



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

***RUOLO DI Nrf2, NF-kB E p53 NELLA NEURODEGENERAZIONE: EFFETTO
PROTETTIVO DEI FLAVONOLI***

***ROLE OF Nrf2, NF-kB AND p53 PATHWAYS IN NEURODEGENERATION:
PROTECTIVE EFFECT OF FLAVONOLS***

Tesi di Laurea di:

CODELLA LIVIA

Docente Referente

Chiar.ma Prof.ssa

BACCHETTI TIZIANA

Sessione LUGLIO 2022

Anno Accademico 2021/2022

RIASSUNTO

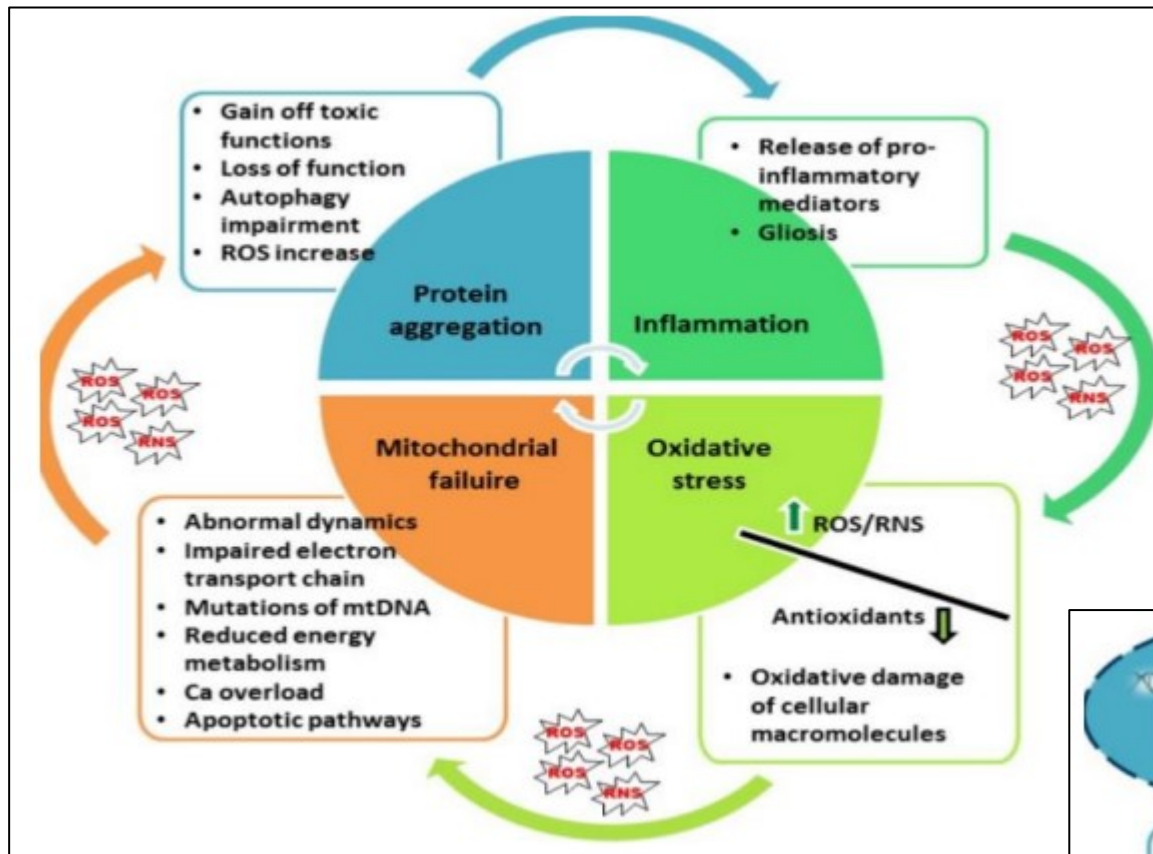
Le malattie neurodegenerative sono la principale causa di disabilità e morte in tutto il mondo. Fra queste, particolarmente preoccupanti sono il morbo di Alzheimer (AD) e il morbo di Parkinson (PD) a causa della loro elevata prevalenza nella popolazione anziana.

Alla natura progressiva delle malattie neurodegenerative contribuiscono 4 meccanismi molecolari e cellulari correlati tra loro, ovvero: stress ossidativo (OS), disfunzione mitocondriale, aggregazione proteica e neuroinfiammazione. All'interno di questo circolo vizioso è importante il coinvolgimento di 3 fattori di trascrizione: il fattore nucleare eritroide 2-correlato (Nrf2), il fattore nucleare kB e il fattore p53.

Nonostante i progressi nella comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari che sono alla base dello sviluppo e della progressione delle malattie neurodegenerative, le attuali opzioni terapeutiche sono limitate e offrono solo un sollievo temporaneo dai sintomi. Si ritiene che i potenziali agenti terapeutici debbano mostrare attività multi-target e dei validi candidati potrebbero essere i composti bioattivi di origine naturale, in particolare quelli con spina dorsale polifenolica come i flavonoidi.

Data la grande diversità dei flavonoidi, in questa discussione ci concentreremo sul sottogruppo composto dai flavonoli ed in particolare sulla quercetina andando a vedere i suoi effetti antiossidanti, anti-infiammatori e anti-apoptotici lungo le vie Nrf2, NF-kB e p53.

Una migliore comprensione dei meccanismi d'azione dei flavonoidi, in parallelo con studi farmacologici, potrebbe portare alla possibilità concreta non solo di alleviare i sintomi ma anche di prevenire la natura progressiva delle malattie neurodegenerative.



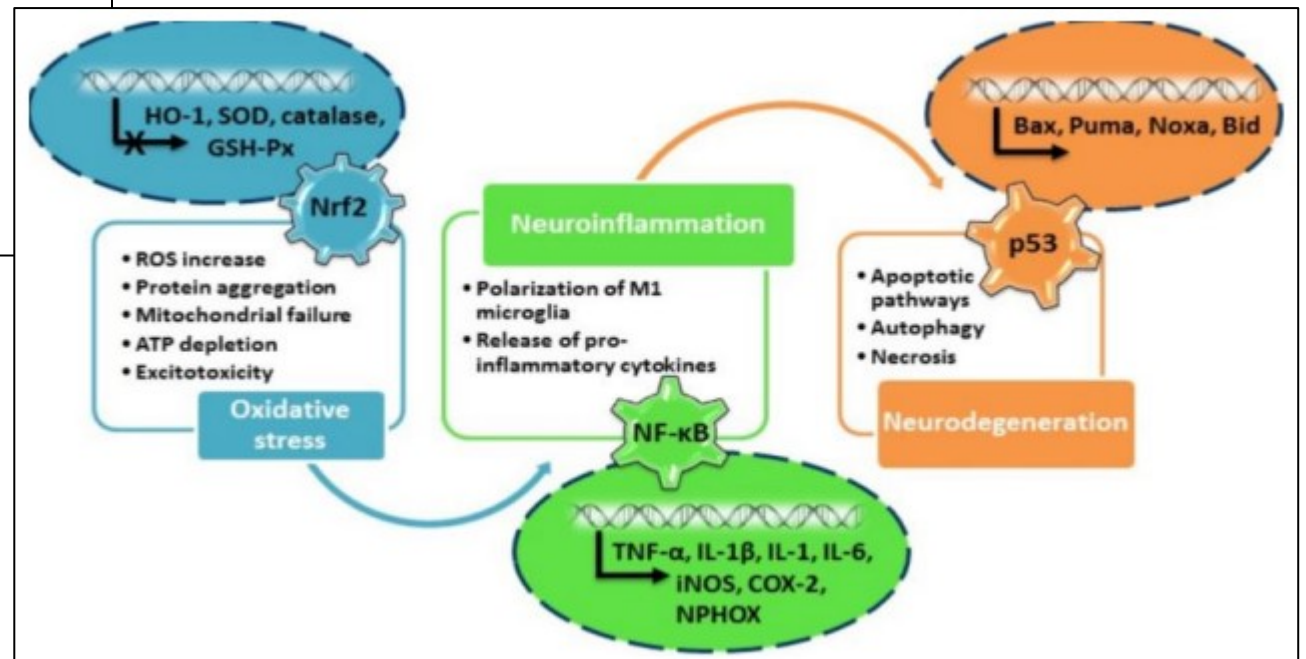
mdpi.com

Importante il coinvolgimento di 3 fattori di trascrizione:

- Nrf2
- NF-kB
- p53

Alla natura progressiva delle malattie neurodegenerative contribuiscono 4 meccanismi molecolari e cellulari correlati tra loro:

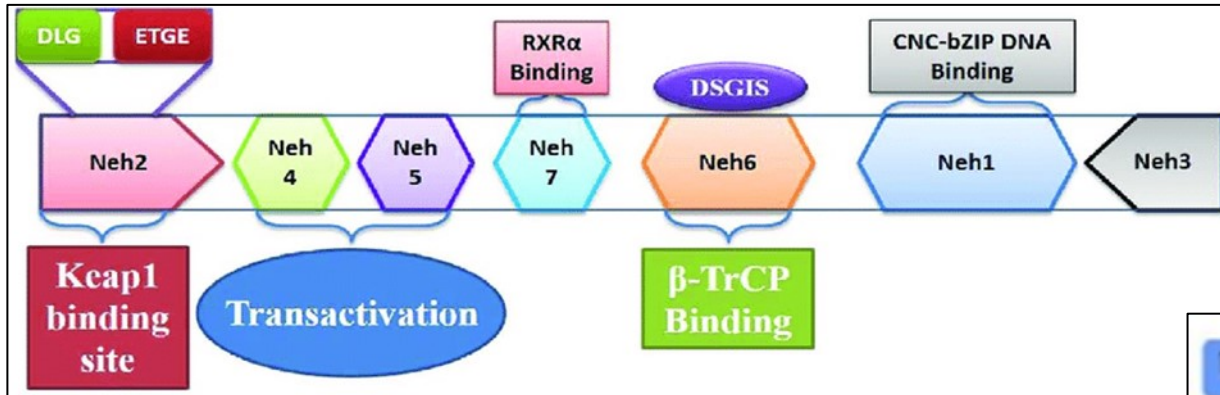
- Stress ossidativo
- Disfunzione mitocondriale
- Aggregazione proteica
- Neuroinfiammazione



mdpi.com

FATTORE DI TRASCRIZIONE NUCLEARE ERITROIDE 2-CORRELATO (Nrf2)

Fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi redox cellulare



ResearchGate.net

STRUTTURA

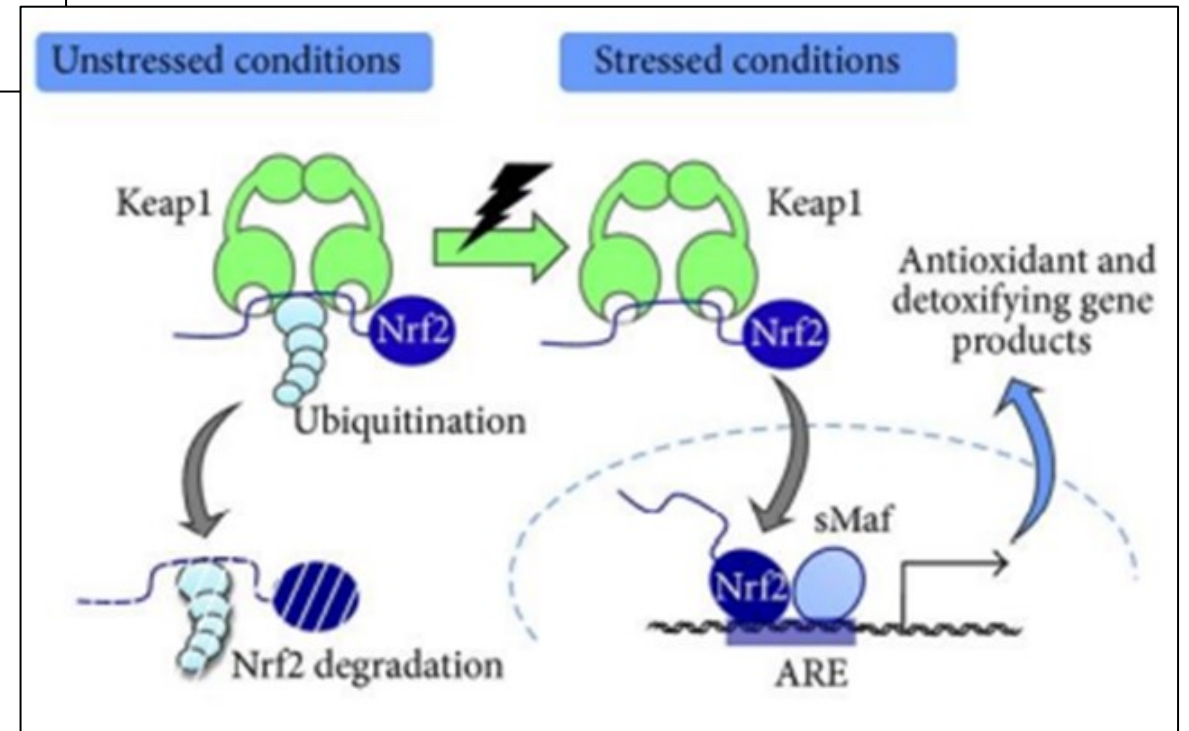
- 589 amminoacidi
- 7 domini funzionali

CONDIZIONI BASALI

Nrf2 è mantenuto nel citoplasma da Keap1

CONDIZIONI DI STRESS OSSIDATIVO

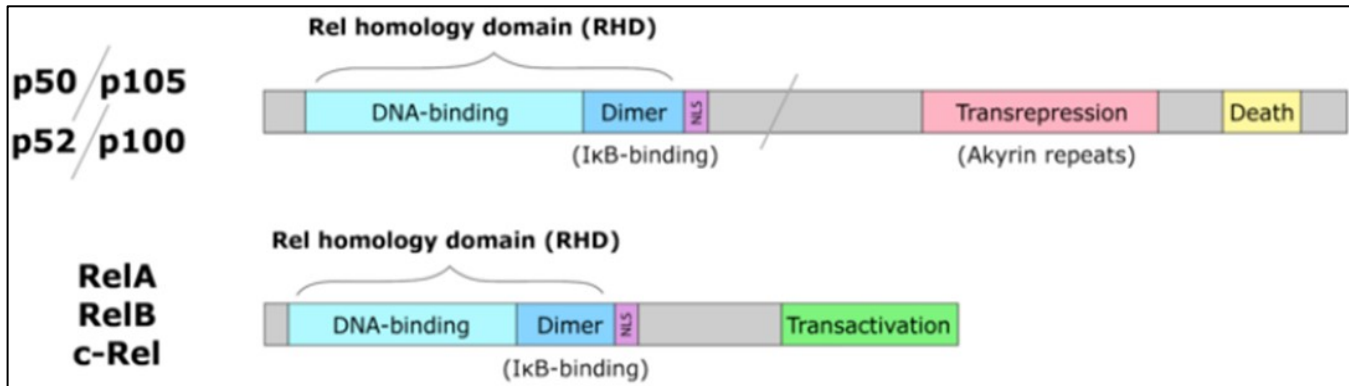
- Modificazioni di Keap1
- Traslocazione di Nrf2 nel nucleo
- Formazione di un eterodimero con le sMaf
- Legame con ARE
- Trascrizione dei geni target



Irisi.unige.it

FATTORE DI TRASCRIZIONE NUCLEARE $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (NF- κB)

Dimero proteico coinvolto nelle risposte cellulari a stimoli come stress, citochine e radicali liberi
Può essere formato da 5 membri diversi: NF- κB1 (p50), NF- κB2 (p52), RelA (p60), RelB e c-Rel



Wikipedia.org

STRUTTURA

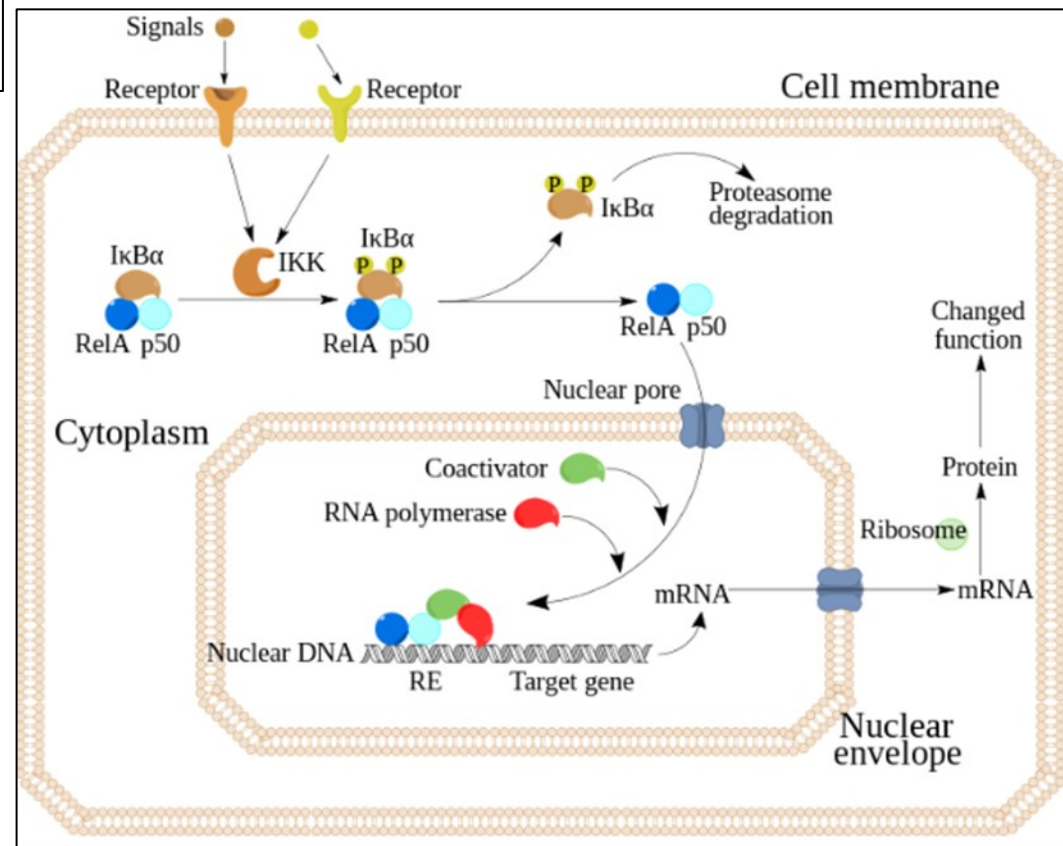
- Dominio di omologia Rel (RHD)
- Dominio di transattivazione (in RelA, RelB e c-Rel)
- Ripetizioni di anchirina (in p105 e p100)

CONDIZIONI BASALI

NF- κB è mantenuto nel citoplasma da I $\kappa\text{B}\alpha$

CONDIZIONI DI NEUROINFIAMMAZIONE

- Attivazione dell'enzima I κB kinase (IKK)
- Fosforilazione e degradazione di I $\kappa\text{B}\alpha$
- Traslocazione di NF- κB nel nucleo
- Legame con RE
- Intervento di coattivatori e RNA polimerasi
- Trascrizione dei geni target



Wikipedia.org

FATTORE DI TRASCRIZIONE p53

Guida la risposta cellulare agli stimoli genotossici, allo stress ossidativo e alla carenza di nutrienti

- Riparazione del DNA danneggiato
- Attivazione della via apoptotica
- Blocco del ciclo cellulare
- Regolazione dell'autofagia

STRUTTURA

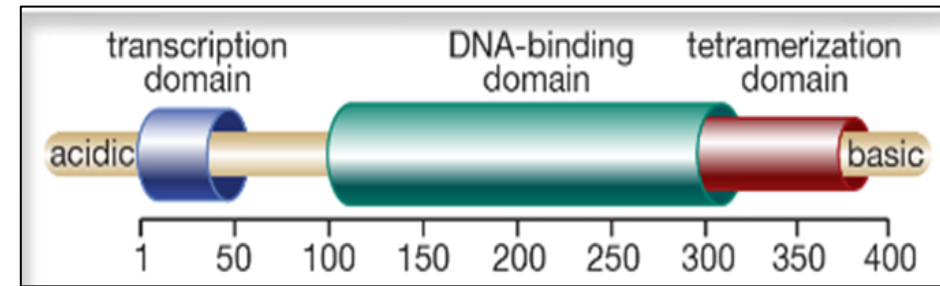
- Dominio di attivazione della trascrizione (TAD)
- Dominio di legame per il DNA (DBD)
- Dominio di oligomerizzazione (OD)

CONDIZIONI BASALI

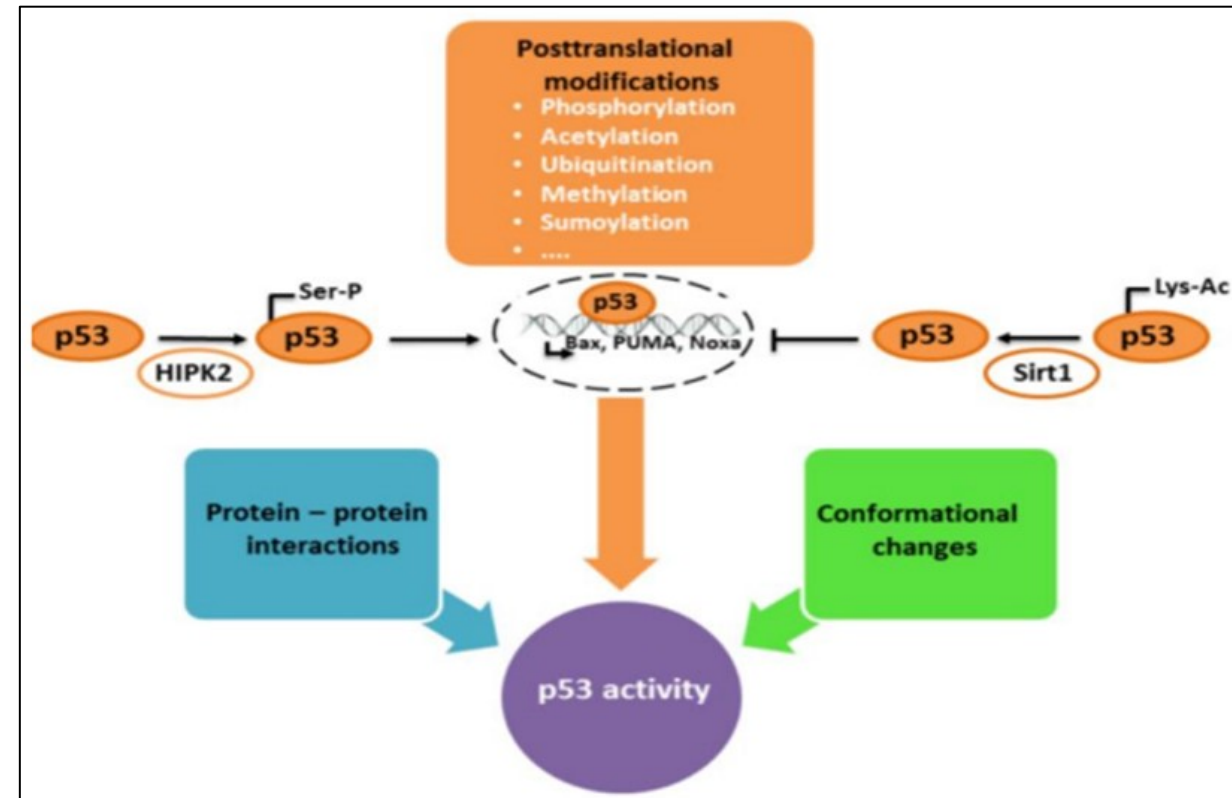
- p53 mantenuta nel citoplasma da Mdm2
- p53 deacetalata da Sirt1

CONDIZIONI NEURODEGENERATIVE

- Fosforilazione di p53 da parte di HIPK2 a livello di Ser46
- Oligomerizzazione di p53
- Accumulo nel nucleo
- Trascrizione dei geni target



Rndsystems.com



mdpi.com

Grandi progressi nella comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari che sono alla base dello sviluppo e della progressione delle malattie neurodegenerative ma opzioni terapeutiche limitate.

Validi agenti terapeutici potrebbero essere i

FLAVONOIDI

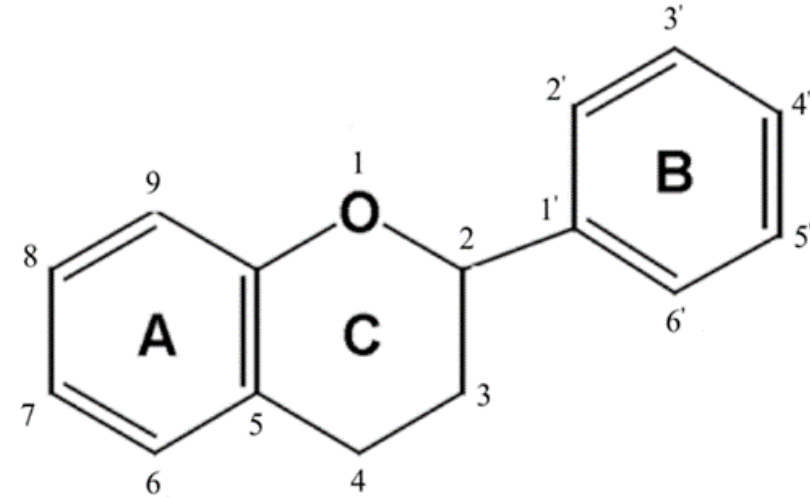
Composti polifenolici ampiamente diffusi nel mondo vegetale

Nelle piante:

- *Conferiscono colore*
- *Proteggono dai raggi UV*
- *Messaggeri chimici e regolatori del ciclo cellulare*
- *Proteggono da microrganismi patogeni*
- *Partecipano nei processi di resistenza al gelo e alla siccità*

Sull'organismo umano:

- *Azioni antiossidanti*
- *Azioni anti-infiammatorie*
- *Azioni anti-apoptotiche*



ResearchGate.com

Scheletro centrale composto da:

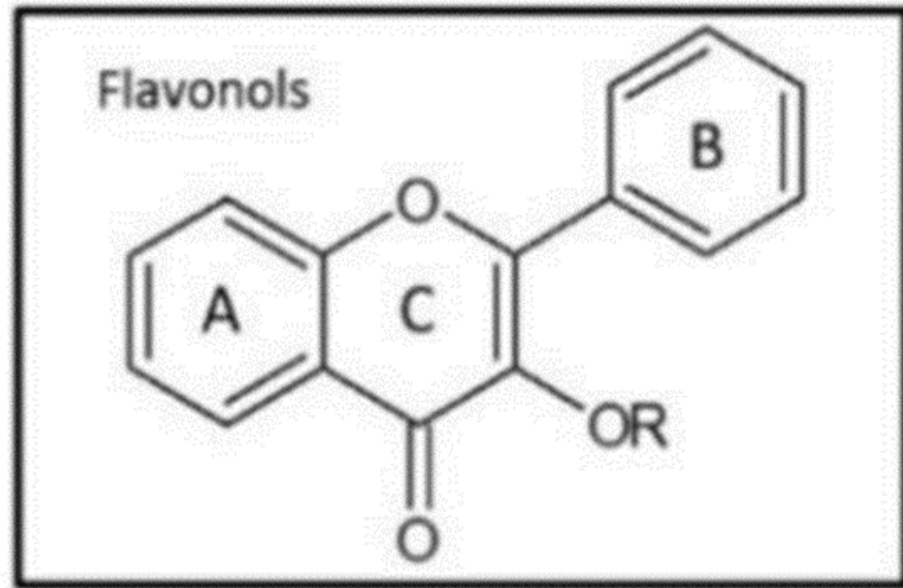
- *2 benzeni (A e B)*
- *Un anello eterociclico (C)*

A seconda del grado di ossidazione e insaturazione dell'anello C i flavonoidi possono essere distinti in diversi sottogruppi

FLAVONOLI



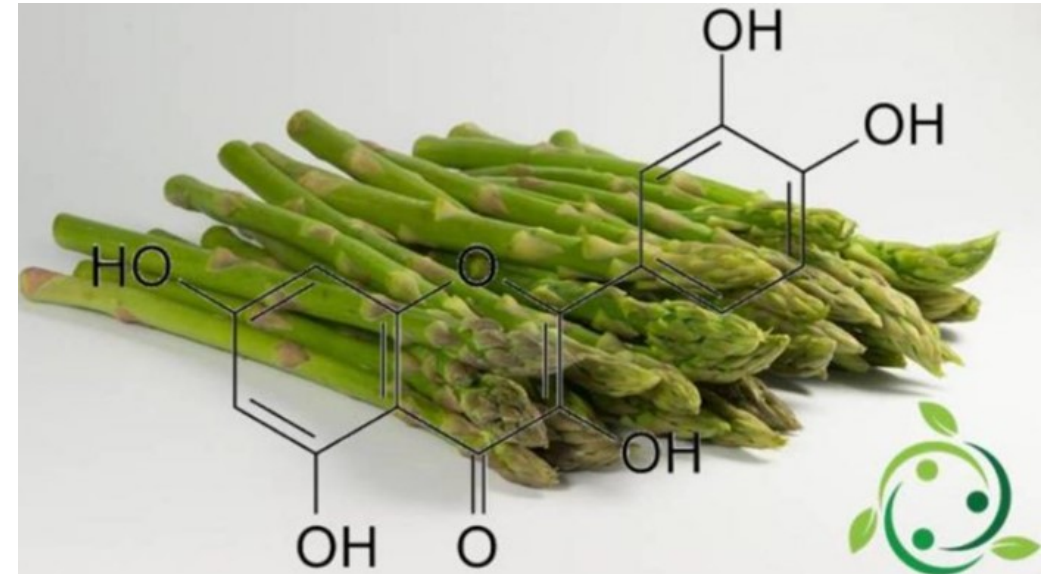
QUERCETINA



mdpi.com

Nell'anello C:

- *Doppio legame tra le posizioni 2 e 3*
- *Ossigeno in posizione 4*
- *Gruppo ossidrilico in posizione 3*



Antropocene.it

Uno dei flavonoli più studiati e farmacologicamente meglio descritti, molto presente nelle diete quotidiane.

Effetti antiossidanti, anti-infiammatori e anti-apoptotici della quercetina osservati in diverse condizioni sperimentali.

Sistema modello	Trattamento	Effetti antiossidanti	Effetti anti-infiammatori	Effetti anti-apoptotici
Quercetina				
Celle PC12	H ₂ O ₂	↓ Produzione ros, ↓ Livelli di MDA, ↑ Contenuto di GSH, ↑ espressione di catalasi, SOD e GSH-Px		↓ Bax e ↑ espressione Bcl-2, ↓ caspasi-3 e -9 scisse, ↓ espressione p53, ↑ attivazione di PI3K/Akt
Topi C57BL/6N wild-type	LPS		↓ gliosi, ↓ espressione di p-NF-κB, ↓ livelli di TNF-α, IL-1β, COX-2 e iNOS	

mdpi.com

CELLULE PC12 DI RATTO

Stress ossidativo indotto mediante trattamento con H₂O₂

Effetti antiossidanti:

- *Ridotta produzione di ROS*
- *Ridotta produzione di MDA*
- *Miglioramento attività di catalasi, SOD e GSH-Px*
- *Traslocazione nucleare di NrF2*

Effetti anti-apoptotici:

- *Morfologia nucleare preservata*
- *Diminuzione dell'espressione di p53*
- *Diminuzione della trascrizione di Bax*

TOPI «C57 BLACK6»

Neuroinfiammazione indotta mediante trattamento con LPS

Effetti anti-infiammatori:

- *Ridotta attivazione delle cellule gliali*
- *Diminuzione dell'espressione di NF-κB*
- *Diminuzione dell'espressione dei mediatori pro-infiammatori come TNF-α e IL-1β*

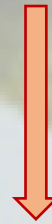
VANTAGGI NELL'UTILIZZO DEI FLAVONOIDI

- *Attività multi-target*
- *Azioni antiossidanti*
- *Azioni anti-infiammatorie*
- *Azioni anti-apoptotiche*
- *Facilmente introducibili attraverso una dieta varia ed equilibrata*

LIMITI TERAPEUTICI DEI FLAVONOIDI

- *Non possono curare le malattie*
- *Metabolicamente alterati nell'intestino dopo il consumo orale*
- *Assorbimento limitato*

Studi volti a migliorare l'assorbimento e la disponibilità metabolica dei flavonoidi, in parallelo con studi farmacologici



Possibilità concreta di alleviare non solo i sintomi ma anche di prevenire la natura progressiva delle malattie neurodegenerative