



biogem

I SEMINARI DI BIOGEM

20 MAGGIO 2019 ORE 12.00

Approfondimenti Culturali e Scientifici  
Unità di Ricerca Scienza e Società



# Sindrome Alzheimer-simile in neuroni deprivati di NGF e un anticorpo monoclonale per contrastarla

**Prof. Pietro Calissano**

*European Brain Research Institute (EBRI)*

## **Abstract**

Il morbo di Alzheimer (M<sub>d</sub>A) colpisce in Italia circa 500.000 persone e la sua incidenza nella popolazione mondiale è destinata a crescere con il progressivo allungamento della vita media. Il M<sub>d</sub>A, come descritto dall'omonimo anatomo-patologo, è caratterizzato dalla co-presenza, in selettive aree cerebrali quali quelle limbiche e corticali, di depositi di amiloide (denominati placche senili) e di aggregati neurofibrillari (NFT) formati da parti modificate (iperfosforilate e/o tronche) della proteina tau. Negli ultimi due decenni si è a lungo dibattuto se la causa primaria della malattia fossero le placche senili o i NFT. Attualmente vi è un certo consenso sulla conclusione che ad iniziare gli eventi tossici siano i componenti amiloidogenici, ma che a provocare la degenerazione neuronale e la sua diffusione (paragonata ad una infezione prionica) siano i derivati della proteina tau.

Le prime vie nervose coinvolte nel M<sub>d</sub>A sono le vie colinergiche che presiedono a funzioni cognitive (memoria, pensiero) di primaria importanza. Una larga parte dei neuroni colinergici che le formano dipendono dal nerve growth factor (NGF) per la sopravvivenza ed il funzionamento.

Il nostro gruppo di lavoro è da lungo tempo impegnato nello studio del NGF e del suo possibile impiego per la cura del M<sub>d</sub>A. Nel corso di questi studi si è osservato che le cellule bersaglio del NGF vanno incontro a morte per apoptosi quando sono private di questo fattore di crescita. Nel corso di una lunga serie di studi condotti su diversi modelli sperimentali, cellulari ed animali NGF-dipendenti, abbiamo dimostrato che il processo di apoptosi che si verifica dopo sottrazione del NGF è determinato dall'attivazione sia della via amiloidogenica, con produzione di peptidi amiloidi A<sub>1-40</sub>; A<sub>1-42</sub>, sia da modificazioni della proteina tau con conseguente formazione di frammenti neurotossici. In seguito ad una successiva serie di studi, sia morfologici che biochimici e funzionali, abbiamo individuato il peptide più tossico (NH<sub>222-44</sub>), derivato da proteolisi all'N-terminale di tau, e prodotto un anticorpo monoclonale che si lega selettivamente ad esso bloccandone l'azione, sia in vitro che in vivo. L'iniezione di questo anticorpo nella vena caudale di topi, ingegnerizzati per lo sviluppo di una sindrome Alzheimer-simile, ha dimostrato una marcata efficacia nell'antagonizzare i sintomi istopatologici, comportamentali e neurofisiologici, prospettando interessanti applicazioni terapeutiche per il trattamento del M<sub>d</sub>A che stiamo attualmente investigando.

Via Camporeale Area P.I.P. - Ariano Irpino (AV) - Italy  
Ph. +390825881811 - Fax +390825881812  
[www.biogem.it](http://www.biogem.it) - [biogem@biogem.it](mailto:biogem@biogem.it)