

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

Corso Di Laurea Triennale In Scienze Biologiche

EFFETTO DELLO XANTUMOLO SUI MECCANISMI MOLECOLARI LEGATI AL MORBO DI ALZHEIMER

***XANTHOTHUMOL MODULATES MULTIPLE PATHOGENIC MOLECULAR PATHWAYS RELATED TO
ALZHEIMER DISEASE***

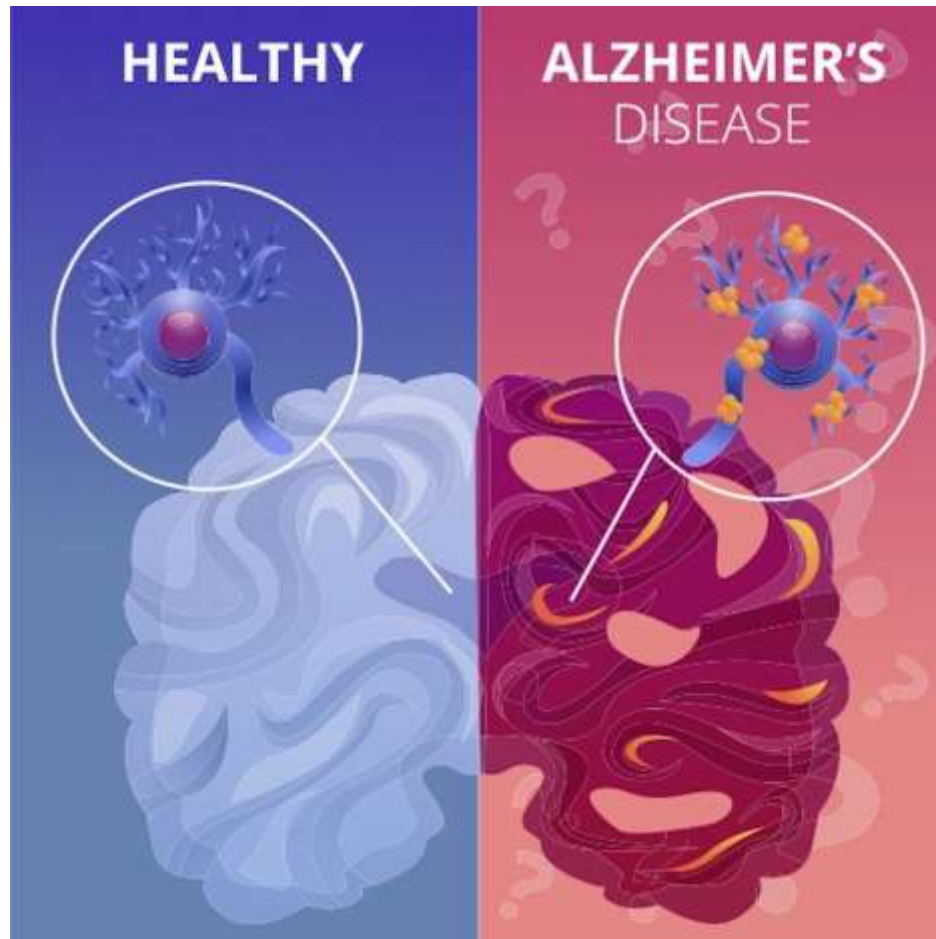
Tesi di laurea di:
Caterina Anastasi



Docente referente
**Chiar.ma Prof.ssa
M.G. Ortore**

Sessione Straordinaria Febbraio
A.A 2018/2019

Morbo di Alzheimer



- Malattia neurodegenerativa progressiva caratterizzata dalla deposizione di placche amiloidi della proteina A β (β -amiloide) e di aggregati sovramolecolari, nel parenchima del tessuto nervoso.
- Si è dimostrata refrattaria al trattamento farmacologico.



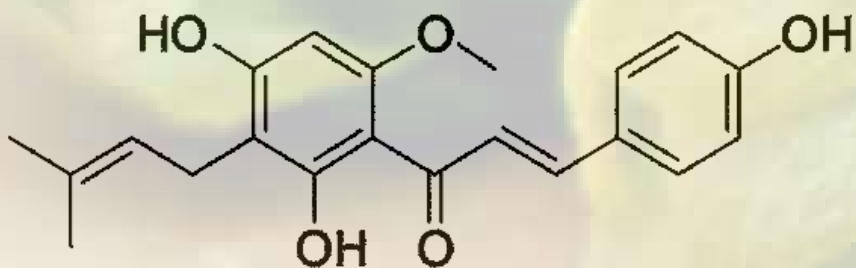
Xantumolo

- Abbondante polifenolo prenilato o calcone contenuto nei coni del *Humulus lupulus L.*, una pianta floreale.

Proprietà antiossidanti

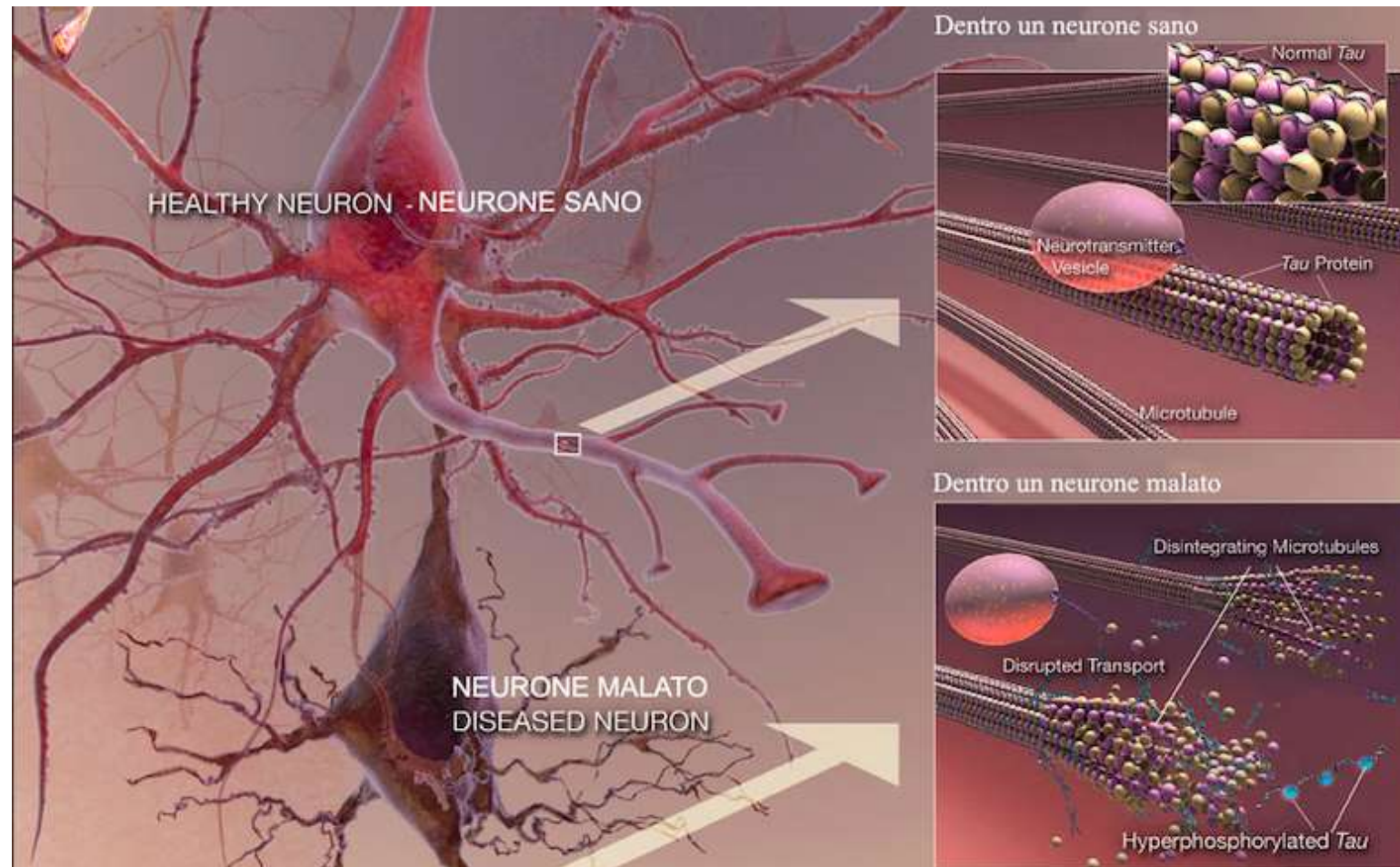
Modulazione positiva dei regolatori centrali del redox cellulare e del bilancio energetico

Potenziale interesse terapeutico



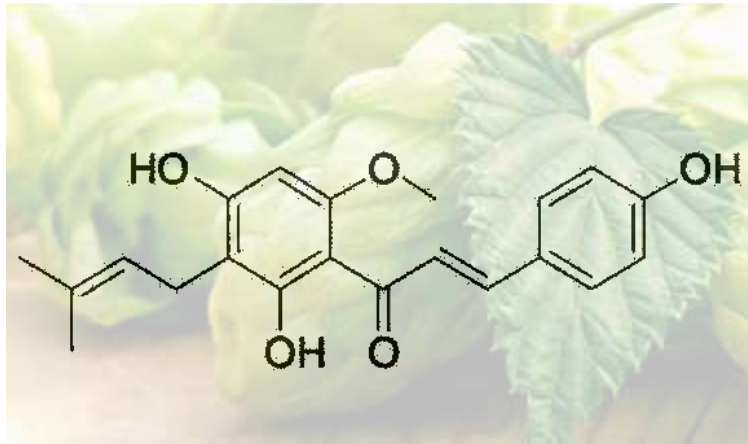
Xanthohumol (Xn)

Relazione tra APP, β -amiloide e tau



Scopo dello Studio

- Studio del composto naturale Xn su cellule trasfettate Neuro2a/ APP_{swe}

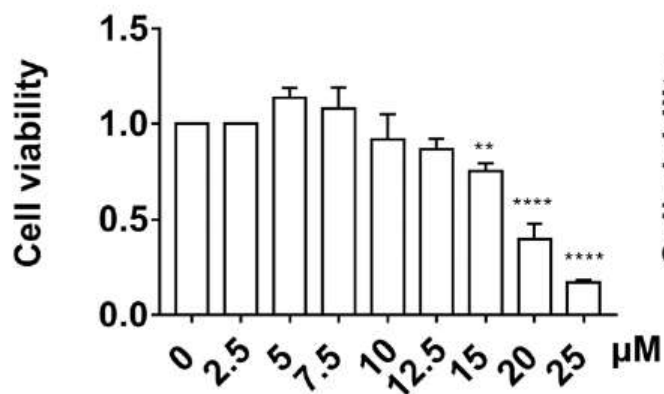


Xanthohumol (Xn)

TECNICHE UTILIZZATE

- Test di vitalità cellulare
- ELISA $A\beta_{1-40}$ e $A\beta_{1-42}$
- Western-Blot

Risultati: Test Vitalità Cellulare

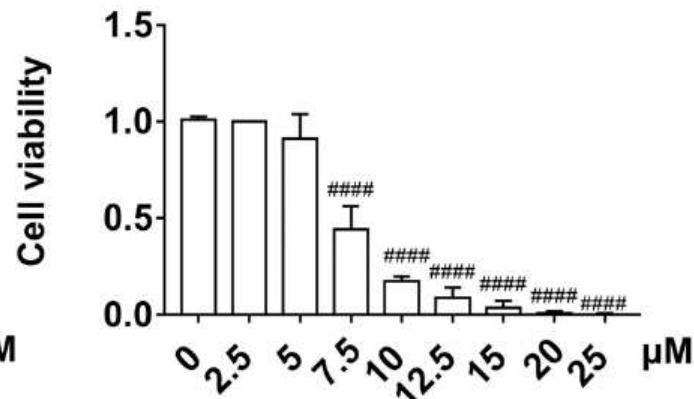


↓

Vitalità Cellulare di N2a/WT trattate per 24 ore con 0-25 μM di Xn.

↓

Nessuna differenza di Vitalità Cellulare rispetto alle cellule N2a/WT trattate con il veicolo (0.5% DMSO).



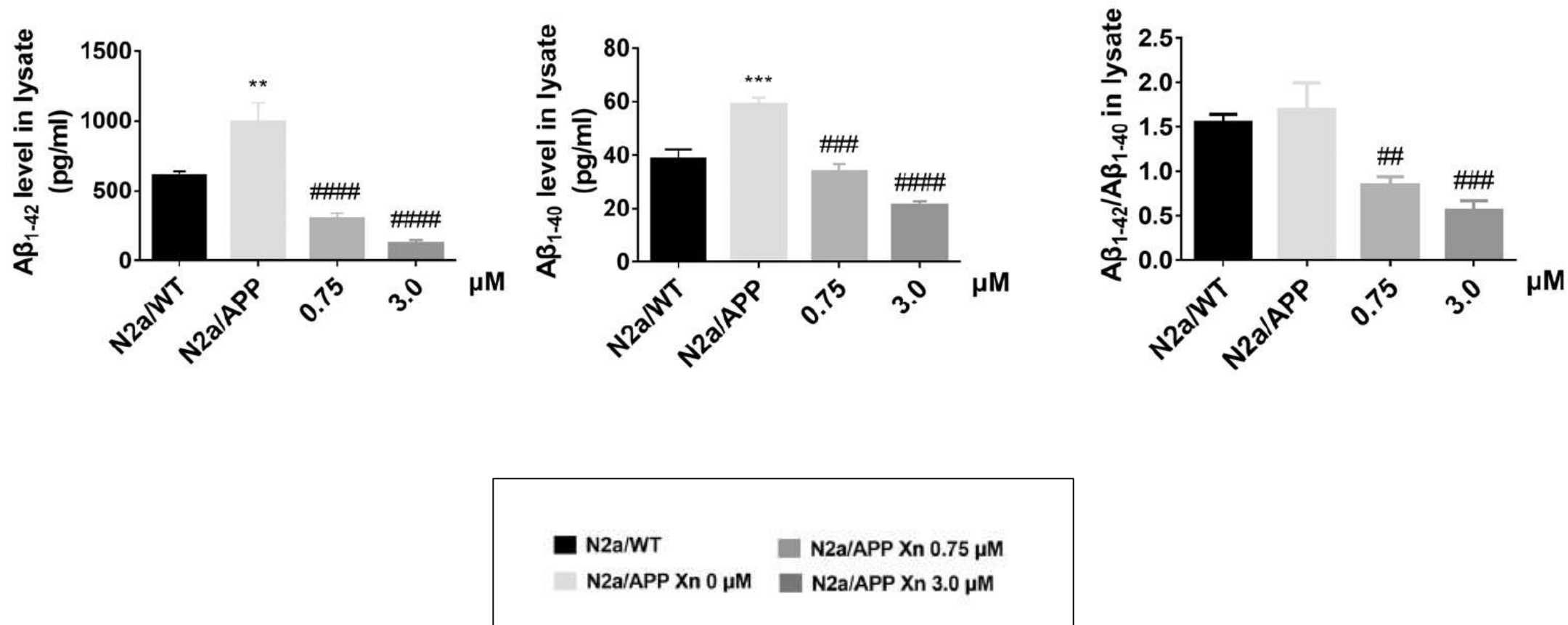
↓

Vitalità Cellulare di N2a/APP trattate per 24 ore con 0-25 μM Xn.

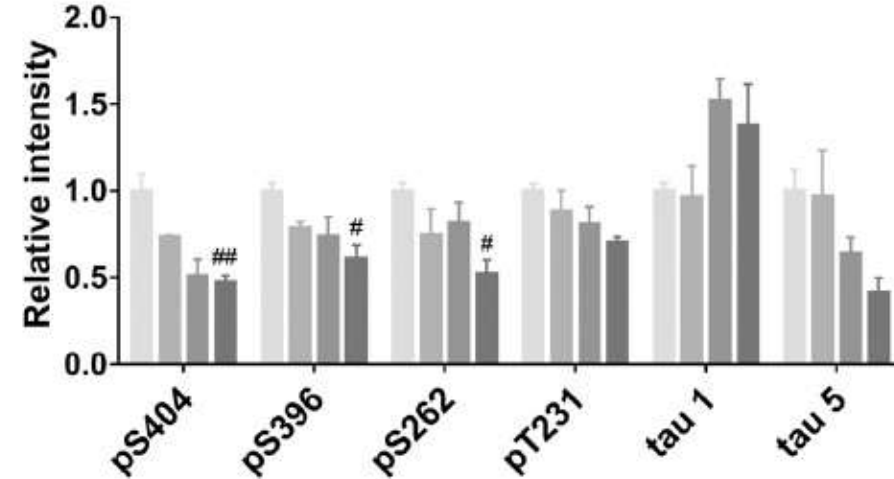
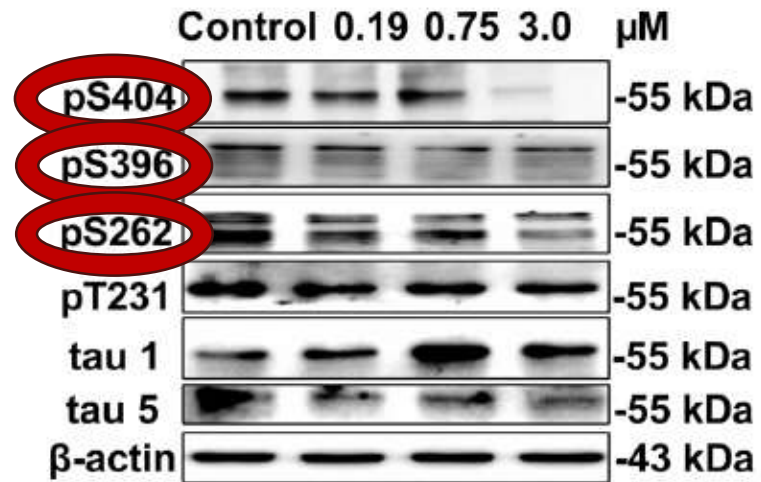
↓

Perdita di Vitalità Cellulare a concentrazioni superiori a 5,0 uM di Xn rispetto alle cellule N2a/APP non trattate.

Risultati: Elisa $A\beta_{1-40}$ e $A\beta_{1-42}$

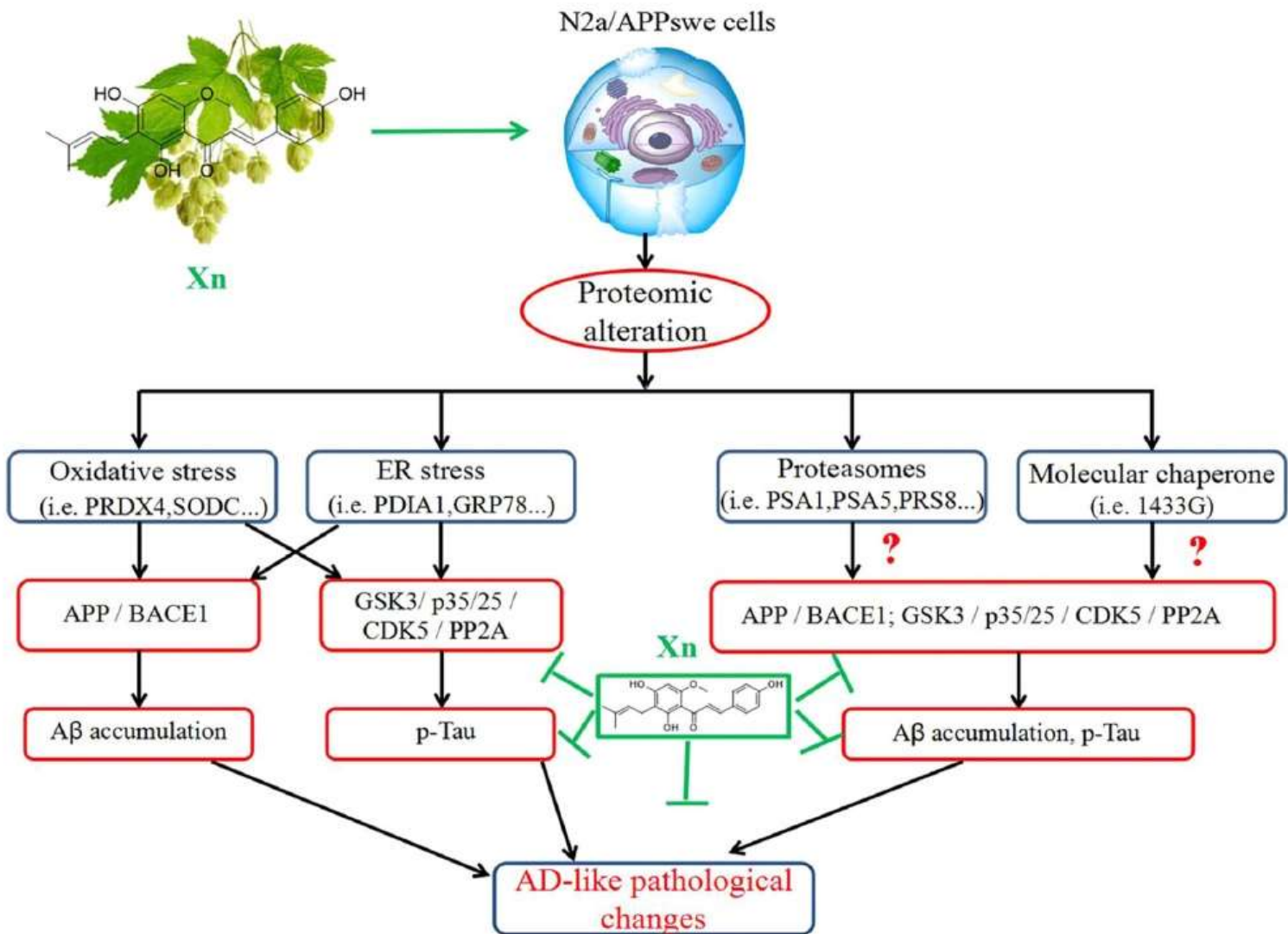


Risultati: Western-Blot



- Xn attenua la fosforilazione di tau nelle cellule N2a/APP.
- La tabella mostra i livelli di fosforilazione di tau e tau totale nelle cellule N2a/APP.

■ N2a/APP Xn 0 μM ■ N2a/APP Xn 0.19 μM
 ■ N2a/APP Xn 0.75 μM ■ N2a/APP Xn 3.0 μM



Conclusione

- Xn sopprime la produzione di Aβ;
- Xn sopprime l'iperfosforilazione di tau nelle cellule neuronali;
- Xn ha alterato l'espressione di altre proteine, come quelle del metabolismo cellulare e della regolazione energetica;
- Xn, dati questi risultati in vitro, è un promettente candidato per diminuire lo stress: ossidativo, del reticolo endoplasmatico, nel proteosoma e nel citoscheletro neuronale.

A photograph of several hop cones and leaves resting on a light-colored wooden surface. The hop cones are green and have a textured, scale-like appearance. The leaves are large and have a serrated edge. The background is a blurred wooden surface.

***GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE!!!***

Riassunto

- Analisi dell'azione dello Xn sulle cellule murine del neuroblastoma N2a che esprimono stabilmente la proteina umana mutante APP, un modello cellulare della malattia dell'Alzheimer.
- Abbiamo trovato lo Xn come possibile composto naturale che ha ridotto la citotossicità dell'aggregazione $A\beta_{1-42}$ e $A\beta_{1-40}$, e ha soppresso i livelli della proteina APP, responsabile della produzione di $A\beta$.
- Inoltre Xn ha soppresso l'iperfosforilazione di tau, correlato alla formazione dei grovigli neurofibrillari.
- Il trattamento con Xn ha attenuato le principali cause dell'Alzheimer e inoltre modulato le proteine coinvolte nello stress ossidativo, nello stress del reticolo endoplasmatico e del sistema proteosomico.
- Lo Xn sembra avere quindi molteplici potenzialità fisiologiche e terapeutiche per una prevenzione del trattamento di malattie neurodegenerative.