

Meccanismi Biochimici delle Neurodegenerazioni

INDEX

Lesson1

Intro

Aggregazione

proteica:

ripiegamento delle proteine

sistema di controllo qualità delle proteine

sistema di smaltimento delle proteine

Trasporto Assonale

Lesson2

Mitocondri:

stress ossidativo

apoptosi

metabolismo energetico

Lesson3

Alzheimer

Parkinson

(Prion)

Lesson4

Huntington

ALS

Lesson5

Journal club

Lesson6

Journal club

MALATTIE NEURODEGENERATIVE

- progressiva alterazione di funzioni di sistemi neuronali che alla fine portano alla **morte delle cellule neuronali**
- le malattie ad eziologia vascolare, metabolica, autoimmune **non** sono considerate neurodegenerative
- estrema variabilità:
 - processi **altamente ristretti** che coinvolgono **specifici gruppi di cellule nervose** o **specifiche vie nervose**, in **aree definite** del cervello
 - danni cellulari relativamente **diffusi** ad aree estese del SNC

Le manifestazioni cliniche dipendono dai sistemi neuronali coinvolti nel corso della malattia

Due tipi principali di sintomi clinici

✓ *DEMENZE:*

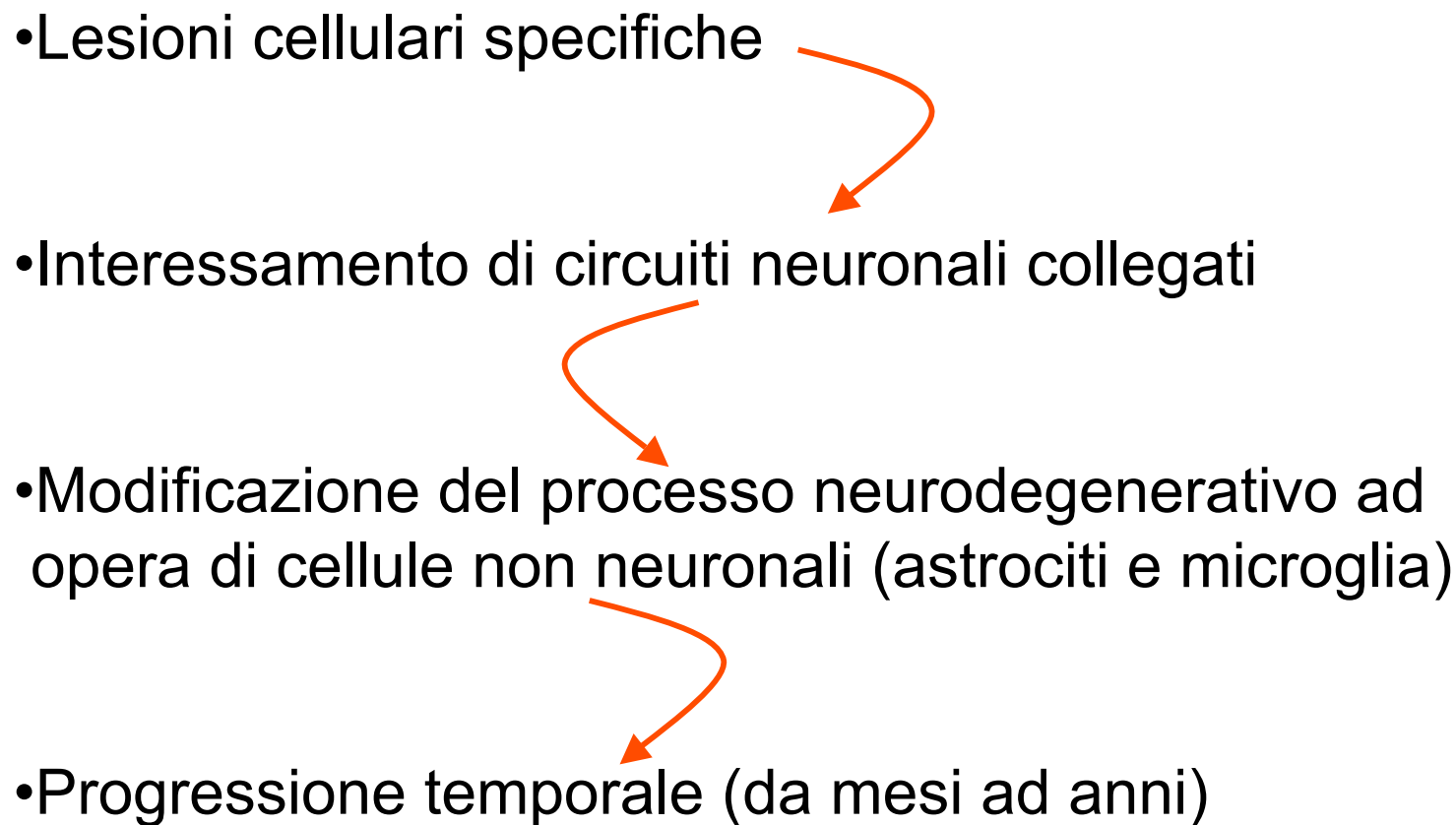
disordini cognitivi, associativi, caratteriali e di memoria

✓ *DISORDINI DEL MOVIMENTO:*

Ipercinesia, acinesia, paralisi

Molte delle malattie neurodegenerative presentano entrambe le classi di sintomi in qualche momento nel corso della progressione della malattia

Le malattie neurodegenerative rappresentano un processo dinamico

- Lesioni cellulari specifiche
 - Interessamento di circuiti neuronali collegati
 - Modificazione del processo neurodegenerativo ad opera di cellule non neuronali (astrociti e microglia)
 - Progressione temporale (da mesi ad anni)
- 
- The diagram illustrates the dynamic process of neurodegenerative diseases through four interconnected steps, each represented by a bullet point. The steps are connected by three curved orange arrows pointing downwards, indicating a sequential and dynamic progression. The steps are: 1. Lesioni cellulari specifiche (Specific cellular lesions), 2. Interessamento di circuiti neuronali collegati (Involvement of connected neuronal circuits), 3. Modificazione del processo neurodegenerativo ad opera di cellule non neuronali (astrociti e microglia) (Modification of the neurodegenerative process by non-neuronal cells (astrocytes and microglia)), and 4. Progressione temporale (da mesi ad anni) (Temporal progression (from months to years)).

Modalità di trasmissione delle neurodegenerazioni:

✓ Sporadica

✓ Familiare



Table 1 | **Clinical, pathological and biochemical features of neurodegenerative diseases**

Disease	Mode of transmission	Clinical features	Affected regions of the brain	Protein involved	Cellular location of aggregates
Alzheimer's	Sporadic (95%) or inherited (5%)	Progressive dementia	Hippocampus, cerebral cortex	Amyloid- β and tau	Extracellular, cytoplasmic
Parkinson's	Mostly sporadic, rarely inherited	Movement disorder	Substantia nigra, hypothalamus	α -Synuclein	Cytoplasmic
Huntington's	Inherited (autosomal dominant)	Dementia, motor and psychiatric problems	Striatum, cerebral cortex	Huntingtin	Nuclear
Amyotrophic lateral sclerosis	Sporadic (90%) or inherited (10%)	Movement disorder	Motor cortex, brainstem	Superoxide dismutase	Cytoplasmic
Transmissible spongiform encephalopathies	Sporadic (90%), inherited (8%) or infectious (2%)	Dementia, ataxia, psychiatric problems or insomnia	Various regions depending on the disease	Prion protein	Extracellular

Geni responsabili di alcune malattie neurodegenerative

Disease	Gene (first ref.)	Protein	Location	Inheritance	Relevance to pathogenesis
AD	<i>APP</i> (15)	A β precursor protein	21q21	Dominant	Altered A β production (A β ₄₂ /A β ₄₀ ratio $\uparrow$) and aggregation
AD	<i>APOE</i> (21, 22)	Apolipoprotein E	19q13	Risk factor	Unknown (A β aggregation? lipid metabolism?)
AD	<i>PSEN1</i> (16)	Presenilin 1	14q24	Dominant	Altered A β production (A β ₄₂ /A β ₄₀ ratio $\uparrow$)
AD	<i>PSEN2</i> (17, 18)	Presenilin 2	1q31	Dominant	Altered A β production (A β ₄₂ /A β ₄₀ ratio $\uparrow$)
PD	<i>SNCA</i> (32)	α -Synuclein	4q21	Dominant	Neurotoxicity by aggregation of α -synuclein (?)
PD	<i>PRKN</i> (33)	Parkin	6q25	Recessive	Impaired protein degradation via proteasome
PD	<i>DJ1</i> (34)	DJ-1	1p36	Recessive	Impaired oxidative stress response (?)
PD	<i>PINK1</i> (35)	PTEN induced putative kinase 1	1p36	Recessive	Mitochondrial dysfunction (?)
PD	<i>LRRK2</i> (36, 37)	Leucine-rich repeat kinase 2; dardarin	12q12	Dominant	Unknown
FTD	<i>MAPT</i> (53)	Microtubule-associated protein tau	17q21	Dominant	Altered tau-production (4R/3R ratio $\uparrow$), and/or altered binding to microtubules
ALS	<i>SOD1</i> (63)	Superoxide dismutase 1	21q22	Dominant and recessive	Protein misfolding/aggregation and/or impaired oxidative stress response (?)
ALS	<i>ALS2</i> (68, 69)	Alsin	2q33	Recessive	Impaired neuroprotection (?)
HD	<i>HD</i> (76)	Huntingtin	4p16	Dominant	Unknown
Prion	<i>PRNP</i> (84)	Prion protein	20p13	Dominant and risk	Transformation of PrP ^C into PrP ^{Sc}

CLASSIFICAZIONE DELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

✓ *DEMENZE (degenerazioni corticali)*

- Alzheimer
- Demenze a corpi di Lewy
- Demenze Fronto-temporali

✓ *DISORDINI DEL MOVIMENTO:*

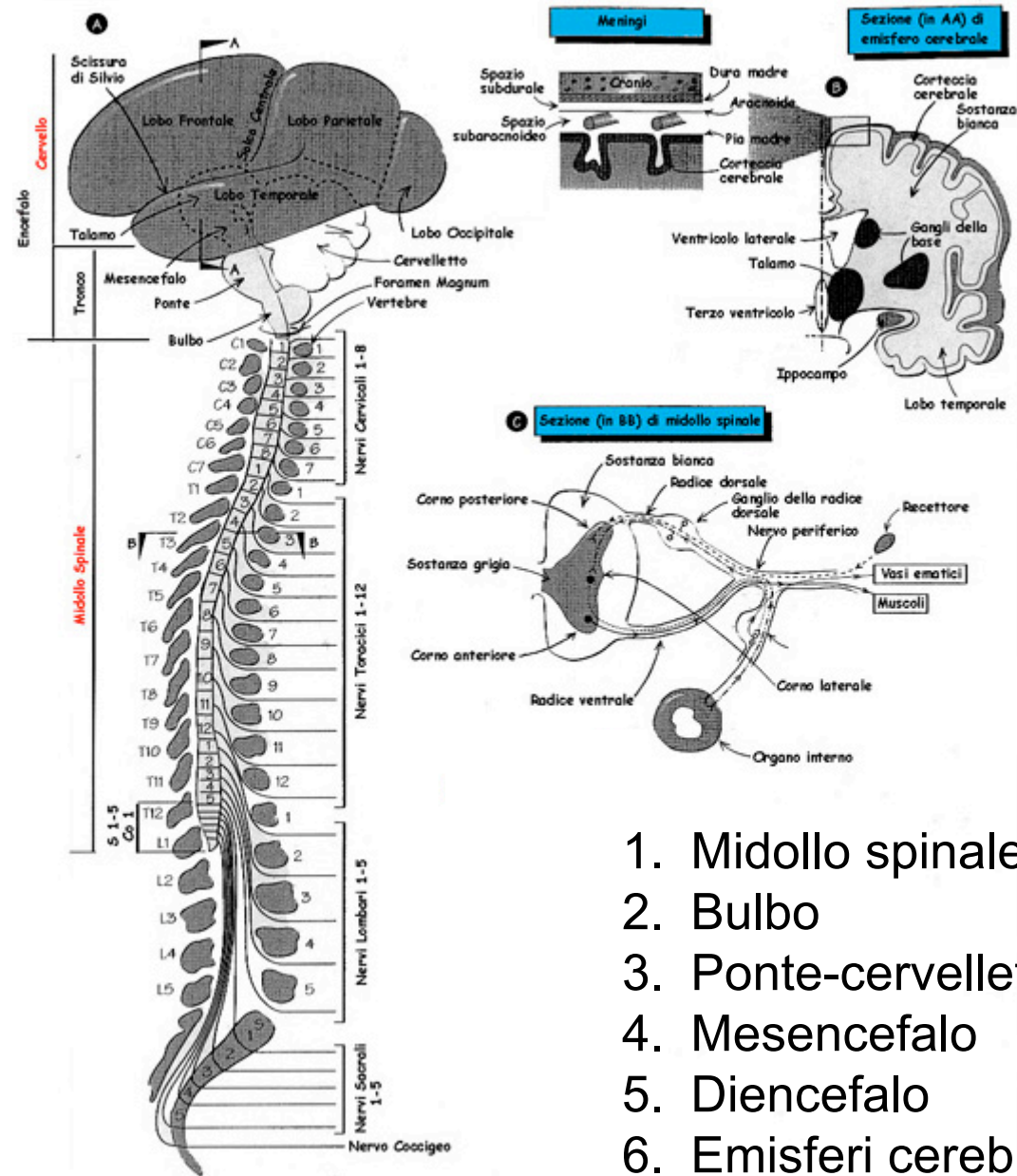
Sindromi acinetiche: Parkinson, Palsia supranucleare progressiva

Malattie dei sistemi motori: Sclerosi Laterale Amiotrofica

Sindromi ipercinetiche: Huntington

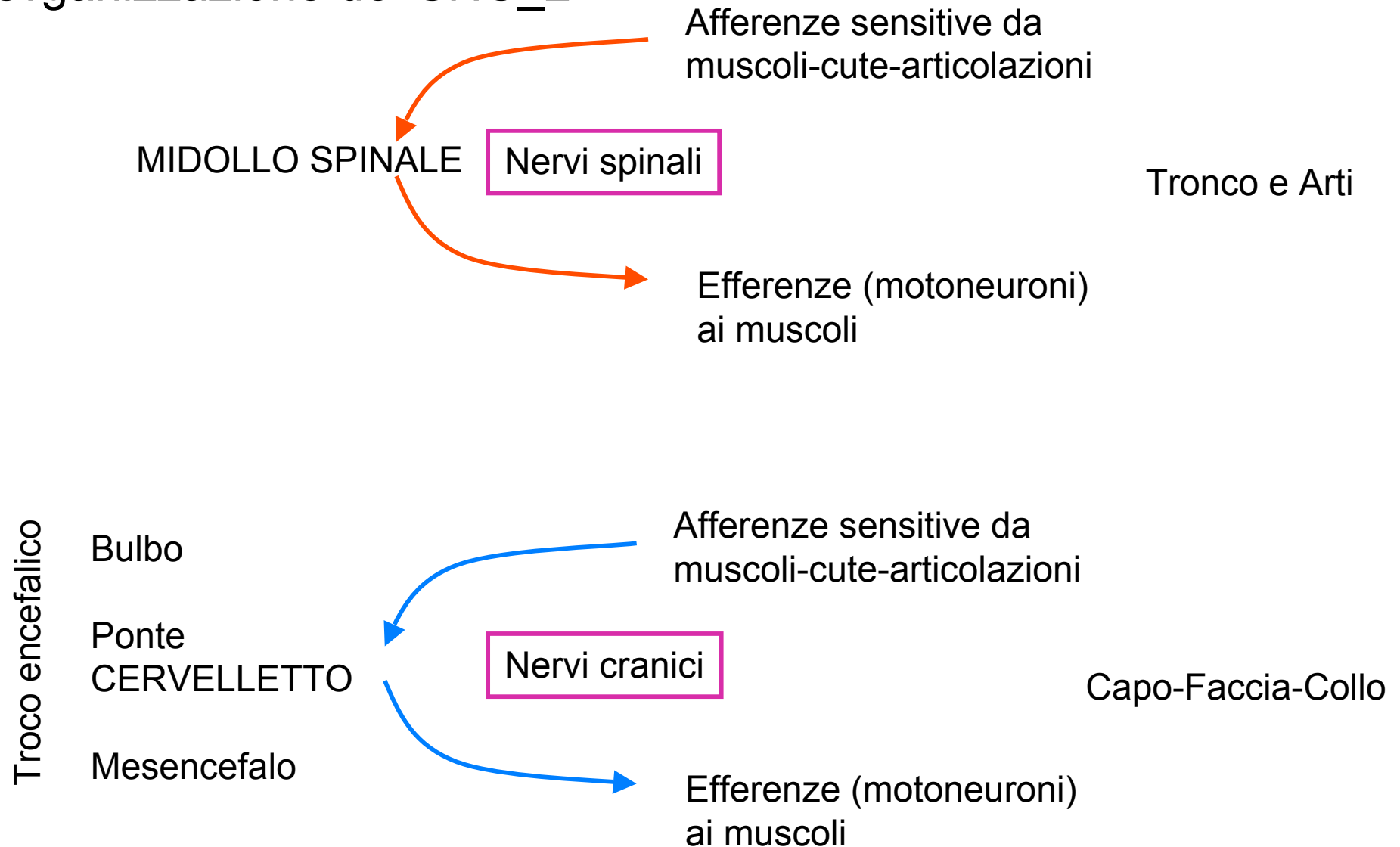
Atassie cerebellari: genetiche-sporadiche

Organizzazione del SNC_1



1. Midollo spinale
2. Bulbo
3. Ponte-cervelletto
4. Mesencefalo
5. Diencefalo
6. Emisferi cerebrali

Organizzazione del SNC_2



Organizzazione del SNC_3

Bulbo → Pressione sanguigna-respirazione

Ponte → Trasferimento informazioni tra emisferi e cervelletto

Cervelletto ←
Afferenze somato-sensitive dal
Midollo
Informazioni dalla corteccia motrice
Informazione dagli organi di equilibrio
dell'orecchio interno

INTEGRAZIONE

Mesencefalo

→
Movimenti oculari
Movimenti muscoli
scheletrici

→
Regola il piano dei movimenti:
Sequenza temporale contrazioni muscolari
Postura

DIENCEFALO Talamo
 Ipotalamo → Coscienza-ormoni ipofisiari

EMISFERI CEREBRALI: Corteccia

Nuclei della base

Regolazione del movimento
Funzioni cognitive

Ippocampo

Memoria

amigdala

Processi emozionali

sistema limbico

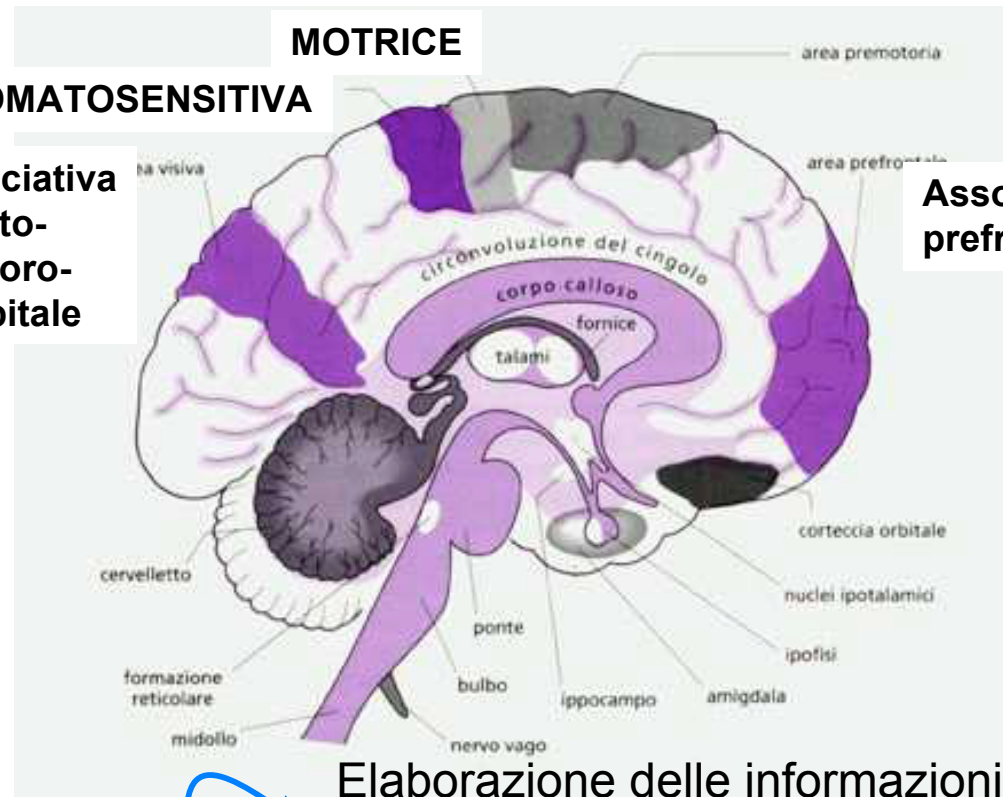
CORTECCIA: giri e solchi

4 LOBI: frontale
parietale
temporale
occipitale

Associativa
parieto-
temporo-
occipitale

MOTRICE
SOMATOSENSITIVA

Associativa
prefrontale



AREE

SENSORIALI

MOTRICI

ASSOCIATIVE

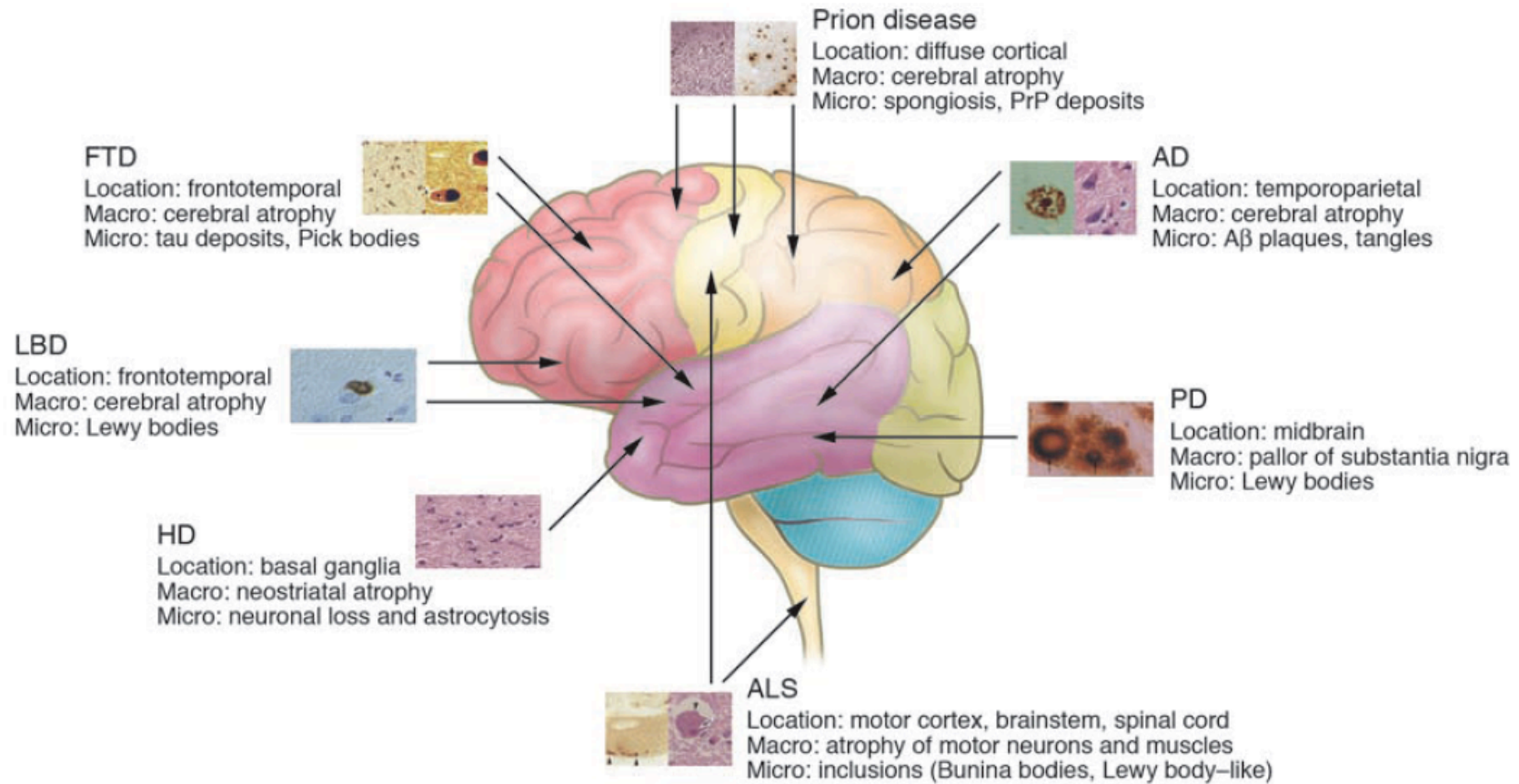
Elaborazione delle informazioni
sensoriali

Integrazione segnali efferenti per il
Controllo dei movimenti

Integrazione segnali necessari per
esecuzione azioni

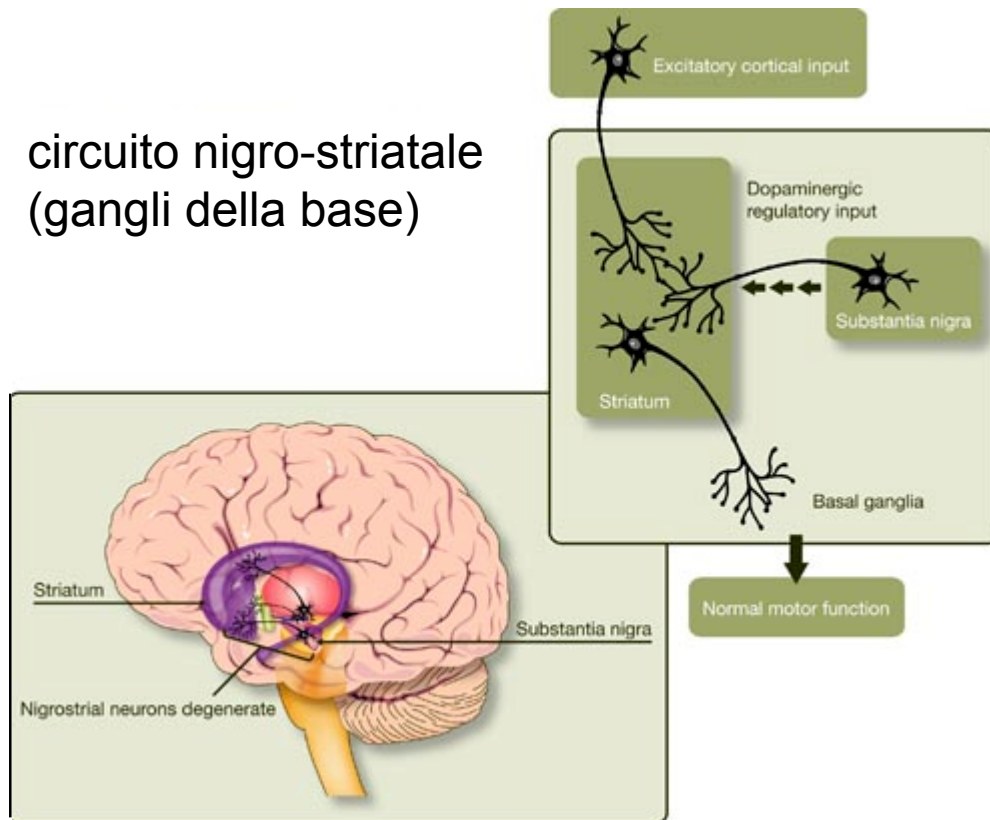
Percezione
Movimento
Motivazione

Localizzazione delle lesioni nel sistema nervoso

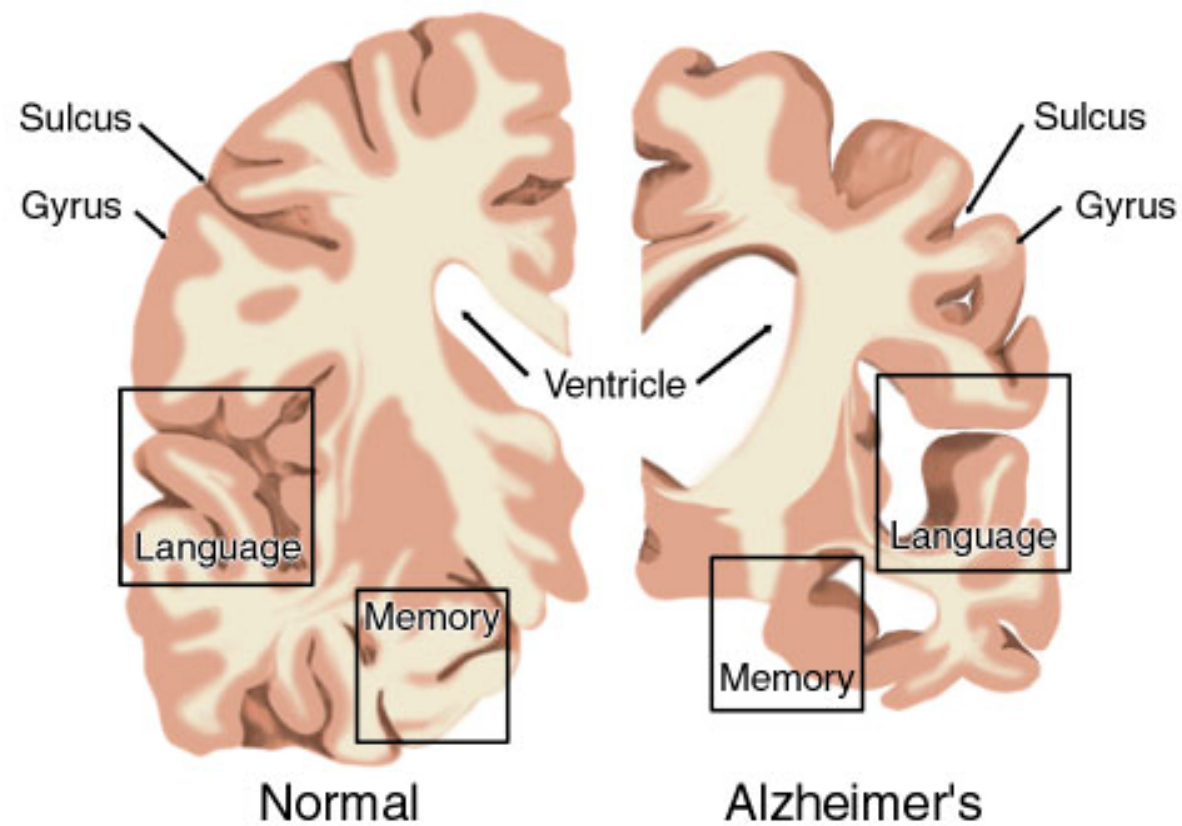


Malattia di Parkinson

circuito nigro-striatale
(gangli della base)

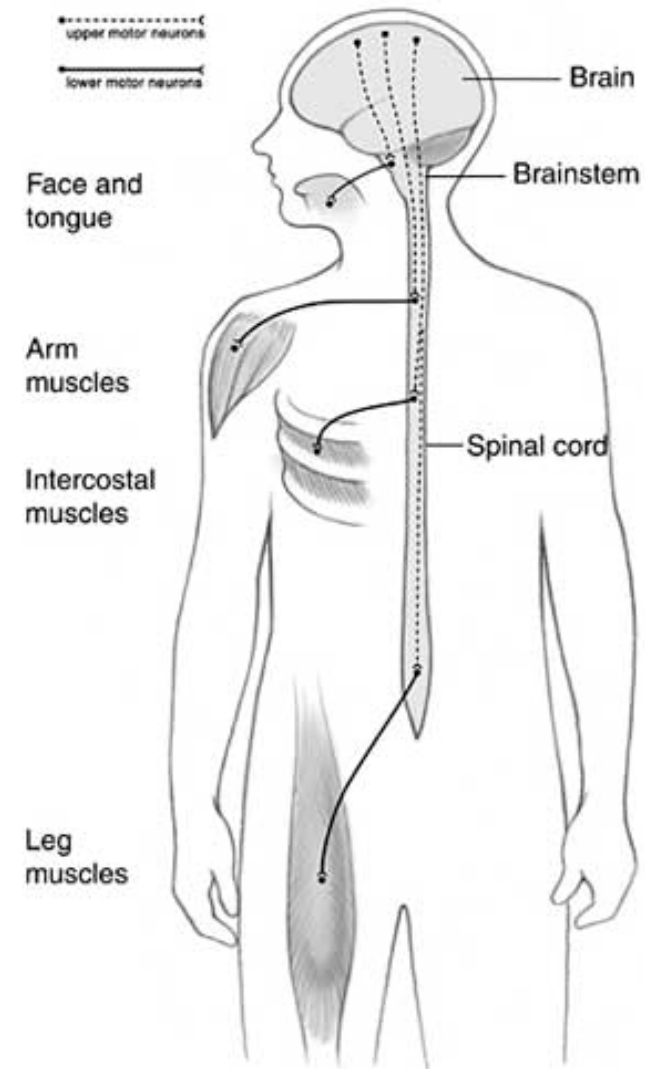
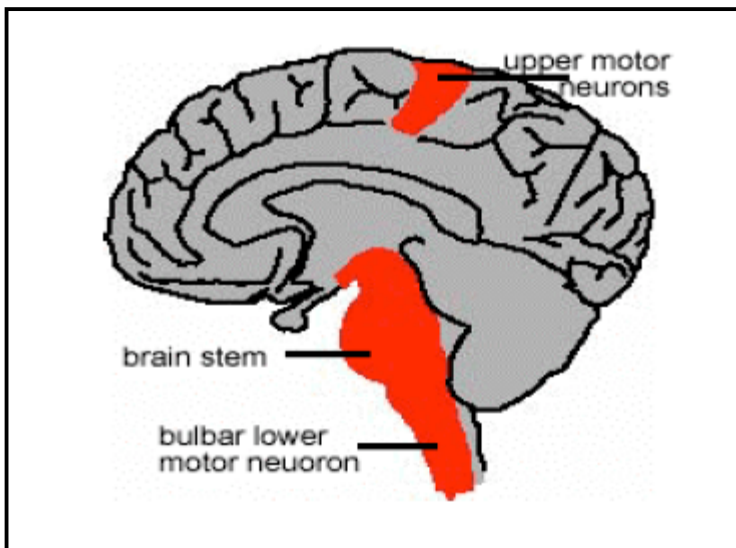
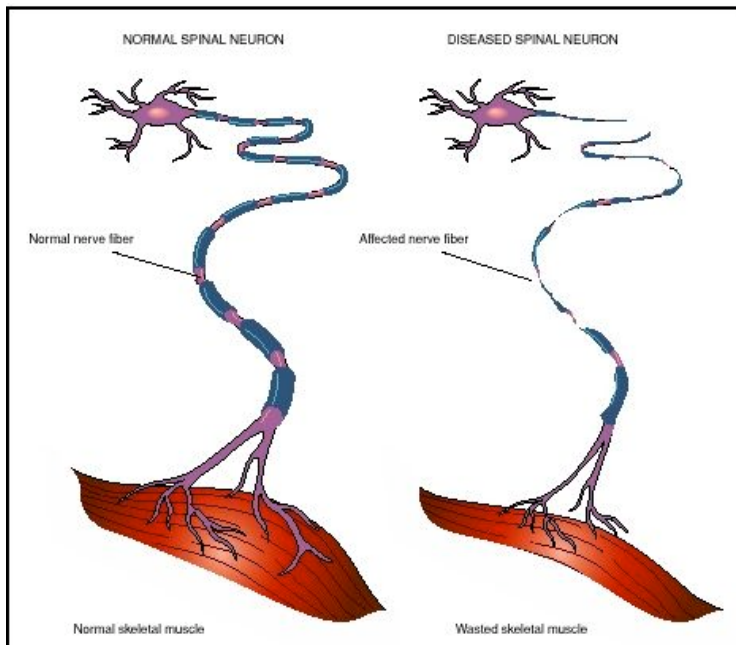


Malattia di Alzheimer

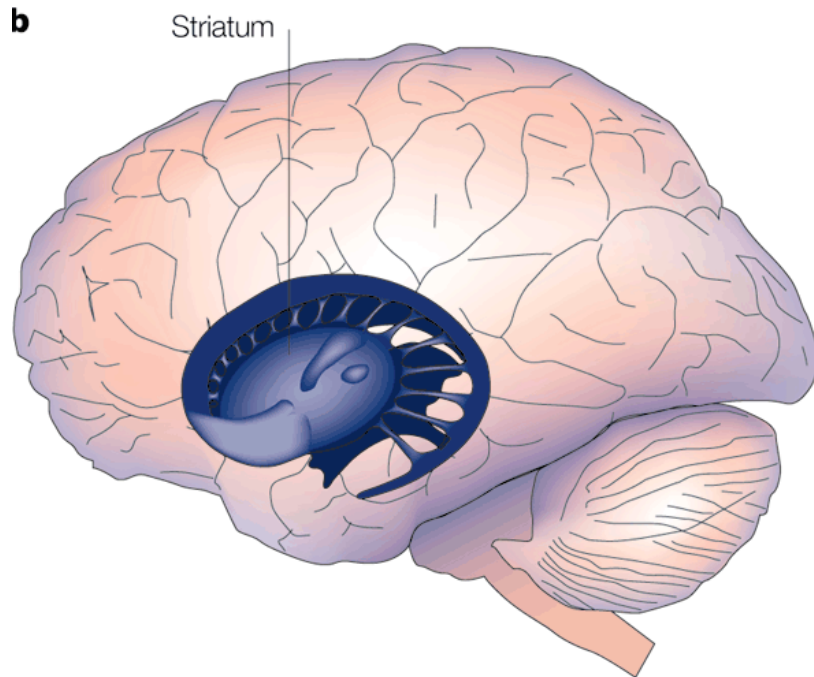


Sclerosi Laterale Amiotrofica

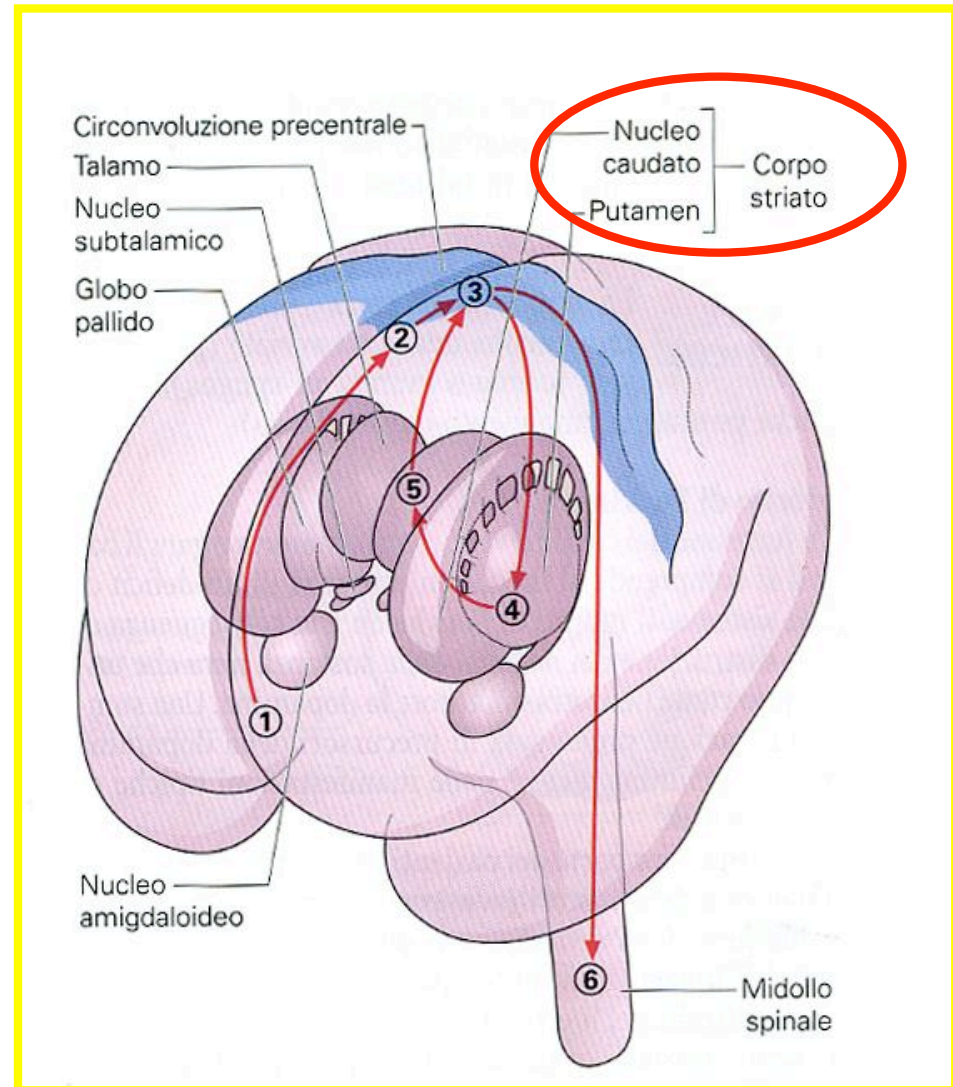
motoneuroni



Malattia di Huntington



movimenti ipercinetici incontrollati (corea)
difetti cognitivi e comportamentali



Meccanismi condivisi nelle neurodegenerazioni

Aggregazione proteica:

- ripiegamento delle proteine
- sistema di controllo qualità delle proteine
- sistema di smaltimento delle proteine

Danno mitocondriale:

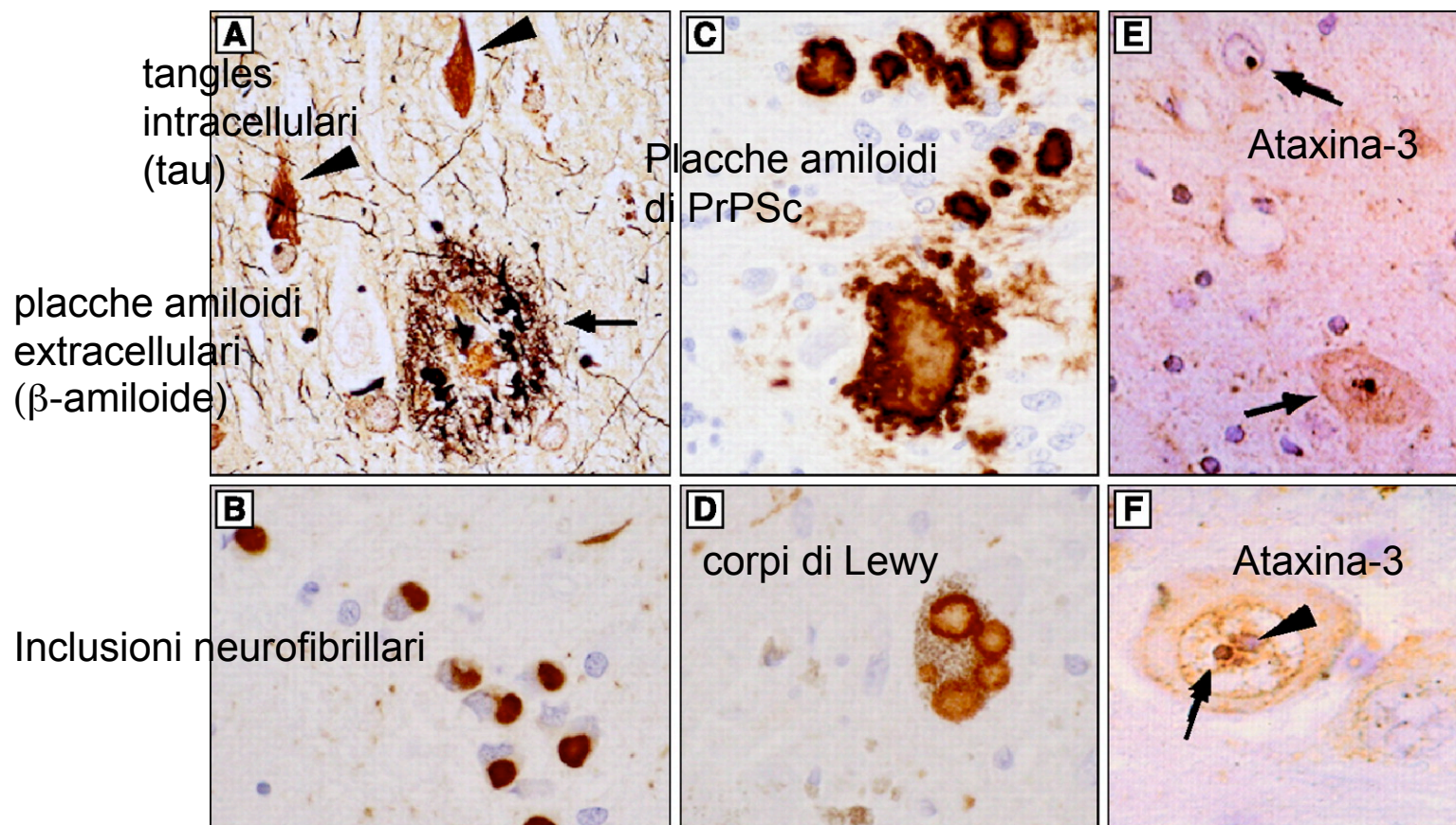
- stress ossidativo
- apoptosi
- metabolismo del calcio
- metabolismo energetico

La caratteristica più comune delle malattie neurodegenerative è la presenza di lesioni a livello del sistema nervoso centrale, caratterizzate dalla presenza negli spazi **intra-** ed **extra-cellulari** di **agglomerati proteici** costituiti da proteine specifiche per ciascuna neurodegenerazione

Malattie neurodegenerative caratterizzate dall'accumulo di aggregati proteici

Disease	Microscopic lesion	Location	Aggregated protein
Alzheimer's disease	Amyloid plaque	Extracellular	Amyloid- β (A β)
	Neurofibrillary tangle	Intracytoplasmic (neurons)	Tau
	Lewy bodies (seen in Lewy body variant)	Intracytoplasmic (neurons)	α -synuclein
Amyotrophic lateral sclerosis	Hyaline inclusions	Intracytoplasmic (neurons)	Superoxide dismutase-1 (SOD1)
Cortical basal degeneration/ progressive supranuclear palsy	Tau positive inclusions	Intracytoplasmic (neurons, oligodendroglia and astrocytes)	Tau
Dementia with Lewy bodies	Lewy bodies	Intracytoplasmic (neurons)	α -synuclein
Huntington disease	Neuronal inclusions	Intranuclear (neurons)	Huntington (containing polyglutamine repeat expansion)
Multiple system atrophy	Glial cytoplasmic inclusions	Intracytoplasmic (oligodendroglia)	α -synuclein
Parkinson's disease	Lewy bodies	Intracytoplasmic (neurons)	α -synuclein
Pick's disease	Pick bodies	Intracytoplasmic (neurons)	Tau
Prion diseases	Prion plaques	Extracellular	Protease-resistant prion protein (PrP)
Spinocerebellar ataxia	Neuronal inclusions	Intranuclear (neurons)	Ataxin (containing polyglutamine repeat expansion)

inclusioni e placche proteiche in varie neurodegenerazioni

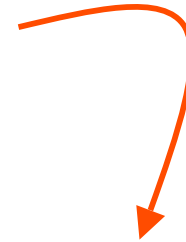


(A) Alzheimer's disease. (B) Pick's disease. (C) Prion disease. (D) Parkinson's disease. (E) Machado-Joseph's disease. (F) $\times 40$.

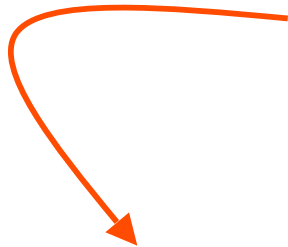
- ✓ La funzione delle proteine cellulari dipende dalla loro struttura tridimensionale
- ✓ La struttura tridimensionale è acquisita attraverso il ripiegamento (**FOLDING**) delle catene polipeptidiche codificate dal genoma nucleare e mitocondriale.
- ✓ Alterazioni nella catena polipeptidica (modificazioni geniche acquisite o ereditate; modificazioni aminoacidiche) possono interferire con il normale ripiegamento, dando vita a proteine mal ripiegate (**MISFOLDING**)
- ✓ A seconda della proteina, del compartimento cellulare, del sistema di controllo di qualità delle proteine e di fattori ambientali, le conseguenze del misfolding possono essere molto diverse
- ✓ Tuttavia, la maggior parte delle malattie neurodegenerative possono essere considerate malattie da 'misfolding' proteico (malattie conformazionali)

Ripiegamento delle proteine_1

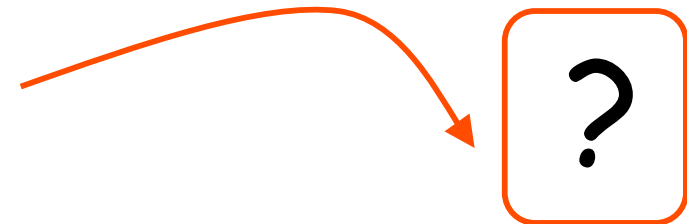
La sequenza aminoacidica contiene tutte le informazioni per il corretto ripiegamento della proteina nella sua stato nativo (Anfinsen 1973)



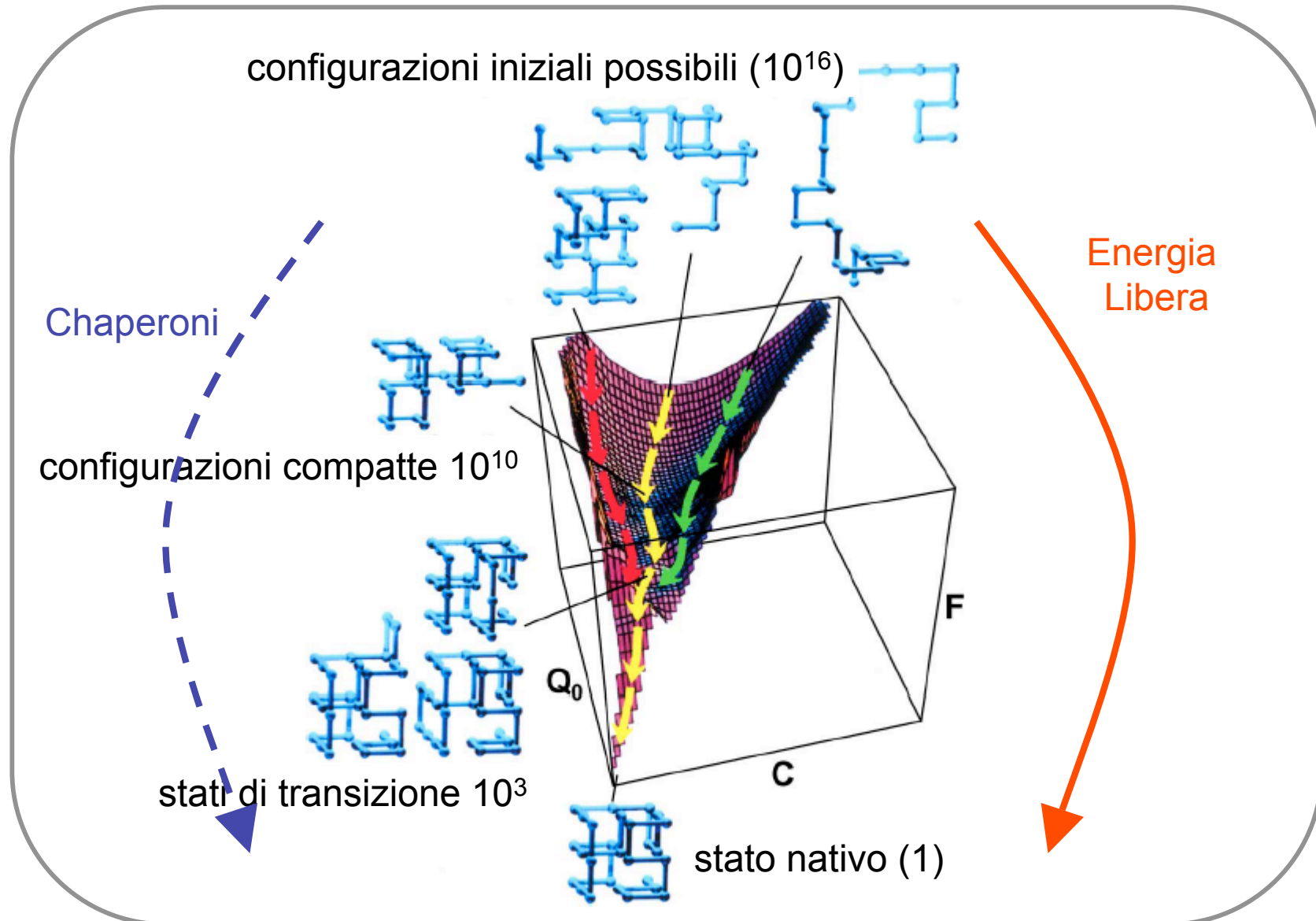
Lo stato nativo di una proteina corrisponde alla struttura più stabile ($<$ energia libera) in condizioni fisiologiche.



Il numero totale di possibili conformazioni di una catena polipeptidica è enorme. Tempi astronomici per un ripiegamento basato sulla ricerca sistematica di tutte le conformazioni possibili (paradosso di Levinthal).



Ripiegamento delle proteine_2



Ripiegamento delle proteine_3

- ✓ Lo stato nativo di una proteina non è sempre quello energeticamente più stabile
- ✓ Le proteine possono andare incontro ad un ripiegamento non corretto ma corrispondente ad un minimo di energia libera, che è incline all'aggregazione
- ✓ Gli aggregati sono strutture estremamente stabili

Il destino di una proteina è il risultato di una battaglia tra conformazioni stabilizzate da interazioni intramolecolari (stato nativo) ed intermolecolari (stato aggregato)

