



VI CONVEGNO NAZIONALE  
CENTRO STUDI E RICERCHE - FONDAZIONE AMD

NAPOLI, 18-20 OTTOBRE 2012



CENTRO CONGRESSI  
STAZIONE MARITTIMA



# Diabete e Alzheimer: fisiopatologia in comune?

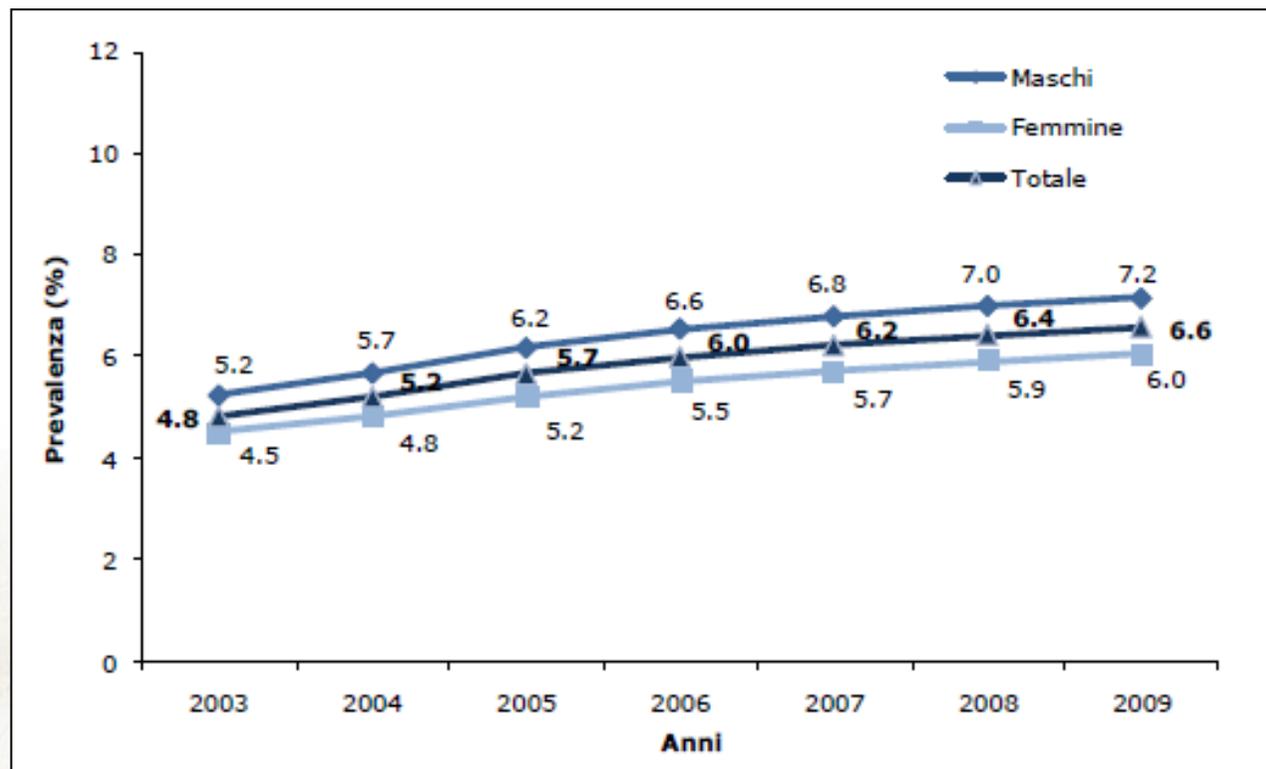
*Meccanismi molecolari e molecole in comune?*



Marta Di Carlo  
Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare (IBIM)  
CNR- Palermo



# Prevalenza del diabete mellito tipo 2



I dati degli Annali AMD 2008 evidenziano che il 61,9% della popolazione diabetica di Tipo 2 in Italia ha un'età superiore ai 65 anni, e che dal 2004 c'è stato un incremento del 3% dell'incidenza di diabete in questa fascia d'età



# Demenza

- La **Demenza** è caratterizzata dalla perdita di di capacità cognitive normalmente attribuite ad un normale processo d'invecchiamento
- Include la perdita di capacità di ragionare, della memoria, problemi nel linguaggio ed apprendimento, perdita di conoscenza, progressiva perdita dell'indipendenza.
- Un paziente con demenza può essere un rischio per se stesso e per altri.

Epidemiologia delle Demenze			
Demenza	Frequenza %	Età	Prevalenza %
Alzheimer	50 -60	65 - 69	1,0
Vascolare	10 -20	60 - 64	2,0
Corpi di Lewy	7 -25	70 - 74	4,1
Pick e FLD	2,9	75 - 79	8,0
Altre	5 - 15	80 - 84	16,0
Reversibili	5 -20	85 - 89	21,6



# Morbo di Alzheimer



## Dati epidemiologici

Malati: 543.000\* nel 2000 - 798.000 nel 2020

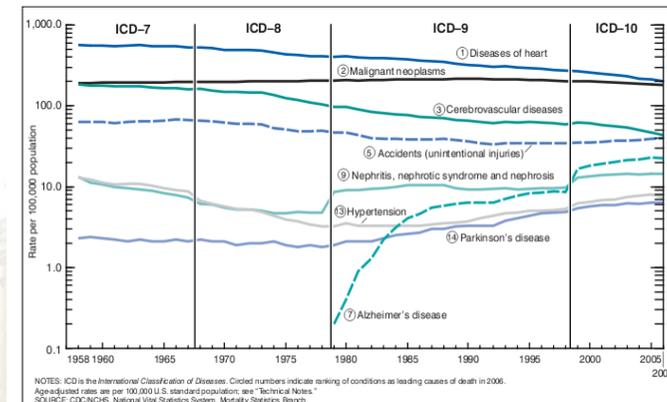
Costi annui per paziente:

86 MIO per la gestione assistenziale

15 MIO per diagnosi, terapia e monitoraggio

Caregiver: nell'84% è un familiare, impegnato per circa 110 h settimanali

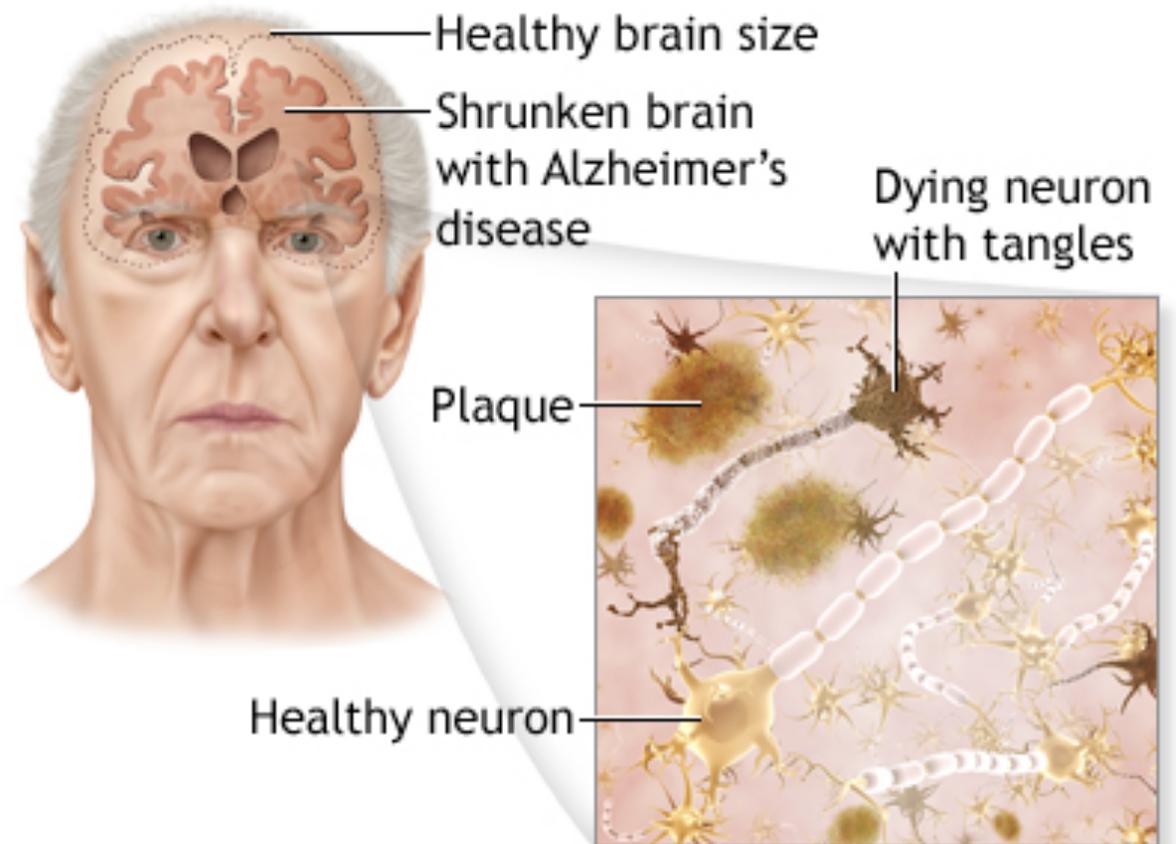
\* Fonte: ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging)





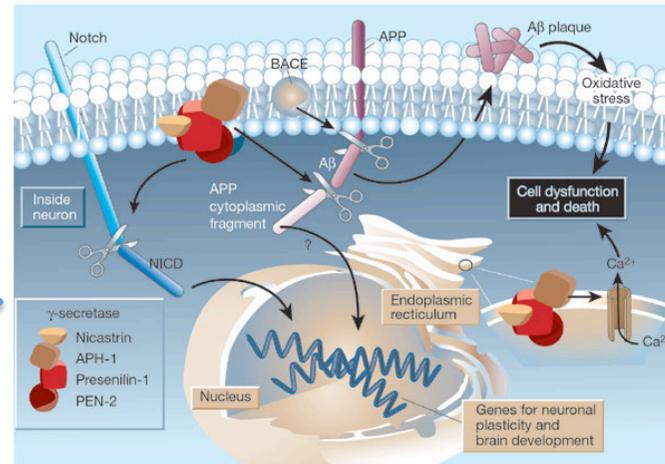
Il morbo di Alzheimer è caratterizzato da:

- perdita di neuroni
- atrofia dei lobi cerebrali
- formazione di placche amiloidi formati dal peptide Abeta
- formazione di grovigli neurofibrillari formati dalla proteina Tau

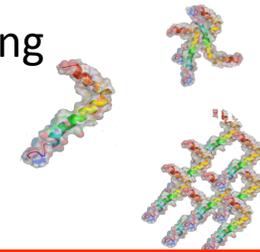


# La formazione del peptide beta amiloide

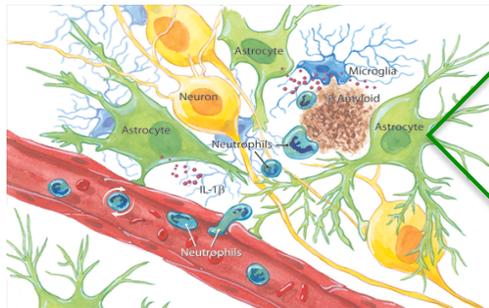
La proteina precursore della beta amiloide (APP) viene tagliata da due proteasi la beta- e gamma- secretasi



Il polipeptide di 4 KDa subisce un misfolding e comincia ad aggregare sino a formare le placche o gli oligomeri intracellulari



**le placche amiloidi** inducono nell'ambiente extracellulare un processo infiammatorio

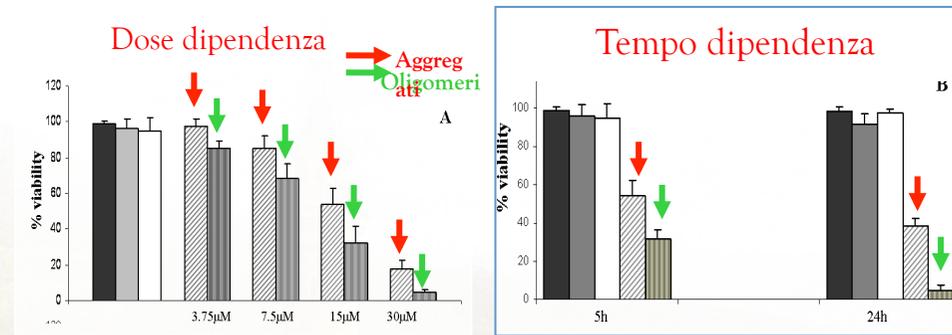
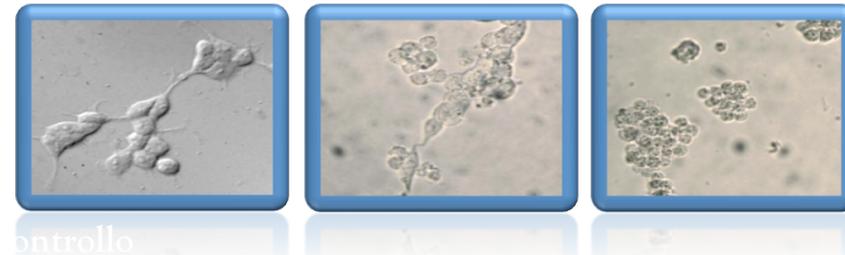
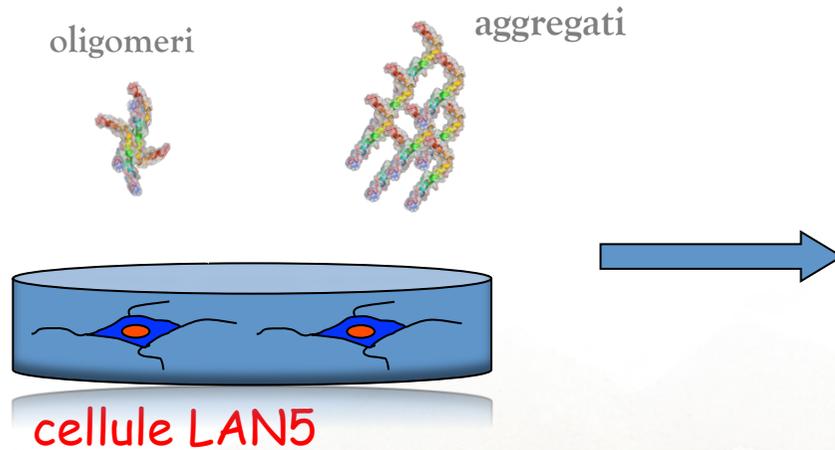


**gli oligomeri** all'interno della cellula inducono danni al mitocondrio e morte per **apoptosi**





# Gli oligomeri sono più tossici degli aggregati



## Apoptosi





VI CONVEGNO NAZIONALE  
CENTRO STUDI E RICERCHE - FONDAZIONE AMD

NAPOLI, 18-20 OTTOBRE 2012



CENTRO CONGRESSI  
STAZIONE MARITTIMA



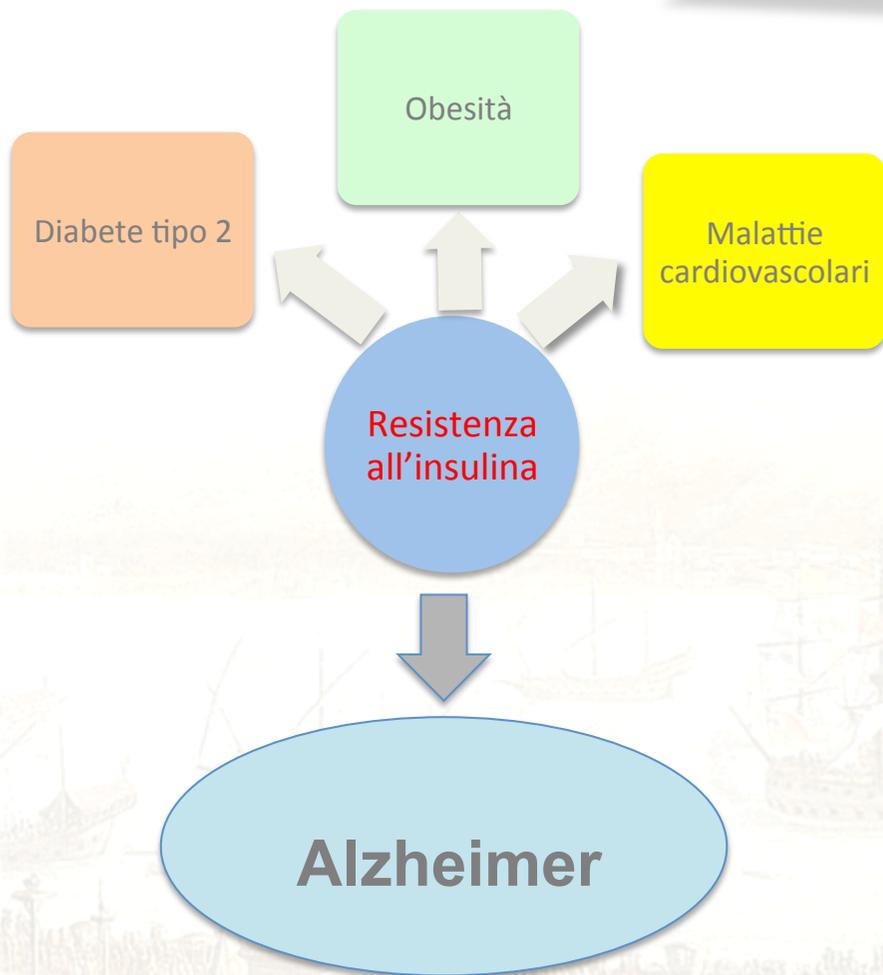
Il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer  
aumenta del 50 per cento nelle persone con  
diabete di tipo 2



Cosa lega AD e diabete?



La resistenza all'insulina consiste nella diminuita capacità delle cellule a rispondere all'azione dell'insulina



Il diabete di tipo 2 è dovuto alla resistenza all'insulina che rappresenta il 90 per cento di tutti i casi di diabete, e la sua caratteristica clinica principale è l'iperglicemia.

L'insulina agisce in modo diverso nel cervello, e la resistenza all'insulina nel cervello si verifica indipendentemente dalla presenza del diabete.



# INSULINA

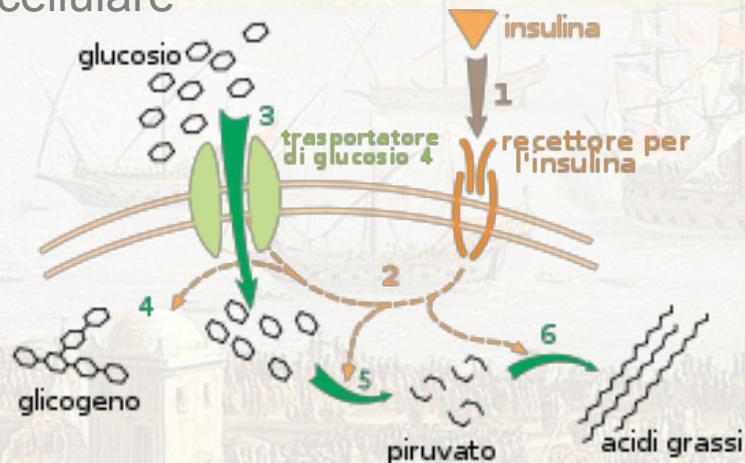
L'insulina è un ormone proteico dalle proprietà anaboliche, prodotto dalle cellule beta delle isole di Langerhans all'interno del pancreas;

E' formato da due catene unite da due ponti solfuro: catena A di 21 aminoacidi e catena B di 30 aminoacidi.

La sua funzione più nota è quella di regolatore dei livelli di glucosio ematico riducendo la glicemia mediante l'attivazione di diversi processi metabolici e cellulari.

Agisce come fattore di crescita per tutte le cellule comprese quelle del cervello

La sua azione avviene tramite il legame al suo recettore posto sulla membrana cellulare



L'azione dell'insulina è vista come un set ramificato di pathways di cui alcune azioni servono a regolare il metabolismo energetico ed altre a regolare la crescita e lo sviluppo cellulare.



# l'insulina nel cervello

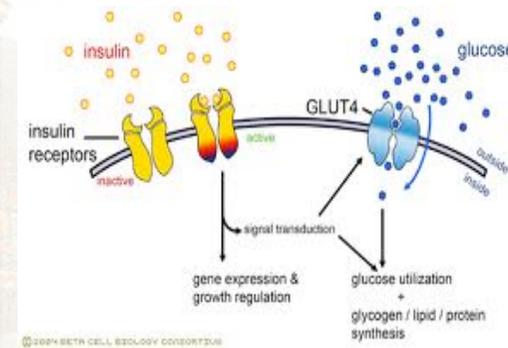
Evidenze dell'azione dell'insulina nel cervello si sono avute circa 30 anni fa dopo degli esperimenti sui babuini in cui in seguito infusione intracerebroventricolare di insulina diminuiva l'appetito

Si sono trovati i recettori per l'insulina nelle cellule dell'ipotalamo ed in altre regioni tra cui l'ippocampo regione cerebrale devoluta all'acquisizione e consolidamento della memoria.

L'insulina attiva pathway associati con l'apprendimento e la memoria a lungo termine

l'insulina risulta essere neuroprotettore

l'insulina svolge un ruolo nella plasticità sinaptica





# Alzheimer o Diabete di tipo 3

Nel 2005 *Susan de la Monte* coniò il termine

## Diabete di tipo 3

in quanto nei cervelli di pazienti di AD si riscontra:

**un basso livello d'insulina**  
(diabete di tipo 1)

**resistenza all'insulina** (diabete di tipo 2)

Resistenza all'insulina nel cervello:

disturba l'apprendimento

diminuisce l'insulina nel cervello

contribuisce ai processi neurodegenerativi

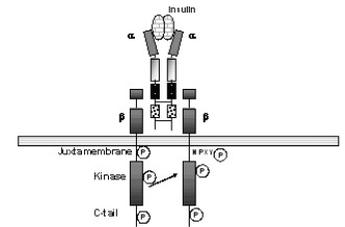
Alti livelli d'insulina aumentano la beta amiloide nel fluido cerebrospinale.

Piccoli oligomeri di Abeta possono contribuire ad indurre la resistenza all'insulina

Esperimenti sui topi hanno dimostrato che somministrazione di insulina migliora l'apprendimento

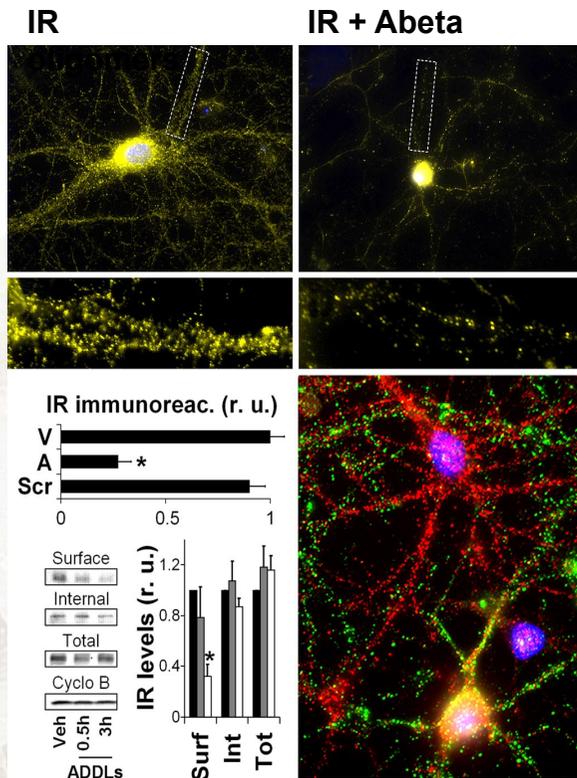


# Ruolo del recettore dell'insulina (RI) nella resistenza all'insulina nell'AD



## Il legame degli oligomeri di Abeta sulla superficie cellulare riduce il numero dei recettori dell'insulina

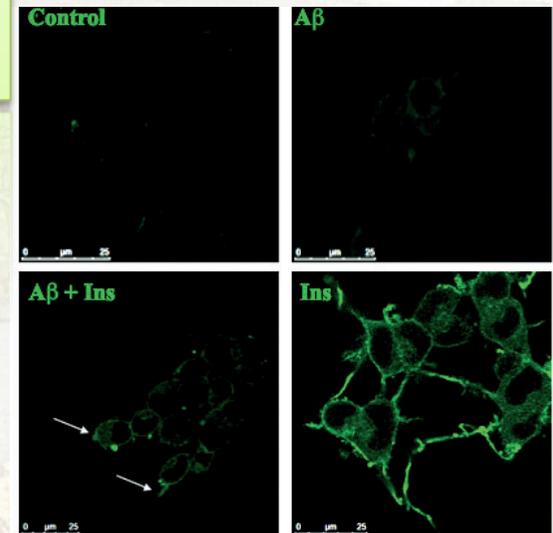
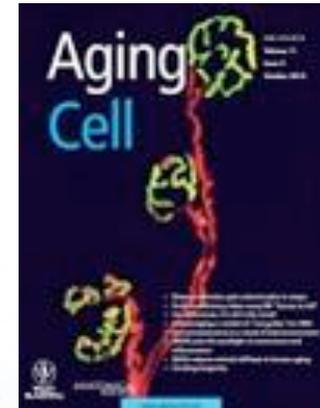
Fernanda G. De Felice, et al. 2009



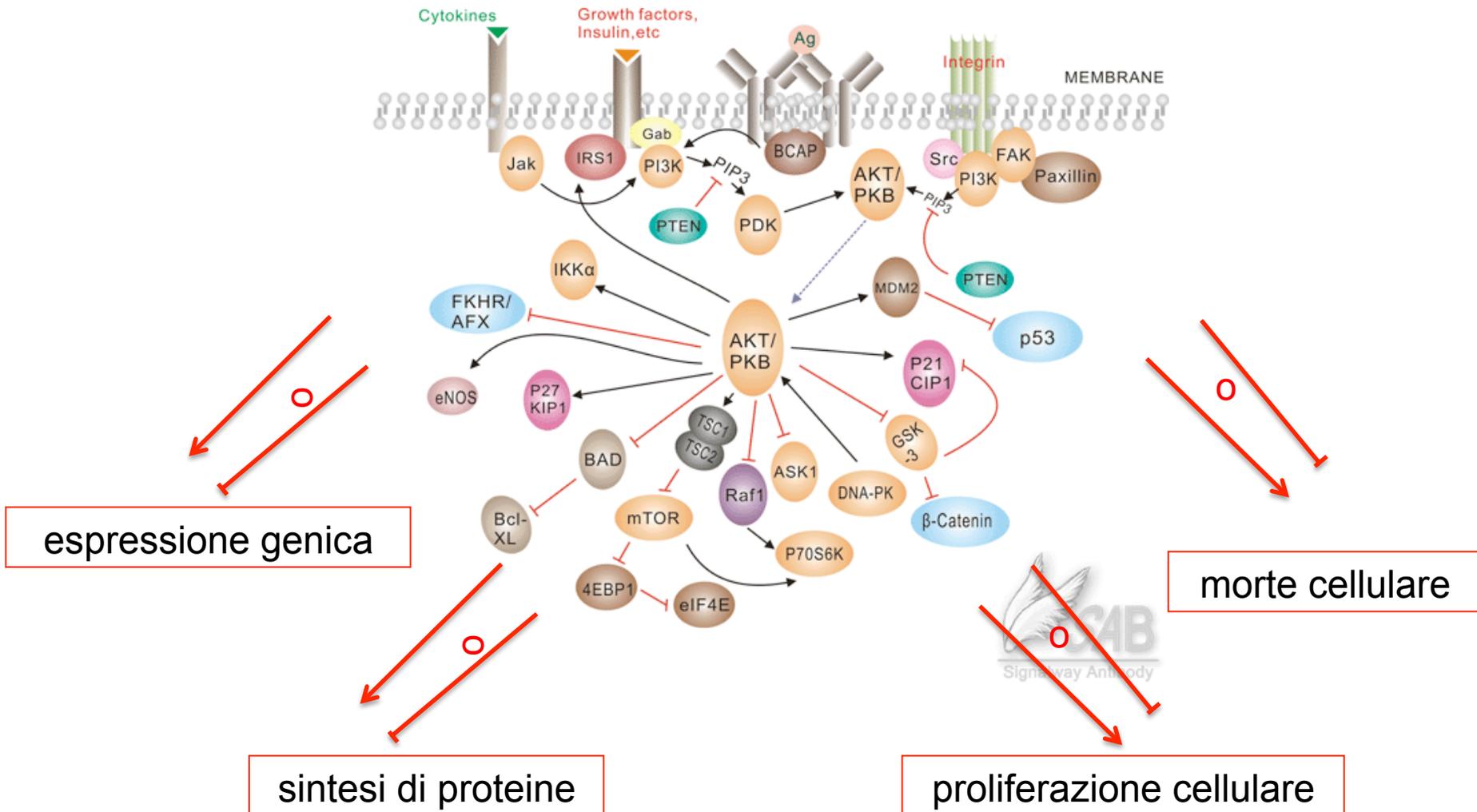
Abeta oligomers (green), IR (red).

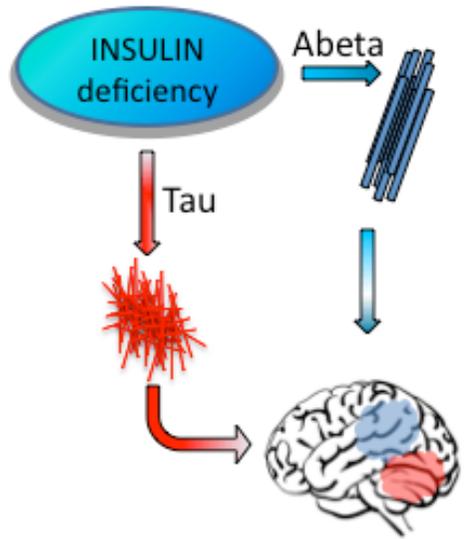
Oligomeri di Abeta riducono i recettori dell'insulina sulla membrana cellulare che vengono ripristinati dopo somministrazione di insulina

Picone et al. 2011



L'insulina legandosi al suo Recettore attiva o inibisce alcune molecole segnale a secondo se abbiamo un individuo sano o con una patologia ad essa legata



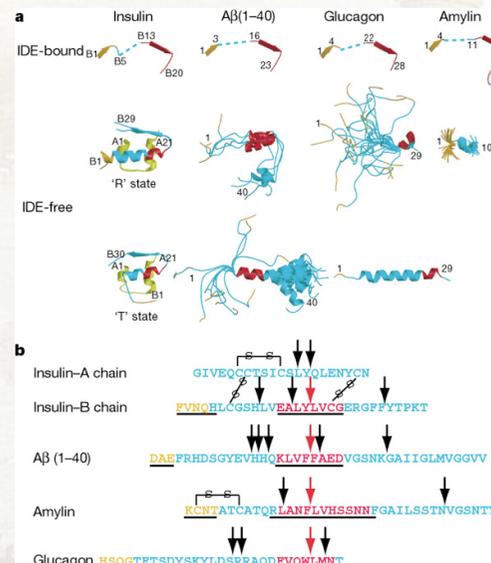


La neurodegenerazione ed il deficit cognitivo in DT2 e AD può essere in parte causato da alterazioni del RI che ha un effetto sul metabolismo di Abeta e tau

L'iperinsulinemia è presente in pazienti con AD e DT2e modelli animali

Disfunzioni con il "segnale" attivato da RI è associato con la mancata degradazione di Abeta ed aumento di neurofibrille

Frolic et al., 1998  
Lesort & Johnson, 2000  
de la Monte & Wands, 2005  
Zhao, 2009



Farris et al., 2003  
Cook et al., 2003

L'IDE (insulin degrading enzyme)

è un enzima che serve sia per la degradazione dell'insulina che di Abeta e nello spazio extracellulare del cervello previene la formazione di placche

L'iperinsulinemia sequestra IDE e riduce la degradazione di Abeta



# Stress ossidativo causa ed effetto di diverse patologie



I radicali liberi sono atomi o molecole che hanno uno o più elettroni spaiati si formano durante i normali processi metabolici, in situazioni patologiche inducono lo **stress ossidativo** sino alla **disfunzione mitocondriale** e morte per **apoptosi**

stress ossidativo



disfunzione mitocondriale



**Apoptosi**

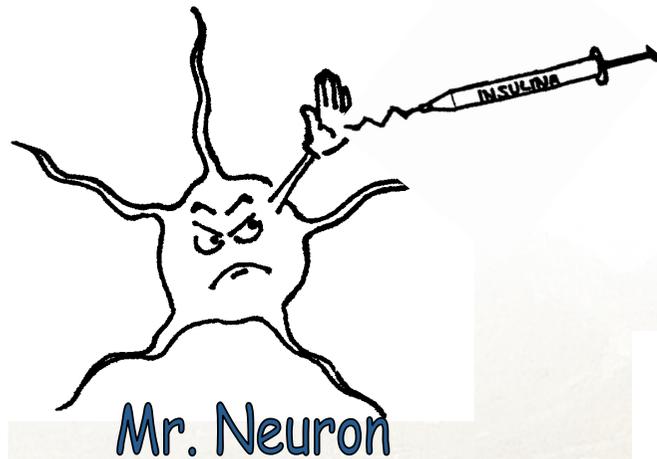
Lo stress ossidativo provoca aumento di ROS ed NO

- perossidazione dei fosfolipidi di membrana;
- mutazioni nel DNA;
- ossidazione di proteine;

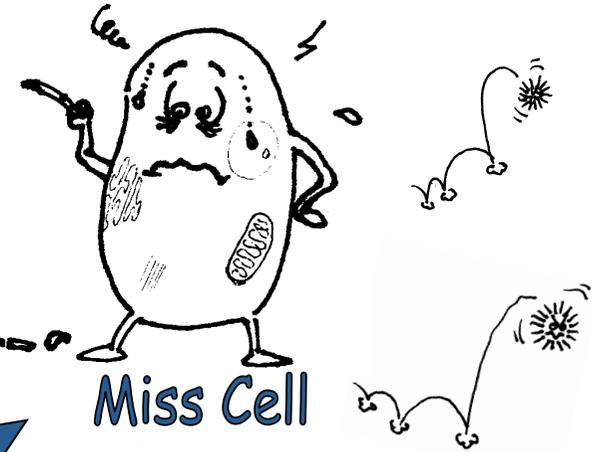
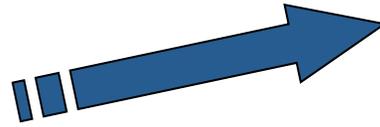


# STRESS OSSIDATIVO E RADICALI LIBERI

## RESISTENZA ALL'INSULINA (Diabete tipo 2)



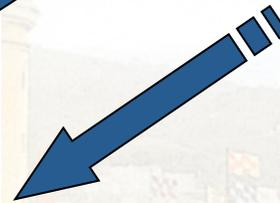
Mr. Neuron



Miss Cell



## DEGENERAZIONE NEURONALE (ALZHEIMER)





## Diabete tipo 2

*Resistenza all' insulina:*

Diminuisce il numero di recettori per l'insulina

Diminuisce la plasticità sinaptica

Diminuisce IDE

**aumenta lo stress ossidativo**

**morte cellulare:**

perdita funzioni cognitive

demenza senile

**Alzheimer**



**stress ossidativo:**

aumento produzione proteina

**beta amiloide**

(causa dell' Alzheimer)

L' Alzheimer indotto dalla resistenza all'insulina, dovuta o no al Diabete tipo2, è detto: **Diabete tipo 3**

**Beta amiloide:**

stress ossidativo

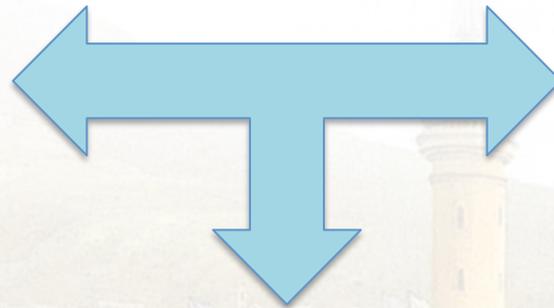
infiammazione

**morte cellulare**



- **Se la resistenza all'insulina e le sue conseguenze sono alla base del Diabete di tipo 3 come potremmo intervenire sul progredire sulla patologia?**

**Ridurre lo stress ossidativo**



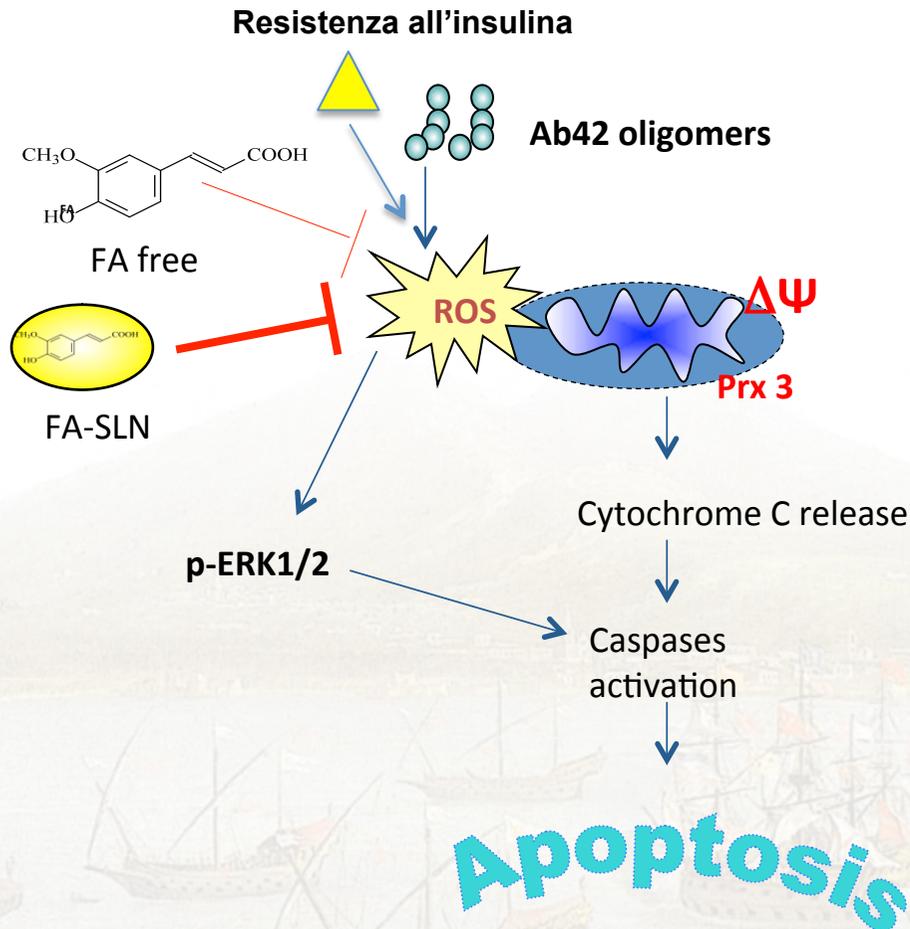
**Somministrare insulina**

**Identificare molecole bersaglio per una terapia mirata**



## Molecole antiossidanti possono essere utilizzate nella prevenzione e terapia di AD e Diabete

### Sistemi nanoparticellari di *Drug Delivery* possono migliorare il loro trasporto



Le nanoparticelle lipiche hanno la capacità di legare grandi quantità di farmaci, di raggiungere più facilmente l'organo bersaglio e di superare la Barriera Emato-Encefalica limitando gli effetti collaterali. Le nanoparticelle lipidiche sono state con successo legate a molecole come l'Acido Ferulico che si è rilevato un ottimo antiossidante naturale tale da inibire l'effetto tossico degli oligomeri di beta-amiloide. L'effetto antiossidante è risultato migliore rispetto all'Acido Ferulico libero.



VI CONVEGNO NAZIONALE  
CENTRO STUDI E RICERCHE - FONDAZIONE AMD

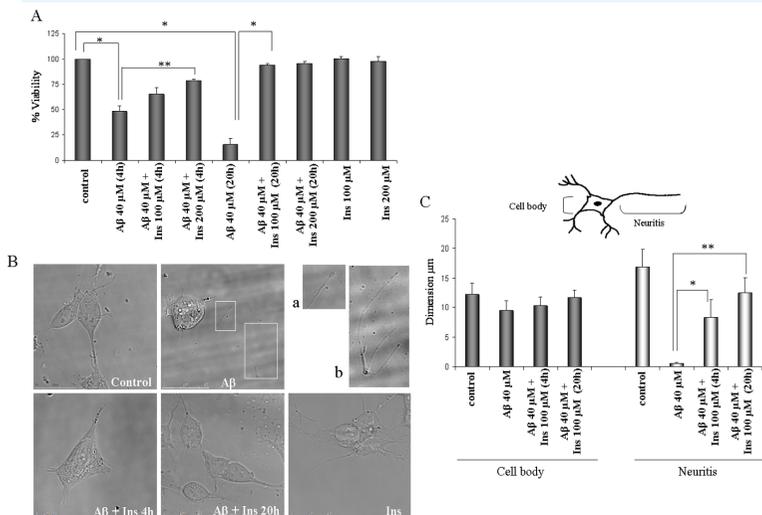
NAPOLI, 18-20 OTTOBRE 2012



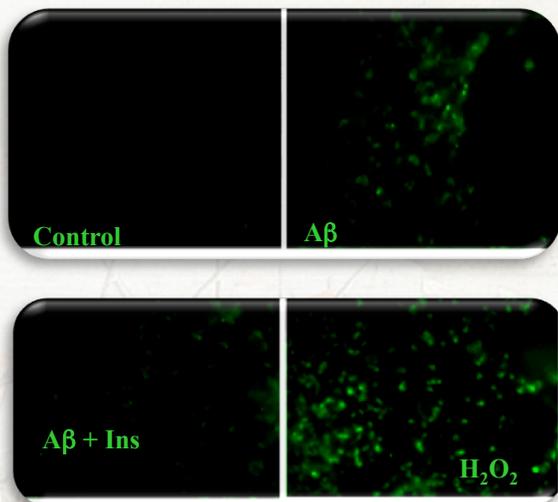
CENTRO CONGRESSI  
STAZIONE MARITTIMA



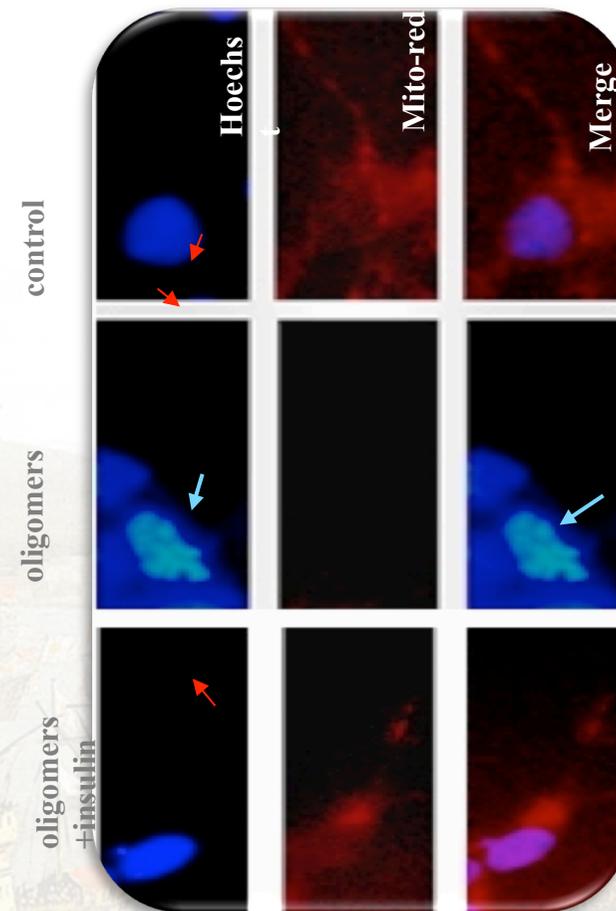
# Le potenzialità dell'insulina in sistemi modello



L'insulina riduce la tossicità indotta dal peptide Abeta



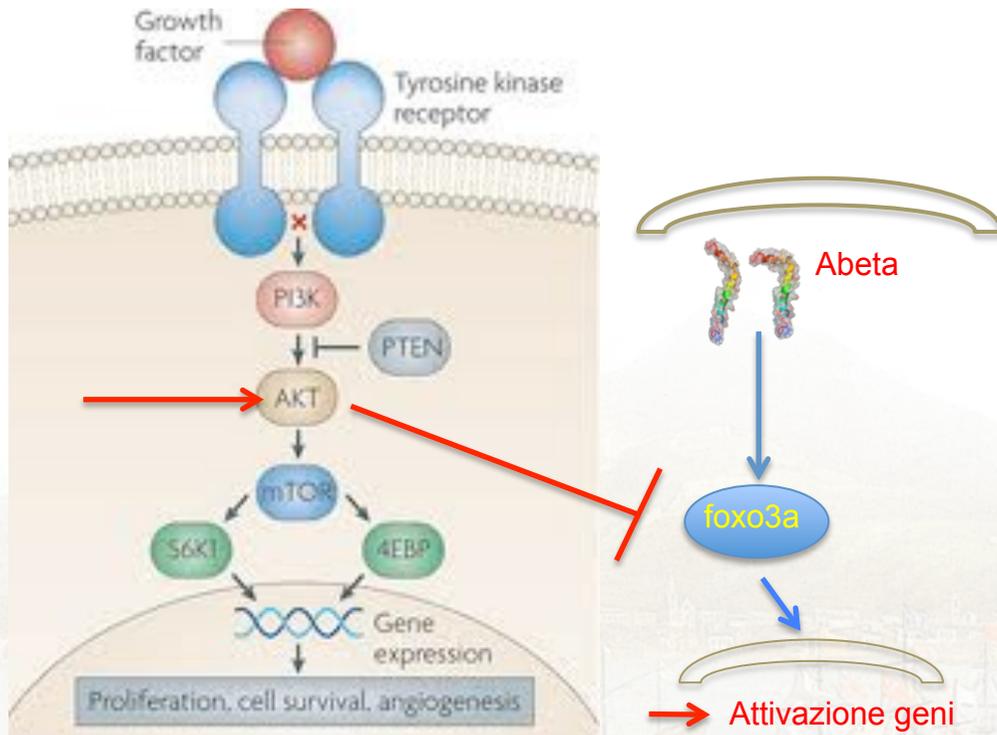
L'insulina determina una riduzione delle ROS in cellule trattate con il peptide amiloide



L'insulina inibisce la disfunzione mitocondriale indotta da oligomeri β-amiloide



# Identificare molecole bersaglio per una terapia mirata: Akt un potenziale target



Akt: un interruttore biologico tra vita e morte cellulare



molecole che attivano Akt possono essere potenzialmente utilizzate come terapia

Nature Reviews | Drug Discovery  
↓  
Sopravvivenza cellulare  
↓  
Individuo sano

→ Attivazione geni proapoptotici  
↓  
Morte cellulare  
↓  
Individuo malato



VI CONVEGNO NAZIONALE  
CENTRO STUDI E RICERCHE - FONDAZIONE AMD  
NAPOLI, 18-20 OTTOBRE 2012

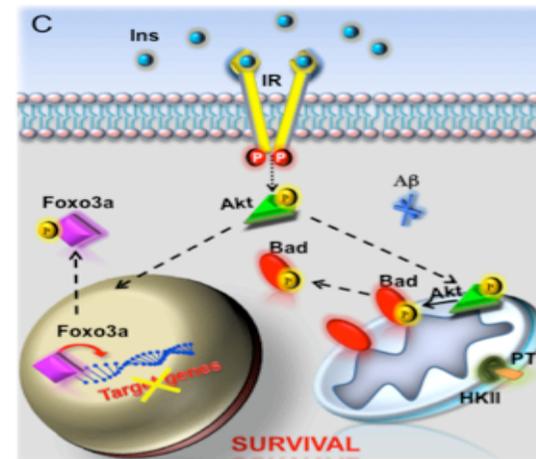
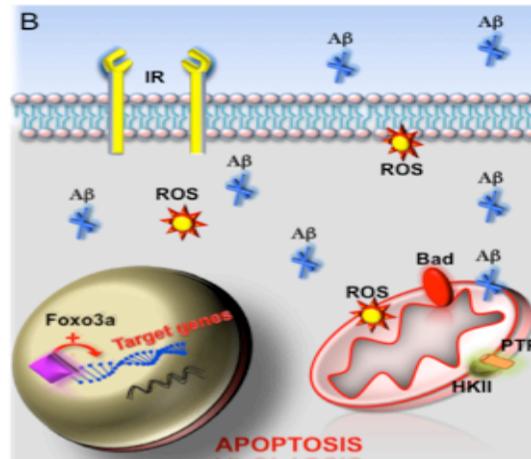
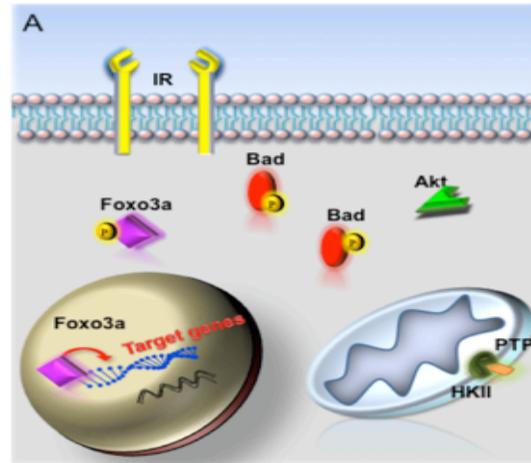


CENTRO CONGRESSI  
STAZIONE MARITTIMA



L'insulina potrebbe essere utilizzata in terapia

L'insulina "*sposta*" Akt da un compartimento cellulare ed un altro "*spostando*" a sua volta altre molecole ed attivando un percorso di sopravvivenza o morte cellulare





## Insulina in spray nasale per migliorare la funzione cognitiva nei pazienti con Alzheimer

Suzanne Craft della School of Medicine di Seattle (Usa), ha condotto uno studio randomizzato e controllato per valutare gli effetti della terapia insulinica intranasale su pazienti adulti con deterioramento cognitivo lieve di tipo amnesico o Alzheimer.

36 malati hanno ricevuto 20 Ui (unità internazionali) di insulina al giorno, 38 ne hanno ricevute 40 e 30 sono stati trattati con placebo per quattro mesi.

Ha valutato gli effetti del trattamento sulla capacità di raccontare una storia narrata poco prima ai pazienti



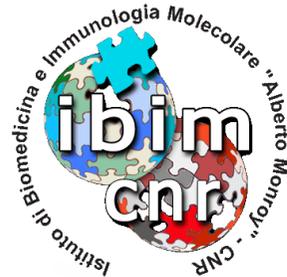
**Risultati:** a confronto con il gruppo placebo, quelli trattati con 20 Ui di insulina al giorno hanno mostrato una migliore “rievocazione” della storia e miglioramento della memoria. Con ambedue i trattamenti (20 e 40 Ui) si aveva un miglioramento capacità cognitive.



# IBIM's Staff



Pasquale Picone  
ricercatore



Luca Caruana  
tecnico



Domenico Nuzzo  
ricercatore



*Studenti,  
dottorandi,  
assegnisti*