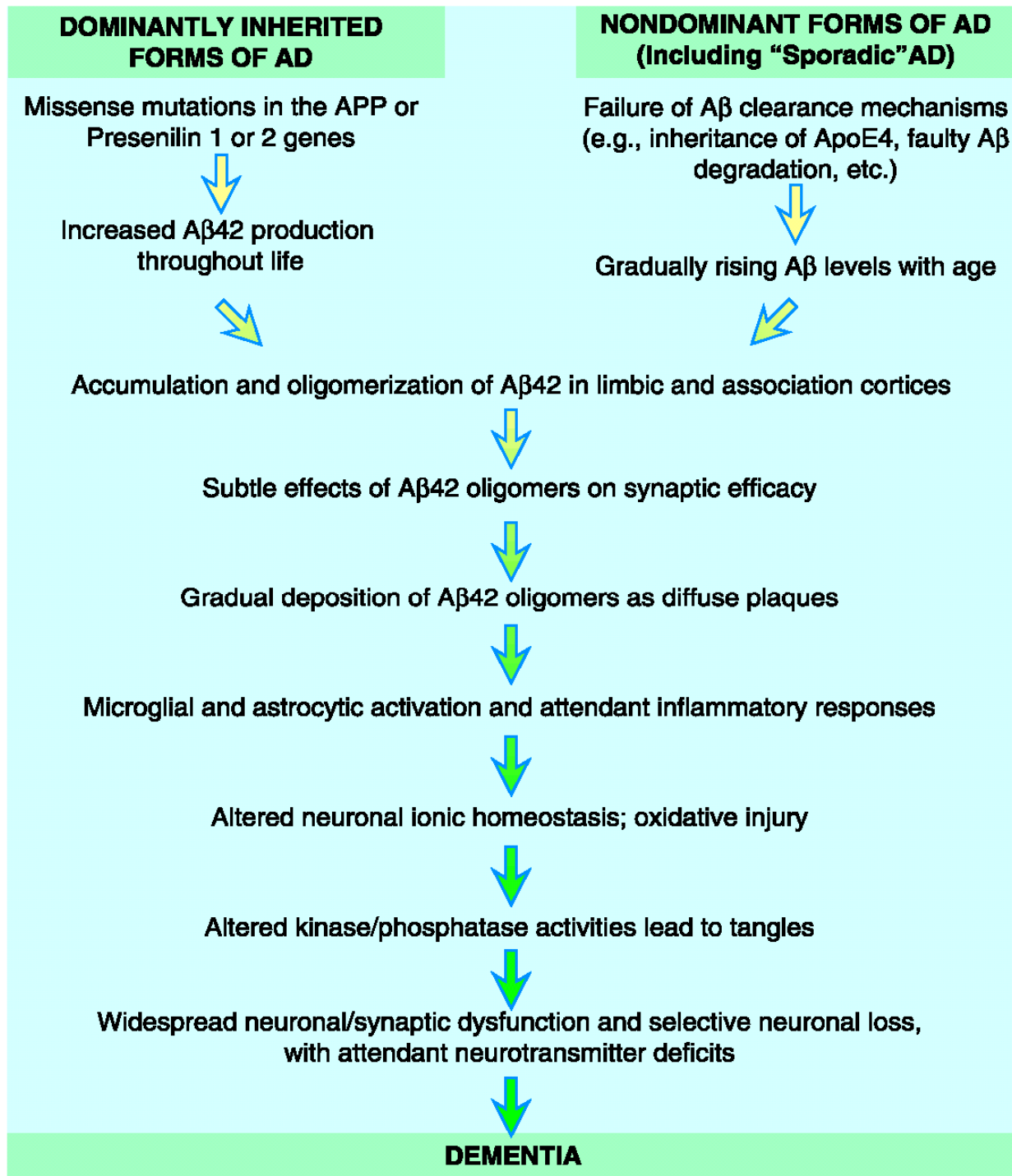
La deplezione di colesterolo comporta una riduzione nella produzione e nel rilascio di A β

Aggregazione promossa per aggiunta di ioni metallici, ApoE facilita o attenua il processo a seconda del metallo



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.



Ruolo dell'amiloide nei neuroni

L'amiloide agisce attraverso recettori sulla membrana cellulare, stimolando cambiamenti all'interno della cellula:

1. anormale fosforilazione di tau,
2. aumento dello stress ossidativo;

L'amiloide stessa è in grado di generare radicali liberi, che provocano danni alle membrane, con conseguente degenerazione;

Altri studi hanno mostrato che antiossidanti non proteggono i neuroni, nei saggi di tossicità dell'amiloide;

Cambiamenti mitocondriali dell'AD portano ad una fosforilazione ossidativa aberrante;

L'amiloide può causare danni al DNA e/o dare origine ad apoptosi;

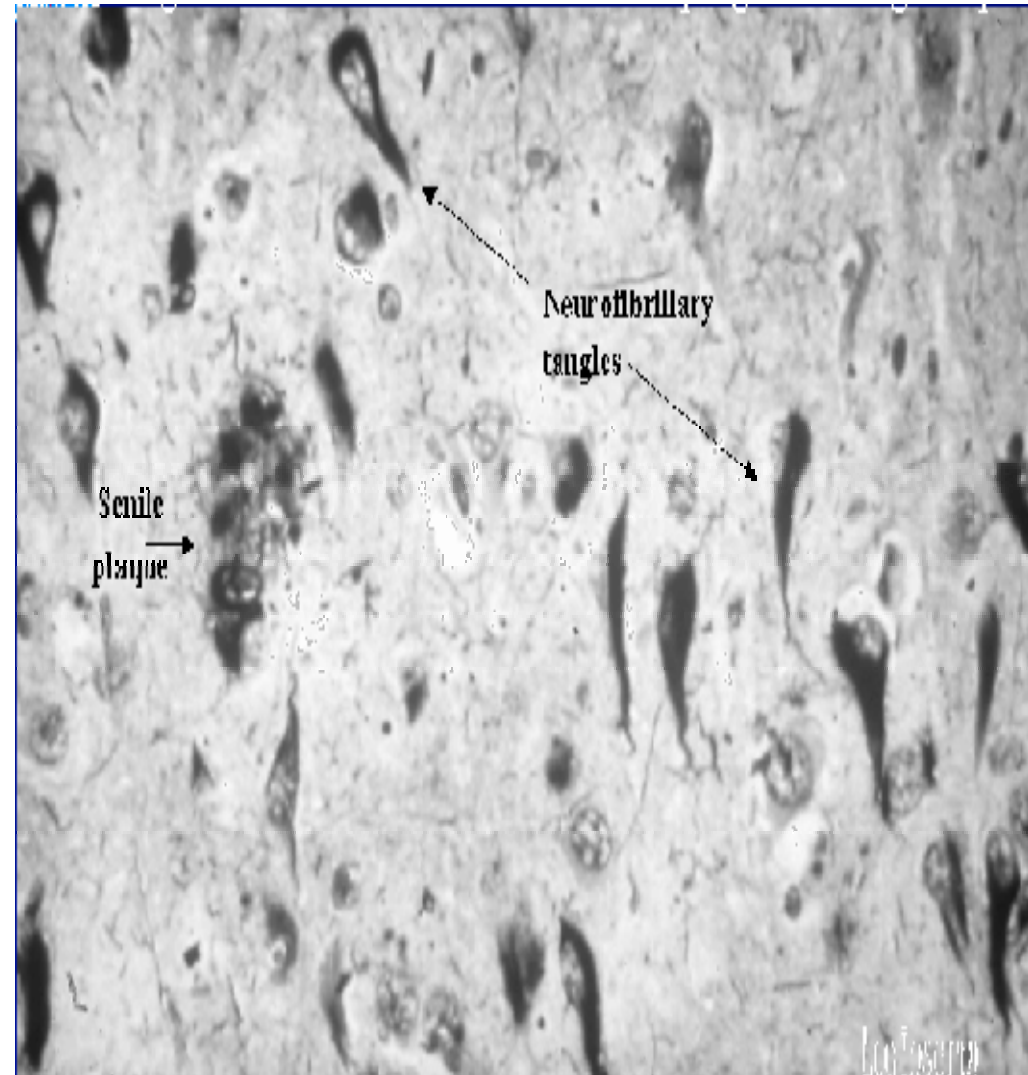
Patologia neurofibrillare

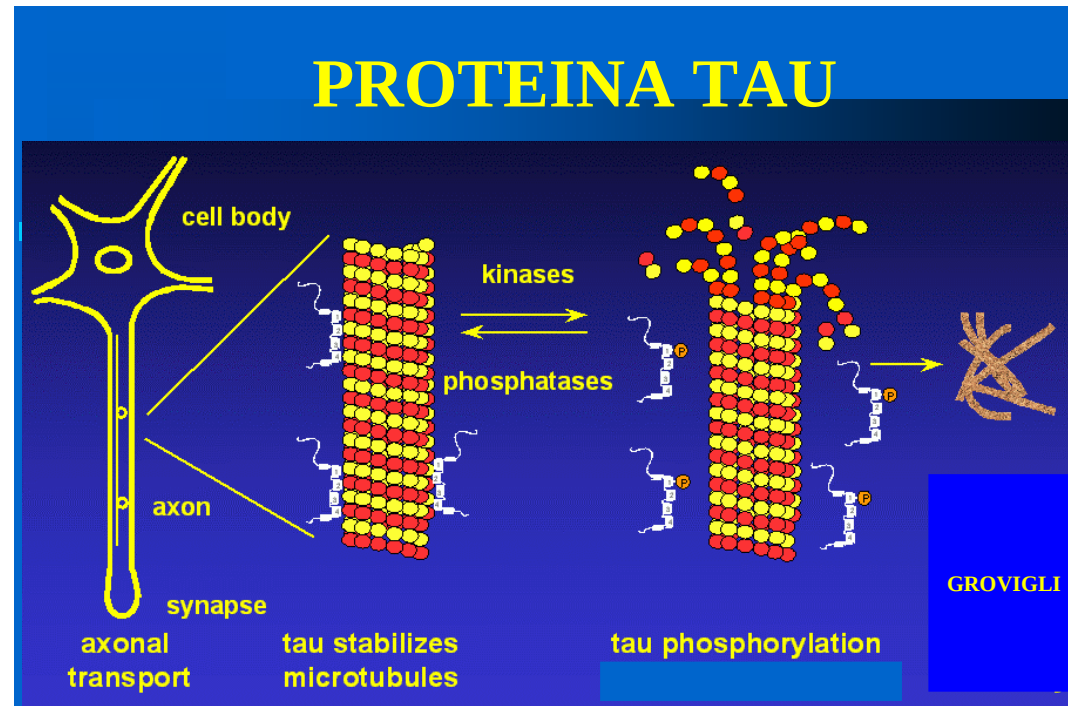
Sono anormali strutture filamentose che includono filamenti a doppia elica e filamenti lineari che contribuiscono alla formazione di matasse nei corpi cellulari .

Questi filamenti sono altamente insolubili e permangono nello spazio extracellulare anche dopo la morte del neurone.

Grovigli neurofibrillari

Colorazione con Sali
d'argento





I grovigli neofibrillari sono dovuti a fasci di filamenti insolubili che derivano da alterata **fosforilazione delle proteine TAU**, associate al citoscheletro dei neuroni, che si accumulano nel corpo neuronale

L'iperfosforilazione **riduce l'affinità delle TAU per i microtubuli** causando una perdita di stabilità nel neurone e può portare alla modificazione del metabolismo dell'APP

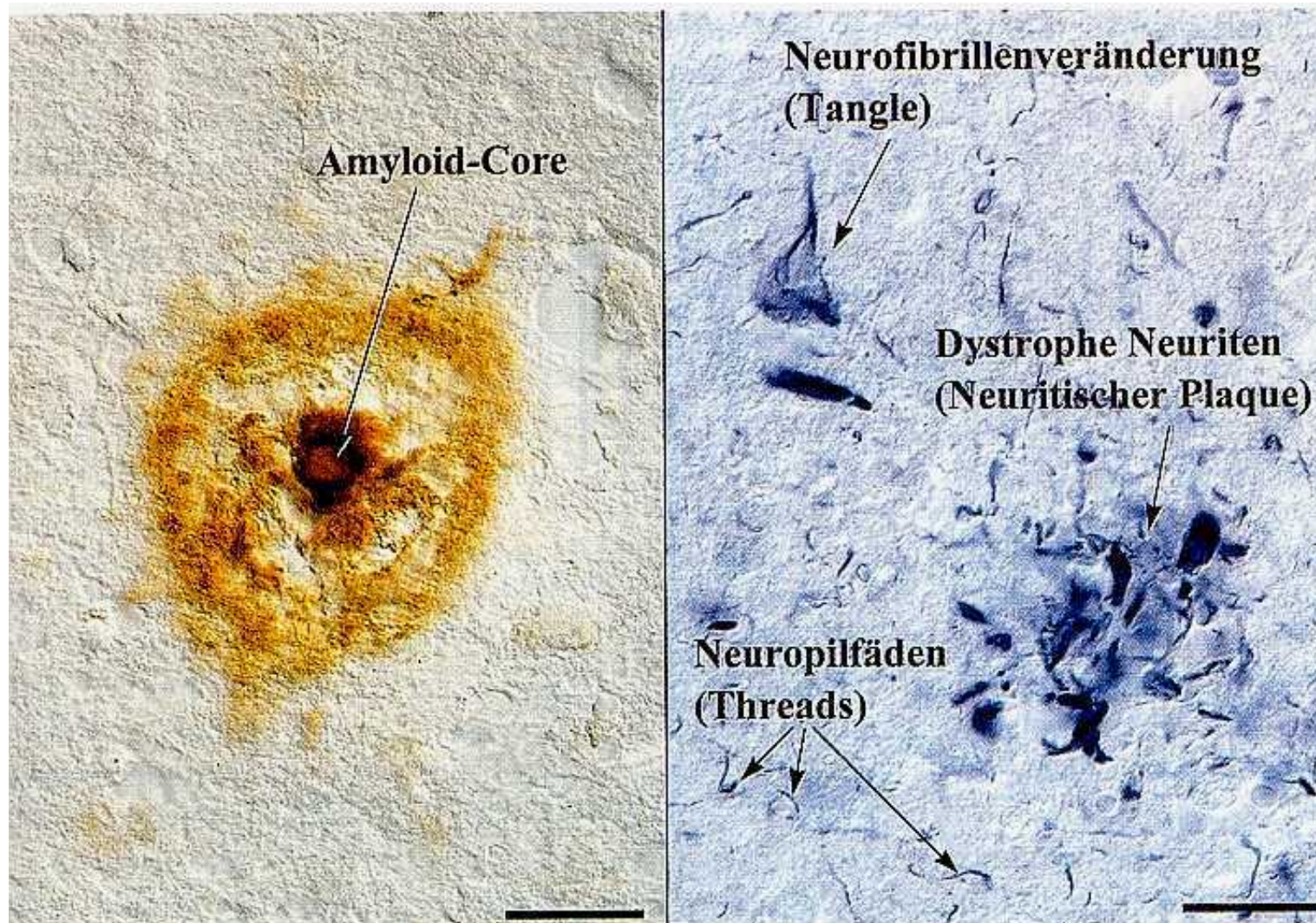
Queste masse neurofibrillari si trovano principalmente:

- A. nelle **cellule piramidali dell'ippocampo** e
- B. nei **piccoli neuroni piramidali** della **corteccia fronto-temporale**

Causano una perdita della memoria recente

All'inizio le matasse neurofibrillari sono intracellulari e non c'è un'apprezzabile perdita di neuroni;

quando si sviluppano le placche e i grovigli si diffondono alla neocorteccia, i neuroni degenerano e lasciano grovigli extracellulari.



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

quindi

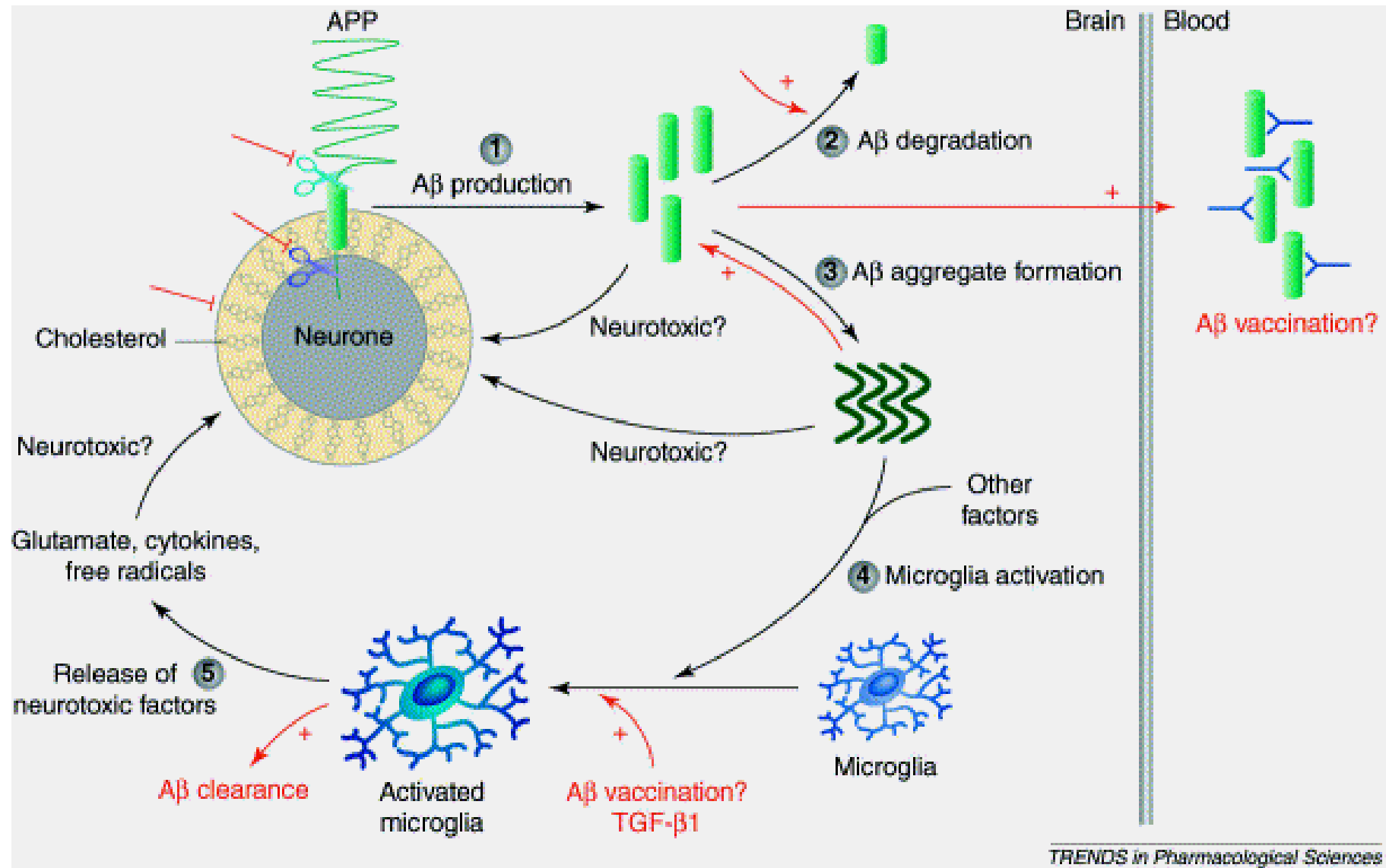
Stadio precoce di AD

Forse fase preclinica, prevista dalla cascata patologica dell'AD



Lo sviluppo delle placche nelle aree neocorticali precede la patologia neurofibrillare e la demenza clinica

Riassumendo



AD patologia mitocondriale?

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

