



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

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

Meccanismi di patologie correlate al folding delle proteine

Mechanisms of protein-folding diseases

Tesi di Laurea di
Alessia Maffucci

Docente Referente
Chiar.mo Prof.
Paolo Mariani

Sessione Estiva
Luglio 2019

Disease Models & Mechanisms (2014) 7, 9-14 doi:10.1242/dmm.013474

Mechanisms of protein-folding diseases at a glance

Julie S. Valastyan and Susan Lindquist

Una proteina per svolgere la sua funzione fisiologica deve assumere la propria conformazione nativa attraverso interazioni non covalenti in un processo chiamato folding. I chaperoni sono molecole che contribuiscono al corretto ripiegamento proteico. Ogni cellula infatti cerca di prevenire o di correggere i potenziali misfolding o eventualmente di degradare forme irreversibili di proteine misfoldate. Tuttavia tale processo è suscettibile ad errori che possono portare alla formazione stabile di una conformazione sbagliata. Tali proteine misfoldate possono causare disturbi e gravi malattie. Analizziamo esempi di disturbi causati da mutazioni da perdita di funzione e da guadagno di funzione tossica.

DEGRADAZIONE IMPROPRIA

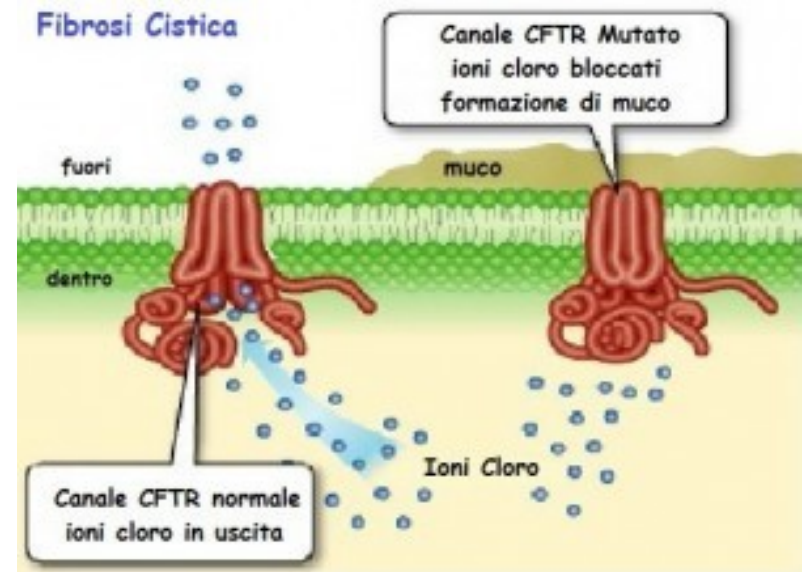
Degradazione di proteine che, sebbene mutanti, conservano alcune funzionalità

- Fibrosi cistica: mutazione, delezione del CFTR

Opzioni terapeutiche:

inibizione dei chaperoni coinvolti

nella degradazione del CFTR



- Malattia di Gaucher: mutazione di beta glucosidasi

Opzioni terapeutiche: sostituzione enzimatica

LOCALIZZAZIONE IMPROPRIA

Localizzazione subcellulare impropria, doppia tossicità:

- Perdita di funzione della proteina nella posizione corretta
- Guadagno di funzione tossica nella localizzazione errata

- Enfisema polmonare: deficit di alfa1-antitripsina

Opzioni terapeutiche: sostituzione enzimatica

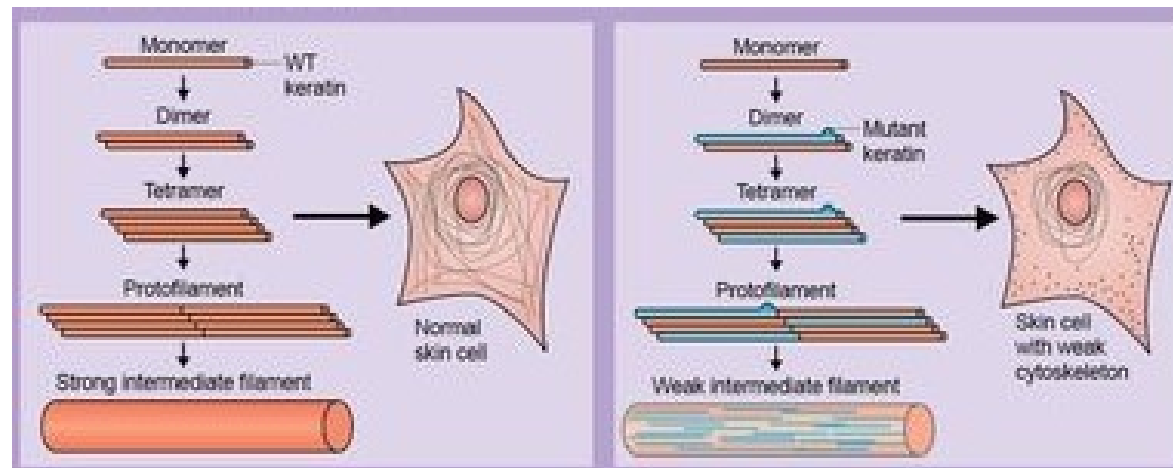
Cirrosi epatica: accumulo di alfa1-antitripsina

Opzioni terapeutiche: somministrazione di farmaci che potenziano l'autofagia o che bloccano l'accumulo della proteina mutante

MUTAZIONE DOMINANTE NEGATIVA

Il prodotto mutato interferisce con il wild type anche in eterozigosi

- Epidermolisi bollosa semplice: forme mutanti di cheratina



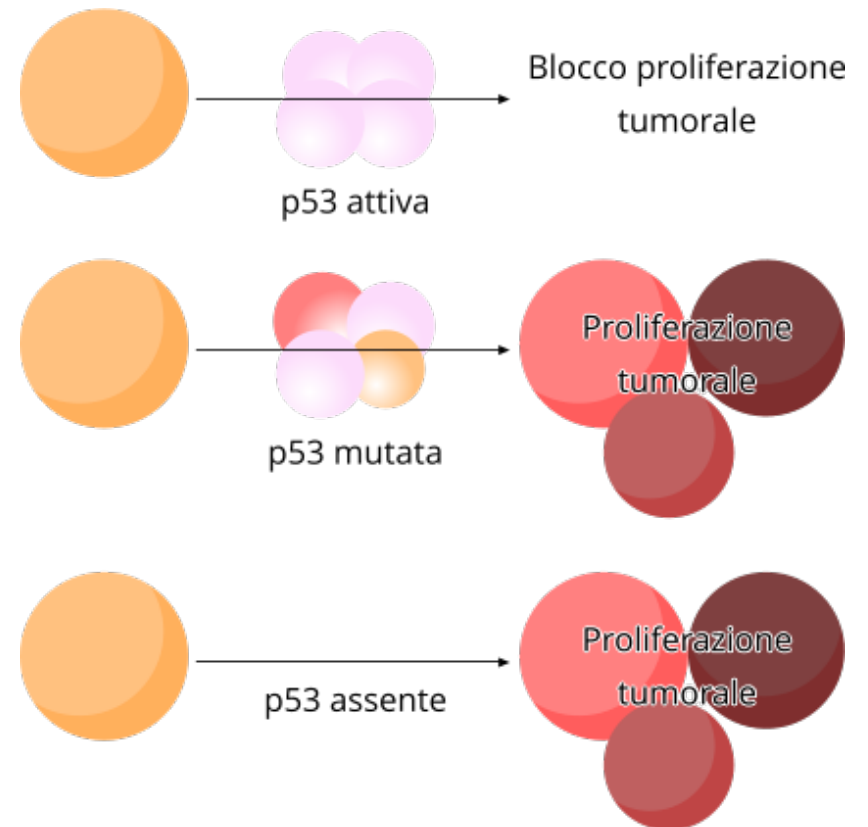
Opzioni terapeutiche: impiego di chaperoni chimici che impediscono l'aggregazione di cheratina mutante

MUTAZIONE DOMINANTE NEGATIVA

- Tumore: mutazione di p53

Opzioni terapeutiche:

- *Sperimentazione clinica mediante nutline*
- *Impiego di piccole molecole che stabilizzano la p53 wild type*

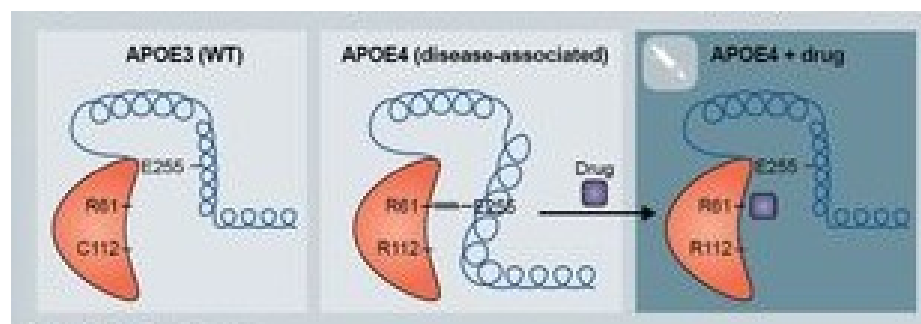


GUADAGNO DI FUNZIONE TOSSICA

Acquisizione di una nuova funzione patologica da parte della proteina dovuta a mutazione

- Morbo di Alzheimer: conformazione alterata di ApoE

*Opzioni terapeutiche:
studio di composti che correggono
la forma misfoldata di ApoE4*



- Tumore: mutazione della chinasi SRC

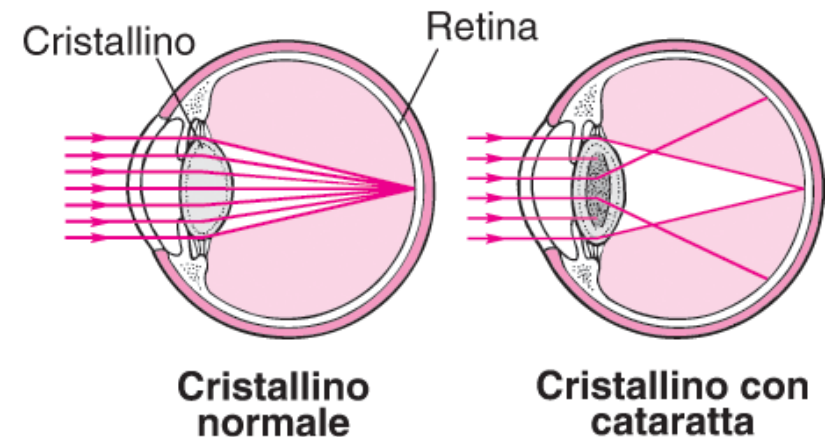
Opzioni terapeutiche: impiego di inibitori HSP90 che riducono l'attività di v-SRC mutante

ACCUMULO DI AMILOIDE

Accumulo patologico di proteine fibrose

- Cataratta: accumulo di fibrille

Opzioni terapeutiche: intervento chirurgico

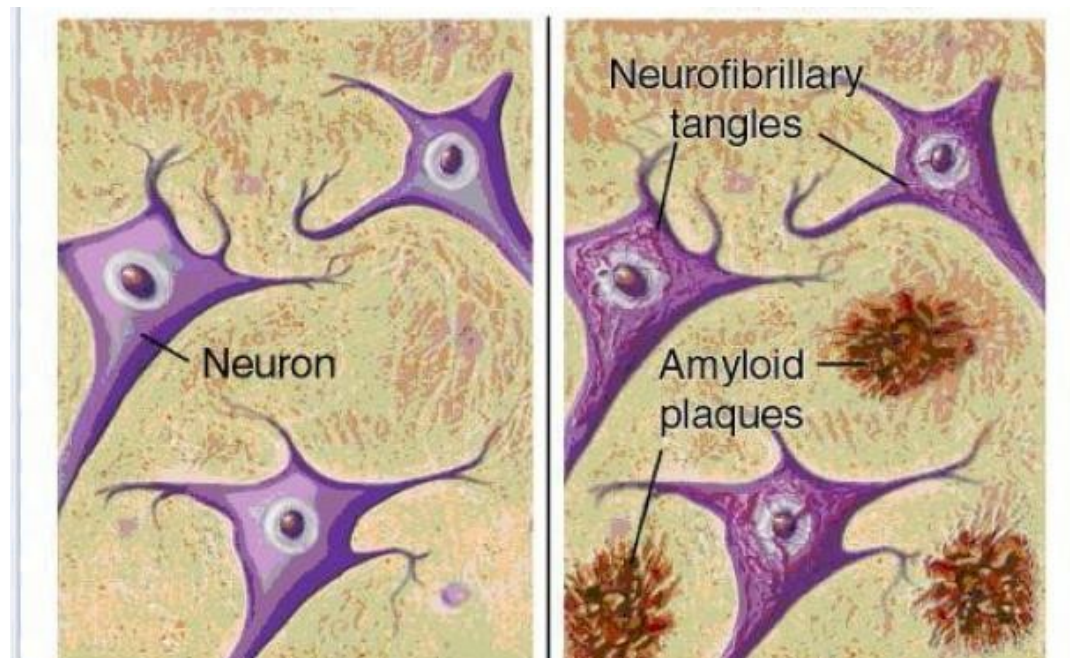


- Amiloidosi: accumulo di TTR in forma monomerica

Opzioni terapeutiche: impiego di molecole che stabilizzano la forma tetramerica

ACCUMULO DI AMILOIDE

- Morbo di Alzheimer: aggregati di beta amiloide, formazione di placche



Opzioni terapeutiche: utilizzo di anticorpi in grado di ridurre il deposito di placche amiloidi colpendo la proteina beta amiloide

CONCLUSIONI

Le terapie correlate al misfolding proteico non mirano soltanto ad aumentare l'efficienza dei chaperoni molecolari o dei sistemi di degradazione proteica per degradare le forme scorrette ma puntano anche a evitare e prevenire la formazione di tali proteine misfoldate in modo da massimizzare i benefici terapeutici.