

# BOD1004

ortografico

## 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	eh dalle nove alle undici come al solito per quelli che seguono il corso 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	ehm perfetto così arriviamo alla lettura degli articoli 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	ehm e se riusciamo vi dirò qualcosa sulle patologie legate al neurosviluppo che sono essenzialmente patologie psichiatriche
	1:09-1:17	ehm 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	mh 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	eh 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	ehm 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 eh non riusciamo
	2:52-2:54	eh a aprlare più di tanto
	2:54-2:58	mh mentre le patologie neurodegenerative classiche
	2:58-3:03	eh si distinguono classicamente in patologie acute
	3:04-3:06	e abbiamo le lesioni del midollo spinale
	3:07-3:11	eh le lesioni cerebrali traumatiche l'ictus ischemico
	3:11-3:19	eh quindi tutta una serie di patologie di cui abbiamo parlato indirettamente perché vi ricordate quando abbiamo detto delle
	3:20-3:27	eh 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 derivavamno proprio da questi da queste forme traumatiche a cute che andando a lesionare
	3:37-3:47	determinate aree cerebrali portavano alla comprsa 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	mh 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	ehm e siccome questo è un corso di neurobiologia che è molto indirizzato diciamo agli aspetti cellulari molecolari ovviamente
	4:22-4:26	ehm 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 eh terapeutici in senso lato

Parlante	Tempo unità	Testo
	4:51–5:00	e quindi ovviamente eh possono essere un ambito di studio e di lavoro molto importante
	5:01–5:13	eh 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	ehm c'è inoltre anche da dire da ricordarvi più che altro il fatto che mm
	5:34–5:36	eh in
	5:37–5:39	diciamo nel caso di queste patologie
	5:40–5:51	eh noi ripetiamo molti degli argomenti che abbiamo trattato in questo corso dalla funzione dei diversi tipi di cellule presenti al livello del sistema nervoso centrale
	5:51–6:02	alla plasticità sinaptica che vengono alterate proprio in queste patologie 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 eh 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	ehm però em ci sono anche altre patologie che possono dare demenza come l'alzheimer come le demenze frontotemporali
	6:38–6:42	eh rientrano 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	ehm 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 ehm tratteremo solo lateralmente di xxxte
	7:16–7:17	allora
	7:17–7:19	eh ovviamente
	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 colpisce principalmente il sistema motorio
	8:09–8:11	e non alla demenza
	8:12–8:15	eh lo stesso eh 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 certo punto determina
	8:29–8:34	anche delle manifestazioni motorie perché i pazienti perdono capacità motorie
	8:35–8:39	ehm 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 fondamentale 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 eh possono essere assimilabili
	9:17–9:20	eh 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	eh 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 eh associazioni che vantano 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	eh è anche supportato dal fatto che
	10:44–10:48	finché queste patologie sono state studiate singolarmente
	10:49–10:52	eh 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 eh 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 parte 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	eh 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	mh 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 eh ci possono ci può essere un'eziologia genetica quando ci sono mutazioni geni che causano la patologia
	12:15–12:20	eh 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 ehm 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	ehm
	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	eh 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 mi 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	eh 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	eh 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'influenzano 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 eh 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 farmaci 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	eh
	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	eh si sta sempre di più rivalutando il concetto di aggregato
	17:38–17:47	e 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 ehm
	19:05–19:13	anche negli studi post mortem di mh 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	eh un
	19:24–19:25	diciamo eh
	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	ehm
	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 eh 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	ehm sono presenti anche nelle demenze da corpi di levi
	20:34–20:37	e nelle eh 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 sinnuncleinopatie 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 eh la ehm
	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 mh diciamo non ho la slide per questo ma l'altro aspetto
	22:46–22:52	eh 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	eh 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	eh 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 eh del legame tra aggregati proteici
	23:50–23:50	e
	23:51–23:54	ehm 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	ehm 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	ehm 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	eh 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	ehm 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 pic- colo qui un po'
	26:42–26:46	eh quello che si vede è che fondamentalmente
	26:46–26:49	queste proteine malfoldate
	26:50–26:55	eh alterano la fisiologia del neurone a tanti livelli
	26:56–27:00	eh 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	ehm 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 prima
	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	eh 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 eh che
	29:08–29:16	a~ includono queste proteine senza andare quindi a bloccare il proteasoma il trasporto assonale
	29:16–29:18	eh 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	eh 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	ehm
	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	eh 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	eh 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	eh 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	eh 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	eh 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 eh diciamo del ruolo dell'effetto di queste proteine nelle diverse neuropatologie
	33:56–33:57	ehm
	33:58–34:06	ora mh abbiamo detto che l'effetto di queste proteine malfoldate di questi
	34:06–34:10	ehm 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 eh 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	eh 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 programmata
BO093	36:01–36:02	xxxxx 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 eh 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 perché cioè 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 ehm 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	eh 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	ehm 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 ehm 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	ehm 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	eh 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 ehm aspetto eh che è tipicamente neuronale ovviamente è il fatto che ne momento in cui ci sono queste neurofibrille
	41:23–41:29	eh 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	ehm 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 eh un'altra situazione perché
	42:39–42:47	ehm il trasporto assonale è mh 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	ehm
	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 ehm 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 mh vedremo anche nell'articolo la prossima settimana e questa alterazione dell'acetilazione
	43:58–44:14	ehm 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	ehm ap~ mh dicevamo che questa alterazione a livello di trasporto assonale e di microtubuli soprattutto può causare la morte cellulare
	44:31–44:40	perché eh spesso l'alterazione del trasporto e l'alterazione citoschelettrica precede la morte del neurone
	44:40–44:45	eh e essa stessa può indurre la morte cellulare
	44:48–44:49	allora
	44:52–44:54	qualcuno no
	44:55–45:11	ehm l'ultimo aspetto che è comune alle diverse neuropatologie riguarda le cellule non neuronali del sistema nervoso centrale e principalmente microglia e assonciti
	45:11–45:23	infatti eh quando abbiamo parlato ehdi questi tipi cellulari abbiamo detto che per molto tempo sono stati studiati solo in relazioni alle neuropatologie perché

Parlante	Tempo unità	Testo
	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	eh 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 eh ovviamente una flubosi e quindi attivazioni infiammatoria delle cellule stesse
	45:58–46:10	ora eh 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 mh 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 manchino
	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	ehm 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 eh 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
	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

Parlante	Tempo unità	Testo
	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	ehm 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 fondamentalemente tiene controllato il danno
	50:03–50:13	nel momento in cui invece la microglia invecchia e diventa senescente 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	eh 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 ulteriormente 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
	52:37–52:48	eh 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

Parlante	Tempo unità	Testo
	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	ehm 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	eh 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 ehm studiò il caso di questa donna che aveva una cinquantina d'anni e che manifestava
	55:40-55:52	una strana forma di patologia psichiatrica allora siamo negli anni di freud jung e tutto il resto quindi c'era molta 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

Parlante	Tempo unità	Testo
	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 ehm consolidate con una cosiddetta amnesia prima eterograda 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	ehm 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 xxxxxxx
	57:38–57:40	quindi vide i sintomi
	57:41–57:46	nella paziente riduzione della sostanza eh 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	eh in mh il morbo di alzheimer si stima che rappresenti circa il cinquanta sessanta per cento di tutti i casi di demenza
	58:51–58:51	io
	58:52–59:04	mh 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
	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

Parlante	Tempo unità	Testo
	59:52–1:00:05	ora ehm 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	eh 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	eh con dei costi sociali ed economici che sono elevatissimi
	1:00:36–1:00:53	eh si è mh è noto che nel duemilaeuno 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 eh 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 eh 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	eh 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 eh