UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea

Scienze Biologiche (L-13)

DIFFUSIONE DI SPECIE PROTEICHE TOSSICHE NELLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE

TOXIC PROTEIN SPREAD IN NEURODEGENERATION

Tesi di Laurea di:

Daziani Gloria

Docente referente

Chiar.ma Prof.ssa

Maria Grazia Ortore

Sessione di Luglio

Anno Accademico 2018/2019

Prioni

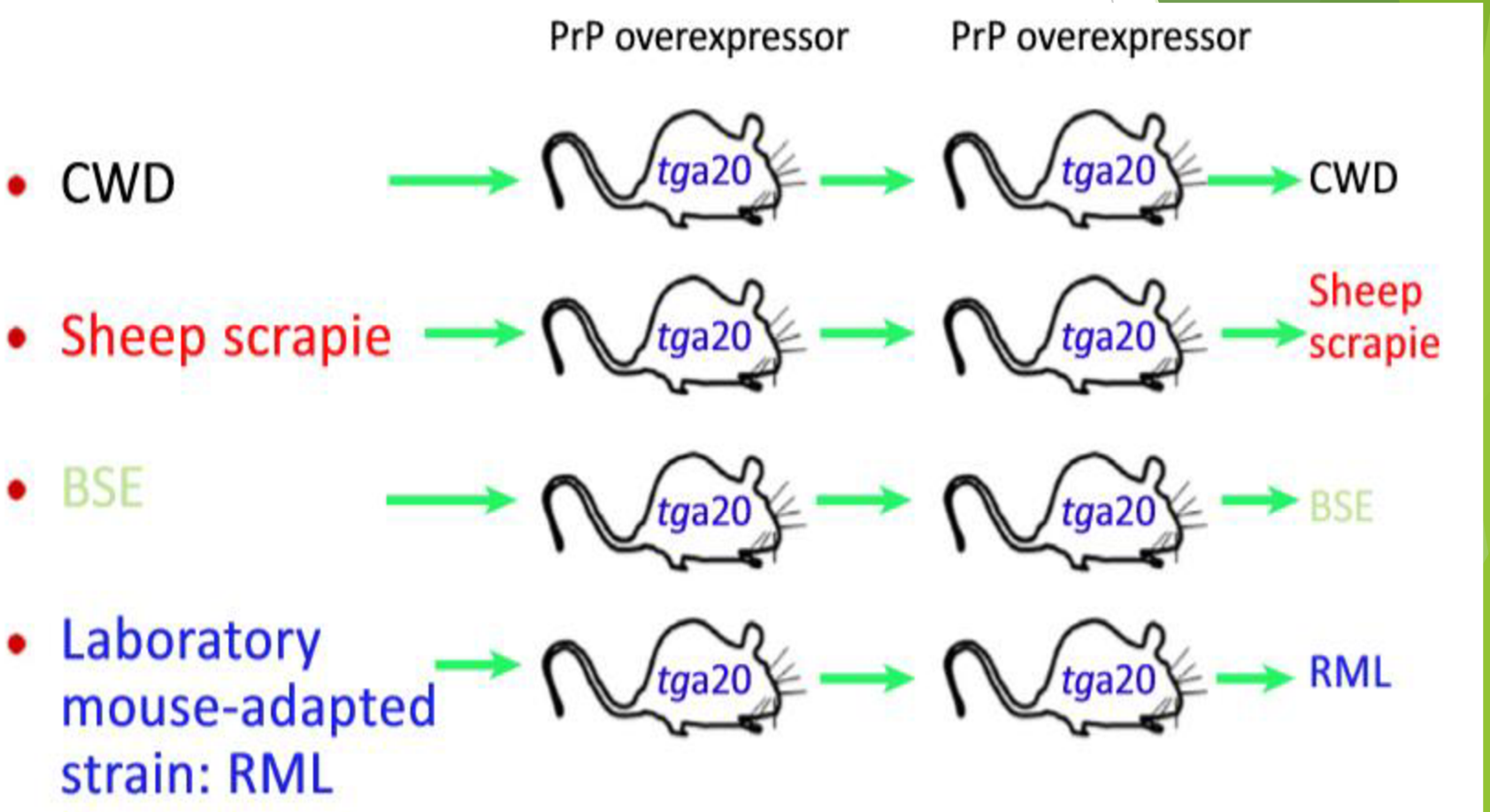
- Particelle proteiche infettive;
- Propagazione come ceppi singoli;
- Incapacità di trasferimento da cellula-a-cellula in assenza di modelli endogeni.

Prionoidi

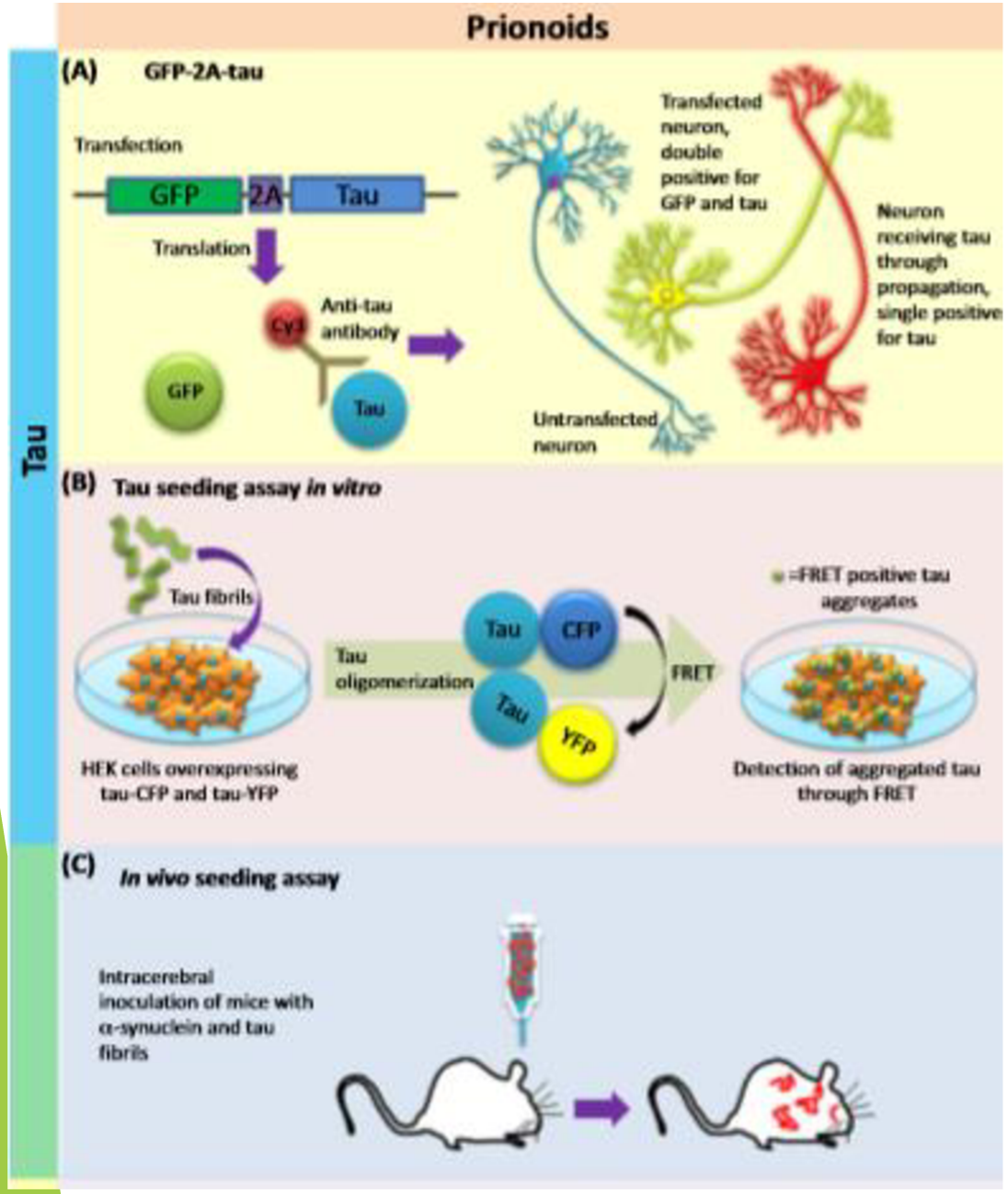
- Aggregati di proteine ordinate che si replicano attraverso la nucleazione organizzata;
- Non infettivi;
- Capacità di propagarsi in assenza di un modello endogeno;
- Ne fanno parte proteine amiloidogeniche come la tau e la ß-amiloide.

I prioni si propagano come ceppi singoli

Ceppo: prione isolato che ha caratteristiche specifiche che sono mantenute in passaggi ripetuti attraverso ospiti isogenici.



Modello endogeno: non necessario per il trasferimento dei prionoidi



Attraverso l'incrocio tra topi ECrTgTau e topi con un background privo di tau sono stati identificati due possibili modelli di trasferimento di tau, uno patologico e uno fisiologico.

Successivi esperimenti hanno dimostrato che la tau è effettivamente diversa dai veri prioni.

A. Il reporter GFP-2a-Tau inserito in un adeno-virus associato è usato per transfettare neuroni primari.

B. Aggiungendo fibrille di tau a cellule HEK che sovraesprimono tau-CFP e tau-YFP, le cellule sviluppano inclusioni FRET-positive.

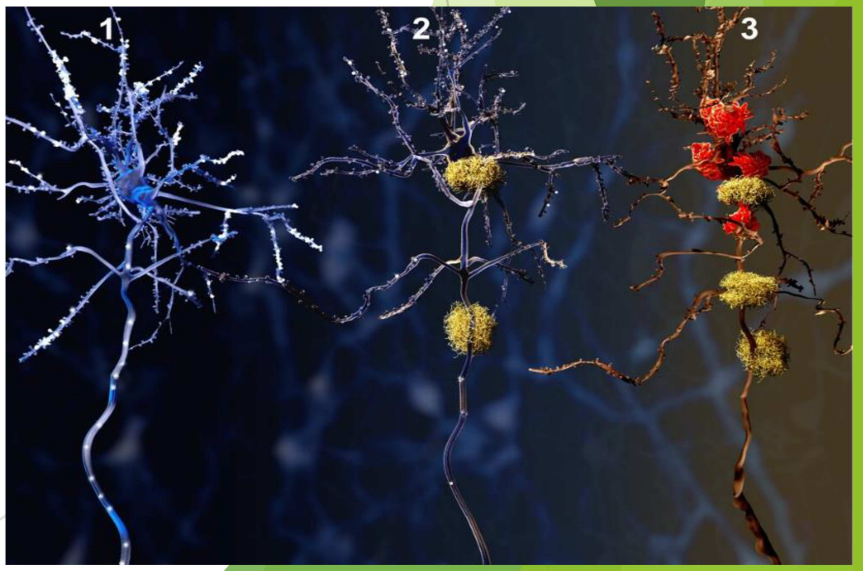
C. L'iniezione di α-sinucleina o fibrille di tau in topi transgenici che sovraesprimono le rispettive proteine causa una patologia diffusa che progredisce attraverso il cervello.

Ipotesi di Braak

Proteine tau e α-sinucleine misfolded riescono a compiere un trasferimento cellula-a-cellula che porta alla diffusione delle malattie neurodegenerative.

Morbo di Alzheimer

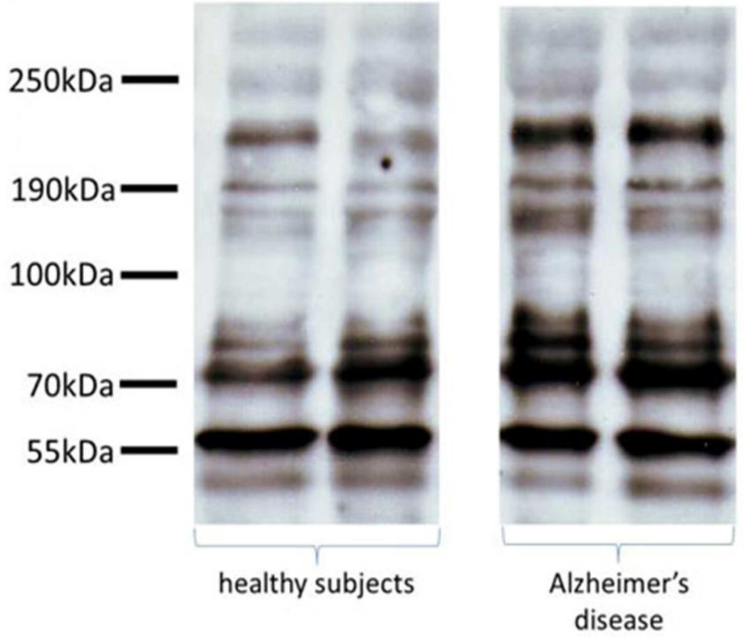
Forma di demenza degenerativa progressiva, caratterizzata dall'accumulo nel cervello delle proteine tau e ß-amiloide (AB).



Qual è la specie trasferita di tau?

Tau è una proteina associata ai microtubuli e un regolatore chiave della stabilizzazione dei microtubuli, nonché il componente principale dei grovigli neurofibrillari.

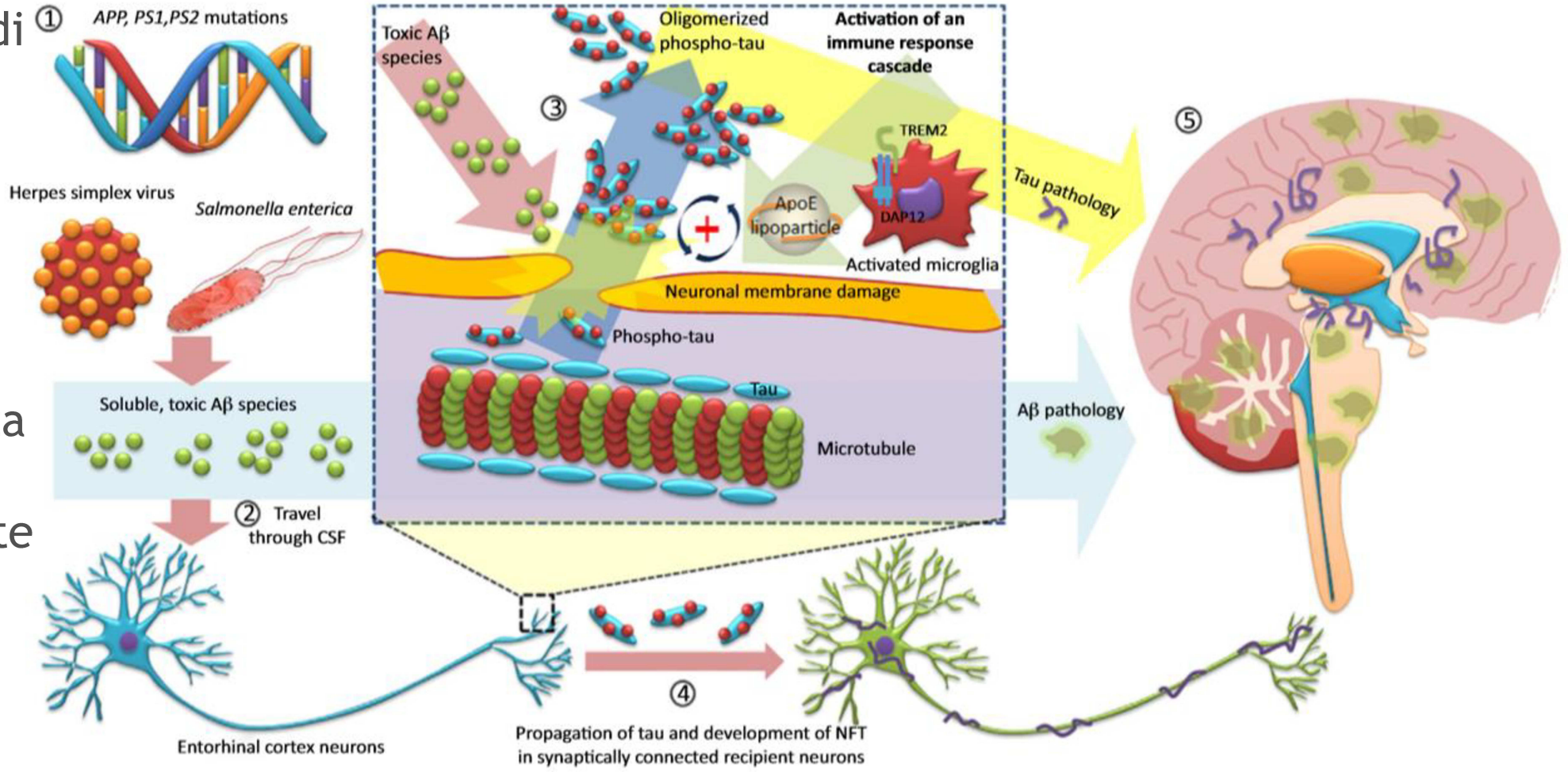
- Tau HMW;
- Trimeri di tau;
- Tau monomerica o aggregata:
  - Tau monomerica: ingresso in due fasi;
  - Tau aggregata: meccanismo consistente in endocitosi.



Modello proposto per la patogenesi del Morbo di Alzheimer

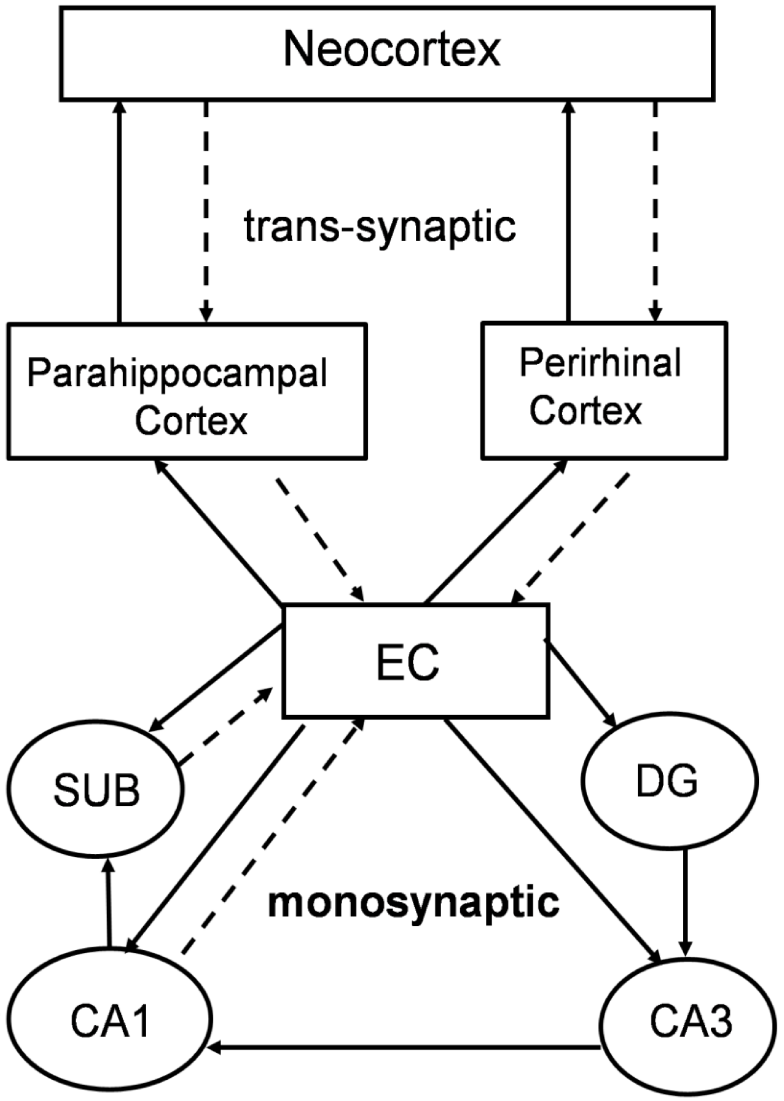
Implicati i geni: ApoE, TREM2, CR1, ABCA7, CLU, CD33, e SORL1.

Si ipotizza che disfunzioni lipidiche e carenze immunologiche, causino il rilascio di tau mal ripiegata. Si ha accumulo di AB in seguito a infezioni da virus herpes simplex, C.albicans, e Salmonella Enterica nel tentativo di sequestrare l'agente patogeno.



Deviazioni dal modello di Braak

- Modello di propagazione di tau diversificato tra topo (corteccia entorinale, giro dentato) e uomo;
- Stadiazione tipica di Braak non rispettata;
- Presenza della patologia di tau solo nel lobo temporale;
- Scala temporale divergente tra il modello «topo» e quello umano.



Sommario

Attraverso la formulazione dell'Ipotesi di Braak ci si è resi conto che la diffusione di specie proteiche tossiche potesse avere un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella progressione di malattie neurodegenerative, come il Morbo di Alzheimer.

Utilizzando modelli animali si è cercato di capire come specie proteiche particolari, i prionoidi, possano diffondersi nell'encefalo e come la loro diffusione vada di pari passo con quella della patologia.

Si è compreso, almeno in parte, il ruolo cruciale di tau e dei suoi aggregati nello sviluppo di malattie neurodegenerative e la necessità di attribuire un'importanza sempre maggiore al quadro generale, investigando sulla propagazione delle proteine in funzione di un'analisi più ampia consapevole che quello del cervello non sia un sistema isolato.

Fonti:

- TOXIC PROTEIN SPREAD IN NEURODEGENERATION: Reality versus Fantasy. E. Kara, J. D. Marks, A. Aguzzi.
- Immagine 1 : https://www.focus.it/site_stored/imgs/0005/045/shutterstock_306642647.jpg
- Immagine 2: https://globetechcdn.com/labmedica/images/stories/articles/article_images/2017-01-03/GMS-465.jpg
- Liu, L. et al. (2012) Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo. PLoS One 7, e31302.
- Lewis, J. And Dickson, D. W. (2016) Propagation of tau pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. Acta Neuropathol. 131, 27-48.