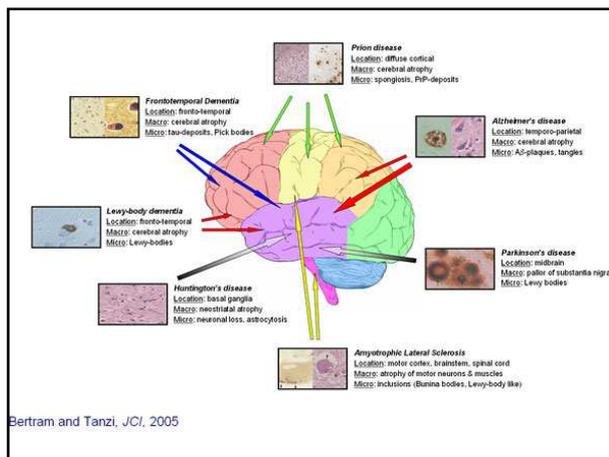


Amiloidosi: definizione, caratteri istopatologici, conseguenze, proteine dell'amiloide. Sindrome di Alzheimer. Malattie prioniche.

MALATTIE NEURODEGENERATIVE



LE DEMENZE

- Il termine "demenza" è stato introdotto nell'anno 20 d.C. da Aulo Cornelio Celso indicando in modo generico le alterazioni dell'intelligenza e del comportamento
- 1883 quadro clinico più preciso: perdita della memoria, della capacità di giudizio e dell'attenzione

- Disturbo delle funzioni intellettive
- Compromissione della memoria
- Compromissione dell'attività lavorativa e delle relazioni interpersonali

- Demenze corticali (alterazioni a carico della corticale; precoci alterazioni delle funzioni)
- Demenze sottocorticali (a carico dei gangli della base, del talamo)

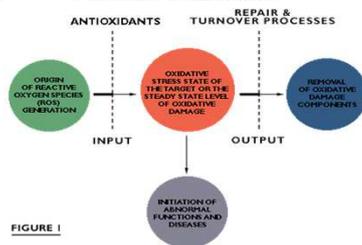
- Demenze primarie (Alzheimer, Pick)
- Demenze secondarie (d. vascolare, epilessia mioclonica, prioni)

NEURODEGENERATIVE DISEASES AND OXIDATIVE STRESS

-STRESS OSSIDATIVO-----> OSSIDAZIONE

-ENZIMI che proteggono mantenendo la riduzione cellulare

-Ossidazione -----> perossido e radicali liberi



Neurodegenerative Diseases Associated with Aggregated Proteins

Disease	Protein	Normal Structure	Aggregate/ Inclusion	Location
Alzheimer disease	Amyloid precursor protein (APP)	α-Helix and random coil	β-pleated sheet, amyloid (fragment of APP)	Extracellular
Tauopathies and Alzheimer disease	Tau, microtubule binding protein	3 and 4 repeat isoforms	hyperphosphorylated aggregated protein	Intracellular
Parkinson disease	α-Synuclein	Random coil, repeats	Aggregated, Lewy bodies	Cytoplasmic
Multiple system atrophy	α-Synuclein	Random coil, repeats	Aggregated, Glial cytoplasmic inclusions	Cytoplasmic
Huntington disease	Huntingtin	Trinucleotide repeats	Insoluble aggregates	Nuclear
Spinocerebellar ataxias	Ataxins	Trinucleotide repeats	Insoluble aggregates	Nuclear
Transmissible spongiform encephalopathies	Prion protein (PrP)	α-Helix and random coil	β-pleated sheet, proteinase K-resistant	Extracellular

LA MALATTIA DI ALZHEIMER

Com'è dico a mia moglie che mi sono perso se non ricordo nemmeno il numero di casa?

"OH, MY! OH, OLD DENT-RO AND EXCEPT HAYNES FOR A LITTLE FORGETFULNESS!"

Cells within the brain (neurons) transmit electrical messages to other parts of the body using chemical transmitters (neurotransmitters).

Damage to (or loss of) brain cells

In Alzheimer's Disease, areas of the brain (neurons) are damaged and nerve messages do not transmit, causing the symptoms of the disease.

Morbo di Alzheimer

Stadio precoce



- deficit di memoria (episodica, semantica, procedurale)
- deficit di linguaggio (parole tappabuchi, frasi circumlocutorie, perseverazione)
- deficit orientamento spaziale
- aprassia

Aspetto, abbigliamento, espressione, gestualità e relazioni normali.
Paziente non consapevole dei propri disturbi.

Morbo di Alzheimer

Secondo stadio



- deficit di memoria (episodica, semantica, procedurale)
- afasia (linguaggio privo di significato, struttura sintattica corretta)
- aprassia (programmare, organizzare, astrarre)
- agnosia
- disturbi della personalità (apatia, agitazione, ipereattività)

Apatia, agitazione, scadimento cura personale.

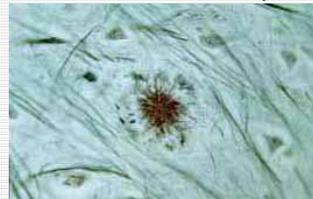
Morbo di Alzheimer

Stadio avanzato



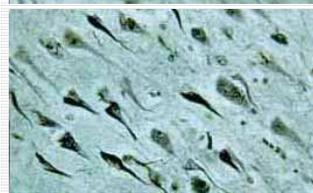
Incapacità totale alla cura di sé, alterato ritmo sonno-veglia, agitazione motoria (wandering).

Effetti microscopici



Placche di amiloide: accumuli extracellulari densi ed insolubili di β amiloide, derivata dalla frammentazione di una proteina di membrana fondamentale per il funzionamento cellulare.

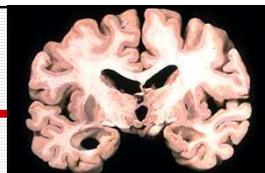
Soprattutto nella corteccia temporo-parietale e frontale.



Viluppi neurofibrillari: accumuli intracellulari costituiti da proteine microtubulari disorganizzate.

Morbo di Alzheimer

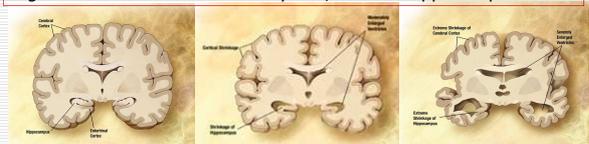
Effetti macroscopici:



Atrofia corticale ed **espansione dei ventricoli cerebrali**, causata da morte neuronale massiva e progressiva.

In regione temporo-parietale e frontale, con relativa indennità delle aree sensitive e motorie della corteccia. Strutture sottocorticali: molto colpito ippocampo (memoria)

Riduzione (-60-90%) degli enzimi di sintesi e breakdown dell'**acetilcolina**, dovuta a perdita di cellule colinergiche nella regione del nucleo basale di Meynert, vicino all'ippocampo



Morbo di Alzheimer

Diagnosi:

La certezza è solo autoptica.
Si fa diagnosi quando:

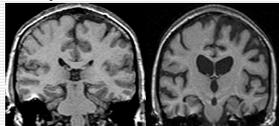
- 1) ci sono i sintomi tipici (deficit di memoria, afasia, aprassia, agnosia, alterata esecuzione, disturbi della personalità, MMSE)
- 2) sono state **escluse** le altre cause di demenza (esame neurologico, esami ematochimici, doppler, esami radiologici negativi)

Morbo di Alzheimer

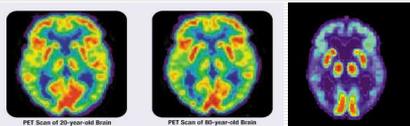
Tecniche di imaging



- o atrofia corticale, espansione ventricolare (RMN, TAC)



- o diminuzione metabolismo cerebrale (PET)



Morbo di Alzheimer

Cause?



- Malattia genetica
- Malattia autoimmune
- Lesione barriera ematoencefalica (entrata di tossine)
- Deficit di trascrizione RNA e proteine funzionali
- Malattia virale
- Malattia infiammatoria cronica

Predisposizione genetica consiste in una propensione al malfunzionamento dei meccanismi biochimici aggravata dal processo di invecchiamento e/o dall'accumulo di tossine, cui possono sovrapporsi fattori ambientali sporadici come traumi cerebrali o infezioni virali

Morbo di Alzheimer

Fattori di rischio:



- Ridotta scolarità (2-4 volte più a rischio) ?? Altri fattori associati
- Basso profilo professionale
- Teoria della "riserva" cognitiva
- Estrogeni?
- Sedentarietà
- Fattore genetico

Morbo di Alzheimer

Forme patologiche:



<p>Forma precoce o familiare: < 10% del totale Esordio precoce (<65 anni) Evoluzione rapida Autosomica dominante cromosomi 1, 14, 21</p>	<p>Forma tardiva: 90% del totale Esordio tardivo (>65 anni) Evoluzione graduale Multifattoriale Cr. 19, gene ApoE₄</p>
---	---

FATTORI DI RISCHIO

Età: il rischio aumenta con l'età

Sesso: colpisce più frequentemente le donne degli uomini

Storia familiare

Sindrome di Down:

Forma familiare

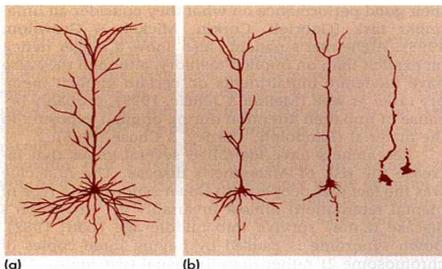
Forma sporadica

- precursore della proteina β -amiloide (β -APP), sito sul cromosoma 21
- presenilina 1 (PS1) sito sul cromosoma 14
- presenilina 2 (PS2) sito sul cromosoma 1
- allele $\epsilon 4$ del gene che codifica per l'apolipoproteina E (ApoE4) sito sul cromosoma 19.

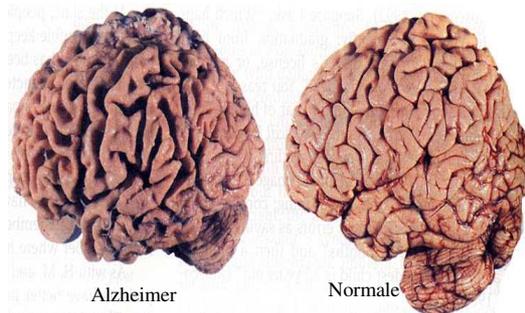
La presenza dell'ApoE4 potrebbe aumentare la probabilità di sviluppare la malattia di Alzheimer. Soltanto nel 50% dei malati si trova la proteina ApoE4 e non tutti coloro che hanno tale proteina presentano la malattia. (apolipoproteina E lega il peptide β -amiloide, causandone la deposizione e contribuendo alla formazione delle placche)

Exercise and Alzheimer's

ATTIVITA' FISICA: da continuare piu' a lungo possibile per impedire l'indebolimento dei muscoli e altre complicazioni sulla salute



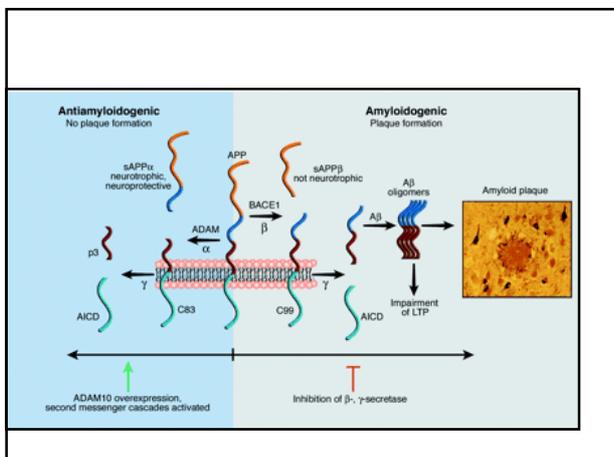
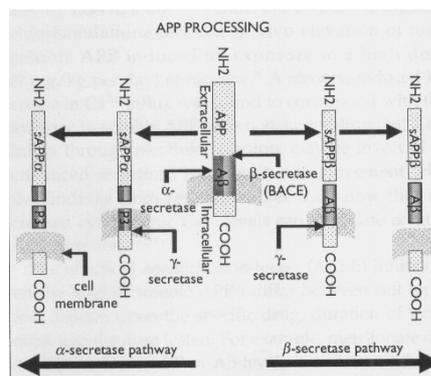
CARATTERISTICHE PECULIARI



PREVENZIONE

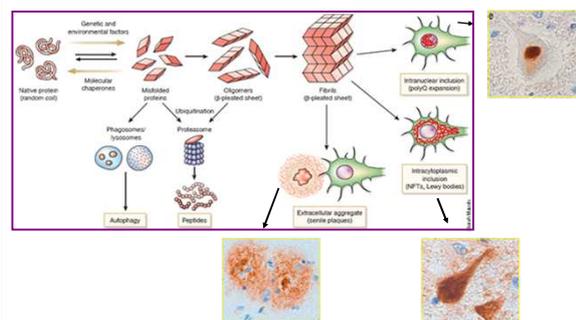
- Antiinfiammatori: limitano la produzione di beta-amiloide
- Estrogeni e ginkgo biloba (fz antiinfiammatorie e sulla circolazione)
- Vitamina E
- Esercizio mentale

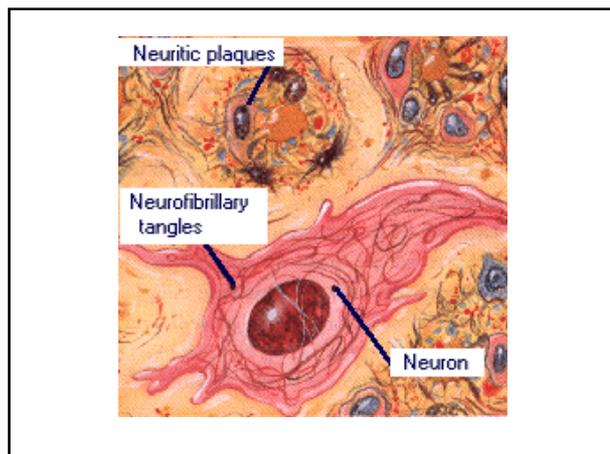
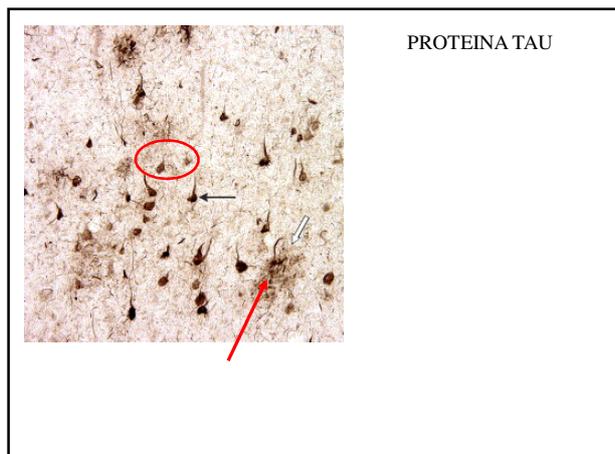
APP



AUTOPHAGY

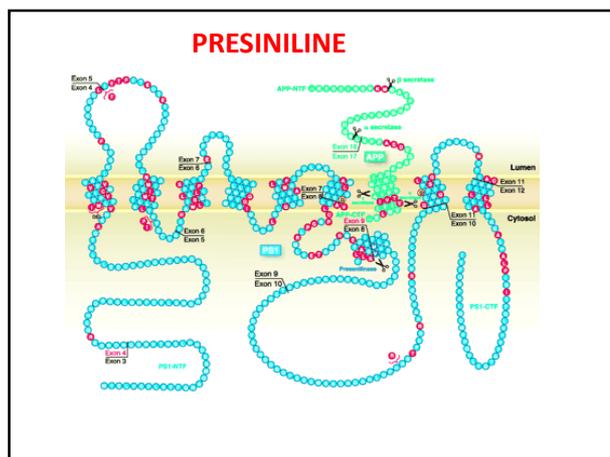
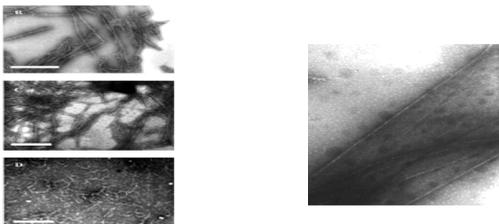
Autophagy is highly regulated process that delivers cytoplasmic region or whole organelles to the lysosome for their degradation.





Formazione delle placche beta-amiloide

- Circa il 90% dei peptidi beta-amiloide secreti sono beta-A40 solubili.
- Circa il 10% A-beta42 e A-beta43
- A-beta42 e A-beta43 tendono a formare fibrille, aggregano velocemente e sono neurotossiche.



Plasmina

- Nel cervello il plasminogeno e il suo frammento proteolitico sono abbondanti nell'ippocampo
- E' stato ipotizzato che i cervelli di pazienti hanno livelli di plasmina bassi
- L'alta produzione di peptide amiloide insieme con la bassa efficienza di degradazione determinano l'accumulo e l'aggregazione di beta-amiloide

Maggior parte dei casi: mutazioni in APP, PS1, and PS2

II CALCIO

- L'aumento di calcio intracellulare determina le lesioni caratteristiche della malattia, incluso l'accumulo di beta-amiloide, l'iperfosforilazione di TAU e la morte neuronale.
- La beta-amiloide destabilizza l'omeostasi del calcio, generalmente porta ad un aumento del calcio citosolico che porta poi all'apoptosi delle cellule nervose

WHAT IS PARKINSON'S DISEASE

PARKINSON'S DISEASE

- Onset usually gradual, after age 50. (Slowly progressive)
- Mask-Like, Blank Expression
- Stooped Posture
- Pill Rolling Tremors
- Possible Mental Deterioration
- Depression
- Rarely Occurs In Black Population

Tremor

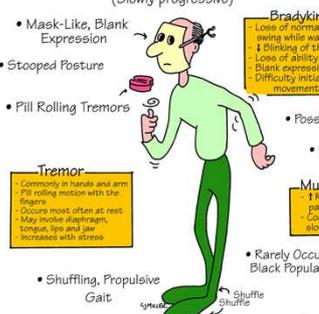
- Commonly in hands and arms
- Pin rolling motion with the fingers
- Occurs most often at rest
- May involve diaphragm, tongue, lips and jaw
- Increases with stress

Bradykinesia

- Loss of normal arm swing while walking
- Flinking of the eyelids
- Loss of ability to swallow
- Blank expression
- Difficulty initiating movement

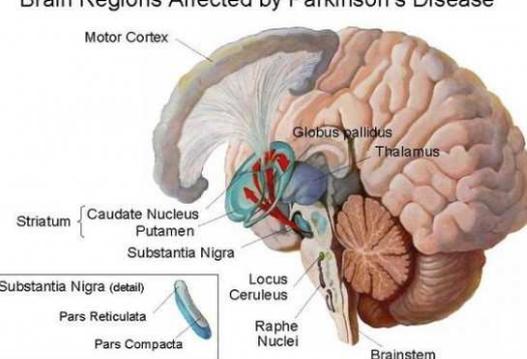
Muscle Rigidity

- Resistance to passive movement
- Cog wheel, jerky slow movements



©2007 Nursing Education Consultants, Inc.

Brain Regions Affected by Parkinson's Disease



Substantia Nigra (detail)

- Pars Reticulata
- Pars Compacta

Parkinson's disease

MOLECULAR PATHOGENESIS OF PARKINSON'S DISEASE

Genetic mutations: EOPD, LOPD

Oxidative/Nitrosative stress

Mitochondrial dysfunction, NMDA-receptor activation (Ca²⁺)

UPS impairment

Alpha-synuclein Oligomers, LBs, J Dergic neurons in SNpc

WHAT IS HUNTINGTON'S DISEASE

Signs/Symptoms

- Commonly signs appear around the ages of 35-55 but they can appear at any age.

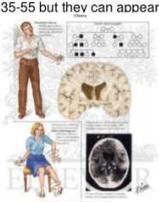
Early Signs

- Slight uncontrollable movements
- Clumsiness
- Lack of focus, hard time concentrating
- Signs of lack of emotion
- Moodswings

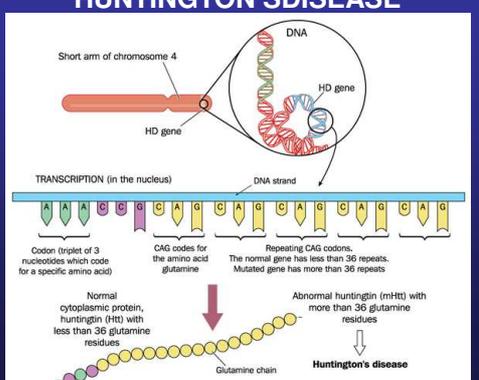
As the disease progresses

- Difficulty in speech, start to slur words
- Weight Loss
- Trouble eating, keeping food in their mouth
- uncontrollable movements such as jerking of the face/mouth

LATE SYMPTOMS: Parkinsonism



MOLECULAR PATHOGENESIS OF HUNTINGTON'S DISEASE

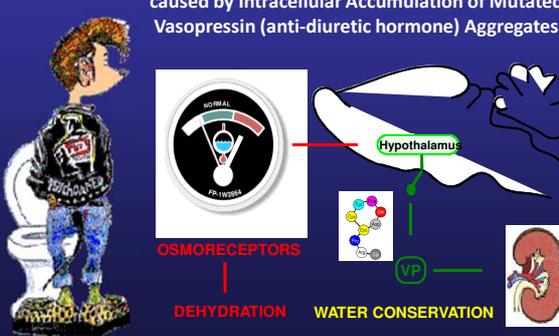


Short arm of chromosome 4, HD gene, DNA, HD gene, TRANSCRIPTION (in the nucleus), DNA strand, Codon (triplet of 3 nucleotides which code for a specific amino acid), CAG codes for the amino acid glutamine, Repeating CAG codons. The normal gene has less than 36 repeats. Mutated gene has more than 36 repeats, Normal cytoplasmic protein, huntingtin (htt) with less than 36 glutamine residues, Glutamine chain, Abnormal huntingtin (mhtt) with more than 36 glutamine residues, Huntington's disease

35

LYSOSOMES AND NEURODEGENERATION: the FNDI case

FAMILIAL NEUROHYPOPHYSEAL DIABETES INSIPIDUS (FNDI): a Neurodegenerative Disorder caused by Intracellular Accumulation of Mutated Vasopressin (anti-diuretic hormone) Aggregates



OSMORECEPTORS, DEHYDRATION, WATER CONSERVATION, Hypothalamus, VP, OSMORECEPTORS, DEHYDRATION, WATER CONSERVATION

