La Malattia di Alzheimer: un tratto complesso

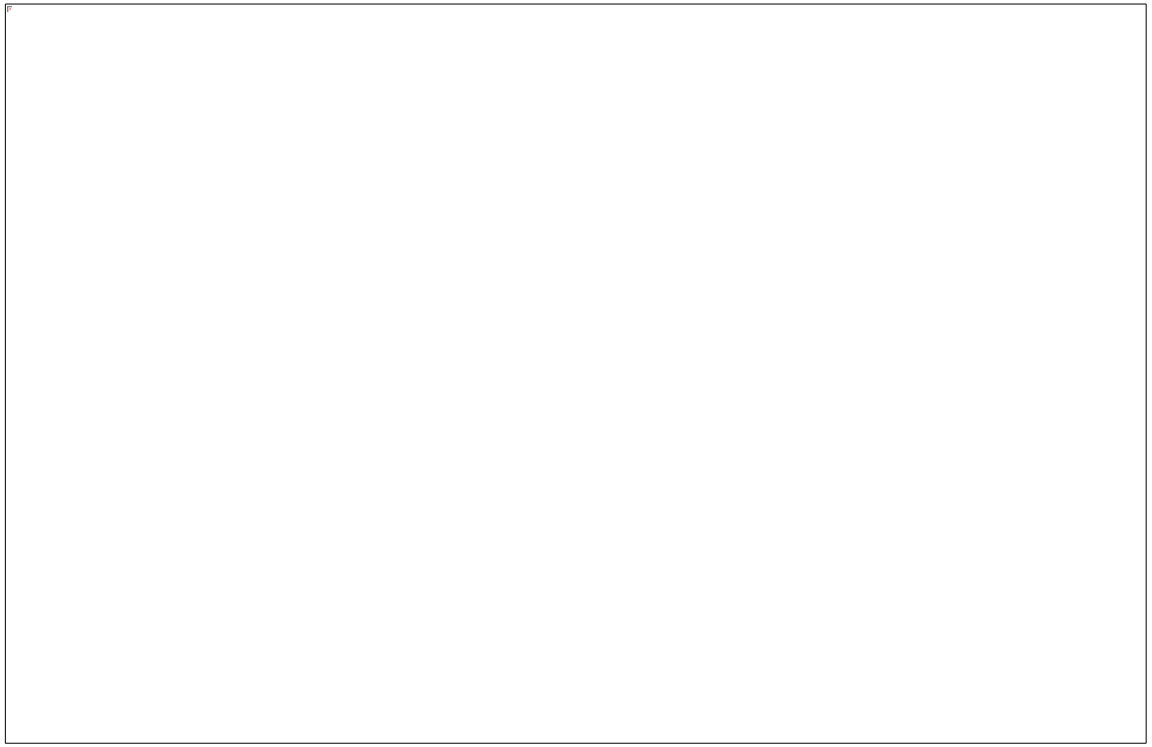
Valentina Gatta
Genetica Medica
Università «G. d'Annunzio» Chieti-Pescara

Alois Alzheimer

- La malattia di Alzheimer è stata descritta per la prima volta nel 1906 dal neuropatologo ***Alois Alzheimer***

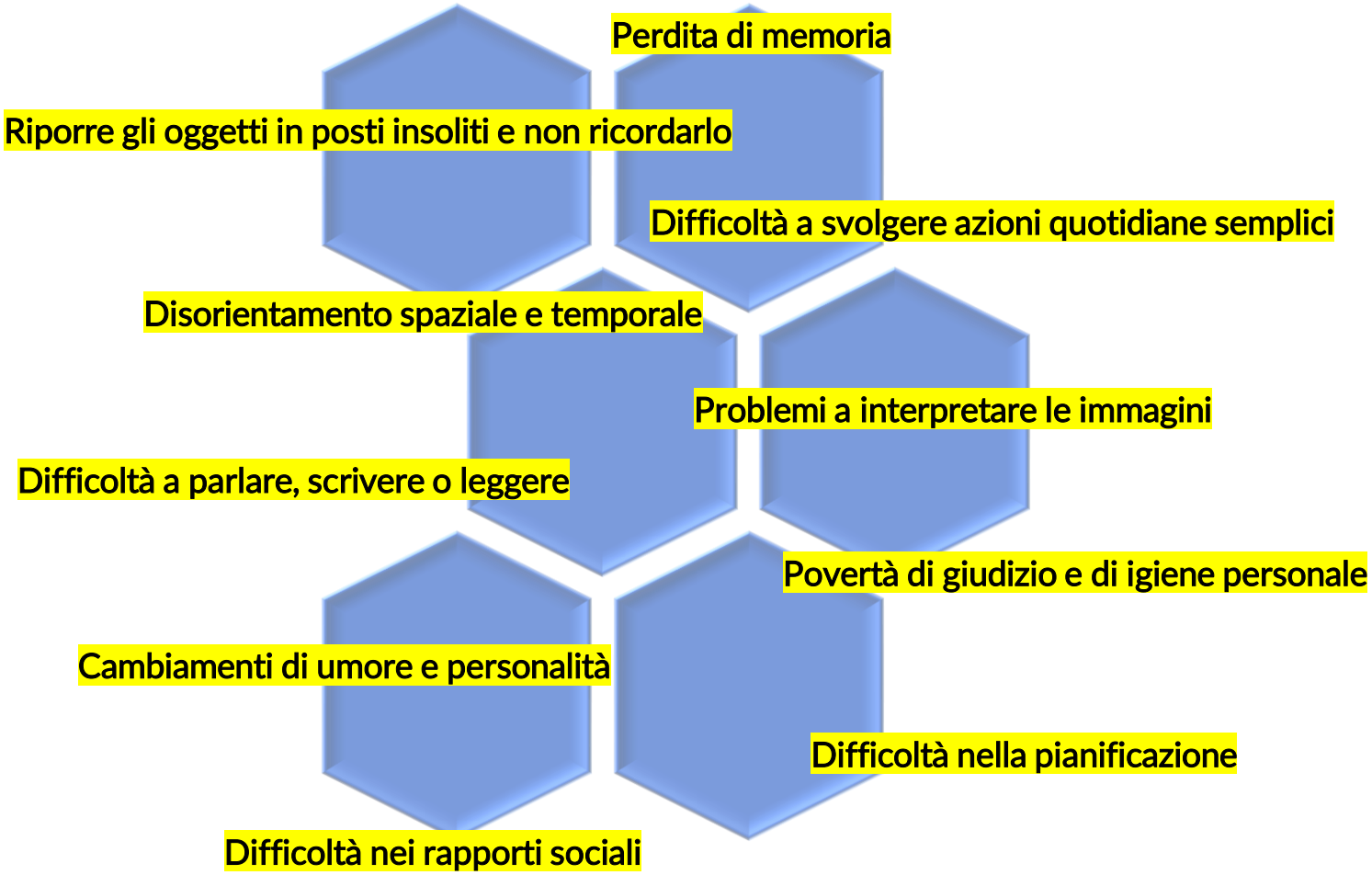
La malattia di Alzheimer

- Più comune forma di demenza
- una malattia neurodegenerativa che provoca un declino progressivo e globale delle capacità cognitive
- associato a disturbi di personalità e, progressivamente, alla perdita dell'autonomia nell'esecuzione degli atti quotidiani.
- L'aspetto più evidente è la perdita di memoria.



L'arte è una menzogna che ci fa comprendere la verità. (Pablo Picasso)

DECALOGO DEI SINTOMI



William Utermohlen

- Comprendere la realtà che vive una persona dal momento in cui gli è stata diagnosticata quella che viene definita “la malattia del lungo addio”.
- Rappresentano il racconto di un uomo che si vede scomparire, un’identità che si perde come se qualcuno la cancellasse a mano a mano.
- A poco a poco il suo stato cognitivo degrada, la sua percezione visiva e spaziale non è più la stessa. dissoluzione del volto è dolorosa.

Ultimi ritratti

- La sofferenza del ritratto è quasi insopportabile.
- Una testa dove gli occhi sono macchie e la bocca un fregio dritto, tutto è dissolto in macchie marziane, bubboni orribili

Conclusioni

- Lo spazio del foglio non è bianco, vuoto, muto. E’ spazio che raccoglie la traccia di un’esistenza
- Rappresenta la possibilità di ricollegarsi all’area della memoria implicita dove risiedono i ricordi emotivi

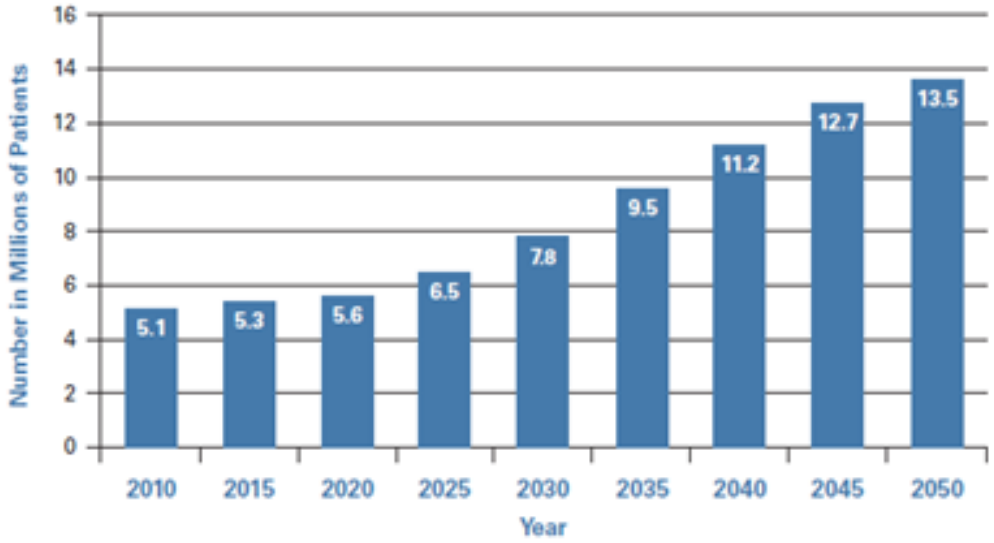
Impatto sociale

- Una delle patologie a più grave impatto sociale del mondo
- ampia e crescente diffusione nella popolazione
- limitata e comunque non risolutiva efficacia delle terapie disponibili
- enormi risorse necessarie per la sua
- gestione (sociali, emotive, organizzative ed economiche), che ricadono in gran parte sui familiari dei malati

- Guardando il futuro

Reports

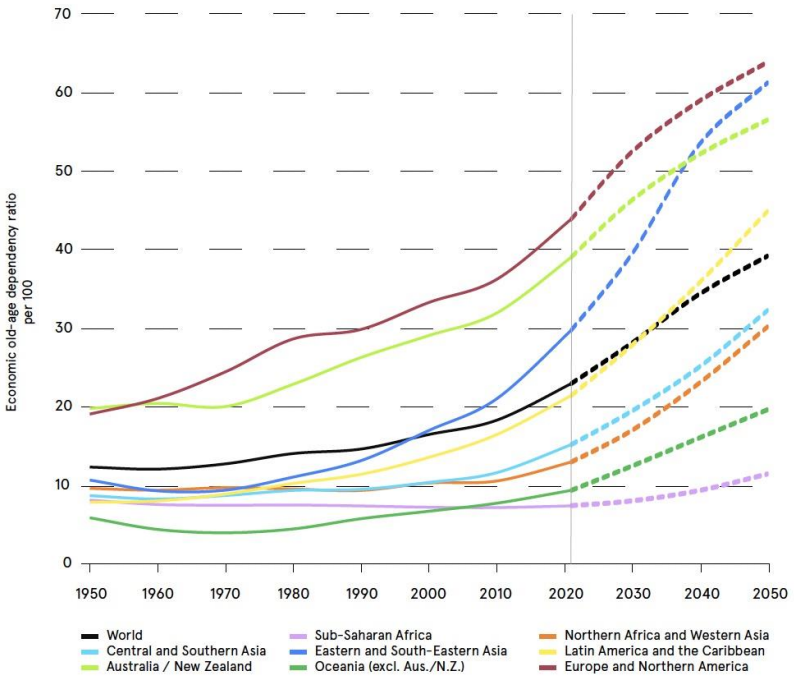
Figure 1. Americans 65 Years and Older With AD—2010 Through 2050[a]



Nei prossimi 40 anni il numero di persone affette di AD si triplica.

I rischi di una popolazione che invecchia

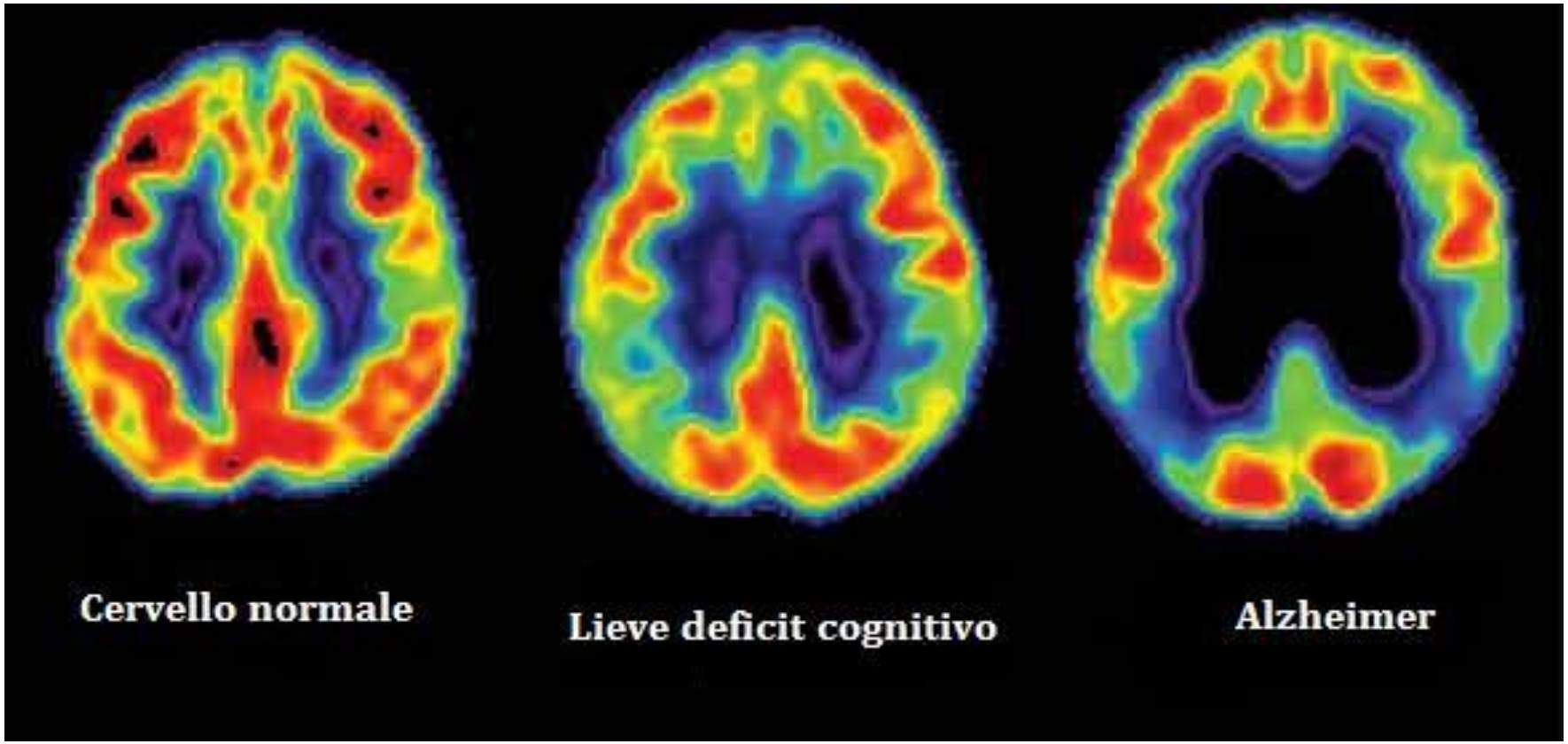
Percentage of people aged 65 years or over, world and regions, estimates for 1950–2021 and projections for 2022–2050

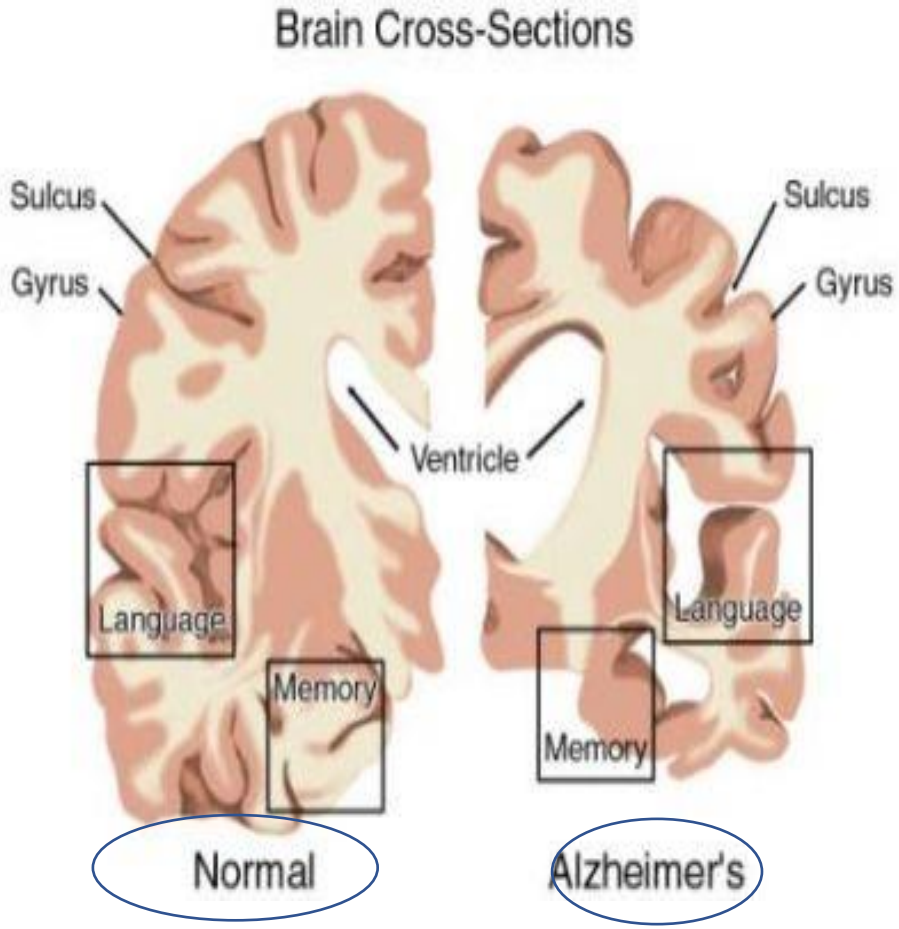


Source: United Nations (2022a).

L’Alzheimer (AD)

- Si tratta di un processo degenerativo che distrugge lentamente e progressivamente le cellule del cervello, la cui massa complessiva si riduce progressivamente





AREE ENCEFALICHE COINVOLTE

Gangli della base contenenti acetilcolina, neurotrasmettitore importante per memoria e apprendimento.

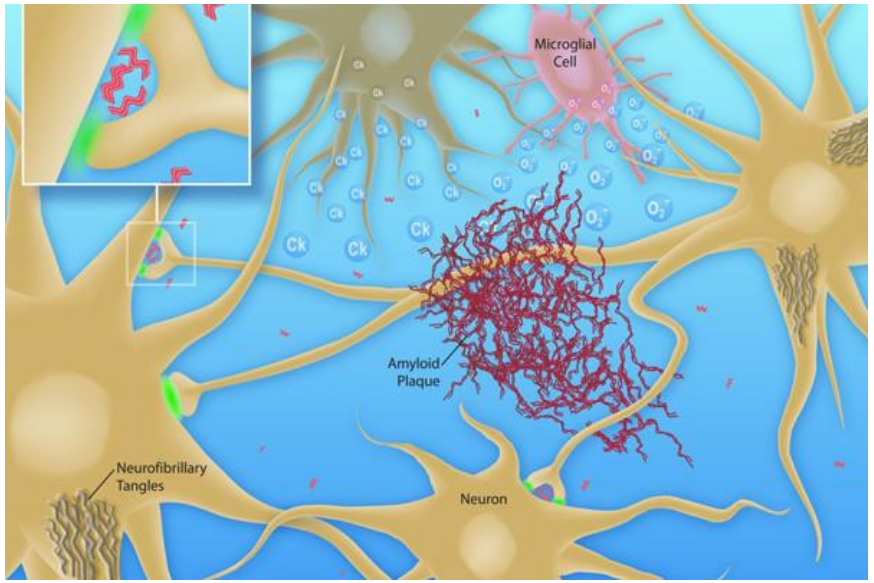
Ippocampo, essenziale per la conservazione della memoria.

Corteccia cerebrale, dove vengono elaborati pensiero e linguaggio.

Patologia della malattia di Alzheimer

PLACCHE DI AMILOIDE:

depositi amorfi **extracellulari** di proteina β-amiloide (Aβ) sotto forma di placche a livello cerebrale

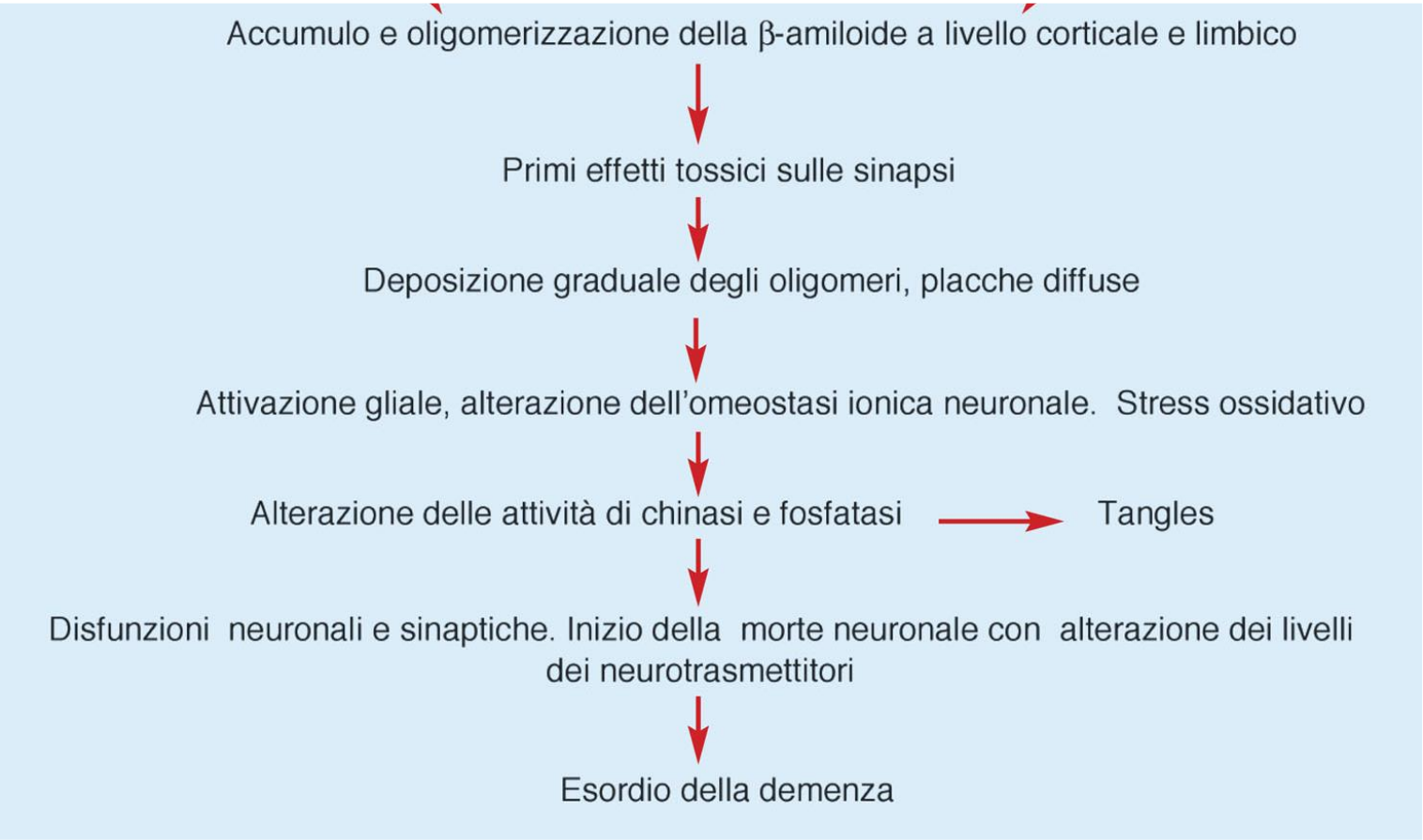


GROVIGLI NEUROFIBRILLARI:

intreccio **intracellulare**

di neurofibrille formate da proteina TAU anomala a livello cerebrale

The amyloid cascade hypothesis:



…DEMENZA…

Tipi diversi di morbo di Alzheimer

L’AD viene tradizionalmente classificata sulla base dell'età di esordio

"early onset AD" (EOAD), che interessa soggetti al di sotto dei 65 anni e costituisce

il 5- 10% di tutti i casi, e "late onset AD" (LOAD), che si manifesta oltre i 65 anni ed è la forma più frequente.

- All’interno delle quali, si riconoscono tre diverse varianti

- **insorgenza tardiva**
  - **Forma sporadica (75%)**
  - **Forma familiare (20%)**

- **Forma familiare a insorgenza precoce (5%)**

Forma esordio precoce familiare (5%) (AD1, AD3, AD4)

- **Forma mendeliana eredità autosomica dominante**
- Diagnosi in famiglie con più casi della malattia che si manifestano prima dei 65 anni. I sottotipi (AD1, AD4, AD3) si possono distinguere solo con un test genetico.

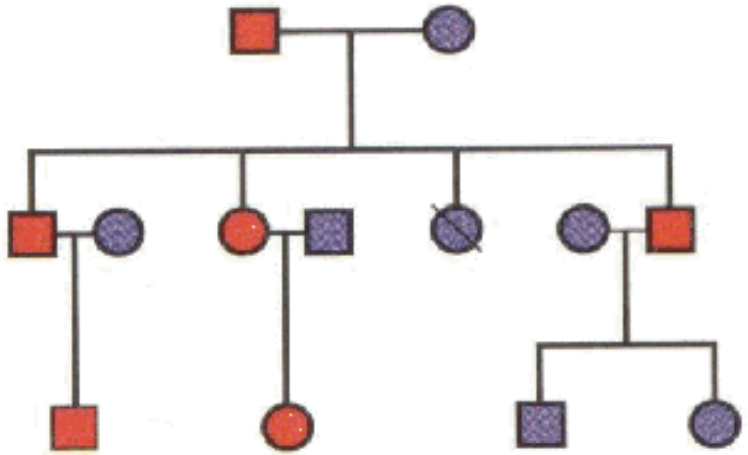
NEUROL-2886; No. of Pages 10
ARTICLE IN PRESS
REVUE NEUROLOGIQUE XXX (2024) XXX–XXX
ELSEVIER
Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com
Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com
Revue neurologique

Updates in Neurogenetics

Lessons from genetic studies in Alzheimer disease

G. Nicolas *

Univ Rouen Normandie, Normandie Univ, Inserm U1245 and CHU Rouen, Department of Genetics and CNRMAJ, 76000 Rouen, France



Cause genetiche

Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses

Lars Bertram and Rudolph E. Tanzi

Gene (and protein)	Chromosomal location	Total number of pathogenic mutations (affected families)	Relevance to AD pathogenesis
APP (amyloid precursor protein)	21q21.3	29 (78)	Increase in Aβ production or $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio; mutations in the Aβ sequence or close to the β- and γ-secretase site of APP; locus duplications
PSEN1 (presenilin 1)	14q24.3	166 (362)	Increase in $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio; mutations throughout molecule; enzymatic role in γ-secretase complex
PSEN2 (presenilin 2)	1q31–42	10 (18)	Increase in $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio; mutations throughout molecule; enzymatic role in γ-secretase complex

Table 3. Early-Onset Familial Alzheimer Disease (EOFAD): Molecular Genetics

Locus Name	Proportion of EOFAD	Gene Symbol	Protein Name	Test Availability
AD3	20%-70%	*PSEN1*	Presenilin-1	Clinical Testing
AD1	10%-15%	*APP*	Amyloid beta A4 protein	Clinical Testing
AD4	Rare	*PSEN2*	Presenilin-2	Clinical Testing

Table 1. Early-onset familial Alzheimer disease genes and their pathogenic effects

Gene	Protein	Chromosome	Mutations	Molecular phenotype
APP	Amyloid β (A4) protein precursor	21q21	24 (duplication)	Increased $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio Increased Aβ production Increased Aβ aggregation
PSEN1	Presenilin 1	14q24	185	Increased $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio
PSEN2	Presenilin 2	1q31	14	Increased $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio

Età insorgenza media:

- 44,4 anni (intervallo: 24–80) per *PSEN1* ,
- 50,9 anni per *APP* (45–69),
- 51,1 anni per duplicazioni *di APP* (41–69)
- 53,9 per *PSEN2* (45–69)

- rimangono nello stesso ordine di grandezza in una data famiglia , in modo che sia possibile prevedere un intervallo probabile di insorgenza della malattia negli individui presintomatici.

- Geni modificatori

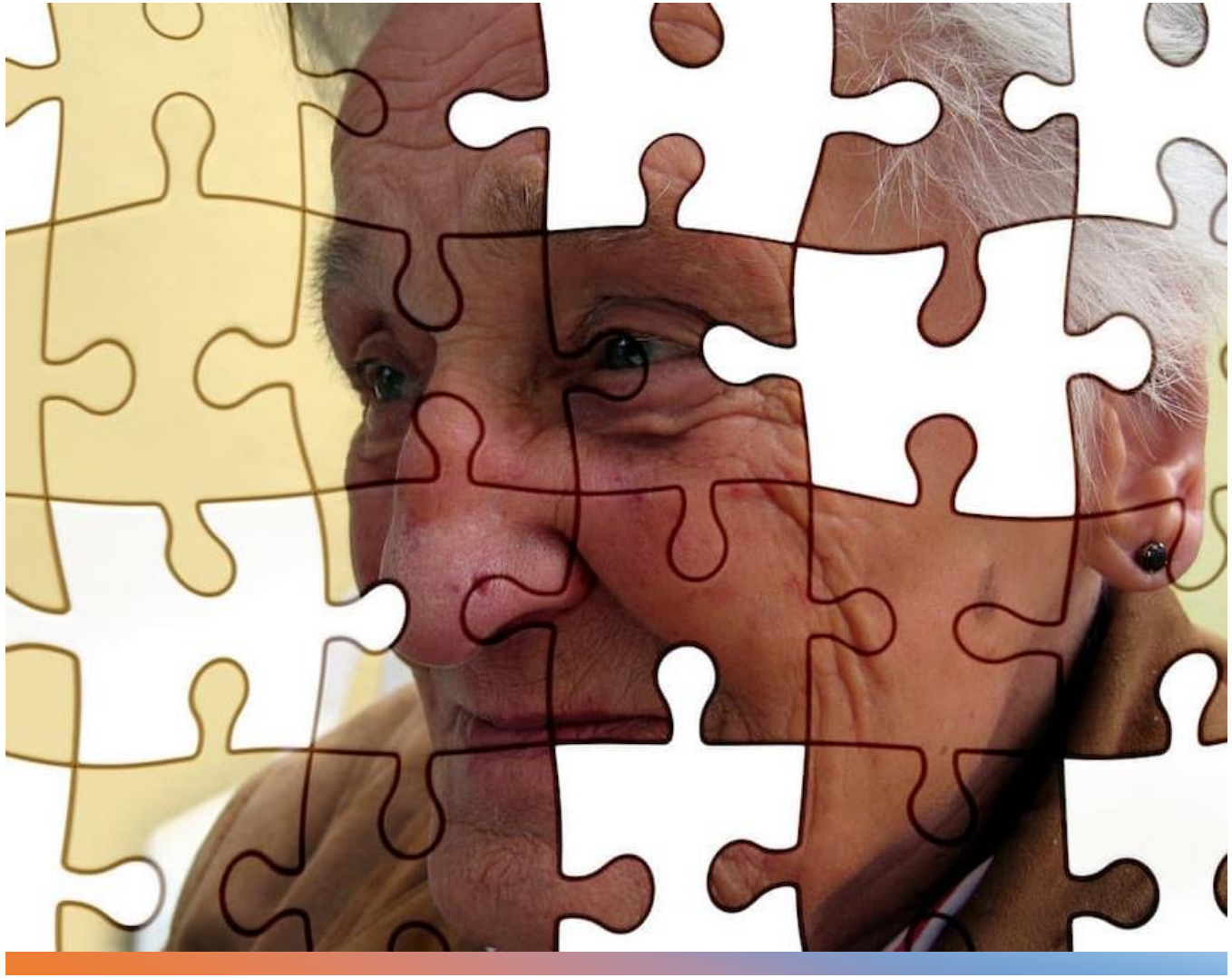
Neurology • *Open Access* • Volume 83, Issue 3, Pages 253 - 260 • 15 July 2014

Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis

BRIEF COMMUNICATION
https://doi.org/10.1038/s41591-019-0611-3
nature medicine

Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an *APOE3* Christchurch homozygote: a case report

We identified a *PSEN1* (presenilin 1) mutation carrier from the world's largest autosomal dominant Alzheimer's disease kindred, who did not develop mild cognitive impairment until her seventies, three decades after the expected age of clinical onset. The individual had two copies of the *APOE3* Christchurch (R136S) mutation, unusually high brain amyloid levels and limited tau and neurodegenerative measurements. Our findings have implications for the role of APOE in the pathogenesis, treatment and prevention of Alzheimer's disease.

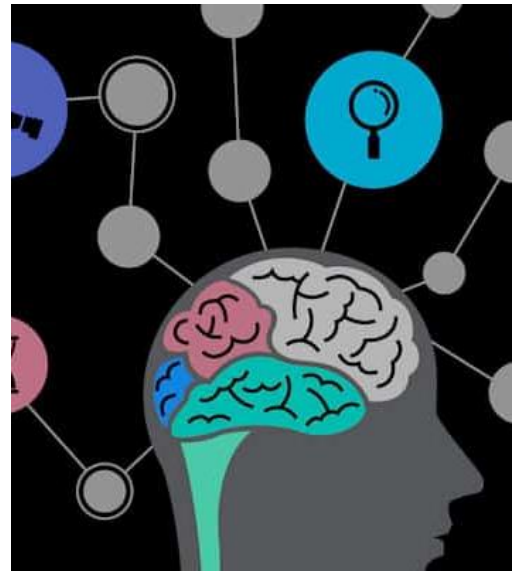


Tipi diversi di morbo di Alzheimer: insorgenza tardiva

- **Forma sporadica (75%)**
- **Forma familiare a insorgenza tardiva (20%)**

Carattere complesso

Esordio tardivo



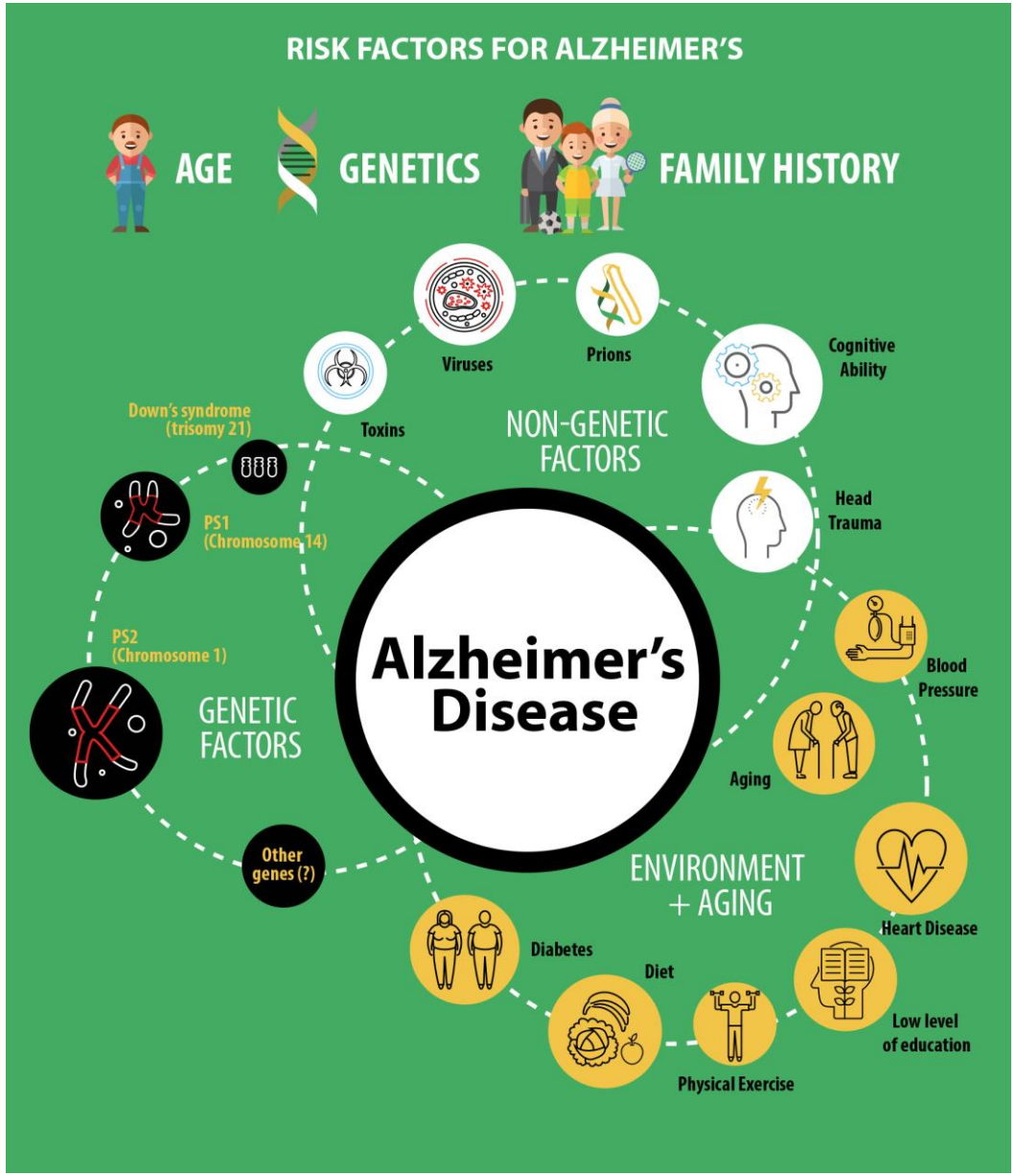
February 2006

Role of Genes and Environments for Explaining Alzheimer Disease

Margaret Gatz, PhD; Chandra A. Reynolds, PhD; Laura Fratiglioni, MD, PhD; et al

Eziopatogenesi

- I fattori di rischio che possono predisporre allo sviluppo di questa patologia
    - fattori di rischio non modificabili e modificabili.

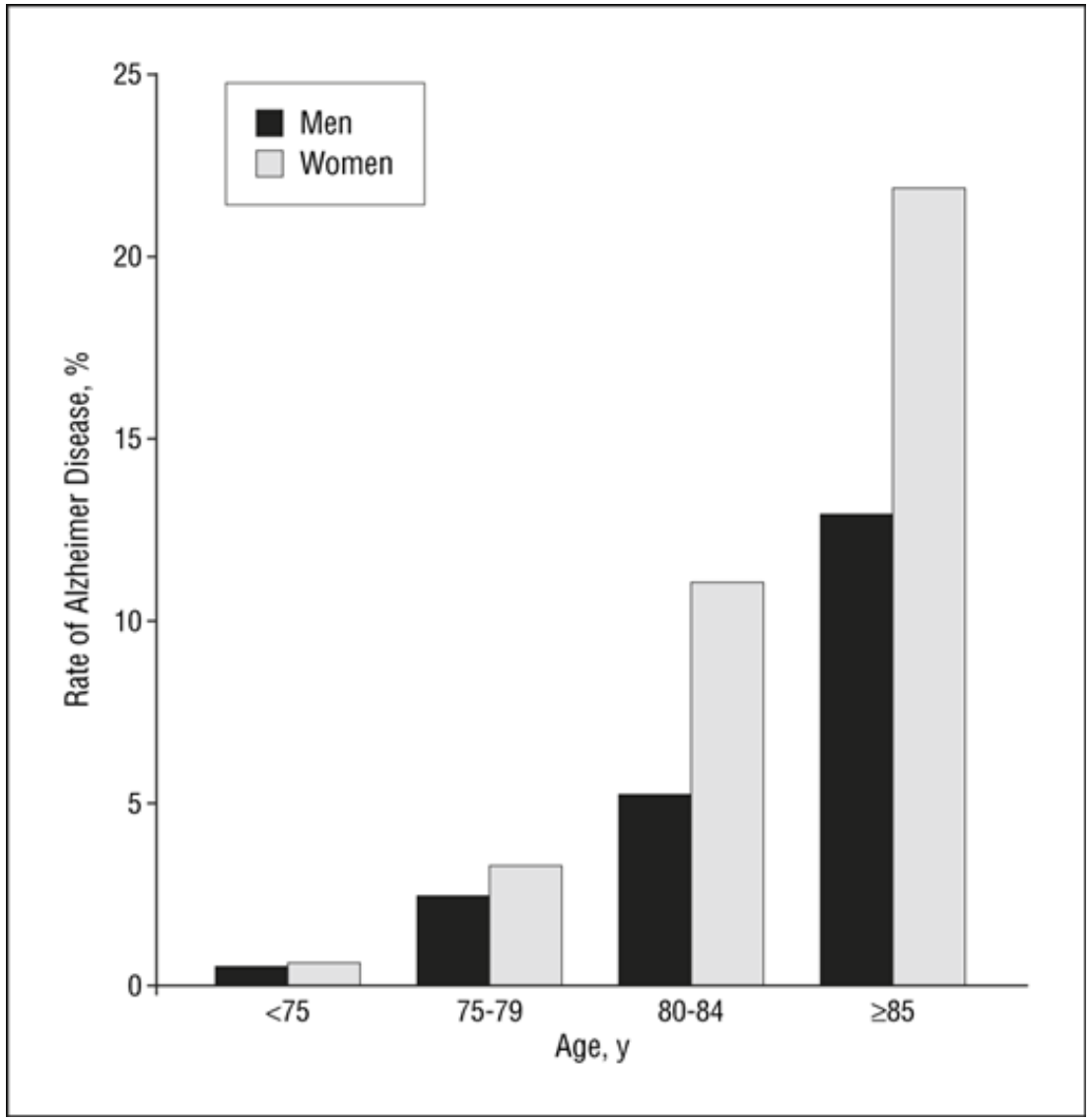


Fattori non modificabili

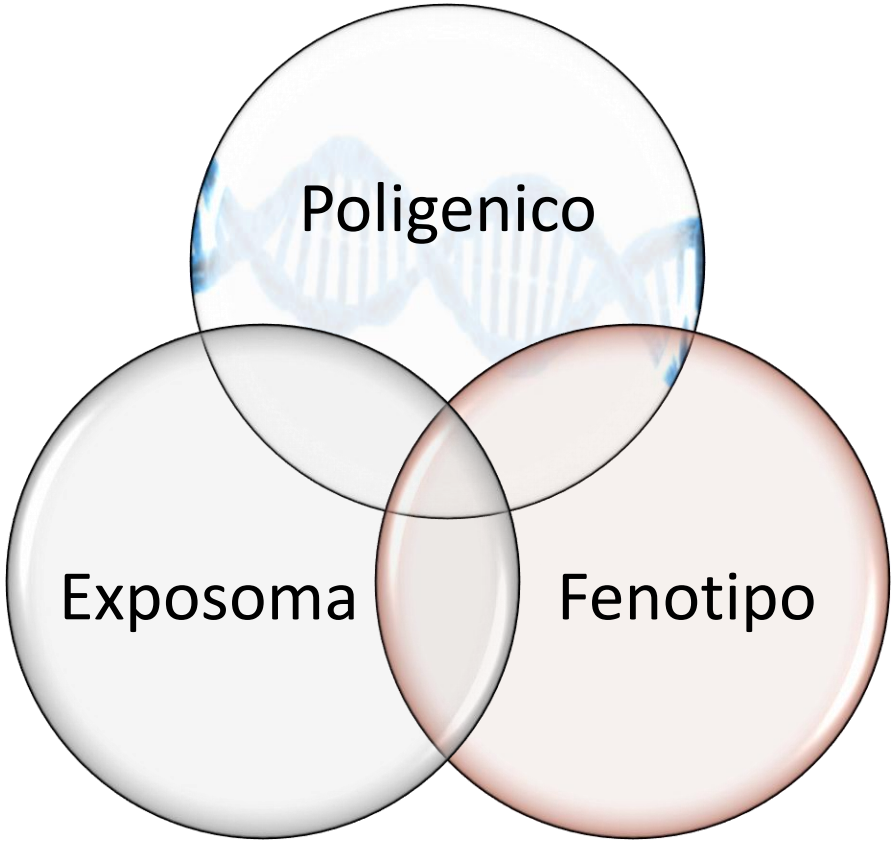
- l'età
- differenza di genere

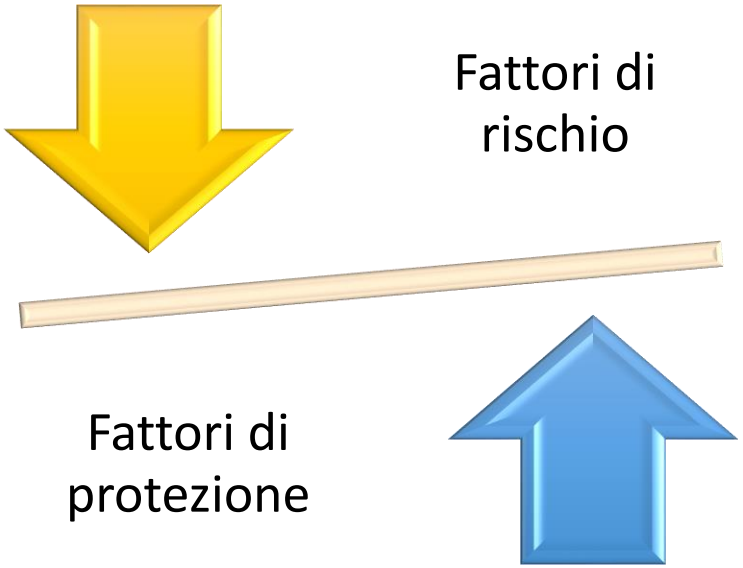
Table 1 Prevalence of dementia by age (from Ritchie & Kildea, 1995, with permission)

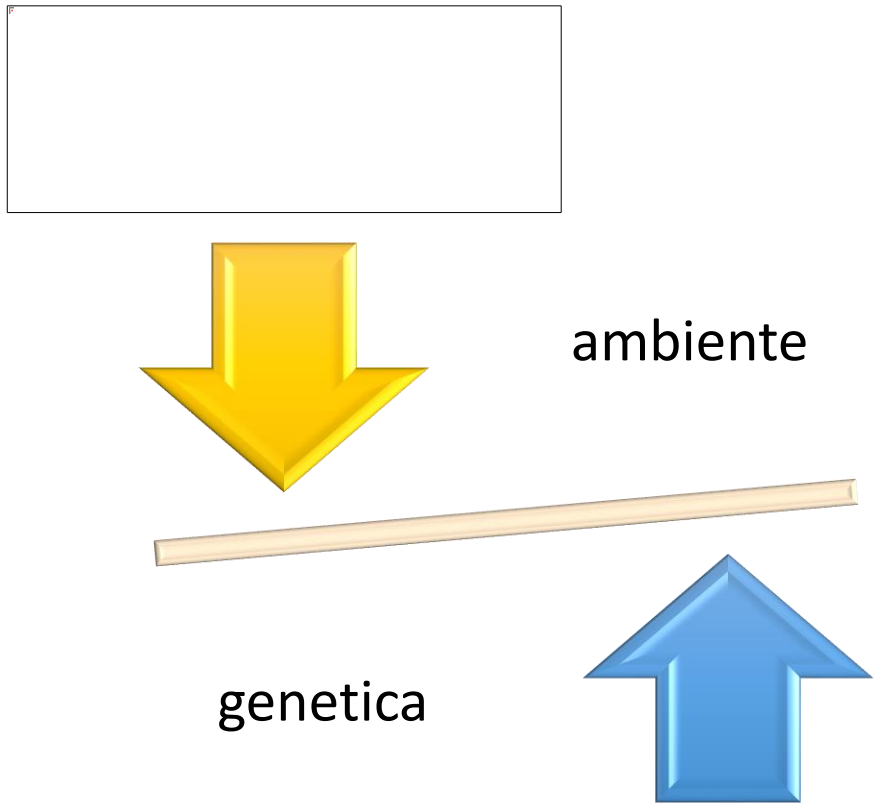
Age (years)	Prevalence of dementia (%)
65–69	1.5
70–74	3.5
75–79	6.8
80–84	13.6
85–89	22
90–94	32
95–99	45



Carattere complesso







Gli studi sui gemelli offrono uno schema speciale per distinguere l’importanza relativa delle influenze genetiche e ambientali

Studi Gemelli

- Concordanza tra gemelli monozigoti vs fratelli

- Caratteri mendeliani concordanza 100%

Concordanza: Tanto maggiore concordanza tra gemelli identici paragonata ai comuni fratelli tanto maggiore contributo della genetica a quel carattere

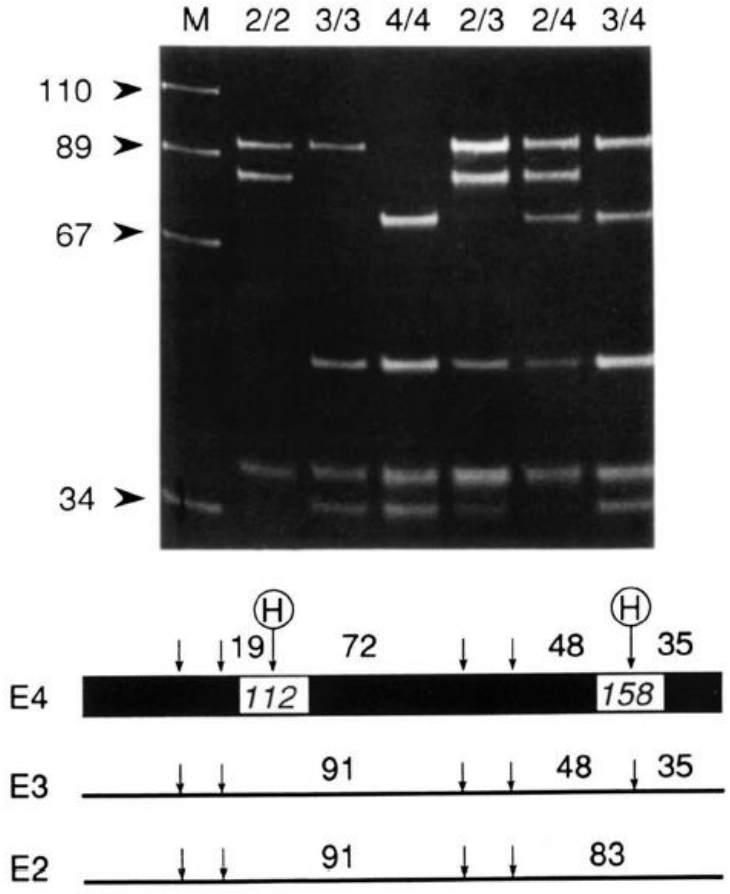
- L'ereditarietà è stata stimata al 58%-65%

AD esordio tardivo

- ApoE principale gene candidato nell'AD

Apo E

- ApoE (Apolipoproteina E) : lipoproteina coinvolta nel metabolismo del colesterolo, trasporto e rilascio di lipidi tra differenti cellule o tessuti
- Implicata nella riparazione neuronale
- Presente in tre isoforme ε3, ε2, ε4



Correlazione ApoE ed AD

Table 4. Percent of *APOE* Genotypes in Controls and Individuals with AD

APOE Genotype	Normal Controls (n=304)	All Individuals with AD (n=233)	Individuals with AD and Positive Family History of Dementia [1] (n=85)
e2/e2	1.3%	0%	0%
e2/e3	12.5%	3.4%	3.5%
e2/e4	4.9%	4.3%	8.2%
e3/e3	59.9%	38.2%	23.5%
e3/e4	20.7%	41.2%	45.9%
e4/e4	0.7%	12.9%	18.8%

Modified from Jarvik et al [1996]

1. Most families would be considered to have late-onset familial AD.

Another way to look at this association between AD and an *APOE* e4 allele is with *APOE* e4 allele frequencies (Table 5).

Table 5. *APOE* Allele Frequencies in Controls and Individuals with AD

APOE Allele	Normal Controls (n=304)	All Individuals with AD (n=233)	Individuals with AD and Positive Family History of Dementia [1] (n=85)
e2	9.0%	3.9%	5.9%
e3	76.5%	60.5%	48.2%
e4	13.7%	35.6%	45.9%

Modified from Jarvik et al [1996]

1. Most families would be considered to have late-onset familial AD.

Early-onset familial Alzheimer disease. The three known subtypes of EOFAD, called AD3, AD1, and AD4 [Tsuang et al 1999] can only be distinguished by molecular genetic testing (Table 3). (See Early-Onset Familial Alzheimer Disease for details about molecular genetic testing.) Genetic testing of individuals who are simplex cases (i.e., a single occurrence of early-onset AD in a family) is controversial and should be undertaken in the context of formal genetic counseling [van der Cammen et al 2004].

Rischio

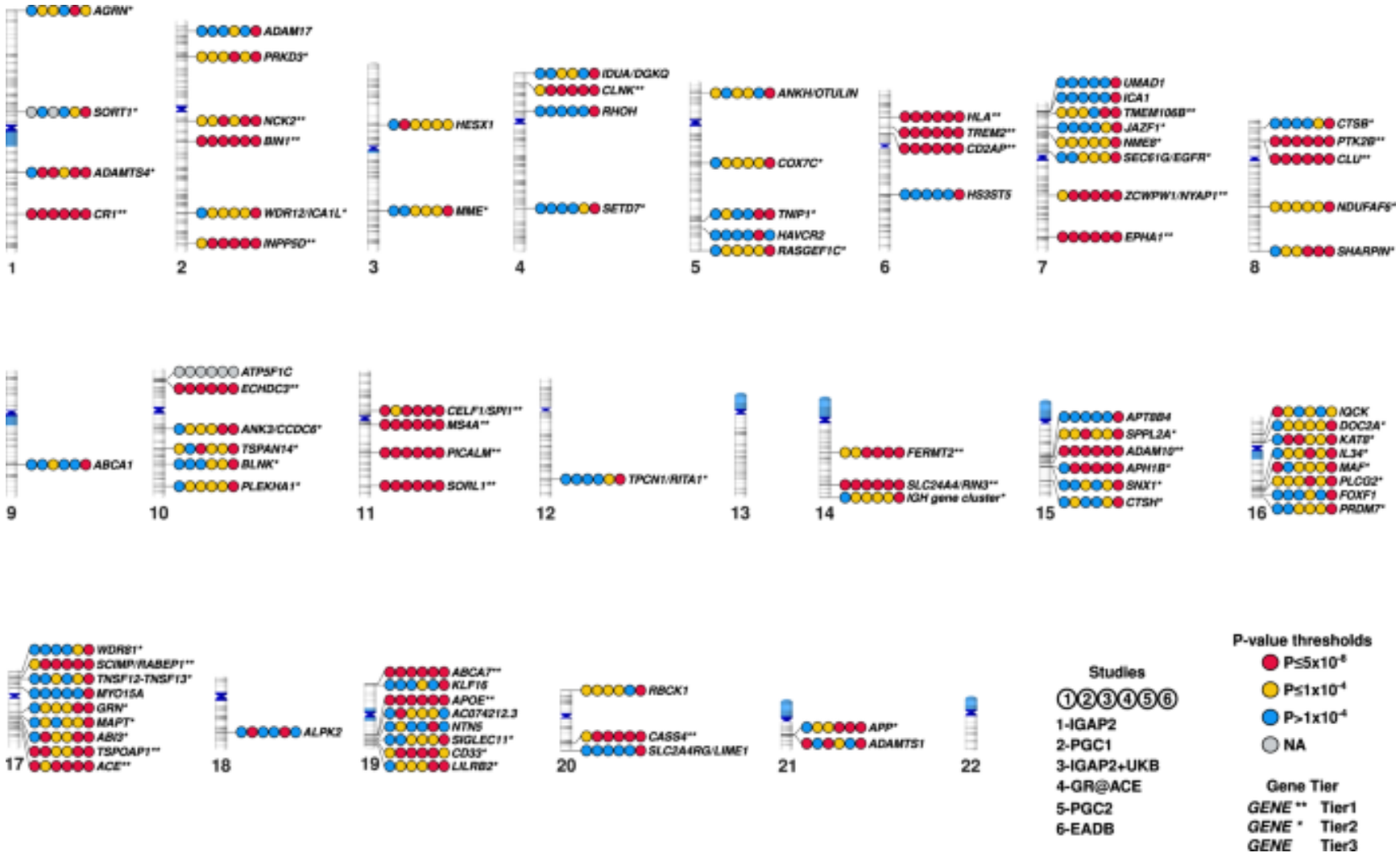
- Un individuo giovane asintomatico con un genotipo APOE ε4/ε4 ha un rischio del 30% di sviluppare AD

Cupples et al., *Genetics in Medicine*, 2004

[Breitner et al 1999].

Step by step: towards a better understanding of the genetic architecture of Alzheimer's disease

Expert Review | Open access | Published: 02 May 2023

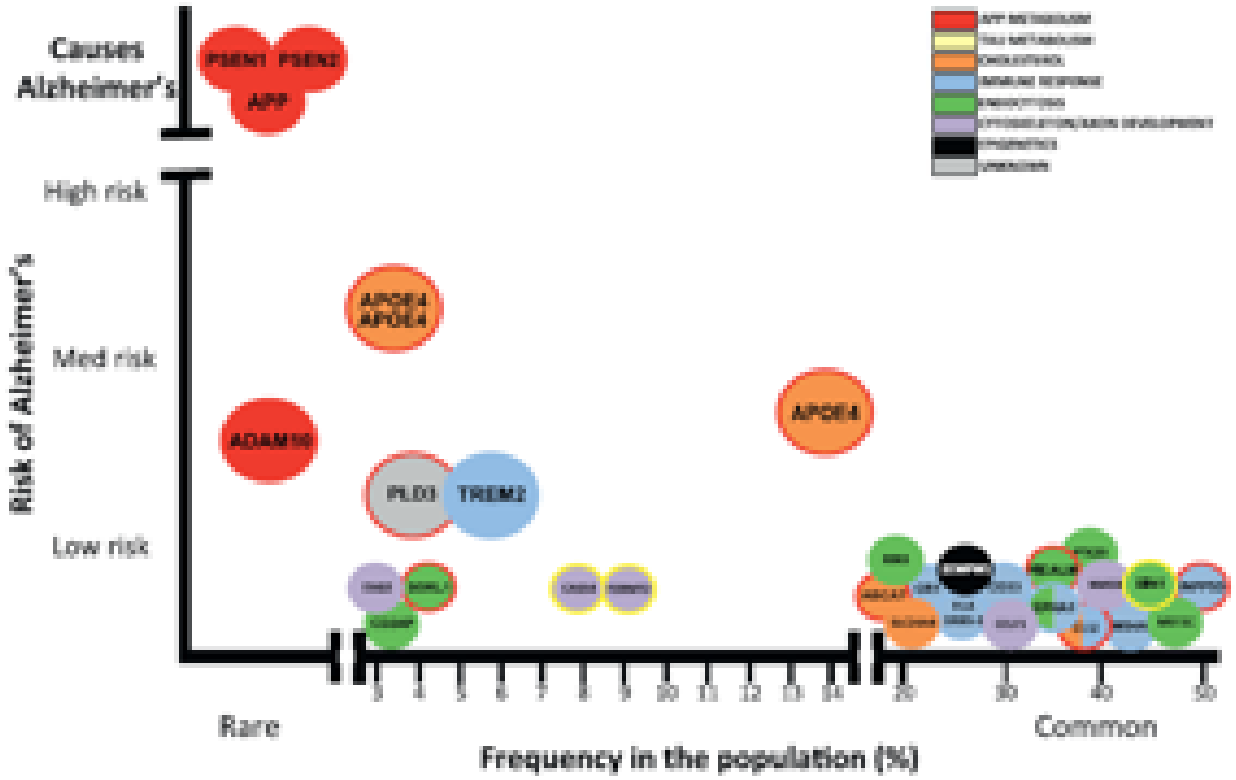


Genomic aspects of sporadic neurodegenerative diseases

Jun Mitsui, Shoji Tsuji *

Department of Neurology, The University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Japan

Biochemical and Biophysical Research Communications 452 (2014) 221–225



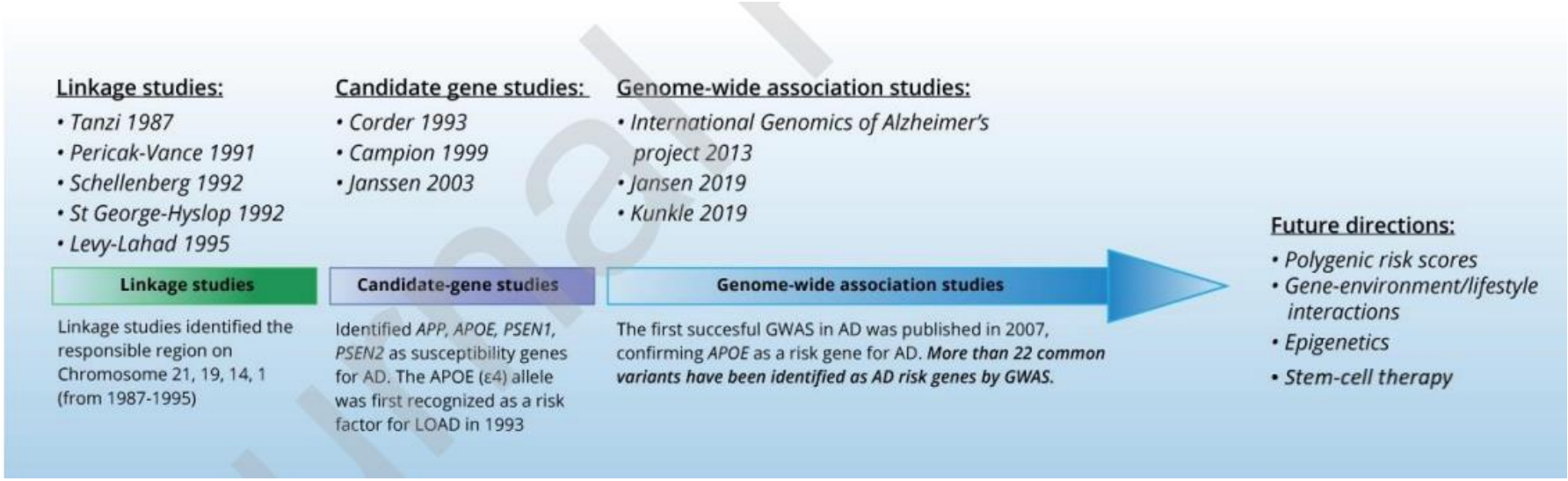
0.10-fold to 0.15-fold increase or decrease in AD risk in carriers versus nonc arriers of the associated alleles, compared to a nearly 4-fold increase in AD risk related to the presence of the APOE 34 allele.

GWAS studies

rare sequence variants (e.g., with minor allele frequencies
<< 5%) conferring both small and large effects

come from the late stage of the disease. Discovery of the causal genetic factors requires the examination of genetic variations

Direzioni future



Next-generation sequencing: a new horizon?

Rare variants in several genes were found to be potentially associated with the AD risk

Polygenic risk scores

- può essere stimato come la somma della presenza di alleli/SNP ponderata per la dimensione dell'effetto SNP.
- La previsione precoce del rischio di malattia è di fondamentale importanza per il processo decisionale clinico.
- le variazioni genetiche possono predirre, in particolare il tasso e il modello del declino cognitivo nell'invecchiamento nell'AD

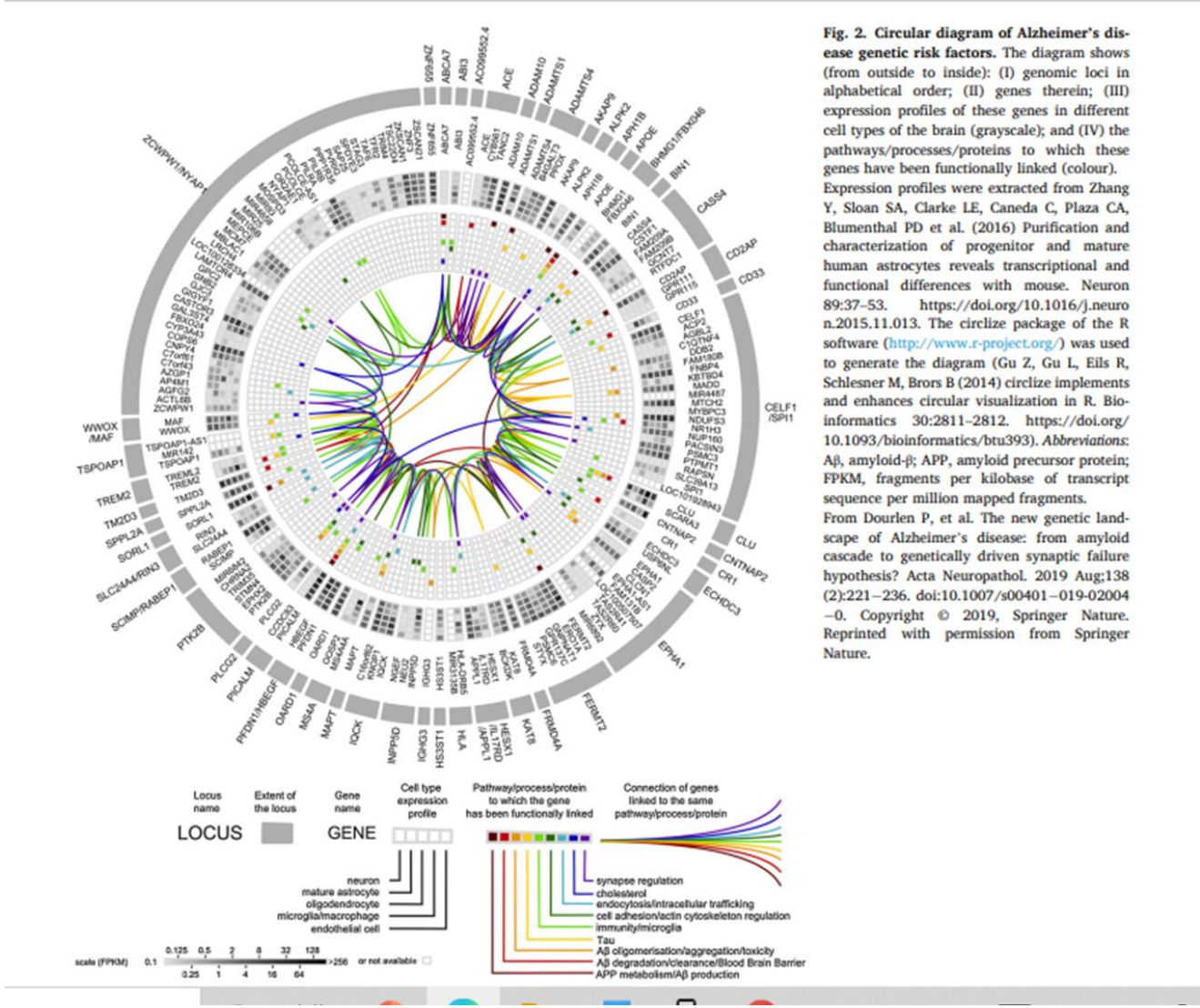
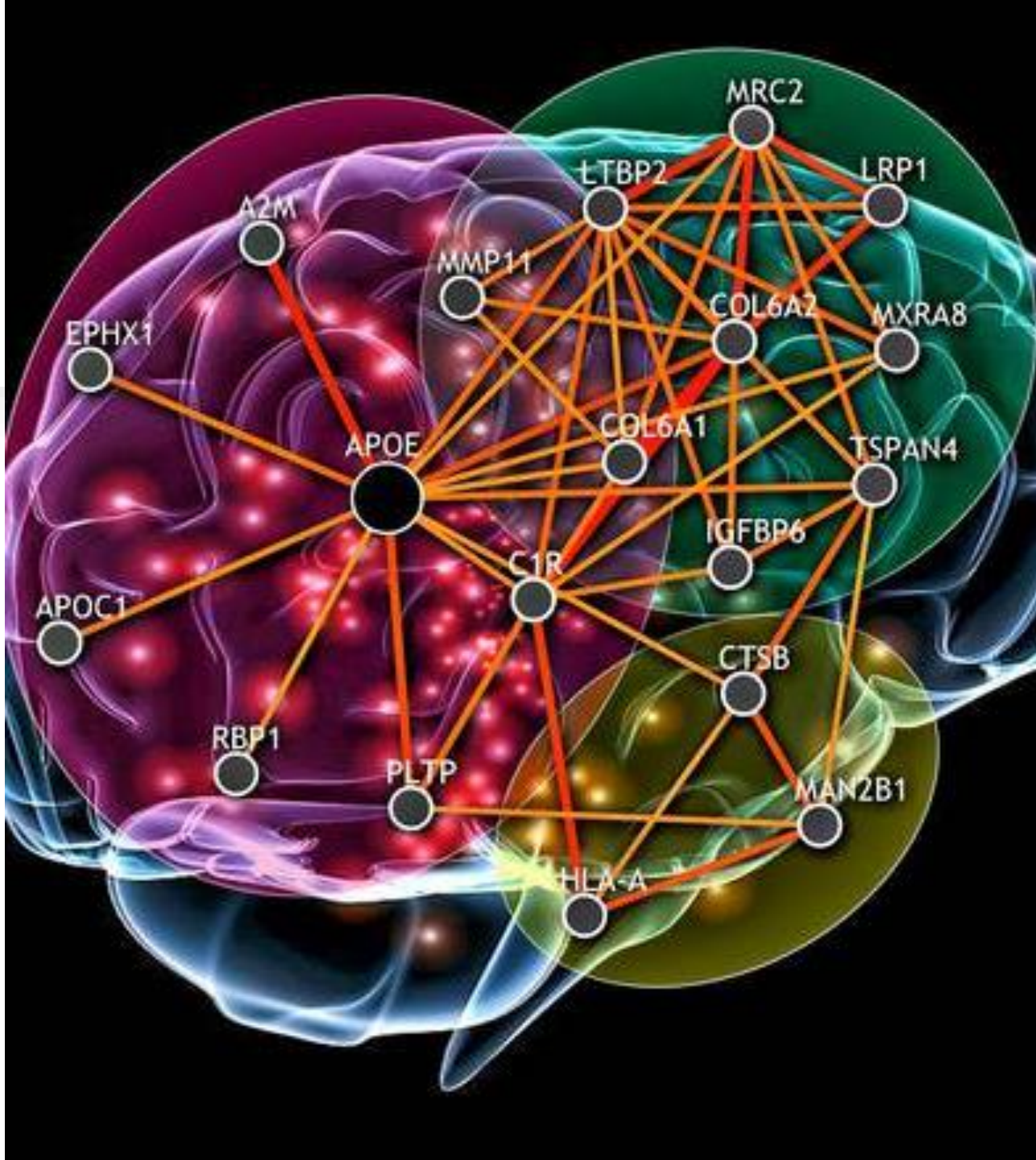


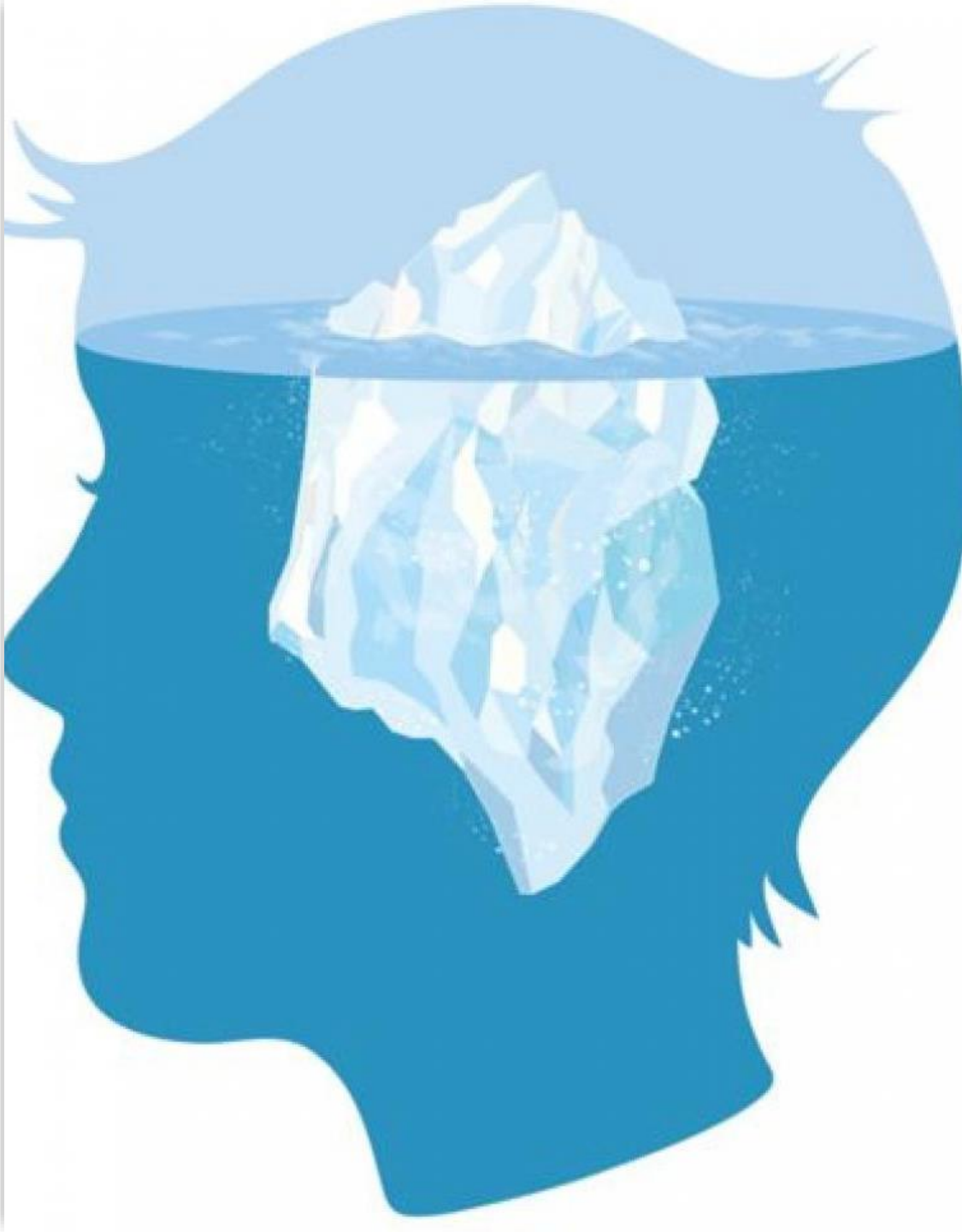
Fig. 2. Circular diagram of Alzheimer's disease genetic risk factors. The diagram shows (from outside to inside): (I) genomic loci in alphabetical order; (II) genes therein; (III) expression profiles of these genes in different cell types of the brain (grayscale); and (IV) the pathways/processes/proteins to which these genes have been functionally linked (colour). Expression profiles were extracted from Zhang Y, Sloan SA, Clarke LE, Caneda C, Plaza CA, Blumenthal PD et al. (2016) Purification and characterization of progenitor and mature human astrocytes reveals transcriptional and functional differences with mouse. Neuron 89:37–53. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.013. The circlize package of the R software (http://www.r-project.org/) was used to generate the diagram (Gu Z, Gu L, Eils R, Schlesner M, Brors B (2014) circlize implements and enhances circular visualization in R. Bioinformatics 30:2811–2812. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu393). *Abbreviations*: Aβ, amyloid-β; APP, amyloid precursor protein; FPKM, fragments per kilobase of transcript sequence per million mapped fragments.
From Dourlen P, et al. The new genetic landscape of Alzheimer's disease: from amyloid cascade to genetically driven synaptic failure hypothesis? Acta Neuropathol. 2019 Aug;138 (2):221–236. doi:10.1007/s00401–019-02004–0. Copyright © 2019, Springer Nature. Reprinted with permission from Springer Nature.

Effetto epistatico

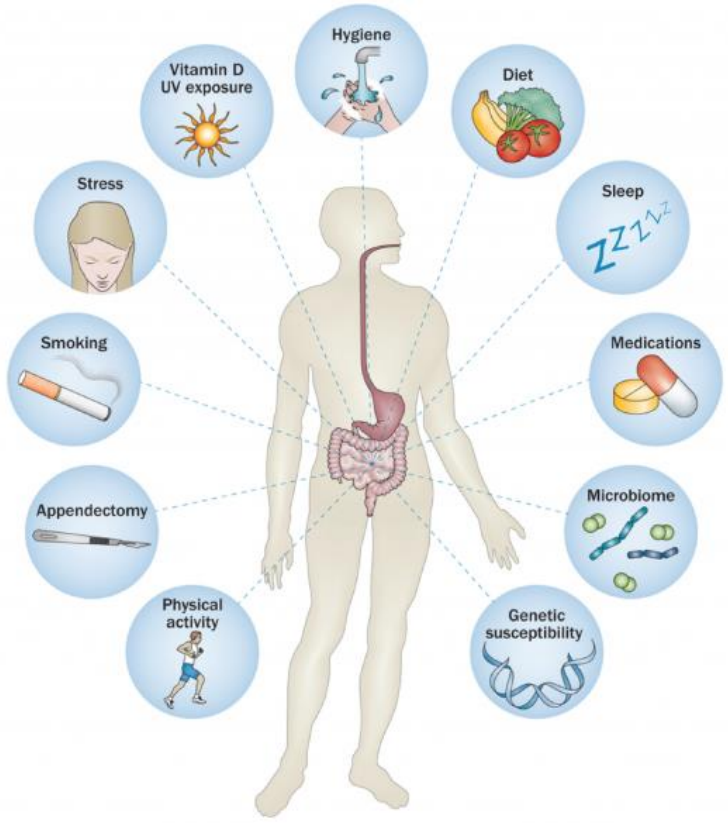
- Interazioni gene-gene
- Alcune varianti genetiche possono essere associate all'AD solo quando ci sono altre variazioni genetiche in loci vicini o lontani: **noto come effetto epistatico**



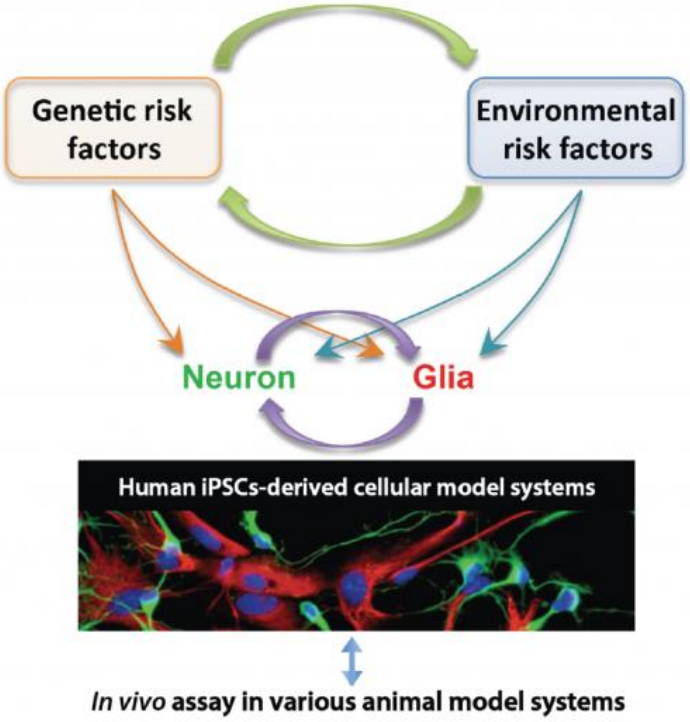
Una matassa difficile da dipanare

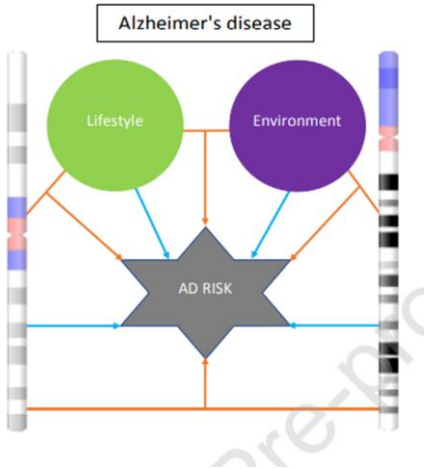


Gene-environment/lifestyle interactions



Sommer and Bäckhed, *Nat Rev Microbiol.* (2013)

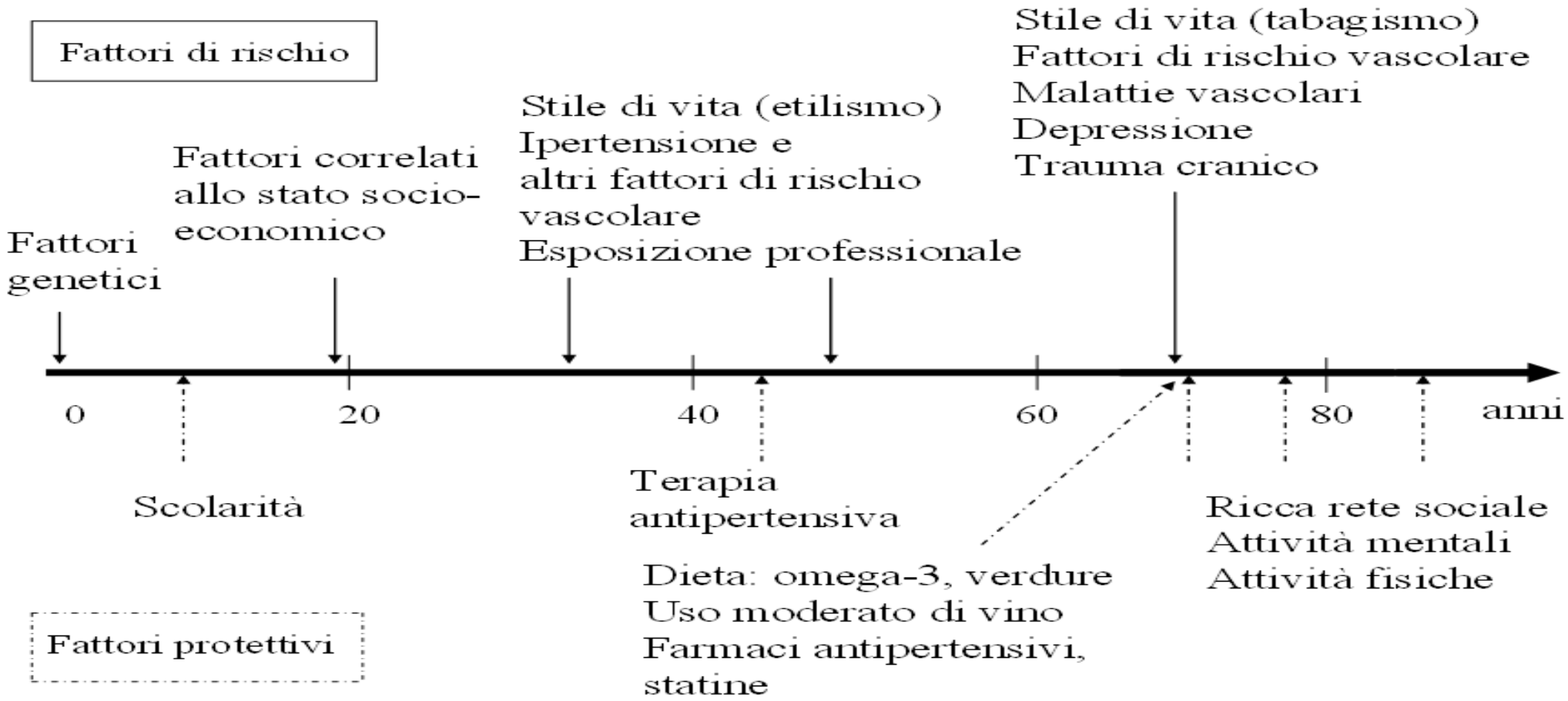




Tra rischio e protezione

Tratto complesso

Figura 1. – La linea temporale dei fattori di rischio e protettivi per la demenza.



From: **Caloric Intake and the Risk of Alzheimer Disease**

Arch Neurol. 2002;59(8):1258-1263. doi:10.1001/archneur.59.8.1258

Table 2. Hazards Ratios of Alzheimer Disease for Individuals in Each Quartile of Total Daily Calorie Intake Using the Lowest Quartile as a Reference*

Quartile	Calorie Intake, Mean, kcal	Hazard Ratio (95% CI)	
		Adjusted for Age and Sex	Full Model†
1	758	1	1
2	1078	1.02 (0.69-1.48)	1.21 (0.81-1.81)
3	1363	1.08 (0.75-1.56)	1.20 (0.81-1.78)
4	1870	1.38 (0.97-1.97)	1.48 (1.00-2.19)
P value for trend	. . .	.09	.06

*CI indicates confidence interval.
†The full model is adjusted for age, sex, presence of the apolipoprotein ϵ4 allele, years of education, and ethnic group.

Hazards Ratios of Alzheimer Disease for Individuals in Each Quartile of Total Daily Calorie Intake Using the Lowest Quartile as a Referen

Geda et al.

Table 2

Caloric intake and the odds of having MCI

Energy (in kcal)	OR (95% CI)[a]	p^a	OR (95% CI)[b]	p^b
	Total MCI			
600 to <1,526	1.00 (Reference)		1.00 (Reference)	
1,526 to 2,143	1.00 (0.63, 1.59)	0.99	0.87 (0.53, 1.42)	0.57
>2,143	1.84 (1.20, 2.82)	0.006	1.96 (1.26, 3.06)	0.003

Dieta ad alto valore calorico e rischio
di sviluppare AD o Declino cognitivo lieve

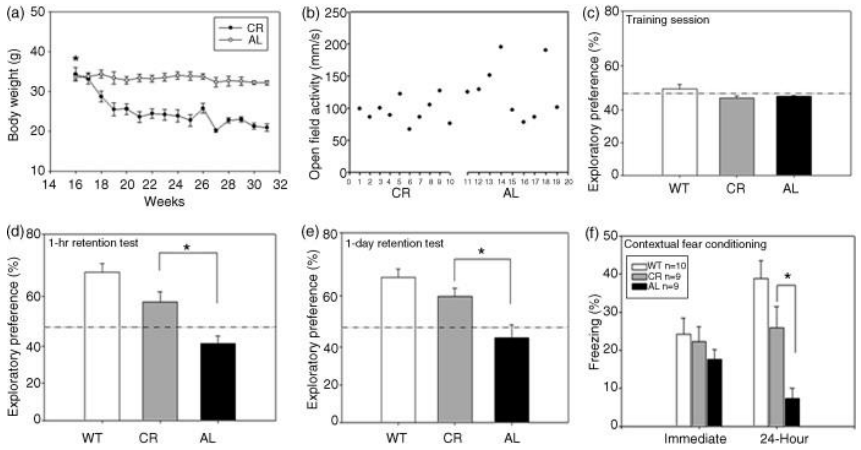
Caloric restriction

Review Article

Effects of Diet on Brain Plasticity in Animal and Human Studies: Mind the Gap

Tytus Murphy, Gisele Pereira Dias, and Sandrine Thuret

- Una dieta caratterizzata da un apporto calorico moderato:
- Modelli murini :
- Previene il decadimento cognitivo agerelated
- Aumenta le capacità di apprendiment0 e Memoria



Dieta Mediterranea

THEMED ARTICLE I Alzheimer's disease Review

For reprint orders, please contact reprints@expert-reviews.com

EXPERT REVIEWS

Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence

Expert Rev. Neurother. 11(5), 677–708 (2011)

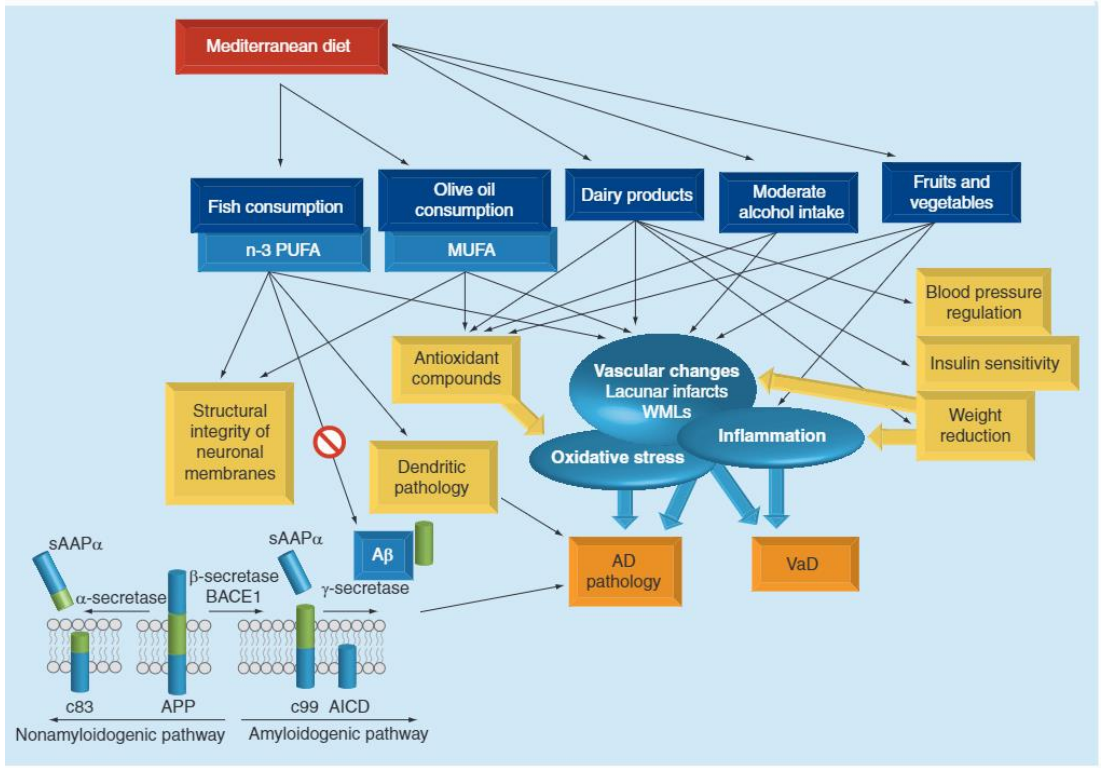


Figure 1. Overview of the principal underlying mechanisms linking the Mediterranean diet and its principal components to Alzheimer's disease and vascular dementia.

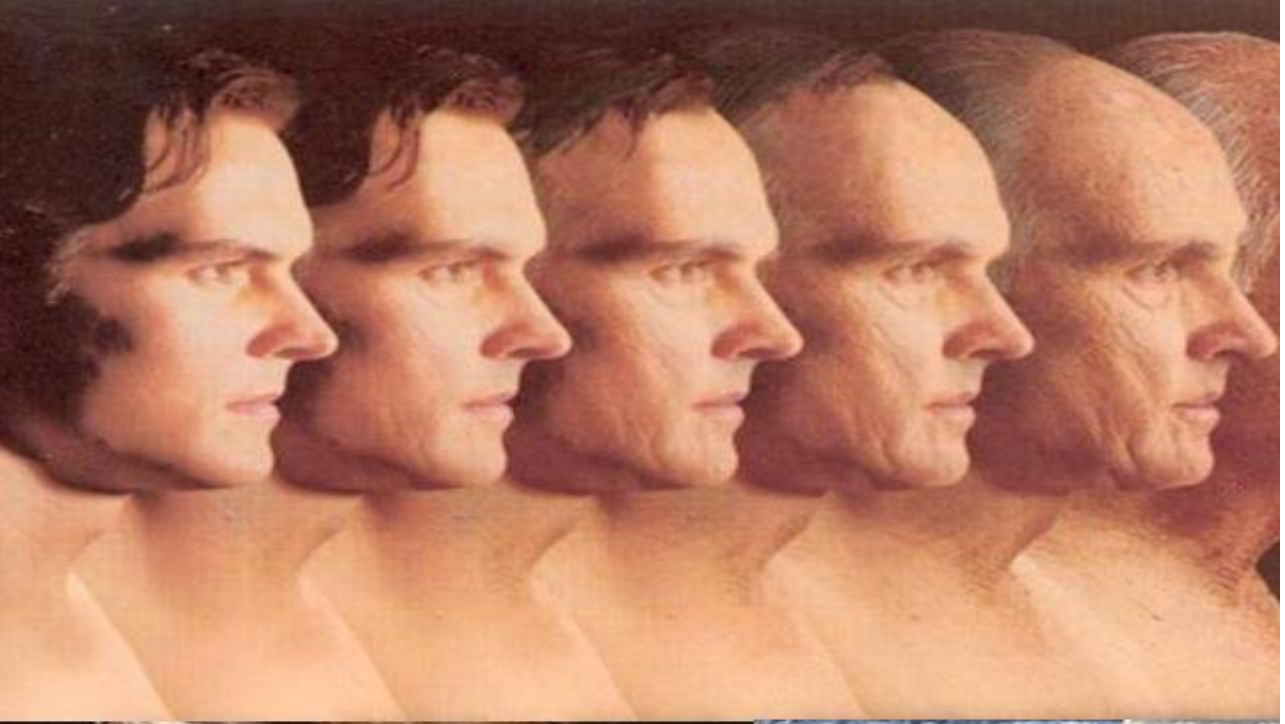
Aβ: β-amyloid; AD: Alzheimer's disease; AICD: APP intracellular domain; APP: Amyloid precursor protein; BACE1: β-site APP-cleaving

Alimenti quali pesce frutta e vegetali sono ricchi di:

- antiossidanti (vit. E,C e betacarotene che proteggono dalla perossidazione lipidica indotta dall'abeta)
- acidi grassi polinsaturi omega-3 (riducono: i tassi sanguigni della proteina beta , effetti favorevoli su processi infiammatori funzioni vascolari e neuronali).

TEST GENETICI/ALZHEIMER

- Che probabilità ho di ammalarmi di Alzheimer



Test genetici ed AD

- Forma mendeliana:
  - familiare esordio precoce
- Forme non mendeliane ad esordio tardivo:
  - Familiare esordio tardivo
  - Sporadico

Test genetico: forma mendeliana

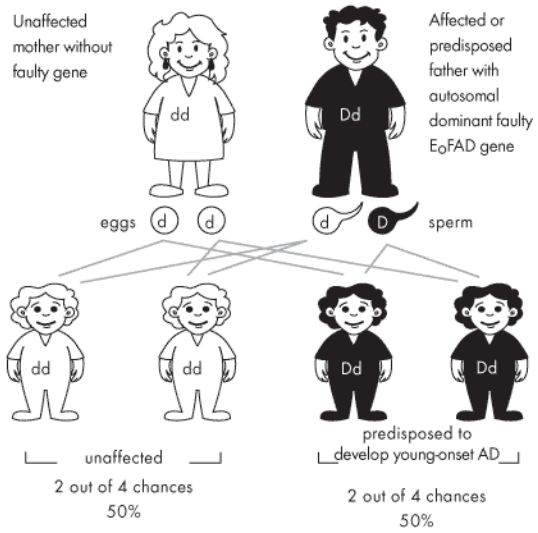
- **Test genetico: analisi di mutazione dei geni PSN1,APP,PSN2**

- Pazienti con storia familiare positiva
- Trasmissione dominante (50% rischio di trasmettere il gene mutato),
- Presenza di sintomi correlati

- In pazienti asintomatici ha un valore diagnostico solo se è stata già individuata la mutazione in un paziente affetto
- In caso contrario ha un valore predittivo

Nel 40% dei casi la storia familiare potrebbe risultare negativa (Campion et al 1999)

- Morte precoce di un genitore
- Impossibilità di rilevare la malattia nei membri della famiglia
- Mutazione de novo (rara)



AD esordio tardivo

- ApoE principale gene candidato nell’AD

Raccomandazioni: From the American College of Medical Genetics

Conclusions. There is general consensus that APOE epsilon-4 is strongly associated with AD and that when present may represent an important risk factor for the disease. However, at the present time it is not recommended for use in routine clinical diagnosis nor should it be used for predictive testing. Studies to date indicate that the APOE genotype alone does not provide sufficient sensitivity or specificity to allow genotyping to be used as a diagnostic test. Because AD develops in the absence of APOE epsilon-4 and because many with APOE epsilon-4 seem to escape disease, genotyping is also not recommended for use as a predictive genetic test. The results of a collaborative study under way will clarify some of these issues. Whether APOE genotypes have other uses in the management of AD will become apparent over the next few years.

(JAMA. 1995;274:1627-1629)

From the American College of Medical Genetics

- Un test genetico deve avere:
  - Chiaro valore predittivo

Policy Statement Archives

Statement on Use of Apolipoprotein E Testing for Alzheimer Disease	JAMA Nov 22/29, 1995

From the American College of Medical Genetics, Bethesda, Md.
A complete list of the American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics (ACMG/ASHG) Working Group on ApoE and Alzheimer Disease appears at the end of this article.

This statement is endorsed by the American College of Medical Genetics, the American Society of Human Genetics, the American Academy of Neurology, the American Psychiatric Association, and the National Institutes of Health-Department of Education Working Group on Ethical, Legal, and Social Implications of Human Genome Research

Corresponding author: Lindsay Farrer, PhD, Department of Neurology, Boston University School

From the American College of Medical Genetics

- Quale è il valore predittivo del test ApoE nell AD?
  - La presenza di un allele ε 4 non è necessaria per sviluppare AD
    - Almeno il 35-50% di persone con AD non sono portatori di un allele ε 4
  - Mutazioni in APP,PSN1,PSN2 sono deterministiche: individui che presentano queste mutazioni presenteranno la malattia, a meno che non muoiano prima

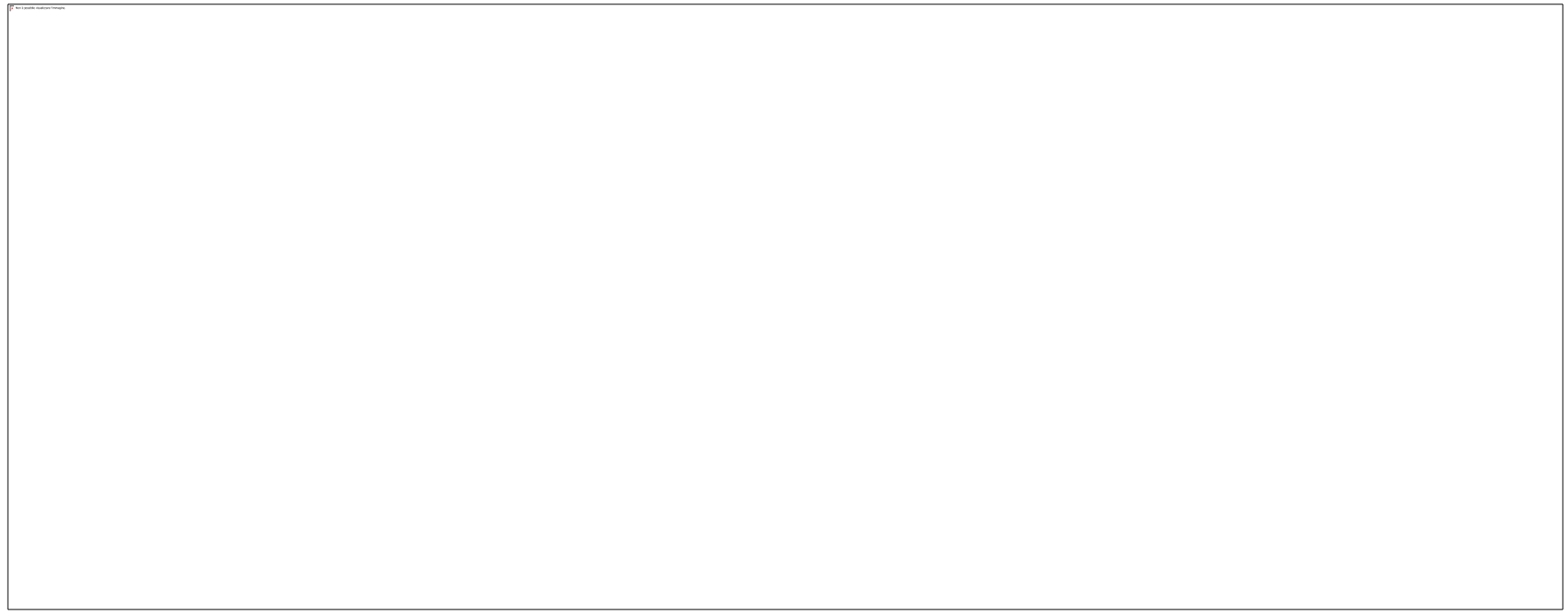
L’associazione tra gli alleli ApoE è influenzata dall’origine etnica

- Sebbene la frequenza dell AD è relativamente simile nella maggior parte delle popolazioni, la frequenza degli alleli ApoE varia significativamente in diversi gruppi etnici.
- L’allele ε 4 non appare essere elevato in paz AD Svedesi
- La frequenza ε 4 è più alta negli individui di origine africana apparentemente senza un incremento dell’incidenza dell’AD

Valore diagnostico

- Individui che presentano una diagnosi clinica di AD, la probabilità che AD sia la diagnosi corretta è incrementata fino al 97% in presenza di un genotipo APOE ε4/ ε4, ma la sua assenza non risulta informativa a livello diagnostico
- Assenza di APOE ε 4 non esclude una diagnosi per AD [Mayeux et al 1998].

Non è possibile visualizzare l'immagine.

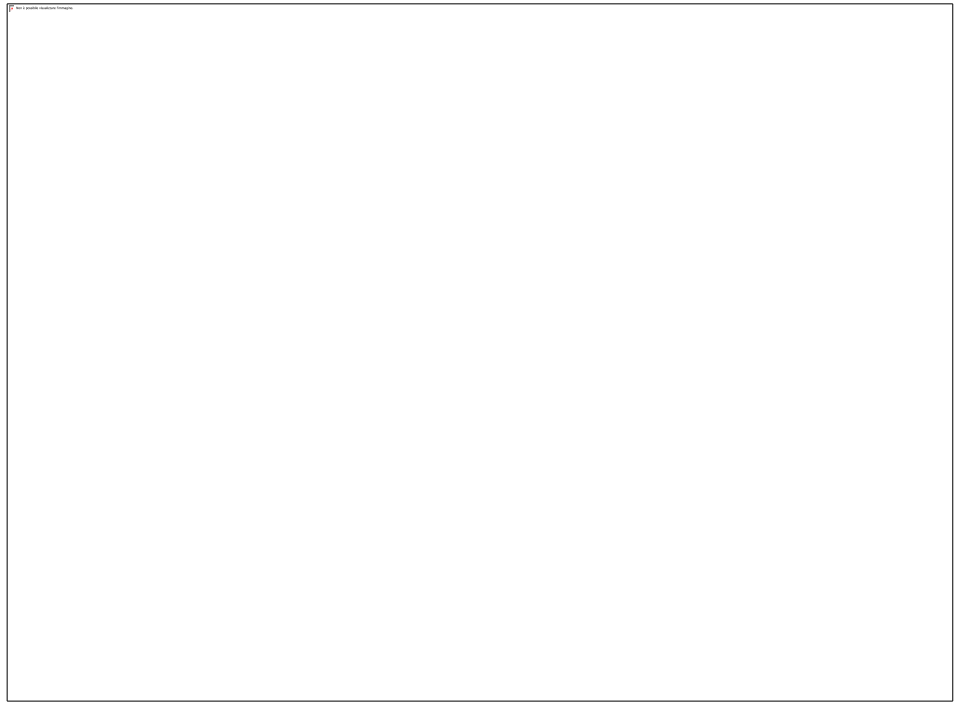


Risultati

- In questi studi hanno rilevato che conoscere il genotipo ApoE non porta ad un significativo rischio psicologico a breve termine.

Risultati

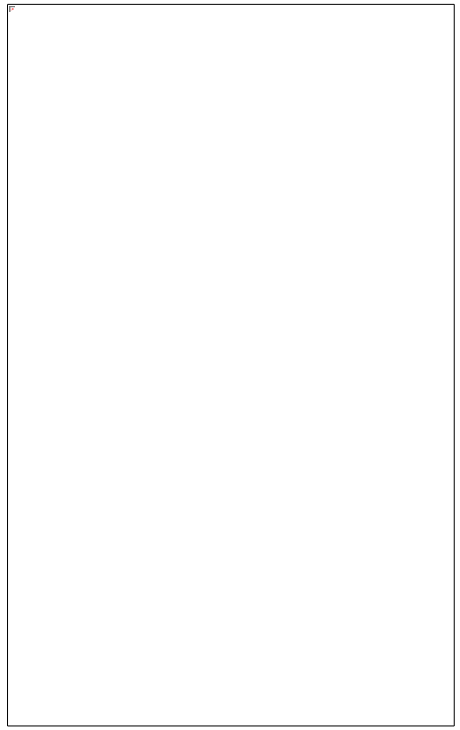
- In ogni trial i partecipanti vengono informati in merito al test ed al valore dei risultati del test predittivo
- Fondamentale il rinforzo della consulenza tramite materiale cartaceo .



Risultati

- Risultati dimostrano che le informazioni avute inerenti al rischio danno un effetto maggiore sulla percezione del rischio.

- Persone alle quali è stato dato lo stesso valore del rischio ma solo un gruppo ha fatto il genotipo le donne e4 negative percepivano il rischio minore con una riduzione dell'ansia circa AD tale da portare gli operatori a concludere che un genotipo negativo potrebbe essere sinonimo di un falso senso di rassicurazione.



Consulenza rischio

- AD è comune ed il rischio di sviluppare demenza nella popolazione è del 10%-12%.
- Differenza tra I due sessi e correlazione con l'età.

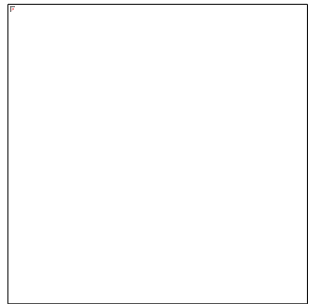
Table 1 Prevalence of dementia by age (from Ritchie & Kildea, 1995, with permission)

Age (years)	Prevalence of dementia (%)
65–69	1.5
70–74	3.5
75–79	6.8
80–84	13.6
85–89	22
90–94	32
95–99	45

Rischio dei familiari nei casi di AD sporadico

- Parenti di primo grado di un caso con singola ricorrenza familiare di AD hanno un rischio di sviluppare AD nella vita del 15-30%
- Il rischio è 2.5 volte quello della popolazione 10%

- Il numero degli affetti in famiglia incrementa il rischio relativo anche se la grandezza del rischio non è chiara.
- Heston et al (1981) 35-45% il rischio di sviluppare AD con 2 persone affette in famiglia (es : entrambi I genitori)



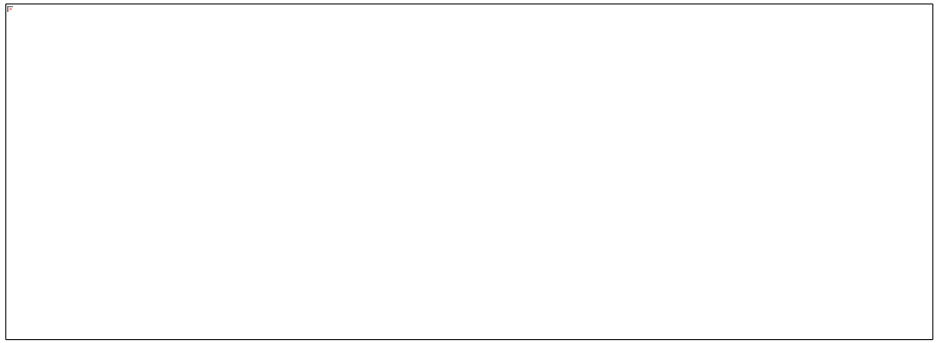
•[Green et al 2002, Cupples et al 2004].

Conclusioni

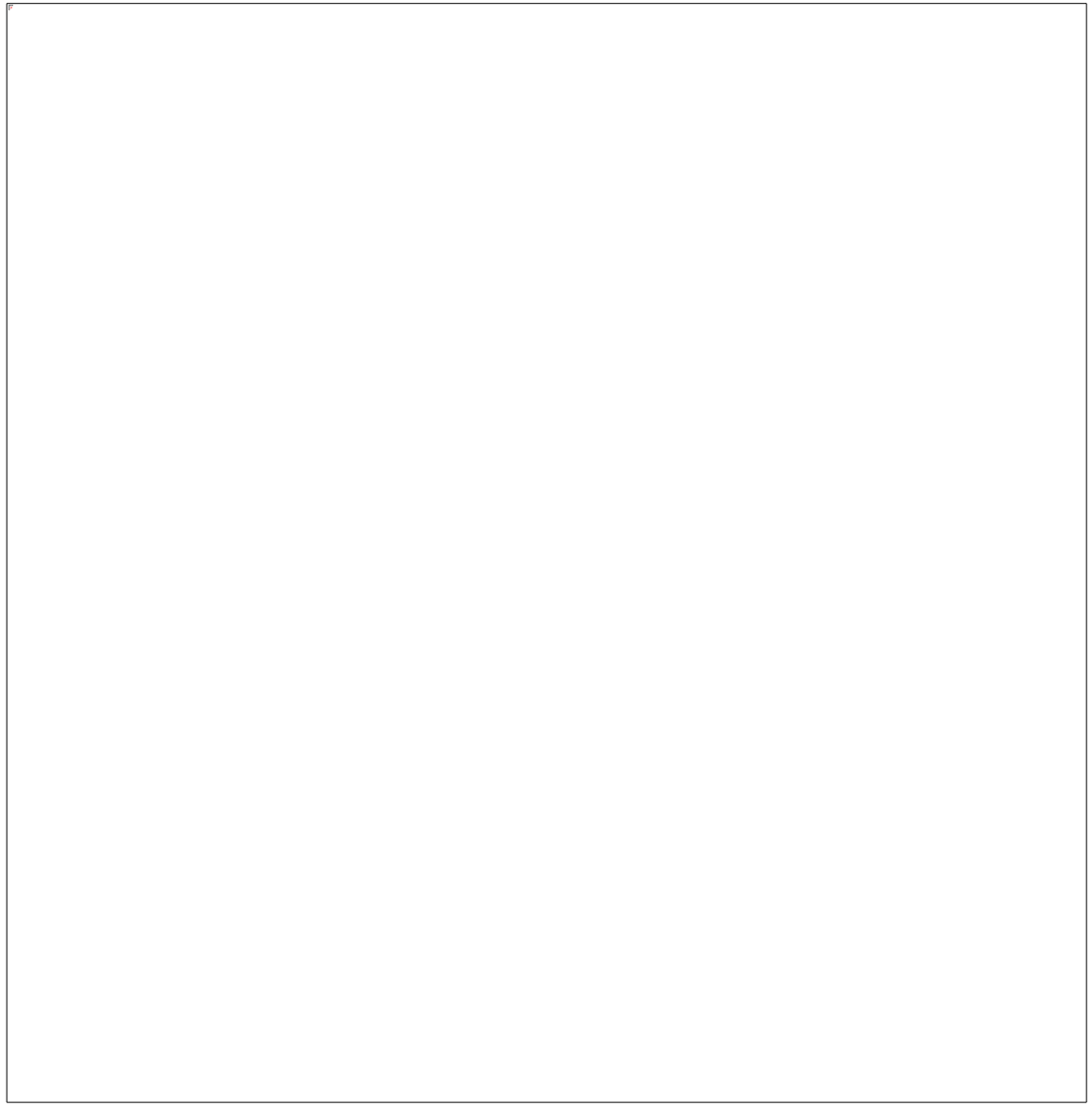
Test Genetici/AD:

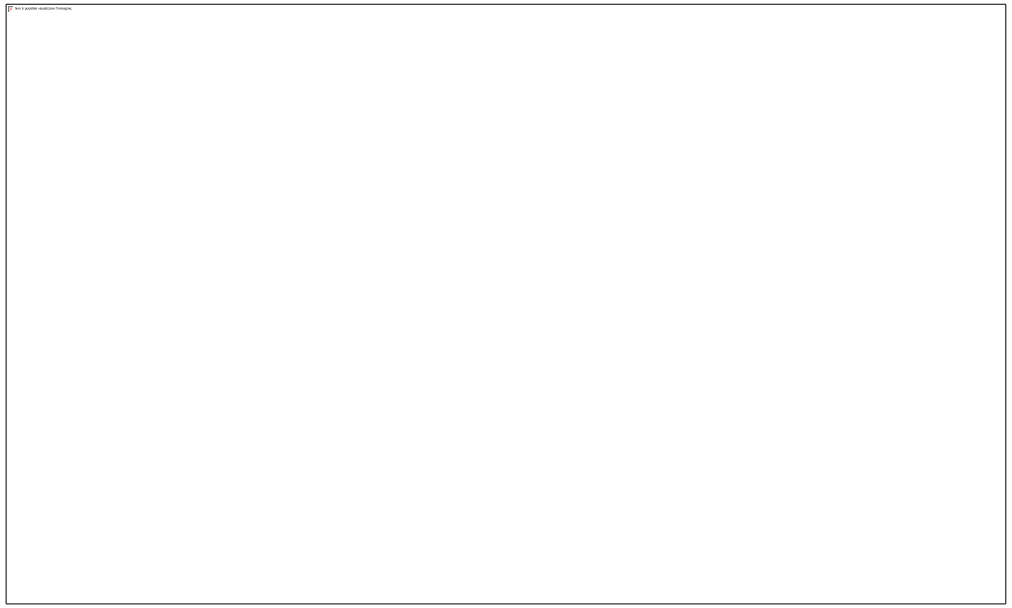
Una accurata consulenza genetica è essenziale per far comprendere il rischio relativo ed il valore predittivo di questo tipo di test, ma principalmente per stimare il rischio empirico individuale di sviluppore AD

Conclusioni



Priorità: invecchiamento in buona salute





Valentina Gatta
Genetica Medica
"G.D'Annunzio" University Chieti-Pescara