



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Titolo: **"Serotonina: una nuova speranza per la malattia di Alzheimer?"**
"Serotonin: a new hope in Alzheimer's Disease?"

Corso di laurea: **Scienze Biologiche**

Anno Accademico: 2019-2020

Tesi di Laurea di:

Ferroni Ylenia

Docente Referente
Chiar.mo Prof. :

Galeazzi Roberta

LA MALATTIA DI ALZHEIMER

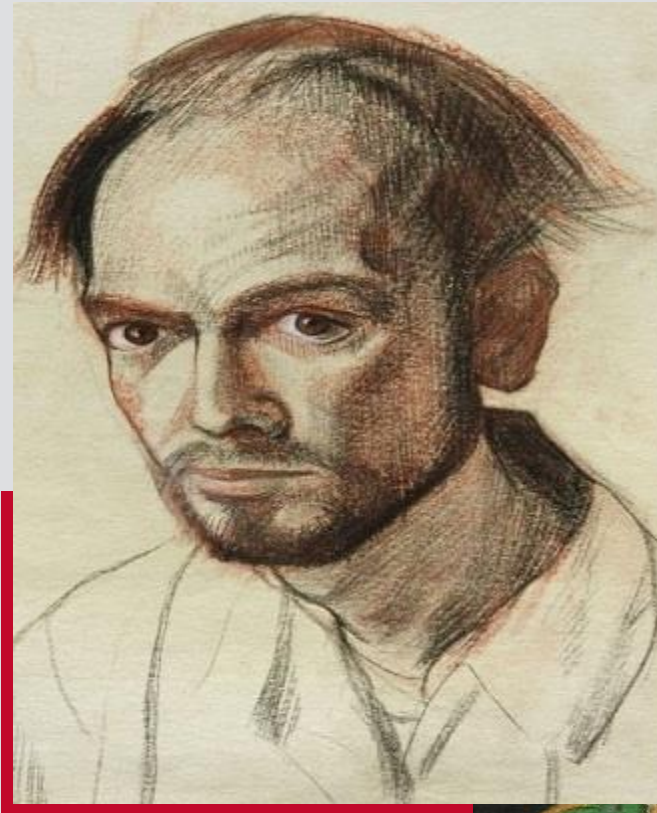
La malattia di Alzheimer (AD) è un disturbo neurodegenerativo caratterizzato da:

- progressiva perdita della memoria
- declino cognitivo
- demenza.

La scoperta di tale patologia si deve a Alois Alzheimer, psichiatra e neuropatologo tedesco che nel 1906 la diagnosticò ad una paziente che presentava:

1. AMNESIA
2. AFASIA
3. AGNOSIA
4. APRASSIA

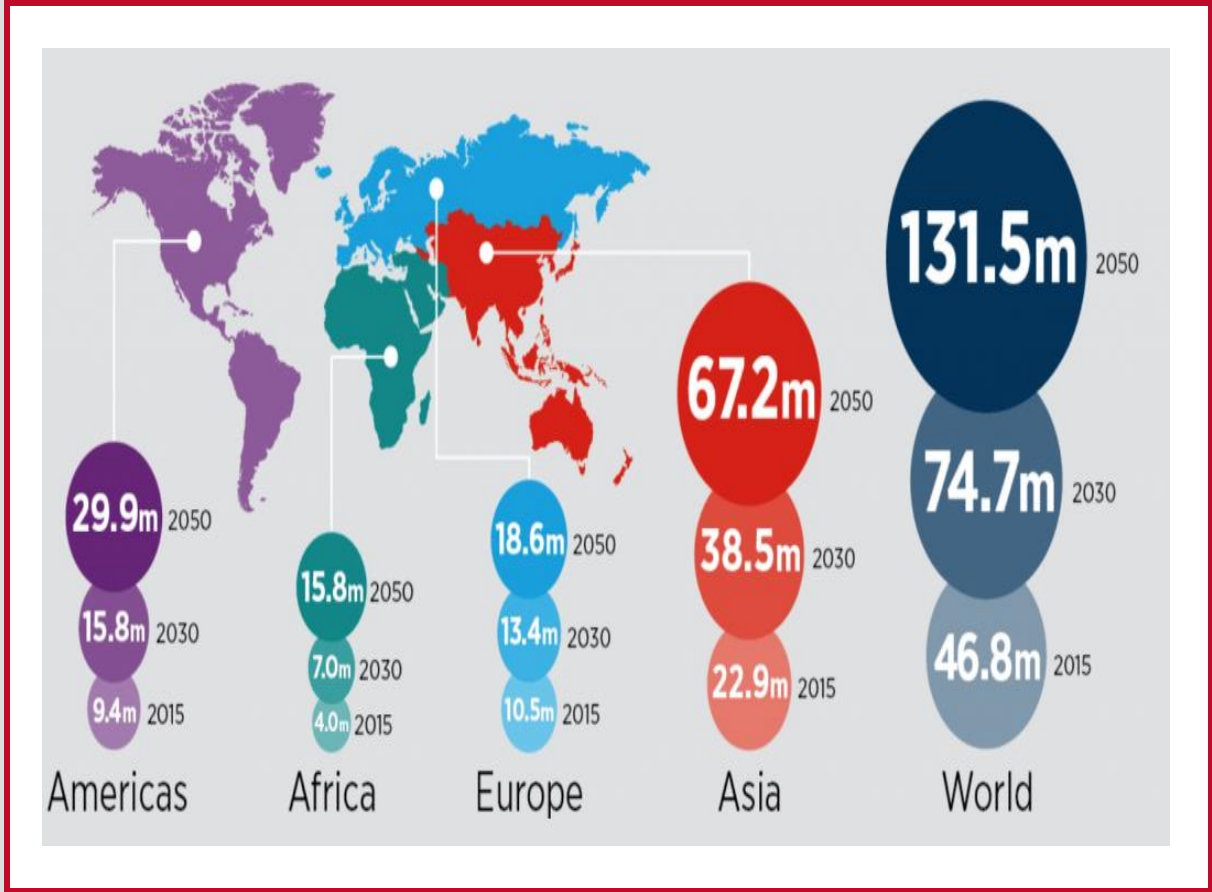
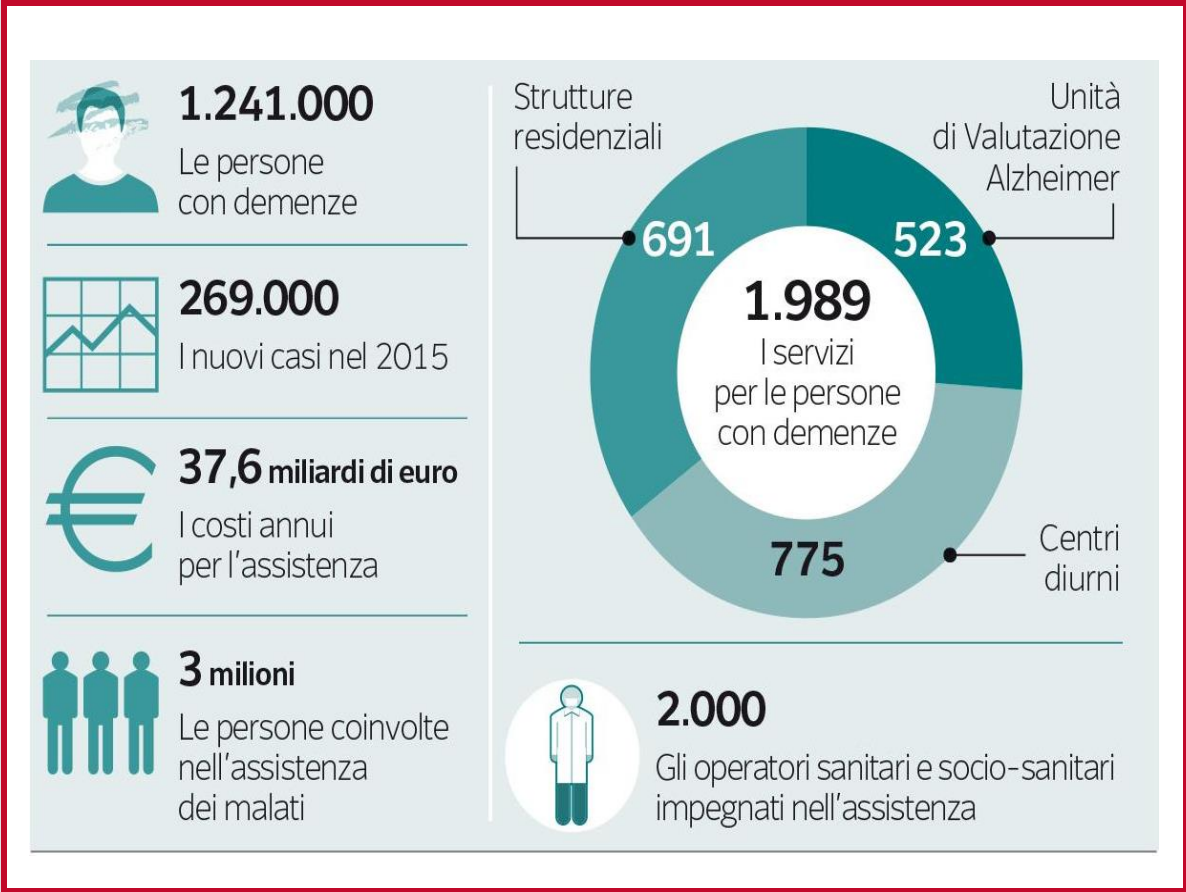
→ ***"malattia delle quattro A"***

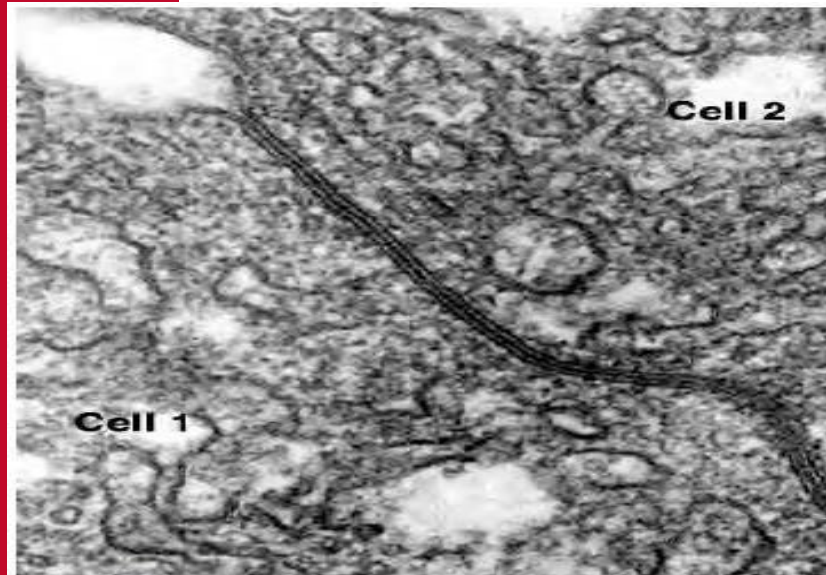
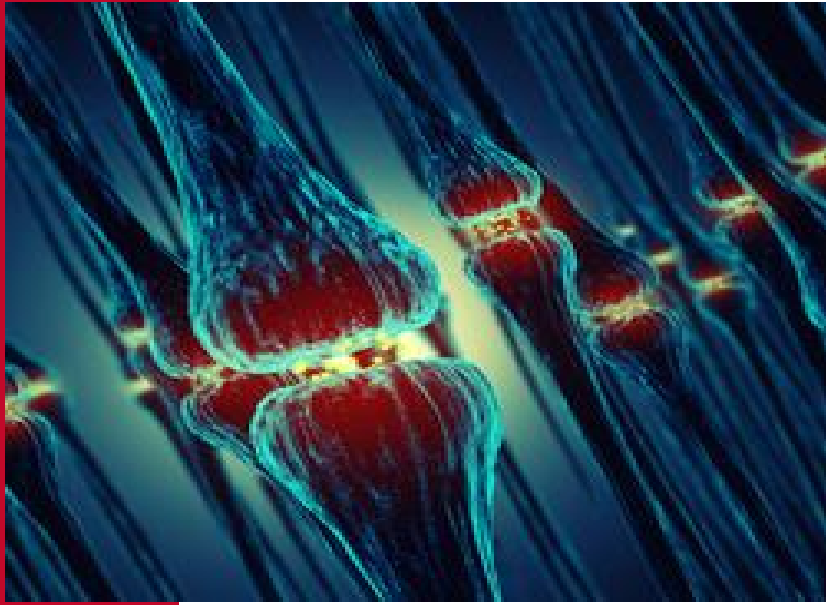


I NUMERI DELL'AD

- In Italia: 

- Nel mondo: 



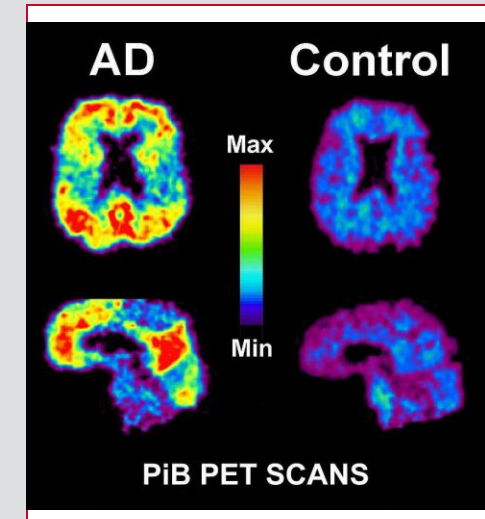
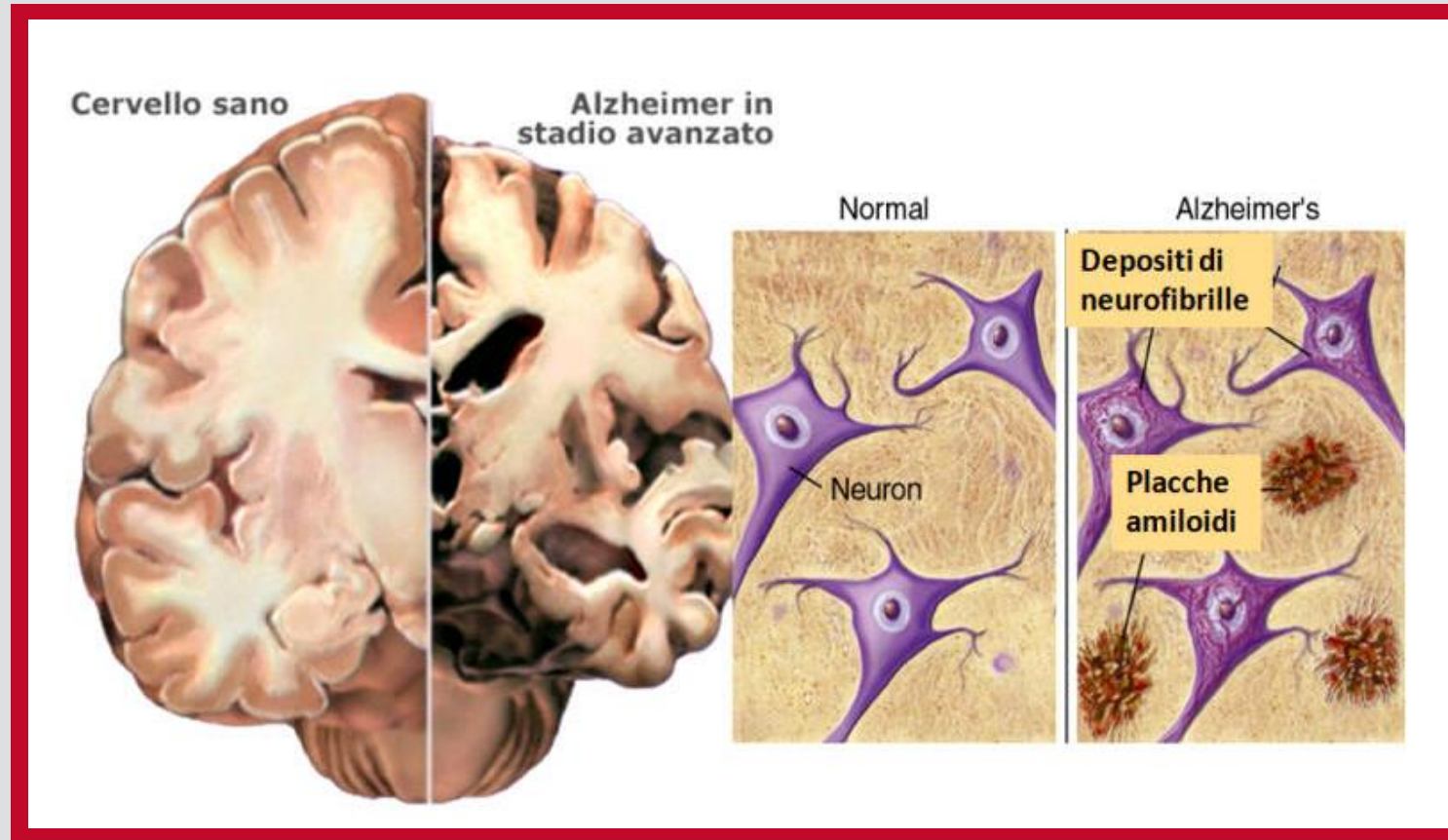


CAUSE

La malattia è dovuta a una diffusa **distruzione di neuroni** a partire dall'ippocampo, accompagnata da una forte **diminuzione di acetilcolina** nel cervello.

Ciò determina l'impossibilità di trasmettere gli impulsi nervosi e quindi la morte dei neuroni, con conseguente **atrofia progressiva del tessuto nervoso** nel suo complesso.

TRATTI ISTOLOGICI



I tratti istologici sono rappresentati dai grovigli neurofibrillari (NTF) composti da:

- proteina tau iperfosforilata
- placche amiloidi

prodotti a partire dalla Amyloid Precursor Protein (**APP**).

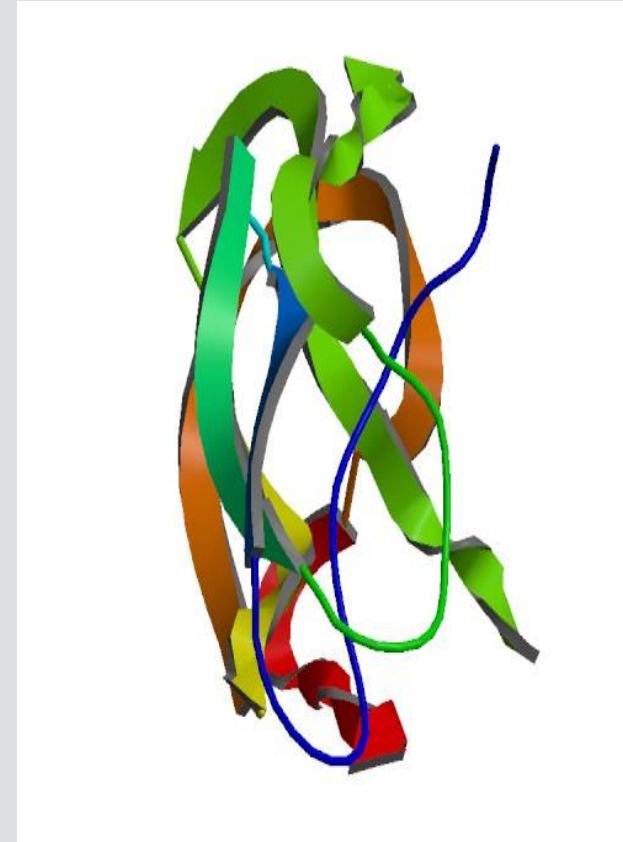
AMYLOID PRECURSOR PROTEIN

L'APP è una **proteina integrale di membrana** presente in diverse isoforme.

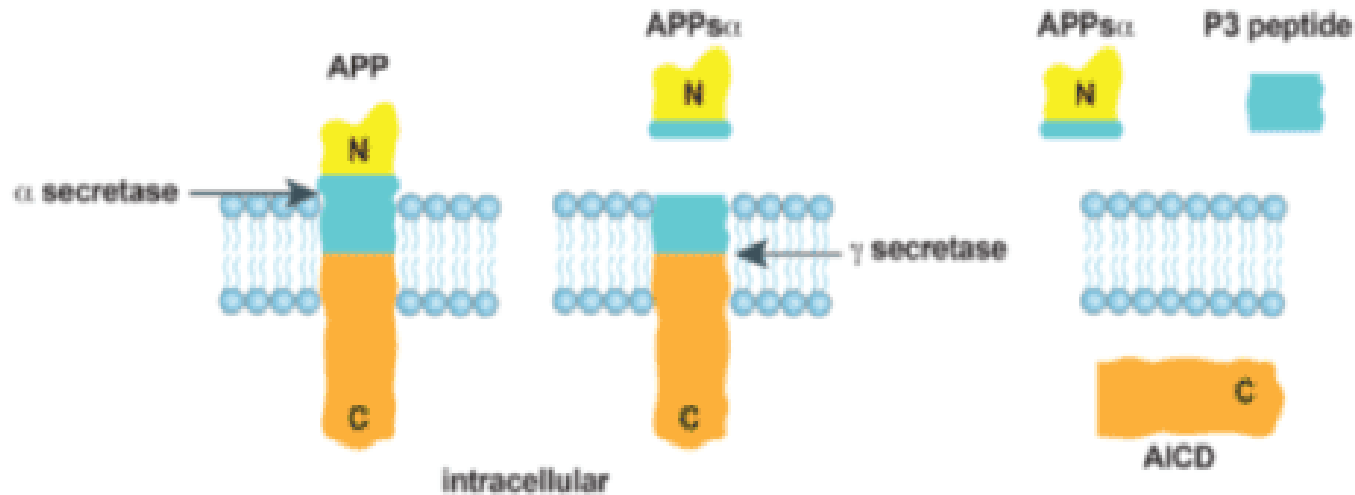
Normalmente ha un ruolo importante nella crescita e nella riparazione dei neuroni e si comporta come un recettore che manda segnali attraverso il sistema delle **proteine G**.

Su di essa possono agire delle **secretasi**: enzimi che riducono l'APP in **frammenti**.

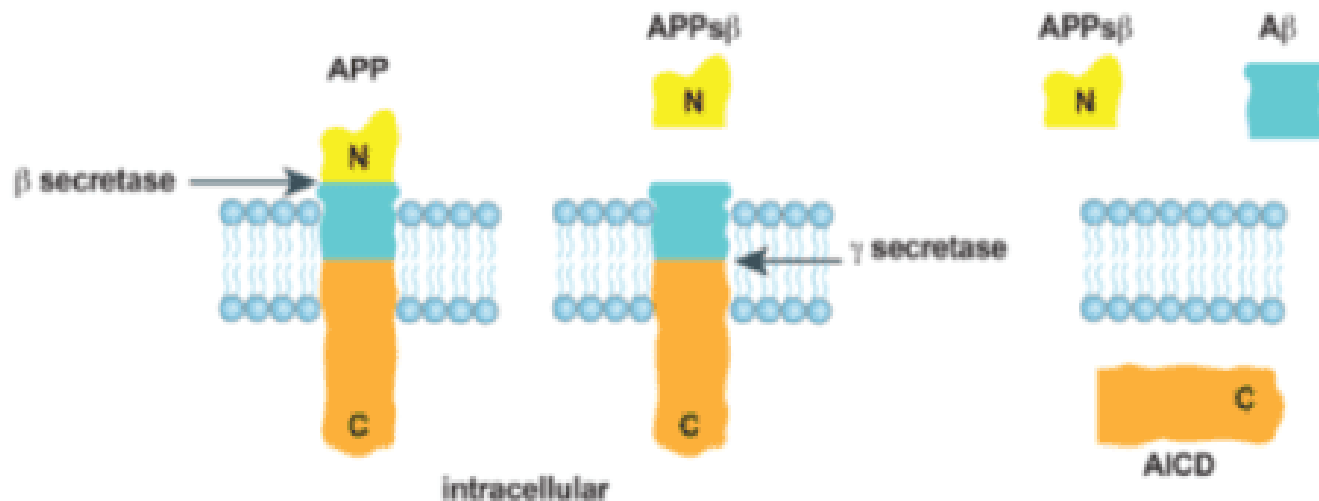
Questi ultimi, lasciando la membrana, possono cambiare conformazione aggregandosi in lunghe fibrille e formare placche dense all'interno delle cellule nervose, determinandone la morte.



Non-Amyloidogenic Pathway



Amyloidogenic Pathway



VIA NON AMILOIDOGENICA

- Coinvolgimento di α -secretasi
- **Formazione del frammento sAPP α solubile**

→ neuroprotezione

VIA AMILOIDOGENICA

- Coinvolgimento di β -secretasi e γ -secretasi
- **Formazione di placche amiloidi**

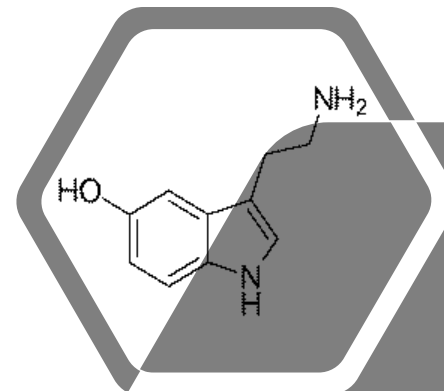
→ morte cellulare, AD

INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SSRI)

Recenti scoperte focalizzano gli sforzi sul β -amiloide in connessione con i modulatori del sistema serotoninergico.

Gli SSRI regolano sia l'eccitazione sia l'inibizione della trasmissione sinaptica e vengono attivati dal neurotrasmettitore **serotonina**, che agisce come il loro naturale ligando.

La via "non-amiloidogena" è attivata da un recettore della serotonina: **5HT 4**.



Serotonina

Ammina derivata dal triptofano, presente nelle piastrine, nel plasma e nel sistema nervoso centrale.

La serotonina:

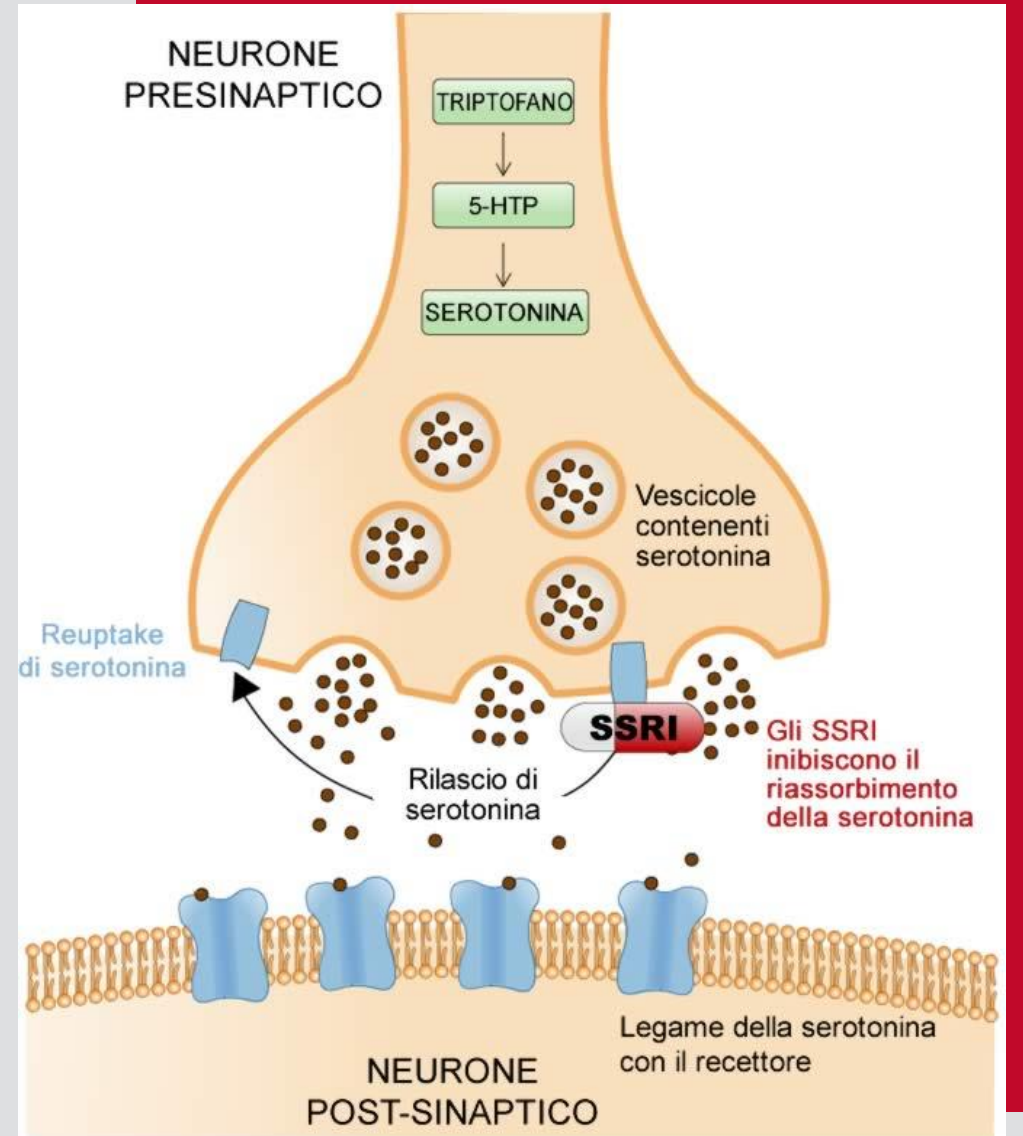
- È dotata di azione stimolante sulla muscolatura liscia
- Ha azione antiemorragica
- È mediatore chimico dell'infiammazione e della trasmissione degli impulsi nervosi.

Recettore 5-idrossitriptamina 4

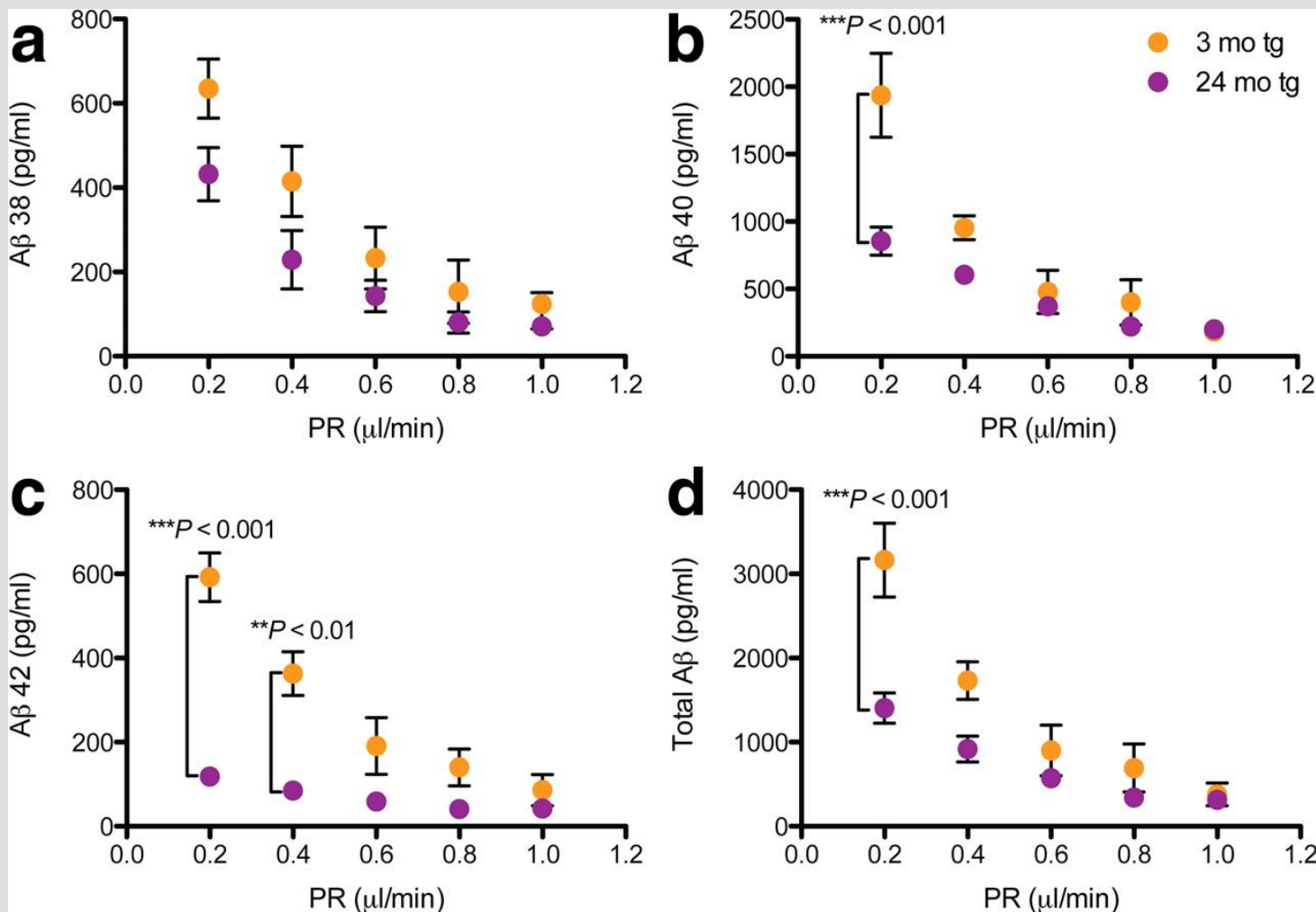
Il recettore 5-idrossitriptamina 4 è una proteina che nell'uomo è codificata dal **gene HTR4**. Questo gene è un membro della famiglia dei recettori della serotonina umana.

Alcuni **farmaci** che agiscono come **agonisti selettivi 5-HT4** sono stati recentemente utilizzati sia nella ricerca scientifica, sia nella medicina clinica e sembrerebbero

ridurre l'accumulo di peptidi A β .



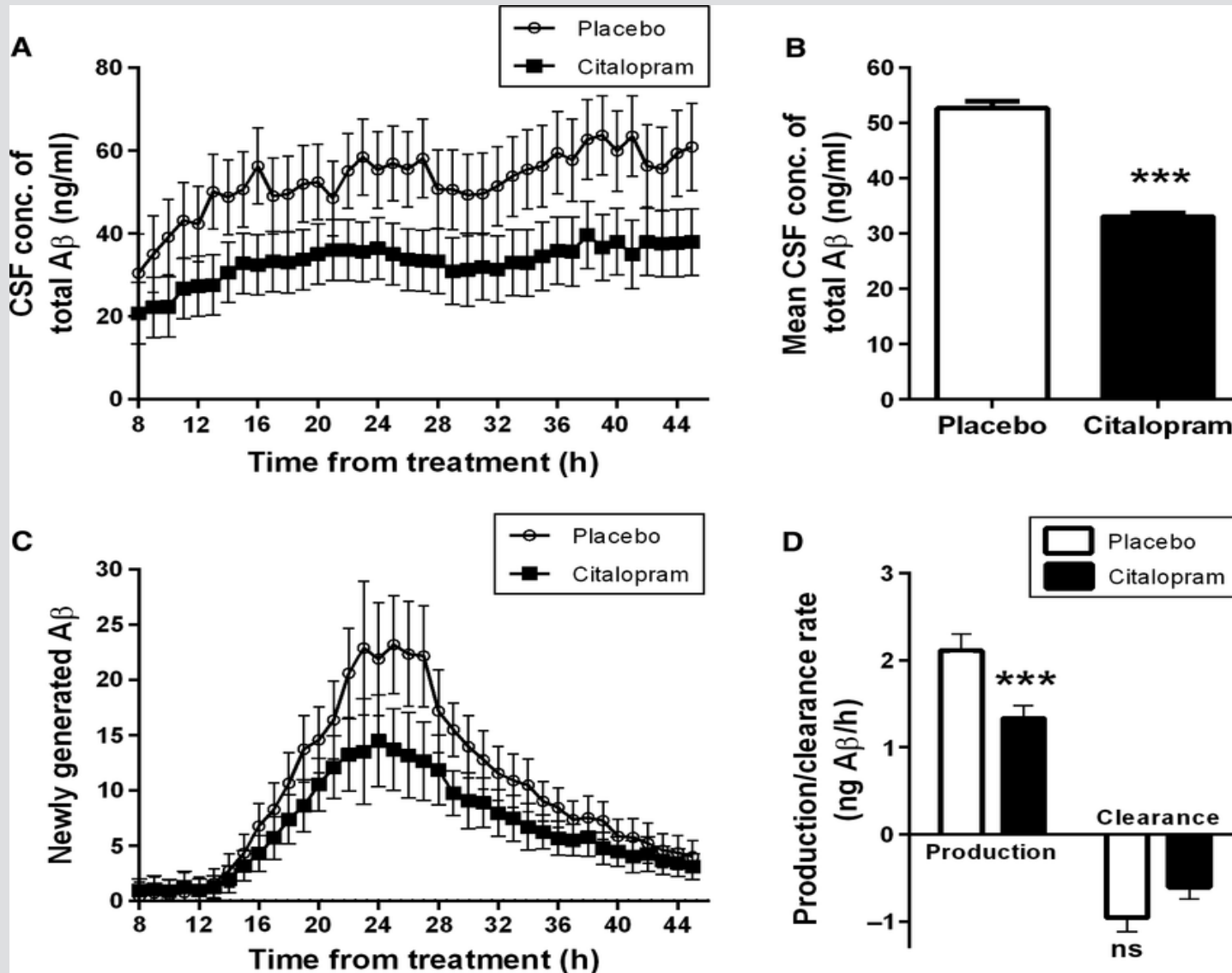
1. STUDI PRECLINICI



Gli scienziati Cirrito e Sheline, servendosi di un modello di **mouse AD**, hanno dimostrato che la somministrazione acuta di SSRI ha prodotto, 12-14 ore dopo il trattamento, una diminuzione di placche amiloidi pari al 25%.

L'aumento della serotonina extracellulare è un mezzo praticabile per ridurre la formazione della placca Aβ nei mouse AD.

2. STUDI CLINICI



Nell'uomo l'imaging Aβ mediante PIB ha rivelato livelli di amiloide corticale più bassi nei partecipanti allo studio che avevano assunto SSRI negli ultimi cinque anni rispetto a coloro i quali non erano stati trattati con SSRI.

In soggetti volontari sani, inoltre, si è visto che il citalopram (SSRI) ha ridotto la produzione di Aβ e la sua concentrazione nel liquido cerebrospinale.

L'aumento della serotonina extracellulare è un mezzo praticabile per ridurre la formazione della placca Aβ nell'uomo.

Considerazioni finali

- Ridurre la produzione di $A\beta$ è una strategia promettente per rallentare la progressione di AD.
- Tuttavia i risultati di recenti studi clinici hanno portato alla conclusione che i trattamenti antiamiloidi dovrebbero essere somministrati nelle primissime fasi della malattia e per decenni, per avere un impatto sul rallentamento della progressione dell'AD.
- Inoltre, sebbene sia stata dimostrata l'efficienza di questi farmaci, si dovrà dimostrare l'assoluta sicurezza degli stessi.





GRAZIE PER L'ATTENZIONE