



UNIVERSITA' DI GENOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA INTERNA

LA RICERCA : COSA CI POSSIAMO ASPETTARE

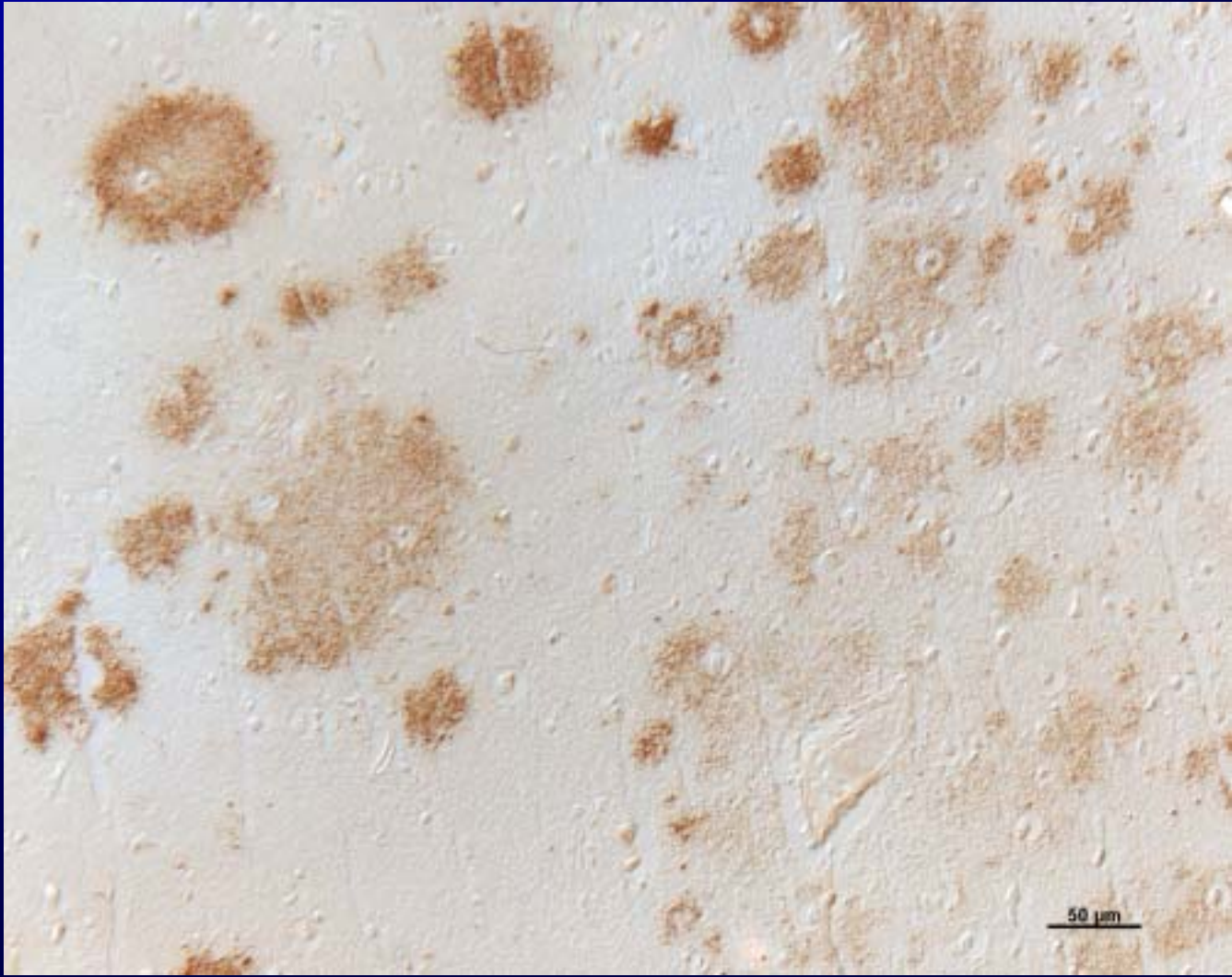
Massimo Tabaton

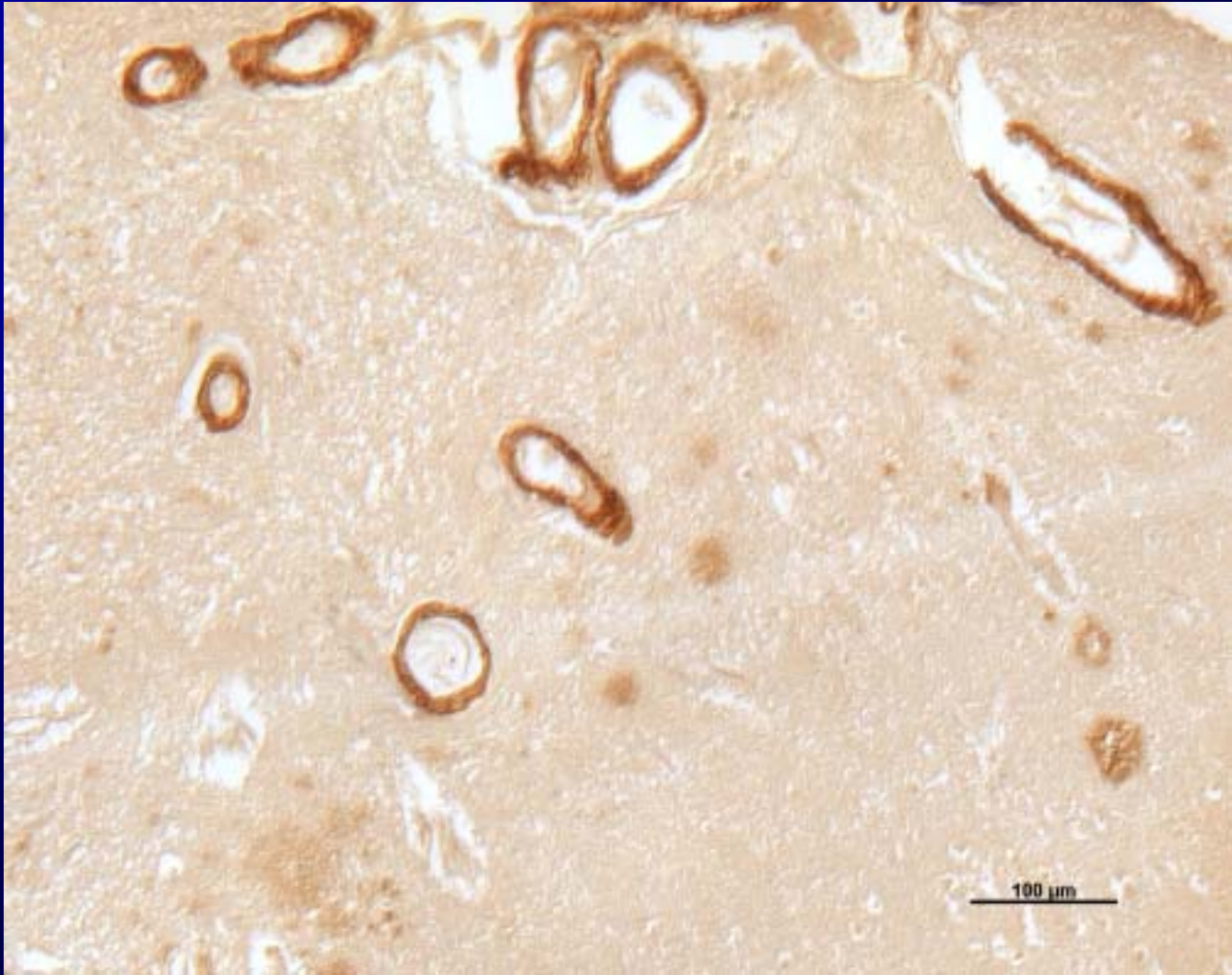
Malattia di Alzheimer - Ipotesi dell'Amiloide

Indizi:

- L'accumulo di amiloide è proporzionale all'invecchiamento.
- La β -amiloide è neurotossica.
- L'Alzheimerizzazione nella sindrome di Down.
- Le alterazioni genetiche che sottendono forme familiari di AD ad esordio precoce determinano un'aumentata produzione o un' aumentata aggregazione di β amiloide.







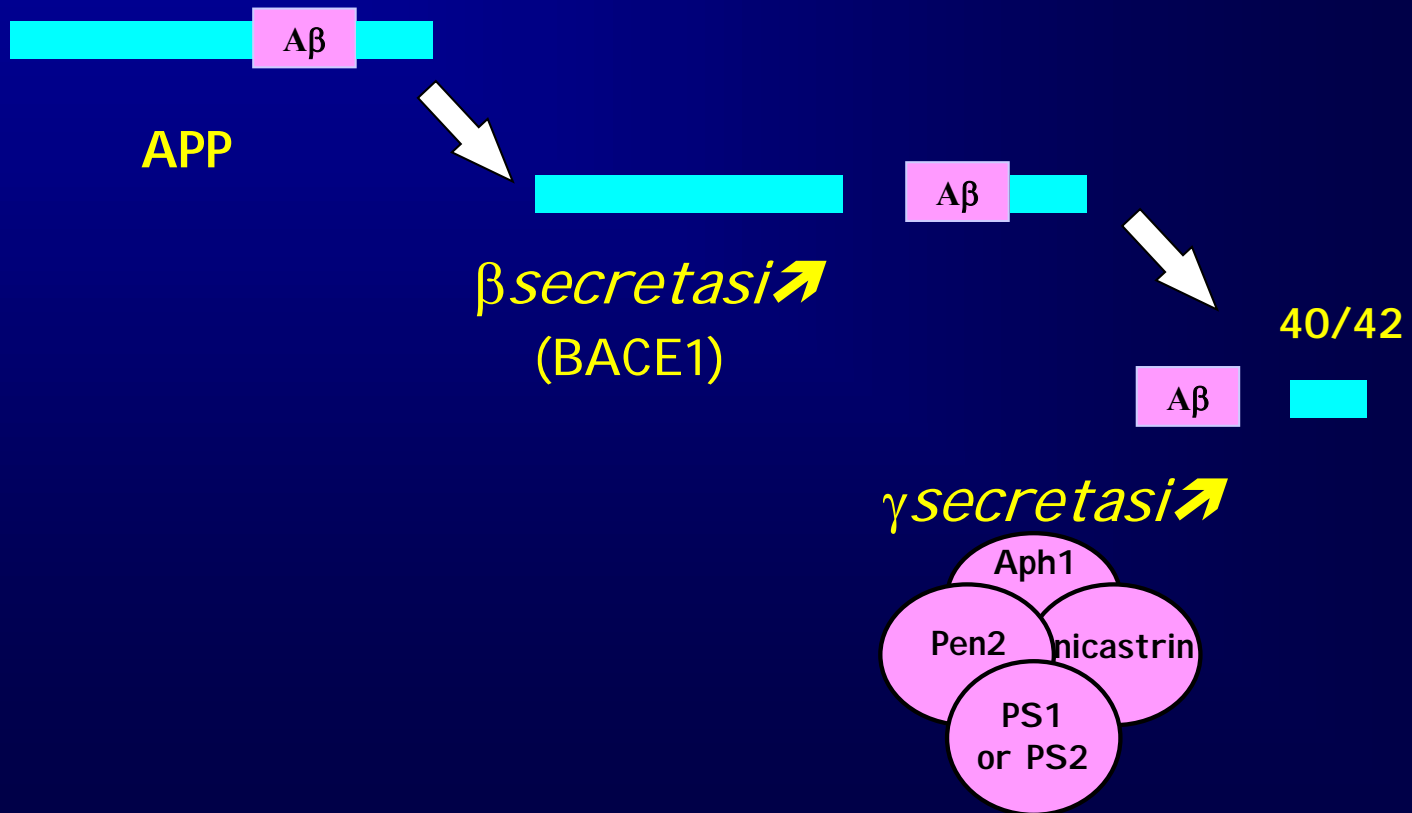
β -Amiloide (A β)

E' il normale prodotto metabolico della proteolisi di una proteina espressa prevalentemente nei neuroni

E' un peptide di circa 40 aminoacidi con differenti N- e C-terminali

Ha vari stati di aggregazione: oligomeri, protofibrille, fibre di amiloide

Produzione di A β



Clearance di A β

Degradazione ad opera di proteasi extracellulari

- Neprilisina
- Insulin degrading enzyme
- Endothelin converting enzyme
- Angiotensin converting enzyme

Rimozione dal cervello \longrightarrow fluido interstiziale \longrightarrow sangue

- Lipoprotein receptor-related protein
- Immunità (anticorpi anti-A β)

Afflusso dal sangue al cervello:

RAGE (receptor for AGE)

Fattori che favoriscono aggregazione di A β

- > concentrazione di A β
- isoforme di A β (N- e C-terminali)
- A β mutata
- Matrice extracellulare
- ApoE
- Metalli pesanti

Accumulo di A β

- Aumentata produzione
- Facilitata aggregazione
- Diminuita clearance

AD familiare ad esordio precoce

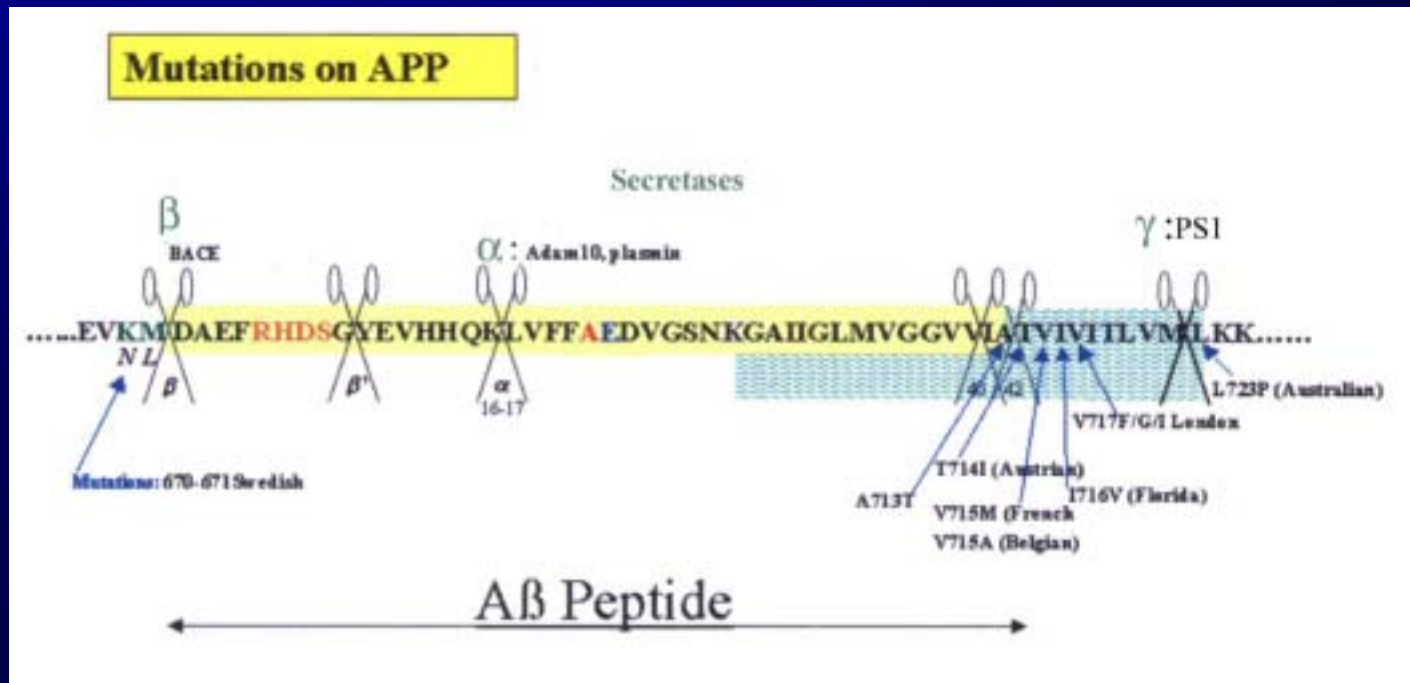
Aumentata produzione di A β - alterazioni genetiche

Mutazioni di APP: 31

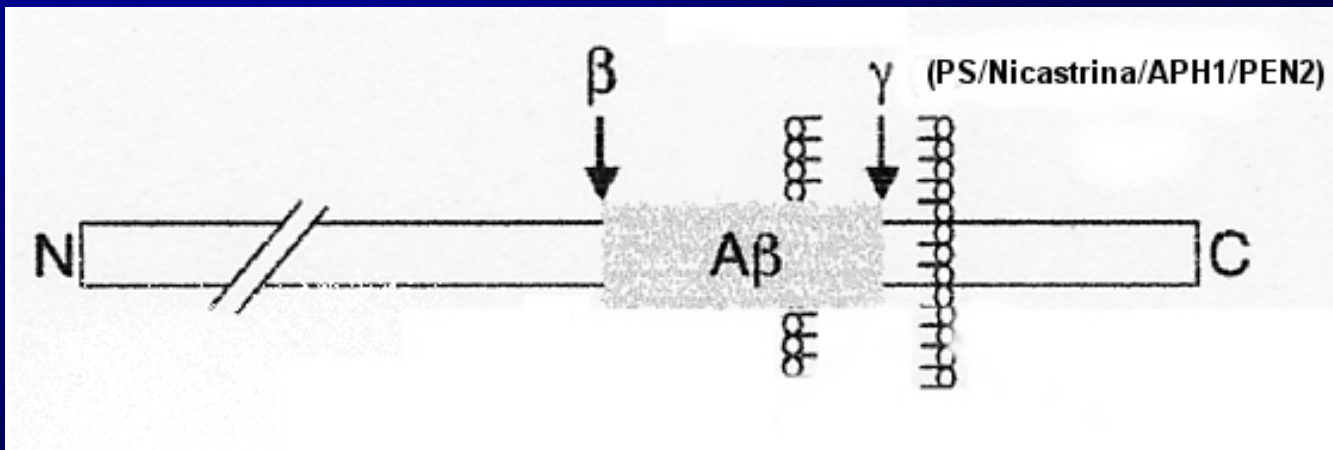
Duplicazione gene APP

> A β totale

> A β 42



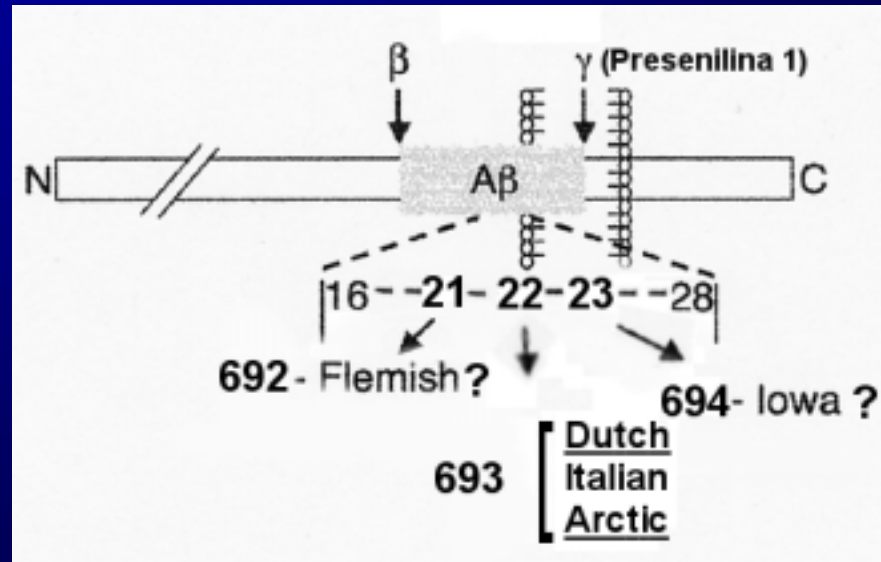
Aumentata produzione di A β
Mutazioni di Presenilina 1: 176
Presenilina 2: 18



Selettiva iperproduzione di A β 42
per l'alterata (debole) attività della γ secretasi

Facilitata aggregazione di A β

Alterazioni genetiche che sottendono forme familiari precoci di emorragie cerebrali



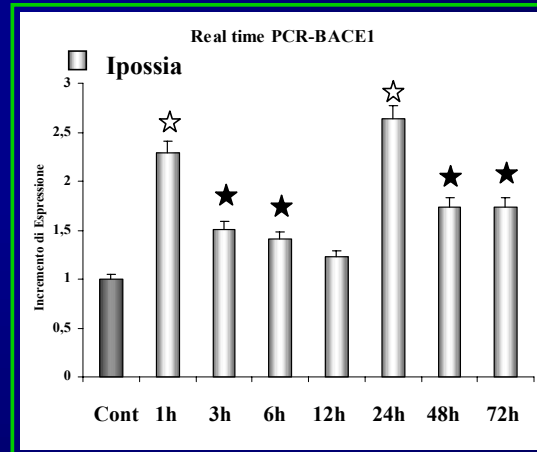
> Formazione di oligomeri e polimeri di A β 40/42
prevalente deposizione nelle arterie cerebrali: angiopatia amiloidea

Alzheimer sporadica ad esordio tardivo

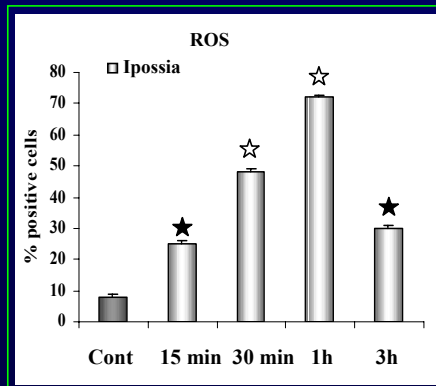
Fattori che favoriscono l'accumulo di A β :

- Ishemia-ipoossia
- Alterazioni molecolari correlate all'età
- Traumi cranici
- Diabete
- ApoE allele $\epsilon 4$
- Altri polimorfismi genici (sortilina, IDE, canali del calcio, etc.)

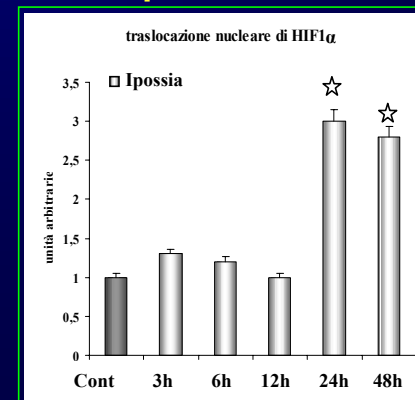
L'ipossia aumenta l'espressione di BACE1 in vitro attraverso un meccanismo bifasico



Attivazione precoce stress ossidativo dipendente

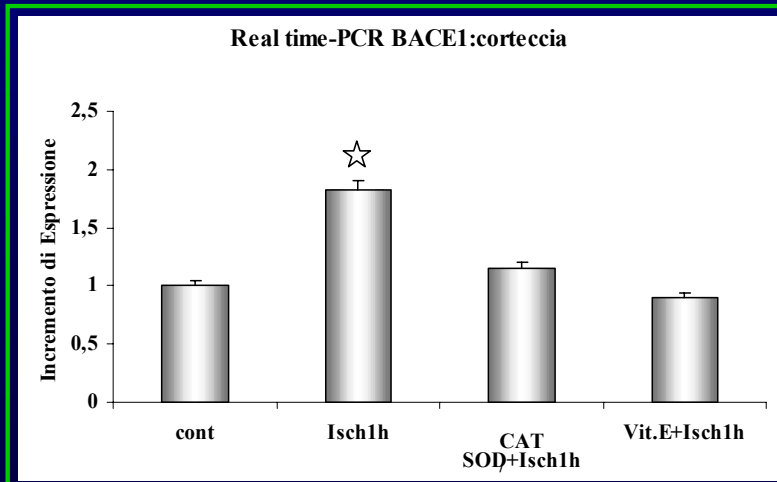
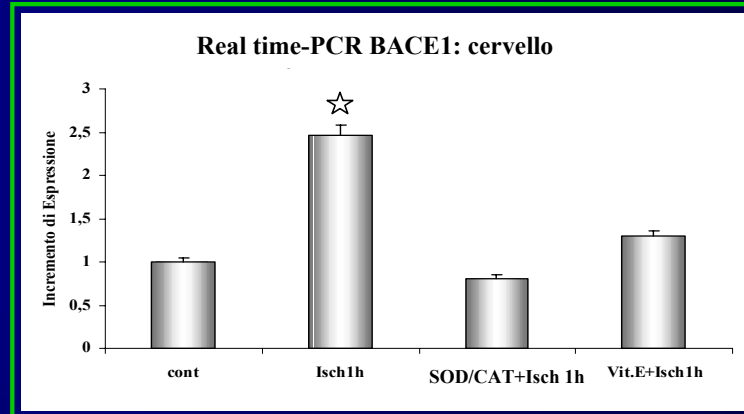


Attivazione tardiva HIF1 α dipendente



Espressione di BACE1 in un modello di ischemia cerebrale in vivo

- Pre-trattamento con:
Catalasi (4gg)
VIT E (5gg)
- Ischemia 1h



Ischemia/Ipossia aumentano la produzione di A β attraverso almeno 3 meccanismi che attivano la β -secretasi

- precoce stress ossidativo che aumenta la trascrizione di BACE1
- tardiva attivazione di HIF-1 α che aumenta la trascrizione di BACE1
- diminuzione di una proteina cargo GGA3 con conseguente diminuita degradazione di BACE1 e aumento della sua attività (Tesco et al, 2007)

A β - Meccanismi di tossicit 

Forme tossiche:

Aggregati non fibrillari, solubili, diffusibili

- strutture anulari
 - protofibrille
- } Analisi morfologica
-
- oligomeri a basso peso molecolare
 - dodecamero "56" KDa
- } Analisi chimica

$A\beta$ - Meccanismi di tossicità

Danno funzionale

Alterazione delle LTP, correlato neurofisiologico della memoria e dell'apprendimento

- formazione di pori nella membrana: pseudo canali ionici
- interferenza con i recettori o le vie di segnale di neurotrasmettitori eccitatori (NMDA-AMPA)

A β - Meccanismi di tossicit 

Neurodegenerazione

Aumento del Ca⁺⁺ intracellulare

- Attivazione GSK3-CDK5
(degenerazione neurofibrillare)

- Degenerazione dendritica

Alterazione mitocondriale
(attraverso ERAB e ciclofilina)

- Difetto produzione energia
cellulare

- stress ossidativo

Alterazione del sistema
Ubiquitina/proteosomi

- > Tau

- > α -sinucleina

A β ha un ruolo fisiologico?

La produzione di A β è proporzionale all'attività neuronale

- In vitro l'attivazione sinaptica facilita l'endocitosi di APP e la produzione di A β (Kamenetz et al, 2003)
- In vivo (trauma cranico) la concentrazione di A β nel fluido interstiziale è proporzionale al miglioramento dei parametri clinici (Brody et al, 2008)

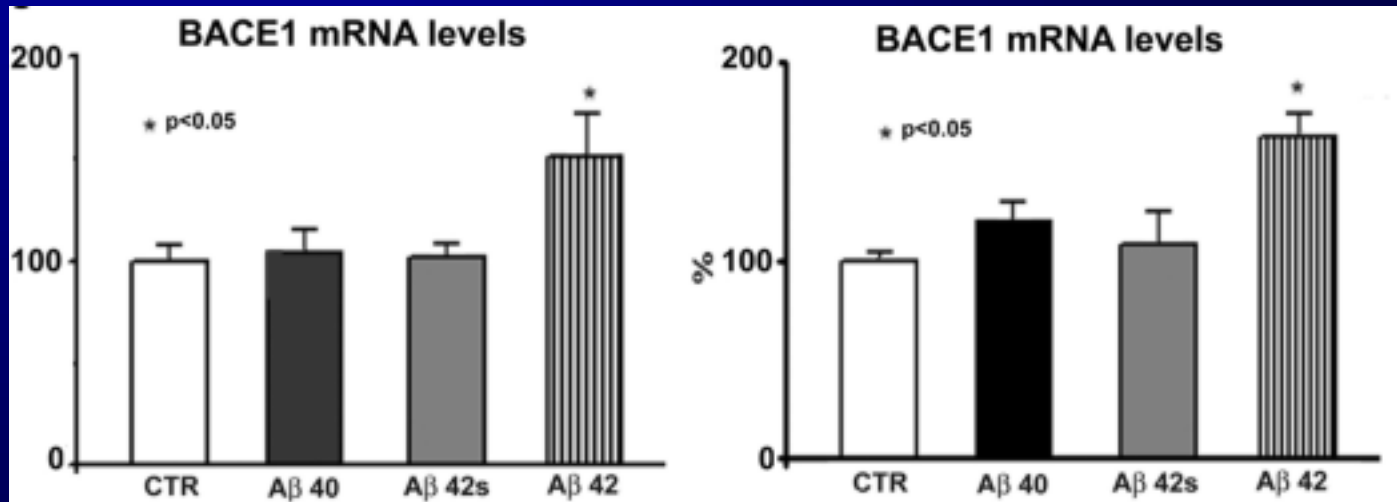
L'aumento di $A\beta$ prodotto dall'attività neuronale deprime l'attività sinaptica

Quindi:

$A\beta$ controlla l'attività dei neuroni con meccanismo a feedback negativo

$A\beta$ si accumula nelle aree cerebrali che hanno attività sinaptica più intensa?

A β 42 attiva la trascrizione di BACE1



Neuroni primari

Cellule neuroblastoma

$A\beta$ ha multipli ruoli fisiologici?

$A\beta$ 42 aumenta l'espressione di BACE1 attraverso l'attivazione della via JNK/c-JUN

$A\beta$ 42 attiva la trascrizione genica?

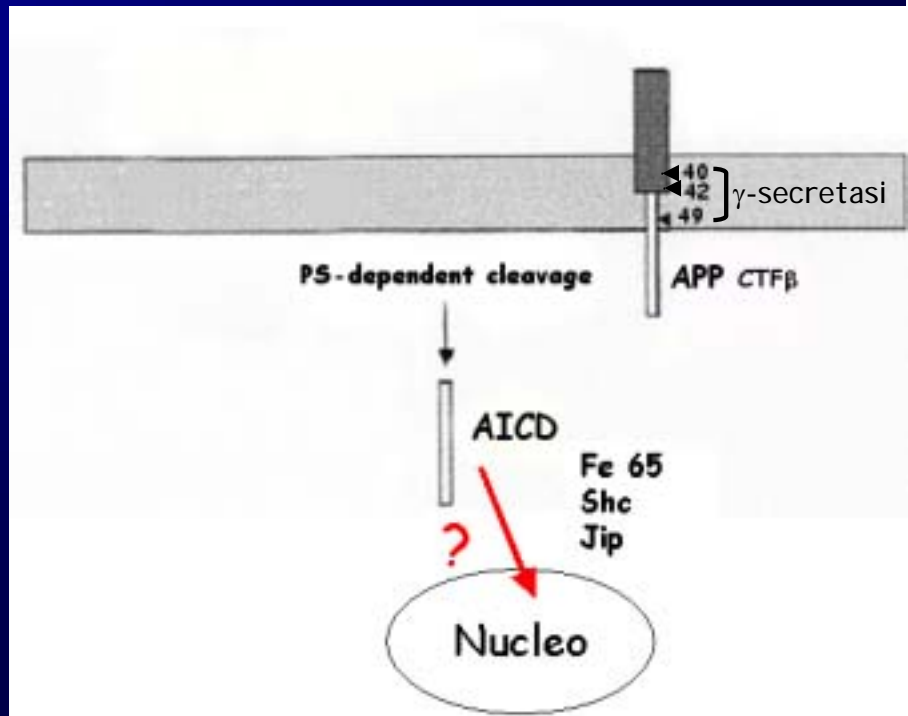
La caricatura di questa funzione contribuisce alla neurodegenerazione?

Il processing di APP contribuisce alla neurodegenerazione?

In risposta a ligandi, la γ -secretasi rilascia il frammento intracellulare di vari recettori (proteine transmembrana) attivando la trascrizione

Il frammento intracellulare di APP prodotto dalla γ -secretasi è AICD

AICD, mediante l'interazione con proteine "ponte" attiva la trascrizione genica



- L'attivazione e produzione di AICD fanno parte di una fisiologica risposta allo stress cellulare
- L'eccessiva produzione di AICD è pro-apoptotica (attivazione di P53 e caspasi)



La cronica attivazione del sistema induce neurodegenerazione

Università di Torino

Oliviero Danni
Michela Guglielmotto
Elena Tamagno

Università di Genova

Roberta Borghi
Luca Giliberto
Rosa Mangerini
Michela Pasero
Matteo Pardini
Alessandra Piccini