

Lezione 13 "Malattie degenerative,sporadiche ed ereditarie, con prevalenti disordini di organizzazione e coordinazione dei movimenti" – Melone (aiutarsi con le vecchie sbobbe)

Prima di tutto che cosa si intende per malattie degenerative del SN? Sono le malattie caratterizzate dalla perdita di neuroni. Esse possono quindi essere dovute a delle patologie sia sporadiche che geneticamente determinate. Quale conseguenza funzionale ha questa perdita neuronale? La perdita della connettività circuitale e quindi questo determina l'insorgenza della sindrome. Di fatto da un punto di vista squisitamente neuropatologico il meccanismo che si associa, indipendentemente da quale sia la malattia neurodegenerativa di cui parliamo, è caratterizzato dalla morte delle cellule del SN, da un'incapacità a rigenerare queste cellule che dà un danno permanente. Molte patologie sono legate a una forte interrelazione tra il genotipo, quello che è un evento casuale che può avvenire all'interno della vita di ciascuno di noi e che può determinare in certe condizioni l'evoluzione in malattia, i comportamenti del soggetto che può essere causa di insorgenza di malattia e l'ambiente. Quindi questo interplay tra i differenti vettori è un interplay che naturalmente vale anche per le patologie con neurodegenerazione. Di fatto da un punto di vista patogenetico, quali sono i fattori interattivi che possono sostituire al fenomeno neurodegenerativo? Questi sono rappresentati da meccanismi di stress ossidativo o meccanismi che sono caratterizzati dall'infiammazione o meccanismi di apoptosi oppure meccanismo di citotossicità oppure il meccanismo di un'alterazione dell'aggregazione delle proteine può riflettersi in un meccanismo di stress all'interno della cellula e con un'alterazione della funzione mitocondriale (i mitocondri in questo caso sono coinvolti secondariamente ma possono anche essere coinvolti primitivamente) che danno luogo a una patologia neurodegenerativa. Quindi da un punto di vista neuropatologico, i markers neuropatologici sono rappresentati in linea di massima dalla morte cellulare e dall'aggregazione proteica per cui queste proteine si accumulano progressivamente in una maniera non corretta all'interno della cellula (esempio proteina tau all'interno dei grovigli neurofibrillari) o all'esterno della cellula (beta-amiloide identificabile nelle placche all'esterno delle cellule). Ma se noi consideriamo altre patologie neurodegenerative, questo discorso dell'alterazione progressiva della conformazione (misfolding) della proteina lo troviamo in queste patologie: (la prof nomina Alzheimer, parkinson, Creutzfeldt-jakob ecc ecc). Quindi vedete che questa caratteristica dell'aggregazione proteica è una caratteristica comune alle diverse patologie neurodegenerative. [non ho sbobinato perchè dice praticamente le stesse cose della vecchia sbobinatura.....]

Paraparesi spastiche ereditarie: Legge la prima slide a pagina 6. Poi legge la seconda slide e aggiunge: Si tratta di un gruppo di patologie neurodegenerative. Con un esordio variabile dalla seconda alla quarta decade di vita. La evolutività è un'evolutività che si manifesta in termini di progressiva spasticità degli arti inferiori con un aumento dei riflessi osteo-tendinei in quanto naturalmente stiamo parlando del primo neurone di moto. In genere la patogenesi è quella di una degenerazione assonale dei tratti cortico-spinali e della colonna dorsale. L'eterogeneità di questo gruppo di malattie è notevole sia da un punto di vista clinico (si distinguono in forme complicate e in forme non complicate) sia da un punto di vista genetico. Il meccanismo di mutazione si trasmette con modalità mendeliane di tipo autosomico dominante, autosomico recessivo, X-legato ma esistono anche delle patologie con paraparesi spastica (anche queste geneticamente determinate) di tipo mitocondriale o altre patologie metaboliche con paraparesi spastiche. Quindi la forma pura (non complicata) è quella che associa questa debolezza con spasticità e iperreflessia quindi con una diciamo sintomatologia abbastanza classica e si può osservare anche delle piccole

alterazioni per coinvolgimento di altri sistemi come per esempio una dismetria degli arti superiori con coinvolgimento del cervelletto e disturbi sfinterici ma dal punto di vista sindromico rappresentano una minima parte rispetto al nucleo che è rappresentato dalla paraparesi spastica. L'eventuale deterioramento cognitivo avviene dopo i 50 anni. La forma complicata invece sono quelle in cui la spasticità si associa ad altri segni quali: (la prof li legge dalla slide). Da un punto di vista di esordio che significa anche in qualche maniera geneticamente una prognosi (insomma sta dicendo che c'è un'altra classificazione che si base sull'età di esordio della malattia), abbiamo un esordio nel tipo 1 al di sotto di 35 anni e nel tipo 2 un esordio al di sopra dei 35 anni (la prof finisce di leggere la seconda slide a pagina 7). La neuropatologia è caratterizzata da degenerazione assonale soprattutto a carico delle porzioni distali del primo neurone di moto (nel cosiddetto tratto cortico-spinale) ma abbiamo anche un'alterazione al livello del fasciculus gracilis delle fibre sensitive. Chiaramente le forme che sono complicate avranno dei caratteri neuropatologici addizionali rispetto alle forme non complicate. Quali sono i meccanismi che sono stati presi in considerazione nelle paraparesi spastiche ereditarie? Abbiamo: i disturbi della dinamica dei microtubuli, del trasporto assonale e dei mitocondri; alterazioni dello sviluppo del tratto cortico-spinale e della mielinizzazione. E tutti questi meccanismi naturalmente portano a una degenerazione.

Corea di Huntington:

la Corea di Huntington fa parte delle cosiddette malattie da triplette. Queste triplette sono triplette di trinucleotidi cioè sono triplette che si ripetono nella sequenza del gene danno luogo a una ripetizione patologica. Normalmente le triplette si ripetono su differenti geni ma solo all'interno di un certo numero che non costituisce malattia ma anzi costituisce fa parte della cosiddetta fisiologia di funzionamento. La prima descrizione di una malattia da triplette risale all'inizio del 1990 con la malattia di Kennedy e sindrome dell'X fragile. Allora questo meccanismo degenerativo delle malattie da triplette è un meccanismo che si riferisce esclusivamente a dove la ripetizione si piazza cioè all'interno della regione codificante del gene (quindi al livello esonico) o all'interno della porzione non codificante del gene (intronic). Allora per brevità si dividono quindi in patologie da triplette CAG che sono tutte quelle che sono il risultato di una ripetizione nella porzione codificante del gene e malattie da triplette non CAG. Questa ripetizione porta a una perdita di funzione della proteina e un guadagno di funzione tossica. La **degenerazione dei neuroni GABAergici dello striato** (nucleo caudato e putamen) è la stigmata neuropatologica della malattia di Huntington. Quindi nella Corea di Huntington c'è un'espansione di triplette CAG all'interno del gene dell'huntingtina che porta a un'alterazione della conformazione tridimensionale della proteina che quindi altera la sua funzione e precipita sotto forma di aggregati che la cellula non riesce ad eliminare. Il test genetico per la ripetizione di triplette nella Corea di Huntington risulterà negativo se le ripetizioni di CAG sono inferiori a 35 mentre è positivo se le ripetizioni CAG sono più di 40. La correlazione genotipo-fenotipo è legato al numero di ripetizioni di triplette perchè maggiore è l'espansione di triplette e più precoce è l'età di esordio e più grave è il quadro clinico. La corea di Huntington è legata a lesione del caudato in particolare dei neuroni con recettori D2 con un'alterazione delle vie gabaergiche e quando abbiamo la variante cosiddetta cinetico-rigida (detta forma giovanile o variante Westphal) vi è soprattutto un'alterazione al livello dello striato della via diretta con il recettore D1. Di fatto noi possiamo parlare di una forma classica (la prof legge la prima slide a pagina 52 e aggiunge solo quando parla della forma giovanile: è certamente la forma più drammatica perchè sono colpiti ragazzi sono i 15 anni, la prevalenza è molto più bassa rispetto alla forma classica, raramente diventano coreici, accanto ai disordini del movimento questi ragazzi sono precocemente dementi, pare che la forma giovanile sia legata nell'80% dei casi alla trasmissione paterna quindi il padre con mutazione huntingtina sul cromosoma 4 da luogo a figli o figlie e con variante giovanile).

La malattia di Huntington fa parte anche delle malattie da poliglutamine perchè la ripetizione CAG dà luogo nella proteina a una sequenza di poliglutamine. Diversi geni possono presentare l'espansione di triplette CAG e la conseguenza di ciò è la formazione di proteine con poliglutamine responsabili a quadri sindromici differenti dalla Corea di Huntington tuttavia il meccanismo genetico è uguale. Quindi accanto alla malattia di Huntington ci sono le atassie spinocerebellari (SCA) tra cui ricordiamo le atassie cerebellari autosomiche dominanti (ACDA – legate espansione CAG) e le atassie cerebellari autosomiche recessive come l'atassia di Friedreich (pronuncia Frideraich). L'atassia di Friedreich rappresenta la più importante delle atassie recessive. Da un punto di vista sindromico le atassie sono collocate in due gruppi: possono essere delle atassie pure oppure all'atassia possono associarsi altri segni di coinvolgimento di altri sistemi anche al livello sistemico come vedremo nel quadro sindrome caratteristico dell'atassia di Friedreich, ma per esempio vedete ipogonadismo, mioclono, disturbi retinici, atrofia ottica con ritardo mentale, cataratta con ritardo mentale, sordità infantile, sindrome extrapiramidale. E nell'ambito delle atassie cerebellari autosomiche dominanti che sono sostanzialmente legate alla ripetizione di CAG vedete che sono separate anche queste in differenti gruppi a seconda se sono delle forme pure o associate ad altri segni e sintomi di malattia.

ACDA: In genere l'atassia cerebellare autosomica dominante diciamo del terzo gruppo è la forma pura mentre le altre associate ad altri segni di compromissione di altri sistemi

La malattia di Friedreich (eziologia sconosciuta) ha come quadro sindromico assai peculiare il coinvolgimento dei cordoni posteriori e dei fasci cortico-spinali laterali. All'atassia si associa anche la scoliosi. Poi vedete il piede cavo è un'altra caratteristica peculiare. Esordio solitamente prima dei 20 anni di età, è la più frequente tra le atassie recessive, riflessi ridotti/assenti, segno di Babinski, patologie cardiache ma anche altre patologie come intolleranza al glucosio quindi delle forme di diabete che questi soggetti hanno. Naturalmente l'andatura atassica con l'incoordinazione degli arti che è la condizione fondamentale delle sindromi con atassia. Le problematiche diagnostiche della malattia di Friedreich sono dovute al fatto che esistono forme ad esordio precoce con conservazione dei riflessi e forme ad esordio tardive, ma la scoperta del gene ha consentito di rinquadrare come Friedreich pazienti che invece erano stati esclusi clinicamente dalla diagnosi di Friedreich quindi risulta molto importante questo tipo di diagnosi molecolare. Dal punto di vista del meccanismo genetico molecolare la malattia di Friedreich è una malattia da espansione di tripletta GAA della porzione intronica del gene quindi della porzione non codificante del gene. E in questo caso gli alleli normali hanno una ripetizione di triplette al di sotto di 34 triplette, alleli di portatori di pre-mutazione da 36 a 100 e alleli di portatori della malattia oltre 100 ripetizioni. Il gene con la mutazione codifica in maniera non corretta per una proteina che si chiama frataxina. La conseguenza di questa alterazione della proteina sono: alterazioni mitocondriali che porta ad un accumulo di ferro nel mitocondrio con una perdita di DNA mitocondriale; riduzione dei fosfolipidi nella corteccia cerebellare e occipitale; perdita neuronale nel midollo spinale, nella corteccia e nel cervelletto. Questa alterazione del metabolismo del ferro può suggerire i danni ai diversi sistemi colpiti.