

# Misfolding

## Prioni e malattie correlate

### 1 Introduzione

Le proteine prioniche sono in grado di agire come agenti infettivi in assenza di materiale genetico (DNA o RNA) che ne trasporti il messaggio.

Le patologie prioniche umane possono insorgere:

- spontaneamente
- per trasmissione del gene mutato di una proteina prionica

I sintomi di tali malattie comprendono atassia, demenza e paralisi e il decorso è solitamente fatale.

I danni più gravi interessano l'encefalo, dove gli esami evidenziano placche amiloidi e degenerazione spongiforme.

### 2 Struttura della proteina prionica

Si tratta di una glicoproteina contenente carboidrati e fosfatidilinositolo, che la ancora al lato extracellulare della membrana citoplasmatica. Lì svolge funzioni recettoriali. La proteina prionica può assumere due conformazioni:

- **PrP<sup>c</sup>**, la variante normale ad alta solubilità. Contiene tre  $\alpha$ -eliche e due piccoli segmenti a filamento  $\beta$ .
- **PrP<sup>Sc</sup>**, la variante mutata. È caratterizzata dalla conversione di una delle eliche in filamento  $\beta$ .

### 3 Patogenesi

La conformazione **PrP<sup>Sc</sup>** spinge altri prioni a mutare verso questa struttura, e ad aggregare in amiloidi mediante interazioni fra i filamenti  $\beta$ .

L'assunzione della conformazione difettosa è irreversibile e gli aggregati fibrillari insolubili, simili fra le varie patologie, causano gravi danni nel sistema nervoso.

Il loro aumento è ad esempio correlato ad Alzheimer, Parkinson e SLA.

Sono stati teorizzati due meccanismi per la propagazione di **PrP<sup>Sc</sup>**:

- **nucleazione-polimerizzazione**, secondo cui la forma mutata è normalmente in equilibrio con quella normale del prione, ma la polimerizzazione è lenta.  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  agisce iniziando il processo di nucleazione della polimerizzazione, che continua poi attraverso i frammenti sintetizzati.
- **stampo** la forma mutata agisce da stampo per la trasmissione della forma mutata alle proteine normali.

## 4 Trasmissione

Le patologie prioniche umane sono pleiotropiche, con fenotipo dipendente dalla causa di insorgenza e dai polimorfismi presenti nel gene prionico posseduto dall'individuo.

Le possibili vie di trasmissione sono:

- formazione sporadica e spontanea di  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ , come nella malattia di **Creutzfeldt-Jacob**
- ingestione di  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  presente nelle carni di animali malati
- difetto nel gene prionico, il cui prodotto assume preferenzialmente la conformazione  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ , come nella malattia di **Gerstmann** e nell'**insonnia fatale familiare**

CJD sporadica insorge attorno a 70 anni e ha decorso di circa sei mesi; una variante insorge invece a circa 30 anni e ha decorso di un anno.

Una possibile fonte di CJD è la via iatrogena, per somministrazione di sostanze contaminate provenienti da cadaveri o soggetti malati.

## 5 Altre malattie da misfolding

Le proteine misfolding non presentano la loro conformazione nativa e funzionale, e non sono state debitamente eliminate dai sistemi di controllo cellulare.

La conformazione mutata può causare perdita (LoF) o guadagno (GoF) di funzione, alterando i processi cellulari.

### 5.1 BSE e CJD

Già descritte, causate dall'attività di prioni mutati.

### 5.2 Alzheimer

Questa patologia è associata al **peptide  $\beta$ -amiloide  $A\beta$** , di 40-42 amminoacidi e derivato dal precursore amiloide **APP** presente sulle membrane.

APP è processata da  $\alpha$ - e  $\gamma$ -secretasi in condizioni fisiologiche, ma quando intervengono le secretasi  $\beta$  e  $\gamma$  si ha la formazione di  $A\beta$ .

Esso presenta una prevalenza di struttura secondaria  $\beta$ , e interagisce con altri  $A\beta$  nel formare aggregati fibrillari.

Nell'Alzheimer, la contemporanea presenza di aggregati  $A\beta$  sulle membrane cellulari e di

$\tau$  all'interno delle cellule del tessuto nervoso, causa uno stato infiammatorio che danneggia gravemente e irreversibilmente l'encefalo.

In particolare, la degradazione inizia dalle aree ippocampali, coinvolte in memoria e apprendimento, e si propaga poi alle aree di pensiero e pianificazione del lobo frontale, e quindi a quelle adibite al linguaggio.

Il difetto principale dell'Alzheimer riguarda la via colinergica: difetti di colina-acetiltransferasi e di altri componenti del sistema di AcH porta a degenerazione dei neuroni interessati.

La patologia ha prevalenza del 47% oltre gli 85 anni.

Si ipotizza l'uso di inibitori di  $\beta$ - e  $\gamma$ - secretasi per ridurre il processo di formazione delle fibrille.

### 5.3 Parkinson

$\alpha$ -sinucleina forma fibrille insolubili all'interno delle cellule, che formano i cosiddetti **corpi di Lewy**.

### 5.4 Altre

Sono dovute a misfolding la **fibrosi cistica** (CFTR), l'**amiloidosi**, la sindrome di Marfan (fibrillina del connettivo dei vasi), la malattia di Fabry, Gaucher e altre.