

Sintesi di Composti d'interesse Medico per il
Trattamento del Morbo d'Alzheimer

Relatore: Annamaria DeAgostino

Candidato: Lorenzo Castellino

Anno Accademico 2018-2019

Indice

1	Introduzione al Morbo d'Alzheimer	1
1.1	L'Importanza della Ricerca	1
1.2	β -Amiloidi e Placche Amiloidiche	2
2	Strategie d'Intervento	6

1 Introduzione al Morbo d'Alzheimer

La malattia di Alzheimer-Perusini, nota più comunemente come morbo d'Alzheimer (AD), è una tra le forme più diffuse al mondo di demenza senile. Dal punto di vista medico la patologia è definita come "disturbo neurocognitivo maggiore o lieve dovuto a malattia di Alzheimer".[1] I sintomi associati sono differenti da individuo ad individuo, in generale nei pazienti riconosciuti si sono osservate:

1. Perdita di memoria a breve termine.
2. Difficoltà a concentrarsi, organizzarsi e di pianificazione.
3. Difficoltà a seguire e/o formulare discorsi di senso compiuto.
4. Difficoltà a giudicare distanze e spazi.
5. Perdita di orientamento spaziale e temporale.
6. Cambi repentini dell'umore.
7. Allucinazioni visive.

La demenza è una patologia di tipo progressivo, ovvero si ha un peggioramento dei sintomi col passare del tempo. La velocità di tale processo varia da persona a persona, tendenzialmente l'aspettativa media di vita successiva alla diagnosi della condizione va dai 3 ai 10 anni. [11]

1.1 L'Importanza della Ricerca

L'incidenza dell'AD è in aumento tanto da individuare nella ricerca di una cura come una delle sfide per il nuovo millennio: stando al World Alzheimer

Report del 2018, stilato dall'Alzheimer's Disease International ovvero l'associazione internazionale per la lotta all'Alzheimer in stretta collaborazione con la World Health Organization, si stima che nel mondo circa 50 milioni di persone siano affette da demenza. Ciò si traduce in una spesa annua per il trattamento dei malati che rasenta il miliardo di dollari.

Con l'aumento dell'aspettativa media di vita si prevede che nel 2050 il numero di casi sarà il triplo di quello odierno e si prospetta una spesa doppia rispetto a quella attuale.[3]

Stando a queste previsioni l'individuo su 85 nel 2050 sarà affetto da demenza.

L'individuazione delle cause che portano al presentarsi dell'AD è uno dei punti salienti della ricerca in campo medico e biochimico, sono state portate avanti molte ipotesi a riguardo. Al momento una delle tesi più avvalorate e studiate è quella della formazione di aggregati proteici nel liquido cerebrospinale.

1.2 β -Amiloidi e Placche Amiloidiche

Con il termine β -amiloide ($A\beta$) si indica un frammento proteico insolubile non ramificato, il nome è dovuto al fatto che al momento della scoperta, viste le sue proprietà si pensò in ad una similitudine con le molecole d'amido benchè dal punto di vista della composizione chimica non ci siano particolari somiglianze.[2]

L'origine di queste strutture è legata all'azione congiunta di tre enzimi (α -secretasi, β -secretasi e γ -secretasi) su di un substrato proteico noto come APP (Amyloid Precursor Protein). L'APP è una proteina trans-membrana di modeste dimensioni (circa 700 residui), viene trasportata lungo l'assone delle cellule neuronali e si accumula nei siti presinaptici. Il suo rilascio

è regolato dall'attività elettrica cerebrale, si suppone infatti che abbia un ruolo fondamentale nella regolazione dell'eccitabilità neuronale.[10] La porzione che interessa la formazione di $A\beta$ è situata nel dominio extracellulare dell'APP. Come si può osservare nella Figura 1 i tre enzimi sopracitati agiscono in punti ben definiti e tra loro differenti della proteina; in particolare si osservi come l'azione dell' α -secretasi non porti alla formazione del frammento βA mentre l'azione dell'enzima β in congiunzione all'enzima γ generi la particolare sequenza.[6]

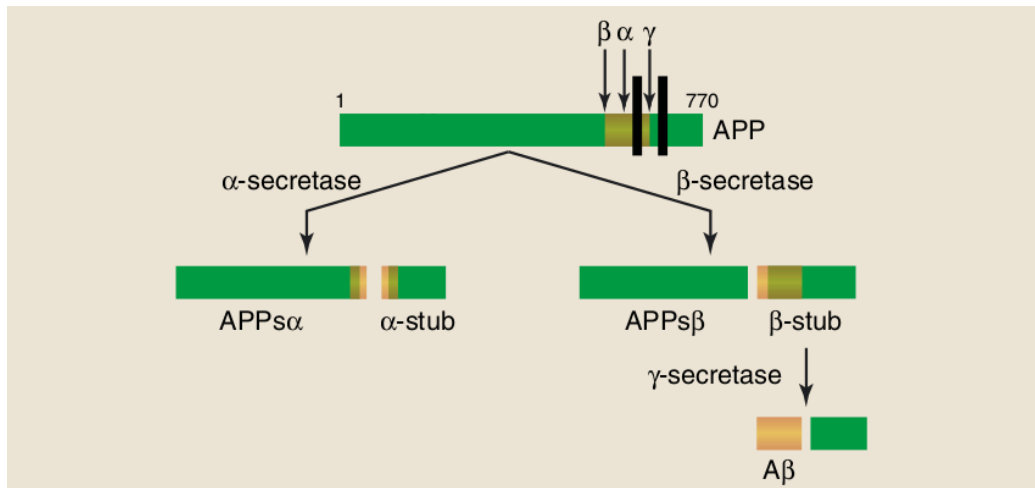


Figura 1: Azione degli enzimi $\alpha/\beta/\gamma$ -secretasi sul substrato APP.

I frammenti prodotti sono di due varietà che si differenziano per il numero di residui in essi contenuti, ecco quindi che possiamo distinguere i $A\beta$ -40 e i $A\beta$ -42 rispettivamente formati da 40 e 42 amminoacidi. Il rapporto tra le quantità prodotte delle due forme é di particolare importanza in quanto la βA -42 tende a formare oligomeri e fibrille più facilmente rispetto all' βA -40 molto probabilmente vista la minore solubilità data dai due residui idrofobici in più.[8, 7]

La produzione di β in piccole quantità é un processo normale; delle funzioni osservate citiamo: [4]

1. Funzione antibatterica, antifunginea e antivirale.
2. Soppressione tumorale.
3. Meccanismo di riparazione di falle nella barriera emato-encefalica (azione simile alle piastrine nel sangue).
4. Regolazione dell'attività sinaptica.

Malgrado i benefici per l'organismo una sovrapproduzione di $A\beta$ o una sproporzione verso la forma contenente 42 residui associata ad uno smaltimento non efficace sembra essere una causa sufficiente per lo sviluppo precoce del Morbo d'Alzheimer. [7] La demolizione avviene sia direttamente nel cervello, come abbiamo infatti visto l' α -secretasi effettivamente rende innocui i frammenti amiloidici scindendoli in due porzioni inerti; ma una gran parte di essa è delegata ad enzimi demolitori presenti nel fegato. La diffusione del frammento proteico insolubile è regolata dal recettore proteico LRP1 il cui processo di endocitosi è contrastato dall'azione del recettore antagonista RAGE (Figura 2).[9, 5]

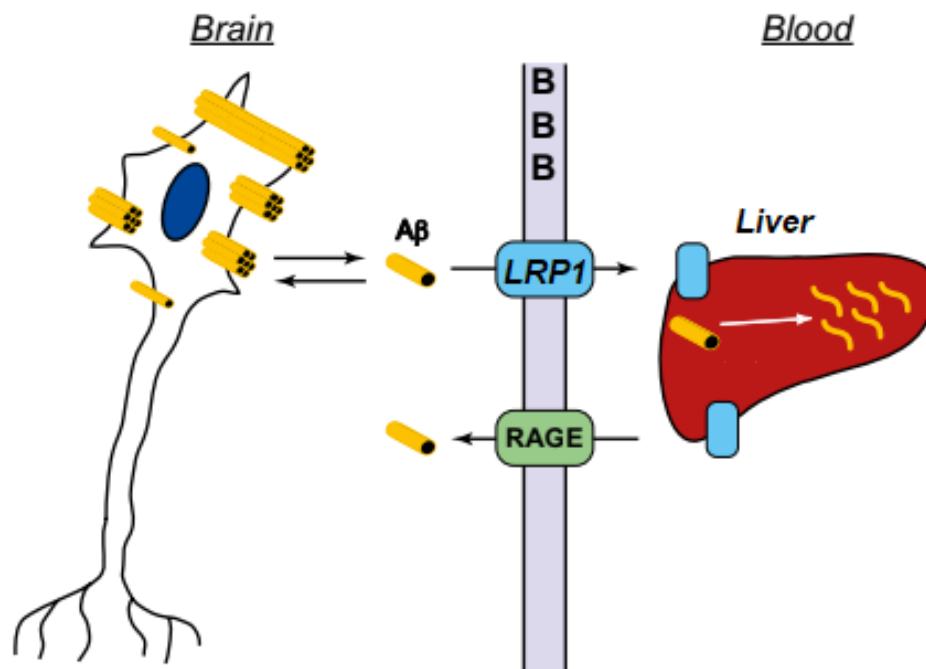


Figura 2: Fenomeno di migrazione dei $A\beta$ attraverso la barriera ematoencefalica (BBB) verso il fegato ed effetto inverso legato al recettore RAGE).

All'aumento della concentrazione di $A\beta$ nel liquido cerebrospinale è infatti associata la tendenza alla formazione di aggregati proteici più grandi ed insolubili detti comunemente "placche" o "fibrille". L'accumulo di queste altera la chimica delle sinapsi, rallentando la trasmissione tra neuroni fino al punto di impedirla, causando così infine la morte della cellula.

Altre evidenze sperimentali mostrano come l'organismo, a causa di invecchiamento o condizioni di stress, come ad esempio la mancanza di sonno, risulta meno efficiente nella loro demolizione, amplificando gli effetti di accumulo nel liquido cerebrospinale.

Gli scarsi risultati ottenuti seguendo la via della neurotossicità diretta dei

$A\beta$ ha portato alla teorizzazione e in seguito all'osservazione di concentrazioni anormali di ioni metallici in pazienti affetti dall'AD. I metalli presi in esame sono Ferro, Rame e Zinco le cui concentrazioni, superato il valore di circa 10^{-7} M diventano rilevanti per quanto riguarda la possibilità di essere complessati dai $A\beta$ causando una tossicità diretta o fungendo come centri iniziatori di polimerizzazione per le fibrille amiloidiche.[8]

2 Strategie d'Intervento

Visto il complesso sistema che regola la comparsa dei $A\beta$ vien da se che anche i metodi per cercare di limitarne la presenza o gli effetti sull'organismo saranno altrettanto variegati.

Le metodologie d'intervento studiate nel panorama della ricerca biomedica sono tra le più disparate, limitandoci solo a tecniche che agiscono direttamente sui $A\beta$ o sui loro effetti sull'organismo possiamo nella seguente trattazione ci limiteremo a presentarne alcuni con esempi di composti potenzialmente interessanti dal punto di vista farmacologico soffermandoci infine in maniera più estesa su di un possibile processo di sintesi per ognuno di essi.

Riferimenti bibliografici

- [1] Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.
- [2] Encyclopedia of biological chemistry.
- [3] World alzheimer report 2018 | alzheimer's disease international.
- [4] BROTHERS, H. M., GOSZTYLA, M. L., AND ROBINSON, S. R. The physiological roles of amyloid-beta peptide hint at new ways to treat alzheimer's disease. 118. WOS:000430859600001.
- [5] DRIES, D. R., YU, G., AND HERZ, J. Extracting beta-amyloid from alzheimer's disease. 3199–3200. WOS:000300828200011.
- [6] GOEDERT, M., AND SPILLANTINI, M. G. A century of alzheimer's disease. 777–781. WOS:000241729800034.
- [7] IRVINE, G. B., EL-AGNAF, O. M., SHANKAR, G. M., AND WALSH, D. M. Protein aggregation in the brain: The molecular basis for alzheimer's and parkinson's diseases. 451–464. WOS:000257727000012.
- [8] KEPP, K. P. Bioinorganic chemistry of alzheimer's disease. 5193–5239.
- [9] LILLIS, A. P., MIKHAILENKO, I., AND STRICKLAND, D. K. Beyond endocytosis: LRP function in cell migration, proliferation and vascular permeability. 1884–1893. WOS:000230776000039.
- [10] MATTSON, M. P. Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. 1081–1132.
- [11] TODD, S., BARR, S., ROBERTS, M., AND PASSMORE, A. P. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. 1109–1124. WOS:000325368600002.