



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

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

TITOLO TESI (Italiano)

"Nanofarmaci a base di flavonoidi nella terapia del morbo di Alzheimer: promesse fatte, una lunga strada da percorrere"

TITOLO TESI (Inglese)

"Flavonoid-Based Nanomedicines in Alzheimer's Disease Therapeutics: Promises Made, a Long Way To Go"

Tesi di Laurea
di:

Rossella Di Pompeo

Docente Referente
Chiar.mo Prof.

Roberta Galeazzi

Sessione: Autunnale

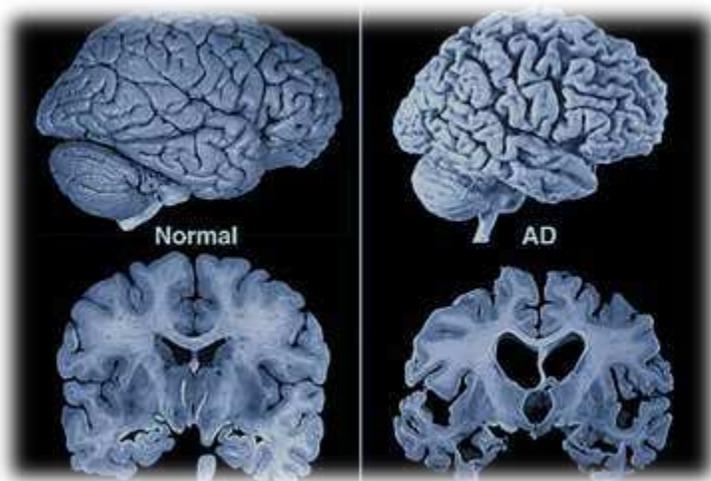
Anno Accademico: 2020/2021

Università Politecnica delle Marche
Disva – Dipartimento di scienze della vita e dell'ambiente
Corso di Laurea in Scienze Biologiche
Tesi 2021 – Triennale

Nanofarmaci a base di flavonoidi nella terapia della malattie di Alzheimer : Promessa fatta, una lunga strada da percorrere

Candidata: Rossella Di Pompeo
Relatrice : Roberta Galeazzi





<https://www.pinterest.it/pin/498351514989145646/>



<http://www.youtube.com/watch?v=xQwbsAywZrI>

L'Alzheimer

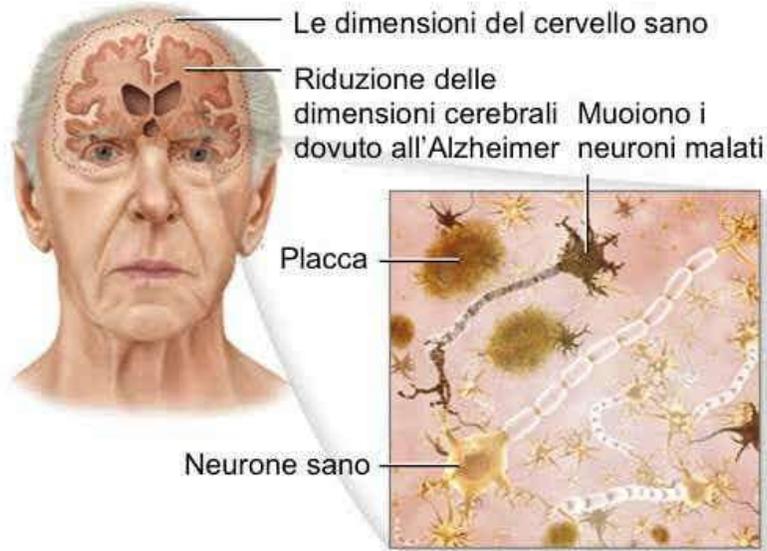
è la forma più diffusa di demenza che si sviluppa attraverso un deterioramento progressivo delle funzioni cognitive . Colpisce in particolare la regione della corteccia e dell'ippocampo e si sviluppa in individui con una fascia di età elevata.

I SINTOMI SONO:

- Confusione
- Scarse capacità di giudizio
- Disturbi del linguaggio
- Agitazione



accompagnato da uno spostamento dell'immunità innata verso uno stato pro infiammatorio che porta ad una risposta immunitaria incessante e un effetto negativo sul cervello.



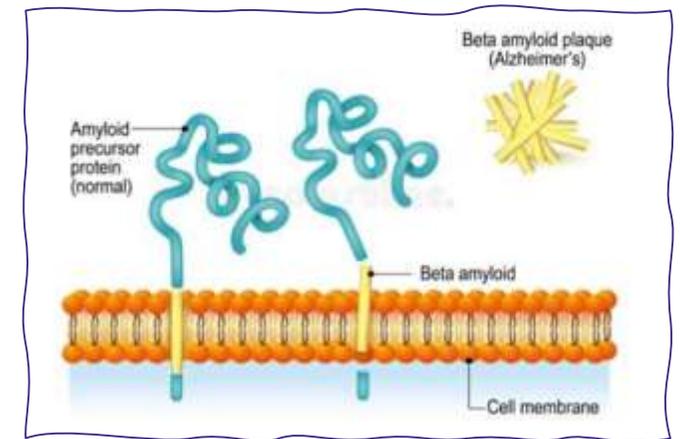
DUE IMPORTANTI CAMBIAMENTI MOLECOLARI CARATTERIZZANO L'INSORGENZA DELL'ALZHEIMER :

l'aggregazione del peptide β -amiloide ($A\beta$)

la formazione di grovigli neurofibrillari dovuti all'iperfosforilazione della proteina tau.

Contemporaneamente, possono verificarsi altri cambiamenti come l'aumento dello stress ossidativo, l'apoptosi mitocondriale, l'infiammazione e la disfunzione sinaptica. Questo causa un'eccessiva generazione di radicali liberi che andrà a comportare un'alterazione al livello delle aree della memoria e una disfunzione neuronale.

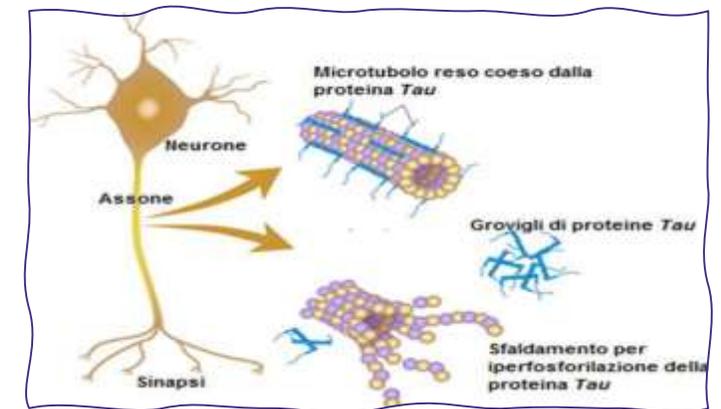
Secondo l'**amiloidopatia**, l'aggregazione di β -amiloide ($A\beta$) o piú specificamente di β -amiloide 42 ($A\beta_{42}$) avviene mediante la scissione sequenziale della proteina precursore dell'amiloide (APP) da parte della beta-secretasi (BACE1) e della γ -secretasi che produce fibrille beta amiloidi insolubili. Queste fibrille vengono gradualmente polimerizzate negli spazi extracellulari sotto forma di placche senili, responsabili del danno sinaptico e del deficit di memoria nell'Alzheimer.



Come avviene l'aggregazione di beta amiloide e la formazione di grovigli neurofibrillari?

Esistono 2 ipotesi

Secondo la **tauopatia**, la deposizione intracellulare di grovigli neurofibrillari (NFT) è la causa della rapida fosforilazione della proteina tau (τ) associata ai microtubuli.



**FINO AD OGGI TUTTE LE TERAPIE
RISULTANO INSODDISFACENTI**

CAUSE:

- Ridotta somministrazione del farmaco
- Rapida degradazione del farmaco nel passaggio verso il sistema nervoso centrale



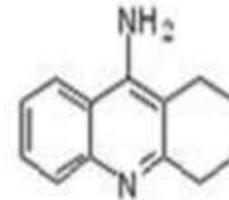
POSSIBILI SOLUZIONI:

- Inizialmente pensarono di aumentare la dose del farmaco ma i risultati furono negativi .
- Poi utilizzarono nanoparticelle come trasportatori del farmaco, riuscendo così a ridurre la degradazione di quest'ultimo in circolo e quindi a diminuire l'aggregazione della beta amiloide.
- Infine, scoprirono i flavonoidi che influenzano in modo positivo il cervello umano. Nonostante ciò, non sono considerati ancora come una possibile terapia per il trattamento delle malattie neurodegenerative, a causa della bassa biodisponibilità e la natura altamente instabile.

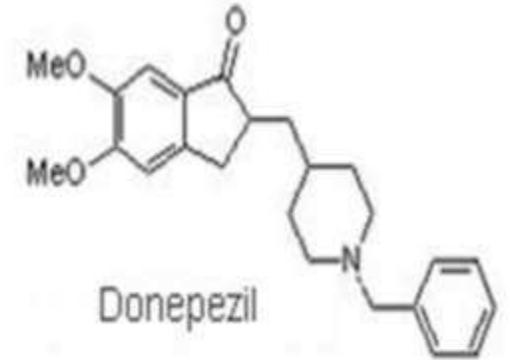
INIBITORI DELL' ACETILCOLINESTERASI:

- **Donepezil (ARICEPT)** → è il farmaco più prescritto, la molecola si lega all'enzima acetilcolinesterasi, inattivandolo, inibisce in questo modo l'idrolisi dell'acetilcolina e conseguentemente, aumentandone le concentrazioni a livello delle sinapsi colinergiche.
- **Rivastigmina (PROMETAX)** → inibisce l'azione di entrambi gli enzimi, acetil- e butirrilcolinesterasi in modo da ritardare la neurotrasmissione nelle sinapsi.
- **Galantamina** → interferisce invece con l'attività enzimatica dell'acetilcolinesterasi insieme al potenziamento allosterico dei recettori nicotinici dell'acetilcolina per produrre maggiori quantità di acetilcolina nel cervello.
- **Tacrina** → Nel sistema nervoso centrale la tacrina si lega all'enzima acetilcolinesterasi inattivandolo, determina così un incremento delle concentrazioni di acetilcolina a livello sinaptico. Questa sua azione può favorire la normale attività del sistema colinergico che, nel morbo di Alzheimer, risulta alterata, poiché avviene la desensibilizzazione o la perdita dei neuroni colinergici a causa della marcata neurodegenerazione.

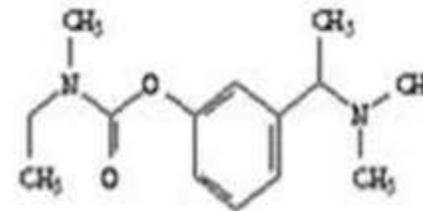
I farmaci per il trattamento dell'Alzheimer sono :



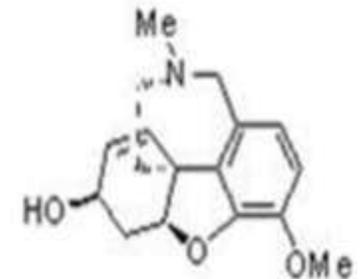
Tacrina



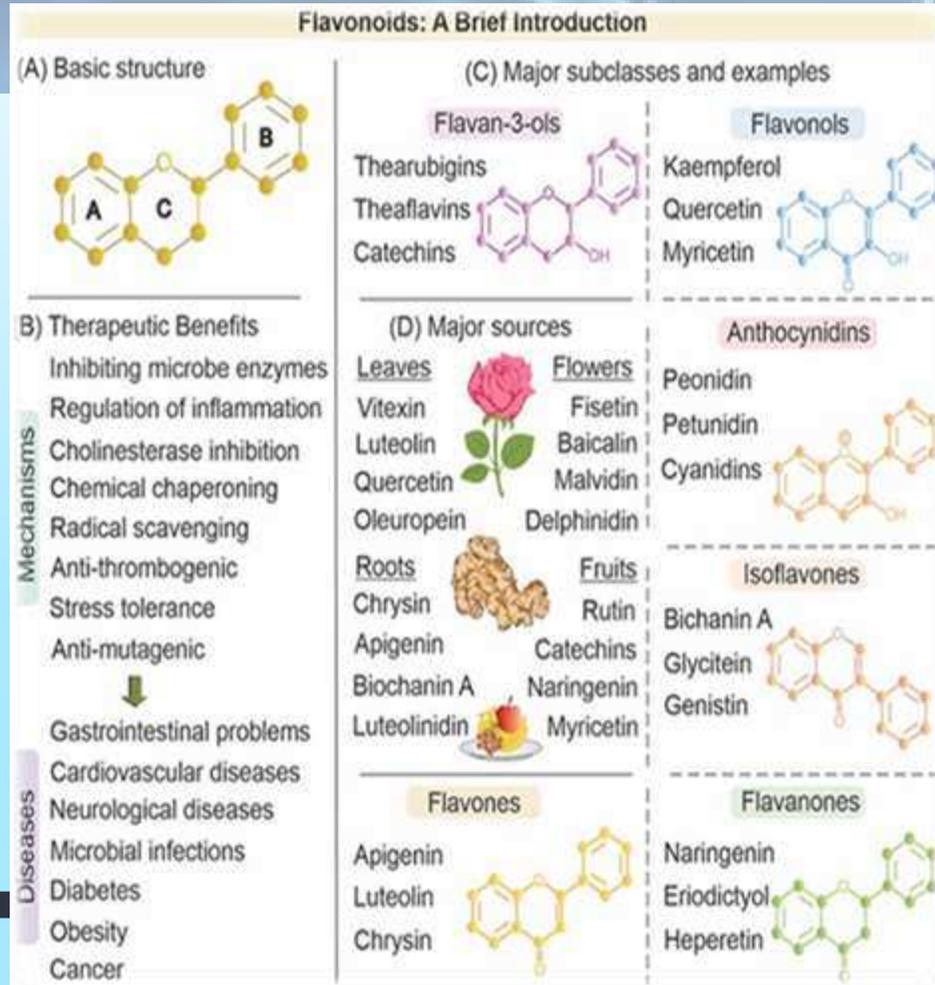
Donepezil



Rivastigmina



Galantamina



I FLAVONOIDI

I principali flavonoidi sono :
baicaleina, catechina, EGCG, fisetina, genisteina, quercetina e wogonin;

Meccanismi d'azione:

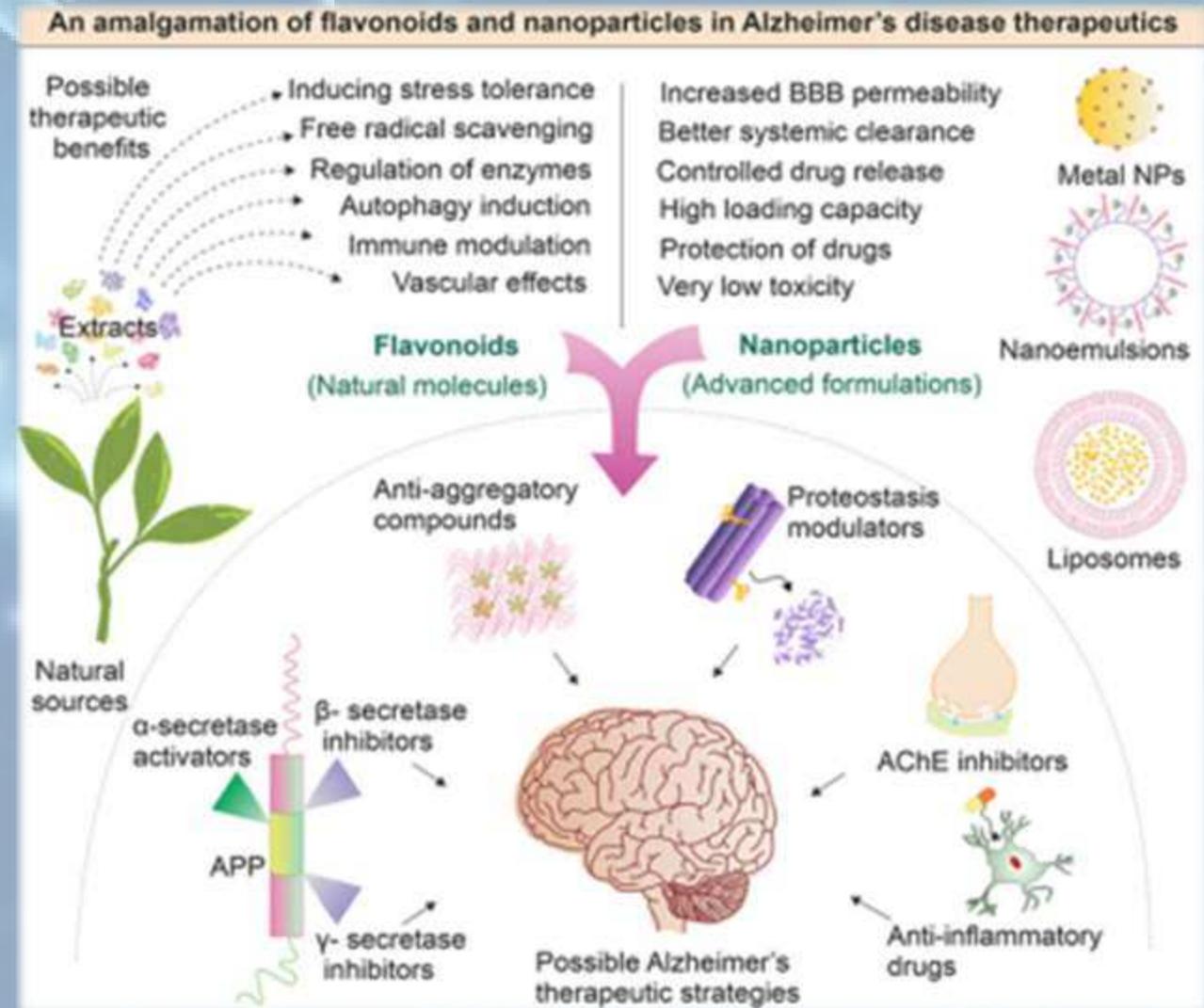
- ❖ regolano gli eventi infiammatori diminuendo il livello di prostanoidei e leucotrieni con l'aiuto di enzimi che generano eicosanoidi come fosfolipasi A2, cicloossigenasi e lipossigenasi.
- ❖ Regolano delle alterazioni metaboliche cellulari.
- ❖ Stimolano delle funzioni cognitive, di apprendimento e della memoria inducendo così rigenerazione neuronale, e proteggendo i neuroni vulnerabili.

**NARINGINA MIGLIORA I DEFICIT DI MEMORIA
NEL PARADIGMA SPERIMENTALE DELLA
MALATTIA DI ALZHEIMER ATTENUANDO LA
DISFUNZIONE MITOCONDRIALE**

In questo articolo viene mostrato come il deterioramento cognitivo è indotto da streptozotocina (STZ) intracerebroventricolare (ICV) e che la naringina è un potente antiossidante, che può attraversare la barriera ematoencefalica proteggendo il tessuto cerebrale e modulando la chimica del cervello.

- **Obiettivo:** valutare l'effetto della naringina, nella disfunzione mitocondriale indotta da ICV STZ e nella perdita di memoria nei ratti.
- **FASI:** Come prima cosa è stata iniettata la streptozotocina bilateralmente in due dosi separate il primo e il terzo giorno, seguite da trattamento con diverse dosi di naringina per ventuno giorni. Le alterazioni comportamentali sono state poi monitorate utilizzando il paradigma del labirinto acquatico di Morris. Gli animali poi sono stati sacrificati per valutare vari parametri biochimici e mitocondriali nel cervello. Inoltre, la rivastigmina è stata utilizzata come farmaco standard.
- **RISULTATI:** Si è visto che la somministrazione di ICV-STZ ha prodotto deficit cognitivi significativi come valutato dal labirinto acquatico di Morris, accompagnato da un significativo aumento di stress ossidativo-nitrosativo, acetilcolinesterasi alterata e attività degli enzimi mitocondriali nella corteccia cerebrale. In seguito al trattamento cronico con il flavonoide naringina riuscì a ripristinare in modo dose-dipendente i deficit cognitivi nel ratto ICV-STZ insieme alla mitigazione della disfunzione mitocondriale mediata dallo stress ossido-nitrosativo e dal rilascio di citochine.
- **CONCLUSIONE:** La naringina migliora la disfunzione mitocondriale mediata dallo stress ossido-nitrosativo e dall'ondata infiammatoria nei ratti ICV-STZ.

- Molecole di derivazione naturale con proprietà antiossidanti (Flavonoidi) combinate con nanoparticelle riescono ad agire in maniera efficace sulla consegna del farmaco andando ad attraversare la barriera ematoencefalica e in seguito raggiungere l'obiettivo specifico .



CONCLUSIONE

LA NEURODEGENERAZIONE È UN PROCESSO GRADUALE E MULTIFATTORIALE CHE INIZIA CON FATTORI GENETICI O AMBIENTALI E PROGREDISCE CON L'ACCUMULO DELLO STRESS OSSIDATIVO, DEL CARICO PROTEOTOSSICO, DELL'ENERGIA CELLULARE COMPROMESSA, DELLA DISFUNZIONE MITOCONDRIALE E DELLA NEUROINFIAMMAZIONE.

IL NUMERO CRESCENTE DI PROVE SUPPORTA L'IDEA CHE MOLTE MOLECOLE NATURALI, IN PARTICOLARE I FLAVONOIDI ALIMENTARI, POTREBBERO ESSERE CONSIDERATI ALTERNATIVE TERAPEUTICHE NELL'ALZHEIMER A CAUSA DEI LORO INNUMEREVOLI BENEFICI PER LA SALUTE, COMPRESSE LE PROPRIETÀ ANTIOSSIDANTI, ANTINFIAMMATORIE E ANTI-AMILOIDOGENE. SONO IN CORSO NUMEROSI STUDI PER PRESENTARE I FLAVONOIDI COME POSSIBILI FARMACI CONTRO L'ALZHEIMER A LIVELLO PRECLINICO. SFORTUNATAMENTE, ALCUNI STUDI CLINICI CONDOTTI IN PASSATO NON SONO RIUSCITI A FORNIRE RISULTATI CONVINCENTI A CAUSA DELLA CONSEGNA INEFFICIENTE E DI ALCUNE TOSSICITÀ SEGNALATE. LA FUSIONE DI PRODOTTI NATURALI CON LA NANOMEDICINA NELL'ULTIMO DECENNIO HA DATO ENORMI SPERANZE PER IL PARADIGMA DI SCOPERTA DI FARMACI PER MOLTEPLICI MALATTIE, COMPRESO IL CANCRO E LA NEURODEGENERAZIONE.

RIASSUNTO ESTESO

LA MALATTIA DI ALZHEIMER (AD) È CARATTERIZZATA DAL DECLINO CONTINUO DELLA CAPACITÀ COGNITIVE MANIFESTATE A CAUSA DELL'ACCUMULO DI GRANDI AGGREGATI DI AMILOIDE-BETA 42 (Aβ42), LA FORMAZIONE DI GROVIGLI NEUROFIBRILLARI DI FORME IPER-FOSFORILATE DI PROTEINA TAU ASSOCIATA A MICROTUBULI, CHE PUÒ PORTARE A MOLTE ALTERAZIONI A LIVELLO CELLULARE E LIVELLO SISTEMICO. LE ATTUALI STRATEGIE TERAPEUTICHE SI CONCENTRANO PRINCIPALMENTE SU ALLEVIARE I PATOLOGICI SINTOMI PIUTTOSTO CHE FORNIRE UNA POSSIBILE CURA. AD È UNO DEI ALTAMENTE STUDIATO, MA MENO CAPITO PROBLEMI NEUROLOGICI E RIMANE UNA CONDIZIONE IRRISOLTA DEL CERVELLO UMANO DEGENERAZIONE. NEL CORSO DEGLI ANNI, MOLTEPLICI MOLECOLE DI DERIVAZIONE NATURALE, COMPRESSE LE PIANTE PRODOTTI, ISOLATI MICROBICI, E ALCUNI SOTTOPRODOTTI METABOLICI, SONO STATI PROGETTATI COME RIDUZIONE DEGLI INTEGRATORI IL RISCHIO O IL POSSIBILE TRATTAMENTO DELLA MALATTIA. TUTTAVIA, PURTROPPO, NESSUNO HA INCONTRATO IL SUCCESSO PREVISTO. UNA SFIDA IMPORTANTE PER LA MAGGIOR PARTE DEI FARMACI È LA LORO CAPACITÀ PER ATTRAVERSARE LA BARRIERA EMATO-ENCEFALICA (BBB). NEGLI ULTIMI DECENNI, INTERVENTI BASATI SULLE NANOTECNOLOGIE HANNO OFFERTO UNA PIATTAFORMA ALTERNATIVA PER AFFRONTARE IL PROBLEMA DEL SUCCESSO DELLA CONSEGNA DEL FARMACI PER GLI OBIETTIVI SPECIFICI. È INTERESSANTE NOTARE, L'INTERFACCIA EMOZIONANTE DI PRODOTTI NATURALI E NANOMEDICINA STA FORNENDO RISULTATI PROMETTENTI NEL TRATTAMENTO AD. LE POTENZIALI APPLICAZIONI DI FLAVONOIDI, I COMPOSTI DI ORIGINE VEGETALE PIÙ NOTO PER LE LORO ATTIVITÀ ANTIOSSIDANTI, E LA LORO AMALGAMA CON APPROCCI NANOMEDICINALI PUÒ PORTARE A ALTAMENTE EFFICACE STRATEGIE TERAPEUTICHE PER IL TRATTAMENTO DI MALATTIE NEURODEGENERATIVE BEN NOTE. RECENTI SVILUPPI ILLUSTRANO LA POSSIBILITÀ DI UNA COMBINAZIONE DI FLAVONOIDI E NANOPARTICELLE NELL'ALZHEIMER.