info@researchinnovation.com

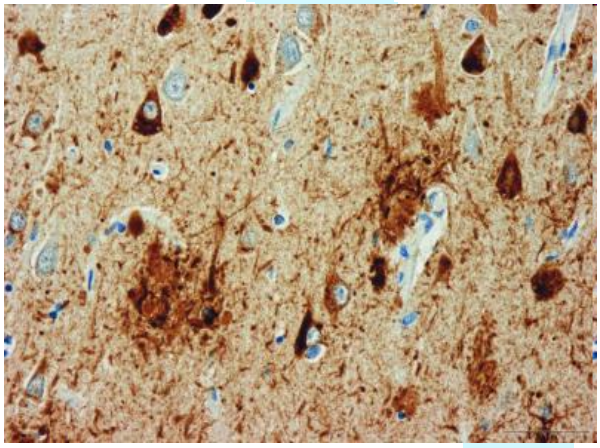
Morbo di Alzheimer familiare

Presenilina-1, Presenilina-2 e APP

Il morbo di Alzheimer (MA) è la più diffusa forma neurodegenerativa ed una delle principali cause di morte nelle società occidentali. E' caratterizzato da perdita progressiva delle funzioni cognitive e di quelle legate alla memoria, come conseguenza della degenerazione dei neuroni colinergici di specifiche aree cerebrali, tra cui l'ippocampo e diverse regioni della corteccia. A livello istologico, oltre alla perdita progressiva di neuroni colinergici, l' MA è in genere associato alle *placche senili*, aggregati di materiale proteico, prevalentemente composti da peptide beta-amiloide che, secondo meccanismi non ancora del tutto chiariti, esercita un effetto tossico sulle cellule cerebrali.

CAUSE GENETICHE

Il MA è per la maggior parte dei casi definita di natura "sporadica" , in quanto non sono evidenti alterazioni genetico-ereditarie. In circa il 10% dei casi la patologia è di tipo familiare/ereditario. Circa il 50% dei casi familiari è dovuto a mutazioni in uno di tre geni, APP, presenilina 1 e presenilina 2 (PSEN1 e PSEN2), tutte correlate ad anomalie nella maturazione dell'APP e, di conseguenza, nei livelli di beta-amiloide. La trasmissione ereditaria delle mutazioni di questi geni è di tipo **autosomico dominante** e quindi la presenza di una mutazione in una sola copia del gene è sufficiente ad innescare la malattia, ad età inferiori ai 65 anni e di solito comprese tra i 50 e i 60 anni.



SINTOMI

I sintomi di MA ereditario comprendono cambiamenti della personalità, difetti della coordinazione motoria, perdita di peso e, più tardivamente, alteraziioni delle funzioni di memoria a breve termine.

Geni analizzati:

PSEN1: E' il gene con la maggior frequenza di mutazioni associate all'MA familiare (20%). Le mutazioni sono sia di tipo puntiforme che duplicazioni del gene e sono distribuite su tutta la sequenza. Il test consiste nel sequenziamento completo del gene, in combinazione con tecniche MLPA per la rilevazione di delezioni/duplicazioni.

APP: comprende il 10-15% del totale delle alterazioni genetiche alla base del MA familiare. Si tratta sia di mutazioni *missenso*, concentrate negli esoni 16 e 17, sia fenomeni di moltiplicazione del gene. Il test consiste nel sequenziamento degli esoni 16 e 17 e nell'impiego di tecniche MLPA per la rilevazione di delezioni/duplicazioni.

PSEN2: Le mutazioni di questo gene sono rare e distribuite su tutto il gene; pertanto, l'analisi si basa sul sequenziamento completo.

INDICAZIONI TEST	Post-natale in soggetti con sintomatologia compatibile con MA familiare ad insorgenza precoce (early onset), parenti asintomatici di soggetti con MA familiare
CAMPIONE RICHIESTO	Sangue

Bibliografia

- Hort J et al EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2010 May 5.
- Bird TD. Alzheimer Disease Overview. Gene Reviews, 30 Mar 2010.