



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea in
SCIENZE BIOLOGICHE

MECCANISMI DI MORTE CELLULARE PROGRAMMATA NELLE PRINCIPALI
MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Mechanisms of programmed cell death in the main neurodegenerative diseases

Tesi di Laurea di:
Francesca Di Muro

Docente Referente
Chiar.ma Prof.ssa
Oliana Carnevali

Sessione di Ottobre
Anno accademico
2020/2021

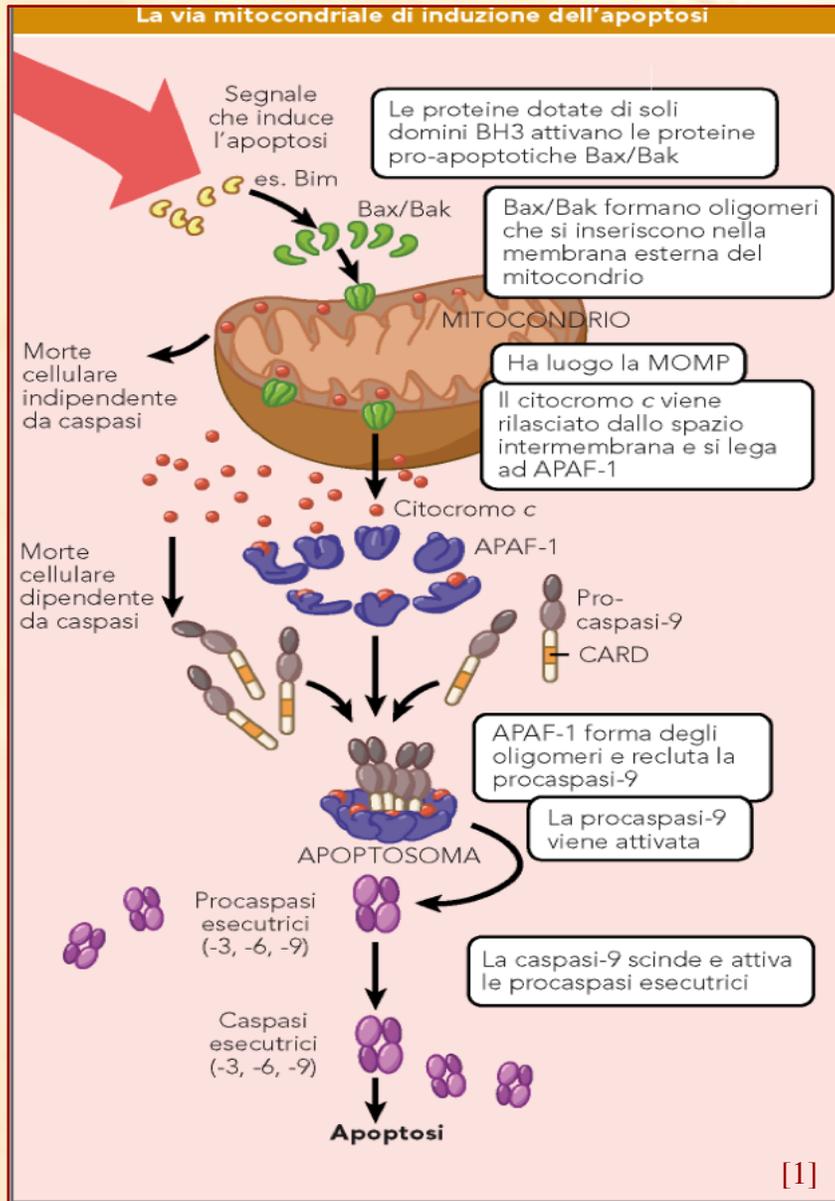
APOPTOSI NELLE PRINCIPALI MALATTIE NEURODEGENERATIVE

L'*apoptosi* è la soluzione finale per un neurone che, sottoposto a vari stress accumulati, raggiunge un livello tale, per cui perde qualsiasi capacità di recupero della cellula e va incontro a morte.

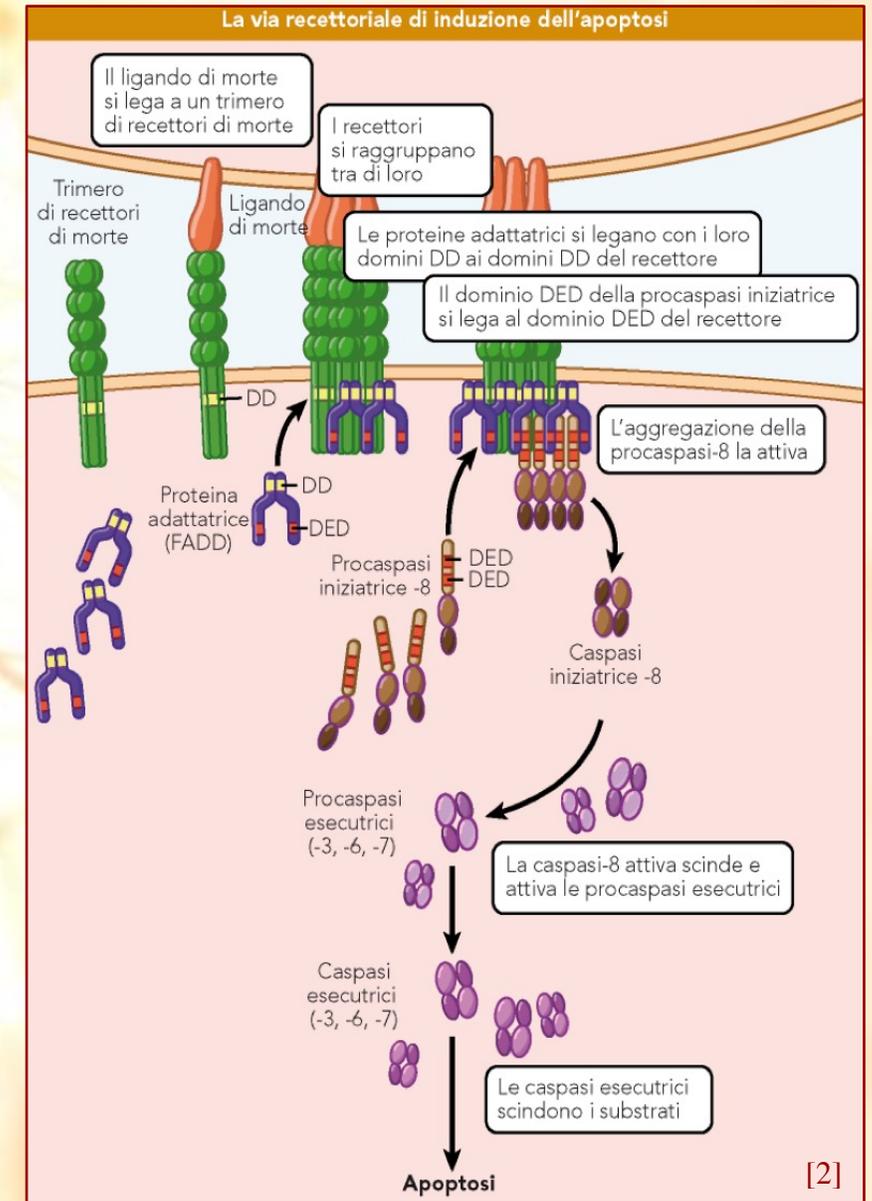


- aumento del numero di *ROS*;
- *eccitotossicità*;
- *disfunzione sinaptica*;
- sistemi di *degradazione proteica* alterati;
- stress del *reticolo endoplasmatico*;
- danno al *DNA*;
- *disfunzione mitocondriale*;
- *infiammazione*;

LE DUE VIE DELL' APOPTOSI



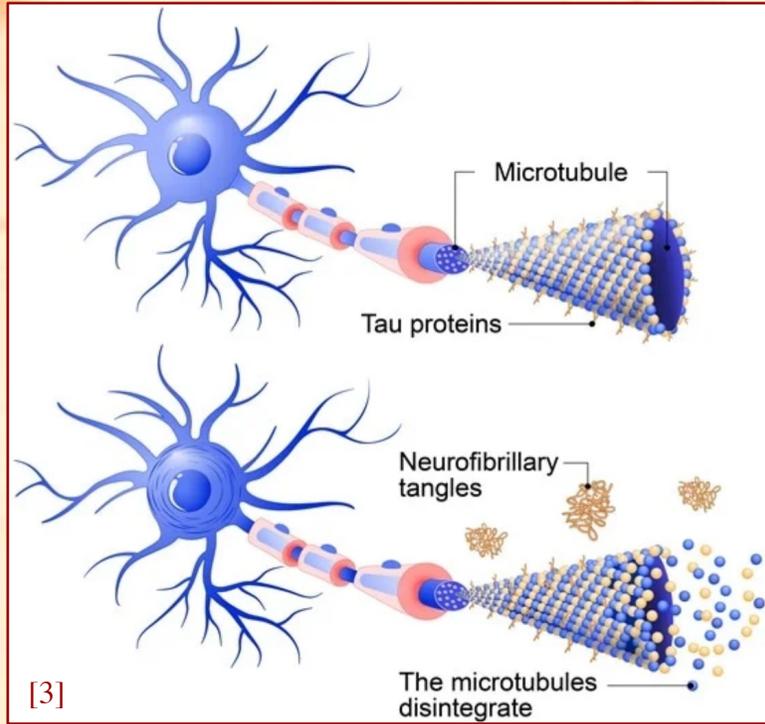
via estrinseca
vs
via intrinseca





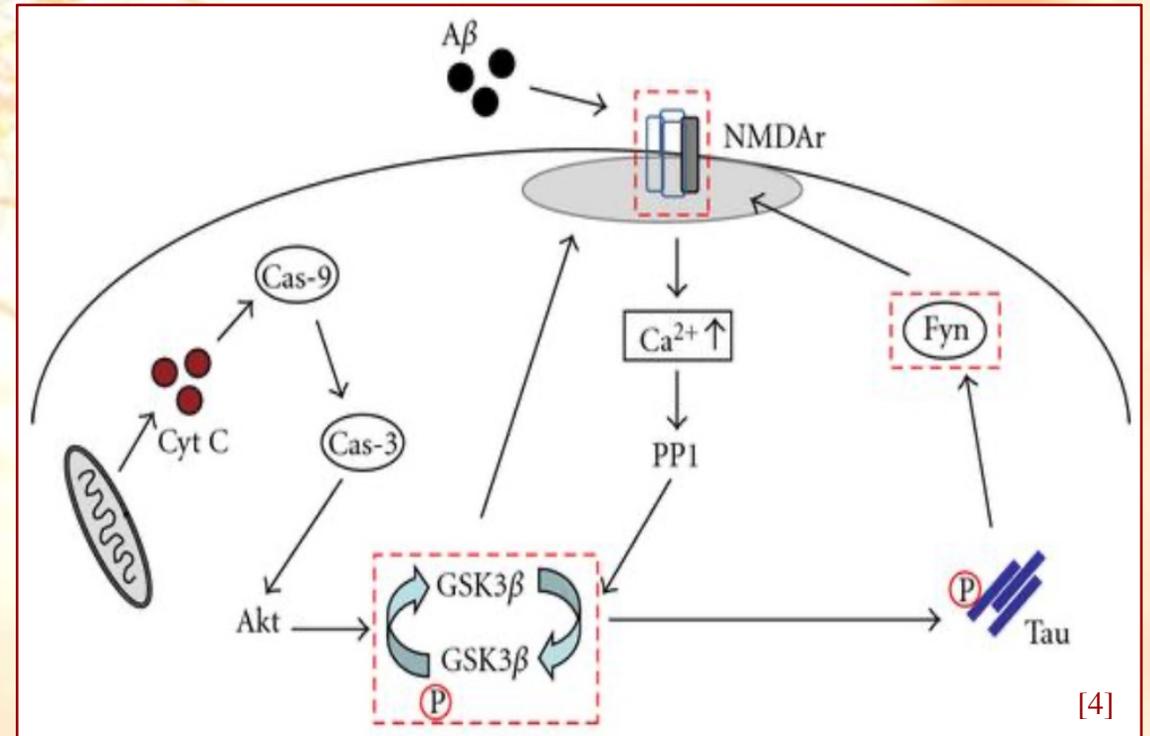
MALATTIE NEURODEGENERATIVE: MORBO DI ALZHEIMER

La proteina Tau



In condizioni patogene provoca *stress* e compromette l'intero citoscheletro del neurone.

Le isoforme *GSK3 β* attive contribuiscono alla neurodegenerazione mediante l'iperfosforilazione di Tau che deregola *Fyn* e influenza la risposta del recettore *NMDA*.

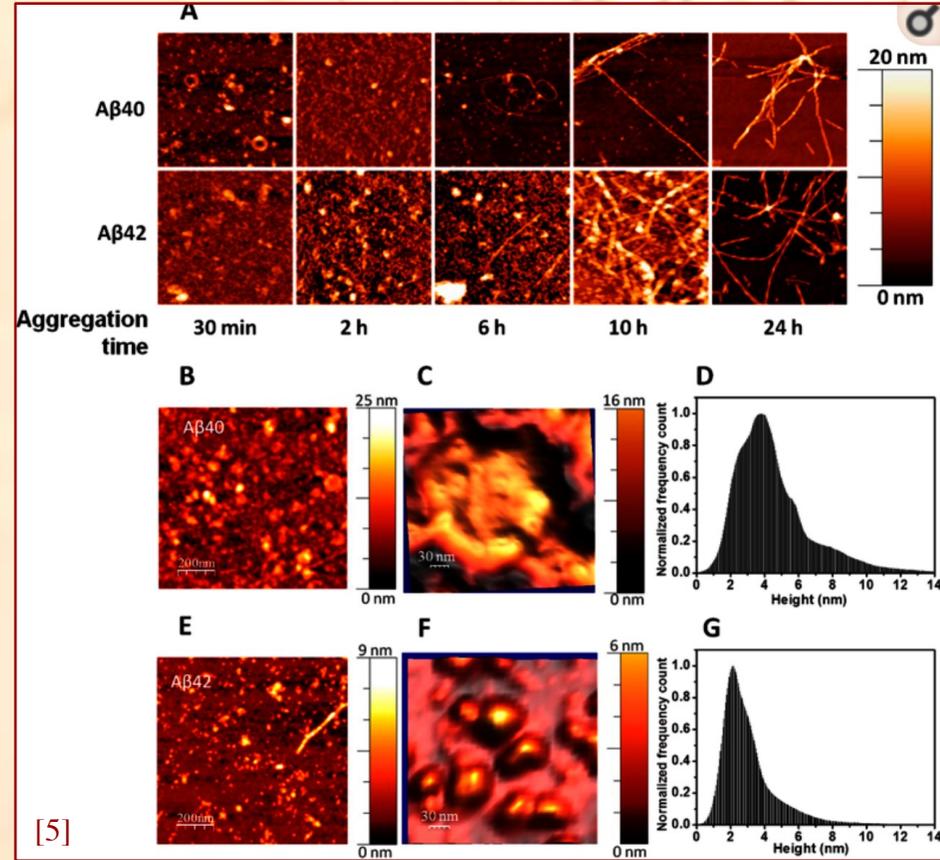
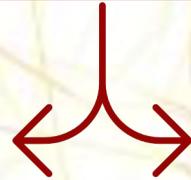




MALATTIE NEURODEGENERATIVE: MORBO DI ALZHEIMER

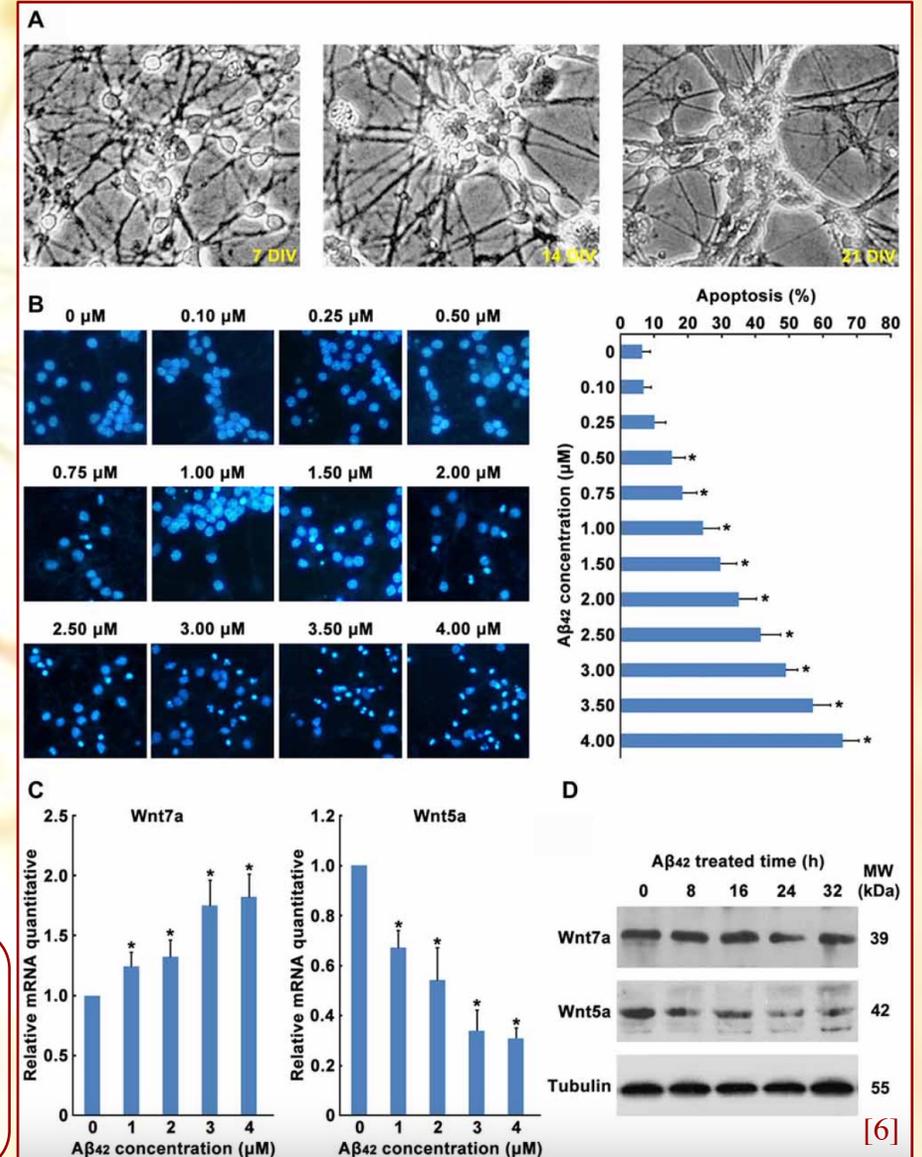
Diminuzione dell'elasticità della membrana neuronale.

β -amiloide coinvolta in



[5]

$A\beta_{42}$ promuove la diminuzione dell'espressione di *Wnt5a*.



[6]



MALATTIE NEURODEGENERATIVE: MORBO DI PARKINSON

α -sinucleina

Table 1. p53 protein content in the brains from control and parkinsonian patients

Brain region	p53 protein concentration (A.U./mg protein)	
	Control patients	Parkinsonian patients
Caudate (17)	ND	3.34 ± 2.35*
Putamen (6)	ND	0.20 ± 0.13
Substantia nigra (19)	0.47 ± 0.31	0.23 ± 0.09
Cerebellum (5)	2.58 ± 1.52	0.72 ± 0.57
Frontal cortex (5)	0.15 ± 0.11	ND

I livelli di *p53*, *interferone- γ* e *NF- κ B* come spie nella degenerazione dei neuroni dopaminergici in pazienti affetti dal morbo di Parkinson.

Danno mitocondriale indotto da mutazione genetica dell' *α -sinucleina*.

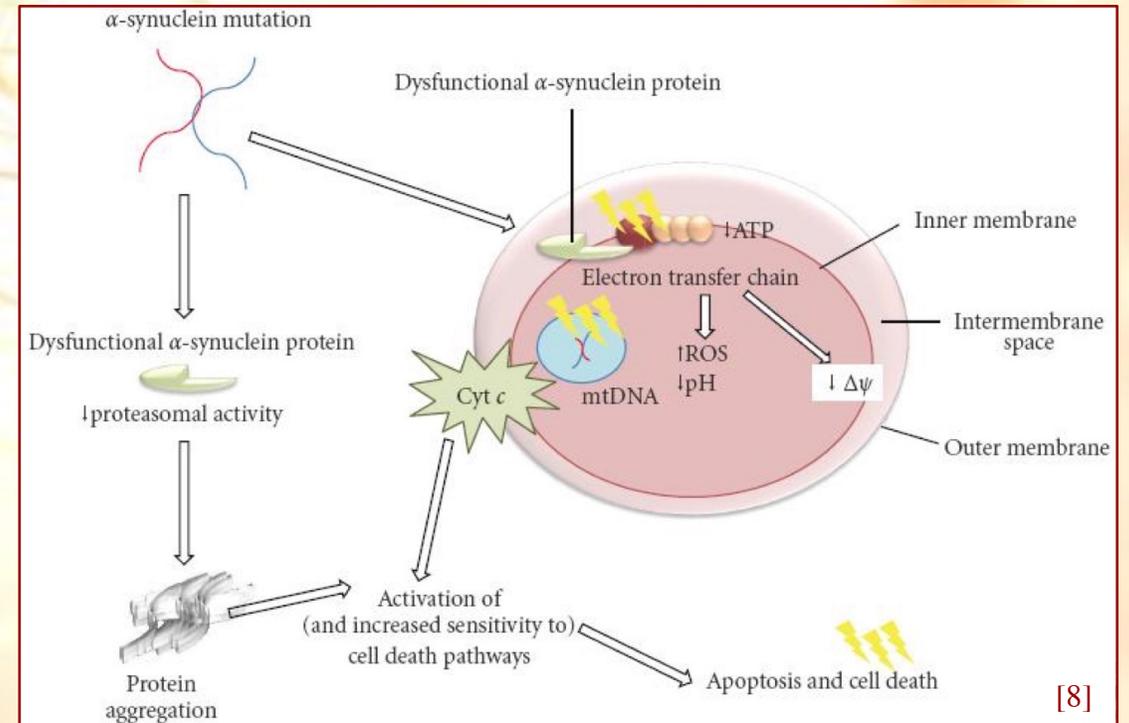
Table 2. Interferon- γ content in the brains from control and parkinsonian patients

Brain region	Interferon- γ concentration (pg/mg protein)	
	Control patients	Parkinsonian patients
Caudate (17)	138.2 ± 17.1 (100)	255.6 ± 21.6 (185)*
Putamen (6)	152.5 ± 23.1 (100)	295.7 ± 55.8 (194)*
Substantia nigra (19)	170.2 ± 19.5 (100)	266.3 ± 19.0 (156)*
Cerebellum (5)	146.5 ± 27.9 (100)	138.7 ± 23.1 (95)
Frontal cortex (5)	128.5 ± 20.4 (100)	123.3 ± 14.7 (96)

Table 3. NF- κ B content in the brains from control and parkinsonian patients

Brain region	NF- κ B concentration (OD _{450 nm} /mg protein in nuclear extract)	
	Control patients	Parkinsonian patients
Caudate (17)	12.5 ± 9.5	54.0 ± 20.2*
Putamen (6)	ND	32.6 ± 12.1*
Substantia nigra (19)	17.9 ± 10.1	108.4 ± 17.8**
Cerebellum (5)	ND	ND
Frontal cortex (5)	ND	ND

[7]

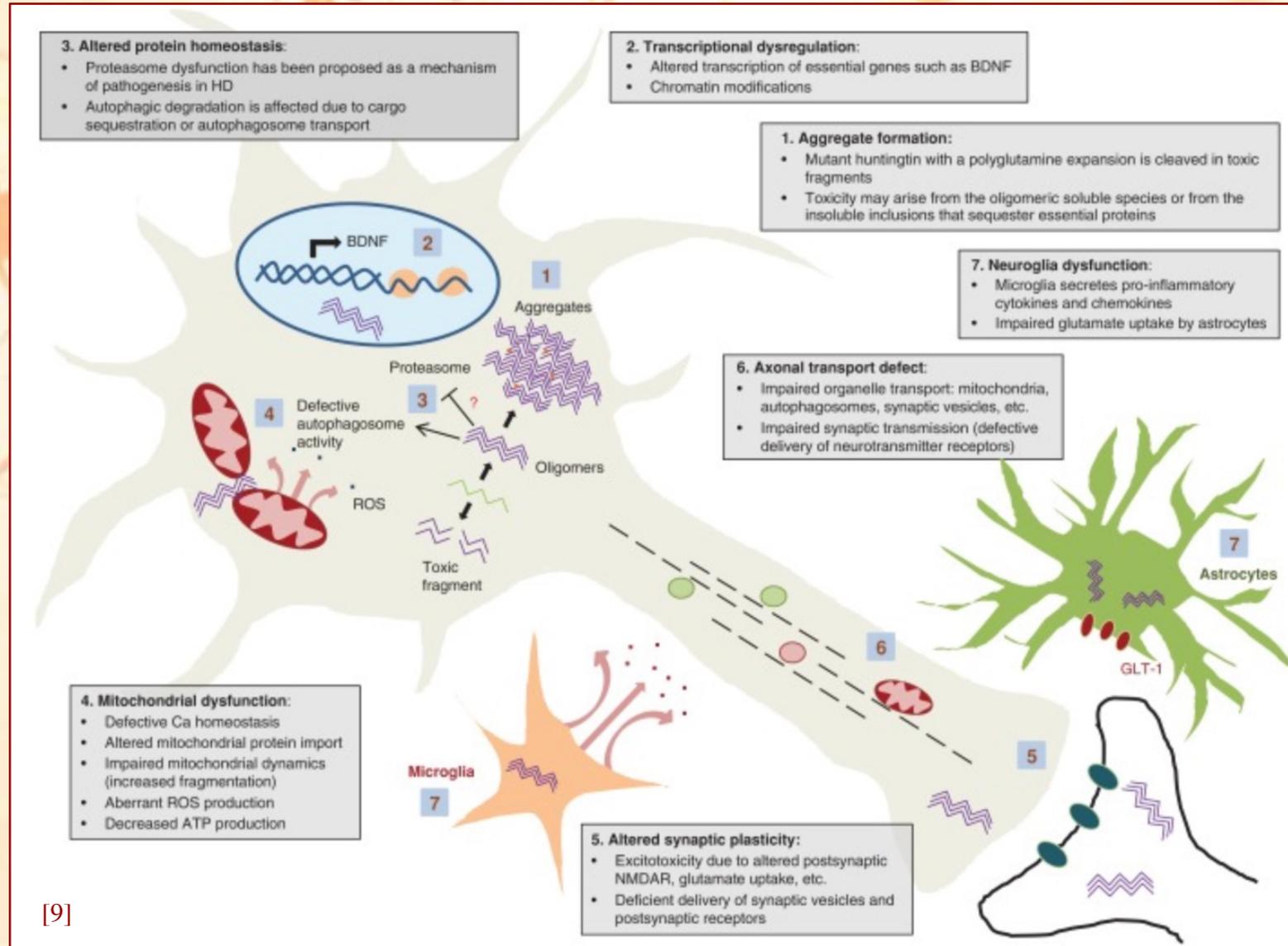


[8]



MALATTIE NEURODEGENERATIVE: *MALATTIA DI HUNTINGTON*

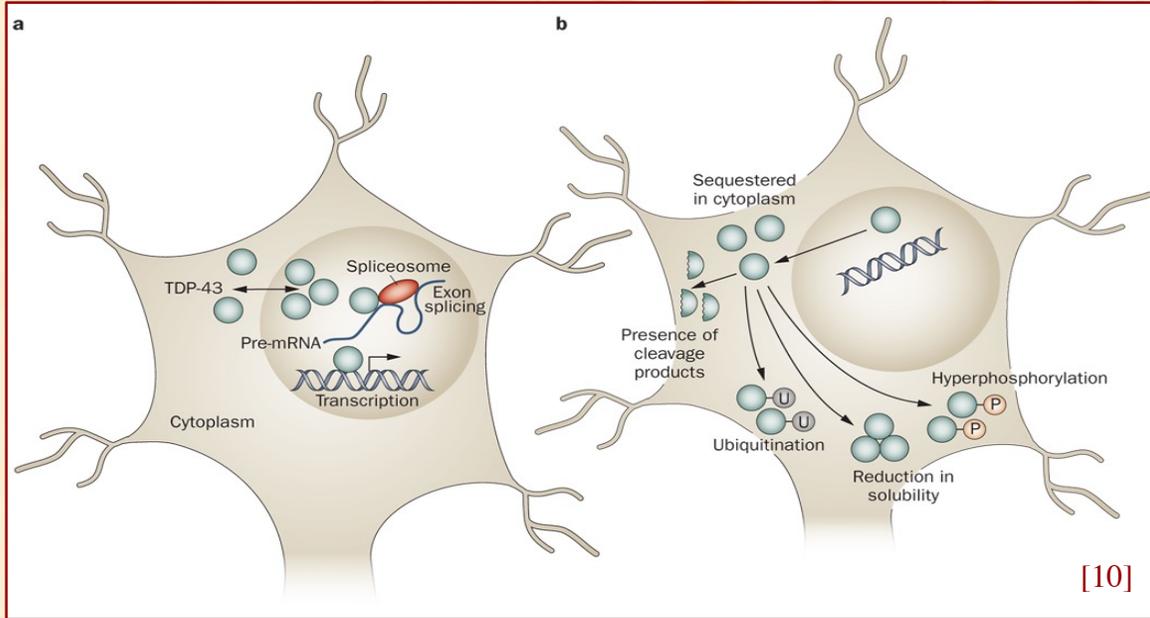
Huntingtina: meccanismi di patogenesi





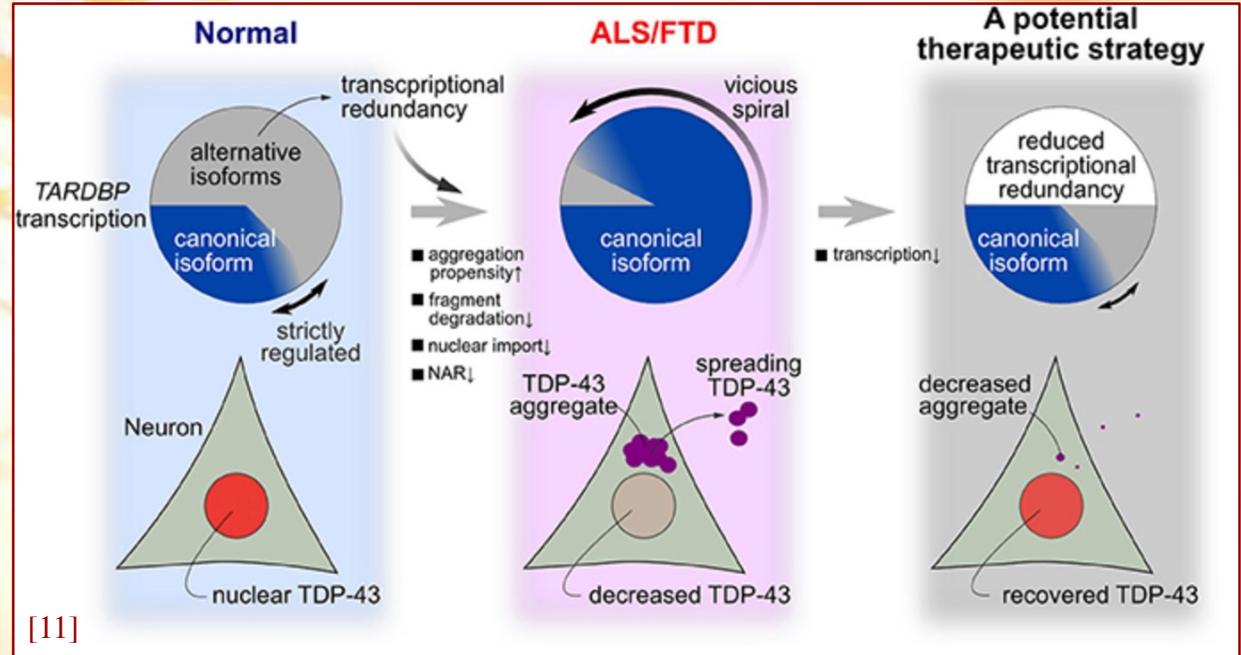
MALATTIE NEURODEGENERATIVE: SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

TDP-43



TDP-43 in condizioni fisiologiche e fisiopatologiche

Un'ipotesi per il meccanismo della patologia TDP-43 nella SLA e una potenziale strategia di trattamento.



CONCLUSIONI

- ❖ La principale morte cellulare programmata è l'*apoptosi*. Proprio durante lo sviluppo del sistema nervoso centrale, la neurogenesi è spesso accompagnata da una perdita neuronale, necessaria per la costruzione di un centro di comando funzionale.
- ❖ Nelle malattie neurodegenerative è osservabile la morte cellulare programmata di alcuni neuroni che ne provoca una significativa diminuzione.
- ❖ Le proteine patogene coinvolte nel morbo di Alzheimer sono *Tau* e *β -amiloide*; nel morbo di Parkinson è l' *α -sinucleina*; nella malattia di Huntington è l'*huntingtina* e, infine, nella SLA è la *TAR DNA-binding protein 43*.
- ❖ Gli studi sulle malattie neurodegenerative e un loro possibile collegamento con l'*apoptosi* sono in continuo aggiornamento.

L'apoptosi è il processo di morte cellulare che risulta essere la soluzione finale per un neurone solo quando più stress sono accumulati a un livello tale da non permettere più un recupero cellulare. Durante lo sviluppo del sistema nervoso centrale, la neurogenesi è spesso accompagnata da una perdita neuronale, necessaria per la costruzione di un centro di comando funzionale; tuttavia, quello che accade in molte malattie neurodegenerative è un processo ben diverso: infatti, si verifica un aumento significativo della perdita neuronale dovuti all'insieme di vari stress quali: aumento del numero di specie reattive dell'ossigeno (ROS), eccitotossicità, disfunzione sinaptica, sistemi di degradazione proteica alterati, stress del reticolo endoplasmatico (ER), danno al DNA, disfunzione mitocondriale, infiammazione e rientro nel ciclo cellulare che alla fine provocano la morte dei neuroni stessi.

In tale studio sono stati proposti vari meccanismi di morte cellulare programmata coinvolti nelle principali malattie neurodegenerative. Per quanto riguarda le proteine patogene coinvolte nel morbo di Alzheimer sono Tau e β -amiloide: Tau in condizioni patogene può indurre stress nei neuroni in quanto si stacca dai microtubuli e compromette l'intero citoscheletro del neurone. In tal modo, queste proteine sono inclini a formare aggregati e NFT (grovigli neurofibrillari) i quali, risultando come un difetto del sistema, non possono essere degradati per autofagia o dal proteasoma. L' $A\beta$, al contrario, sottopone a stress i neuroni in diversi modi: è stato proposto che i neuroni con esposizioni prolungate di oligomeri $A\beta$ possano portare all'accumulo di glutammato nelle fessure sinaptiche e alla stabilizzazione dei recettori NMDA. Analizzando i cervelli di persone affette dal morbo di Parkinson, la principale proteina patogena sarebbe l' α -sinucleina perché i suoi aggregati formano il nucleo dei corpi di Lewy. Non è ancora ben noto il meccanismo con cui l' α -sinucleina possa indurre la morte neuronale; tuttavia, la sua espressione nei neuroni dopaminergici è stata collegata alla disfunzione mitocondriale e allo stress ossidativo.

La malattia di Huntington è caratterizzata dalla perdita dei neuroni medi spinosi GABA-ergici del corpo striato e dei neuroni colinergici; la proteina huntingtina mutata si aggrega a livello intracellulare e le proteine coinvolte nel ciclo cellulare o nella struttura cellulare sono in grado di co-aggregarsi per formare inclusioni. Per quanto riguarda il meccanismo molecolare della morte cellulare, è stato suggerito che la proteina mutata può causare: formazione di aggregati; trascrizione alterata di geni essenziali come BDNF e modificazioni della cromatina; danni al proteasoma; disfunzione mitocondriale; plasticità sinaptica alterata e difetto nel trasporto assonale.

Il segno patologico della SLA è la sua inclusione citoplasmatica, che è composta principalmente dalla TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) e in più anche da altre proteine, comprese quelle coinvolte nel trasporto nucleocitoplasmatico. L'inclusione di TDP-43 è anche una delle principali caratteristiche patologiche della demenza fronto-temporale, del morbo di Alzheimer e della demenza a corpi di Lewy. In condizioni patologiche, le proteine TDP-43 mutate si trasferiscono nel citosol e formano aggregati la cui tossicità è associata a disfunzione mitocondriale con produzione di ROS e compromissione del trasporto nucleocitoplasmatico.

Questo studio ha affrontato la morte cellulare programmata nel complesso percorso delle principali malattie neurodegenerative. L'attuale comprensione riguardo i meccanismi con cui questa morte sopravviene nelle malattie neurodegenerative, sebbene sia collegata con le principali proteine patogene, tra cui Tau, beta-amiloide, alfa-sinucleina, huntingtina e TDP-43, sembra giungere inevitabilmente alla conclusione di ulteriori indagini. Seppur ad oggi le risposte ai vari quesiti sono limitate, è cosa certa l'importanza di comprendere come un neurone diventi più suscettibile al percorso di morte, quali meccanismi molecolari guidano tale percorso e soprattutto sviluppare strategie terapeutiche per impedire il decorso avverso della malattia affinché sia noi che la scienza possiamo trarne beneficio comune.

Apoptosi come via preferenziale per la morte cellulare programmata nelle principali malattie neurodegenerative



Bibliografia

- Chi, H., Chang, H. Y. & Sang, T. K. Neuronal cell death mechanisms in major neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 3082 (2018).
- Immagini [1-2]: *Morte cellulare*, Web <https://www.docenti.unina.it/webdocenti-be/allegati/materiale-didattico/34188363>
- Alz.org Italia, *Che cos'è il morbo di Alzheimer?*, Web <https://www.alz.org/it/cosa-e-il-morbo-di-alzheimer.asp>
- Immagine [3]: Dr. Ananya Mandal, MD, *Depositi specifici di malattia del cervello di Alzheimer fotografati per la prima volta in dettaglio vivo* (2017), Web
- Immagine [4]: Siddhartha Mondragón-Rodríguez, George Perry, Xiongwei Zhu and Jannic Boehm; *Amyloid Beta and Tau Proteins as Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease Treatment: Rethinking the Current Strategy* (2012)
- Immagine [5]: Ungureanu, A.A.; Benilova, I.; Krylychkina, O.; Braeken, D.; De Strooper, B.; Van Haesendonck, C.; Dotti, C.G.; Bartic, C. *Amyloid beta oligomers induce neuronal elasticity changes in age-dependent manner: A force spectroscopy study on living hippocampal neurons*. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 25841.
- Immagine [6]: Zhou, L.; Chen, D.; Huang, X.M.; Long, F.; Cai, H.; Yao, W.X.; Chen, Z.C.; Liao, Z.J.; Deng, Z.Z.; Tan, S.; et al. Wnt5a promotes cortical neuron survival by inhibiting cell-cycle activation. *Front. Cell. Neurosci.* **2017**, 11, 281.
- Immagine [7]: Mogi, M.; Kondo, T.; Mizuno, Y.; Nagatsu, T. p53 Protein, interferon-gamma and nf-kappab levels are elevated in the Parkinsonian brain. *Neurosci. Lett* **2007**, 414, 94–97.
- Immagine [8]: Ross B. Mounsey and Peter Teismann, *Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: Pathogenesis and Neuroprotection* (2010)
- Associazione per la ricerca neurogenetica, Web <http://www.arn.it/it/ricerca/demenze/corpi-di-lewy/>
- Immagine [9]: Maria Jimenez-Sanchez, Floriana Licitra, Benjamin R. Underwood and David C. Rubinsztein, *Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies* (2017)
- Immagine [10]: Alice S. Chen-Plotkin, Virginia M.-Y. Lee and John Q. Trojanowski, *TAR DNA-binding protein 43 in neurodegenerative disease* (2010)
- Immagine [11]: Akihiro Sugai, Taisuke Kato, Akihide Koyama, Yuka Koike, Sou Kasahara, Takuya Konno, Tomohiko Ishihara and Osamu Onodera *Robustness and Vulnerability of the Autoregulatory System That Maintains Nuclear TDP-43 Levels: A Trade-off Hypothesis for ALS Pathology Based on in Silico Data* (2018)



Grazie per l'attenzione!