



# UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

**‘Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer’s Disease’**

**‘Sistema serotoninergico, cognizione, e BPSD nella malattia di Alzheimer’**

Corso di laurea: Scienze Biologiche

Anno accademico: 2020-2021

Tesi di laurea di:

Badiali Chiara

Docente Referente

Chiar.mo Prof. :

Galeazzi Roberta

# MALATTIA DI ALZHEIMER

È un disordine di sintomi eterogenei degenerativi:

- MENOMAZIONE DELLA MEMORIA
- DECLINO COGNITIVO
- DEMENZA



**SINTOMI BPSD = Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia**



# CAUSE

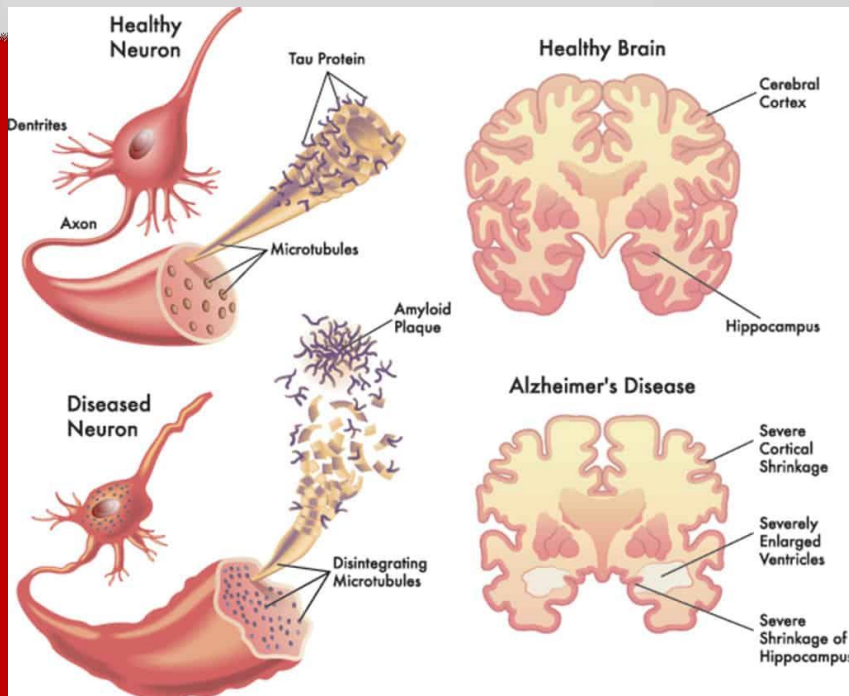
La malattia si sviluppa in seguito alla morte di neuroni.



Causa principale della morte dei neuroni in AD è la presenza di:

- ❖ PLACCHE AMILOIDI
- ❖ PROTEINA TAU IPERFOSFORILATA

Prodotti a partire dalla **Amyloid Precursor Protein (APP)**

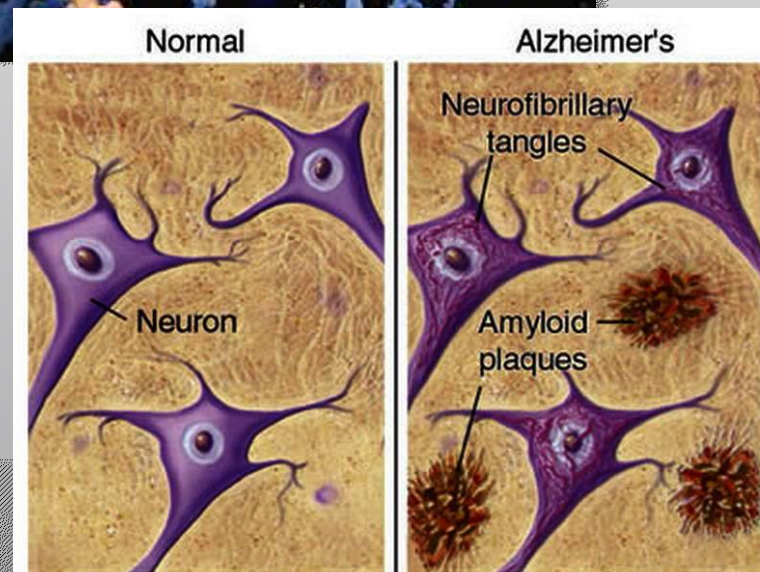


# PROTEINA APP

La proteina APP è una proteina di membrana dei neuroni e ha un ruolo fondamentale nella loro crescita e vita.

Le secretasi sono le proteine responsabili della riduzione dell'APP in frammenti.

Se nella fase di riduzione dell'APP interviene in maniera inopportuna la  $\beta$ -secretasi, vengono prodotti frammenti errati che andranno a formare, aggregandosi in fibrille, le **PLACCHE AMILOIDI**.



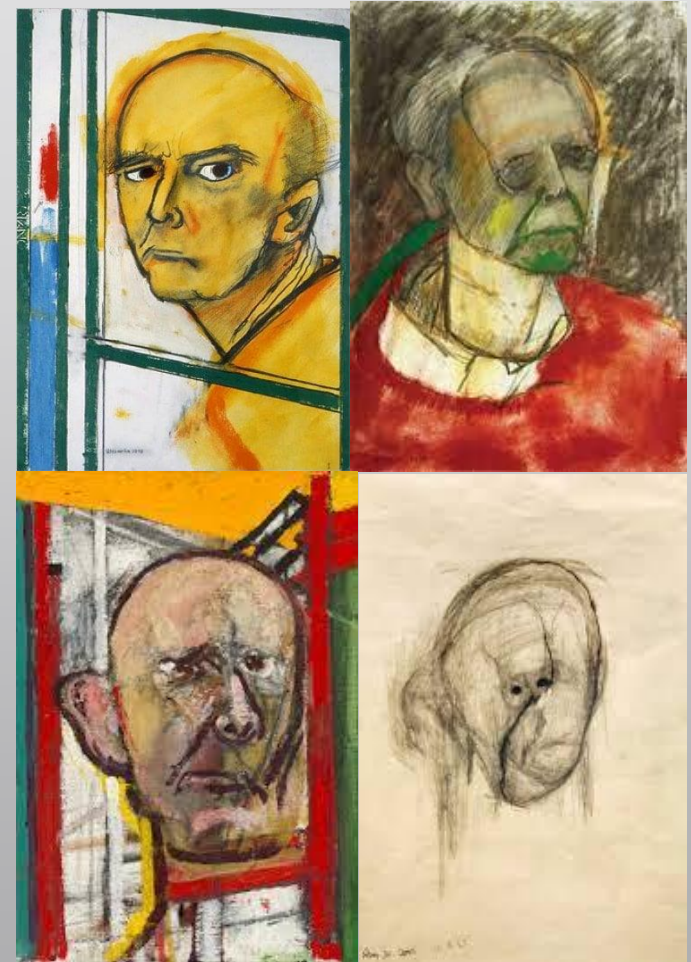
→ Morte neuroni, AD



# SINTOMI BPSD E DOMINI

Con la presenza dell' AD si sviluppano nei pazienti diversi sintomi che vengono associati a differenti domini del cervello.

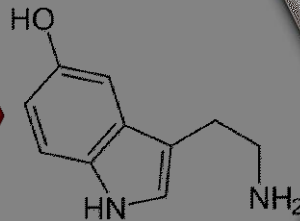
- DOMINIO COGNITIVO E DELLA MEMORIA
- DOMINIO AFFETTIVO
- DOMINIO AGITAZIONE/IRRITAZIONE/  
➤ DISINIBIZIONE/AGGRESSIONE
- DOMINIO APATIA
- DOMINIO PSICOSI



Il sistema serotoninergico è il principale responsabile della comparsa di questi sintomi.

Il sistema serotoninergico è costituito da cellule che producono *serotonina*. Nel SNC è localizzato a livello dei nuclei del rafe.

**SEROTONINA** =  
Ormone  
neurotrasmettitore  
e neuromodulatore  
sintetizzato a  
partire dal  
triptofano



# DOMINIO COGNITIVO E DELLA MEMORIA

La serotonina agisce a livello dell'ippocampo ed è coinvolta nelle:

- Decisioni
- Navigazione spaziale
- Relazioni sociali

La serotonina agisce a livello della corteccia prefrontale ed è coinvolta nella:

- Memoria
- Attenzione
- Apprendimento

Lo sviluppo dei sintomi riguardanti questo dominio dipendono dalla diminuzione di alcuni recettori per la serotonina, che è stato dimostrato, diminuiscono con la presenza di AD.

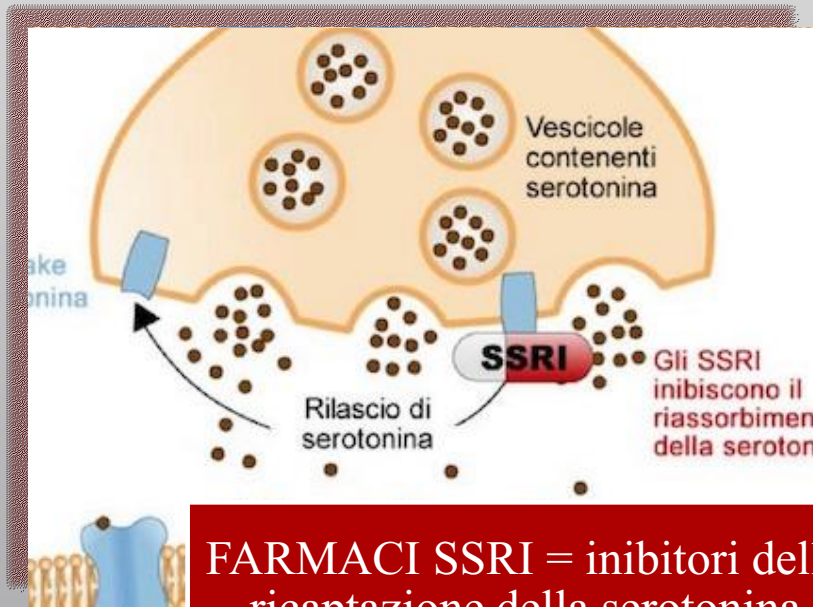
- 5-HT1A
- 5-HT1B
- 5-HT2A
- 5-HT4

—————> perdita della memoria

---

# DOMINIO AFFETTIVO

- Depressione
- Ansia



Il polimorfismo 5-HTTLPR del gene del trasportatore della serotonina (5-HTT) è costituito da una variante *corta (s)*, data dalla presenza di una sequenza ripetuta in prossimità del promotore. Questa variante è responsabile di una minore produzione del trasportatore



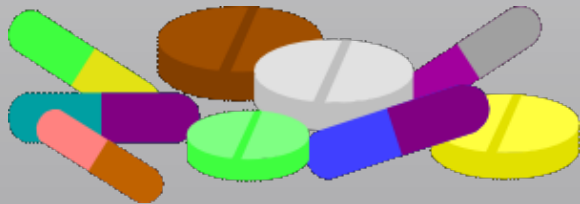
Mancato trasporto di serotonina ,  
Depressione



## DOMINIO IPERATTIVITÀ/AGGRESSIONE/DISINIBIZIONE/IRRITAZIONE

La comparsa di questi sintomi è correlata a:

- Diminuzione di 5-HT e del suo principale metabolita 5-HIAA
- Presenza della variante lunga (l) del 5-HTTLPR
- Riduzione di 5-HT<sub>1A</sub> nella corteccia prefrontale



Tandospirone agonista del recettore 5-HT<sub>1A</sub>, stimola l'attivazione del recettore per legare la serotonina.  
Usato per trattare aggressività.

# DOMINIO APATIA

I pazienti AD smettono di provare interesse per le normali attività.

Serotonina e dopamina sono le principali responsabili per la presenza di motivazione.

Una loro diminuzione comporta la scomparsa della motivazione e insorge l'incapacità di compiere qualsiasi mansione giornaliera.



Apatia, Depressione

Trattamento con farmaci  
agonisti del 5-HT<sub>1A</sub> e della  
2D.

# DOMINIO DELLA PSICOSI

Studi hanno dimostrato come l'uso di sostanze allucinogene come LSD e psilocibina legandosi ai recettori per la serotonina causino allucinazioni.

I loro effetti allucinogeni sono correlati al legame con un recettore in particolare, il 5-HT<sub>2A</sub>.

Questo fa pensare che in presenza di AD le allucinazioni e quindi la comparsa della psicosi siano causate da questo recettore in particolare.





## CONCLUDENDO

- I sintomi comportamentali e psicologici della demenza (BPSD), presenti in quasi il 90% dei pazienti con AD, causano un ampio deterioramento che porta a una ridotta indipendenza e incapacità di completare le attività della vita quotidiana.
- I sintomi BPSD che si sviluppano in seguito alla presenza della malattia sono raggruppati in domini cerebrali differenti e sono strettamente correlati alla serotonina e ai recettori per la serotonina stessa.
- L'utilizzo dei farmaci per il trattamento dei sintomi è ancora a una fase primitiva. Molti farmaci che vengono utilizzati per trattare dei sintomi ne causano a loro volta la comparsa di altrettanti.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE