

# TEST GENETICI



# TEST GENETICI: DEFINIZIONE

## Complesso di indagini volte

- all'identificazione, prima o dopo la nascita, di anomalie genetiche responsabili di malattie
- alla tipizzazione di regioni del DNA che permettono di identificare ciascun individuo, in base alla propria costituzione genetica

# Componenti essenziali dei test genetici

Consulenza pre-test  
(informazione)



Analisi di laboratorio



Consulenza post-test  
(interpretazione dei risultati)

# CLASSIFICAZIONE DEI TEST GENETICI

- diagnostici
- screening
- presintomatici o preclinici
- predittivi di suscettibilità genetica
- farmacogenetici

# TEST GENETICI DIAGNOSTICI

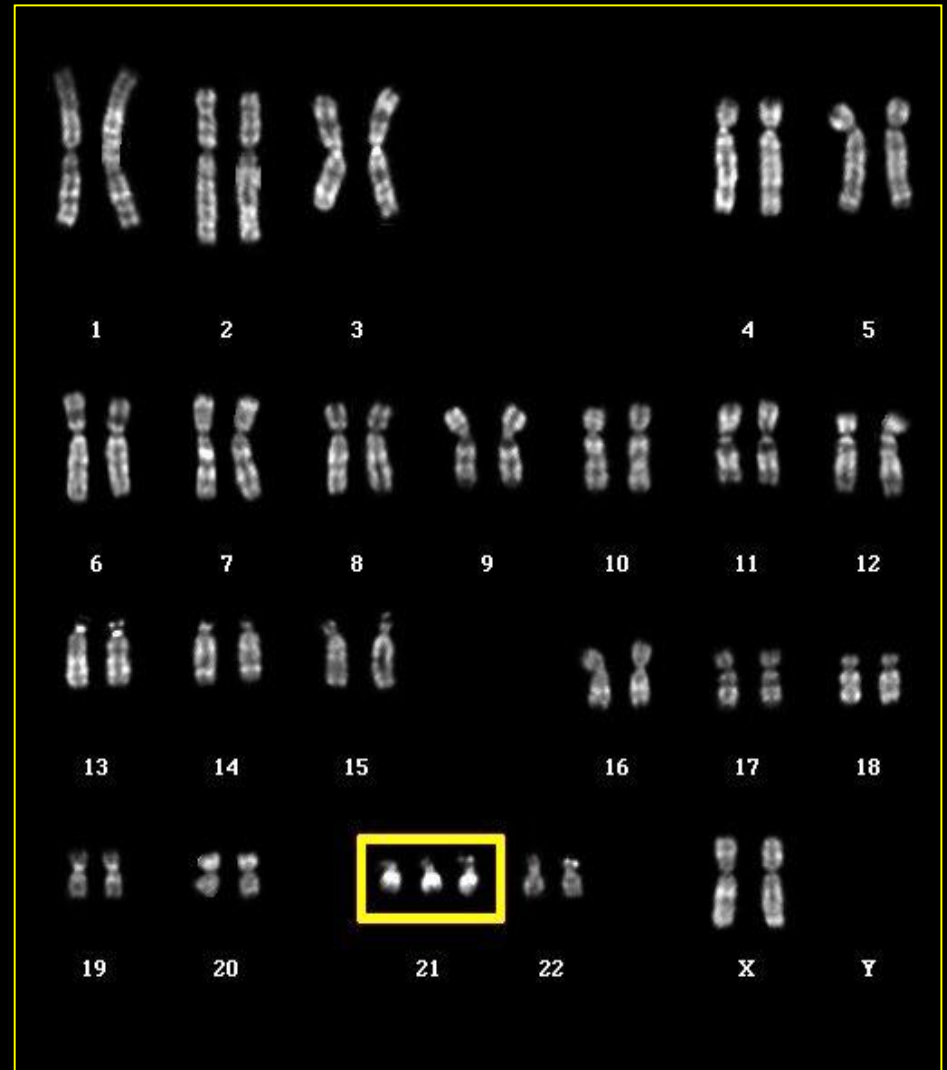
- consentono di stabilire o confermare una diagnosi ed individuare i portatori sani
- possono essere effettuati in epoca pre o post-natale

# Test genetici → diagnosi

Per svolgere correttamente un test genetico diagnostico occorre conoscere in modo approfondito:

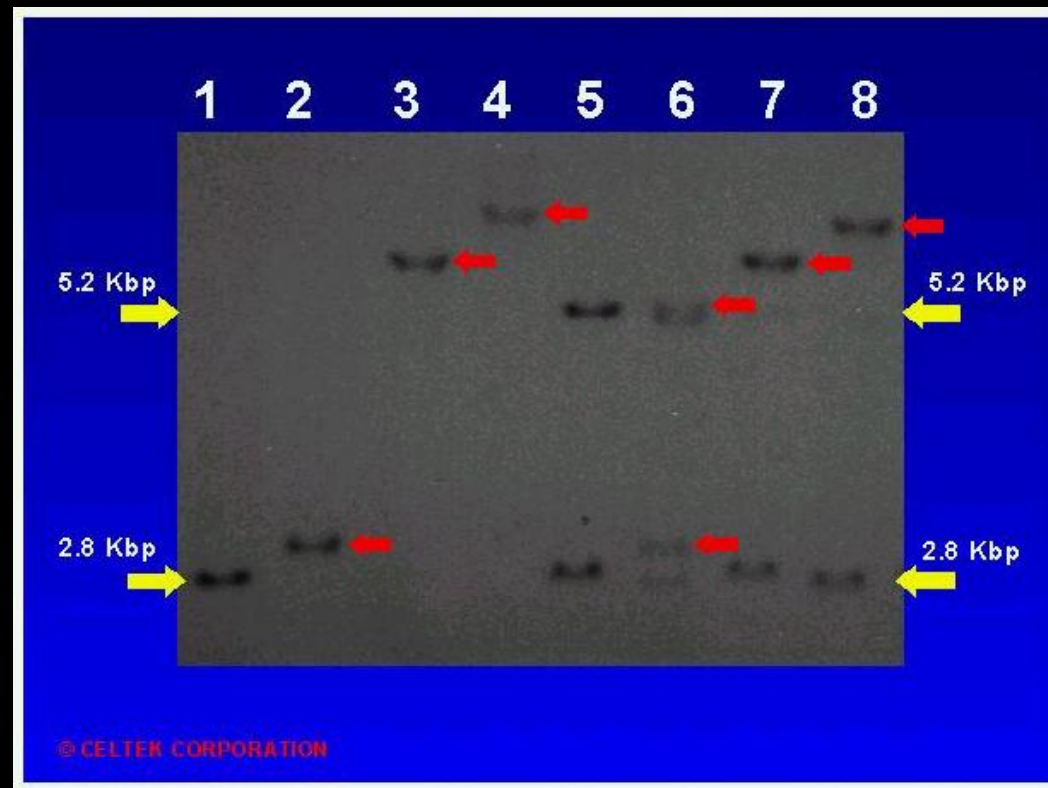
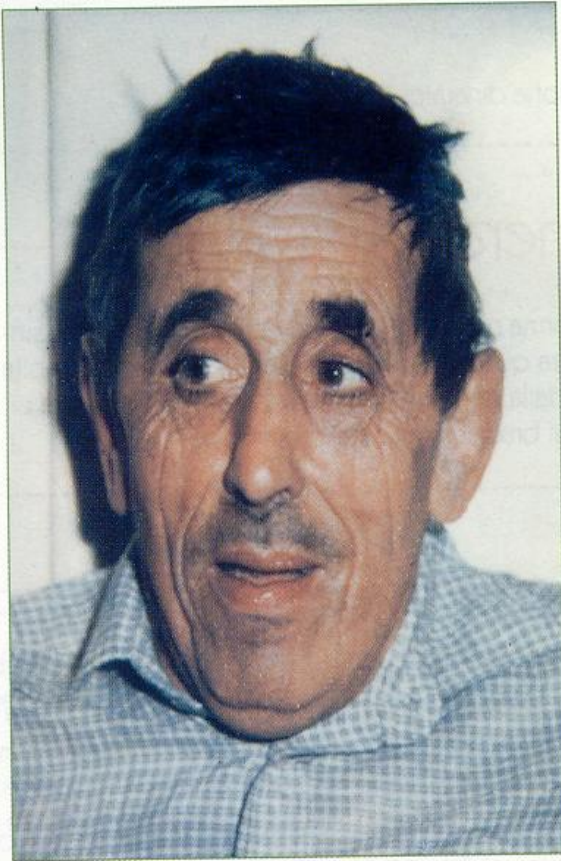
- la malattia che si sta analizzando
- la natura della mutazione

# Sindrome di Down



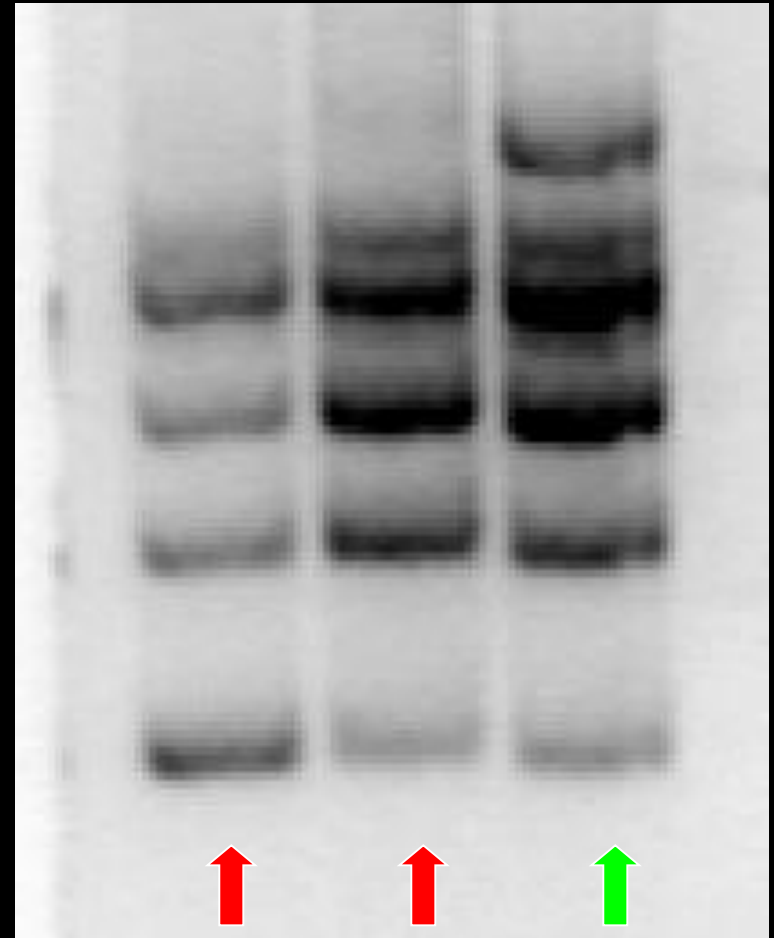


# Il test per la Sindrome dell' X-fragile: Southern Blot





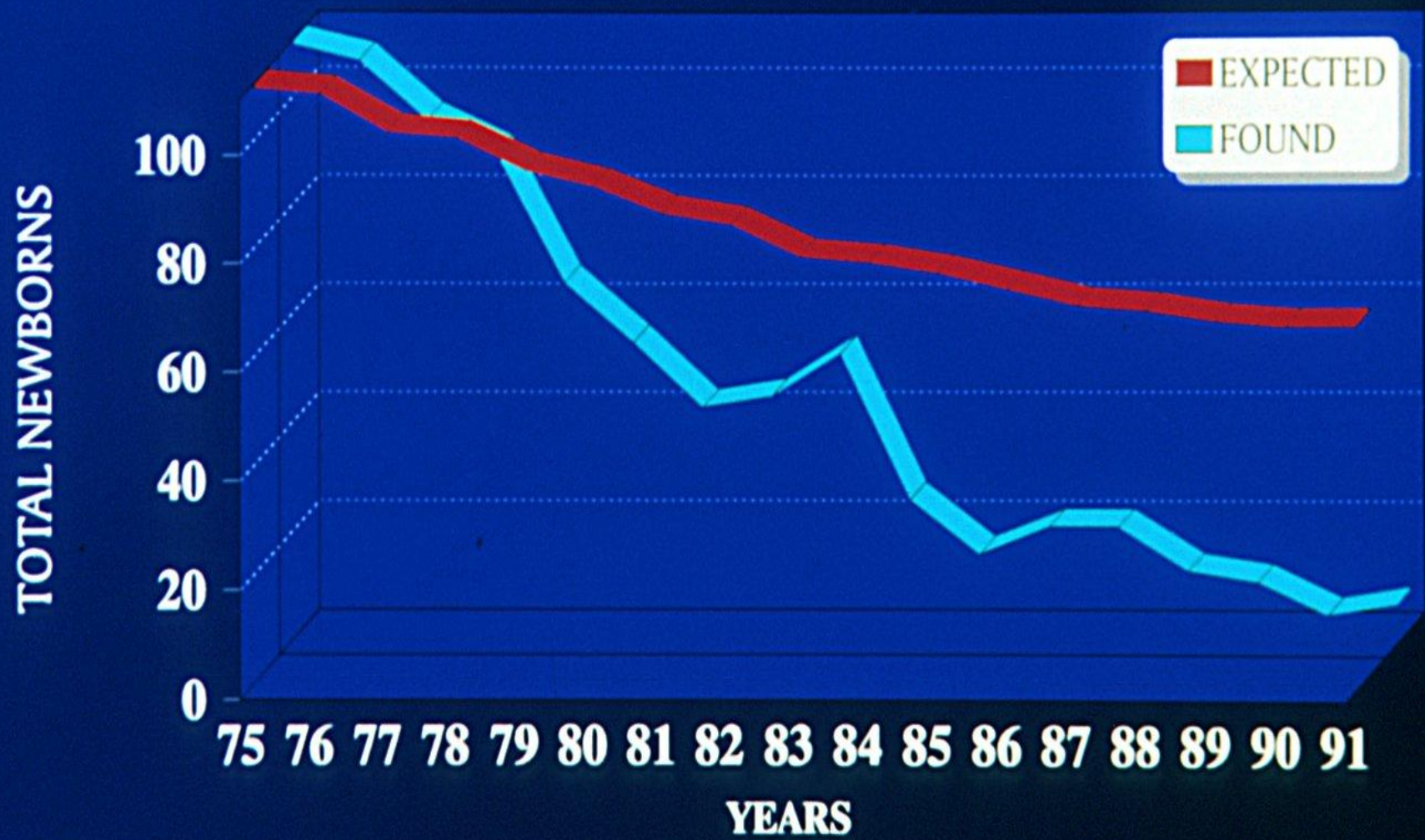
# *Il test per la DMD: multiplex PCR*



# TEST GENETICI DI SCREENING

- svolti per identificare precocemente, nell'ambito di una determinata popolazione, genotipi associati ad una specifica malattia
- hanno lo scopo è di prevenire o ridurre l'insorgenza di una malattia in una specifica popolazione

# FALL IN THE BIRTH RATE OF HOMOZYGOUS $\beta$ -THALASSEMIA IN SARDINIA



# TEST GENETICI

## PRESINTOMATICI O PRECLINICI

- identificano in un soggetto asintomatico una mutazione che porta inevitabilmente alla comparsa di una malattia nel corso della vita

# Corea di Huntington: basi molecolari

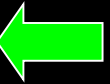
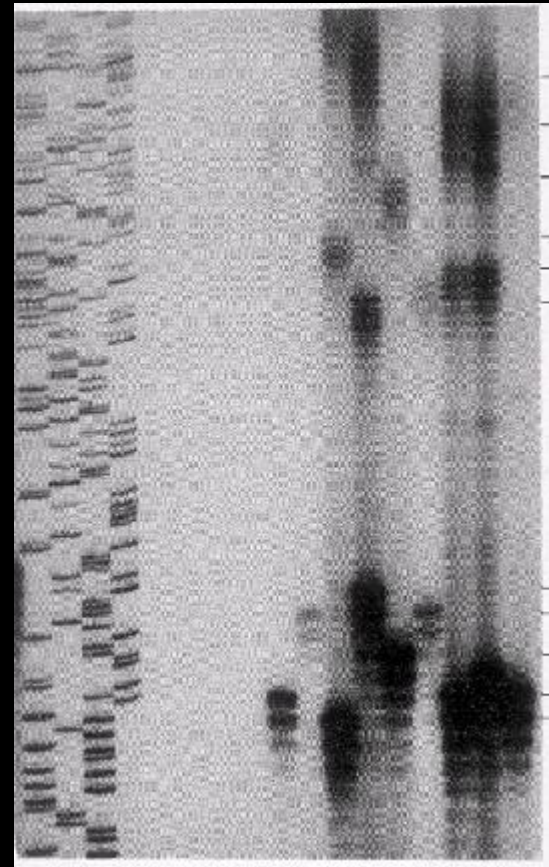
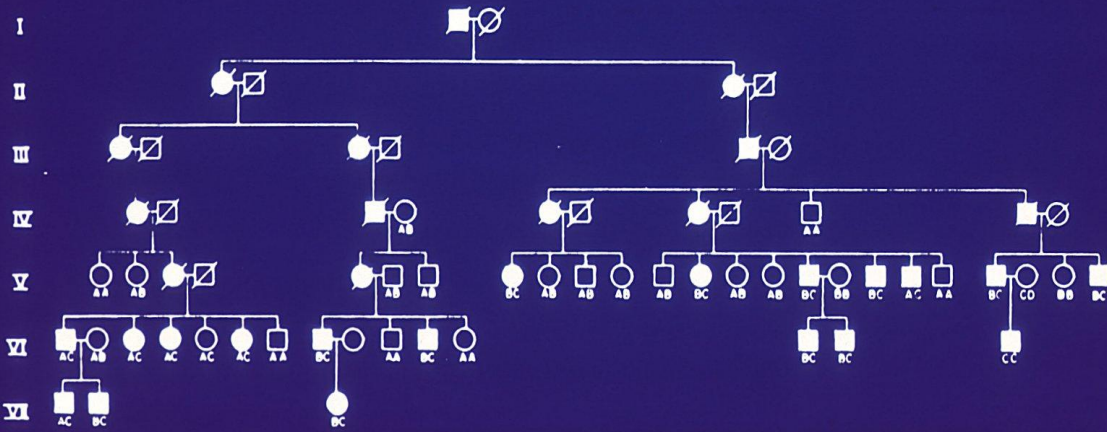
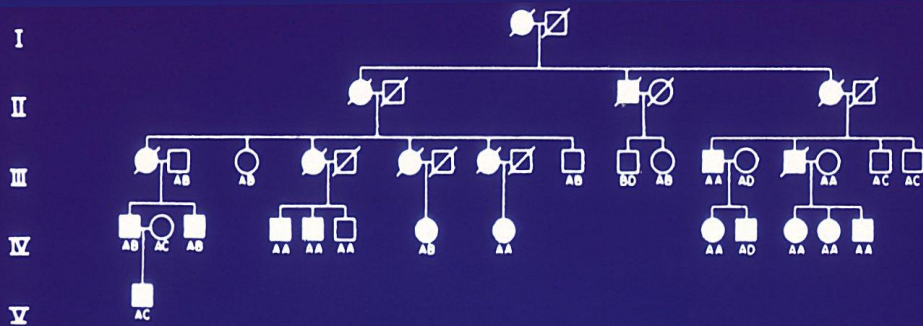
- **Gene:** IT15 (4p16)
- **Proteina:** Huntingtina (espressione ubiquitaria, funzione sconosciuta)
- **Meccanismo di mutazione:**
  - Espansione della tripletta CAG nel primo esone da 36 a 121 repeats (v.n. 15-35).
  - Numero di repeats correlato alla età di insorgenza ma non alla severità dei sintomi.
  - Anticipazione legata alla trasmissione dell'allele paterno



- La Corea di Huntington è una malattia autosomico-dominante
- Ciascun figlio di un genitore affetto ha una possibilità su due (50%) di aver ereditato il gene che causa MH, ed è detto “a rischio”.



# *Il test per la Corea di Huntington*



- I primi segni evidenti di malattia possono essere irritabilità, depressione, disturbi dell'umore insieme ad un leggero disturbo della coordinazione motoria con lievi e sporadiche ipercinesie simili a scatti (corea). Rallentamento dei movimenti (bradicinesia) o contratture muscolari persistenti (distonia) possono caratterizzare l'insorgenza della malattia contribuendo a varianti diverse a seconda dei casi .

- Altro sintomo comune è la disartria, che si manifesta come un'alterazione della capacità di articolare il linguaggio, spesso associata alla difficoltà di deglutizione



# TEST GENETICI PREDITTIVI DI SUSCETTIBILITA' GENETICA

- individuano genotipi che predispongono ad un aumentato rischio di sviluppare una specifica patologia se esposti a fattori ambientali o ad altri fattori genetici scatenanti

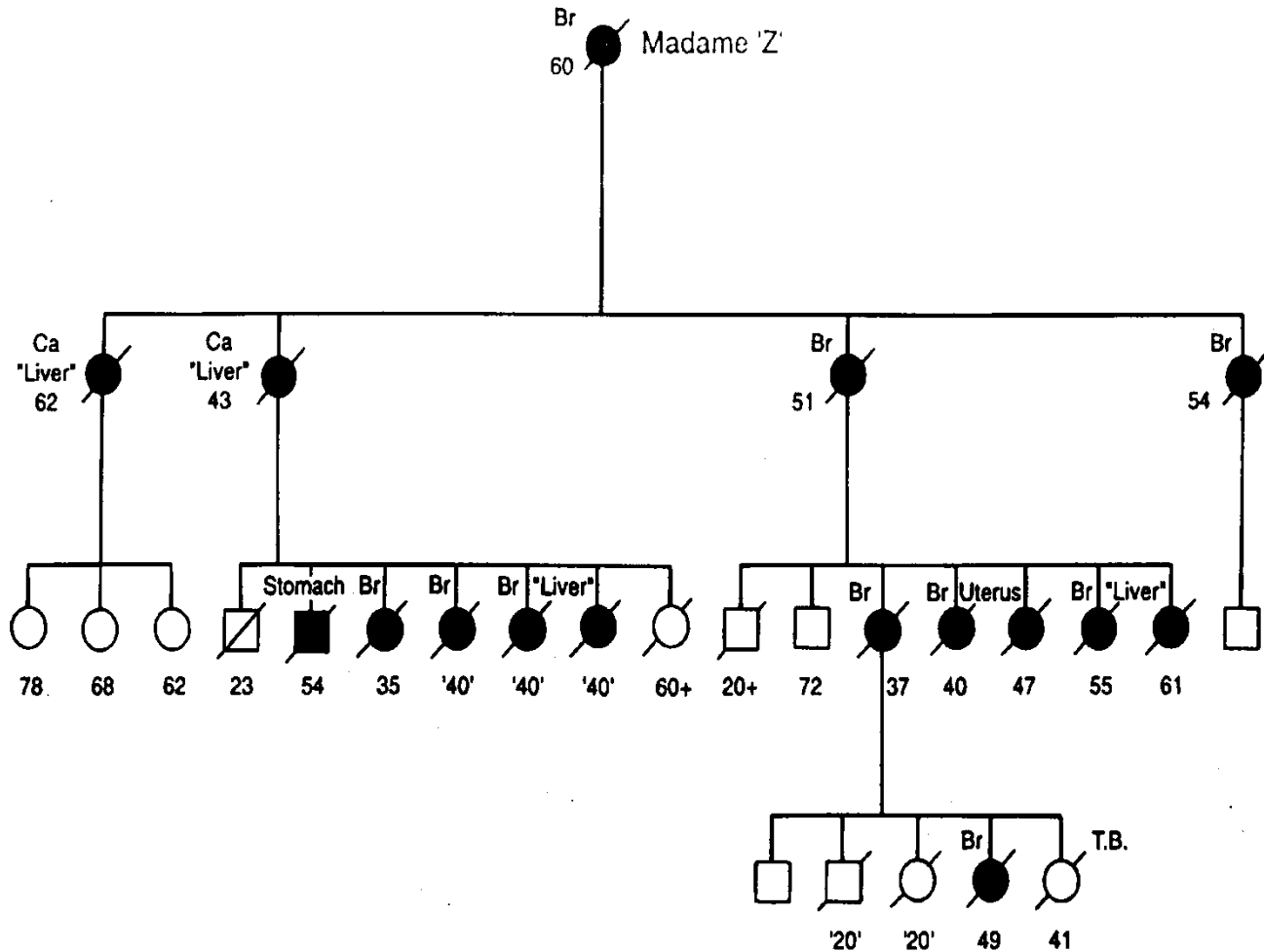
# Patologie

- ipertensione, diabete, ictus ed i cosiddetti tumori familiari, come la poliposi familiare o il carcinoma familiare della mammella e dell'ovaio.



# I tumori ereditari

## Family tree of "Madame Z" by Broca - 1866





# TEST GENETICI/ALZHEIMER





# Test genetici ed AD

- Forma mendeliana:
  - familiare esordio precoce
- Forme non mendeliane ad esordio tardivo:
  - Familiare esordio tardivo
  - Sporadico



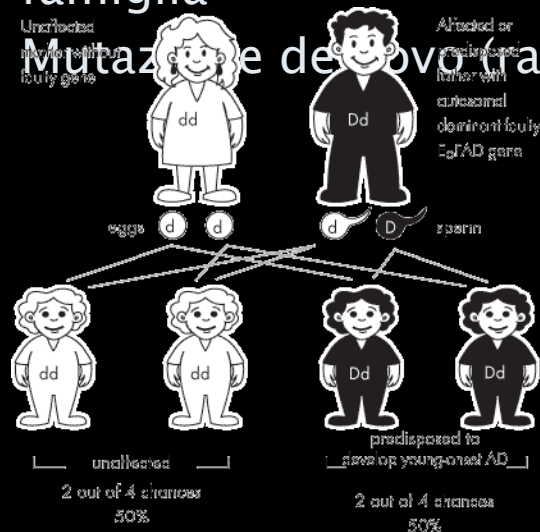
# Test genetico: forma mendeliana

## - Test genetico: analisi di mutazione dei geni PSN1, APP, PSN2

- Pazienti con storia familiare positiva
- Trasmissione dominante (50% rischio di trasmettere il gene mutato),
- Presenza di sintomi correlati
- In pazienti asintomatici ha un valore diagnostico solo se è stata già individuata la mutazione in un paziente affetto
- In caso contrario ha un valore predittivo

Nel 40% dei casi la storia familiare potrebbe risultare negativa (Campion et al 1999)

- Morte precoce di un genitore
- Impossibilità di rilevare la malattia nei membri della famiglia
- Mutazione de novo (rara)



# AD esordio tardivo

- ApoE principale gene candidato nell'AD



# • Neurosciences 2012

Neurosciences (Riyadh). 2012 Oct;17(4):321-6.

**Association of apolipoprotein E epsilon 4 allele with sporadic late onset Alzheimer`s disease. A meta-analysis.**

Sadigh-Eteghad S, Talebi M, Farhoudi M.

Department of Molecular Neurobiology, Neurosciences Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, PO Box 51745-155, Tabriz, Iran. Tel. +98 (914) 1038689 / (411) 3823824. E-mail: saeed.sadigetegad@gmail.com.



# Raccomandazioni: From the American College of Medical Genetics

**Conclusions.** There is general consensus that APOE epsilon-4 is strongly associated with AD and that when present may represent an important risk factor for the disease. However, at the present time **it is not recommended for use in routine clinical diagnosis nor should it be used for predictive testing.** Studies to date indicate that the APOE genotype alone does not provide sufficient sensitivity or specificity to allow genotyping to be used as a diagnostic test. Because AD develops in the absence of APOE epsilon-4 and because many with APOE epsilon-4 seem to escape disease, genotyping is also not recommended for use as a predictive genetic test. The results of a collaborative study under way will clarify some of these issues. Whether APOE genotypes have other uses in the management of AD will become apparent over the next few years.

*(JAMA. 1995;274:1627-1629)*

# From the American College of Medical Genetics

- Un test genetico deve avere:
  - Chiaro valore predittivo

## Policy Statement Archives

Statement on Use of Apolipoprotein E Testing for Alzheimer Disease

JAMA Nov  
22/29, 1995

From the American College of Medical Genetics, Bethesda, Md.

A complete list of the American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics (ACMG/ASHG) Working Group on ApoE and Alzheimer Disease appears at the end of this article.

This statement is endorsed by the American College of Medical Genetics, the American Society of Human Genetics, the American Academy of Neurology, the American Psychiatric Association, and the National Institutes of Health-Department of Education Working Group on Ethical, Legal, and Social Implications of Human Genome Research

Corresponding author: Lindsay Farrer, PhD, Department of Neurology, Boston University School

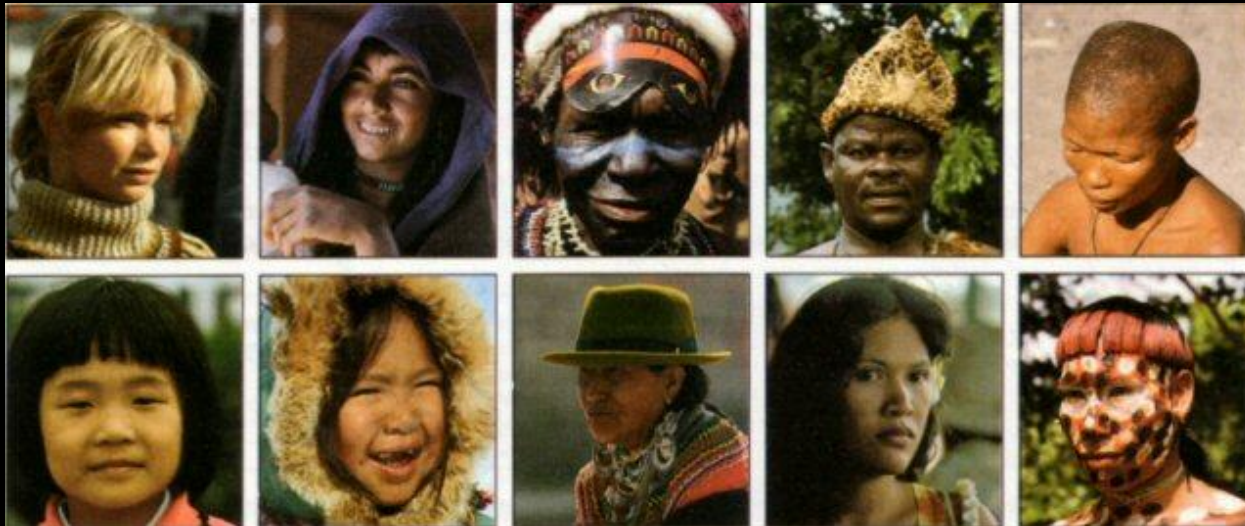


# From the American College of Medical Genetics

- **Quale è il valore predittivo del test ApoE nell AD?**
  - La presenza di un allele  $\epsilon$  4 non è necessaria per sviluppare AD
    - Almeno il 35–50% di persone con AD non sono portatori di un allele  $\epsilon$  4
  - Mutazioni in APP, PSN1, PSN2 sono deterministiche: individui che presentano queste mutazioni presenteranno la malattia, a meno che non muoiano prima

# L'associazione tra gli alleli ApoE è influenzata dall'origine etnica

- Sebbene la frequenza dell'AD è relativamente simile nella maggior parte delle popolazioni, la frequenza degli alleli ApoE varia significativamente in diversi gruppi etnici.
- **L'allele ε 4 non appare essere elevato in paz AD Svedesi**
- **La frequenza ε 4 è più alta negli individui di origine africana apparentemente senza un incremento dell'incidenza dell'AD**



# Valore diagnostico

- Individui che presentano una diagnosi clinica di AD, la probabilità che AD sia la diagnosi corretta è incrementata fino al 97% in presenza di un genotipo APOE  $\epsilon 4 / \epsilon 4$ , ma la sua assenza non risulta informativa a livello diagnostico
- **Assenza di APOE  $\epsilon 4$  non esclude una diagnosi per AD** [Mayeux et al 1998].



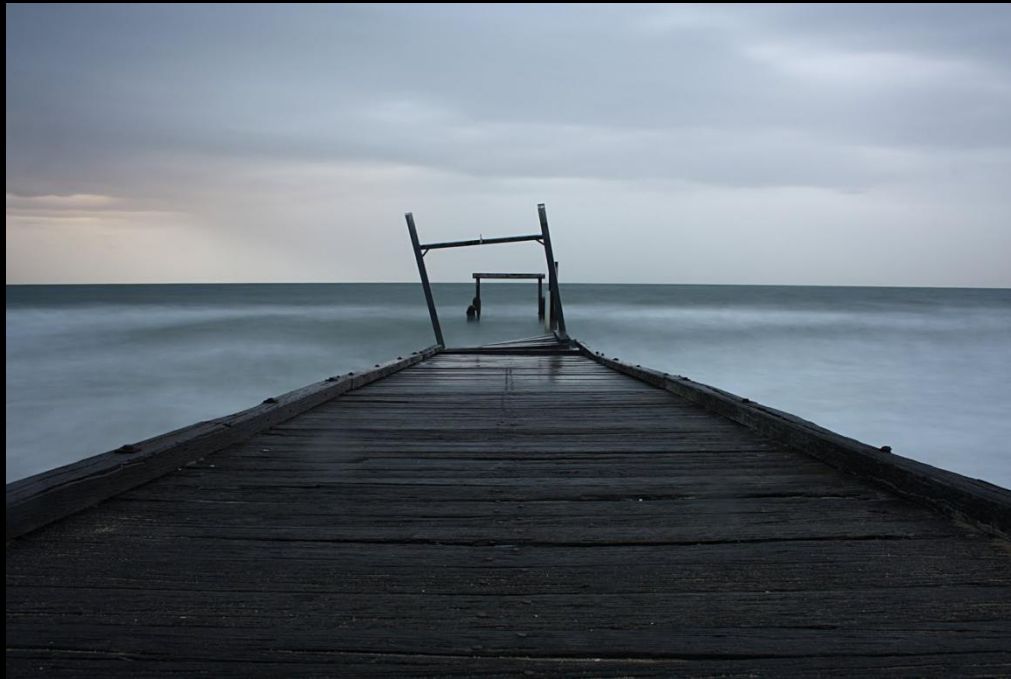
# To Know or Not to Know: An Update of the Literature on the Psychological and Behavioral Impact of Genetic Testing for Alzheimer Disease Risk

Belinda Rahman,<sup>1,2</sup> Bettina Meiser,<sup>1,2</sup> Perminder Sachdev,<sup>3,4</sup> Kristine Barlow-Stewart,<sup>5,6</sup>  
Margaret Otlowski,<sup>7</sup> Elvira Zilliacus,<sup>1,2</sup> and Peter Schofield<sup>8,9</sup>



# Risultati

- In questi studi hanno rilevato che conoscere il genotipo ApoE non porta ad un significativo rischio psicologico a breve termine.



# Risultati

- In ogni trial i partecipanti vengono informati in merito al test ed al valore dei risultati del test predittivo
- Fondamentale il rinforzo della consulenza tramite materiale cartaceo

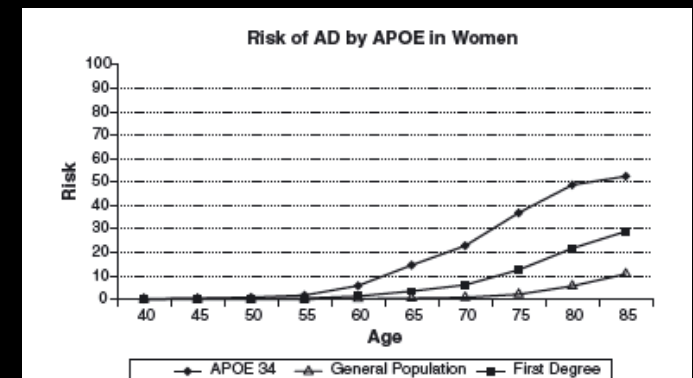
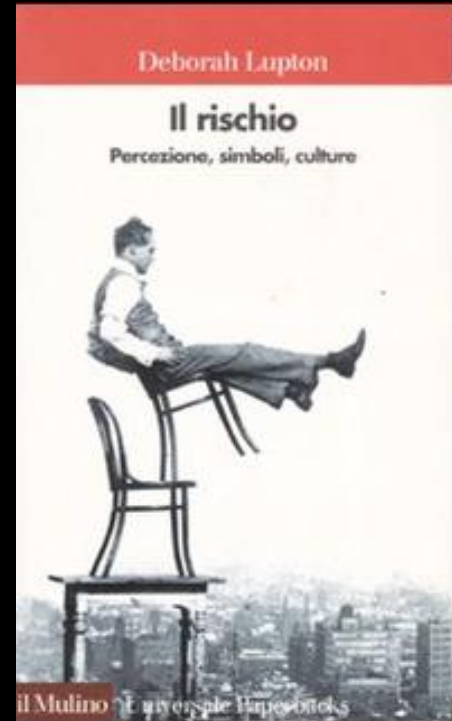


Fig. 1. Sample risk curve presented to REVEAL participants. REVEAL, Risk Evaluation and Education for Alzheimer's Disease.



# Risultati

- Risultati dimostrano che le informazioni avute inerenti al rischio danno un effetto maggiore sulla **percezione del rischio**.
- Persone alle quali è stato dato lo stesso valore del rischio ma solo un gruppo ha fatto il genotipo le donne e4 negative percepivano il rischio minore con una riduzione dell'ansia circa AD tale da portare gli operatori a concludere che un genotipo negativo potrebbe essere sinonimo di un falso senso di rassicurazione.



# Problematiche

- *Per nessun motivo i risultati di un test genetico devono essere divulgati senza la espressa volontà dei pazienti e dei loro familiari*
- Richiesta dei dati genetici da parte di:
  - Compagnie di assicurazioni
  - Datori di lavoro
  - Banche



# Consulenza rischio

- AD è comune ed il rischio di sviluppare demenza nella popolazione è del 10%–12%.
- Differenza tra i due sessi e correlazione con l'età.

**Table 1** Prevalence of dementia by age (from Ritchie & Kildea, 1995, with permission)

Age (years)	Prevalence of dementia (%)
65–69	1.5
70–74	3.5
75–79	6.8
80–84	13.6
85–89	22
90–94	32
95–99	45

# Rischio dei familiari nei casi di AD sporadico

- **Parenti di primo grado** di un caso con singola ricorrenza familiare di AD hanno un rischio di sviluppare AD nella vita del 15–30%
- Il rischio è 2.5 volte quello della popolazione 10%
- Il numero degli affetti in famiglia incrementa il rischio relativo anche se la grandezza del rischio non è chiara.
- Heston et al (1981) 35–45% il rischio di sviluppare AD con 2 persone affette in famiglia (es : entrambi I genitori)



## Estimating risk curves for first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: The REVEAL study

L. Adrienne Cupples, PhD<sup>1,2</sup>, Lindsay A. Farrer, PhD<sup>1-5</sup>, A. Dessa Sadovnick, PhD<sup>6</sup>, Norman Relkin, MD, PhD<sup>7</sup>, Peter Whitehouse, MD, PhD<sup>8</sup>, and Robert C. Green, MD, MPH<sup>2-4</sup>

•[Green et al 2002, Cupples et al 2004].

# Conclusioni

## Test Genetici/AD:

Forma familiare precoce Test PSN1 PSN2 APP con chiara storia familiare e con adeguato iter diagnostico

Un test predittivo dell' APOE nell'ambito dell'AD ad esordio tardivo (sporadico/familiare) non trova un consenso internazionale

Una accurata consulenza genetica è essenziale per far comprendere il rischio relativo ed il valore predittivo di questo tipo di test, ma principalmente per stimare il rischio empirico individuale di sviluppare AD

**....MA ATTENZIONE ALLE IMITAZIONI!!!!**

Risolvere la vita con un  
click...



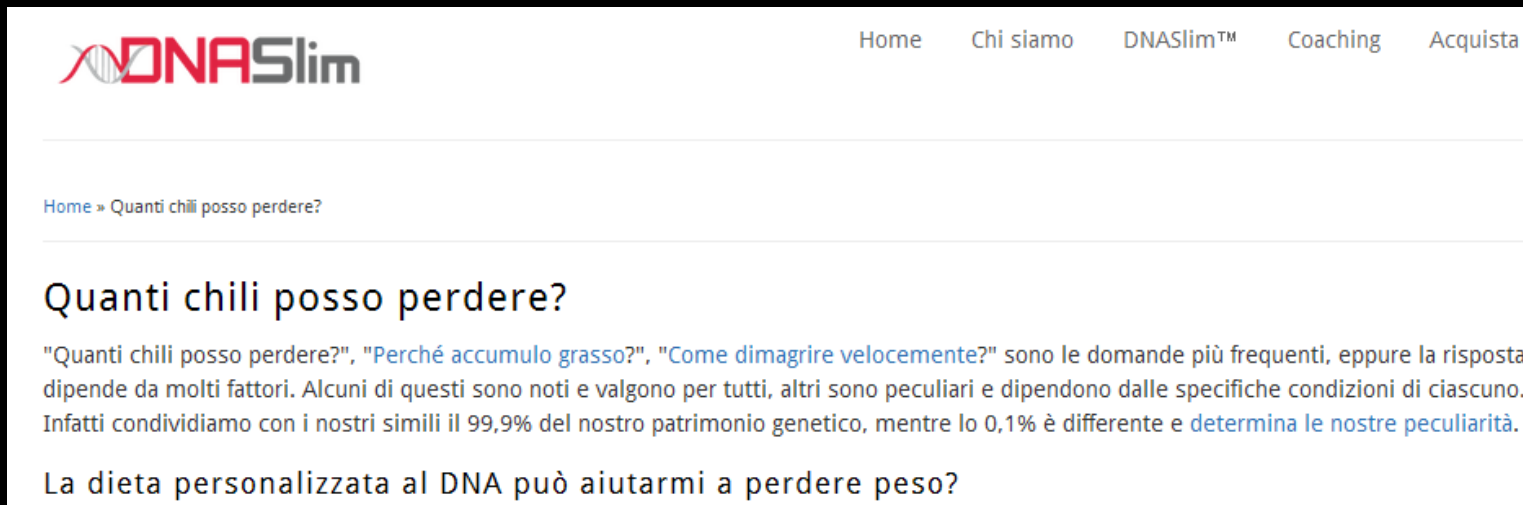


- Attraverso internet possono essere consultati dozzine di siti...

*Presidenza del Consiglio dei Ministri*



# Profilo metabolico in base al quale condizionare la dieta (cosiddetta nutrigenomica; ad es. *Inneova*, *Sciona*, *Suracell*),



The screenshot shows the top navigation bar of the DNASlim website. The logo 'DNASlim' is on the left, and the navigation links 'Home', 'Chi siamo', 'DNASlim™', 'Coaching', and 'Acquista' are on the right. Below the navigation bar, there is a breadcrumb trail: 'Home » Quanti chili posso perdere?'. The main heading of the article is 'Quanti chili posso perdere?'. The text of the article begins with: '"Quanti chili posso perdere?", "Perché accumulo grasso?", "Come dimagrire velocemente?" sono le domande più frequenti, eppure la risposta dipende da molti fattori. Alcuni di questi sono noti e valgono per tutti, altri sono peculiari e dipendono dalle specifiche condizioni di ciascuno. Infatti condividiamo con i nostri simili il 99,9% del nostro patrimonio genetico, mentre lo 0,1% è differente e determina le nostre peculiarità.' The article concludes with the question: 'La dieta personalizzata al DNA può aiutarmi a perdere peso?'

Home » Quanti chili posso perdere?

## Quanti chili posso perdere?

"Quanti chili posso perdere?", "Perché accumulo grasso?", "Come dimagrire velocemente?" sono le domande più frequenti, eppure la risposta dipende da molti fattori. Alcuni di questi sono noti e valgono per tutti, altri sono peculiari e dipendono dalle specifiche condizioni di ciascuno. Infatti condividiamo con i nostri simili il 99,9% del nostro patrimonio genetico, mentre lo 0,1% è differente e determina le nostre peculiarità.

La dieta personalizzata al DNA può aiutarmi a perdere peso?

Scegliere la crema di bellezza più appropriata  
(dermogenetica; ad es. *Virginia Skin Clinic*)



# Il miglior partner “compatibile” in base al confronto dei profili del DNA (ad es. *ScientificMatch*)

)

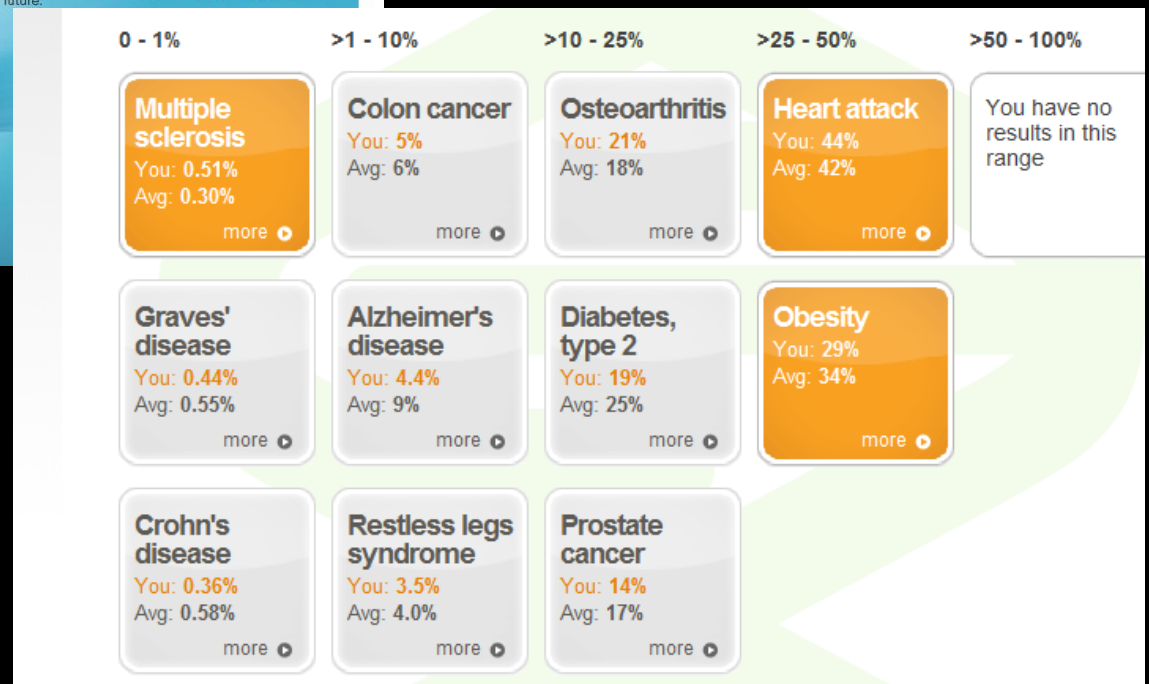
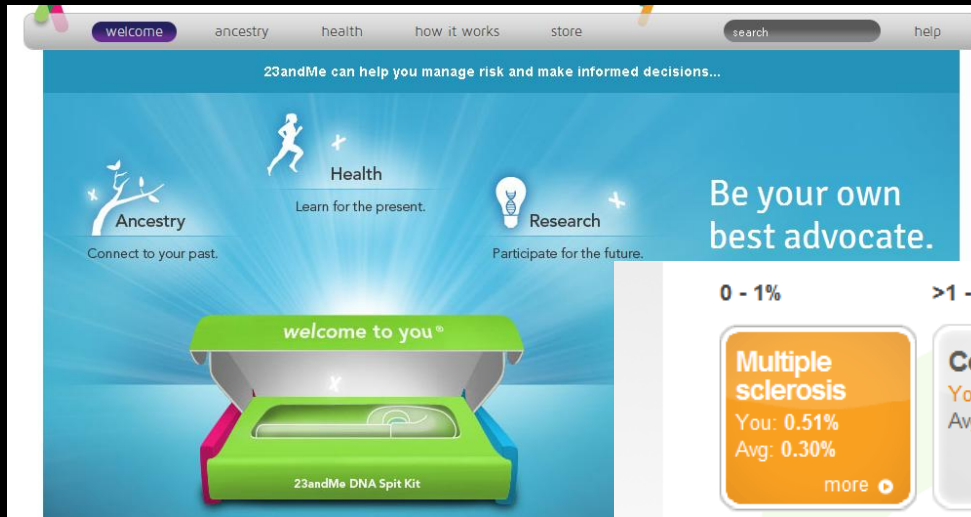


## DNA Matching



MAIL ONLINE - Jan 11 - DNA matching offers the chance to pick a partner with the widest possible variety of genes and therefore the best immune system for any potential children,' explains Eric Holze, a former engineer-turned-matchmaker who runs **ScientificMatch**. DNA testing can ascertain whether or not you


# Analisi dell'intero genoma (ad es. *23andMe*, *Knome*, *DeCODE Me*) Analisi mirate allo studio della suscettibilità alle malattie complesse



Analisi mirate allo studio della suscettibilità alle malattie complesse (ad es. *DNA Direct, Genelex, Health Test Direct, Mygenome, Navigenetics, Pro-DNA, Proactive Genetics, Smart Genetics*),

AVAILABLE BLOOD TESTS: 50-75% DISCOUNTED BLOOD TEST PRICES.

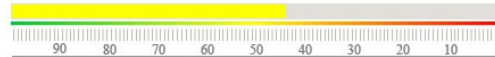
[Home](#) » AVAILABLE BLOOD TESTS: 50-75% DISCOUNTED BLOOD TEST PRICES.

 Enter search term

La sua analisi del DNA (Test degli SNP) verifica la funzionalità dei cinque processi cellulari chiave.



### Metilazione



La **metilazione** è quel processo cellulare che serve a controllare l'attivazione e la disattivazione di particolari geni, riparare il DNA ed eliminare le scorie cellulari.

#### I suoi risultati

L'efficienza dei geni che ha ereditato e che sono coinvolti nel processo di **metilazione** è rappresentata sulla scala di efficienza dei geni di Suracell sul livello **Medio** (colore **giallo**).



### Infiammazione



L'**infiammazione** è un processo cellulare attraverso cui l'organismo cerca di curarsi da ferite o infezioni.

#### I suoi risultati

#### I suoi risultati

L'efficienza dei geni che ha ereditato e che sono coinvolti nel processo di **riparazione del DNA** è rappresentata sulla scala di efficienza dei geni di Suracell sul livello **Basso** (colore **rosso**).  
Grazie per aver utilizzato il Programma Genetico Personalizzato Suracell. Siamo lieti di supportarla nel raggiungimento dei suoi obiettivi di salute e benessere.

#### La soluzione Suracell

Il risultato della sua analisi ci permette di creare il suo piano terapeutico personalizzato.  
Grazie per aver utilizzato il Programma Genetico Personalizzato Suracell. Siamo lieti di supportarla nel raggiungimento dei suoi obiettivi di salute e benessere.

#### Di seguito il piano terapeutico consigliato

##### Da assumere la mattina dopo colazione

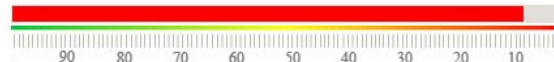
- n. 1 compressa Suracell Anti-Aging Mattina
- n. 1 compressa Suracell Genetic M
- n. 1 compressa Suracell Genetic I
- n. 1 compressa Suracell Genetic G
- n. 1 compressa Suracell Genetic O
- n. 1 compressa Suracell Genetic DR

**Comprese totali** da assumere la mattina = 6

##### Da assumere la sera dopo cena

- n. 1 compressa Suracell Anti-Aging Sera

**Comprese totali** da assumere dopo cena = 1



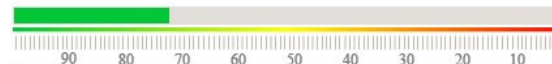
### Ossidazione

L'**ossidazione** è un processo cellulare che, come effetto collaterale, produce radicali liberi. I radicali liberi sono particelle ad elevata energia che possono danneggiare il DNA ed i lipidi e le membrane cellulari che circondano il suo materiale genetico.

#### I suoi risultati

L'efficienza dei geni che ha ereditato e che sono coinvolti nel processo di **ossidazione** è rappresentata sulla scala di efficienza dei geni di Suracell sul livello **basso** (colore **rosso**).

### Riparazione del DNA



### Riparazione del DNA

La **riparazione del DNA** è un processo cellulare che cerca di riparare il danno genetico causato dallo stress ossidativo, dai radicali liberi e da una replicazione difettosa del materiale genetico.

#### I suoi risultati

L'efficienza dei geni che ha ereditato e che sono coinvolti nel processo di **riparazione del DNA** è rappresentata sulla scala di efficienza dei geni di Suracell sul livello **basso** (colore **rosso**).

Grazie per aver utilizzato il Programma Genetico Personalizzato Suracell. Siamo lieti di supportarla nel raggiungimento dei suoi obiettivi di salute e benessere.

# Modello di referto



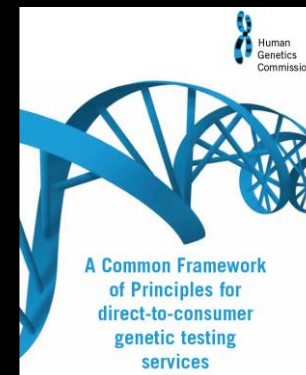
# Indagine svolta a luglio 2010

Da un'agenzia indipendente che lavora per il Congresso americano.

## 4. Test diretti al consumatore (direct-to-consumer, DTC)

### Accuratezza test genetici

- quattro delle cinque persone che avevano mandato un campione ad analizzare hanno ottenuto risultati in contraddizione con le loro reali condizioni di salute e con la loro storia familiare.
- il medesimo campione di DNA ha dato risultati molto diversi nei test svolti dalle aziende messe alla prova.
- Una donna di 37 anni, secondo un test aveva un rischio al di sopra della media di contrarre la leucemia, mentre in base a un altro test il suo rischio era solo medio e in una terza analisi risultava sotto la media.



- I DTC sono venduti con un marketing a volte molto aggressivo, sono spesso fuorvianti e di scarsa utilità per i consumatori. La vendita di questi test dovrebbe ben presto essere regolata dalla Food and Drug Administration (FDA).

- *La reale utilità dei test, la distinzione tra analisi e interpretazione, la trasparenza delle aziende*

Food and Drug Administration  
VS  
DIRECT TO CONSUMER



# SCIENZA



## » FANTASCIENZA



Fattori di rischio non modificabili

Fattori di rischio modificabili

**DETERIORAMENTO  
COGNITIVO**

# Gli anziani

- Gli anziani sono coloro che hanno più di 65 anni.
- In Italia negli ultimi 100 anni la percentuale di ultrasessantacinquenni si è quasi triplicata (da 6.1% a 17.7%) e nell'arco di 50 anni arriverà presumibilmente a rappresentare circa il 34% della popolazione totale, una percentuale quasi doppia rispetto a quella attuale.

# Il cervello invecchia

- Per un processo **denominato apoptosi** (cioè morte cellulare programmata) le cellule del cervello (neuroni), **a partire dai 30 anni** circa, cominciano a degenerare ovvero morire): ecco perché dai 30 ai 75 anni il cervello arriva a perdere fino al 10% del suo peso e fino al 20% del suo rifornimento di sangue.
- Non solo, ma con l'invecchiamento si osserva anche una **riduzione delle sinapsi** (cioè delle connessioni tra i neuroni) e la comparsa di alcune alterazioni della struttura cerebrale: le placche senili e i grovigli neurofibrillari.



# Invecchiamento

- A partire dalla settima e ottava decade di vita e in maniera più accentuata dopo la nona, si verifica un progressivo e graduale indebolimento di alcune funzioni mentali.
  - **declino della memoria**, disturbo spesso accusato dalle persone anziane, anche in condizioni di normale efficienza funzionale.
  - l'invecchiamento si accompagna anche ad una **riduzione nella velocità di elaborare le informazioni** e ad una diminuita efficienza dell'intelligenza fluida (la capacità di risolvere nuovi problemi) risparmiando, invece, l'intelligenza cristallizzata (l'esperienza)

# Il cervello invecchia

- In sintesi, con l'avanzare dell'età è normale non ricordare un numero di telefono o il nome di una persona nota e non avere più i riflessi pronti come in passato: sebbene questi effetti dell'età possano impensierire, tuttavia essi esprimono un processo naturale e sono compatibili con una vita autonoma e normale.

# Invecchiamo tutti nello stesso modo?

- E' esperienza comune constatare che non tutti invecchiamo allo stesso modo.

# IL DETERIORAMENTO COGNITIVO LIEVE (MCI)

- Esprime una condizione che non rientra nella “normalità” per età, genere, occupazione, livello educativo, stile di vita ecc., ma allo stesso tempo non può essere considerata ancora “patologica” tale da essere inquadrata nella grande categoria delle demenze.

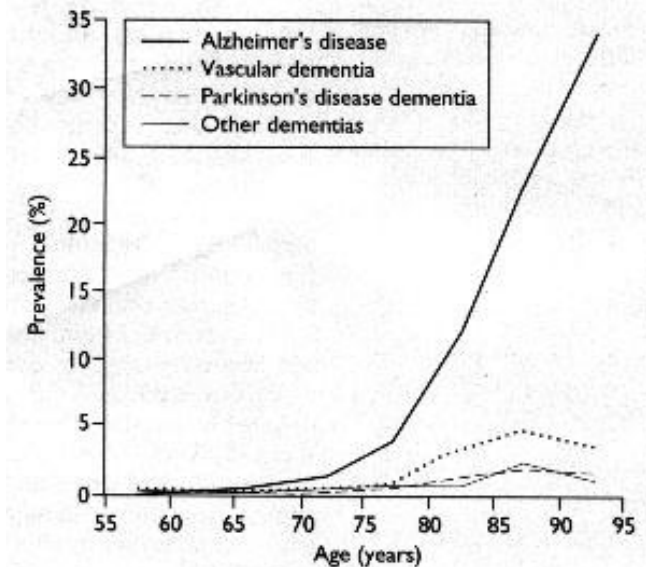
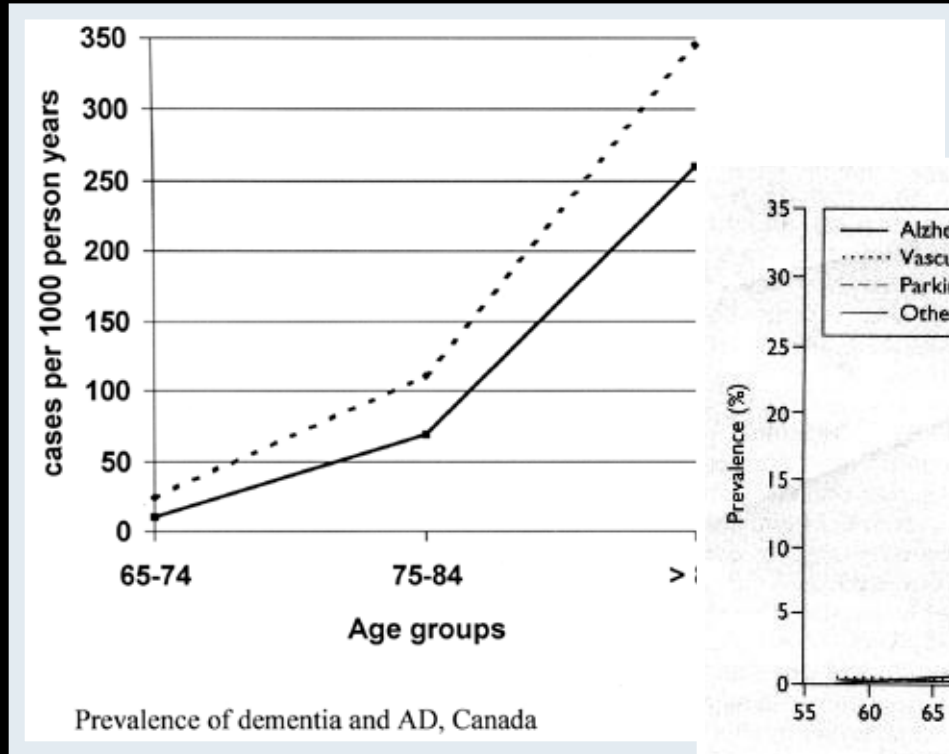
- Il concetto di “Mild Cognitive Impairment” (MCI) è stato introdotto **per definire la fase di transizione** tra l’invecchiamento normale e la demenza. Si riferisce a una popolazione di soggetti anziani che non sono compromessi nel loro funzionamento quotidiano, ma che hanno un deficit cognitivo subclinico e isolato e sono potenzialmente a rischio di sviluppare la Malattia di Alzheimer (Petersen et al., 1999; Petersen et al., 2001).

Fattori di rischio non modificabili

Fattori di rischio modificabili

**DETERIORAMENTO  
COGNITIVO**

# ETA'

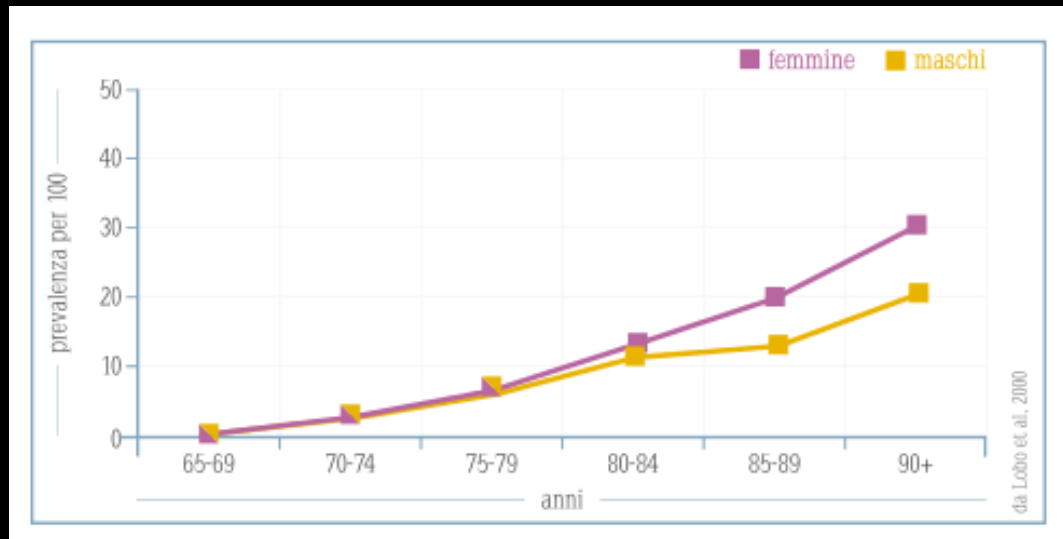


**La Malattia di Alzheimer è la più frequente tra le Demenze. La percentuale cresce con l'età (50% a 65 anni; 80% a 85 anni).**



# Differenza di genere

- Dati epidemiologici riportano che il numero di donne affette da tale malattia è sempre stato superiore al numero degli uomini.
- **FATTORE DI RISCHIO**
  - Tale dato può essere, tuttavia, ingannevole, perché le donne vivono mediamente più a lungo degli uomini. Ciò significa che, a parità di durata della vita e in assenza di altre cause di morte, il numero di uomini affetti da malattia di Alzheimer equivarrebbe al numero delle donne.

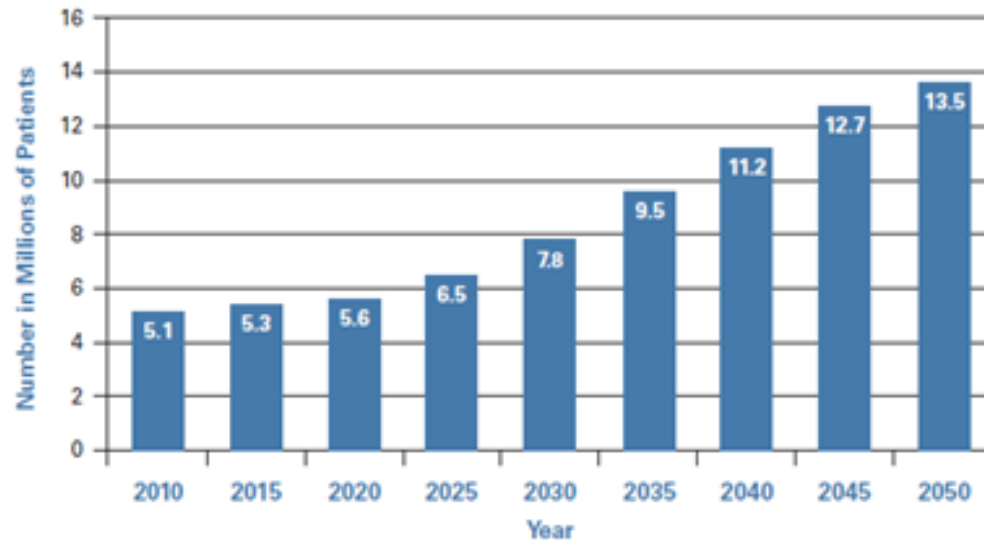


# Guardando il futuro

Over the next 40 years, numbers of dependent older people will increase nearly threefold from 101 million in 2010 to 277 million in 2050. Nearly half of those older people with needs for care are likely to be living with and experiencing the effects of dementia.\* Dementia

## Reports

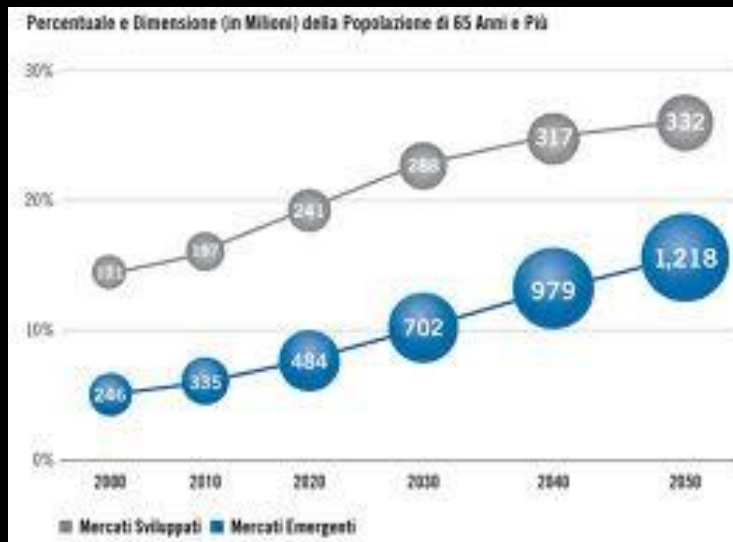
■ Figure 1. Americans 65 Years and Older With AD—2010 Through 2050<sup>a</sup>



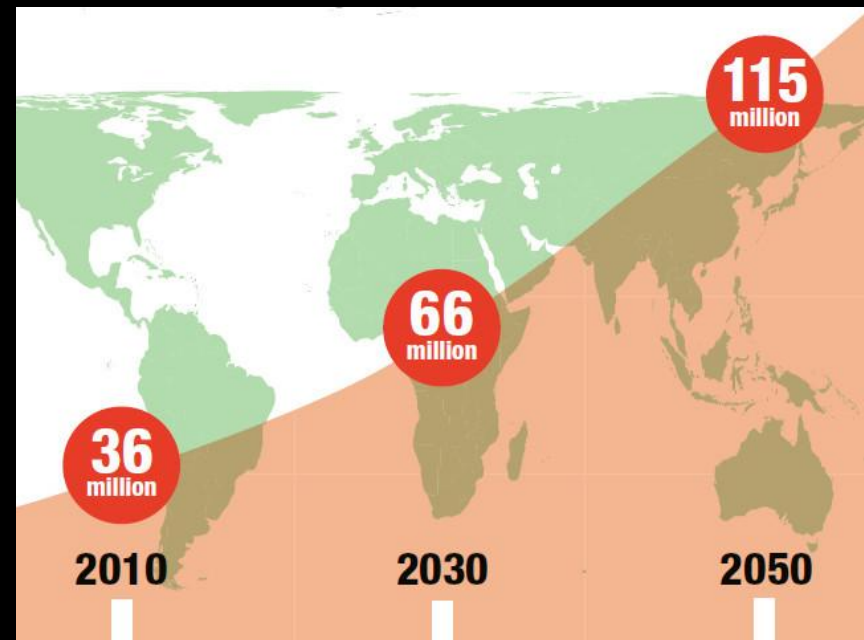
Nei prossimi 40 anni il numero di persone affette di AD si triplica.

# Invecchiamento popolazione mondiale

## Invecchiamento



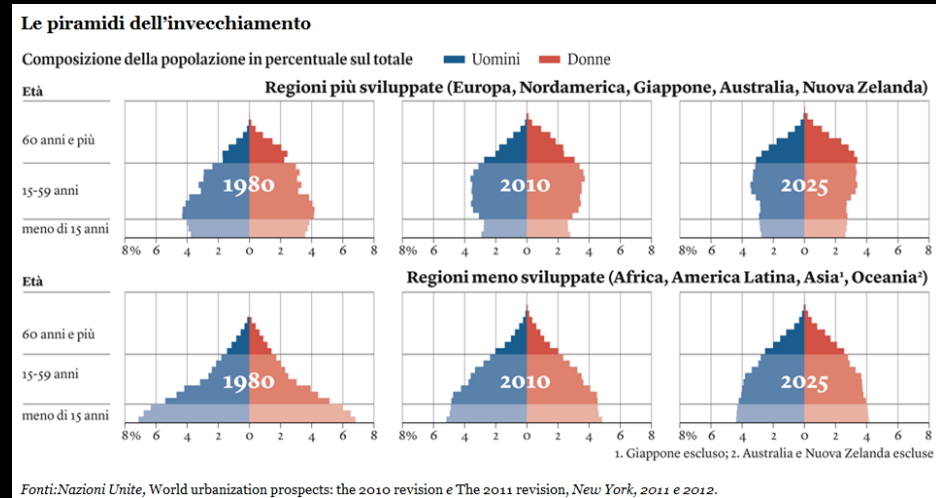
## Dementia Worldwide



# Transizione demografica

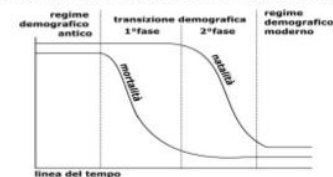
L'estensione del problema è correlata con il fenomeno della transizione demografica, cioè con il passaggio da una popolazione con alti tassi di natalità e di mortalità a una popolazione con entrambi i tassi in progressiva riduzione;

- l'Italia è già ora uno dei Paesi più avanzati nella transizione demografica, con un saldo di popolazione che si approssima a essere negativo
- ne consegue che il numero assoluto degli anziani e quindi anche degli affetti da demenza è destinato nei prossimi decenni a crescere, forse ancora più che in altri Paesi, l'estensione di questa patologia



Infine col Terzo Stadio, o Regime Moderno, il tasso di natalità diminuisce ancora, fino ad eguagliare quello di mortalità, raggiungendo il LIVELLO DI CRESCITA ZERO, se non addirittura, in alcuni casi, quello NEGATIVO.

In questo Terzo Stadio abbiamo: Europa, Nord America, Canada, Russia, Australia, Nuova Zelanda e Argentina.



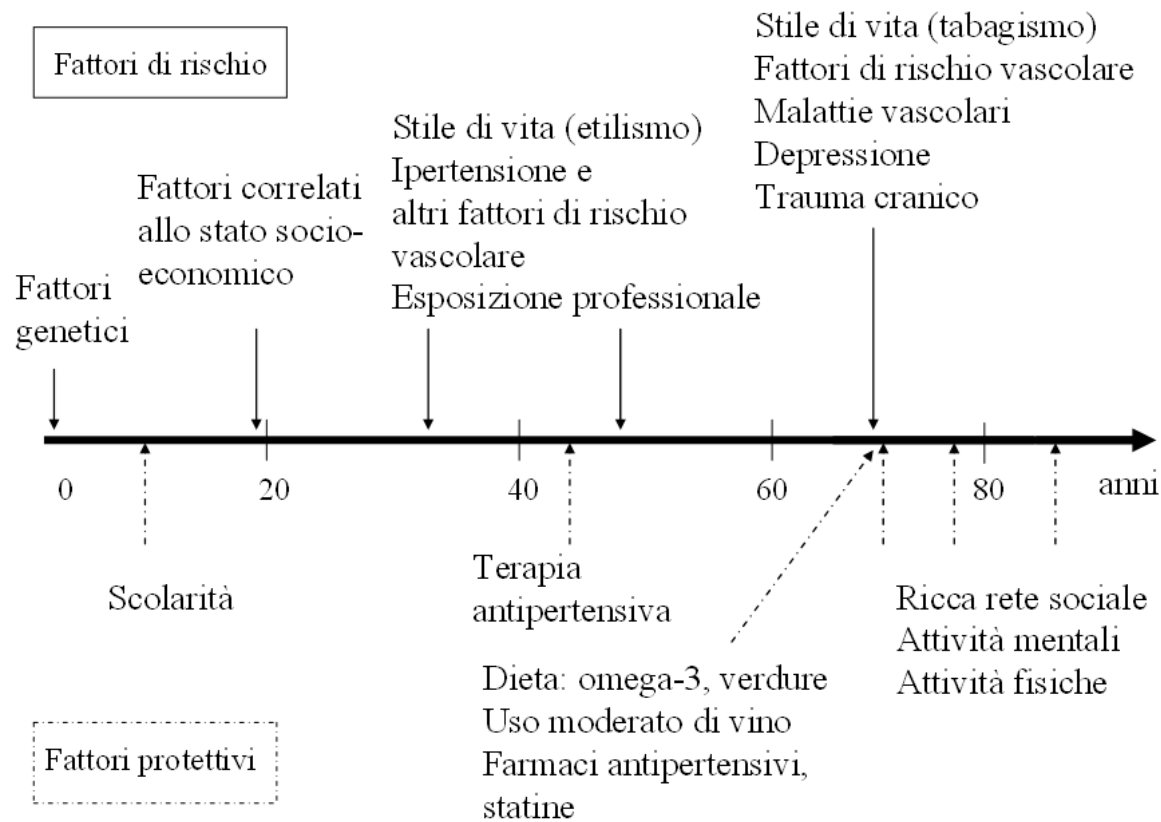
# Genetica



# Fattori Modificabili



Figura 1. – La linea temporale dei fattori di rischio e protettivi per la demenza.





# Fattore di rischio

- Molti studi hanno evidenziato una forte associazione della **depressione** con la conversione da decadimento cognitivo lieve (MCI) alla malattia di Alzheimer (AD), ciò può essere considerato un marker di AD prodromica che può essere utilizzato per identificare i soggetti con MCI che hanno più probabilità di progredire ad AD.

# FATTORI PROTETTIVI

La prevenzione primaria delle demenze è un obiettivo difficile, ma non impossibile.

Il rischio di demenza di Alzheimer sembra possa essere ridotto da:

- abitudini di vita e comportamenti alimentari corretti
- controllo di patologie croniche quali l'ipertensione
- uso di estroprogestinici nelle donne in menopausa
- uso di antiossidanti

# FATTORI PROTETTIVI E PREVENTIVI

- **Consumare una dieta ricca di frutta e vegetali**
- **Avere un rapporto adeguato di vitamina E, vitamina C, vitamina B12 e folati**
- **Svolgere una regolare attività fisica**
- **Mantenere l'attività mentale**
- **Controllare l'ipertensione arteriosa**
- **Controllare i disturbi sensoriali (vista, udito)**
- **Usare estroprogestinici, per le donne in menopausa**
- **Usare acido acetilsalicilico, per i soggetti a rischio di stroke**
- **Curare la depressione**
- **Evitare l'abuso di alcol**
- **Evitare farmaci potenzialmente dannosi**

# Livello di istruzione / declino cognitivo

- **Scolarità**

- Hp1: posticipare l'espressione clinica dei sintomi della demenza aumentando il numero di sinapsi nella neocorteccia (hp brain reserve)
- Hp2: Alti livelli di istruzione associata spesso ad un alto livello socio-economico più elevato conduce a stili di vita più sani, accumulo minor numero di lesioni cerebrali (hp brain battering)

# Stili di vita / declino cognitivo

- Solitudine?

- 1) Chi vive solo, specialmente in tarda età, potrebbe essere più dotato rispetto alle capacità cognitive poiché deve essere autonomo
- 2) La solitudine porta a meno stimoli con riduzione funzioni cognitive mentre la vita di coppia una maggior attività mentale indotta dal dialogo dalle responsabilità

# Stili di vita / declino cognitivo

- **Fumo**

- 1) associazione negativa tra fumo ed AD.
  - Hp: sostanze stimolanti i recettori nicotinici possono migliorare l'apprendimento e la memoria
- 2) fumo incrementa la generazione di radicali liberi con alto stress ossidativo che rientra nei fattori alla base della eziopatogenesi AD

# Stili di vita / declino cognitivo

- **Massa corporea**

- Peso corporeo alto o basso associati ad AD e decadimento cognitivo
- Alimentazione scorretta potrebbe causare un cattivo assorbimento dei lipidi che aumentano nel sangue dopo un pasto ricco di grassi
- Alto livello di colesterolo correlato, per vie diverse, con il processamento APP con maggior produzione del peptide beta-amiloide.
- Dislipidemie portano ad un rischio maggiore di malattie vascolari associate ad elevato rischio di AD

# Fattori protettivi

- **Attività Fisica:** corsa , danza
  - Fitness aerobico incrementa il flusso di sangue nel cervello con miglior ossigenazione
  - Studi su modelli animali riduzione sulla formazione di placche amiloidi
- **Dieta:**
- Alimenti quali pesce frutta e vegetali sono ricchi di:
  - antiossidanti (vit. E,C e betacarotene che proteggono dalla perossidazione lipidica indotta dall'abeta)
  - acidi grassi polinsaturi omega-3 (riducono: i tassi sanguigni della proteina beta , effetti favorevoli su processi infiammatori funzioni vascolari e neuronali).



# Dieta mediterranea

- Alimenti vegetali
- Pesce
- Olio d'oliva (fonte primaria di grassi insaturi)
- Vino (moderato 1 bicchiere al giorno per le donne e due per gli uomini)
- Bassa assunzione di carne rossa

- **Attività intellettuale:** Educazione cognitiva
- Fino a tempi relativamente recenti si riteneva che alla fine dell'età dello sviluppo il cervello diventasse una struttura rigida e imm modificabile.
- Dati recenti ipotizzano che opportuni stimoli possono “rimodellare” il cervello creando nuovi circuiti grazie alla possibilità di stabilire nuove connessioni tra di essi (sinaptogenesi). Questo continuo rimodellamento consente di ottimizzare le prestazioni del cervello con un processo attivo che prende il nome di riserva cognitiva.

# Effects of memory training on cortical thickness in the elderly

Andreas Engvig<sup>a,b,\*</sup>, Anders M. Fjell<sup>b,c</sup>, Lars T. Westlye<sup>b</sup>, Torgeir Moberget<sup>d</sup>, Øyvind Sundseth<sup>c</sup>,  
Vivi Agnete Larsen<sup>b</sup>, Kristine B. Walhovd<sup>b,c,\*</sup>

Opinion

TRENDS in Neurosciences Vol.25 No.6 June 2002

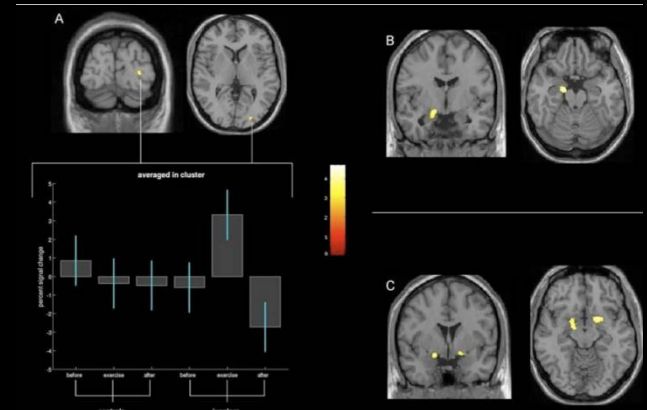
## Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity

Carl W. Cotman and Nicole C. Berchtold

neuronal survival  
promote brain  
neurogenesis  
contribute to  
during aging

Exercise and  
It is possible that  
exercise act directly  
the brain itself  
was widely assumed  
this hypothesis  
study in which  
central variables  
human exercise

## Engvig et al NEUROIMAGE 2010

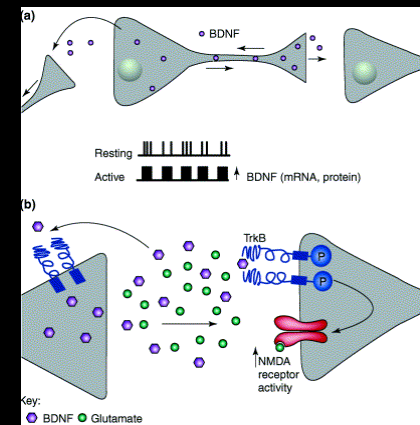
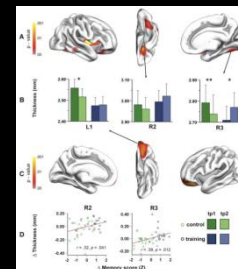


Development/Plasticity/Repair

## Training-Induced Brain Structure Changes in the Elderly

Janina Boyke,<sup>1</sup> Joanna Driemeyer,<sup>1</sup> Christian Gaser,<sup>2</sup> Christian Büchel,<sup>1</sup> and Arne May<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Systems Neuroscience, University of Hamburg, D-22046 Hamburg, Germany, and <sup>2</sup>Department of Psychiatry, University of Jena, 07740 Jena, Germany



The Journal of Neuroscience 2008

## Combination Training in Aging Individuals Modifies Functional Connectivity and Cognition, and Is Potentially Affected by Dopamine-Related Genes

[Valentina Pieramico](#)<sup>1,2</sup> [Roberto Esposito](#)<sup>1</sup> [Francesca Sensi](#)<sup>2</sup> [Franco Cilli](#)<sup>2</sup> [Dante Mantini](#)<sup>1,3</sup> [Peter A. Mattei](#)<sup>1</sup> [Valerio Frazzini](#)<sup>1,2</sup> [Domenico Ciavardelli](#)<sup>2,4</sup> [Valentina Gatta](#)<sup>5,6</sup> [Antonio Ferretti](#)<sup>1</sup> [Gian Luca Romani](#)<sup>1</sup> and [Stefano L. Sensi](#)<sup>1,2,7,\*</sup>

### SCOPO DELLO STUDIO

Valutare gli effetti di un insieme di attività strutturate multimodale (*Combination Training*) sulle performance cognitive ed occupazionali, nonché sulla plasticità cerebrale in un gruppo di soggetti anziani sani.



### END POINTS:

- Neuropsychological testing
- Occupational performance
- fMRI (Resting State)
- Connectivity
- Cortical Thickness



**Prof. Sensi:** Molecular Neurology Unit, Center of Excellence on Aging (Ce.S.I.), Chieti, Italy ;Department of Neuroscience and Imaging, “G. D’Annunzio” University

## Combination Training in Aging Individuals Modifies Functional Connectivity and Cognition, and Is Potentially Affected by Dopamine-Related Genes

Valentina Pieramico,<sup>1,2</sup> Roberto Esposito,<sup>1</sup> Francesca Sensi,<sup>2</sup> Franco Cilli,<sup>2</sup> Dante Mantini,<sup>1,3</sup> Peter A. Mattei,<sup>1</sup> Valerio Frazzini,<sup>1,2</sup> Domenico Ciavardelli,<sup>2,4</sup> Valentina Gatta,<sup>5,6</sup> Antonio Ferretti,<sup>1</sup> Gian Luca Romani,<sup>1</sup> and Stefano L. Sensi<sup>1,2,7,\*</sup>



### Combination Training in aging individuals modifies functional connectivity and cognition, and is potentially affected by dopamine-related genes

#### PAZIENTI E METODI

##### Popolazione di studio

(65-75 age range; scolarità richiesta 8-18 aa)

#### Gruppo studio

• 15 volontari sani

**COMBINATION  
TRAINING  
(6 mesi)**

Anamnesi medica e psichiatrica al fine di escludere:

- cardiopatie
- insufficienza epatica/reale
- patologie neurologiche
- patologie psichiatriche

Valutazione neuropsicologica (t0/t6)

- MMSE
- Clock Drawing test
- Phonemic Verbal Fluency (FAS)
- Frontal Assessment Battery (FAB)
- Trial Making Test
- Prose Memory Test (Babcock story)
- interest checklist, OPHI-II

#### Gruppo controllo

• 15 volontari sani

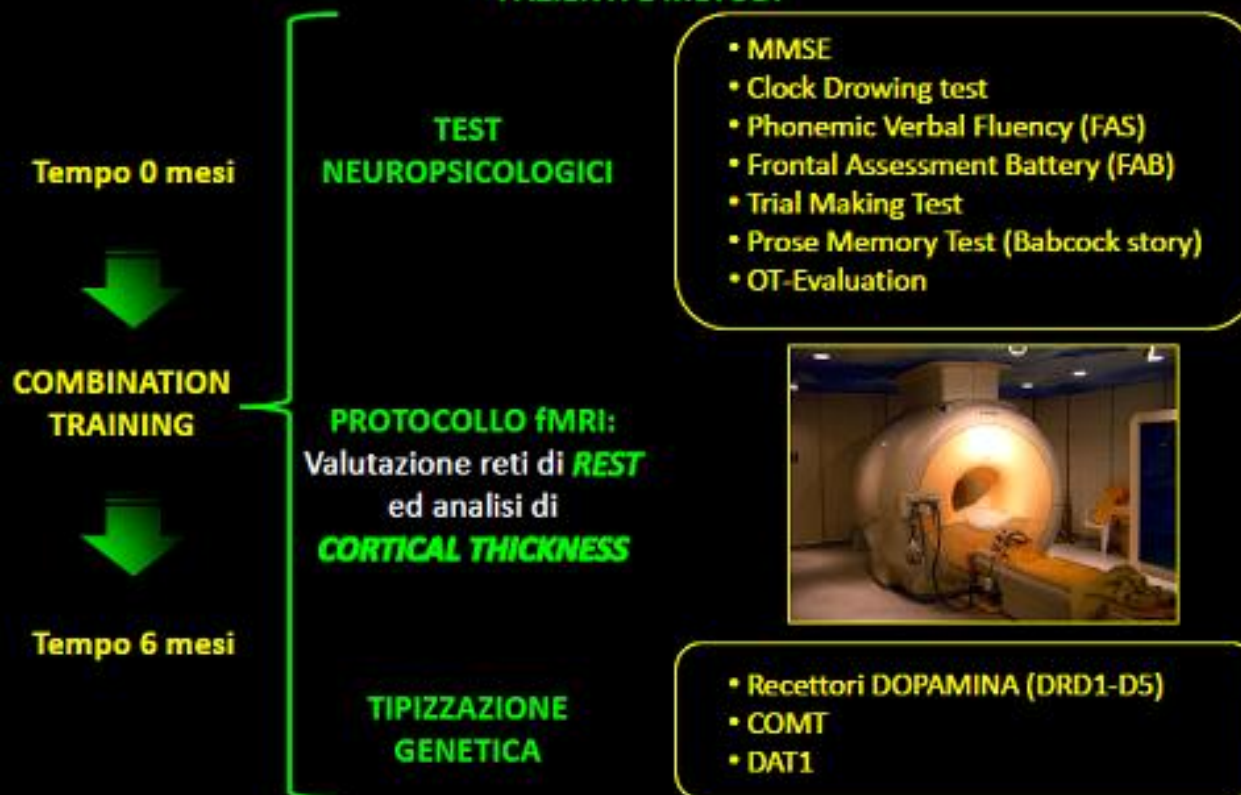
## Combination Training in Aging Individuals Modifies Functional Connectivity and Cognition, and Is Potentially Affected by Dopamine-Related Genes

[Valentina Pieramico](#)<sup>1,2</sup> [Roberto Esposito](#)<sup>1</sup> [Francesca Sensi](#)<sup>2</sup> [Franco Cilli](#)<sup>2</sup> [Dante Mantini](#)<sup>1,3</sup> [Peter A. Mattei](#)<sup>1</sup> [Valerio Frazzini](#)<sup>1,2</sup> [Domenico Ciavardelli](#)<sup>2,4</sup> [Valentina Gatta](#)<sup>5,6</sup> [Antonio Ferretti](#)<sup>1</sup> [Gian Luca Romani](#)<sup>1</sup> and [Stefano L. Sensi](#)<sup>1,2,7,\*</sup>



### Combination Training in aging individuals modifies functional connectivity and cognition, and is potentially affected by dopamine-related genes

#### PAZIENTI E METODI







## Combination Training in aging individuals modifies functional connectivity and cognition, and is potentially affected by dopamine-related genes

### PAZIENTI E METODI

#### Gruppo studio



#### Combination Training

First three months	Brain training	Last three months <sup>1</sup>		Aerobic training	Music Training <sup>2</sup>
		Brain training	Music Training <sup>2</sup>		
Monday	Crossword	Monday	Logical greed	Activity daily living(ADL): walking	Listening to music
Tuesday	Reading book	Tuesday	Reading book		
Wednesday	Sudoku	Wednesday	Sudoku	ADL: choice of subject in relation to OP111-II	Listening to music
Thursday	preparing for structured discussion or preparation activities for the fun-ricreation project	Thursday	preparing for structured discussion or preparation activities for the fun-ricreation project		
Friday	word searches	Friday	Transfer	ADL: dancing	Listening to music
Saturday <sup>2</sup>	Fun-ricreation project	Saturday <sup>2</sup>	Fun-ricreation project		

- le attività degli ultimi 3 mesi erano maggiormente difficili
- il **"fun ricreation project"** comprendeva:
  - Gioco a carte
  - Software cognitivi
  - Conversazione strutturata (cultura generale, lettura di libri)
- **Music Training: "supermind compilation"** (Vivaldi, Chopin, Debussy, Mozart, Wagner, The Queen, Presley, Rolling Stones)

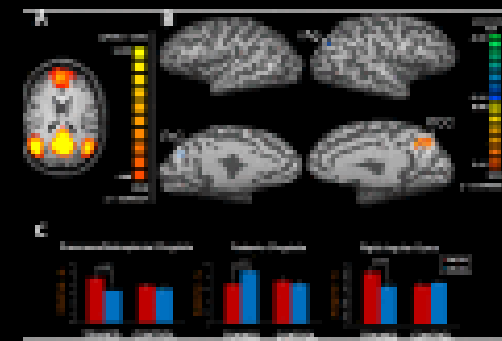
## Combination Training in Aging Individuals Modifies Functional Connectivity and Cognition, and Is Potentially Affected by Dopamine-Related Genes

Valentina Pieramico,<sup>1,2</sup> Roberto Esposito,<sup>1</sup> Francesca Sensi,<sup>2</sup> Franco Cilli,<sup>2</sup> Dante Mantini,<sup>1,3</sup> Peter A. Mattei,<sup>1</sup> Valerio Frazzini,<sup>1,2</sup> Domenico Ciavardelli,<sup>2,4</sup> Valentina Gatta,<sup>5,6</sup> Antonio Ferretti,<sup>1</sup> Gian Luca Romani,<sup>1</sup> and Stefano L. Sensi<sup>1,2,7,\*</sup>

Il nostro studio suggerisce che il cervello umano, anche nei processi di invecchiamento, mantiene alcuni livelli di plasticità neuronale. Questa plasticità è positivamente modulata dal **Combination Training**

Combination Training è efficace nel preservare le funzioni cognitive e nella promozione di una **maggiore capacità di memoria**. Il miglioramento cognitivo porta inoltre ad un migliore rendimento globale nelle attività di vita quotidiana.

L'effetto del Combination Training sembra essere modulato dal profilo genetico per quanto concerne la **trasmissione dopaminergica**

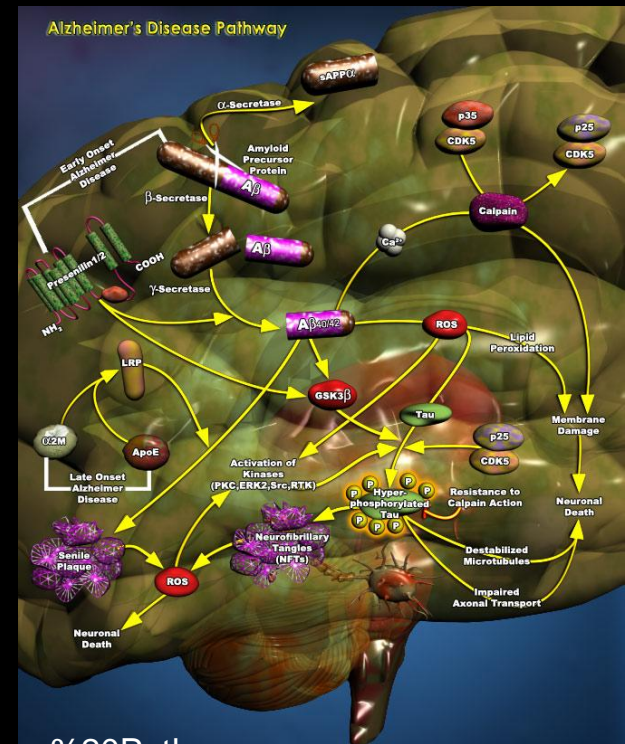




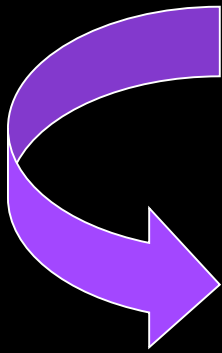
# Conclusioni



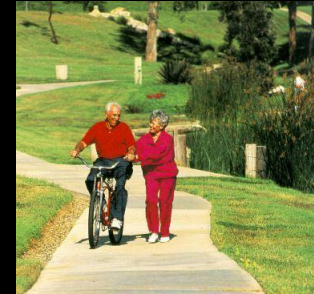
- La ricerca: conoscere i meccanismi molecolari → terapia mirata
- Diagnosi precoce: biomarker predittivi



# Progressi della ricerca



# Conclusioni



# SINTOMI COGNITIVI

## ■ *Esordio*

- Deficit mnesici
- Disorientamento temporale e spaziale

## ■ *Progressione*

- Aprassia
- Afasia; alessia, agrafia
- Deficit di ragionamento astratto, di logica di giudizio
- Acalculia
- Agnosia
- Deficit visuospatiali

# SINTOMI NON COGNITIVI

- **Alterazione dell'umore**  
*(depressione, euforia, labilità emotiva)*
- **Ansia**
- **Alterazione della personalità**  
*(indifferenza, apatia, disinibizione, irritabilità)*
- **Psicosi**  
*(deliri paranoidei, strutturali o misidentificazioni; allucinazioni)*
- **Agitazione**  
*(aggressività verbale o fisica, vocalizzazione persistente)*
- **Disturbi dell'attività psicomotoria**  
*(vagabondaggio, affaccendamento afinalistico, acatisia)*
- **Sintomi neurovegetativi**  
*(alterazione del ritmo sonno-veglia, dell'appetito, del comportamento sessuale)*

# QUADRO CLINICO

<b>Tipo di demenza</b>	<b>Sintomi d'esordio più comuni</b>	<b>Esame Neurologico</b>	<b>Modalità di Progressione</b>	<b>Durata (anni)</b>
<b>Malattia di Alzheimer</b>	<b>Deficit di memoria</b>	<b>Normale</b>	<b>Graduale</b>	<b>10-12</b>
<b>Demenza vascolare</b>	<b>Deficit di memoria e di linguaggio; disturbi dell'attenzione e della pianificazione</b>	<b>Segni "focali" disturbo della marcia</b>	<b>A "gradini" con periodi di apparente stabilizzazione</b>	<b>8-10</b>
<b>Demenza a corpi di Lewy</b>	<b>Deliri e allucinazioni episodici confusionali</b>	<b>Segni extrapiramidali</b>	<b>Graduale con fluttuazioni</b>	<b>3-7</b>
<b>Demenza Frontale</b>	<b>Alterazione del comportamento; disturbi del linguaggio</b>	<b>Segni di liberazione</b>	<b>Graduale</b>	<b>3-17</b>