

11. PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

I neuroni e le altre cellule del sistema nervoso centrale hanno specifiche caratteristiche biologiche che influenzano l'azione degli eventi lesivi e le conseguenze del danno cellulare.

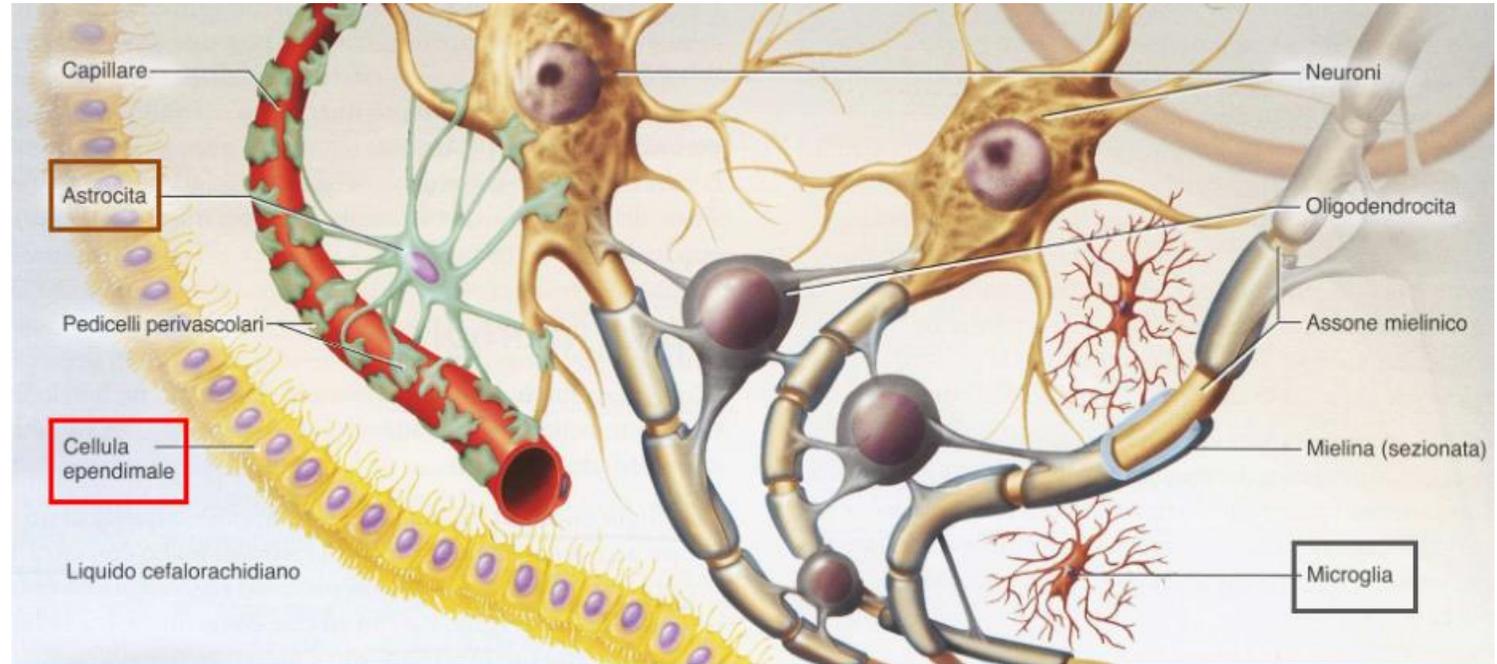


Argomenti trattati. Il danno neuronale acuto e cronico. Le malattie demielinizzanti (sclerosi multipla). Le malattie neurodegenerative: definizioni e caratteristiche patologiche, patogenesi, caratteristiche generali delle malattie di Alzheimer, Parkinson, e Huntington.

Neuroni e cellule della glia

Neuroni. Variabili per struttura e dimensioni all'interno del SNC, e anche in singole aree del SNC; hanno caratteristiche ultrastrutturali comuni che includono microtubuli, neurofilamenti, Golgi, e RER; gli assoni hanno lunghezza variabile, da alcune centinaia di micron fino a 1 metro.

Cellule della glia: *macroglia* (astrociti, oligodendrociti, cellule ependimali), *microglia* (macrofagi residenti del SNC)



Astrociti. Cellule a forma stellata, con processi indirizzati verso le sinapsi (funzioni metaboliche/elettriche), e i capillari (funzioni di barriera e di controllo del passaggio di molecole).

Sono le principali cellule responsabili dei processi riparativi e cicatriziali del tessuto nervoso.

Cellule ependimali. Cellule di rivestimento del sistema ventricolare.

Oligodendrociti. I loro processi citoplasmatici avvolgono gli assoni e **formano la mielina** (analogamente alle cellule di Schwann del SNP). Sono le cellule danneggiate nelle malattie demielinizzanti acquisite (sclerosi multipla).

Microglia. Macrofagi residenti del SNC

PATOLOGIA CELLULARE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

danno neuronale

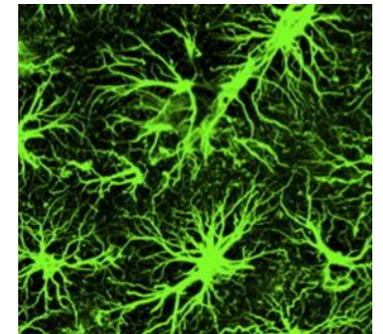
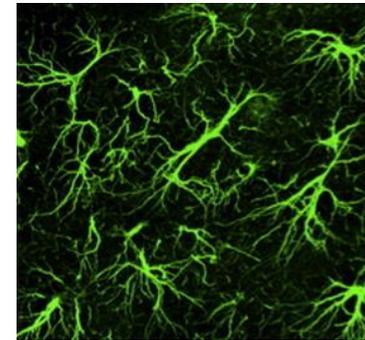
danno neuronale acuto

- Danno ed eventuale morte neuronale possono conseguire a vari eventi lesivi che agiscono in modo acuto (ad es. ipossia/ischemia).
- Tipicamente, il danno acuto compromette l'integrità della barriera emato-encefalica (BEE) e determina **edema cerebrale** di variabile entità.

danno neuronale subacuto e cronico

Patologie croniche lente e progressive (note collettivamente come malattie degenerative del SNC) sono responsabili di danno e morte neuronale.

reazione degli astrociti al danno (gliosi reattiva)



In risposta al danno, gli astrociti mostrano ipertrofia e iperplasia e sono responsabili delle reazioni riparative e della fibrosi.

alterazioni della mielina (caratteri generali)

- **malattie demielinizzanti del SNC.** Condizioni acquisite di danno che interessa primariamente la mielina. Eventi lesivi di natura immunitaria (ad es. sclerosi multipla), virale (ad es. leucoencefalopatia progressiva multifocale), o farmaci e tossine.
- **Malattie dismielinizzanti (leucodistrofie).** Malattie ereditarie caratterizzate da anomalie nella sintesi o nel turnover della mielina.

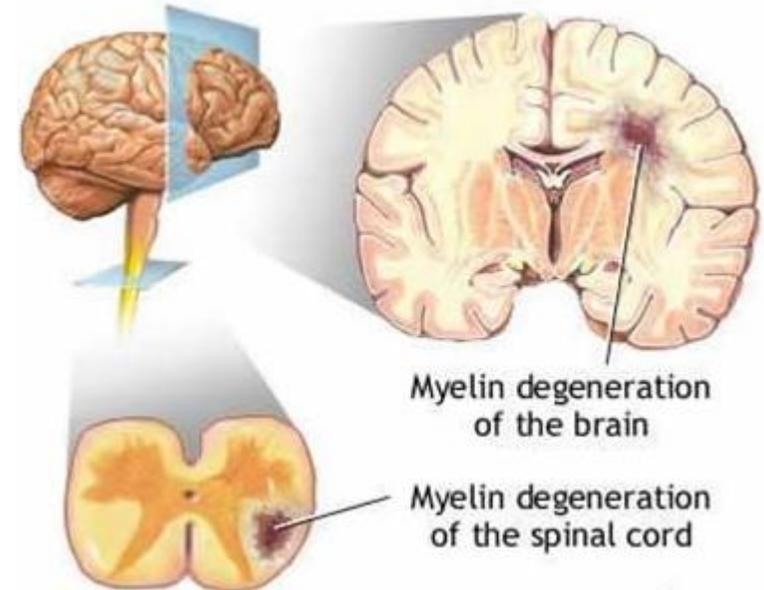
sclerosi multipla malattia demielinizzante caratterizzata da distinti episodi di deficit neurologici, attribuibili a lesioni anatomicamente distinte della mielina. Rara nell'infanzia e dopo i 50 anni, M/F= 0.5.

patogenesi

Reazioni autoimmunitarie verso antigeni mielinici. Cellule TCD4+ riconoscono autoAg della mielina, e attivano macrofagi, che danneggiano la mielina. Sono presenti anche Ab con vari bersagli.

alterazioni morfologiche

Nelle regioni interessate si evidenziano le tipiche placche, in vicinanza di: ventricoli, nervi ottici e chiasma, tronco encefalico, tratti ascendenti e discendenti delle fibre nervose, cervelletto e midollo spinale. Le placche attive mostrano infiltrazione linfo-monocitaria, mentre nelle placche inattive si evidenzia gliosi reattiva.



caratteristiche cliniche

- Decorso variabile: generalmente, recidive multiple seguite da periodi di remissione con un recupero funzionale incompleto.
- Coinvolgimento del nervo ottico, e deficit visivo monolaterale (dolore oculare e offuscamento della vista)
 - Coinvolgimento del tronco, deficit dei nervi cranici, atassia (disturbo della deambulazione, con andatura oscillante).
 - Coinvolgimento del midollo: sindromi motorie e sensitive del tronco e degli arti, spasticità, deficit del controllo volontario della minzione.

MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Le malattie neurodegenerative (a esordio tardivo) rappresentano un problema sanitario di importanza crescente, in relazione al **progressivo invecchiamento della popolazione**.

- Le malattie ND rappresentano un insieme di malattie caratterizzate da un processo cronico e selettivo di morte cellulare a carico di neuroni correlati funzionalmente.
- La perdita neuronale danneggia le funzioni cerebrali e, a seconda della regione interessata, si manifesta con deficit cognitivi, demenza, alterazioni motorie, disturbi comportamentali e psicologici.

regione cerebrale interessata	manifestazioni cliniche
corteccia cerebrale	demenza (alterazioni della memoria, del linguaggio, delle funzioni cognitive e di pianificazione).
gangli della base	disturbi del movimento: ipocinetici (ad es. Parkinson) o iperkinetici (ad es. Huntington).
cervelletto	ataxia (perdita progressiva della coordinazione muscolare e difficoltà nell'esecuzione dei movimenti volontari).
motoneuroni	debolezza muscolare



NB: Nella maggior parte dei casi, le malattie ND nelle fasi iniziali interessano selettivamente alcune regioni cerebrali, ma con il tempo si estendono ad altre aree. Corrispondentemente, il quadro clinico evolve nel tempo (ad es. malattie che iniziano con disturbi del movimento –Parkinson, Huntington- in fase più avanzata manifestano anche disfunzioni cognitive).



Nella maggior parte dei casi, le anomalie morfologiche che caratterizzano le malattie neurodegenerative sono rappresentate dall'accumulo di aggregati di materiale proteico di diversa natura, in sede intracellulare (inclusioni) e/o extracellulare.

natura ed effetti patologici degli aggregati proteici

- Gli aggregati proteici possono formarsi a seguito di:
 - mutazioni che alterano la conformazione di proteine o le vie di processazione/clearance delle proteine.
 - alterazioni dell'omeostasi proteica (anabolismo/catabolismo)
- La natura degli aggregati è differente nelle diverse malattie ND (vedi), ma le stesse proteine sono spesso presenti in forma aggregata in più malattie.
- gli aggregati, resistenti alla degradazione, possono essere direttamente tossici nei confronti dei neuroni; al danno «tossico», si aggiunge la perdita di funzione delle proteine che si aggregano.
- il danno cellulare induce una risposta infiammatoria cronica (che contribuisce al danno neuronale).
- gli aggregati provenienti da una cellula possono essere internalizzati da altre cellule (sperimentale).

classificazione delle malattie neurodegenerative

-clinica, in relazione alla sede anatomica primariamente interessata e alla conseguente sintomatologia associata

-patologica, in relazione alla natura/proprietà degli aggregati proteici riscontrati.



Quesito aperto: Riscontri autoptici sul cervello di anziani, deceduti senza precedenti segni clinici di malattie ND, mostrano una (molto) variabile presenza di alterazioni morfologiche tipiche delle malattie ND. ***Si tratta di alterazioni che testimoniano un fisiologico processo di invecchiamento? Si tratta di alterazioni che precedono la comparsa di malattia ND?***

malattia	proteina	localizzazione	manifestazioni cliniche
malattia di Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> Aβ (placche) tau (ammassi neurofibrillari) 	<ul style="list-style-type: none"> extracellulare neuroni 	demenza
degenerazione lobare frontotemporale	<ul style="list-style-type: none"> tau 	<ul style="list-style-type: none"> neuroni 	alterazioni comportamento, disfasia
morbo di Parkinson	<ul style="list-style-type: none"> α-sinucleina tau 	<ul style="list-style-type: none"> neuroni 	disordini del movimento (ipocinesia)
paralisi progressiva sopranucleare	<ul style="list-style-type: none"> tau 	<ul style="list-style-type: none"> neuroni glia 	Parkinsonismo, e anomalie dei movimenti oculari
morbo di Huntington	<ul style="list-style-type: none"> huntingtina 	<ul style="list-style-type: none"> neuroni 	disordini del movimento (iperinesia)
sclerosi laterale amiotrofica	<ul style="list-style-type: none"> TDP-43 SOD-1 	<ul style="list-style-type: none"> motoneuroni 	debolezza muscolare
atassia spinocerebellare	<ul style="list-style-type: none"> atassine 	<ul style="list-style-type: none"> neuroni 	atassia

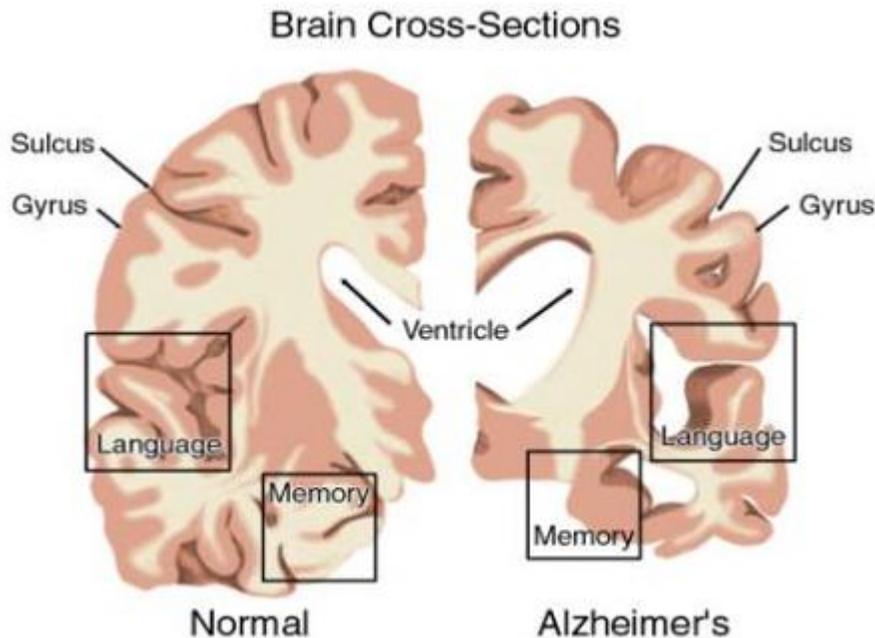
SOD-1, superoxide dismutase-1.

TDP-43, TAR DNA binding protein 43. repressore trascrizionale presente in forma patologica (iperfosforilato, ubiquitinato e tagliato).

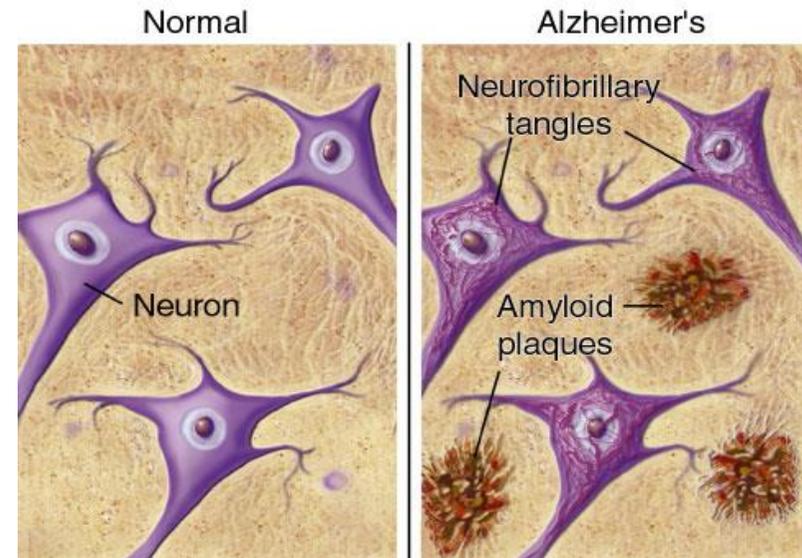
atassine, proteine implicate in varie funzioni cellulari e caratterizzate da tratti poliglutaminici espansi in condizioni patologiche.

Malattia di Alzheimer

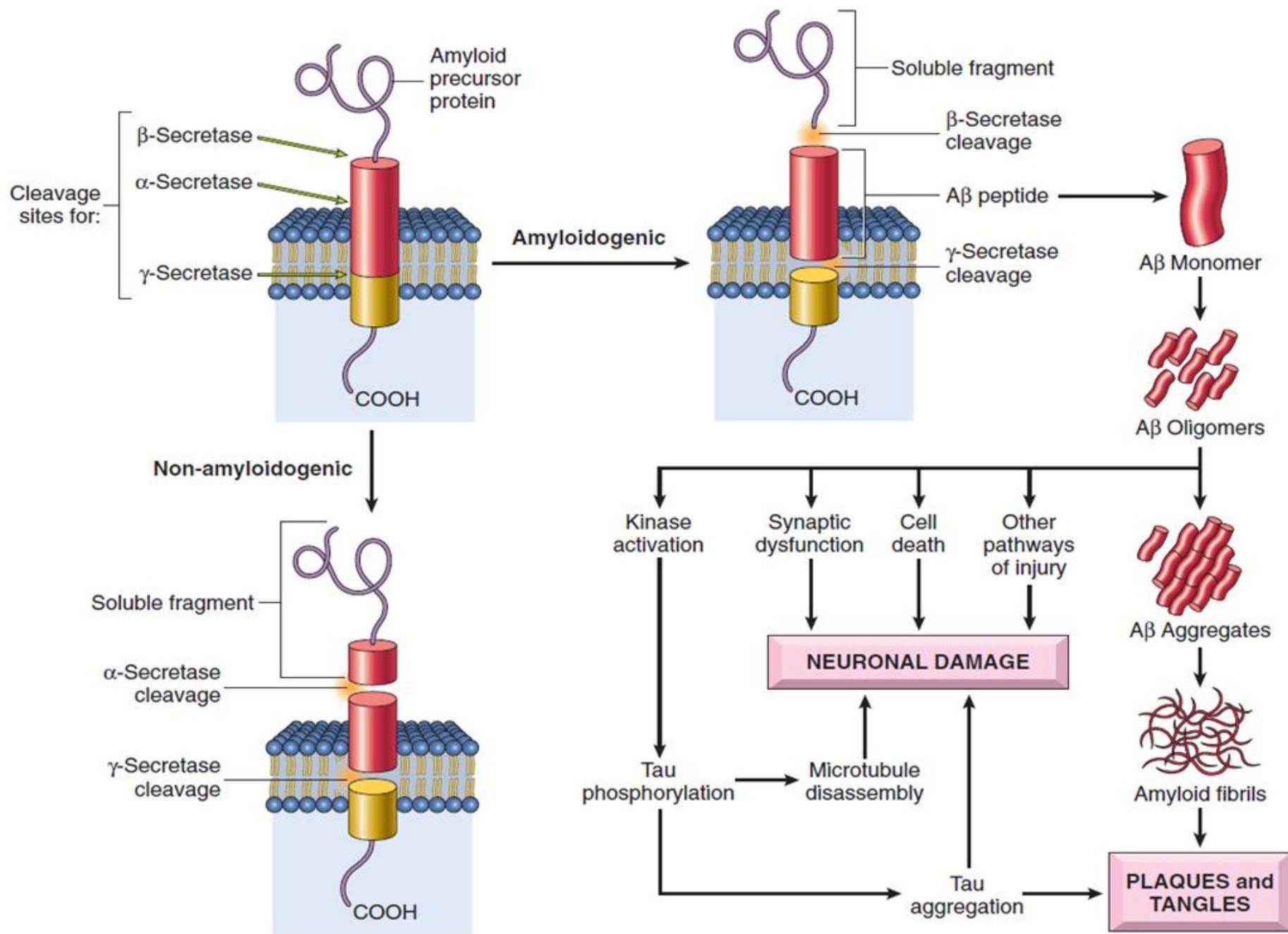
- Più comune causa di demenza (perdita delle funzioni cognitive indipendente dallo stato di coscienza) dell'anziano. L'incidenza cresce progressivamente dal 3% (>65 anni) al 47% (>84 anni).
- Inizia con lievi alterazioni, e con disturbi dell'umore e del comportamento; nel tempo, si sviluppano disorientamento progressivo, perdita della memoria e afasia.



Si noti il raggrinzimento della corteccia (circonvoluzioni e solchi), particolarmente dell'ippocampo e della circonvoluzione frontale inferiore), e la dilatazione dei ventricoli.



Le **placche amiloide** sono raccolte sferiche focali (20-200 μm), formate da processi neuritici dilatati e tortuosi, intorno a un nucleo amiloide centrale ($A\beta$). Gli **ammassi neurofibrillari** sono fasci di filamenti perinucleari (proteina tau iperfosforilata in modo anomalo).



Peptidi $A\beta$ nell'Alzheimer: formazione e conseguenze. APP è una proteina transmembrana che tagliata da α - e γ -secretasi forma diversi peptidi (vari ruoli: regolazione trascrizionale, attività antimicrobica). Il taglio da parte di β - e γ -secretasi invece produce i peptidi $A\beta$, che formano aggregati patogeni e contribuiscono a determinare le placche e gli ammassi neurofibrillari caratteristici della malattia.

manifestazioni cliniche della malattia di Alzheimer

quadro clinico

sede anatomica

fasi iniziali	declino della memoria recente e della capacità di svolgere compiti routinari	ippocampo (sistema limbico)
progressione	<ul style="list-style-type: none">▪ impoverimento del ragionamento▪ alterazione del linguaggio▪ possibili esplosioni emotive▪ alterazioni del comportamento (agitazione)	progressiva diffusione alla corteccia
fasi finali	<ul style="list-style-type: none">▪ perdita della capacità di riconoscere e comunicare▪ perdita del controllo degli sfinteri▪ necessità di assistenza continua (1)	

**Tempo medio dalla diagnosi alla morte, 4-8 anni (storia naturale della malattia, fino a 20 anni).
(1) lo stadio di completa dipendenza può perdurare per anni.**

Morbo di Parkinson

- Caratterizzato da disordini del movimento di tipo ipocinetico, causati da degenerazione di neuroni della via dopaminergica nigro-striatale.
- L'ipocinesia in 10-15 anni progredisce portando alla quasi totale immobilità.

caratteristiche patologiche pallore della sostanza nera e del locus ceruleus conseguente alla morte dei neuroni dopaminergici pigmentati. I neuroni residui contengono inclusioni formate da filamenti di α -sinucleina e altre proteine fra cui ubiquitina.

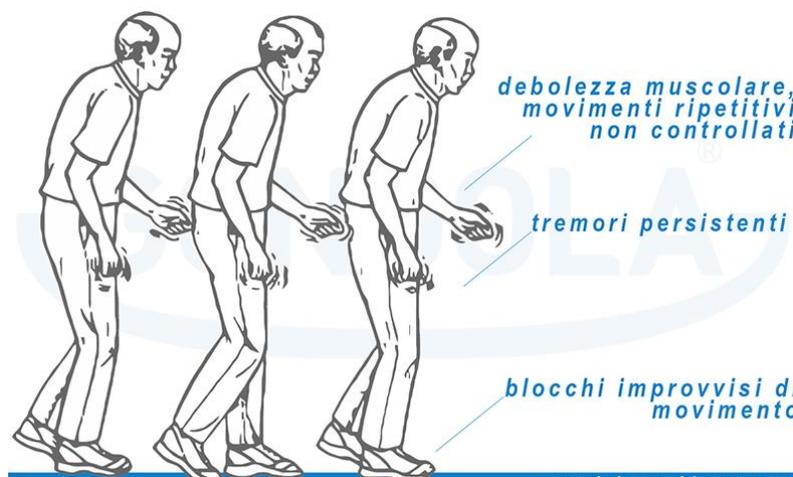
patogenesi varie proteine patogene: α -sinucleina (proteina implicata nella trasmissione sinaptica), parkina (ubiquitina-ligasi), LRRK2 (protein-chinasi), PARK7 e PINK1 (funzione mitocondriale).

Sindrome di Parkinson (Parkinsonismo)

I disordini del movimento possono essere dovuti a farmaci (antagonisti della dopamina), o a tossine che danneggiano selettivamente i neuroni dopaminergici.

CARATTERISTICHE CLINICHE

- **Seconda più comune malattia neurodegenerativa, dopo l'Alzheimer.**
- **sintomi classici: tremore, rigidità e lentezza dei movimenti (bradicinesia), a cui si associano: disturbi di equilibrio, cifosi, andatura impacciata, blocchi improvvisi di movimento (freezing parkinson), e – nella fase avanzata della malattia – acinesia, ovvero assenza totale di movimento.**



Parkinson: sede anatomica, e caratteristiche patologiche

- **Il Parkinson interessa più aree del SN, e diversi tipi di neuroni.** La maggiore attenzione è stata focalizzata sulle aree del SN responsabili dei sintomi motori, in particolare la *substantia nigra pars compacta* (appartenente alla via nigro-striatale, opera nella facilitazione del movimento).
- Nel Parkinson, i neuroni dopaminergici della substantia nigra gradualmente muoiono, determinando il malfunzionamento della via e i caratteristici problemi motori. I farmaci che rimpiazzano o mimano la dopamina sono spesso usati per il trattamento delle alterazioni motorie, ma nel tempo la loro efficacia si riduce (ad oggi, nessun trattamento è in grado di rallentare il processo neurodegenerativo).



Parkinson: aggregati intraneuronali di proteine malripiegate (corpi di Lewy).

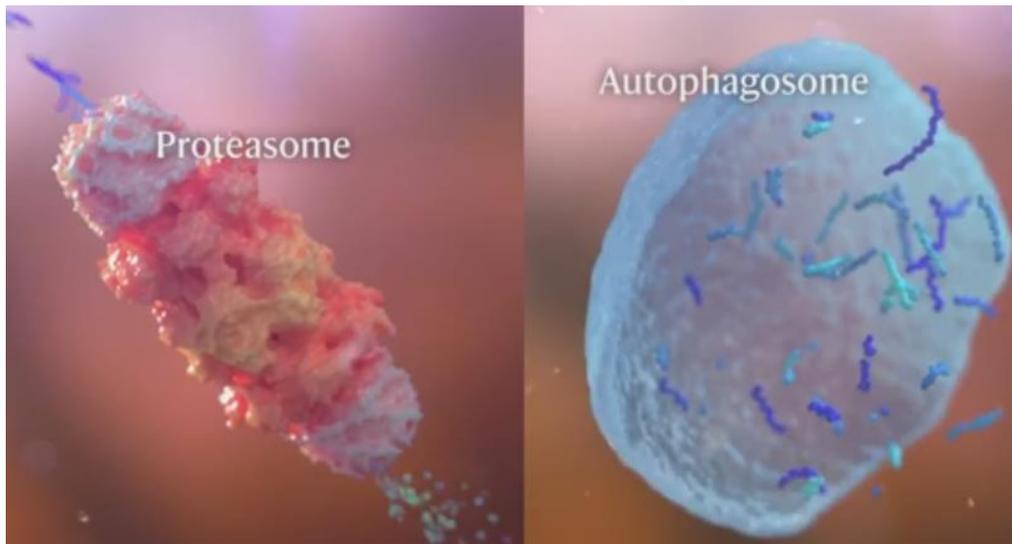


Componente caratteristica dei corpi di Lewy è la α -sinucleina (inibisce selettivamente la fosfolipasi D2, implicata nell'integrazione del signaling pre-sinaptico e nel membrane trafficking.

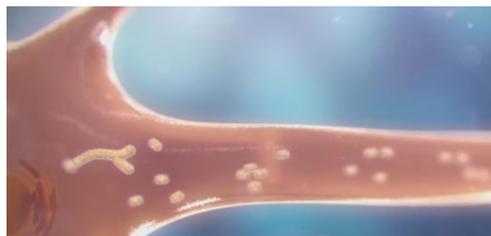
NB: α -synuclein è componente maggiore delle placche amiloidi dell'Alzheimer.



Oligomeri e fibrille di α -sinucleina sono tossici per i neuroni.



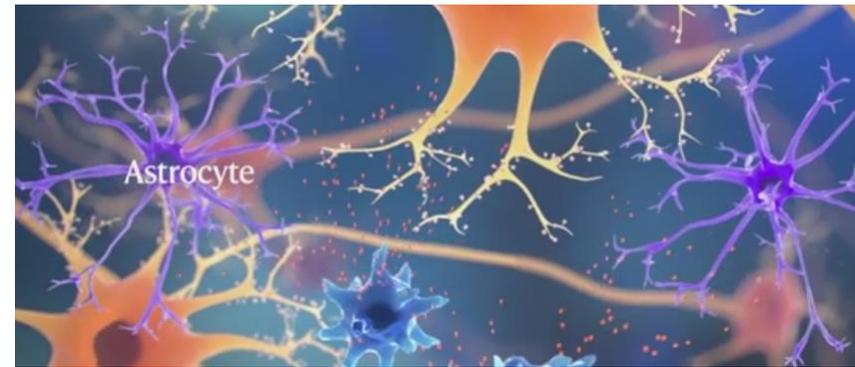
Normalmente, la cellula gestisce le proteine malripiegate mediante la digestione proteasomica o autofagia. Sia il sistema proteasomico che l'autofagia risultano sovraccaricati dalle proteine malripiegate, e questo meccanismo può essere importante nel determinare la morte neuronale.



Il Parkinson è anche legato a problemi della funzione mitocondriale. I mitocondri, che forniscono di energia la cellula, hanno una struttura altamente dinamica: possono fondersi uno con l'altro, oppure rompersi in unità funzionali più piccole, in risposta alle richieste energetiche della cellula. Possono anche essere trasportati nelle aree cellulari dove è maggiormente necessaria la loro presenza.

Nel Parkinson, questi processi sono malfunzionanti, e i mitocondri non riescono a sostenere in modo appropriato la funzione neuronale.

Quando i mito sono vecchi o danneggiati, essi vengono rimossi mediante autofagia (mitofagia) e rimpiazzati. Nel Parkinson, questo processo è alterato, e i mitocondri danneggiati o consumati si accumulano.



Anche le cellule della glia hanno un ruolo nel Parkinson (e in altre malattie ND): con il danno/morte neuronale, le cellule della microglia vengono attivate da DAMP e innescano una risposta immunitaria. Le cellule della microglia attivate rilasciano citochine infiammatorie, che attivano altre cellule della microglia e astrociti. I mediatori rilasciati da microglia e astrociti sono capaci di danneggiare ulteriormente i neuroni.

- **Non sono ancora compresi i meccanismi di progressione della malattia, ma con il tempo sempre più aree del SN sviluppano le alterazioni descritte. In accordo a recenti osservazioni sperimentali, un meccanismo di progressione potrebbe essere rappresentato dalla trasmissione interneuronale di molecole malripiegate di α -sinucleina.**
- **La trasmissione interneuronale di proteine mal ripiegate spiegherebbe la progressiva diffusione della malattia nel SNC: un meccanismo forse condiviso da altre patologie neurodegenerative.**

morbo di Huntington

- Malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, interessa prevalentemente il caudato e putamen, ha un decorso di ca 15 anni.
- Caratterizzata da disordini del movimento di tipo coreico con movimenti a scatto involontari di tutte le parti del corpo (tipici i movimenti di contorcimento delle estremità).

patogenesi

- **L'allele mutato che codifica la huntingtina ha fino a centinaia di copie della tripletta ripetuta CAG (n. normale di copie = 6-35). L'espansione del tratto poliglutaminico della proteina determina un guadagno di funzione.**
- **La proteina mutante, soggetta a ubiquitinazione e proteolisi, porta alla produzione di frammenti che formano aggregati che possono sequestrare i fattori di trascrizione, interferire con la degradazione delle proteine, e alterare la funzione mitocondriale o la trasduzione del segnale del fattore neurotrofico cerebrale.**

HTT

gene polimorfico, con 6-35 residui di glutamina.

Espressa in molti tessuti, ma maggiormente nel SNC, con funzioni nella segnalazione, trasporto, apoptosi.

Nell'HD, un'alterazione genetica dominante produce una proteina con un numero molto più alto di residui di glutamina (fino a 250).

<u>Interacting Protein</u>	<u>PolyQ length dependence</u>	<u>Function</u>
α-adaptin C/HYPJ	Yes	Endocytosis
Akt/PKB	No	Kinase
CBP	Yes	Transcriptional co-activator with acetyltransferase activity
CA150	No	Transcriptional activator
CIP4	Yes	cdc42-dependent <u>signal transduction</u>
CtBP	Yes	Transcription factor
FIP2	<u>Not known</u>	Cell morphogenesis
Grb2^[14]	Not known	Growth factor receptor binding protein
HAP1	Yes	Membrane trafficking
HAP40	Not known	Unknown
HIP1	Yes	Endocytosis, proapoptotic
HIP14/HYP-H	Yes	Trafficking, endocytosis
N-CoR	Yes	Nuclear receptor co-repressor
NF-κB	Not known	Transcription factor
p53^[15]	No	Transcription factor
PACSIN1^[16]	Yes	Endocytosis, actin cytoskeleton
PSS-95	Yes	Synaptic scaffolding protein
RasGAP	Not known	Ras GTPase activating protein
SH3GL3^[17]	Yes	Endocytosis
SIN3A	Yes	Transcriptional repressor
Sp1^[18]	Yes	<u>Transcription factor</u>

XII. Patologia del sistema nervoso centrale (domande d'esame)

1. Il danno neuronale: principali tipologie, cause e meccanismi patogenetici, principali quadri clinici.
2. Il danno neuronale cronico, patogenesi e classificazione delle malattie neurodegenerative.
3. Le malattie demielinizzanti (sclerosi multipla).
4. Morbo di Parkinson: caratteristiche generali e meccanismi patogenetici.
5. Morbo di Alzheimer: caratteristiche generali e meccanismi patogenetici.
6. Morbo di Huntington: caratteristiche generali e meccanismi patogenetici.