



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

CORSO DI LAUREA
SCIENZE BIOLOGICHE

MODIFICAZIONI EPIGENETICHE DEL DNA E DELL'RNA
NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

EPIGENETIC MODIFICATIONS OF DNA AND RNA IN
ALZHEIMER'S DISEASE

Tesi di Laurea di:
Linda Simone

Docente referente:
Prof.ssa Anna La Teana

Sessione Autunnale (dicembre 2024)

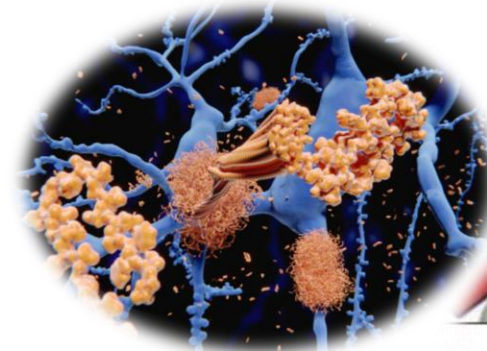
Anno accademico 2023/2024

ALZHEIMER

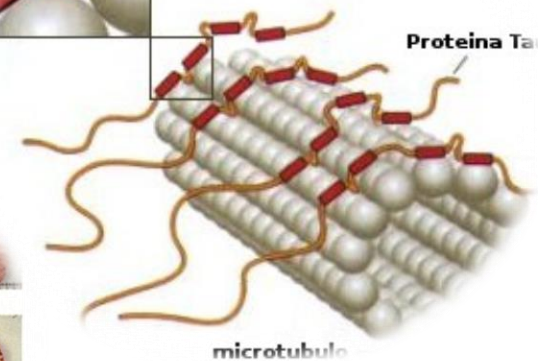
disordine neurodegenerativo a decorso cronico e progressivo caratterizzato da declino cognitivo e da deficit della memoria.

è causato da una combinazione di fattori genetici, ambientali e di stile di vita che influiscono sui cambiamenti cerebrali collegati all'età.

Illustrazione 3D di placche attorno ai neuroni.
Rivista Focus



Proteina tau.
wikipedia



Atrofia neuronale.
Associazione Ra.Gi

Prevalence, number

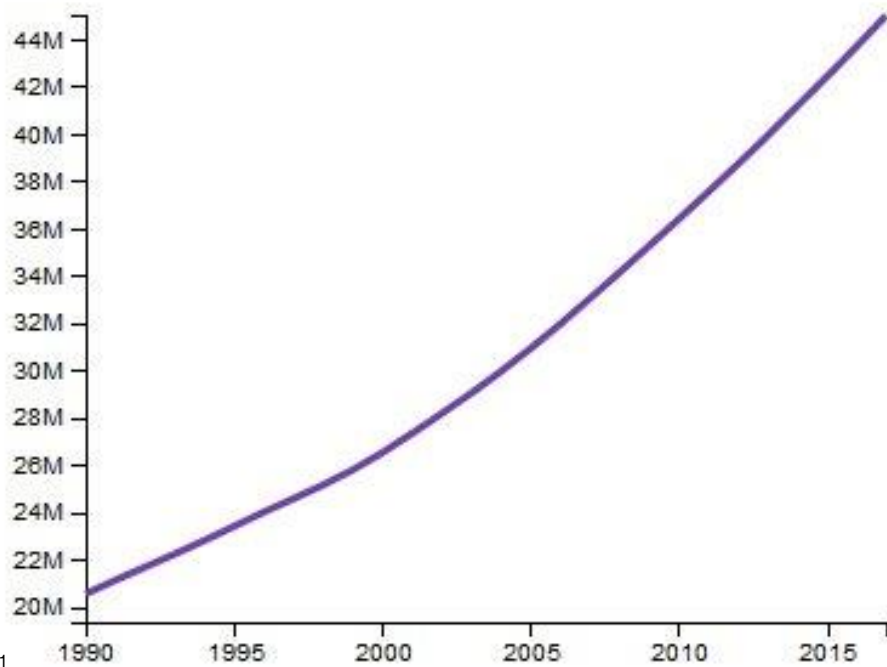


Fig1.
Prevalenza di AD e altre demenze dal 1990 in poi.
Associazione Alzheimer OdV

Formazioni che vanno a ostacolare la morfologia, la segnalazione e la funzione neuronale

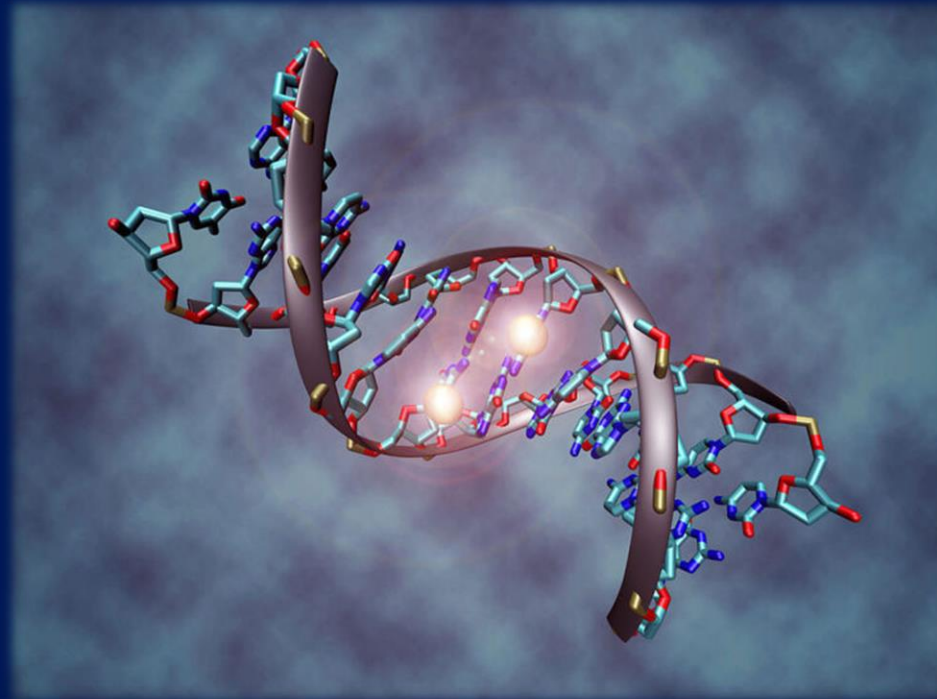
MECCANISMI EPIGENETICI

modifiche dell'espressione genica che non coinvolgono cambiamenti nella sequenza del DNA

Modificazioni del DNA

Modificazioni dell'RNA

Altri RNA regolatori



La comprensione dei meccanismi epigenetici è essenziale per identificare biomarcatori epigenetici e strategie terapeutiche per aumentare la qualità della vita dei pazienti

Fig2.
capire l'epigenetica
Science in school.

5- metilcitosina e 5-idrossimetilcitosina

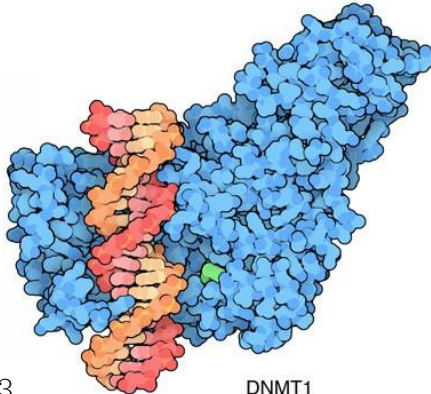
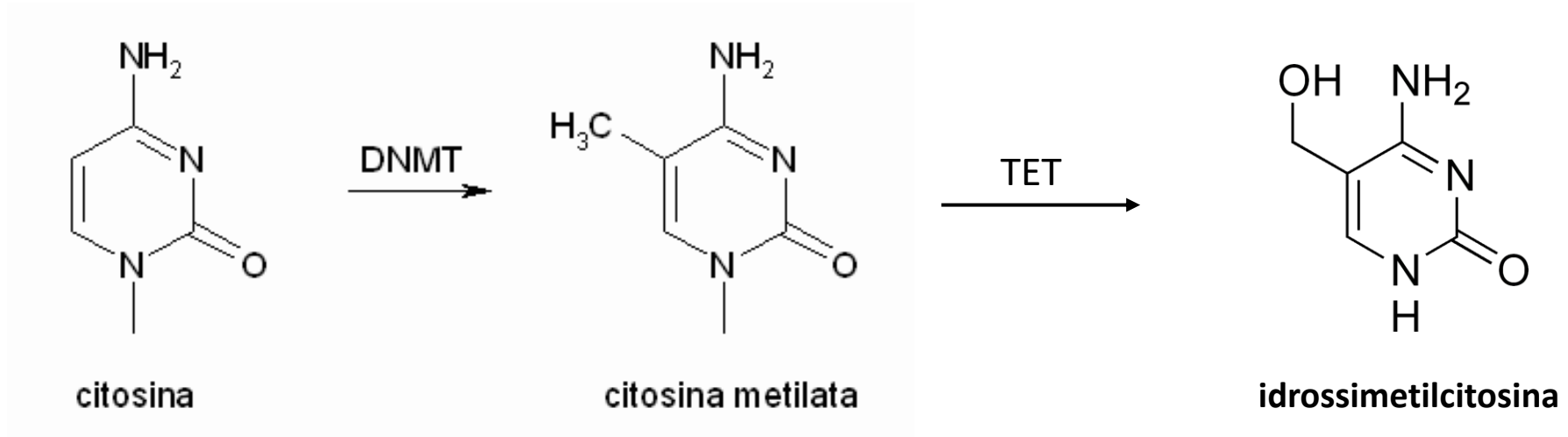


fig.3

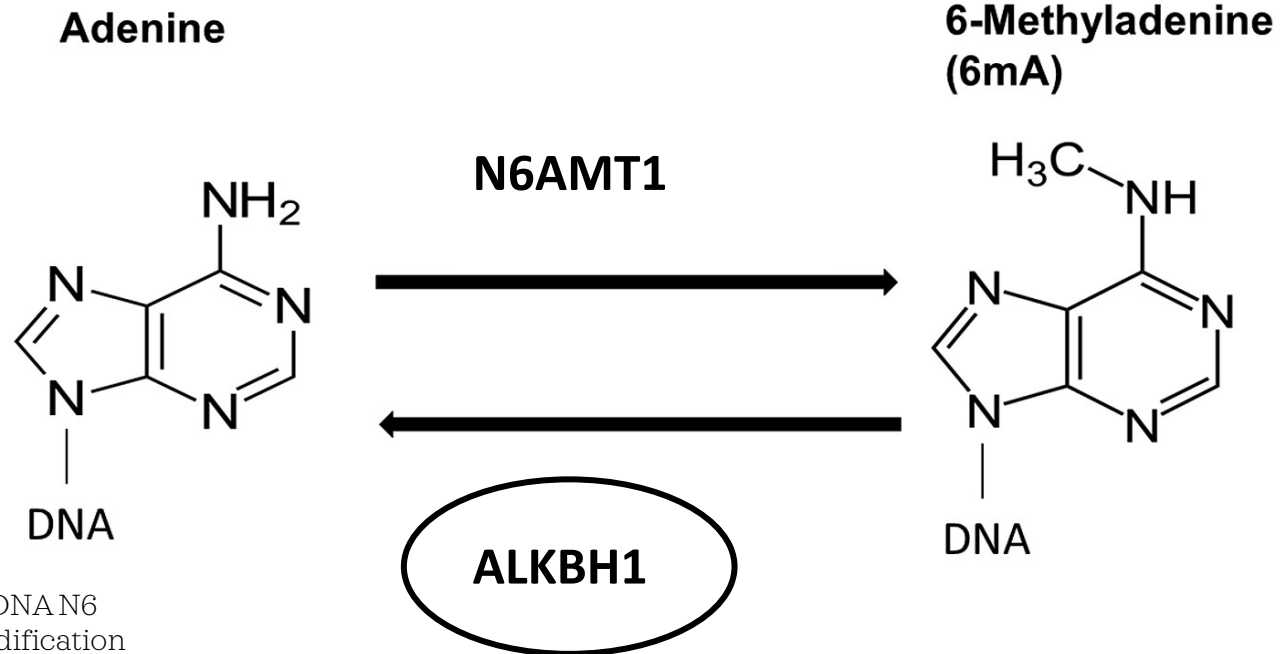
DNA metiltransferasi.

Pianeta chimica, protein data bank

- dinamicamente regolate
- un percorso alterato può causare una grave neurodegenerazione
- una perdita di funzione di DNMTS o di TET porta a letalità embrionale e a difetti nella neurogenesi
- potrebbero rappresentare dei target terapeutici per modulare l'insorgenza e la progressione di AD.

N6- metiladenina

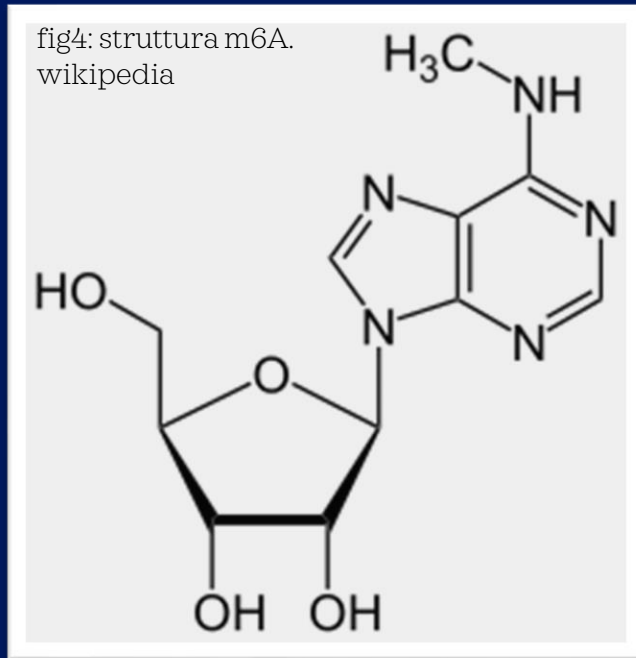
Il DNA contenente 6mA gioca un ruolo nel neurosviluppo, nelle risposte allo stress e ha anche un impatto sul sistema immunitario



ScienceDirect.
“The epigenetic roles of DNA N6
-Methyladenine (6mA) modification
in eukaryotes”, Kou-Juey Wu

N6-metiladenosina

M6A è altamente arricchita nel cervello e la sua aumentata deposizione è associata con la neurogenesi adulta, con la memoria e con l'apprendimento



la deposizione di m6A sulle regioni UTR è richiesta per la localizzazione dei mRNA, in particolare della proteina chinasi calcio/calmodulina dipendente (CAMK2) e della proteina associata ai microtubuli (MAP2)



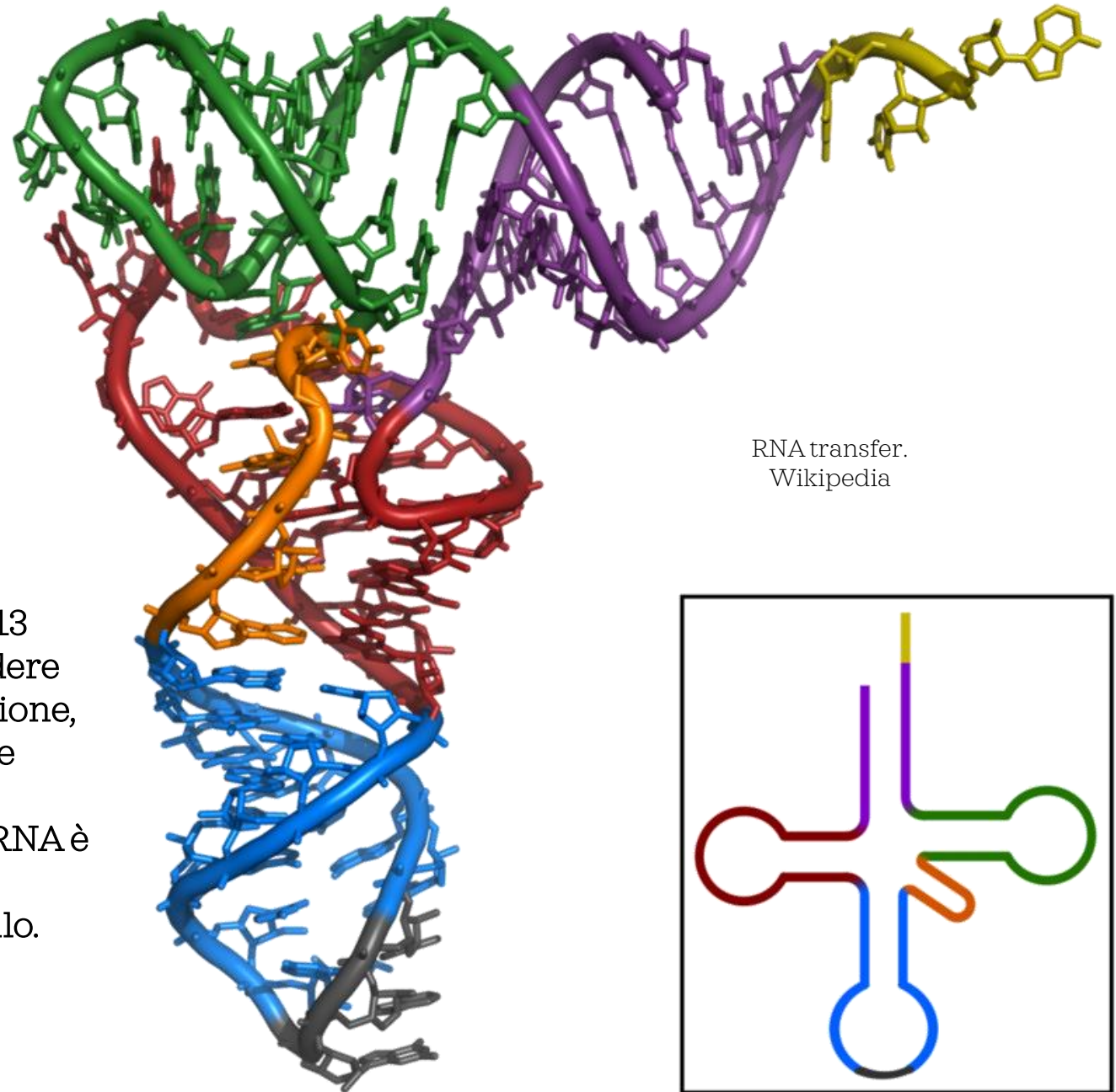
Disregolazioni o aberranti fosforilazioni sono associate a disordini neurodegenerativi

alterazioni in m6A → nascita e progressione della patologia.

tRNA

Negli eucarioti ogni molecola di tRNA subisce circa 13 modificazioni e queste permettono ai tRNA di rispondere velocemente allo stress cellulare, modulando la traduzione, per aumentare la produzione di proteine chiave che rispondono allo stress.

Di conseguenza, la disregolazione delle modifiche del tRNA è associata a disordini nel neuro sviluppo, nella neurodegenerazione e nella tumorigenesi del cervello.



RNA transfer.
Wikipedia

RNA non codificanti...

La loro funzione più comune è quella di essere spugne di miRNA. In questo modo riescono a regolare l'espressione genica e l'attività proteica.

circRNA

Sono RNA a singolo filamento non codificanti approssimativamente lunghi 22 nucleotidi. Possono regolare l'espressione genica attraverso la repressione della traduzione o attraverso la degradazione dell'mRNA

lncRNA

miRNA

Es. BACE1-AS aumenta l'espressione della proteina BACE1 e si viene a creare un ciclo di feedback positivo che porta all'ulteriore produzione di $A\beta$ e alla progressione della patologia di AD.



Fig. 5
Ambros e Ruvkun.
Rai news

MIR-107

la riduzione di miR-107 potrebbe essere uno dei primi segni di Alzheimer.

E inoltre la diminuzione di miR-107 sembra essere legata al peggioramento della malattia.

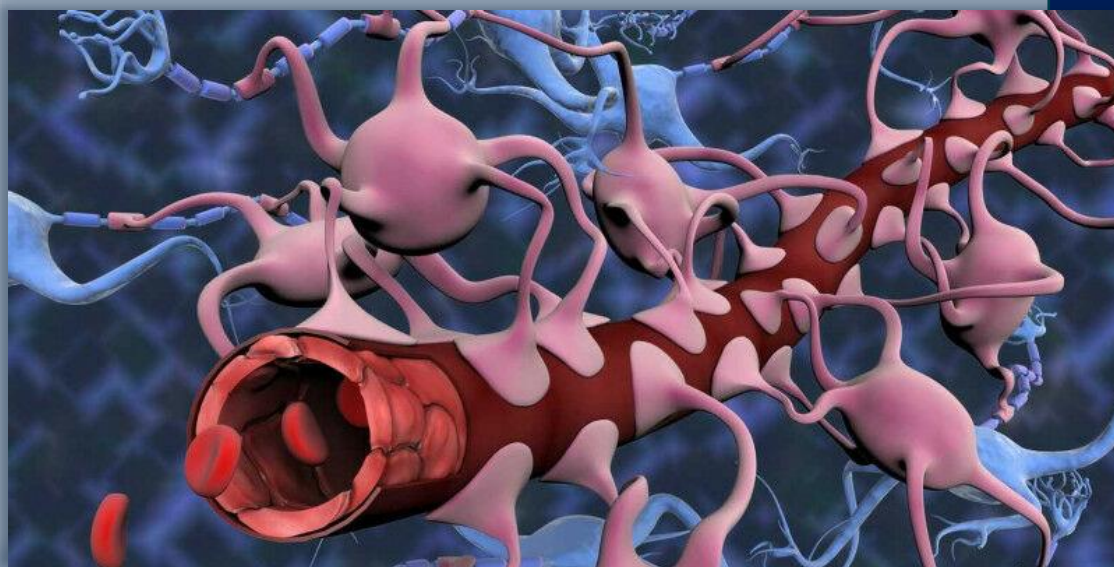


Fig.6
Barriera ematoencefalica.
myscience

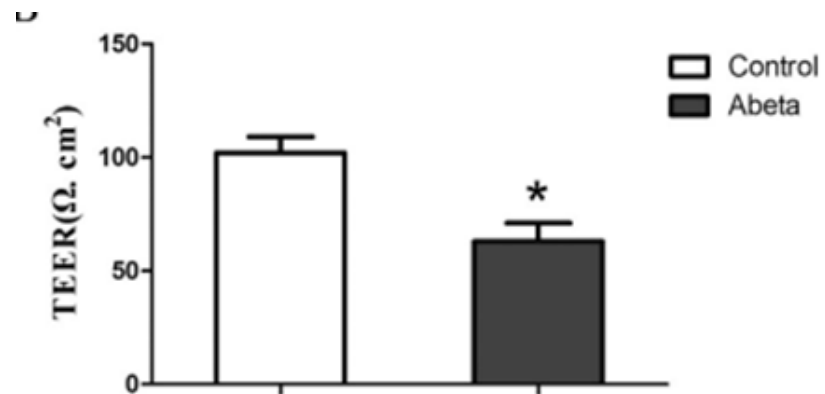
Una caratteristica patologica che si verifica nell' AD è l'interruzione della barriera ematoencefalica

È stato osservato che miR-107 gioca un ruolo protettivo nel mantenimento della BBB e la sua riduzione potrebbe contribuire a danneggiare ulteriormente la barriera.

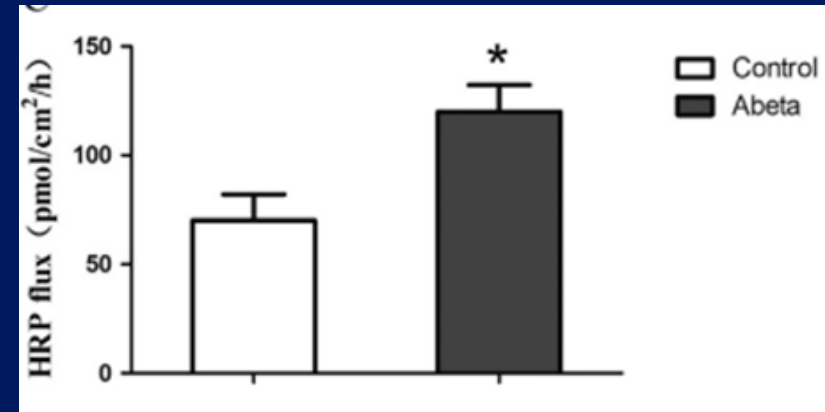
Potrebbe rappresentare una strategia terapeutica potenziale per riparare la BBB e prevenire o trattare danni vascolari nel cervello causati dalla beta amiloide.

La beta-amiloide compromette significativamente l'integrità della barriera, la vitalità delle cellule endoteliali e down regola l'espressione di proteine come occludina e claudina.

1. TEER

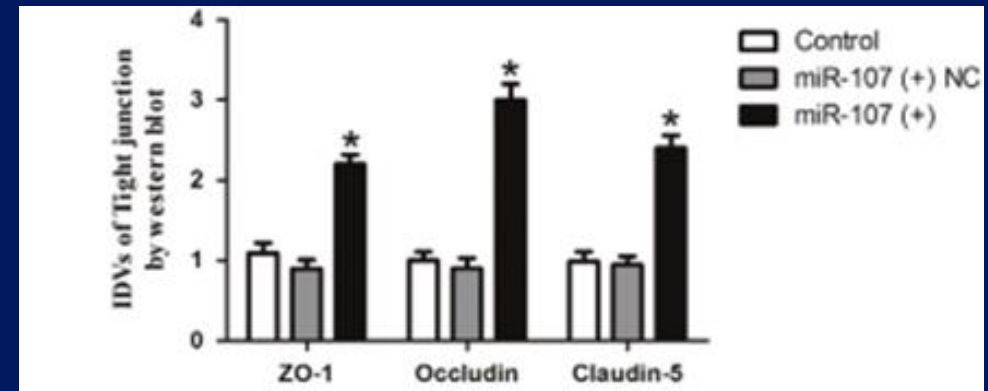


2



HRP

3



PROTEINE

1,2,3,4

«W., Cai, H., Lin, M., Zhu, L., Gao, L., Zhong, R., . . . Shang, X. (2016). MicroRNA-107 prevents amyloid-beta induced blood-brain barrier disruption and endothelial cell dysfunction by targeting Endophilin-1»

(coinvolto nella regolazione della permeabilità della BBB)

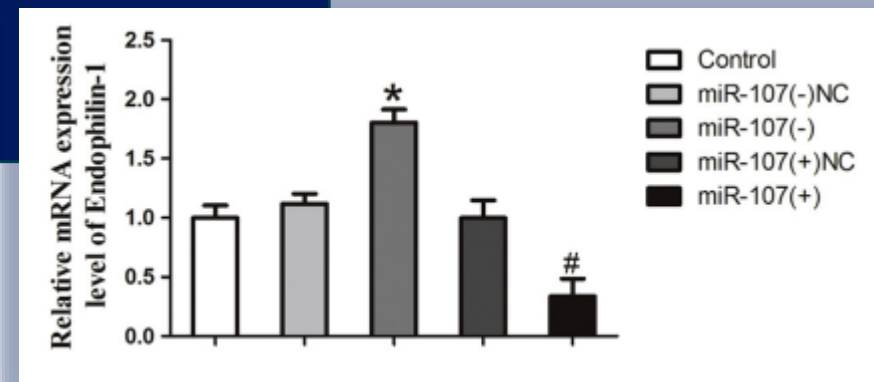
Sono stati predetti, con l'ausilio di algoritmi, i geni target di miR-107.



Endofilina -1

MiR-107 inibisce l'espressione di Endofilina 1 legandosi al 3' UTR di Endofilina- 1 .

Il sito di legame di miR- 107 su Endofilina 1 è altamente conservato tra le specie, indicando che il meccanismo di regolazione da parte di miR-107 è evolutivamente rilevante.



In conclusione...

over espressione di
miR-107



annulla la disfunzione della BBB e la
disfunzione delle cellule endoteliali e
down regola l'Endofilina-1



miR-107 può essere
considerato un potenziale
bersaglio per le terapie
contro la malattia di
Alzheimer.



Fig.7
microRNA
intilabs

BIBLIOGRAFIA:

Fig.1 <https://www.alzheimer-riese.it/contributi-dal-mondo/ricerche/7647-i-malati-di-demenza-nel-mondo-sono-aumentati-del-117-per-cento-in-26-anni>

Fig.2 <https://www.scienceinschool.org/it/article/2017/unravelling-epigenetics-it/>

Fig.3 https://www.pianetachimica.it/mol_mese/mol_mese_2011/07_DNA_metiltransferasi/DNA_metiltransferasi.htm

Fig.5 <https://www.rainews.it/articoli/2024/10/nobel-per-la-medicina-a-viktor-ambros-e-gary-ruvkun-per-i-micro-rna-70514f37-2b3f-48f5-987f-6a48c48b600f.html>

Fig.6 https://www.myscience.ch/it/news/2023/besser_verstehen_wie_die_blut_hirn_schranke_funktioniert-2023-ethz

Grafici 1,2,3,4 Liu, W., Cai, H., Lin, M., Zhu, L., Gao, L., Zhong, R., . . . Shang, X. (2016). MicroRNA-107 prevents amyloid-beta induced blood-brain barrier disruption and endothelial cell dysfunction by targeting Endophilin-1.

Fig.7 <https://intilabs.com/resources/tag/mirna/>

Martinez-Feduchi, P., Jin, P., & Yao, B. (2024). Epigenetic modifications of DNA and RNA in Alzheimer's disease.

<https://www.geopop.it/cosa-sono-i-microrna-protagonisti-del-nobel-per-la-medicina-2024-perche-sono-cosi-importanti-a-cosa-serve-come-agiscono/>

<https://www.fondazioneveronesi.it/magazine/articoli/da-non-perdere/microrna-i-regolatori-invisibili-del-genoma-il-nobel-a-ambros-e-ruvkun>.

<https://www.osservatoriomalattierare.it/news/attualita/21377-il-nobel-per-la-medicina-2024-va-a-due-scientiati-dei-microrna>

Riassunto esteso:

L'Alzheimer è una malattia neurodegenerativa progressiva, la forma di demenza più comune.

La malattia è causata da una combinazione di fattori genetici, ambientali e legati allo stile di vita. La diagnosi definitiva avviene solo post mortem analizzando placche di beta amiloide e grovigli neurofibrillari nel cervello.

Ultimamente si sta dando importanza ai meccanismi epigenetici, che influenzano l'espressione genica senza cambiare la sequenza del DNA, e a come queste modificazioni possano contribuire alla malattia.

Le modificazioni del DNA, come la metilazione della citosina (5mc) e l'ossidazione in 5-idrossimetilcitosina (5hmc), influenzano lo sviluppo neuronale e la neurodegenerazione.

Anche modificazioni come la metilazione dell'adenosina (m6A) e la modificazione dei tRNA sono cruciali per la neurogenesi e la memoria. Inoltre, alcuni studi sugli RNA non codificanti come i lncRNA, gli RNA circolari e i microRNA suggeriscono che questi possano influenzare la progressione della malattia.

In AD, la deposizione di beta-amiloide e la rottura della BBB sono strettamente connesse. Un microRNA chiamato miR-107, che è ridotto nelle fasi iniziali dell'Alzheimer, può avere un ruolo protettivo contro la malattia. Per studiare gli effetti di miR-107 sulla BBB è stato utilizzato un modello cellulare di BBB composto da periciti, cellule endoteliali e astrociti per simulare l'integrità della barriera.

L'esperimento ha incluso misurazioni della resistenza elettrica della barriera (TEER) e test di permeabilità usando l'enzima HRP. I risultati hanno mostrato che la sovraespressione di miR-107 migliora l'integrità della BBB, riducendo la permeabilità.

MiR-107 sembra anche regolare l'espressione di Endofilina 1, una proteina coinvolta nelle funzioni della BBB. Il legame tra miR-107 e la sequenza 3' UTR di Endofilina 1 è stato confermato tramite un test di luciferasi, che ha mostrato che miR-107 inibisce Endofilina 1, riducendo la permeabilità della barriera.