

BOD1004

jefferson

Conversazione

Campo	Valore
Codice	BOD1004
Tipo	lezione
Durata	01:02:06
Partecipanti	1
Rapporto	asimmetrico
Moderatore	no
Argomento	fisso
Anno	2018
Punto di raccolta	BO

Partecipanti

Codice	Occupazione	Genere	Regione	Età	Titolo di studio
BO093	intell	F	emilia-romagna	41-45	
???					

Trascrizione

Parlante	Tempo unità	Testo
BO093	0:00-0:06	prima di tutto: vi ricordo le lezioni della prossima settimana quindi martedì prima
	0:06-0:12	e::h dalle nove alle undici come al solito per quelli che seguono il corsod a sei cfu,
	0:12-0:17	a:: giovedì e venerdì dalle nov~ no non è vero martedì,
	0:17-0:19	[ride] per tutti,
	0:20-0:26	ehe giovedì per tutti mentre venerdì la lettura degli articoli dalle nove alle undici.
	0:27-0:28	confermate? okay
	0:32-0:42	e::hm perfetto così arriviamo alla lettura degli artcoli avendo trattato tutte le patologie di xx allora con la lezione di oggi iniziamo a parlare
	0:44-0:50	dele dei meccanismi cellulari e molecolari che sono alla base delle loro patologie.
	0:50-0:57	in realtà in questo corso tratteremo quasi esclusivamente le malattie neurodegenerative croniche,
	0:58-1:08	e::hm e se riusciamo vi dirò qualcosa sulle patologie legate al neurosviluppo che sono essenzialmente patologie psichiatriche,
	1:09-1:17	e::hm però vedete l'elenco delle patologie a carico del sistema nervoso centrale è molto ampio.
	1:17-1:25	partiamo ovviamente dalle patologie oncologiche su non mi soffermo per ragioni di tempo,
	1:25-1:34	m:h considerando quello che abbiamo detto nelle lezioni potete intuire facilmente che le malattie oncologiche,

Parlante	Tempo unità	Testo
	1:34-1:42	sono di origine neuronale solo nei bambini e durante le fasi dello sviluppo dopo di che i neuroni essendo prosistotici
	1:43-1:47	e::h hanno diciamo almeno questo vantaggio che non provocano tumori,
	1:48-1:59	mentre nell'adulto sono essenzialmente tumori di origine gliale o delle cellule tendinali quindi parliamo di atrocioma aliomi di microgliomi,
	1:59-2:01	e: e così via.
	2:02-2:10	poi abbiamo tutta una serie di patologie dello sviluppo del sistema nervoso entrale che portano
	2:10-2:13	a delle disabilità intellettuali.
	2:13-2:17	e qui tratteremo un o' della sindrome di down perché
	2:17-2:24	la sindrome di down nelle fasi avanzate delle patologie porta allo sviluppo di morbo di alzheimer,
	2:25-2:35	e::hm ma diciamo per il resto vediamo fundamentalmente se riusciamo a dire qualcosa dei disturbi dello spettro autistico,
	2:35-2:48	mentre queste altre patologie la sindrome dell'icsfasi dell'xx la neurofibromatosi la sclerosi tuberosa che soo di origine essenzialmente genetica poi l'eziologia genetica può essere diversificata,
	2:48-2:51	noi di queste e::h non riusciamo
	2:52-2:54	e::h a aprlare più di tanto.
	2:54-2:58	m:h mentre le patologie neurodegenerative classiche,
	2:58-3:03	e::h si distinguono classicamente in patologie acute,
	3:04-3:06	e abbiamo le lesioni del midollo spinale,
	3:07-3:11	e::h le lesioni cerebrali traumatiche l'ictus ischemico,
	3:11-3:19	e::h quindi tutta una serie di patologie di cui abbiamo parlato indirettamente perché vi ricordate quando abbiamo detto delle,
	3:20-3:27	e::h diciamo dei sistemi che si utilizzavano per identificare il ruolo delle diverse aree cerebrali nell'uomo
	3:27-3:36	avevamo detto che per moltissimo tempo le uniche informazioni derivavamo proprio da questi da queste forme traumatiche a cute che andando a lesionare
	3:37-3:47	determinate aree cerebrali portavano alla comparsa di sintomi che potevano essere usati per ricostruire quella che era la funzione primaria
	3:47-3:51	del dell'area cerebrale coinvolta.
	3:51-3:59	noi ci occuperemo principalmente delle patologie delle malattie neurodegenerative croniche.
	3:59-4:01	m:h perché questa scelta?
	4:02-4:03	per due motivi.
	4:04-4:13	prima di tutto perché sono delle patologie di cui abbiamo molte informazioni dal punto di vista cellulare molecolare,
	4:14-4:21	e::hm e siccome questo è un corso di neurobiologia che è molto indirizzato diciamo agli aspetti cellulari molecolari ovviamente,
	4:22-4:26	e::hm si prestano a questo tipo di trattazione.
	4:27-4:35	il secondo aspetto è perché nel loro insieme hanno un'incidenza molto elevata,
	4:36-4:43	ehe un costo sociale ed economico elevatissimo per cui su queste si stanno facendo molti sforzi
	4:44-4:51	ehper studiare comprendere avere degli approcci e::h terapeutici in senso lato,

Parlante	Tempo unità	Testo
	4:51–5:00	e quindi ovviamente ehpossono essere un ambito di studio e di lavoro molto importante.
	5:01–5:13	e::h classicamente nei diversi anni ci sono sempre diverse persone che escono da questo corso di studi e che vanno a fare dei dottorati in cui si occupano delle malattie neurodegenerative.
	5:14–5:26	ed è per questo che ovviamente pur non essendo~ essendoci un corso di studio di biologia cellulare molecolare un corso di patologia cerchiamo di trattare un po' questi argomenti.
	5:27–5:33	e::hm c'è inoltre anche da ire da ricordarvi più che altro il fatto che mm
	5:34–5:36	e::h i:n,
	5:37–5:39	diciamo nel caso di queste patologie,
	5:40–5:51	e::h noi ripetiamo molti degli argomenti che abbiamo trattato in questo corso dalla funzioni dei diversi tipi di cellule presenti al livello del sistema nervoso centrale,
	5:51–6:02	alla plasticità sinaptica che vengono alterate proprio in questa atologie e come vi ho detto parlando del ruolo fisiologico di questi processi,
	6:02–6:07	l'alterazione in realtà ci ha fornito anche delle indicazioni,
	6:07–6:15	che sono state sono utili per comprendere quello che il ruolo fisiologico di questi tipi cellulari di questi processi.
	6:16–6:20	ora e::h tra le patologie neurodegenerative croniche,
	6:20–6:27	molte le avrete sicuramente sentite nominare perché parleremo inizieremo parlando del morbo di alzheimer,
	6:28–6:38	e::hm però e:m ci sono anche altre patologie che possono dare demenza come l'alzheimer come le demenze frontotemporali,
	6:38–6:42	ehrientrano anche le demenze da corpi di levi che
	6:43–6:47	diciamo vengono classificate di solito insieme al morbo di parkinson.
	6:47–6:52	un'altra patologia è la corea di huntington e la le malattie
	6:52–6:58	e::hm da poliptadina come la xx xxllare,
	6:58–7:00	la sclerosi laterale neotrofica,
	7:00–7:09	come vi ho detto tra~ parleremo poco di sclerosi multipla e delle patologie xxxzzanti che sono un po' diverse,
	7:10–7:15	e e::hm tratteremo solo lateralmente di xxxte
	7:16–7:17	allora
	7:17–7:19	ehovviamente,
	7:21–7:31	quando si considerano queste patologie si considerano delle patologie che eh anche nella conoscenza comunque che chiunque ha;
	7:32–7:38	sono abbastanza diverse tra loro come manifestazione xx almeno inizialmente.
	7:39–7:54	perché nell'alzheimer voi sapete tutti che c'è un deficit a carico della memoria inizialmente della consolidamento delle memorie e poi ovviamente anche nel consolidamento dei nervi chiave di queste memorie,
	7:54–7:58	mentre non ci sono inizialmente delle manifestazioni motorie,
	7:59–8:09	al contrario nel parkinson associamo la malattia di parkinson a una patologia che copisce principalmente il sistema motorio
	8:09–8:11	e non alla dmenza.
	8:12–8:15	e::h lo stesso e::h nel morbo di huntington.
	8:16–8:17	però in realtà,
	8:18–8:20	anche nelle manifestazioni cliniche,
	8:20–8:24	se noi consideriamo tutto il decorso della patologia,

Parlante	Tempo unità	Testo
	8:24–8:28	il morbo di alzheimer ad un erto punto determina
	8:29–8:34	anche delle manifestazioni motorie perché i pazienti perdono capacità motorie,
	8:35–8:39	e::hm man mano che la degenerazione procede,
	8:39–8:46	e il morbo di parkinson in una grande quantità di pazienti evolve poi in una demenza,
	8:46–8:48	a:: da parkinson.
	8:49–8:58	e per non parlare poi della demenza che colpisce eh insieme ai sintomi motori nel caso del morbo di huntington.
	8:58–9:08	quindi fondamentalemente per quello che sono le patologie classiche almeno diciamo considerando tutto il decorso della patologia,
	9:08–9:13	ad un certo punto tutte manifestano in realtà dei sintomi
	9:13–9:16	che e::h possono essere assimilabili.
	9:17–9:20	e::h e questo è un primo aspetto.
	9:20–9:25	il secondo aspetto è che andando a valutare
	9:25–9:31	quelli che sono i meccanismi cellulari molecolari che sono coinvolti in queste patologie,
	9:31–9:32	in realtà
	9:33–9:42	e::h si è visto che molti di questi meccanismi sono sovrapposti le malattie hanno delle caratteristiche
	9:42–9:46	di alterazioni cellulari molecolari che sono
	9:46–9:48	molto sovrapponibili.
	9:50–9:50	questo
	9:51–9:57	ovviamente da una parte inizialmente ha stupito perché
	9:58–10:00	considerando le manifestazioni plastiche diverse,
	10:01–10:04	si: non si capiva come fosse possibile ormai,
	10:05–10:10	è invece un punto accertato tant'è che come vi ho già detto,
	10:10–10:16	ci sono moltissimi e::h associazioni che vntano la ricerca,
	10:16–10:25	che si sono messi insieme stanno cercando di finanziare dei progetti che vadano proprio a studiare dei meccanismi comuni,
	10:26–10:27	alle neuropatologie.
	10:28–10:35	con la speranza di trovare degli approcci terapeutici che possano essere anche traslati a tutte le patologie.
	10:36–10:39	quindi non specifici per una.
	10:39–10:40	questo in realtà,
	10:41–10:44	e::h è anche supportato dal fatto che
	10:44–10:48	finché queste patologie sono state studiate singolarmente,
	10:49–10:52	e::h tutti gli approcci terapeutici sono stati
	10:53–10:57	que~ anche quelli che sono arrivati in commercio sono stati sintomatici.
	10:58–11:02	non ci sono terapie curative per nessuna di queste patologie.
	11:03–11:05	quindi,
	11:05–11:10	nell'idea di provare non solo a diciamo tamponare i sintomi
	11:11–11:13	ma proprio ad avere un approccio
	11:14–11:17	di e::h diciamo di terapia curativa,
	11:18–11:25	sembra essere appunto più promettente l'idea di valutare questi meccanismi comuni.
	11:25–11:36	e quindi nella prima arte della lezione noi prenderemo proprio in esame quelli che sono i meccanismi patogenetici comuni alle diverse patologie,

Parlante	Tempo unità	Testo
	11:37–11:43	per poi entrare nel dettaglio delle diverse patologie una per una in questa e nelle prossime due lezioni.
	11:44–11:48	e::h dove però ritroveremo molte di queste caratteristiche comuni.
	11:49–11:49	allora
	11:50–11:52	facciamo un'altra premessa.
	11:52–12:04	m:h la prima cosa che si considera di una aptologia anche di una neuropatologia è considerare l'eziologia cioè che cosa ha causato quella patologia.
	12:05–12:14	e e::h ci possono ci può essere un'eziologia genetica quando ci sono mutazioni geni che causano la patologia,
	12:15–12:20	e::h e poi abbiamo però delle cosiddette eziologie sporadiche.
	12:21–12:29	cioè ci sono ehe vedremo la maggior parte delle forme patologiche in cui non è nota la causa della patologia.
	12:30–12:44	tra l'altro dobbiamo anche considerare che in questa patologia genetica nel caso delle patologie neurodegenerative croniche ci può esser eproprio un'eredità mendelliana quindi mutazioni su singoli geni che causano
	12:44–12:45	la patologia,
	12:46–12:54	ma e::hm sempre di più si sta anche ragionando su dei background genetico con un'influenza di più geni
	12:54–12:57	che possano aumentare la suscettibilità
	12:58–12:59	la forma sporadica.
	13:00–13:03	che è un concetto diverso rispetto all'ereditarietà genetica,
	13:04–13:09	però ehovviamente cipuò essere una predisposizione genetica,
	13:09–13:15	che fa sì che l'eziologia sporadica abbia un'incidenza maggiore.
	13:16–13:17	e::hm
	13:18–13:21	considerando le patologie che abbiamo descritto,
	13:22–13:28	se escludiamo la sclerosi multipla che come vi ho detto non ha cause genetiche note,
	13:28–13:39	che non vuol dire che non possa xx però al momento nonostante tutti gli studi fatti non ci sono geni noti che causano in maniera mendelliana la sclerosi multipla,
	13:40–13:50	ed escludendo il morbo di huntington che invece e tutte le patologie da poliglutammina che invece hanno esclusivamente causa genetica,
	13:51–13:56	tutte le altre patologie possono avere sia causa genetica che sporadica.
	13:57–14:07	e in linea di massima la causagenetica rappresenta una percentuale molto piccola di solito intorno al cinque percento dei casi,
	14:07–14:11	e la maggior parte dei casi hanno invece un'eziologia sporadica.
	14:13–14:22	l'altro aspetto comune a tutte le neuropatologie tranne la sclerosi multipla ed è per questa che la teniamo sempre un po' a parte,
	14:22–14:24	in questa trattazione
	14:24–14:31	è che tutte queste patologie sono caratterizzate dalla presenza di aggregati proteici.
	14:32–14:40	se si va a fare una valutazione post mortem dei pazienti in tutti i casi ci sono dei degli aggregati di proteine.
	14:42–14:47	possono essere intracellulari extracellulari possono essere presenti nel campo di xxzioni
	14:48–15:00	e::h possono contenere diversi tipi di proteina e guardate che accade sempre più spesso che si trovino proteine presenti in aggregati da patologie diverse,

Parlante	Tempo unità	Testo
	15:01–15:07	però fondamentalmente abbiamo sempre la presenza di questi aggregati proteici.
	15:07–15:12	per questo motivo tutte queste forme di malattie neurodegenerative,
	15:12–15:17	vengono considerati comunemente delle proteine cattive.
	15:18–15:25	perché c'è proprio un'alterazione a carico del metabolismo delle proteine.
	15:25–15:29	in particolar modo c'è un'alterazione,
	15:30–15:35	in tutti i casi del pathway di degradazione di queste proteine.
	15:35–15:41	quindi del sistema proteasoma del sistema lisosomiale o di entrambi.
	15:42–15:48	eh per cui m:h diciamo c'è un legame molto stretto
	15:49–15:52	tra l'accumulo di questi aggregati
	15:52–15:56	e l'alterazione dei sistemi di degradazione.
	15:58–16:03	poi come sempre se dobbiamo stabilire qual è l'uovo qual è la gallina,
	16:04–16:06	abbiamo dei problemi perché
	16:07–16:09	e:h non è chiaro se
	16:10–16:11	l'aggregato
	16:12–16:15	la presenza di un aggregato determini
	16:15–16:16	la
	16:16–16:21	e:h l'alterazione del pathway di degradazione
	16:21–16:27	oppure se l'aggregato si forma perché il pathway di degradazione non funziona.
	16:29–16:33	tra l'altro non possiamo escludere che i processi vadano in parallelo.
	16:34–16:36	e s'(influenzino a vicenda.
	16:38–16:42	per cui abbiamo anche questo aspetto da tenere in considerazione.
	16:43–16:51	l'altro aspetto importante riguardo agli aggregati è che per molto tempo l'aggregato veniva considerato
	16:52–16:55	un diciamo qualcosa di negativo.
	16:55–16:56	nella cellula.
	16:57–17:06	per cui e:h sono stati eh sperimentati e anche oggi ancora si stanno sperimentando moltissimi approcci cosiddetti
	17:06–17:09	con dei farmaci antiaggreganti.
	17:10–17:15	cioè dei f~ delle molecole che cercano di bloccare l'aggregazione,
	17:15–17:18	di queste proteine a dare queste inclusioni.
	17:20–17:20	in realtà
	17:21–17:22	e::h
	17:23–17:29	nessuno di questi di queste molecole ha superato i trial clinici ed è entrato in commercio.
	17:29–17:31	perché eh in realtà
	17:32–17:37	e:h si sta sempre di più rivalutando il concetto di aggregato
	17:38–17:47	e si: si è visto che per le diverse proteine coinvolte nelle proteinopatie che vedremo una per una nelle diverse malattie
	17:48–17:52	ehm la forma tossica non è l'aggregato
	17:53–17:57	ma sono le fibrille oligomeriche che si formano prima
	17:58–18:05	e anzi molti ricercatori pensano che creare l'aggregato sia un sistema
	18:05–18:11	che il tessuto nervoso utilizza per eliminare queste fibrille tossiche
	18:11–18:15	perché dentro l'aggregato alla fine sono molto meno pericolose.
	18:16–18:17	tra l'altro

Parlante	Tempo unità	Testo
	18:17–18:27	l'aggregato stimola la microglia quando è funzionante alla fagocitosi mentre la fibrilla libera no
	18:28–18:28	quindi
	18:29–18:31	sembrerebbe un sistema
	18:31–18:34	non patogeno ma anzi di protezione
	18:35–18:40	e si sta proprio rivalutando il concetto di aggregato proteico.
	18:41–18:48	eh e questo spiegherebbe perché gli approcci terapeutici con gli anti-aggreganti non hanno funzionato.
	18:50–19:00	l'altro aspetto che sottolinea questo possibile ruolo di diciamo protezione dell'aggregato rispetto alle fibrille,
	19:01–19:05	è il concetto che e::hm
	19:05–19:13	anche negli studi post mortem di m:h pazienti anziani sani quindi non affetti da patologia
	19:14–19:16	spesso sono presenti aggregati.
	19:17–19:18	quindi
	19:18–19:22	evidentemente l'aggregato può non essere
	19:22–19:23	e:h un
	19:24–19:25	diciamo e:h
	19:26–19:29	un es~ una un qualcosa di negativo
	19:30–19:34	per il sistema nervoso ma potrebbe essere proprio una forma di protezione.
	19:35–19:40	perché anche i pazienti sani spesso in età avanzata presentano aggregati proteici.
	19:43–19:44	e::hm
	19:45–19:48	qual è la differenza in questi aggregati
	19:49–19:54	tra le diverse proteinopatie tra le diverse malattie neurodegenerative.
	19:55–19:58	fondamentalmente nelle diverse patologie
	19:58–20:04	almeno inizialmente si accumulano proteine diverse.
	20:05–20:09	abbiamo e::h ad esempio la betamiloide,
	20:10–20:14	che forma dei depositi di amiloide
	20:14–20:20	oppure le i grovigli neurofibrillari di proteina tau iperfosforilata,
	20:21–20:22	che sono presenti,
	20:23–20:27	sicuramente nei pazienti con alzheimer,
	20:27–20:28	ma non solo.
	20:29–20:34	e::hm sono presenti anche nelle demenze da corpi di levi,
	20:34–20:37	e nelle e::h demenze frontotemporali.
	20:39–20:43	per questo tutte queste forme di demenza nonostante
	20:44–20:51	l'eziogenesi sia diversa vengono incluse in un termine che è quello di anglonliopatie.
	20:52–20:57	perché sono tutte patologie in cui ci sono aggregati di betamiloide.
	20:58–21:10	come ci sono le amiloidopatie possiamo diciamo possiamo osservare anche delle cosiddette sinucleinopatie che sono tutte quelle patologie in cui ci sono aggregati di alfasinucleina.
	21:11–21:14	principalmente il parkinson,
	21:14–21:17	ma anche e::h la e::hm
	21:18–21:23	ad esempio nelle demenze da corpi di levi ci sono aggregati
	21:23–21:25	di alfasinucleina,
	21:26–21:30	che sono stati anche osservati in pazienti con alzheimer.

Parlante	Tempo unità	Testo
	21:32–21:44	mentre ovviamente nelle malattie da coliglutammina come l'huntington abbiamo degli aggregati di poliglutammina però queste sono un po' mh particolari,
	21:45–21:55	poi abbiamo tutta una serie di patologie con aggregati di ti di pi quarantatré soprattutto nella sla e in alcune forme di demenze frontotemporali.
	21:56–21:57	ora
	21:58–22:00	questa è una visione classica
	22:01–22:06	un po' avanzata ma classica delle malattie neurodegenerative come proteinopatie.
	22:07–22:10	il punto è che sempre più spesso si trovano
	22:10–22:14	aggregati che possono contenere le diverse proteine.
	22:15–22:20	e i confini >come vedete< tra una patologia e l'altra diventano sempre più sfumati.
	22:21–22:23	e per la sintomatologia,
	22:24–22:29	e per i meccanismi molecolari, e per le proteine che formano aggregati nelle stesse.
	22:29–22:32	e anche questo ovviamente è un indizio,
	22:33–22:40	che sembra supportare l'idea di meccanismi comuni alle diverse forme neuropatologiche.
	22:41–22:46	l'altro m:h diciamo non ho la slide per questo ma l'altro aspetto
	22:46–22:52	e::h invece che diffe~ il vero aspetto che differenzia le patologie,
	22:53–22:57	è il tipo di neurone che inizia a degenerare.
	22:57–23:04	nelle fasi iniziali delle patologie iniziano a differenziare neuroni diversi e li vedremo.
	23:05–23:06	e::h forse
	23:06–23:14	l'ipotesi è che diversi tipi neuronali siano suscettibili siano maggiormente suscettibili a un certo tipo,
	23:14–23:17	di proteina che porta la proteinopatia,
	23:18–23:28	e::h però poi con l'avanzare della patologia ad un certo punto iniziano a degenerare anche altri tipi neuronali nelle diverse patologie,
	23:28–23:35	e i confini tra una e l'altra e dal punto di vista della neurodegenerazione, e dal punto di vista dei meccanismi,
	23:36–23:41	e anche della sintomatologia ovviamente diventano sempre più sfumati.
	23:42–23:43	allora,
	23:44–23:49	dicevamo e::h del legame tra aggregati proteici,
	23:50–23:50	e
	23:51–23:54	e::hm neurodegenerazione
	23:55–24:01	legando questo alla alterazione della degradazione delle proteine.
	24:02–24:09	ora come vi ho detto il concetto più attuale è che questi aggregati che si formano e che si osservano,
	24:10–24:15	in realtà siano un sistema almeno inizialmente di protezione.
	24:15–24:16	perché?
	24:16–24:24	perché fondamentalmente una caratteristica comune di tutte queste proteine che formano aggregati,
	24:24–24:25	è il fatto che
	24:26–24:34	cambiano la loro conformazione assumono una conformazione a foglietto beta,
	24:35–24:38	questa conformazione a foglietto beta,

Parlante	Tempo unità	Testo
	24:38–24:41	tende a dare due effetti
	24:41–24:45	da una parte rende queste proteine appiccicose,
	24:46–24:50	e quindi si ehlegano fra di loro e formano gli aggregati
	24:51–24:52	dall'altra,
	24:52–25:01	e::hm il foglietto beta non piace tanto ai sistemi di (protezione) delle proteine quindi al proteazoma soprattutto ma anche al lisosoma.
	25:01–25:02	per cui,
	25:02–25:09	nel momento in cui le proteine assumono questa conformazione a foglietto beta tendono a,
	25:09–25:12	come dire intasare il proteasoma.
	25:13–25:22	e::hm per cui nella cellula si accumulano delle proteine che hanno un folting alterato,
	25:23–25:26	spesso sono ubiquitinate,
	25:26–25:29	però non riescono ad essere degradate.
	25:30–25:33	e queste proteine col folding alterato,
	25:33–25:37	e::h intasano quindi l'attività del proteasoma,
	25:37–25:44	si accumulano e danno dei degli aggregati diciamo neurofibrillari,
	25:44–25:45	che sono
	25:46–25:49	tossici tossici per la cellula perché?
	25:50–25:53	alterano il funzionamento del proteazoma,
	25:53–26:01	si accumulano specialmente molti di questi si accumulano nel nucleo e vanno ad alterare la trascrizione,
	26:02–26:03	e::hm e poi
	26:03–26:07	bloccano il processo dell'autofagia,
	26:08–26:15	perché andando a bloccare i lisosomi poi i lisosomi non sono disponi- bili nel processo autofagico.
	26:16–26:25	inoltre nei neuroni queste proteine malfoldate che danno queste fib- rille alterano il trasporto assonale,
	26:26–26:31	e il rilascio di neurotrasmettitori a livello delle sinapsi.
	26:31–26:41	quindi >diciamo< anche considerando questo neurone fatto un po' strano che ha il corpo cellulare molto grande e questo (assoncino) piccolo qui un po' ((ride))
	26:42–26:46	e::h quello che si vede è che fondamentalmente,
	26:46–26:49	queste proteine malfoldate,
	26:50–26:55	e::h alterano la fisiologia del neurone a tanti livelli,
	26:56–27:00	e::h impedendo il corretto funzionamento del neurone stesso.
	27:01–27:06	nel momento in cui questa situaizone si protrae nel tempo,
	27:06–27:14	e c'è un numero elevato e crescente di neuroni espo~ esposti a questa situazione,
	27:14–27:20	quello che succede è che i neuroni iniziano a morire e compaiono i sintomi xx
	27:21–27:22	il vero problema,
	27:23–27:25	di tutte le malattie neurodegenerative,
	27:26–27:33	a parte quelle che hanno la causa genetica perché li se c'è una famil- iarietà si sa prima che arriverà la malattia,
	27:34–27:37	è il fatto che quando compaiono i sintomi
	27:37–27:39	ormai i neuroni sono morti.
	27:40–27:41	e quindi
	27:41–27:45	è difficile attuare degli approcci terapeutici

Parlante	Tempo unità	Testo
	27:46–27:51	perché che cosa andiamo a curare che la maggior parte sono già andati
	27:52–27:59	e::hm il problema vero che si sta iniziando ad affrontare è quello della diagnosi preclo~ precoce.
	28:00–28:00	perché
	28:01–28:05	se si riuscisse ad avere dei sistemi diagnostici
	28:05–28:13	tali da identificare la comparsa di alterazioni che porteranno alla neuropatologia pri:ma
	28:14–28:16	della comparsa dei sintomi,
	28:16–28:20	allora si potrebbe pensare di attuare degli approcci terapeutici.
	28:21–28:22	per prevenire
	28:23–28:30	e::h il danno perché curarlo quando si è arrivati alla neurodegenerazione è praticamente impossibile.
	28:30–28:33	se non con la sostituzione neuronale che
	28:34–28:42	come vedremo è un approccio che si sta contestando per quelle piccole patologie in cui degenera un piccolo numero di neuroni,
	28:42–28:47	ma ovviamente in una patologia come l'alzheimer in cui c'è una devastazione
	28:47–28:50	delle intere aree sottocorticali e corticali,
	28:51–28:57	non è possibile perché significherebbe dovere sostituire per metà dei neuroni del sistema nervoso.
	28:58–29:03	per cui un punto fondamentale è proprio legato a questo.
	29:03–29:07	gli aggregati diciamo e:h che
	29:08–29:16	a~ includono queste proteine senza andare quindi a bloccare il proteasoma il trasporto assonale:
	29:16–29:18	e::h il rilascio dei neurotrasmettitori,
	29:19–29:25	alla fine sono neuroprotettivi stanno lì da una parte dentro e fuori la cellula,
	29:26–29:31	meglio ancora se fuori perché così arriva la microglia e fagocita e l'abbiamo nominato,
	29:31–29:41	e non c'è fondamentalmente il danno cellulare che è legato a: alla presenza di queste proteine malfoldate.
	29:43–29:44	nello stesso tempo
	29:45–29:53	e::h questa presenza delle proteine con folding sbagliato quindi folding a: foglietto beta,
	29:54–29:56	in proteine che normalmente non ce l'hanno
	29:57–29:58	e::hm
	29:59–30:03	le questo fa sì che queste proteine tendano
	30:03–30:06	a come vi ho detto essere appiccicose.
	30:07–30:09	cioè attaccarsi una all'altra.
	30:10–30:13	ma qual è il problema? che andando a interagire,
	30:14–30:20	e::h queste proteine sembrano riuscire a trasferire questo folding sbagliato ad altre
	30:21–30:22	per cui
	30:22–30:33	quando iniziano le prime proteine ad assumere questo folding a foglietto beta poi tendono ad avere quello che si chiama effetto prionico.
	30:35–30:41	i prioni voi sapete sono degli agenti patogeni di natura proteica.
	30:42–30:50	e::h sono stati considerati per molto tempo degli organismi strani perché andavano contro tutti i principi della genetica.
	30:51–30:54	nel senso che non hanno un acido nucleico,

Parlante	Tempo unità	Testo
	30:54–30:58	di partenza che permette la loro replicazione.
	30:58–31:09	ma questi prioni si replicano andando a trasferire le caratteristiche strutturali ad altre proteine e questa caratteristica strutturale è essenzialmente
	31:09–31:13	e::h una conformazione totalmente a foglietto beta.
	31:14–31:32	ora eh in tutte le malattie neurodegenerative le diverse proteine quindi la betamilosi per l'alzheimer, l'alfasinucleina per il parkinson, il ti di pi quarantatre per la sla e la demenza frontotemporale, e così via,
	31:33–31:38	assumono questa struttura a foglietto beta tendono a diventare appiccicose.
	31:39–31:50	e a trasferirla ad altre per questo si è pensato che ci potesse essere la capacità di queste proteine di:
	31:50–31:58	spingere altre proteine ad assumere questa conformazione e quindi a propagare il danno fondamentalmente.
	31:59–32:16	per dimostrare l'ipotesi prionica è stato fatto questo esperimento in cui si è preso un topo con una malattia neurodegenerativa ed è stato fatto per la proteina prionica ed è stato fatto per la mucca pazza per intenderci,
	32:17–32:20	come controllo positivo di un'ipotesi prionica,
	32:21–32:28	è stato fatto per la proteina betamiloide l'alfasinucleina la proteina tau e più recentemente per ti di pi quarantatré
	32:29–32:38	e::h il topo malato a un certo punto perché ha le mutazioni genetiche che causano queste:
	32:38–32:44	questi aggregati di metamiloide alfasinucleina e così via a un certo punto sviluppa le placche.
	32:45–32:47	a livello del sistema nervoso.
	32:47–32:53	a quel punto veniva prelevato il tessuto nervoso di questo topo e si facevano degli xxx,
	32:54–33:01	e si andava a utilizzare il lisato oppure la proteina sintetica malfoldata.
	33:02–33:03	questo lisato,
	33:03–33:09	andava poi ad essere iniettato a livello cerebrale in un topo sano che non aveva,
	33:10–33:14	e::h diciamo che non avrebbe sviluppato la patologia.
	33:14–33:20	e quello che si è visto sia che per il lisato che per la proteina sintetica aggregata,
	33:21–33:23	andandola a iniettare nel topo sano,
	33:24–33:27	nel tempo il topo sviluppa aggregati,
	33:28–33:30	perdita neuronale in alcuni casi,
	33:31–33:37	e si arriva alla morte dell'animale con dei sintomi tipo
	33:38–33:39	simili a quelli che sviluppano
	33:40–33:43	diciamo i modelli delle diverse patologie.
	33:44–33:47	questo ha ovviamente dimostrato l'ipotesi prionica.
	33:48–33:54	del e::h diciamo del ruolo dell'effetto di queste proteine nelle diverse neuropatologie.
	33:56–33:57	e::hm
	33:58–34:06	ora m:h abbiamo detto che l'effetto di queste proteine malfoldate di questi
	34:06–34:10	e::hm accumuli ehm diciamo della presenza di queste neurofibrille,
	34:11–34:13	è principalmente una morte neuronale.

Parlante	Tempo unità	Testo
	34:15–34:16	e la morte neuronale,
	34:17–34:22	avviene in quasi mh in tutte le patologie attraverso un meccanismo apoptotico.
	34:23–34:27	più recentemente si è visto che anche la microctosi,
	34:27–34:31	che è una morte necrotica programmata è coinvolta,
	34:31–34:37	nella neurodegenerazione a livello delle malattie neurodegenerative.
	34:38–34:43	e questo è comune a tutte le patologie neurodegenerative.
	34:44–34:52	come pure comune a tutte queste pa~ a tutte queste patologie è un'alterazione a carico dei mitocondri
	34:53–35:04	i mitocondri tendono ad essere danneggiati e c'è un'alterazione dell'omeostasi del calcio della fissione e della fusione dei mitocondri,
	35:04–35:08	e c'è una grossa produzione di specie reattive dell'ossigeno.
	35:09–35:15	che vanno a propagare l'alterazione mitocondriale e il danno.
	35:16–35:22	ora e::h anche qui noi stiamo parlando di tutti meccanismi come dire in parallelo.
	35:23–35:28	perché noi non sappiamo quali sono le cause cioè noi non sappiamo se il danno al mitocondrio,
	35:29–35:34	è quello che provoca i ros o sono i ros che provocano il danno al mitocondrio.
	35:35–35:47	e::h non sappiamo se sono queste proteine malfoldate che provocano l'alterazione mitocondriale o provocano l'apoptosi e indirettamente l'alterazione mitocondriale.
	35:47–35:54	cioè l'ordine la sequenza con cui compaiono nelle diverse patologie questi xxx,
	35:54–35:59	non è noto. però ci sono e sono comuni a tutte le patologie.
???	35:59–36:01	ma questa necrosi programma[ta]
BO093	36:01–36:02	[x]xxxx sì
???	36:02–36:06	quella lì esiste solo in una condizione patologica
BO093	36:06–36:09	no no è anche fisiologica anche durante lo sviluppo
???	36:09–36:11	ma una necrosi?
BO093	36:11–36:13	una necrosi programmata la necroctosi.
???	36:13–36:15	ma non causa infiammazione?
BO093	36:15–36:19	causa infiammazione ma è controllata non è casuale eh
	36:20–36:25	non è una necrosi casuale è una forma di morte necrotica,
	36:25–36:37	in cui si attiva il sistema immunitario in modo tale che poi elimini attraverso un livello di infiammazione non esagerato ovviamente le cellule che poi vanno incontro a: morte.
	36:38–36:45	questo durante lo sviluppo è chiaro che nelle malattie neurodegenerative la necroctosi contribuisce alla minore infiammazione.
	36:46–36:52	perché lì e::h abbiamo una attivazione eccessiva della microglia.
	36:53–36:57	però è un meccanismo che funziona anche fisiologicamente.
???	36:57–37:01	ma perché non sostituirla a una semplice apoptosi?
BO093	37:01–37:12	quello lo devi chiedere a madre natura non a me ((ride)) perché cioè ((ride)) per me poteva bastare l'apoptosi evidentemente no. >diciamo< sono dei pathway diversi poi
	37:12–37:21	adesso se ti farai un corso di fisiologia molecolare chi lo sta facendo xx le distinzioni tra questi tipi di morte sono sempre più sfumate.
	37:22–37:34	e sembrano veramente diciamo un continuum di tipi di morti avendo come estremi l'apoptosi e la necrosi classica e in mezzo ositutti questi tipi di morbo programmata,

Parlante	Tempo unità	Testo
	37:35–37:38	tra cui anche la morte autofagica perché c'è anche quella.
	37:39–37:52	per cui è diciamo una situazione più complessa però quello che è interessante xxx però perché un tipo di morte o l'altro non te lo so dire cioè non
	37:53–37:54	allora
	37:54–37:58	mitocondri allora il legame tra
	37:59–38:04	alterazione mitocondriale e neurodegenerazione è strettissimo
	38:04–38:18	considerate che molte patologie e::hm anche del neurosviluppo in cui eh ci sono xxxx a carico di geni che codificano per proteine mitocondriali,
	38:19–38:23	o alterazioni in generale anche a carico del di enne a mitocondriale,
	38:24–38:27	determinano quasi sempre un fenotipo neurale.
	38:29–38:35	e::h quindi c'è un legame veramente strettissimo tra mitocondri e sistema nervoso.
	38:36–38:45	perché magari semplicemente che il sistema nervoso è più sensibile e suscettibile all'alterazione della funzionalità dei mitocondri,
	38:45–38:49	però fondamentalmente questo è il punto c'è un legame strettissimo.
	38:50–39:04	ora nelle malattie neurodegenerative vedremo addirittura è stato visto che per quanto riguarda il parkinson gli inibitori ad esempio del complesso primo della catena respiratoria mitocondriale,
	39:05–39:11	provocano il parkinson familiare e questo del parkinson scusa~ sporadico,
	39:11–39:21	eh ad eziologia ambientale e questo è stato visto perché non so se sapete che a xxxx xxx venivano utilizzati come,
	39:21–39:23	antiparassitari
	39:23–39:30	e::hm negli cin~ quaranta e cinquanta e ovviamente veniva usati dai contadini senza nessun tipo di protezione.
	39:31–39:38	in queste ehp popolazioni rurali c'era un'incidenza elevatissimi di parkinson,
	39:39–39:49	ed è stata messa in diciamo in relazione all'utilizzo di questi antiparassitari che andavano proprio ad agire sul complesso primo della catena respiratoria.
	39:50–39:56	tant'è che adesso noi utilizziamo queste molecole per creare dei modelli farmacologici di parkinson.
	39:57–40:00	proprio perché c'è una casua~ causalità diretta.
	40:01–40:06	ora e::hm l'altro aspetto è che specialmente nel parkinson,
	40:07–40:18	nelle se noi consideriamo forme genetiche di parkinson molte di queste sono date da mutazioni di geni che cau~ che codificano per proteine mitocondriali.
	40:18–40:26	quindi c'è un legame strettissimo specialmente per il parkinson ma anche per le altre forme di
	40:26–40:29	e::hm malattie neurodegenerative.
	40:29–40:38	l'altro aspetto è che ovviamente sapete bene che il mitocondrio è centrale nella morte apoptotica,
	40:39–40:46	e::h specialmente in quel processo che viene definito apoptosi intrinseca che è proprio mediata dal mitocondrio,
	40:46–40:54	ed è ovviamente se è alterata la funzionalità del mitocondrio si producono specie reattive dell'ossigeno.
	40:54–41:08	e quindi la centralità del mitocondrio dell'alterazione mitocondriale è abbastanza ovvia in quasi tutte in tutte le malattie neurodegenerative.

Parlante	Tempo unità	Testo
	41:10–41:22	l'altro e::hm aspetto eh che è tipicamente neuronale ovviamente è il fatto che ne momento in cui ci sono queste neurofibrille,
	41:23–41:29	e::h queste tendono ad alterare il trasporto assonale.
	41:29–41:34	alterando il trasporto assonale che cosa succede prima di tutto che;
	41:35–41:43	le vescicole e le proteine coinvolte nella sintesi dei neurotrasmettitori non raggiungono l'estremità sinattica.
	41:44–42:03	eh in secondo luogo quello che succede è che le proteine e organuli invecchiati che devono essere sostituiti che si trovano all'estremità sinattica non riescono ad essere riportati nel corpo neuronale e quindi non riescono ad essere eliminati propriamente.
	42:04–42:15	per cui c'è un accumulo di queste proteine e organuli malfunzionanti a livello dell'estremità sinattica che altera proprio la funzionalità della neurotrasmissione.
	42:15–42:21	unito al fatto che appunto c'è un deficit a carico dei neurotrasmettitori.
	42:22–42:31	e::hm ora questa è un'immagine che vi ho già fatto vedere quando vi ho parlato del trasporto assonale,
	42:32–42:38	e quest'immagine vi mostra anche e::h un'altra situazione perché?
	42:39–42:47	e::hm il trasporto assonale è m:h fortemente primariamente alterato soprattutto nelle tauopatie,
	42:48–42:51	che sono l'huntington e le demenze:
	42:52–42:58	scusatemi l'huntington l'alzheimer e le demenze associate a aggregati di proteina tau,
	42:59–43:00	e::hm
	43:01–43:05	perché perché la proteina tau è una proteina associata ai microtubuli.
	43:06–43:27	nelle forme patologiche la proteina tau viene iperfosforilata e l'iperfosforilazione di questa proteina fa sì che non riesca a funzionare propriamente associata ai microtubuli e e::hm inizialmente si altera al trasporto ma quello che succede alla fine è che c'è proprio una disgregazione dei microtubuli.
	43:28–43:44	tant'è che all'interno delle cellule si creano i cosiddetti grovigli neurofibrillari che sono dei grovigli fatti da proteina tau iperfosforilata e alfa e beta xxxx che rimangono diciamo inglobati in questi grovigli.
	43:44–43:56	nell'huntington invece c'è un'alterazione dell'acetilazione m:h vedremo anche nell'articolo la prossima settimana e questa alterazione dell'acetilazione,
	43:58–44:14	e::hm determina una modificazione della struttura e della funzione dei microtubuli che porta a un'alterazione del trasporto assonale e lì è stato visto in maniera molto evidente e rilevante,
	44:16–44:30	e::hm ap~ m:h dicevamo che questa alterazione a livello di trasporto assonale e di microtubuli soprattutto può causare la morte cellulare.
	44:31–44:40	perché e::h spesso l'alterazione del trasporto e l'alterazione citoscheletrica precede la morte del neurone.
	44:40–44:45	e::h e essa stessa può indurre la morte cellulare.
	44:48–44:49	allora
	44:52–44:54	qualcuno (.) no
	44:55–45:11	e::hm l'ultimo aspetto che è comune alle diverse neuropatologie riguarda le cellule non neuronali del sistema nervoso centrale e principalmente microglia e assonciti.

Parlante	Tempo unità	Testo
	45:11–45:23	infatti eh quando abbiamo parlato ehdi questi tipi cellulaeri abbiamo detto che per molto tempo sono stati studiati solo in relazioni alle neuropatologie perché?
	45:24–45:35	perché nelle fasi avanzate dell patologia e negli studi post mortem una caratteristica comune tra l'altro trasversale a tutte le forme delle patologie croniche,
	45:36–45:38	era quella di una gliosi,
	45:39–45:45	e::h e presenza di microglia attivata a livello del tessuto cerebrale.
	45:46–45:51	gliosi che significa aumento del numero di queste cellule,
	45:51–45:58	e e::h ovviamente una flubosi e quindi attivazioni infiammatoria delle cellule stesse.
	45:58–46:10	ora e::h questo se vi ricordate era stato considerato diciamo è ciò che ha spinto a studiare queste cellule solo ed esclusivamente
	46:10–46:22	eh come cellule cattive che venivano attivate contribuivano alla deurodegenerazione a carico delle durante le neuropatologie.
	46:23–46:35	adesso m:h sappiamo che la visione è completamente diversa sappiamo che queste cellule svolgono una tutta una serie di funzioni fisiologiche,
	46:35–46:38	eh sia durante lo sviluppo che nell'adulto,
	46:38–46:44	e quindi quello che si è visto e che vi ricordo in questa slide è proprio il fatto che
	46:45–46:54	nelle patologie si pensa che ci sia prima di tutto una perdita della funzione trofica e fisiologica di queste cellule
	46:55–47:01	questa perdita di funzione eh ovviamente fa sì che i neuroni ma:nhino,
	47:01–47:17	del supporto di queste cellule del ruolo fisiologico e protettivo di queste cellule e quindi si possa innescare un danno e ovviamente quando il danno è prolungato o molto diffuso a livello ditessuto nervoso,
	47:17–47:24	queste cellule acquisiscono un fenotipo tossico che contribuisce al danno e alla morte del neurone.
	47:25–47:35	questo è vero soprattutto per la microglia per cui vi ricordo che nelle diverse patologie è stato visto che prima c'è una cosiddetta attivazione emme due,
	47:35–47:40	neuroprotettiva e successivamente una' attivazione emme uno neurotossica.
	47:42–47:54	e::hm e questo ha portato anche per le patologie a proporre il concetto della morte neuronale nelle patologie croniche del sistema nervoso centrale,
	47:55–48:01	eh attraverso il meccanismo cosiddetto xx autonomus quindi e::
	48:02–48:04	queste aggregati proteici
	48:04–48:35	la presenza delle neurofibrille, l'alterazione del proteasoma, l'at~ l'alterazione della funzionalità mitocondriale, la produzione di radicali dell'ossigeno, non sono solo a carico dei neuroni ma sono anche a carico di osseciti e di xxxx e questo farebbe sì che queste cellule perdano la loro capacità e innescherebbero quindi la morte a carico dei neuroni.
	48:36–48:46	ora e::h questa è un'ipotesi che sta eh diciamo diventando sempre più rilevante soprattutto associata ad un altro concetto.
	48:46–48:59	voi sapete che queste patologie tutte hanno come fattore di rischio principale l'età infatti sono tutte patologie la cui incidenza aumenta con la me~ con l'aumentare dell'età.

Parlante	Tempo unità	Testo
	48:59–49:06	per alcune è evidentissimo per altre meno però fondamentalmente l'età è il principale fattore di rischio.
	49:07–49:10	ora questo vuol dire che;
	49:12–49:18	diciamo questo è stato associato al fatto che la microglia soprattutto ad un certo punto,
	49:18–49:24	diventerebbe una microglia senescente invecchiata.
	49:24–49:32	eh cosiddetta distrofica perché non è più in grado di svolgere le sue funzioni trofiche protettive.
	49:33–49:44	e questo co~ contribuirebbe allo scatenarsi della patologia quindi fino a un certo punto la microglia funziona e anche le i neuroni producono
	49:45–50:02	e::hm protei~ neurofibrille radicali dell'ossigeno o qualsiasi altra cosa c'è una microglia in grado di eliminare gli aggregati fagocitarli fagocitare le cellule morte e quindi fondamentalmente tiene controllato il danno.
	50:03–50:13	nel momento in cui invece la microglia invecchia e diventa seniscente e distrofica la microglia non sarebbe più in grado di controllare,
	50:14–50:20	questa situazione negativa che si realizza all'interno del neurone e questo spiegherebbe anche perché
	50:21–50:29	tutta una serie di stili di vita a partire dall'alimentazione alla assenza di patologie come il diabete,
	50:30–50:42	e::h con~ diciamo lo stile di vita contribuirebbe alla comparsa più o meno precoce della patologia andando proprio a modulare l'attivazione della microglia.
	50:43–50:57	perché se uno fa una dieta sana ed equilibrata la cosiddetta dieta mediterranea fa attività sportiva non fuma e ha uno stile di vita sano questo abbassa l'infiammazione
	50:58–51:05	e quindi la microglia reagisce meglio a questi stimoli per cui questo sarebbe un legame
	51:06–51:13	diciamo una ipotesi che lega l'incidenza degli stili di vita alla comparsa delle patologie.
	51:14–51:27	però ovviamente tutto deve essere utleriormente dimostrato e questo era lo schema che vi ho già mostrato proprio del ruolo delle diverse cellule gliali nelle diverse patologie.
	51:28–51:34	un altro caratteristi~ un'altra caratteristica comune a tutte le patologie,
	51:34–51:39	è la formazione di questi cosiddetti granuli di stress.
	51:40–51:50	queste sono delle formazioni citoplasmatiche che si formano molto rapidamente nelle cellule specialmente le cellule neuronali,
	51:50–51:53	quando sono esposte a stress.
	51:54–51:59	questi granuli di stress contengono delle proteine che legano il di erre enne a.
	52:00–52:04	tra cui eh ad esempio la xxxxx protein.
	52:04–52:09	ma anche altre proteine tra cui la famosa ti di pi quarantatré.
	52:10–52:24	che è fortemente associata alla sla e alla demenza frontotemporale per due motivi primo perché le mutazioni sui geni che codificano per questa possono causare forme familiare di xx demenza frontotemporale,
	52:25–52:36	secondo perché la ti di pi quarantatre si trova negli aggregati intracellulari anche delle forme di sla e di demenza frontotemporale sporadiche quindi c'è un legame molto stretto.

Parlante	Tempo unità	Testo
	52:37–52:48	e::h ma aggregati contenenti questi granuli da stress si trovano anche nell'alzheimer e in altre patologie.
	52:48–52:55	e sembrano essere importanti nell'eziogenesi delle patologie perché andrebbe ad alterare,
	52:55–52:58	fondamentalmente il fenomeno di traduzione.
	52:59–53:04	andando a intrappolare i trascritti associati a xxx (proteine).
	53:05–53:08	fondamentalmente in condizioni fisiologiche,
	53:08–53:16	quello che succede è che i ribosomi si legano a un trascritto e permettono la trascrizione.
	53:17–53:25	in condizioni di stress i ribosomi associati ai trascritti e le proteine associate ai trascritti come la ti di pi quarantatré,
	53:25–53:29	andrebbero ad aggregarsi tra loro come a proteggere
	53:30–53:32	questi trascritti
	53:32–53:38	e quello che succede è che si creano questi granuli da stress che si aggregano all'interno delle cellule.
	53:39–53:45	questo è stato visto molto bene come ho detto nella sla e nella demenza frontotemporale
	53:46–53:55	un po' meno per altre patologie ma sembrano essere coinvolte perché in tutte queste patologie abbiamo un'alterazione dell'espressione genica che
	53:55–54:02	può essere dovuta ad espressioni trascrizionali come sa~ vedremo è molto evidente nell'huntington.
	54:02–54:09	ma può essere anche dovuta ad un'alterazione dei meccanismi di traduzione locale,
	54:09–54:16	abbiamo parlato molto della traduzione locale dei trascritti al livello delle estremità sinaptiche.
	54:17–54:25	ovviamente se c'è una condizione di stress la cellula cerca di proteggere questi trascritti formando questi granuli da stress
	54:26–54:30	ma quello che succede è che spesso poi non avviene la traduzione in maniera corretta.
	54:31–54:35	per cui è sì un meccanismo di protezione però allo stesso tempo,
	54:35–54:41	se si eccede in questo meccanismo di protezione perché il danno è prolungato,
	54:42–54:46	allora quello che succede è che si altera il meccanismo di traduzione,
	54:46–54:50	e::hm e quindi di produzione delle proteine.
	54:50–54:56	questi granuli da stress vi ho detto sono stati trovati in molte patologie ma soprattutto nella sla.
	54:56–54:59	allora fatta questa premessa,
	55:00–55:10	e::h che è come vi ho detto comune a tutte le patologie iniziamo a parlare di tutte le singole malattie neurodegenerative partendo ovviamente,
	55:11–55:17	da quella forse più nota sicuramente più diffusa che è il morbo di alzheimer.
	55:18–55:18	allora
	55:20–55:26	il morbo di alzheimer è stato diciamo identificato all'inizio del secolo scorso.
	55:26–55:31	da questo neurologo che eh era alois alzheimer,
	55:32–55:39	e e::hm studiò il caso di questa donna che aveva una cinquantina d'anni e che manifestava

Parlante	Tempo unità	Testo
	55:40-55:52	una strana forma di patologia psichiatrica. allora siamo negli anni di freud, jung e tutto il resto, quindi c'era molto attenzione specialmente nella zona
	55:52-55:59	austriaca tedesca della svizzera tedesca e della germania del sud c'era molta attenzione verso questi casi
	55:59-56:13	però ovviamente secondo la visione classica degli studi psicologici le malattie psichiatriche dovevano avere essenzialmente un'origine legata a diciamo allo stato psicologico
	56:14-56:23	invece lui che è un neurologo era convinto che ci fossero delle forme di patologie che avessero una base fisica, fisiologica.
	56:24-56:38	e studiò il caso di questa donna questa donna dopo qualche anno morì questa donna aveva prima una perdita della memoria del consolidamento delle memorie poi una perdita delle memorie
	56:38-56:53	a: e::hm consolidate con una cosiddetta amnesia prima eterograde e poi retrograda quindi prima non riusciva a consolidare le memorie e poi le perdeva anche quelle già consolidate.
	56:53-57:01	in più aveva disturbi del sonno, sintomi psichiatrici, tutta una serie di il quadro classico delle vie dell'alzheimer.
	57:02-57:08	e::hm quando questa donna morì ovviamente essendo un medico, un patologo decise di fare l'autopsia.
	57:09-57:23	e si trovò di fronte ad un encefalo in cui c'è una forte riduzione della sostanza grigia un aumento della dimensione dei ventricoli e la presenza di queste caratteristiche inclusioni,
	57:24-57:27	che lui eh definì placche
	57:27-57:38	poi dopo si scoprì che erano le placche di betamiloide e i grovigli che erano quei grovigli neurofibrillari continenti proteina tau xxxxxxxx.
	57:38-57:40	quindi vide i sintomi,
	57:41-57:46	nella paziente riduzione della sostanza e::h grigia,
	57:46-57:52	ampliamento dei ventricoli quindi neurodegenerazione presenza di placche e di grovigli.
	57:53-58:04	lui presentò nel nel millevociosette questo da~ questi dati nel congresso di tubinga come sempre succede nessuno gli diede alcun tipo di considerazione.
	58:05-58:21	dopo di che continuò i suoi studi fino a qua~ quando alla fine la demenza di alzheimer le viene dato anche il suo nome venne proprio classificata come una forma di malattia neurodegenerativa cronica.
	58:22-58:23	ora
	58:23-58:30	la il morbo di alzheimer determina quella che è una delle forme più comuni di demenza.
	58:30-58:38	però le demenze sono una categoria molto ampia di neuropatologie che possono avere cause molto diverse.
	58:39-58:50	e::h in m:h il morbo di alzheimer si stima che rappresenti circa il cinquanta sessanta per cento di tutti i casi di demenza.
	58:51-58:51	i:o
	58:52-59:04	m:h ho dei dubbi su questo dato di incidenza perché ovviamente mancando dei sistemi di classificazione della patologia,
	59:05-59:21	con i pazienti in vita la vera e propria definizione di alzheimer al momento si riesce a fare solo una diagnosi post mortem e quasi nessuno si mette a fare le autopsie di persone anziane per vedere se era realmente alzheimer,
	59:21-59:36	quello che secondo me succede per lo meno in italia poi in altri paesi so che in belgio sono più diciamo c'è una diagnostica molto più avanzata visto all'ultimo congresso della: xxx sull'alzheimer parkinson,

Parlante	Tempo unità	Testo
	59:37–59:51	quindi c'è una differenza fra paesi europei in in italia secondo la mia personalissima opinione questo dato è sopradimensionato ci sono tante demenze ma l'alzheimer non è detto che contribuisca per almeno la metà.
	59:52–1:00:05	ora e::hm quello che è noto è che la prevalenza della demenza è inferiore all'un per cento nei soggetti di età compresa tra i sessanta e i sessantaquattro anni,
	1:00:05–1:00:12	ma mostra un aumento esponenziale con l'età al punto che oltre gli ottantacinque anni,
	1:00:12–1:00:17	circa un terzo delle persone è affetto da demenza.
	1:00:18–1:00:29	e::h per cui ovviamente questo fa sì che le demenze incluso l'alzheimer rappresentino un problema molto importante di salute pubblica,
	1:00:30–1:00:35	e::h con dei costi sociali ed economici che sono elevatissimi.
	1:00:36–1:00:53	eh si è m:h è noto che nel duemilaeno c'erano oltre ventiquattro milioni di persone con segni di demenza e si stima che nel duemilaquaranta si possa arrivare fino a ottantuno milioni.
	1:00:54–1:01:00	questo è dovuto al fatto che c'è un incremento progressivo della vita della durata della vita media che però,
	1:01:01–1:01:02	come sempre
	1:01:02–1:01:07	la e::h diciamo la lunga vita non è detto che sia
	1:01:08–1:01:18	diciamo sovrapponibile a una buona lunga vita e quindi ovviamente c'è un incremento di queste e::h di queste patologie.
	1:01:19–1:01:26	quindi questo fa sì che l'età e l'invecchiamento siano il fattore di rischio principale,
	1:01:26–1:01:31	unito a questo ci sono tutta una serie di fattori eh socioeconomici.
	1:01:31–1:01:38	perché ad esempi il basso livello di istruzione e professionale la ridotta attività fisica e mentale,
	1:01:39–1:01:41	aumentano il rischio di
	1:01:42–1:01:43	contrarre queste patologie.
	1:01:44–1:01:52	altri fattori di rischio sono associati a altre malattie soprattutto malattie cardiovascolari,
	1:01:53–1:01:56	e::h ipercolesterolemia e diabete.
	1:01:57–1:02:03	ora eh tutte queste pato~ questi fattori aumentano il rischio della malattia,
	1:02:04–1:02:06	e come vi ho detto e::h