Università Politecnica delle Marche
Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente
Corso di laurea in Scienze biologiche

Patologia dell'Alzheimer: andando oltre le interazioni neuronali

"Alzheimer Disease: beyond the neuronal cellular interactions"

Laureando:
Martina Schiassi

Relatore:
Prof.ssa Maria Grazia Ortore

Sessione straordinaria Febbraio 2020

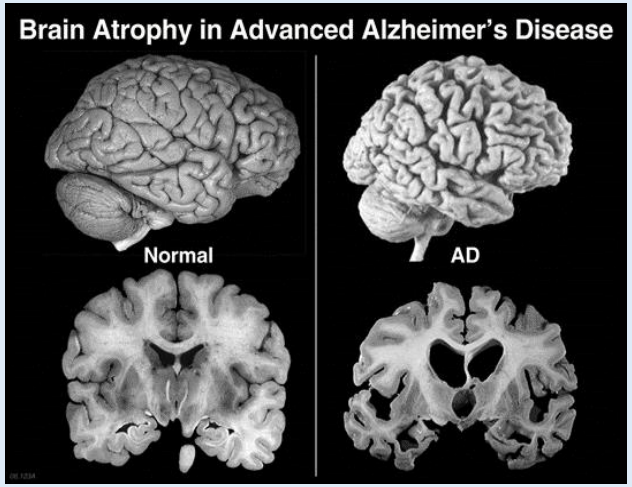
Anno Accademico 2018-2019

Christopher M. Henstridge , Bradley T. Hyman and Tara L. Spires-Jones

La Malattia di Alzheimer (AD) è la causa più comune di demenza negli anziani.
I sintomi della patologia riflettono una perdita dell'integrità dei circuiti neurali nel cervello, ma i neuroni non lavorano in modo isolato.
Prove emergenti suggeriscono che un cervello sano richiede un intricato equilibrio di interazioni tra i neuroni, gli astrociti, la microglia e le cellule vascolari.
In passato ci si è concentrati solo sulle interazioni neuronali e questo non ha portato allo sviluppo di terapie molto efficaci. Qui di seguito andremo a discutere di alcune prove a sostegno del ruolo che hanno le interazioni di più tipi cellulari all'inizio della patogenesi dell'AD e come questo può portare allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

PRIMI CAMBIAMENTI CEREBRALI NELL'AD

- AD è patologicamente definita dalla presenza di accumuli della proteina β-amiloide (Aβ) in placche amiloidi, da aggregazioni di Tau in grovigli neurofibrillari e dall'atrofia cerebrale causata dalla perdita di neuroni e sinapsi.
- Insieme ai cambiamenti della β-amiloide all'inizio della patologia sono stati riscontrati anche dei cambiamenti precoci nei tipi di cellule non neuronali, che comprendono una risposta infiammatoria della glia intorno alle placche e l'interruzioni delle funzioni vascolari con una riduzione del flusso sanguigno cerebrale e della barriera emato-encefalica (BBB).



Cambiamenti nei diversi tipi di cellule nel cervello all'inzio della malattia dell'Alzherimer

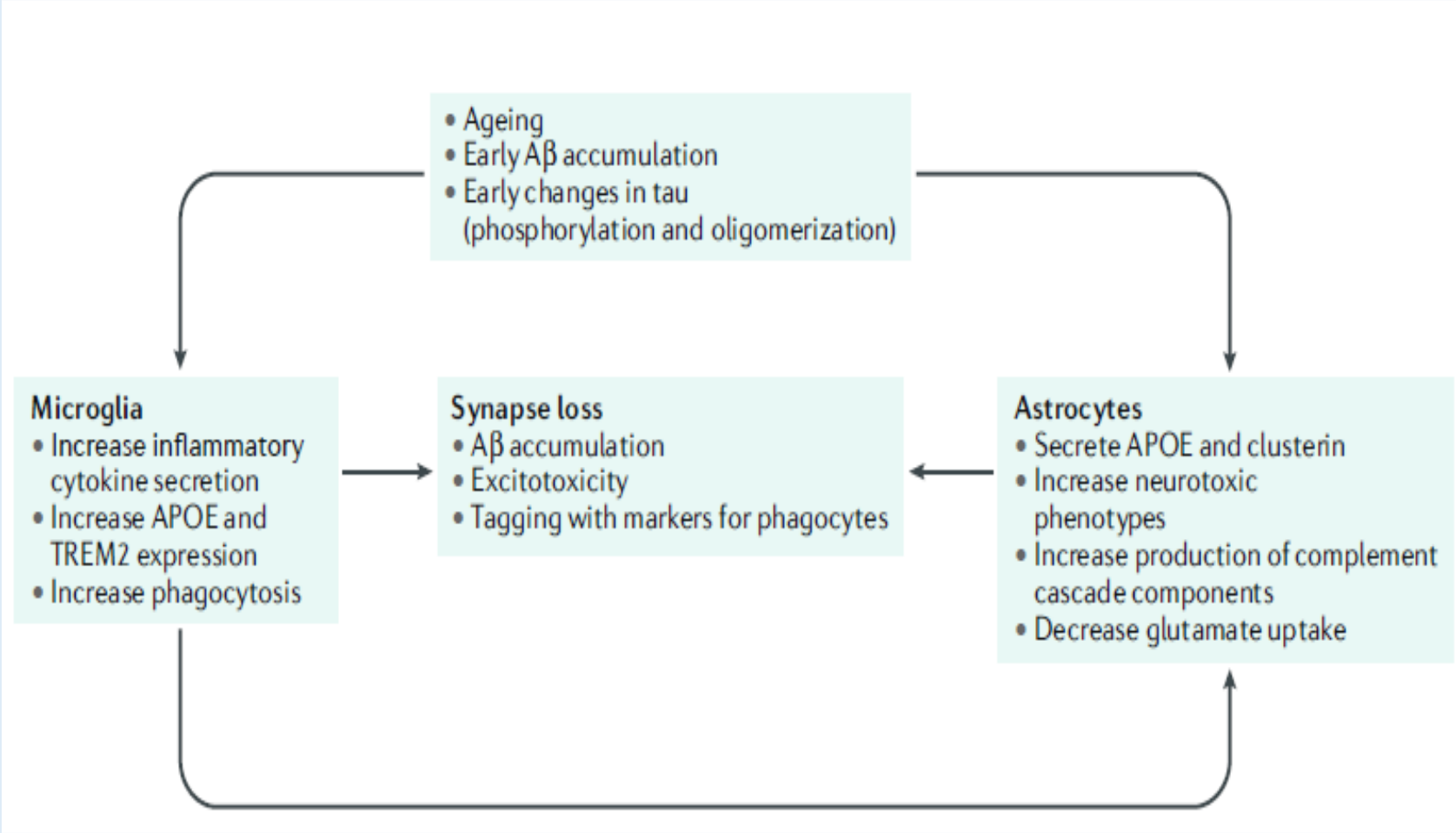
Cell type	Normal function	Changes in early Alzheimer disease	Refs
Microglia	• Trophic support • Brain surveillance • Phagocytosis of debris	• Microgliosis • Beneficial and impaired clearance of amyloid and tau • Release of neurotoxic and pro-inflammatory factors • Excessive synaptic phagocytosis	13,220,221
Astrocytes	• Trophic support • Metabolic support • BBB component • Synaptic modulation	• Astrogliosis • Beneficial and impaired clearance of amyloid and tau • Release of neurotoxic and pro-inflammatory factors • Synaptic phagocytosis • Impaired synaptic homeostasis • BBB breakdown	221–223
Oligodendrocytes	• Trophic support • Myelin production	• Loss of oligodendrocytes • Myelin loss • Disrupted neuronal plasticity	224, 225
Neurons	• Electrical and chemical transmission • Excitatory and inhibitory synaptic activity • Synaptic plasticity , circuit function and cognition	• Intracellular tau aggregation • Synaptic accumulation of amyloid and/or tau • Synaptic dysfunction • Synapse loss	2,97, 226
Cerebral vascular cells • Endothelial cells • Pericytes and smooth muscle cells • Perivascular macrophages	• Endothelial cells, pericytes and astrocytic end feet are essential components of the BBB • Smooth muscle cells control blood flow • Perivascular macrophages aid clearance of toxins	• Impaired amyloid clearance • Cerebral amyloid angiopathy • BBB breakdown • Obstructed blood flow • Decreased CNS glucose uptake • Oxidative stress	2,10, 161

Fattori di rischio genetici espressi in diversi tipi di cellule che portano alla malattia dell'Alzheimer

Risk allele	Cell type(s)	Gene function(s)	Refs
APOE4	Astrocytes and microglia	Lipid metabolism	9
ABCA7	All cell types	Lipid metabolism	227,228
CLU	Astrocytes and OPCs	Lipid metabolism and endocytosis	109,227,229
SORL1	Astrocytes	Lipid metabolism and endocytosis	227
TREM2	Microglia	Immune response	230–232
PLCG2	Microglia	Immune response	232
ABI3	Microglia	Immune response	232
CR1	Microglia	Immune response	109,227
CD33	Microglia	Immune response	227,228
INPP5D	Microglia	Immune response	227
BIN1	Microglia, oligodendrocytes and neurons	Endocytosis	227
PICALM	Microglia and endothelial cells	Endocytosis	227,229
ZCWPW1	OPCs, oligodendrocytes and microglia	Epigenetic regulation	227
NME8	All cell types	Cytoskeleton	227
EPHA1	Oligodendrocytes	Ephrin receptor	227,228
HL A-DRB5–HLA-DRB1	Microglia and macrophages	Immune response	227

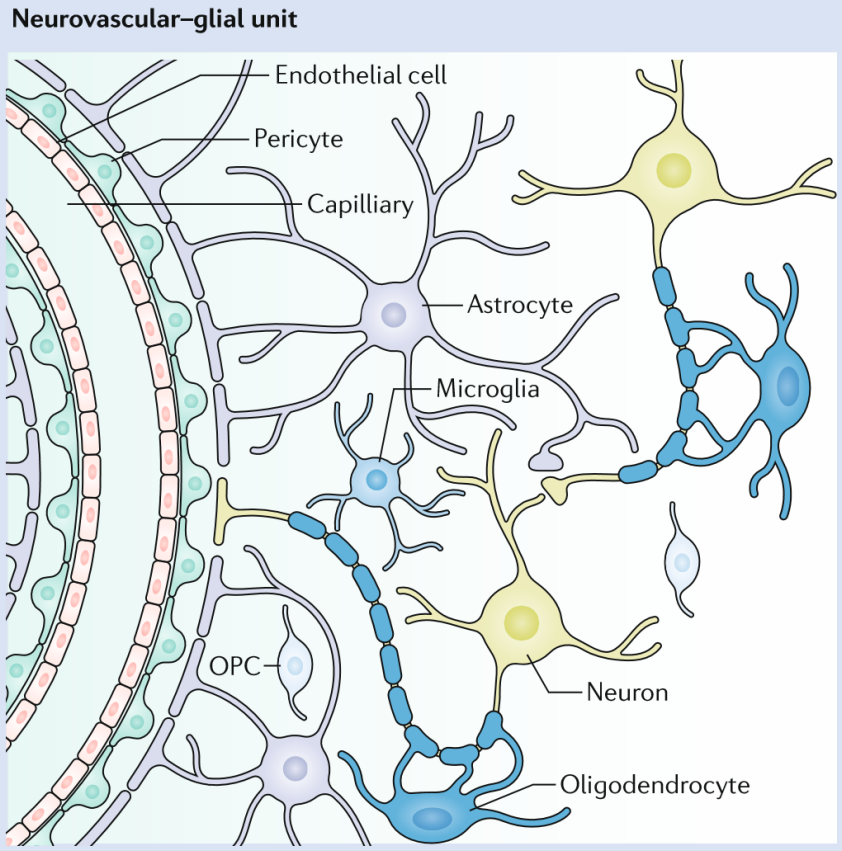
L'interesse per le interazioni cellulari nella patogenesi dell'AD sta aumentando in quanto sia prove genetiche che epidemiologiche indicano che hanno un ruolo nel causare i cambiamenti nel sistema immunitario innato, nel metabolismo e nella vascolarizzazione.
Recenti studi hanno riscontrato dei fattori di rischio genetici espressi nei diversi tipi di cellule che possono portare alla malattia dell'Alzheimer.

GENI DI RISCHIO INFLUENZANO LA PERDITA' DELLE SINAPSI



La perdita delle sinapsi si verifica all'inizio della malattia dell'Alzheimer.
Dati emergenti rivelano come la microglia, gli astrociti e le interazioni tra queste possono portare alla degenerazione delle sinapsi.

RUOLO DELL'UNITA' NEUROVASCOLARE NELLA NEURODEGENERAZIONE



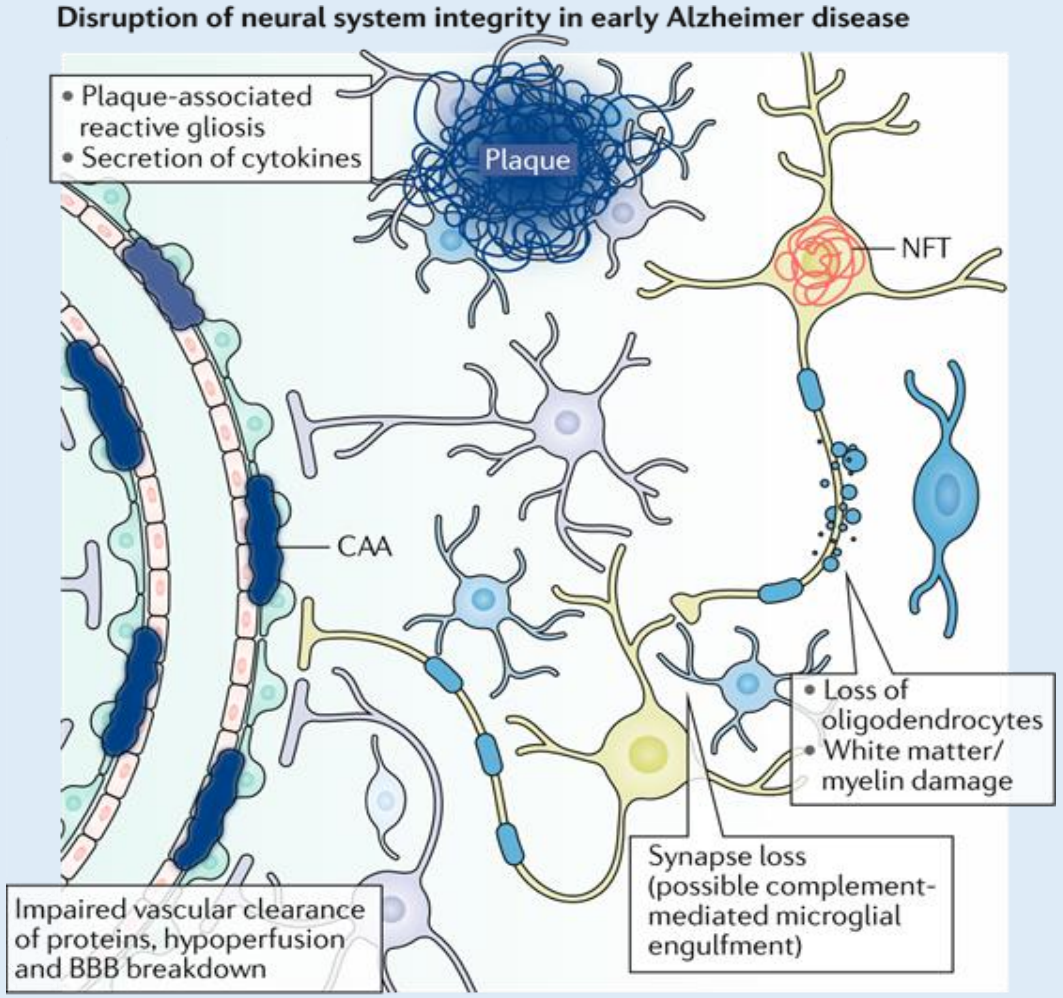
- L' Unità Neurovascolare (NVU) è un sistema di controllo che protegge il cervello da sostanze tossiche nel sangue e regola il flusso sanguigno nelle varie aree dell'organo.
- La NVU è costituita da tutti i tipi di cellule del cervello che lavorano insieme e in maniera molto regolata per mantenere le funzioni del cervello.
- Evidenze epidemiologiche mostrano delle associazioni tra i fattori di rischio vascolari e quelli per l'AD.
- È stato proposto che un danno alla NVU porti ad una riduzione del flusso sanguigno cerebrale, all' interruzione del BBB, e quando è presente la beta amiloide insieme portano alla patologia dell'AD.

- L’Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative da 30 anni studia la progressione della malattia e i dati raccolti suggeriscono che cambiamenti nell’unità vascolare è uno dei primi eventi nell’AD.

- L’integrità vascolare è alterata da danni alle cellule endoteliali, agli astrociti, ai periciti e dalla formazione di beta amiloidi lungo le pareti dei vasi (angiopatia amiloide cerebrale, CAA).

- Questi cambiamenti vascolari causano un alterazione nell’eliminazione vascolare di proteine, un ipoperfusione e un crollo della barriera emato-cefalica (BBB)

- Ipoperfusione, dovuta a cambiamenti vascolari e neurotossici, e l’attivazione della glia portano ad uno stress ossidativo attraverso la generazione di ROS,i quali possono contribuire alla degenerazione.



IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Studi sulle interazioni cellulari hanno permesso di identificare possibili terapie per regredire lo sviluppo della patologia dell'Alzheimer, utilizzando:

- Bexarotene, farmaco utilizzato per curare il cancro alla pelle, promuove la formazione delle lipoproteine APOE.
- Farmaci non streroidei anti-infiammatori (NSAIDs), sono associati a bassi livelli di rischio dell'AD.
- Farmaci antidiabeti, in alcuni studi su modelli animali è stato riscontrato che questi farmaci portano ad un miglioramento del fenotipo nei modelli AD.

CONCLUSIONI

Il cervello è un organo molto complesso, costituito da vari tipi di cellule che collaborano per mantenerne l'omeostasi.

Molti studi hanno dimostrato sia geneticamente che epidemiologicamente come più tipi di cellule siano coinvolte nella malattia dell'Alzheimer.

Continuando a porre l'attenzione sui cambiamenti che avvengono nei diversi stadi della patologia tra le interazioni cellulari si potrà avere maggiore consapevolezza su come prevenire o regredire la malattia dell'Alzheimer.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE