

## Precursore della proteina amiloide e malattia di Alzheimer: nuove ipotesi e possibili terapie per contrastare “una relazione pericolosa”

Di Antonella Borreca

Editor: Elena Mutti

Revisori esperti: Giorgio Grasselli, Daniela Veber

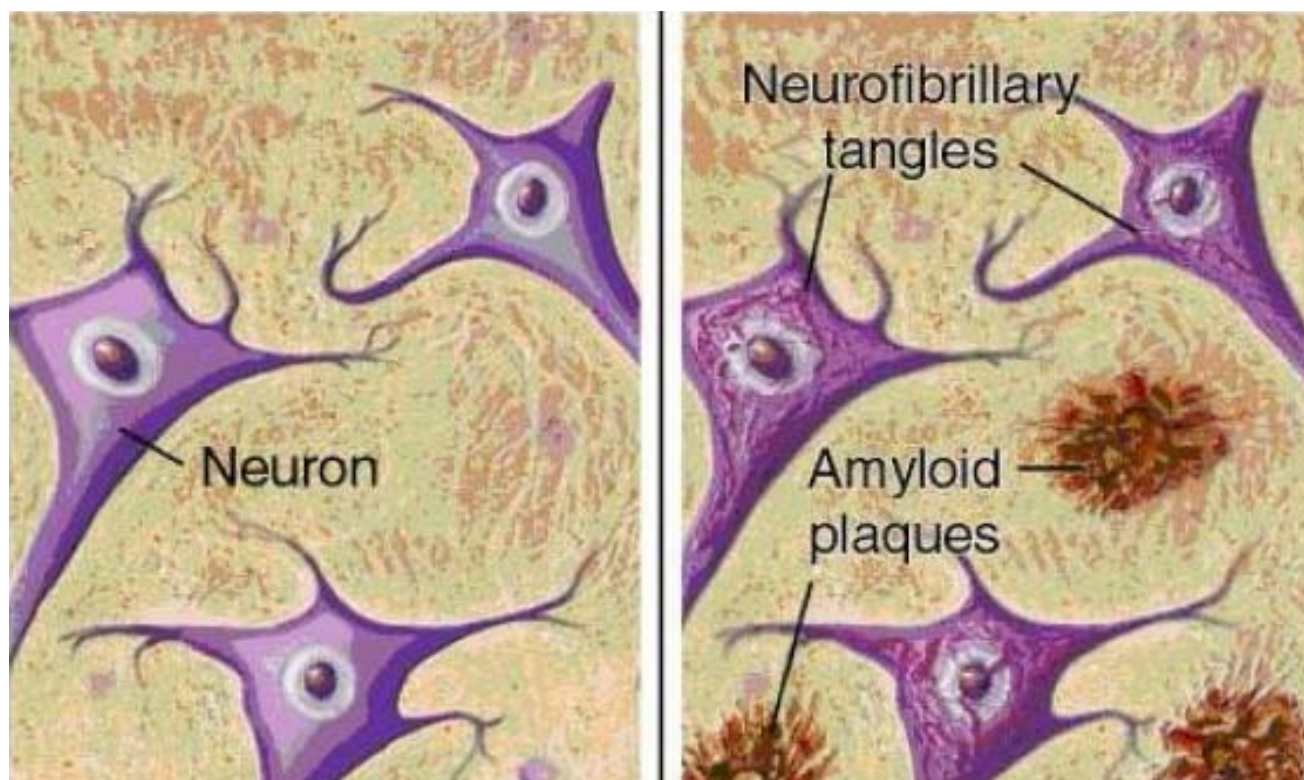
Revisori naive: Erika Moretti, Serena Epis



Parole Chiave: Alzheimer, Biochimica, Biologia, Biologia Molecolare, Cervello, Neuroscienze, Ricerca di Base, Ricerca in Vitro, Ricerca Traslazionale, Sintesi Proteica

Permalink: <http://informa.aircerca.org/2016/04/12/accumulo-amiloide-alzheimer-relazione-pericolosa>

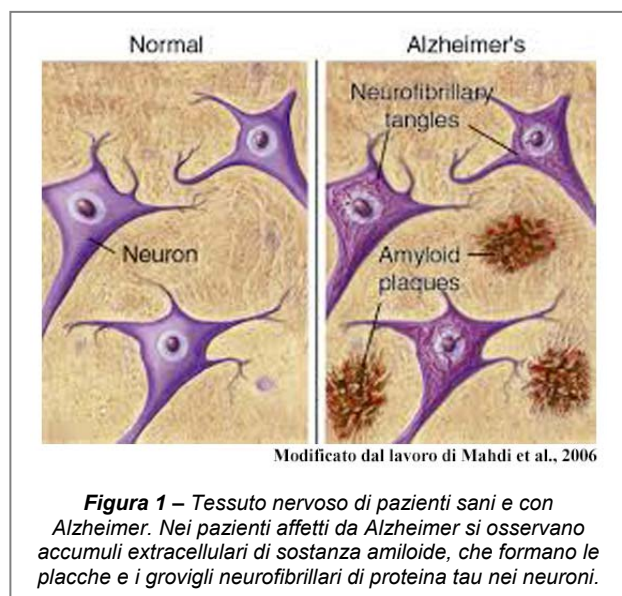
doi: 10.13140/RG.2.2.29778.45761



***La proteina precursore dell'amiloide sembra essere iper-espressa nei pazienti con malattia di Alzheimer. Un'alterazione nel meccanismo di controllo della sintesi di questa proteina potrebbe essere tra i responsabili della tossicità dei neuroni. Agendo a monte del taglio proteolitico sbagliato si potrebbe trovare una terapia per la cura di questa malattia.***

La perdita di memoria è spesso associata ad una malattia neurodegenerativa (che colpisce la funzionalità delle principali cellule del sistema nervoso, i **neuroni**), definita malattia di Alzheimer. L'aspetto drammatico di questa malattia è che tende a degenerare fino alla perdita completa della memoria: ci si trova spaesati in un angolo di strada senza sapere perché si è lì, o peggio non si riconoscono le persone care e gli affetti di una vita.

Questa patologia, prende il nome dallo psichiatra-neuropatologo *Alois Alzheimer*, che nel 1907 ha identificato la malattia, quando per la prima volta in campioni di corteccia cerebrale *post mortem* di un paziente, ha descritto la presenza di "grovigli" di fibrille e di placche di proteine. In seguito, anche grazie a tecniche istopatologiche, sono state identificate la proteina Tau che se iper-fosforilata (mutata) costituisce i "grovigli" di fibrille, la proteina  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A), che tende ad aggregarsi in placche e la proteina precursore dell'amiloide (*amyloid precursor protein* (APP)) a partire dalla quale la  $\beta$ A viene prodotta (Figura 1).



La patologia è complessa per la sua eterogeneità sia di cause che di sintomi. I fattori che contribuiscono al suo insorgere possono essere: esterni (come quelli ambientali, o immunologici) o genetici. Generalmente, oltre ai casi sporadici a causa sconosciuta non ereditari, molti pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer mostrano mutazioni in alcuni geni come APP, Tau, Presenilin 1(PS1), Presenilin 2 (PS2), Apolipoproteina E (ApoE). Mutazioni in questi geni sono generalmente associati all'aumento della produzione di frammenti  $\beta$ A o alla iper-fosforilazione (aggiunta di gruppi fosfato) della proteina Tau.

Recentemente l'attenzione di molti ricercatori si è focalizzata sull'analisi di due proteine: Tau e APP.

Così la comunità scientifica si è divisa in due scuole di pensiero: "tauisti" e "baptisti".

### **I tauisti**

I tauisti sostengono che la causa principale della patologia sia dovuta all'iper-fosforilazione della proteina Tau. Tau appartiene alla famiglia delle proteine associate ai **microtubuli**. È principalmente espressa nei neuroni e gioca un ruolo fondamentale nello stabilizzare le subunità di tubulina che formano i microtubuli e creano una rete deputata al mantenimento della forma cellulare e responsabili del trasporto lungo l'**assone** di sostanze nutritive e altre molecole. In caso di patologia conclamata la proteina Tau è iper-fosforilata impedendo il legame ai microtubuli, destabilizzandoli. Questo ha come conseguenza la degradazione del **citosteleto** e la compromissione del trasporto assonale. L'iper-fosforilazione favorisce la formazione di aggregati di fibrille della proteina Tau e di forme tossiche che conducono alla morte neuronale (neurodegenerazione).

### **I baptisti**

I baptisti sostengono invece che la causa della malattia di Alzheimer risiede essenzialmente nell'accumulo della proteina  $\beta$ A tossica al di fuori delle cellule. La proteina APP può essere tagliata in frammenti da **enzimi proteolitici**, detti  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -secretasi. La proteina  $\beta$ A è un prodotto del taglio del suo precursore APP ed è uno dei componenti delle placche. Il gene che codifica per la proteina APP risiede sul cromosoma 21. Proprio per questo motivo, i pazienti affetti da Sindrome di Down (dovuta ad una copia extra del cromosoma 21, condizione nota come trisomia 21) hanno un'espressione eccessiva della proteina APP. L'aumentata espressione della proteina APP è comune non solo ai pazienti con sindrome di Down ma anche in pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer e da Sindrome dell'X Fragile.

### **Ruolo di $A\beta$ e APP nella patogenesi della malattia: maggiori dettagli**

La malattia di Alzheimer si manifesta con accumulo di frammenti proteici  $\beta$ A che si formano dal taglio del precursore APP. La proteina  $\beta$ A tende ad accumularsi e formare aggregati di varia grandezza che costituiscono le placche tossiche che portano alla morte neuronale. L'APP è modificato mediante due **vie molecolari (pathway molecolari)**. Nella via detta "non amiloidogena" (quella che non produce la proteina  $\beta$ A), APP è tagliata dall'enzima  $\alpha$ -secretasi in due frammenti: APP $\alpha$  solubile e C83 mentre nella via amiloidogena si liberano i frammenti C59 e appunto  $\beta$ A (Figura 2).

In particolare Johnston e collaboratori hanno dimostrato come in pazienti affetti da malattia di Alzheimer caratterizzati da una mutazione in una singola base nucleotidica sul gene APP (definita



**Swedish mutation**) non solo si osserva un accumulo della proteina  $\beta A$ , ma anche del suo precursore. Questo ha fatto pensare ad un'alterata produzione nella quantità di APP tossica per i neuroni. L'accumulo di  $\beta A$  dipende allora da un eccessivo taglio patologico (come si è pensato finora) o piuttosto semplicemente da una produzione eccessiva del suo precursore? In letteratura è stato anche dimostrato che la produzione di APP precursore del frammento  $\beta A$  è controllata da proteine chiamate "proteine che legano l'RNA" e da piccoli RNA definiti **microRNA**.

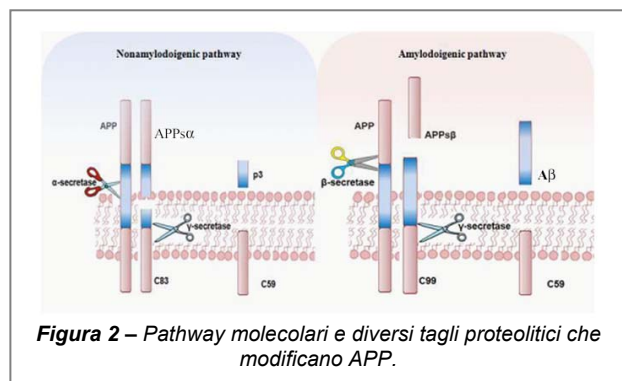


Figura 2 – Pathway molecolari e diversi tagli proteolitici che modificano APP.

Il meccanismo di controllo della traduzione avviene in **regioni regolatrici** non codificanti del messaggero (vedi Figura 3 da ). Esistono però due proteine che legano l'mRNA di APP nella **regione codificante** e ne regolano l'espressione in maniera opposta: hnRNP C, che stabilizza il messaggero e ne favorisce l'espressione e Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP) che invece ne blocca la **sintesi proteica** (Figura 4 da ). Quest'ultima proteina è assente nei pazienti affetti dalla Sindrome dell'X Fragile (patologia caratterizzata da ritardo mentale). L'eccesso di APP in pazienti con malattia di Alzheimer può dunque dipendere da un'alterazione del meccanismo di controllo dovuto alle "proteine che legano l'RNA" (FMRP e hnRNP C).

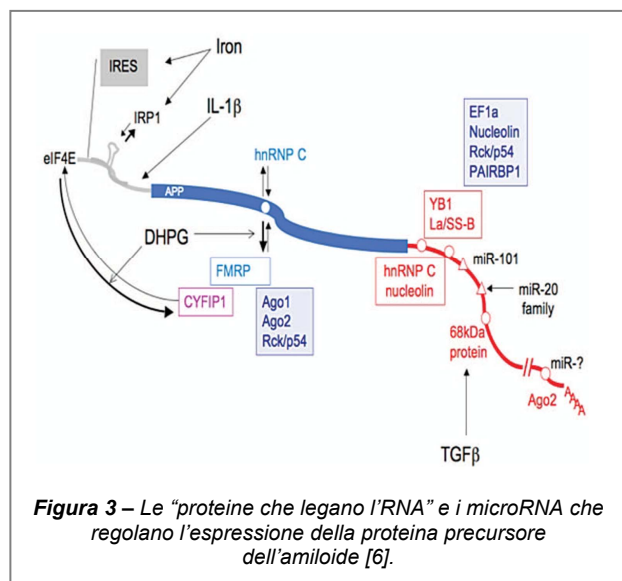


Figura 3 – Le "proteine che legano l'RNA" e i microRNA che regolano l'espressione della proteina precursore dell'amiloide [6].

In pazienti affetti dalla forma sporadica della malattia di Alzheimer e in modelli sperimentali di topo con mutazione *Swedish* sul gene APP (detto modello murino Tg2576) le "proteine che legano l'RNA" sono alterate nelle fasi pre-sintomatiche della patologia. Il meccanismo di sintesi proteica relativo al gene APP è quindi alterato nelle prime fasi della patologia portando dunque ad un accumulo della proteina APP e di conseguenza anche del suo prodotto neurotossico ( $A\beta$ ).

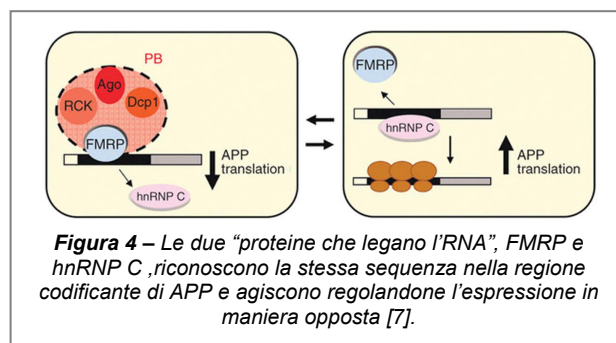


Figura 4 – Le due "proteine che legano l'RNA", FMRP e hnRNP C, riconoscono la stessa sequenza nella regione codificante di APP e agiscono regolandone l'espressione in maniera opposta [7].

La regolazione della sintesi proteica alle sinapsi dunque rappresenta un elemento fondamentale per l'attività neuronale e questi primi dati dimostrano che i pazienti affetti dalla malattia d'Alzheimer con deficit cognitivo hanno una maggiore sintesi proteica, maggiore produzione di APP e come conseguenza una maggiore produzione di frammenti neurotossici. Per la prima volta dunque si propone l'idea che la patologia di Alzheimer sia dovuta ad un eccesso di APP e che questo suo aumento nei pazienti con malattia di Alzheimer sia dovuto essenzialmente ad un'alterazione del meccanismo di sintesi proteica generale. Saranno necessari ulteriori esperimenti per confermare questi dati ma una volta stabilite la validità si potrà senza dubbio fornire una terapia alternativa e mirata per la cura di questa malattia.

### Bibliografia

- [1] Stelzmann R.A., Schnitzlein H.N., Murtagh F.R. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". Clin Anat 1995; 8:429-31.
- [2] Vignini A., Morganti S., Salvolini E., Sartini D., Luzzi S., Fiorini R., Provinciali L., Di Primio R., Mazzanti L., Emanuelli M. Amyloid precursor protein expression is enhanced in human platelets from subjects with Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: A Real-time PCR study. Exp Gerontol. 2013; 48:1505-1508.
- [3][5] Johnston J.A., Cowburn R.F., Norgren S., Wiehager B., Venizelos N., Winblad B., Vigo-Pelfrey C., Schenk D., Lannfelt L., O'Neill C. Increased  $\beta$ -amyloid release and levels of amyloid precursor protein (APP) in fibroblast cell lines from family members with the Swedish Alzheimer's disease APP670/671 mutation. FEBS Lett 1994; 354:274-278.
- [4] Westmark CJ and Malter JS. FMRP mediates mGluR5-dependent translation of Amyloid Precursor Protein. Plos Biol 2007; 5:e52.
- [6] Ruberti F., Barbato C., Cogoni C. Post-transcriptional regulation of amyloid precursor protein by microRNAs and RNA binding proteins. Commun Integr Biol 2010; 3:499-503.
- [7] Lee E.K., Kim H.H., Kuwano Y., Abdelmohsen K., Srikantan S., Subaran S.S., Gleichmann M., Mughal M.R., Martindale J.L., Yang X., Worley P.F., Mattson M.P., Gorospe M. hnRNP C promotes APP translation by competing with FMRP for APP

mRNA recruitment to P bodies. Nat Struct Mol Biol 2010;17: 732–739.

[8] Borreca A., Gironi K., Amadoro G., Ammassari-Teule M. Opposite dysregulation of Fragile-X Mental Retardation Protein and heteronuclear Ribonucleoprotein C Protein associates with enhanced APP translation in Alzheimer Disease. Molecular Neurobiol 2015.

#### **Autore: Antonella Borreca**

Antonella Borreca si laurea con lode nel 2005 in biologia. Prosegue il suo percorso con un PhD in neuroscienze molecolari e successivamente riceve numerose fellowships per postdoc in Belgio e in Italia. E' coautrice di numerose pubblicazioni scientifiche. Attualmente è Postdoc presso l'istituto di biologia cellulare e neurobiologia (CNR-IBCN) di Monterotondo, dove studia i meccanismi molecolari della neurodegenerazione.

#### **Info sui Revisori di questo articolo**

- **Giorgio Grasselli** è ricercatore post-doc in neurobiologia presso University of Chicago (USA).
- **Daniela Veber** è Post-doc Consultant presso il Laboratorio di Neuropatologia del Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute - Università degli Studi di Milano. Da anni si occupa di ricerche sui meccanismi molecolari alla base di alcune patologie neurologiche tra cui la neuropatia da carenza di vitamina B12.
- **Erika Moretti** lavora in ambito commerciale estero per un'azienda chimica. Nel tempo libero pratica la corsa e fa parte di una compagnia teatrale di paese.
- **Epis Serena** è una ex-insegnante di scuola primaria. Si è occupata per anni di educazione, formazione e tecniche di apprendimento.