



*Pistoia, 10 – 11 Giugno 2016*

## **7° Convegno Nazionale sui Centri Diurni Alzheimer**

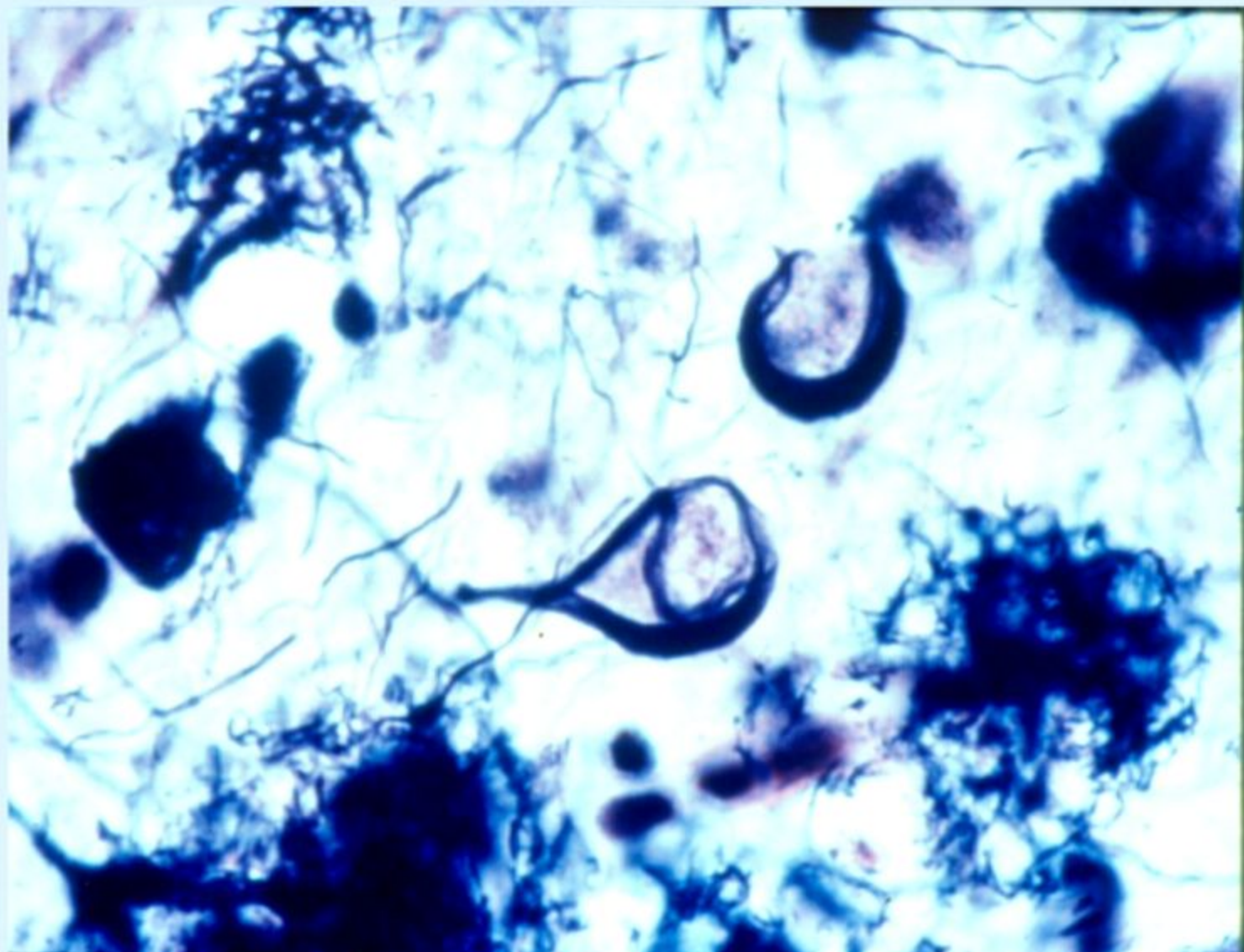
# **MALATTIA DI ALZHEIMER: MA ALLA FINE CHI È IL COLPEVOLE ?**

Giancarlo Pepeu  
Professore Emerito di  
Farmacologia  
Università di Firenze

**.....Ma di ogni  
Danno fisico ben peggiore è la demenza,  
Onde giammai non si ricorda i nomi  
Dei servi; né l'amico che iersera  
Con lui cenò, ravvisa; né i figliuoli  
Che generò, che rallevò. Frattanto  
Da lui con empio codicillo ei sono  
Diseredati; e Fiale si scrocca  
Tutti i beni di lui: .....**

Decimo Giugno Giovenale Le Satire (I° – II° Secolo AC)  
Satira Xa Versi 232 – 238,  
Traduzione R. Vescovi, Sansoni Editore, Firenze, 1875

**DEPOSITI DI  $\beta$ -AMYLOIDE E VILUPPI DI NEUROFIBRILLE  
NEL CERVELLO DI UN PAZIENTE AFFETTO DA  
MALATTIA DI ALZHEIMER**



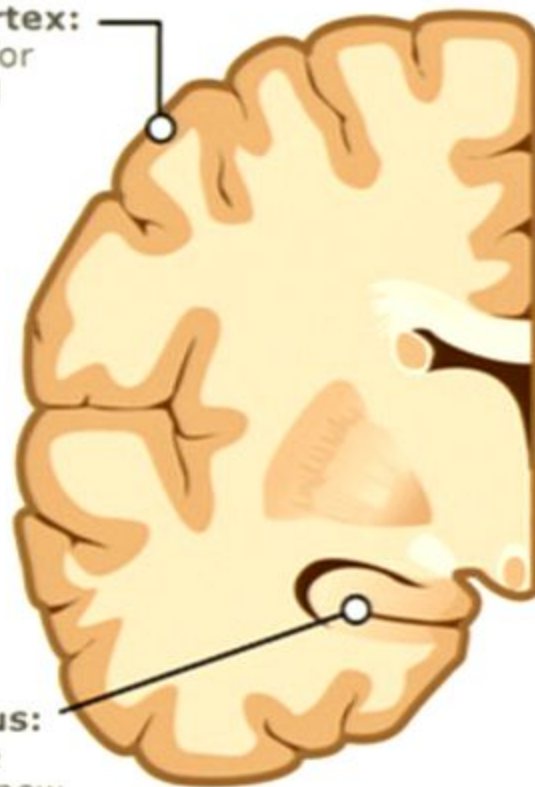
*Figura presa da un lavoro di Alzheimer*

# Rappresentazione schematica della riduzione del volume del cervello e allargamento dei ventricoli nei soggetti colpiti da Malattia di Alzheimer

## Alzheimer's disease

Healthy brain

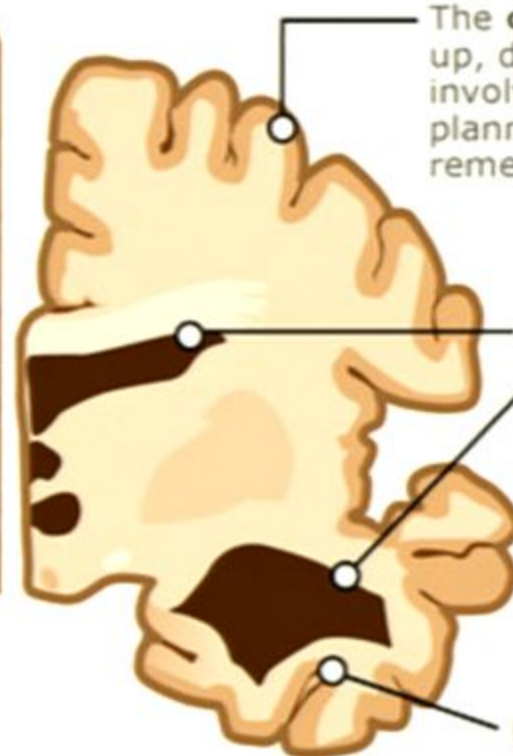
**Cerebral cortex:**  
Responsible for language and information processing



**Hippocampus:**  
Critical to the formation of new memories

Alzheimer's disease brain

The **cortex** shrivels up, damaging areas involved in thinking, planning and remembering

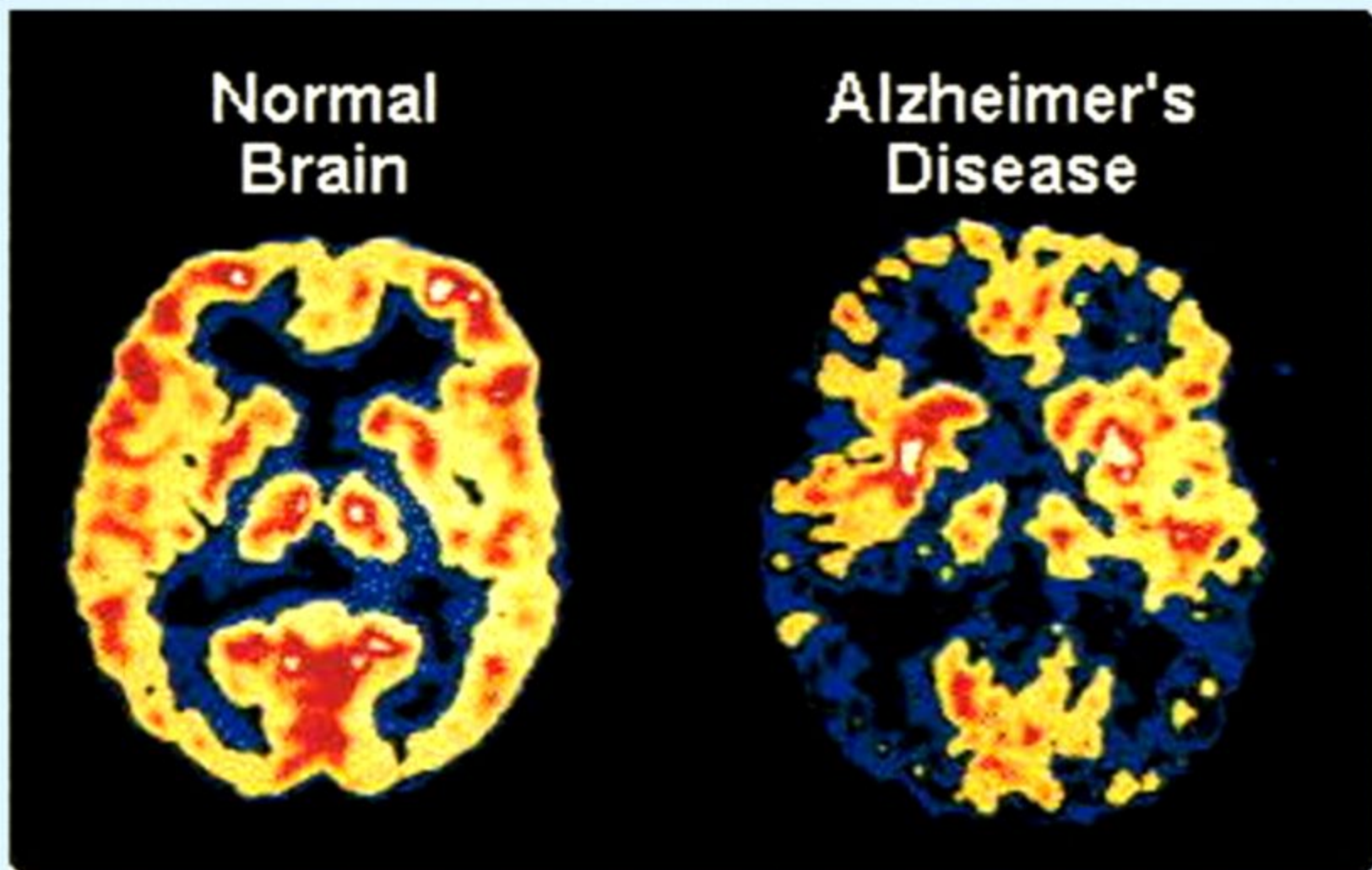


**Ventricles** filled with cerebrospinal fluid grow larger

**Hippocampus** shrinks severely

Source: Alzheimer's Association

**Tomografia a emissione di positroni.  
Attività metabolica del cervello (Glucosio)**



# **I colpevoli coinvolti nella patogenesi della malattia di Alzheimer**

## **➤ Fattori Genetici**

## **➤ Fattori patologici e ambientali**

*(Ipertensione, diabete, obesità, arteriosclerosi, traumi cerebrali, anestesia)*

## **➤ Formazione e deposizione di $\beta$ -amiloide**

## **➤ Iperfosforilazione della proteina $\tau$ :**

*formazione di filamenti e gomitoli di filamenti*

## **➤ Infiammazione cerebrale**

## **➤ Ridotta produzione di fattori trofici (NGF)**

## **➤ Perdita di neuroni, in particolare quelli colinergici**

## **FATTORI GENETICI:**

Ci sono due tipi di AD (Alzheimer's Disease): **familiare** (inizio precoce) e **sporadica** (inizio tardivo). AD familiare è una forma rara che colpisce in genere prima dei 50 anni. Ha una forte componente genetica: mutazioni sui geni 21, 14 e 1 causano una predisposizione a questa forma.

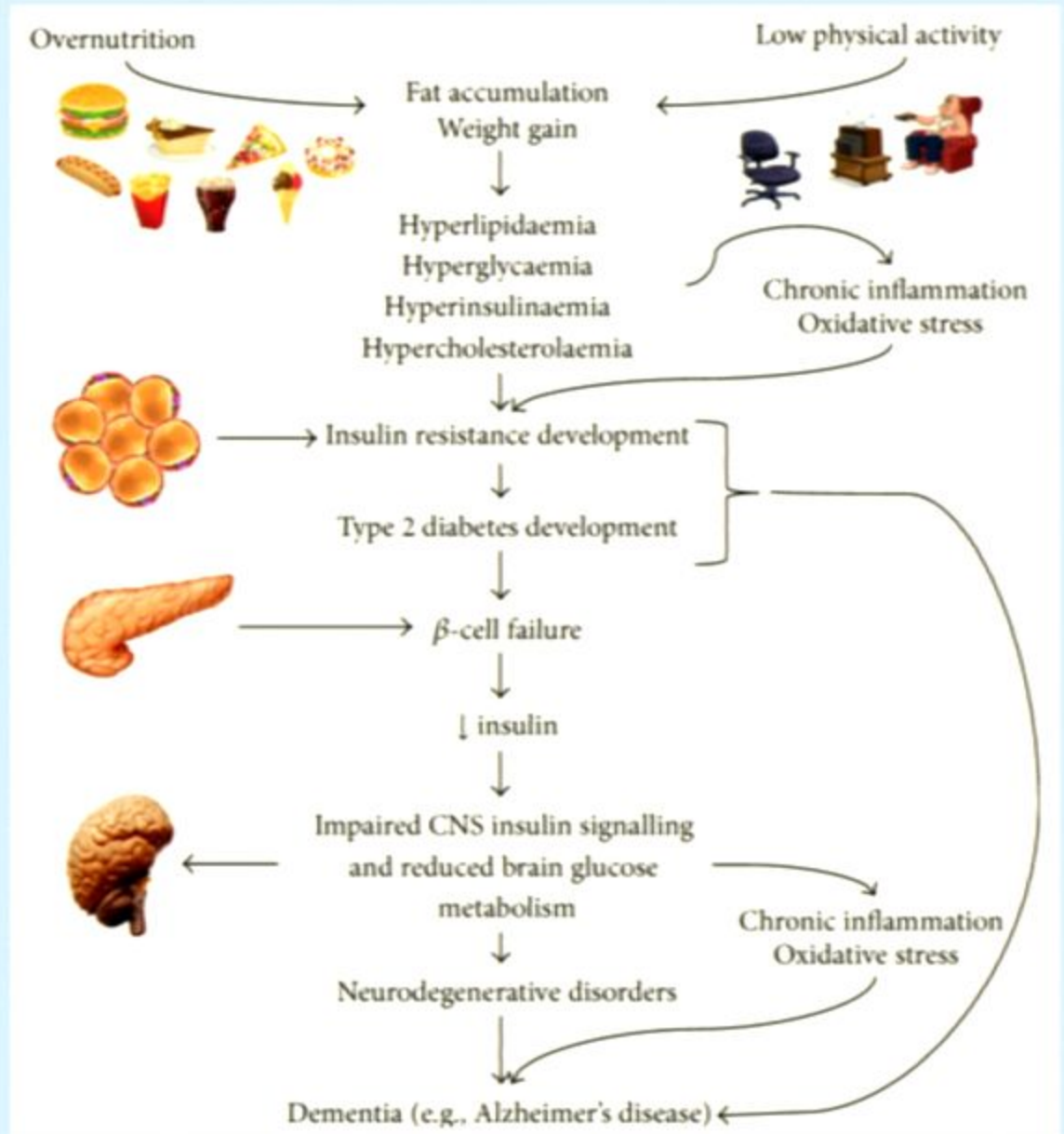
AD sporadica è la forma più comune. Colpisce più spesso soggetti sopra i 65 anni. Un gene chiamato ApoE sul cromosoma 19 rappresenta un fattore di rischio per questa forma.

Shen L, Jia J. **An Overview of Genome-Wide Association Studies in Alzheimer's Disease.** *Neurosci Bull.* 2016; 32:183–90.

Genome-wide association studies (GWASs) have revealed a plethora of putative susceptibility **genes** for **Alzheimer's disease** (AD). With the sole exception of the APOE gene, these AD susceptibility **genes** have not been unequivocally validated in independent studies. No single novel functional risk genetic variant has been identified.

Verdile G. et al. **Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease**. Mediators Inflamm. 2015:105828. doi: 10.1155/2015/105828

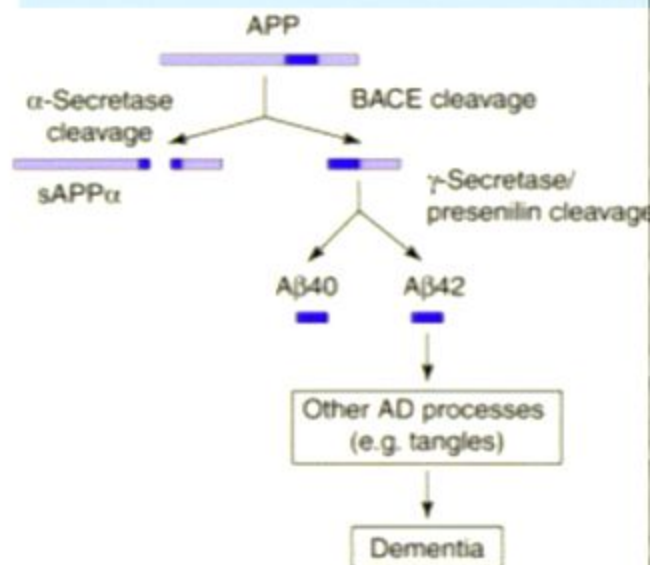
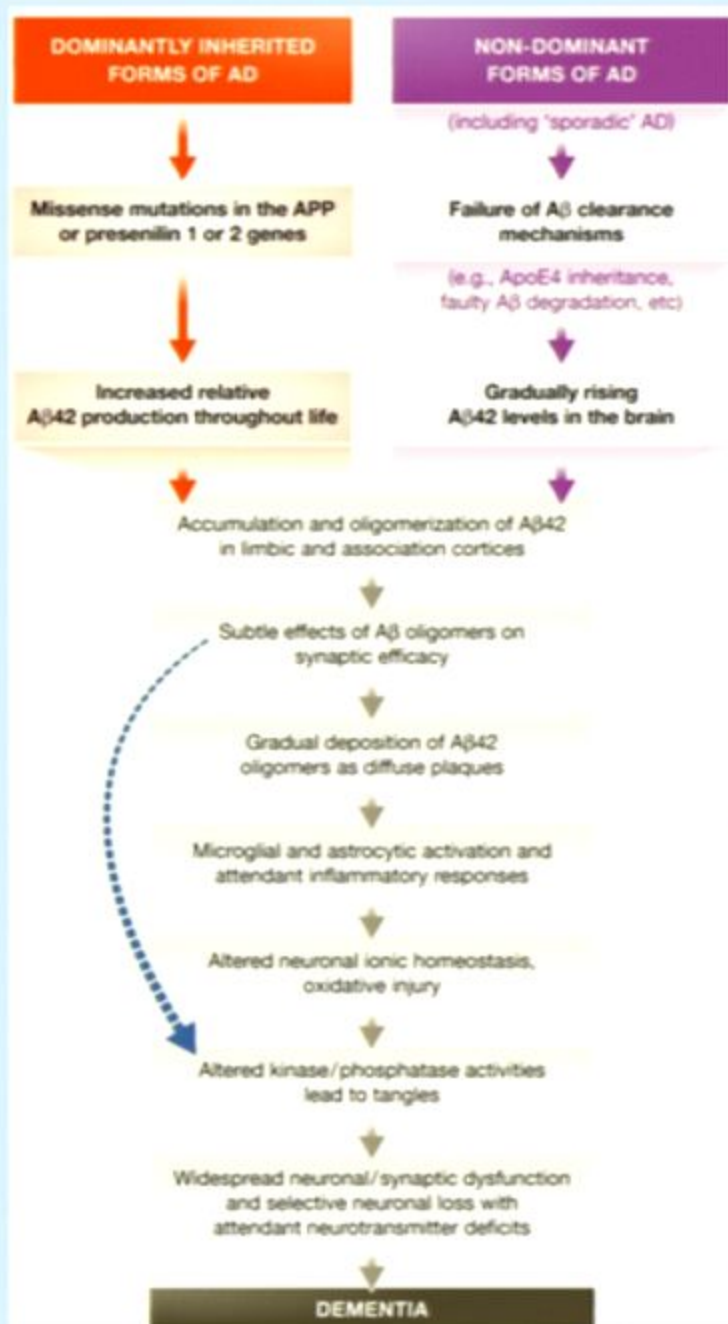
**Studi epidemiologici hanno dimostrato un legame fra obesità, resistenza all'insulina, diabete di tipo 2 e fattori proinfiammatori che includono un aumentato numero di leucociti circolanti e più alti livelli plasmatici di IL-6, inibitore 1 del plasminogeno e della proteina C reattiva.**





Selkoe DJ, Hardy J. **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years.** *Embo Mol Med.* 2016 Mar 2 doi:10.15252/emmm.201606210

**La sequenza dei principali eventi patogenetici che portano alla demenza di Alzheimer secondo l'ipotesi della cascata dell'amiloide**



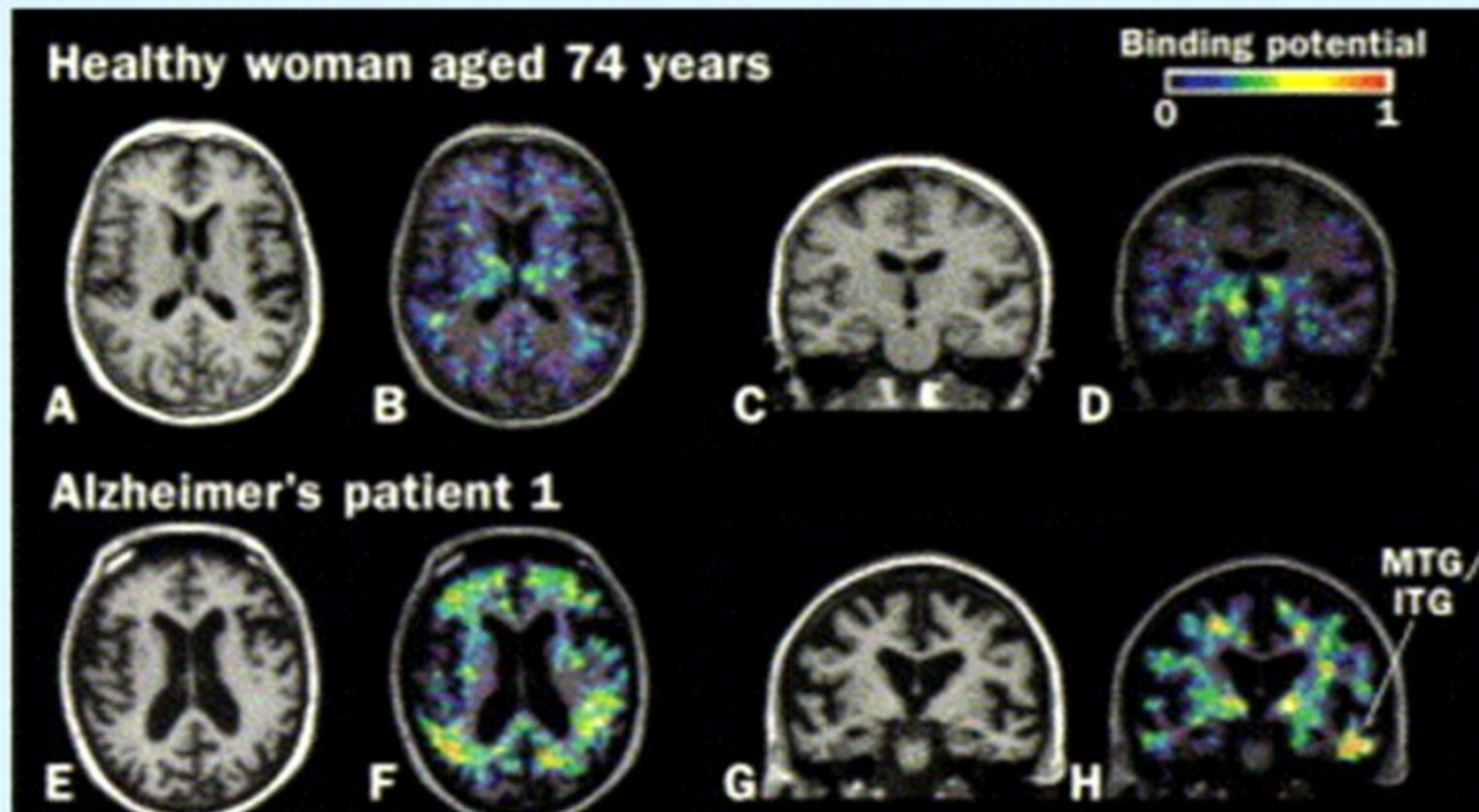
Forloni G et al. **OLIGOMEROPATHIES AND PATHOGENESIS OF ALZHEIMER AND PARKINSON'S DISEASES.** *Mov Disord* 2016 Mar 31

.....small soluble aggregates (**oligomers** 4-200 KDa) are the cause of neuronal dysfunction and are responsible for spreading the pathology. ....showing that only the oligomeric species affected the neurons.

$\beta$  **amyloid oligomers** were initially purified from Alzheimer brains and obtained using synthetic peptides. Together with the neuronal death, synaptic dysfunction, loss of spines, and LTP impairment were seen with the direct application of  $\beta$  **amyloid oligomers**

Similar results have been described with proteins associated with other neurodegenerative disorders.....

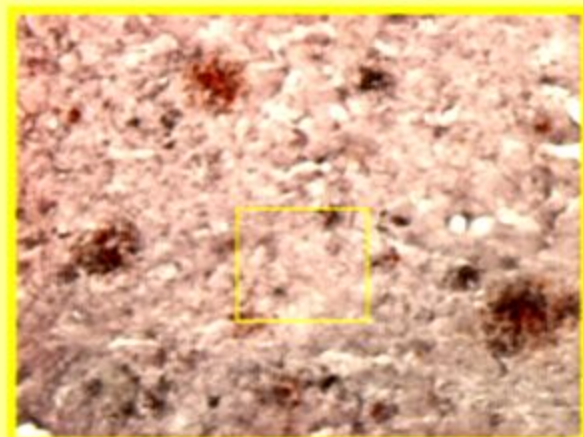
Cagnin A. et al. **In-vivo measurement of activated microglia in dementia.** Lancet 2001; 358: 461-7



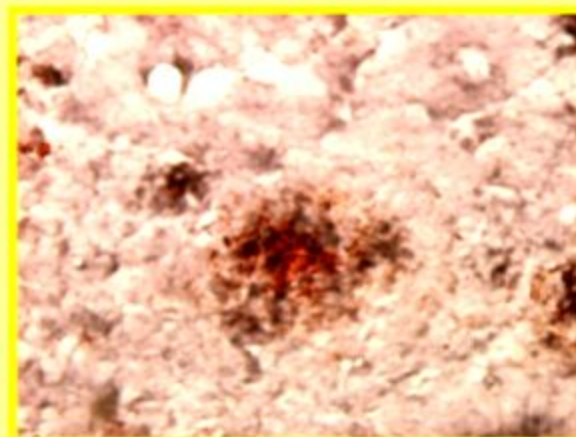
La dimostrazione *in vivo* nell'uomo, mediante PET, dell'aumento del legame di  $[^{11}\text{C}](R)\text{-PK11195}$  nella malattia di Alzheimer, anche nelle forme lievi e precoci indica che l'attivazione delle microglia è un evento precoce nella patogenesi della malattia.

Bellucci A et al. **Cholinergic dysfunction, neuronal damage and axonal loss in TgCRND8 mice.**

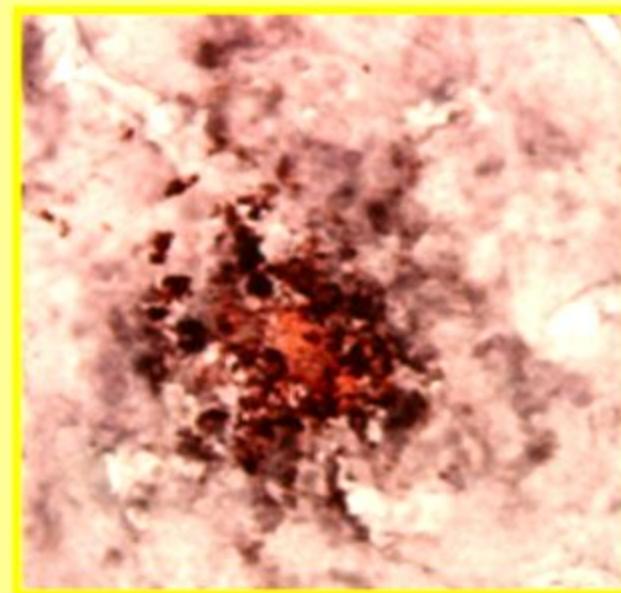
*Neurobiol Dis* 2006; 23: 260 -272.



4x



10x

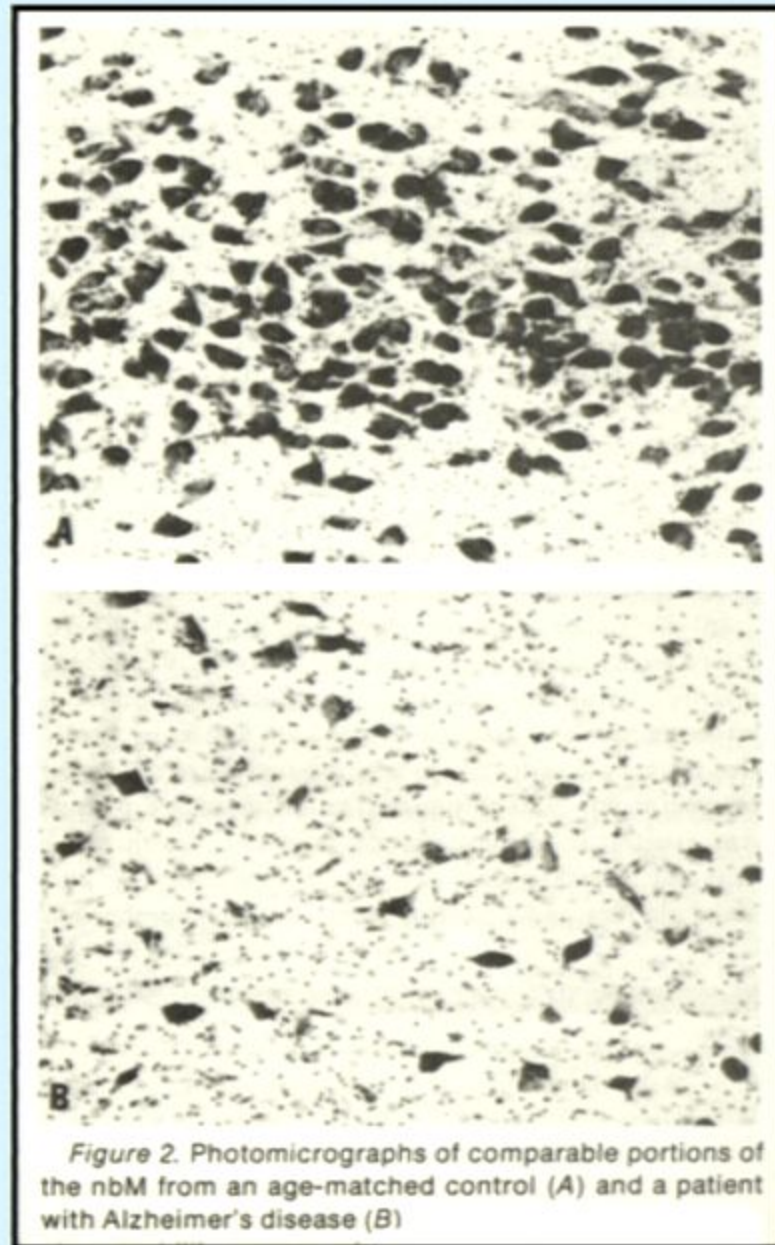


40x

**Cellule microgliali infiltrano le placche di Aβ(1-42) nel cervello di topi TgCRND8.**

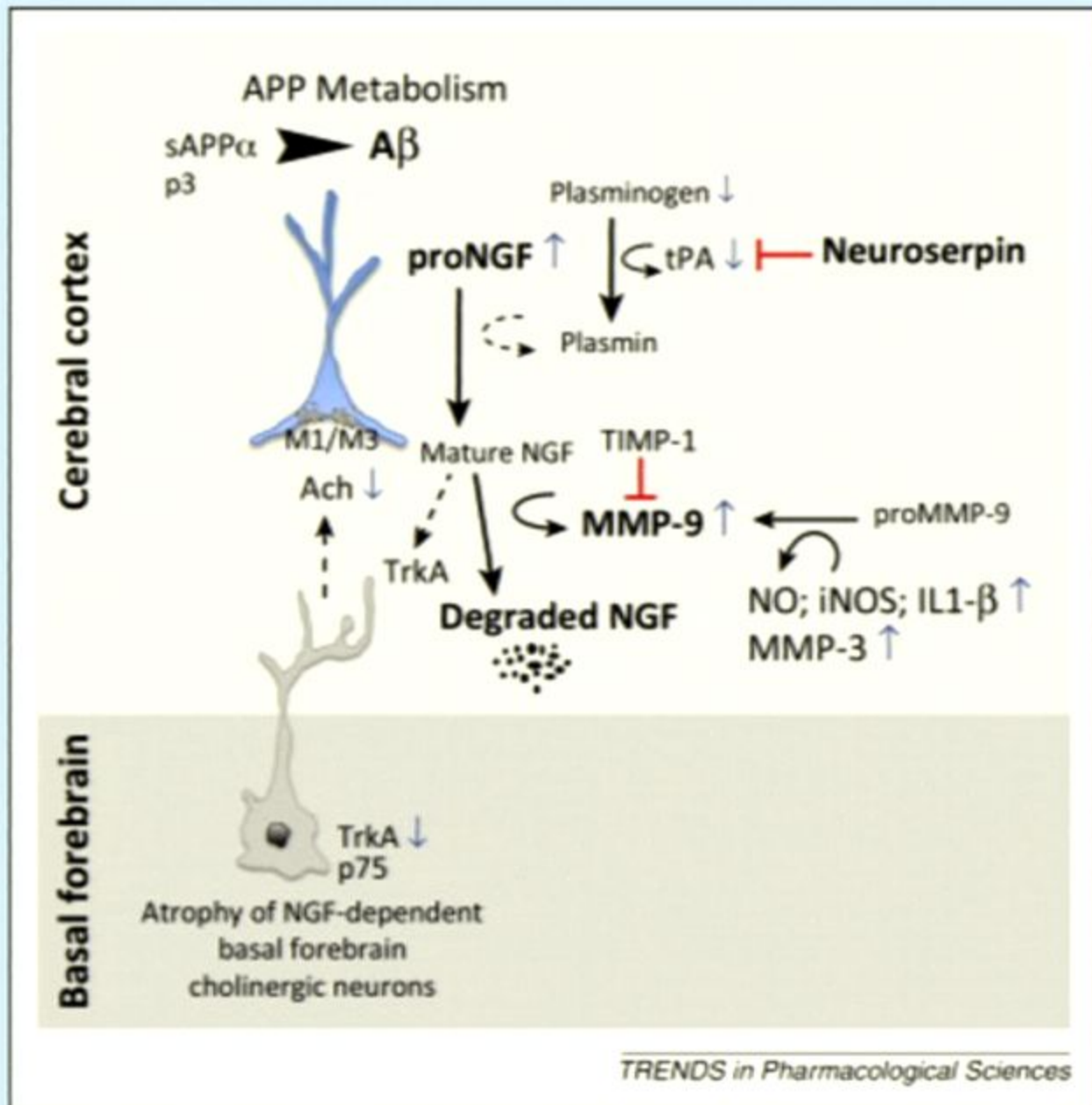
# PERDITA DI NEURONI COLINERGICI NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

DL Price *et al.*  
*Neuroscience*  
*Commentaries* Vol. 1  
N° 2 p. 84-92 (1982)



Iulita MF, Cuello AC. **Nerve growth factor metabolic dysfunction in Alzheimer's disease and Down syndrome.** *TIPS 2014; 35: 338 - 348*

L'alterazione del metabolismo del NGF causa un accumulo di proNGF e una più rapida degradazione di NGF maturo. La mancanza di NGF impedisce un adeguato supporto trofico ai neuroni colinergici dei nuclei basali che vanno in atrofia.



# TERAPIA

## Il presente:

Inibitori delle colinesterasi (donepezil, rivastigmina, galantamina)

Antagonisti non competitivi del glutammato (memantina)

Anti-infiammatori, antiossidanti (Resveratrolo, curcumina, Vit B6, .....

Attività fisica, alimentazione adeguata, supporto psicosociale, musicoterapia, terapia con la luce .....

## Il futuro:

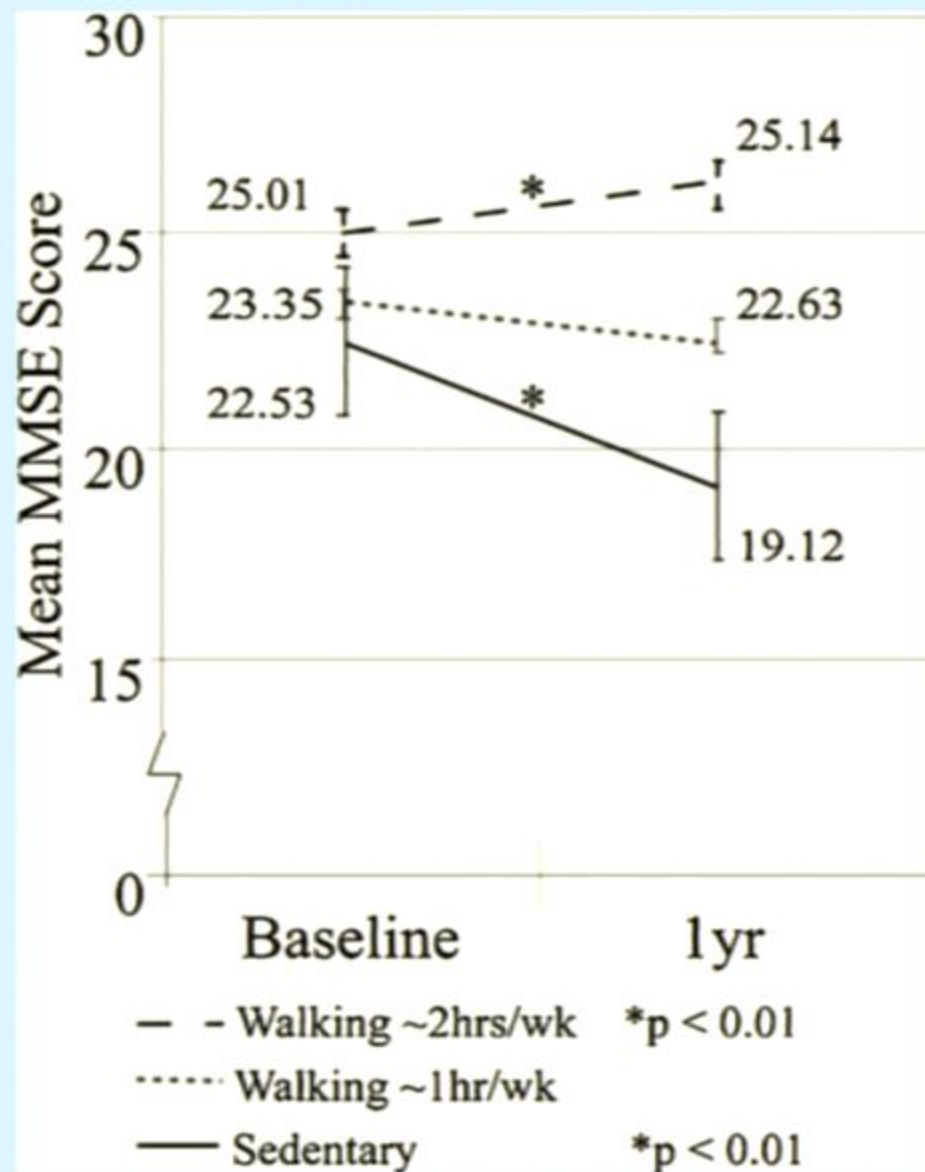
I risultati ottenuti con aducanumab e solanezumab (**anticorpi monoclonali** IgG1 ad alta affinità, umanizzati) nella Malattia di Alzheimer danno forza alla terapia con vaccino per prevenire la malattia, malgrado i numerosi insuccessi.

(Marciani DJ **A retrospective analysis of the Alzheimer's disease vaccine progress - The critical need for new development strategies.** *J Neurochem.* 2016; Mar 15. doi: 10.1111/jnc.13608).

**NGF** (Tuszynski MH et al. **Nerve Growth Factor Gene Therapy: Activation of Neuronal Responses in Alzheimer Disease.** *JAMA Neurol* 2015; 72: 1139 -47)

Winchester J et al. **Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year.** *Arch Gerontol Geriatr.* 2013; 56; 96 – 113.

Punteggio totale medio di base e dopo 1 anno del MMSE test e numero medio di ore di tranquilla camminata per settimana in soggetti affetti da AD  
Sono mostrati i valori e l'errore standard della media del punteggio del MMSE di tutti i gruppi.





# *Grazie per l'attenzione*



*Ti immagini, non essere capace di riconoscere  
il tuo migliore amico*

Imagine not being able to recognize your best friend.