

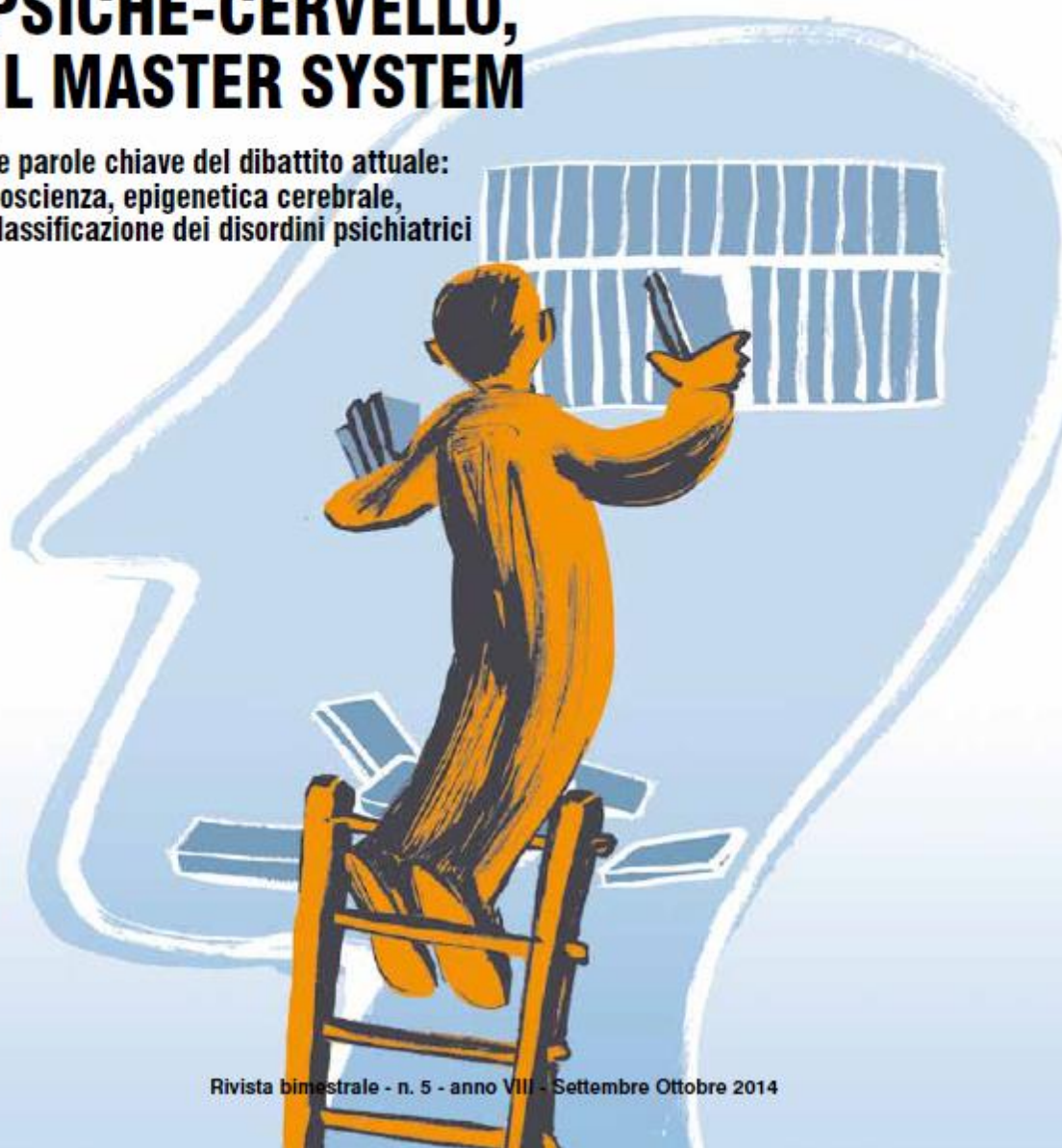
rivista della società italiana di psico - neuro - endocrino - immunologia diretta da Francesco Bottaccioli

# PNEI NEWS

I NUOVI SAPERI DELLA SCIENZA E DELLA SALUTE

## PSICHE-CERVELLO, IL MASTER SYSTEM

Le parole chiave del dibattito attuale:  
Coscienza, epigenetica cerebrale,  
classificazione dei disordini psichiatrici



Rivista bimestrale - n. 5 - anno VIII - Settembre Ottobre 2014

# SOMMARIO

PNEINEWS - n° 5 Anno 2014

www.sipnei.it

## EDITORIALE

### 3 PSICHE-CERVELLO, IL MASTER SYSTEM DELLA SALUTE UMANA

F. Bottaccioli

## INTERVISTA

### 4 LA COSCIENZA COME INTEGRAZIONE DI INFORMAZIONE Paola Emilia Cicerone A colloquio con il neurofisiologo Massimini

Dalla prima teorizzazione di Edelman e Tononi sulla coscienza come processo di integrazione delle informazioni, realizzato dal sistema talamo-corticale, si è passati alla fase della misurazione della coscienza, con risultati sorprendenti anche per situazioni cliniche in cui si pensa che la coscienza sia minima.

## PSICHE-CERVELLO EPIGENETICA

### 7 MALATTIE NEURODEGENERATIVE. È POSSIBILE PROSPETTARE UNA TERAPIA EPIGENETICA?

Fabio Coppede

Si stanno sperimentando farmaci epigenetici che danno risultati molto promettenti nel modello animale che, se da un lato non devono indurci a facili ottimismo, dall'altro ci segnalano che il potenziale della terapia epigenetica nel trattamento della neurodegenerazione è alto e, probabilmente, uno dei più promettenti.

## PSICHE-CERVELLO PSICHIATRIA

### 11 IL NUOVO DSM-5. QUANDO LE SOGLIE SONO TROPPO BASSE

Paolo Migone

La quinta edizione del Manuale Diagnostico Statistico (DSM), che è molto autorevole e ha profonde influenze sulla psichiatria, presenta un abbassamento delle soglie di molte diagnosi, col rischio che aumentino i "falsi positivi".

## MEDICINA VETERINARIA

### 19 UNA NUOVA MEDICINA ANCHE PER GLI ALTRI ANIMALI

Jutta Ziegler

Anche gli animali cosiddetti di compagnia s'ammalano sempre più di malattie ad insorgenza precoce e ad andamento cronico. Un interessante libro, di cui traduciamo alcune pagine, mostra come sia necessario un cambio di paradigma anche in medicina veterinaria.

## IL FILO ROSSO DELL'INFIAMMAZIONE

Il contributo della Psiconeuroendocrinoimmunologia allo studio e alla cura delle malattie infiammatorie immuno-mediate

GIORNATA DI STUDIO

Firenze, 17 gennaio 2015  
Auditorium di Sant'Apollonia

Società Italiana di  
Psiconeuroendocrinoimmunologia.  
Formazione universitaria

## MASTER IN "PNEI E SCIENZA DELLA CURA INTEGRATA" UNIVERSITÀ DELL'AQUILA, UN'OCCASIONE UNICA IN ITALIA

DOPO IL SUCCESSO DELLA PRIMA EDIZIONE DEL MASTER DI II LIVELLO IN "PNEI E SCIENZA DELLA CURA INTEGRATA", SONO APERTE LE ISCRIZIONI ALLA NUOVA EDIZIONE PER L'ANNO ACCADEMICO 2014-2015.



PNEINEWS. Rivista bimestrale della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia.

Direttore Responsabile  
Francesco Bottaccioli - bottac.fra@gmail.com

Hanno collaborato a questo numero  
Francesco Bottaccioli, Paola Emilia Cicerone,  
Fabio Coppede, Paolo Migone, Jutta Ziegler

Illustrazione di copertina  
Margherita Allegri - www.margheritalegri.com

Impaginazione e grafica  
Argento e China - www.argentoechina.it

Stampa  
La Grafica Foggian - www.lagraficafoggian.it

Registrazione  
Autorizzazione del Tribunale Bologna n° 8038 del 11/02/2010

Redazione  
Piazza Mincio, 1 - Roma

ABBONAMENTO E INFORMAZIONI  
Il costo dell'abbonamento per ricevere 6 numeri di PNEINEWS è di 25 euro, in formato elettronico (Pdf) 18 euro. Per i soci SIPNEI l'abbonamento in formato elettronico è compreso nella quota annuale. L'abbonamento cartaceo per i soci SIPNEI è scontato a 20 euro. Il versamento va eseguito a favore di SIPNEI Intesa San Paolo Ag. 16 viale Parioli 16/E  
IBAN IT 90 9 03069 05077 100000000203  
specificando la causale.  
Per informazioni: segreteria.sipnei@gmail.com  
Per le modalità di abbonamento visita [www.sipnei.it](http://www.sipnei.it)

# Psiche-cervello, il master system della salute umana

Francesco Bottaccioli – Direzione Master II livello in “PNEI e Scienza della cura integrata”, Università dell’Aquila

Lo scienziato cognitivo francese Stanislas Dehaene, nel suo ultimo libro appena tradotto in italiano<sup>1</sup>, racconta come lo studio della coscienza, per decenni, fosse stato bandito dalle Università e dai laboratori di ricerca per il fatto di essere considerato “un ambito nebuloso e mal definito” collocandosi al di fuori dei limiti della scienza normale (p.24). Secondo Dehaene, tutto cambia con la fine degli anni '80 del secolo scorso, quando lo studio della coscienza e della soggettività, progressivamente, diventa un eccitante campo di ricerca “normale”. Effettivamente, ci sono ricercatori, come lo stesso Dehaene e Giulio Tononi e Marcello Massimini<sup>2</sup> (che abbiamo intervistato in questo numero) che hanno rotto ogni remora sullo studio della coscienza, senza paura di addentrarsi, come neuroscienziati, nel campo della soggettività umana. Ma non mancano scienziati e filosofi cognitivi che ancora leggono la soggettività umana come un mero riflesso dell’attività cerebrale.

Il nostro cervello, secondo una tesi ribadita recentemente dalla filosofa Patricia Churchland<sup>3</sup>, sarebbe una macchina geneticamente predeterminata e dotata di congegni che comandano le nostre attività, da quelle fisiologiche e vegetative fino a quelle comportamentali. In realtà non siamo padroni di noi stessi - scrive Churchland - ci sembra di esserlo perché abbiamo un congegno in testa che ci dà l’illusione di decidere ciò che in realtà ha già deciso per noi il nostro cervello.

Altri filosofi della mente ne traggono conclusioni generali relative all’Io, definito come “campo di effetti prodotti dal cervello” o “l’esito dell’elaborazione di informazioni realizzate negli eventi biochimici del cervello”: una soggettività fragile e costruita come narrazione ex-post, posticcia, di facciata, “la facciata dell’inconscio computazionale”<sup>4</sup>. È questa una visione dell’essere umano che ha il difetto, per usare le parole di Eric Kandel, “di banalizzare sia il cervello che la mente”<sup>5</sup>. In realtà abbiamo prove crescenti che la relazione

psiche-cervello è talmente intrecciata e vicendevolmente influente da disegnare un vero e proprio sistema integrato, in cui una componente ha un vitale bisogno dell’altra. Senza una buona psicologia degli stati di coscienza, scrive Kandel, non possiamo fare progressi in biologia e viceversa. Recentemente Steven W. Cole, oncologo e immunologo al Campus di Los Angeles, ha aumentato le nostre conoscenze descrivendo lo schema di trascrizione genica in senso infiammatorio che viene attivato nelle cellule immunitarie dalla percezione psichica di vari fonti stressanti: isolamento sociale, paura, stress cronico, lutto e simili<sup>6</sup>. Questo “engramma” biologico infiammatorio, che può avere anche una segnatura epigenetica, può diventare persistente e autoalimentarsi tramite pensieri, emozioni, comportamenti e passare così da fenomeno transitorio a disordine strutturato. Al riguardo, sia Freud che Selye ci hanno insegnato che il discrimine tra una condizione di salute e una di malattia passa anche per la percezione che il soggetto ha di se stesso. Uno degli stati psichici maggiormente patogeni è percepirsi ed essere classificato malato. Per questo, come mostra l’analisi di Paolo Migone in questo numero, è pericoloso allargare le maglie della diagnosi in psichiatria.

Uno dei principali rischi della nuova edizione del Manuale diagnostico di psichiatria (DSM 5) è infatti quello di produrre “falsi positivi” e cioè persone che verranno classificate malate senza esserlo.

1. Dehaene S. (2014) *Coscienza e cervello. Come i neuroni codificano il pensiero*, Milano, Cortina

2. Massimini M., Tononi G. (2013) *Nulla di più grande. Dalla veglia al sonno, dal coma al sogno. Il segreto della coscienza e la sua misura*, Milano, Baldini&Castoldi. Ma di Tononi si veda anche *PHI. Un viaggio dal cervello all'anima*, Torino, Codice 2014

3. Churchland P. (2013) *L'io come cervello*, Milano, Cortina pp. 20-21

4. Marruffa M. & Paternoster A. (2013). *Sensitri essere. Inconscio, coscienza, autoconsapevolezza*, Bari, Laterza.

5. Kandel E. (2013). The new science of mind and the future of knowledge. *Neuron*, 80, 3: 546-560. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.039.

6. Cole SW (2014) *Human Social Genomics*, PLOS 10; e1004601

# La coscienza come integrazione di informazione

## A colloquio con il neurofisiologo Massimini

Paola Emilia Cicerone - Giornalista scientifica

Dalla prima teorizzazione di Edelman e Tononi sulla coscienza come processo di integrazione delle informazioni, realizzato dal sistema talamo-corticale, si è passati alla fase della misurazione della coscienza, con risultati sorprendenti anche per situazioni cliniche in cui si pensa che la coscienza sia minima.

“La coscienza è la cosa più preziosa che abbiamo, anche se tendiamo a darla per scontata. Per questo è così importante occuparcene, e capire di cosa si tratta”: Marcello Massimini ha aperto così il suo seguitissimo intervento a BergamoScienza, a fine ottobre.

Neurofisiologo e docente dell'Università di Milano, Massimini è un'autorità internazionale sul tema, e con Giulio Tononi ha raccontato le sue ricerche in un saggio, *Nulla di più grande. Dalla veglia al sonno, dal coma al sogno. Il segreto della coscienza e la sua misura* (Baldini&Castoldi, 2013). Ricerche che gli abbiamo chiesto di descriverci. “Senza coscienza non ci sarebbe niente, ed è qualcosa di cui abbiamo diretta esperienza, a differenza di quanto avviene con soggetti di studio altrettanto misteriosi come i buchi neri o i fenomeni quantistici” spiega il ricercatore. “Ce ne rendiamo conto quando cadiamo in un sonno profondo e tutto quello che ci circonda, sparisce”. Capirlo non è solo una sfida speculativa, ma anche una necessità etica, “con ricadute importanti dal punto di vista clinico”, prosegue Massimini “perché ci permetterebbe di valutare tutte le situazioni di danno cerebrale in cui non è chiaro se la coscienza sia presente o meno”.

### La coscienza non deriva dal numero assoluto di neuroni coinvolti.

Nel saggio, Massimini e Tononi raccontano la loro avventura, a partire da quella che gli autori definiscono un'esperienza unica, ma comune agli studenti di medicina: “Quella di soppesare sul palmo della mano un cervello

umano, un chilo e mezzo di materia gelatinosa, che però ha contenuto l'intero universo di una persona cosciente. Un'esperienza che dà le vertigini, paragonabile a quella dei astronauti che hanno visto per la prima volta la terra dallo spazio”.

In realtà, quello che ci interessa se ci occupiamo di coscienza è solo la parte più moderna del cervello, il sistema talamocorticale “che contiene circa il 20% dei 100 miliardi di neuroni presenti nel cervello, ma è uno straordinario sistema unitario, il più grande che esista nell'Universo”, spiega Massimini, “mentre il cervelletto, che ne contiene il rimanente 80%, nonostante la sua complessità è una struttura modulare, tanto che non lo dovremmo neanche considerare un tutto unico”. Tanto che senza cervelletto si può vivere, mentre lesioni anche poco estese al sistema talamo corticale possono portare al coma o a gravi deficit cognitivi.

Resta da capire - per citare la frase poetica del filosofo Colin Mc Ginn - “come l'acqua del cervello fisico si trasformi nel vino della coscienza”. Se mai potremmo capirlo, perché i tanti modelli proposti, sia dagli scienziati sia dai filosofi non hanno dato risultati convincenti. “Il problema”, spiega Massimini “è che si tende a ragionare in termini di input/output, identificando la coscienza con la capacità di comunicare. Ma non è sempre così: pensiamo a casi come la *complete locked in syndrome* in cui i pazienti sono del tutto impossibilitati a comunicare, eppure ci sono test in grado di mostrare che sono coscienti”. E sono sempre più numerose le situazioni in cui ci si trova di fronte a pazienti

in quello che è recentemente stato definito " stato di coscienza minimo", difficile da identificare proprio perché spesso sono etichettati come " in stato vegetativo". Capire come nasce la coscienza nel cervello, spiega Massimini, potrebbe servire ad aiutare questi pazienti, e non solo " Molti ricerche sulla coscienza sono state realizzate da anestesisti", spiega Massimini "perché può succedere, in rari casi, che pazienti anestetizzati riprendano coscienza pur rimanendo paralizzati e incapaci a muoversi: però le modalità finora utilizzate per verificare se il paziente anestetizzato sia o no cosciente non hanno dato risultati soddisfacenti ".

Anche per la difficoltà di trovare una modalità oggettiva ed efficace di misurazione. "Oggi esistono tecniche che permettono di misurare l'attività dei neuroni - quelle che sono servite per identificare gli stati minimi di coscienza- ma sono troppo complesse e impegnative per dare garanzie di risultato ", spiega Massimini. "Anche il livello di attività cerebrale elettrica o metabolica non è un parametro efficace, perché quando ci si addormenta il cervello rimane attivo, e altre ipotesi, come un indice che misuri la sincronia nelle oscillazioni dei neuroni, non hanno fornito risultati convincenti ".

#### **La collaborazione con Giulio Tononi: misurare la coscienza**

Nasce così l'idea di fare un passo indietro, e affrontare il problema dal punto di vista teorico, partendo non dalle misurazioni ma dal tentativo di definire in cosa consista la coscienza. Una "rivoluzione copernicana", la definisce Massimini che ne è stato protagonista a fianco del neuropsichiatra Giulio Tononi, docente all'Università del Wisconsin e già collaboratore del premio Nobel Gerald Edelman, recentemente scomparso. "Tononi ed io ci siamo resi conto che inseguivamo lo stesso sogno quando ci siamo incontrati, dodici anni fa, e tutti e due avevamo in borsa un articolo apparso su una rivista poco nota che mostrava come fosse possibile registrare le risposte del cervello con la stimolazione magnetica transcranica", racconta Massimini. E' nata così una collaborazione che ha visto Tononi più impegnato a definire gli aspetti teorici mentre Massimini si è concentrato sulle verifiche cliniche sperimentali.

"L'idea è di ripartire dalla nostra esperienza: se ci riflettiamo, vediamo che le proprietà fondamentali

della coscienza sono due, la ricchezza di informazioni e l'integrazione ", sintetizza Massimini. "Proviamo a spiegare la prima: immaginiamo di essere in una stanza vicini a un fotodiodo, una semplice resistenza che può distinguere tra luce e buio. Se la luce comincia ad accendersi e spegnere, il fotodiodo registrerà sempre e comunque solo l'alternanza tra luce e buio, mentre un essere umano vivrà esperienze diverse se la stanza cambia colore o gli vengono mostrate immagini di volti o paesaggi". La seconda è invece l'integrazione : "Ogni esperienza cosciente è assolutamente unitaria: il nostro cervello è un tutt'uno e quando sceglie un'esperienza, lo fa in modo unitario ", prosegue il ricercatore. "Per capirlo, pensiamo a quelle immagini ambigue che rappresentano un vaso o due profili: non possiamo vederle entrambe contemporaneamente, ma solo una per volta, in successione ". Da queste premesse deriva l'enunciato fondamentale: "Un sistema fisico è cosciente nella misura in cui è in grado di integrare informazione". La coscienza nasce dunque da un complesso equilibrio tra unità e differenziazione, "un equilibrio molto raro in natura" precisa Massimini. E' questa la teoria dell'informazione integrata, prodotta inizialmente da Tononi e da Edelman e poi sviluppata insieme a Massimini. "Quello che abbiamo fatto è stato cercare di misurare questa informazione con un'approssimazione empirica", prosegue il ricercatore. Utilizzando due tecnologie già esistenti, la stimolazione



magnetica transcranica - una tecnica non invasiva vecchia di quasi un secolo, in pratica una sonda magnetica che attiva i neuroni - e l'elettroencefalografia, che registra l'eco elettrica dell'attività neuronale: « la novità è stata usarle in combinazione, per "bussare" sulla corteccia cerebrale e vedere se come la risposta si propaga » esemplifica Massimini.

E' come se si trattasse di esaminare il lavoro di un'orchestra in cui ogni musicista tiene conto di ciò che fanno gli altri: « Possiamo dire che la stimolazione magnetica serve a dare il là a uno strumento, l'elettroencefalografia ad ascoltare il concerto che viene generato per vedere se arriva un eco complessa, segno che la coscienza è presente, oppure se qualcosa è andato storto ».

### Verifiche sperimentali

Una volta formulata, l'ipotesi è stata verificata in condizioni note « Abbiamo cominciato testando questo metodo sulle diverse fasi del sonno, poi durante anestesi di diverso tipo » sintetizza Massimini « si è visto che le tracce elettriche sono diverse a seconda che il soggetto sia sveglio, in fase di sonno non rem, l'unica forma fisiologica di perdita della coscienza, o in fase di sonno Rem in cui se il paziente sogna si vede comunque l'attivazione, e ancora con pazienti anestetizzati ». In seguito sono cominciate le esperienze con i pazienti in stato vegetativo o con *pazienti locked*, da cui si sono avute risposte analoghe a quella dei soggetti sani: « Si è visto che anche i pazienti in stato minimo di coscienza hanno una complessità elevata, più simile alla veglia che al sonno o allo stato vegetativo. E questo ci fa ben sperare: uno degli scopi di questa ricerca è individuare pazienti che possono trarre beneficio dalla riabilitazione e individuare gli strumenti per aiutarli » osserva Massimini.

Dieci anni di lavoro hanno portato a risultati più che soddisfacenti, adesso le ricerche continuano con numeri più grandi « e anche se non posso fornire ancora dettagli - si tratta di ricerche non ancora pubblicate - stiamo ottenendo risultati molto incoraggianti spiega Massimini ».

Con quali ricadute pratiche? « Uno dei nostri obiettivi è capire cosa va storto quando la coscienza viene perduta in situazioni patologiche », spiega il ricercatore « ci sono pazienti che hanno una porzione di cervello integra notevole e un basso livello di complessità di interazione, potremmo arrivare a capire cosa succede e come aiutarli ». Mentre dal punto di vista teorico, in qualche modo la teoria

dell'informazione integrata sembra rivalutare il concetto di inconscio: « non mi occupo di psicoterapia, però è certo che queste ricerche mostrano che nel nostro cervello c'è una notevole attività che avviene sotto il livello di coscienza », rileva Massimini. « Da questo punto di vista, parlare di inconscio ha certamente senso, anche se non sappiamo se e come questo possa condizionare il nostro comportamento cosciente ».

In futuro sono previste ricerche su altri stati di coscienza, per esempio su soggetti che praticano la meditazione, mentre almeno per ora non si lavorerà su animali: « in teoria il sistema potrebbe essere applicato a qualunque soggetto, ma le misurazioni sono calibrate sull'esperienza umana », conclude Massimini, « anche se è probabile che alcuni animali abbiano un livello di coscienza complessa, ma non paragonabile a quella degli umani che hanno la caratteristica unica di essere esposti a un ambiente molto ricco e di avere delle potenzialità di crescita che altre specie non hanno ».

### UN NEUROFISIOLOGO STUDIOSO DEL SONNO E DELLA COSCIENZA



Medico e neurofisiologo, si è laureato all'Università di Milano dove attualmente insegna. È Invited Professor presso il *Coma Science Group* dell'Università di Liegi. Di questi argomenti ha pubblicato su importanti riviste scientifiche internazionali, tra cui *Science*, *Nature*, *PNAS* e *Brain*. Ha lavorato in Canada, alla Laval University (Quebec), con Mircea Steriade, uno dei più prestigiosi studiosi del sonno, e, successivamente, nel dipartimento di psichiatria dell'Università del Wisconsin, con Giulio Tononi, che ha collaborato a lungo con il Nobel Gerald Edelman. Sempre in collaborazione con l'Università del Wisconsin, Massimini sta attualmente mettendo a punto, in Italia, nuovi strumenti per lo studio del sonno, della coscienza e delle loro alterazioni. Con Giulio Tononi ha recentemente pubblicato *Nulla di più grande. Dalla veglia al sonno, dal coma al sogno. Il segreto della coscienza e la sua misura* (Baldini&Castoldi, 2013).

# Malattie neurodegenerative. È possibile prospettare una terapia

**Fabio Coppedè** - Ricercatore e Docente di Genetica Medica presso il Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

Si stanno sperimentando farmaci epigenetici che danno risultati molto promettenti nel modello animale che, se da un lato non devono indurci a facili ottimismo, dall'altro ci segnalano che il potenziale della terapia epigenetica nel trattamento della neurodegenerazione è alto e, probabilmente, uno dei più promettenti

Con il termine "epigenetica" si intendono cambiamenti nell'espressione genica ereditabili tramite meiosi e mitosi che non implicano modificazioni della sequenza del DNA. Infatti, i meccanismi epigenetici quali la metilazione del DNA, le modificazioni delle code degli istoni, e i processi di rimodellamento della cromatina, controllano il rilassamento o il compattamento della cromatina lungo l'asse del cromosoma e permettono o inibiscono l'accesso del promotore di un gene ai macchinari di trascrizione, regolando l'espressione genica senza comportare cambiamenti nella sequenza del DNA. Un tempo si pensava che le modificazioni epigenetiche fossero importanti per permettere lo sviluppo e il differenziamento cellulare e venissero poi mantenute stabili nell'organismo adulto per mantenere l'identità cellulare in cellule differenziate. Tuttavia è ormai chiaro che queste modificazioni chimiche del DNA e della cromatina sono meno stabili di quanto originariamente creduto, poiché possono essere indotte da fattori ambientali e occorrono anche durante il corso della vita in tessuti sani, giocando un ruolo fondamentale nell'insorgenza e nella progressione di numerose malattie complesse, compresi i disturbi psichiatrici e le malattie neurodegenerative (Coppedè, 2014a).

Per capire meglio il ruolo dell'epigenetica immaginiamo che il DNA sia un libro che contiene le istruzioni per assemblare i diversi componenti di un macchinario in una fabbrica. Le mutazioni del DNA sono dei cambiamenti stabili di queste istruzioni, in altre parole sono degli errori di battitura nel testo del libro che comportano che l'operaio che legge istruzioni sbagliate assembli i pezzi in maniera

non corretta. Al contrario, le modificazioni epigenetiche sono dei meccanismi che aprono il libro a pagine diverse, in modo che l'operaio che deve assemblare il telaio legga le istruzioni per assemblare il telaio, mentre quello che deve assemblare il motore trovi il libro aperto alla pagina dove sono contenute le informazioni per assemblare il motore. Ritornando al mondo della cellula, le mutazioni sono dei cambiamenti che si fissano nella sequenza del DNA portando alla produzione di proteine spesso difettose o non funzionali, mentre le modificazioni epigenetiche sono dei meccanismi reversibili che permettono alla cellula di esprimere e reprimere geni diversi, e quindi di produrre o no le proteine da questi codificate, in funzione dell'identità di quella cellula e degli stimoli ambientali che riceve. Per quanto concerne i neuroni è ormai assodato che le modificazioni epigenetiche sono alla base dei processi di memoria e apprendimento. Ovvero, la reversibilità dinamica dei segnali epigenetici nei neuroni suggerisce che questi possano essere rapidamente modificati in risposta agli stimoli esterni, in modo da regolare l'espressione di geni essenziali per la formazione, il consolidamento e la conservazione della memoria (Guo et al., 2011).

Queste osservazioni hanno portato i ricercatori a ipotizzare che alterazioni dei meccanismi epigenetici possano giocare un ruolo chiave nel declino cognitivo e nell'insorgenza di patologie neurodegenerative quali ad esempio la malattia di Alzheimer (MA), la malattia di Parkinson (MP), la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), la corea di Huntington (HD) e molte altre (Coppedè 2014a).