




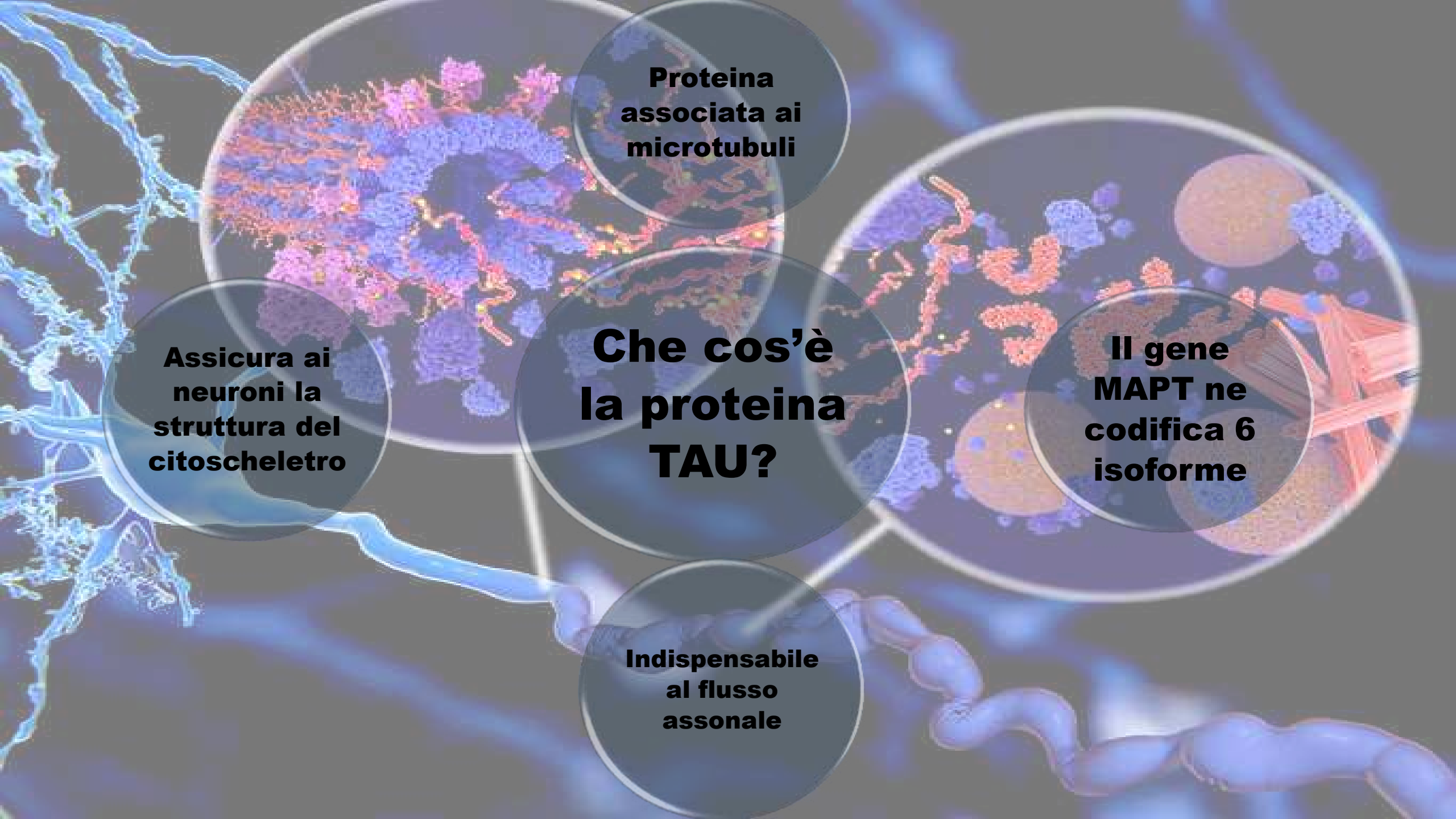
HNRNP



**L' INTERATTOMA DELLA
PROTEINA TAU E LE
PROTEINE LEGANTI L'RNA
NELLE MALATTIE
NEURODEGENERATIVE**



Tesi di Maria Beatrice
Giuliani



**Proteina
associata ai
microtubuli**

**Assicura ai
neuroni la
struttura del
citoscheletro**

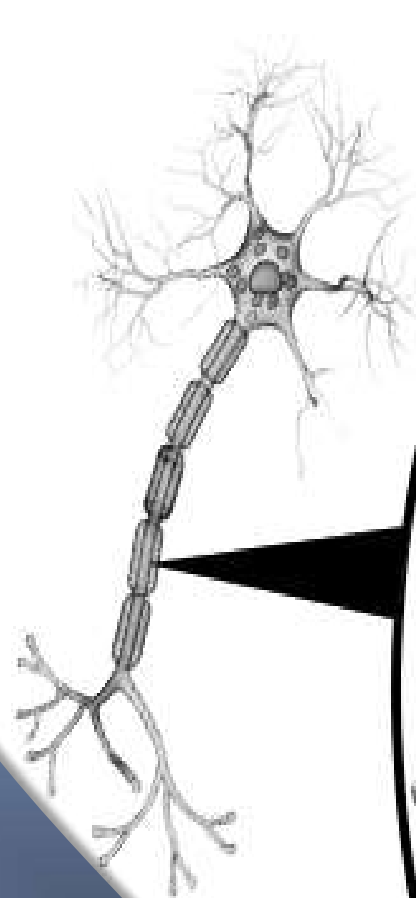
**Che cos'è
la proteina
TAU?**

**Il gene
MAPT ne
codifica 6
isoforme**

**Indispensabile
al flusso
assonale**

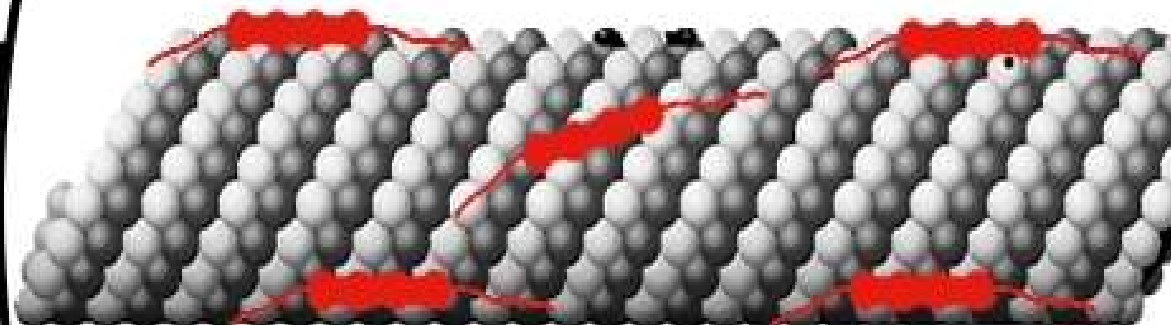
Nelle malattie neurodegenerative si osservano aggregati costituiti da neurofilamenti appaiati a due a due e attorcigliati a elica, nei quali è stata dimostrata una forma fosforilata della proteina tau.

Queste «**taupatie**», si dividono in primarie e secondarie.



axxon

Stabilising tau proteins



Microtubule

È importante sottolineare che la ***tau*** cambia anche la sua localizzazione nei neuroni dopo una lesione o in stati patologici, ad esempio si ridistribuisce al compartimento somato-dendritico o alle spine dendritiche quando esposta a traumi.

In condizioni fisiologiche, la ***tau*** è una proteina solubile e non strutturata, mentre nella taupatia si oligomerizza e quindi forma aggregati con diverse conformazioni, risultando in lesioni ***neuropatologiche*** distinte in ciascuna taupatia.

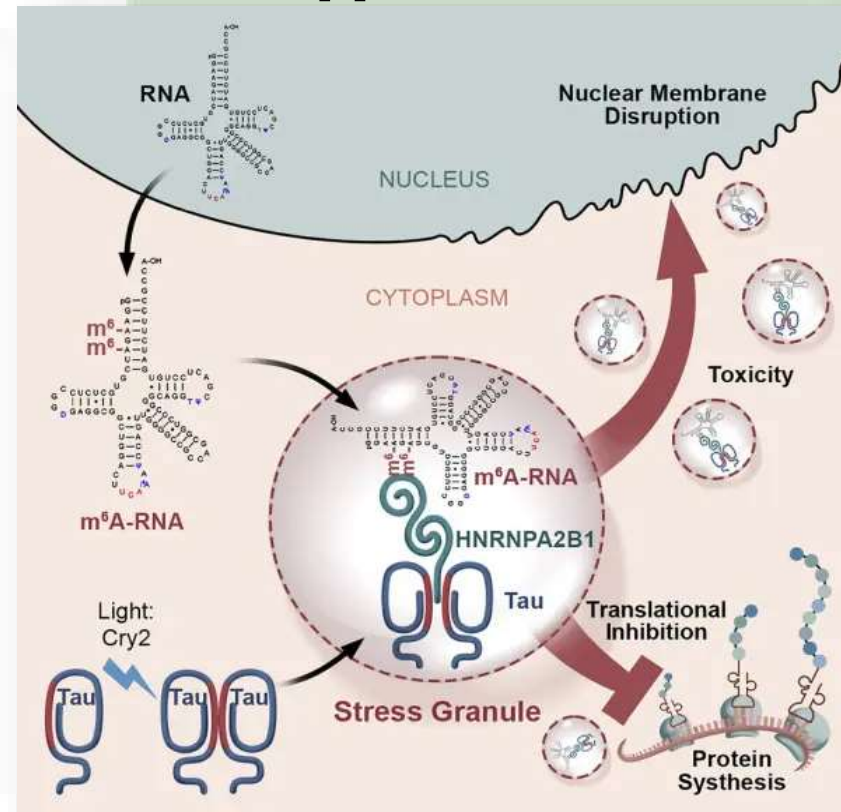


**CHE RUOLO HA
L'RNA NELLE
TAUPATIE?**

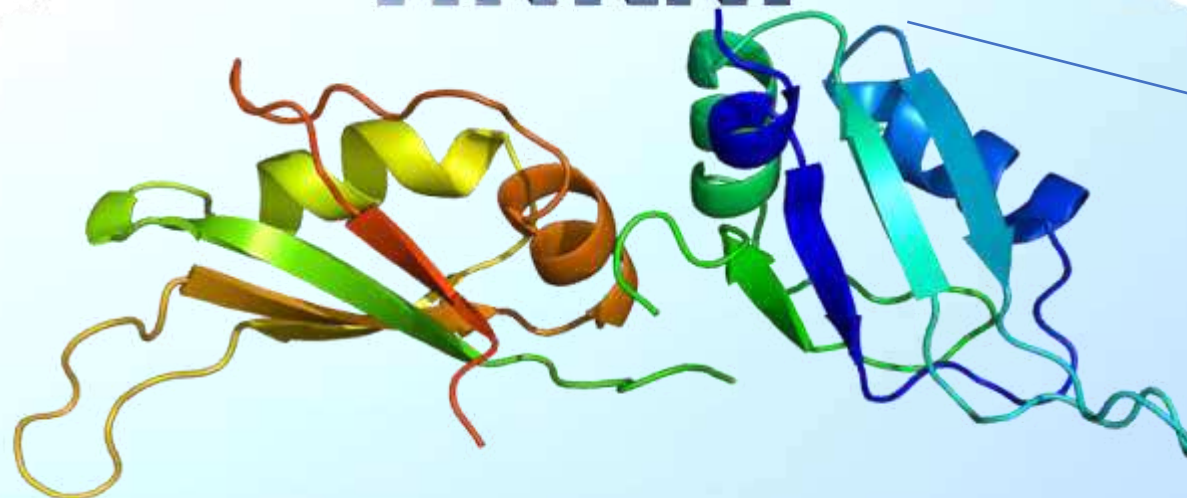
- **L'RNA è un componente noto degli aggregati nelle taupatie²⁻³, anche come linker in alcune interazioni proteiche.**

**LE INTERAZIONI PROTEICHE
INFLUENZANO LO SVILUPPO
DELLA PATOLOGIA?**

- **Sono state identificate delle proteine presenti negli aggregati patologici, con probabilità di essere presenti nell'AD, influenzandone lo sviluppo.**



HNRNP



Regolazione dello splicing

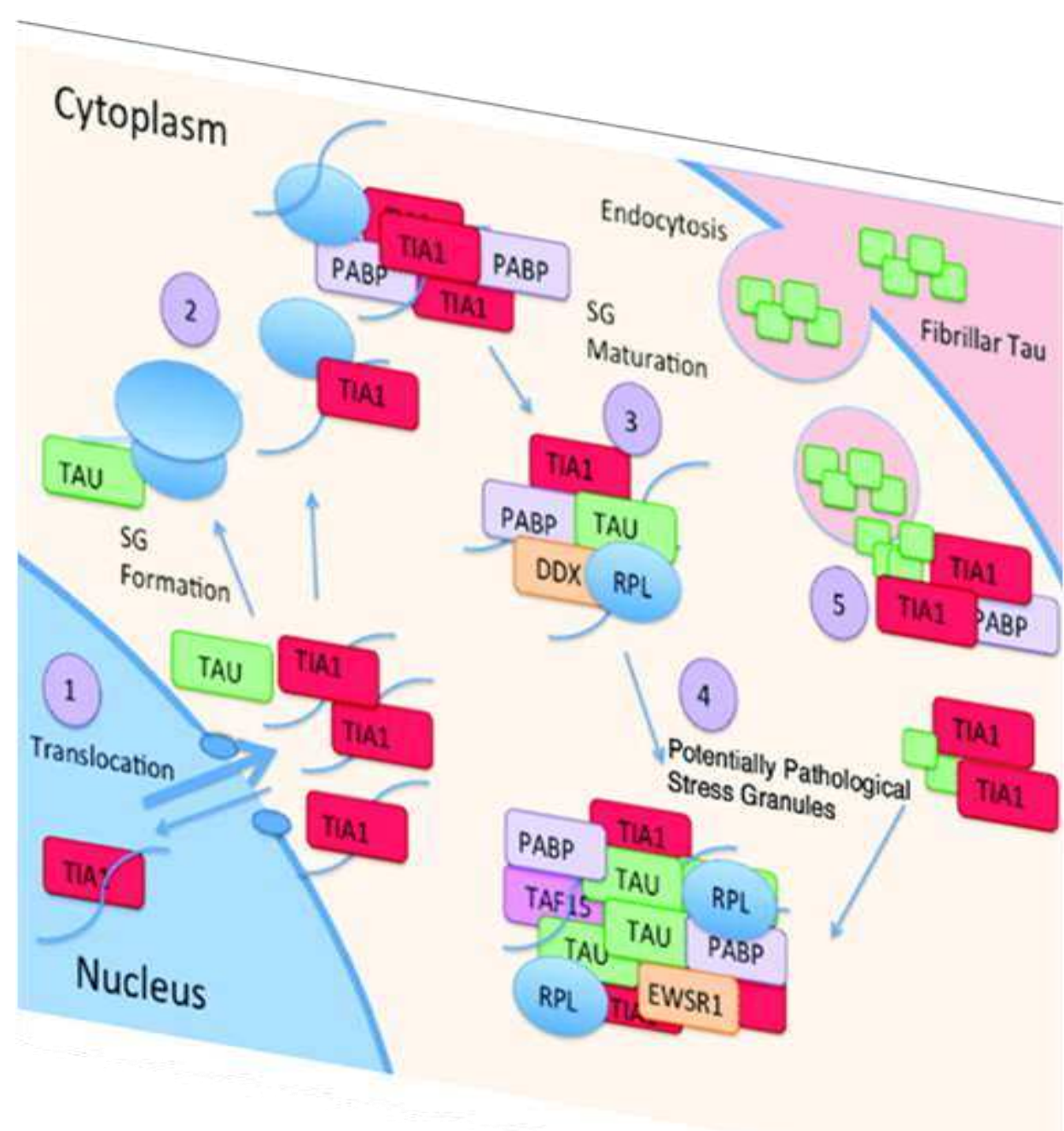
Maturazione RNA

Influenzare percorsi specifici
nella cellula

Le proteine *HNRNPK*, *HNRNPA1* e *A2/B2*, hanno tutte interagito con la *tau* fosforilata sia in modelli cellulari che in tessuti post mortem influenzando quindi lo sviluppo della patologia nelle prime fasi. Le funzioni di queste proteine variano in quanto sono implicate nella regolazione dello splicing, e più in generale nella maturazione dell'mRNA. *HNRNPA2/B1* media lo sviluppo di granuli di stress contenenti *tau* e l'interazione tra oligomeri *tau* e *HNRNPA2/B1* altera la sintesi proteica.

TIA1

È una RBP che regola la tossicità e l'aggregazione di tau, interagisce anche con la *tau* e il ribosoma in condizioni fisiologiche, aumentando nella patologia.





TAUTOPATIE IL MORBO DI

SECONDARIE: ALZHEIMER

La proteina tau fosforilata è responsabile di numerosi azioni patologiche, interagendo insieme ad altre proteine nel processo di ubiquitinazione proteica e nella maturazione del fagosoma.

Neurone sano



Assone

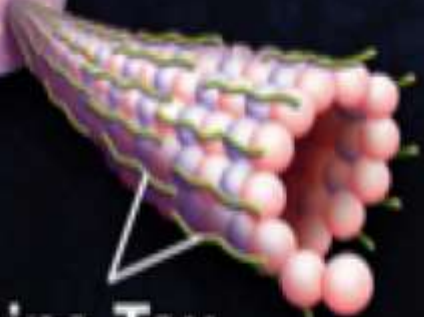
Gli NFT (grovigli neurofibrillari) sono una delle principali caratteristiche dell'AD, costituiti da pTau. Il problema della *tau* iperfosforilata è che provoca la dissociazione dei microtubuli, e l'accumulo di essa porta a compromissione sinaptica e sviluppo di demenza.

Microdissezione di tessuto malato



Ricerca di proteine presenti nei neuroni contenenti NFT

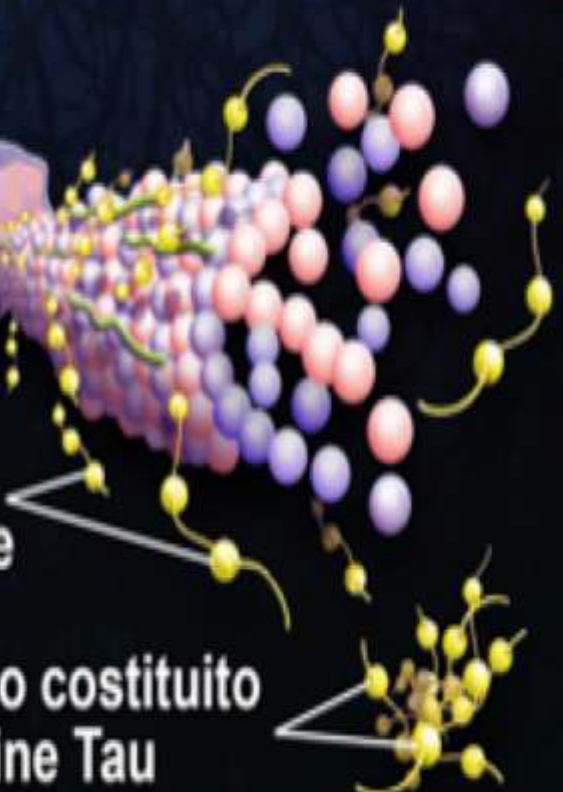
Proteine Tau normali



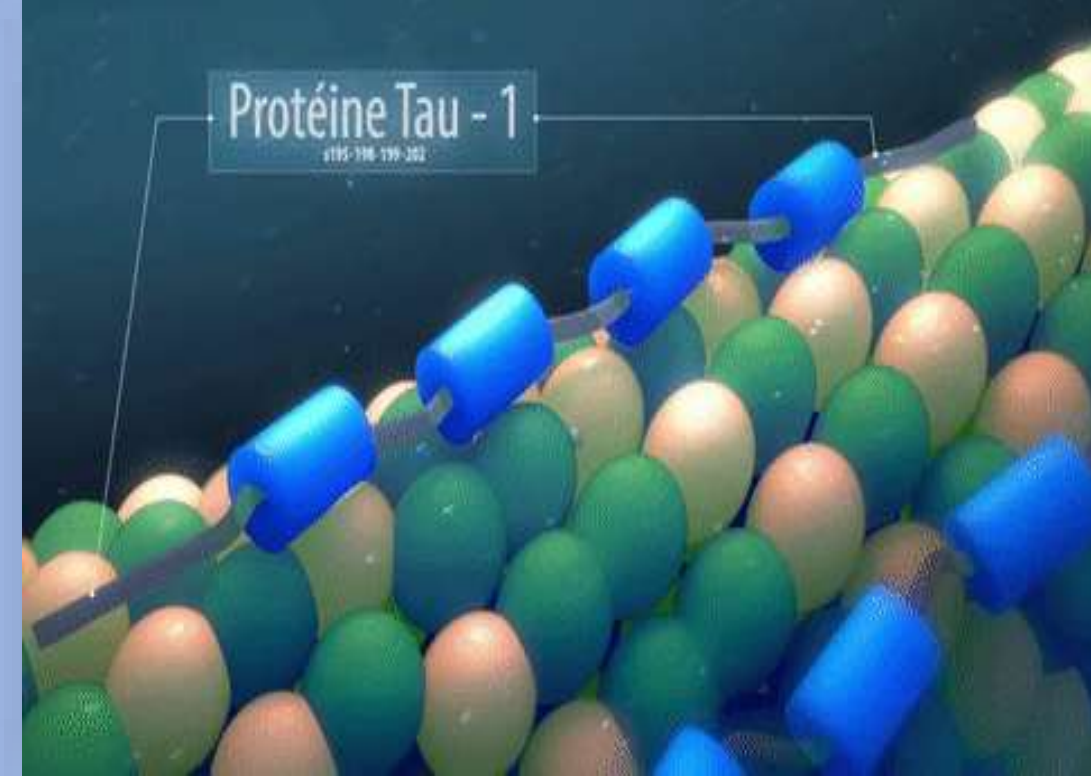
Neurone malato

Proteine Tau iperfosforilate

Filamento costituito da proteine Tau



Il sistema ubiquitina-proteasoma è compromesso nell'Alzheimer dalla tau fosforilata, dal momento che la pTau non entra nella subunità catalitica 20S, rimanendo legata solo al coperchio 19S, ostruendo quindi il poro del proteasoma.



20S
Core
Particle

La pTau inoltre interferisce con le proteine coinvolte nel sistema fagosoma-lisosoma, causando anomalie morfologiche nei lisosomi. Questa morfologia alterata la troviamo anche in tessuto cerebrale umano affetto da demenza.

RIASSUMENDO...

La protagonista di questo articolo è la proteina *tau*, ed è stata approfondita la sua aggregazione patologica in quanto è una caratteristica comune di molte malattie neurodegenerative anche se i meccanismi della malattia mediata da *tau* che guidano la malattia neurodegenerativa sono ancora sconosciuti.

Gli studi sull'interattoma forniscono una comprensione dell'ambiente cellulare e delle interazioni proteiche presenti durante l'aggregazione patologica della *tau*. Gli studi sono stati effettuati su tessuto cerebrale umano, modelli di coltura cellulare umana e modelli di malattia dei roditori.

Questa ricerca ha evidenziato l'importanza dell'interazione tra *tau* e proteine leganti l'RNA, in particolare le *HNRNP*, che quindi possono avere un ruolo importante nel guidare la patologia tau.

gettyimages
DINY59

IN CONCLUSIONE...

L'analisi ha rivelato un'abbondanza di interazioni tra tau e RBP, nel ribosoma e nella funzione del proteasoma

Le proteine HNRNP sono emerse come i primi fattori associati alla patologia causata da tau

Sono state identificate molte proteine associate alla tau fosforilata, implicate nella patogenesi dell'AD. Pertanto, i risultati dello studio dovrebbero essere considerati come il primo pezzo di un complesso puzzle della patofisiologia della tau nella malattia di Alzheimer.

«Science and everyday life cannot and should not be separated».
(Rosalind Franklin)

Grazie per l'attenzione.



© The Author(s) 2022. Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third-party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the materia

«Tau interactome and RNA binding proteins in neurodegenerative diseases»,

By Tomas Kavanagh, Aditi Halder and Eleanor Drummond
Brain and Mind Centre and School of Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, 94 Mallett Street, Sydney, NSW, Australia

1 Splicing alternativo del gene Andreasi A. Tau: modelli di espressione, regolazione e modulazione della funzione nel cervello normale e nelle malattie neurodegenerative. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1739(2):91–103

2 Ginsberg SD, Crino PB, Lee VMY, Eberwine JH, Trojanowski JQ. Sequenze di RNA nei grovigli neurofibrillari e nelle placche senili del morbo di Alzheimer. *Ann Neurol*. 1997;41(2):200–9

3 Ginsberg SD, Galvin JE, Chiu TS, Lee VMY, Masliah E, Trojanowski JQ. Sequestro di RNA a lesioni patologiche di malattie neurodegenerative. *Acta Neuropathol*. 1998

Apicco DJ, Ash PEA, Maziuk B, LeBlang C, Medalla M, Al Abdullatif A, Iron Ragud A, Botelho E, Ballance HI, Dhawan U, Boudeau S, Cruz AL, Kashy D, Wong A, Goldberg LR, Yazdani N, Zhang C, Ung CY, Tripodis Y, Canaan NM, Ikezu T, Cottone P, Leszyk J, Li H, Luebke J, Bryant CD, Wolozin B. La riduzione della proteina legante l'RNA TIA1 protegge dalla neurodegenerazione mediata da tau in vivo. *Nat Neurosci*.