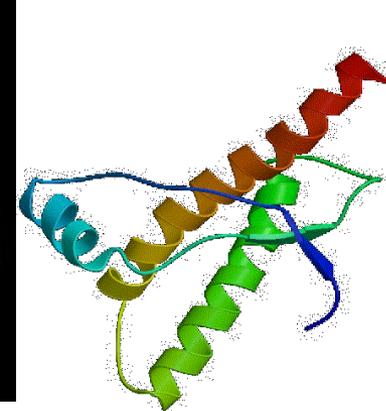
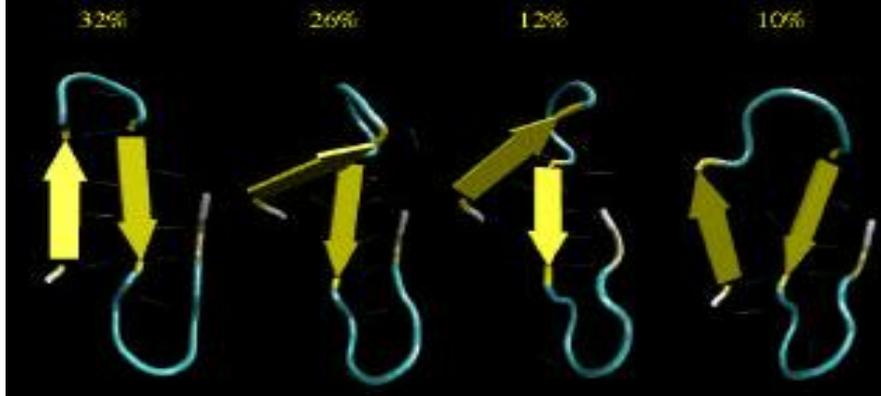
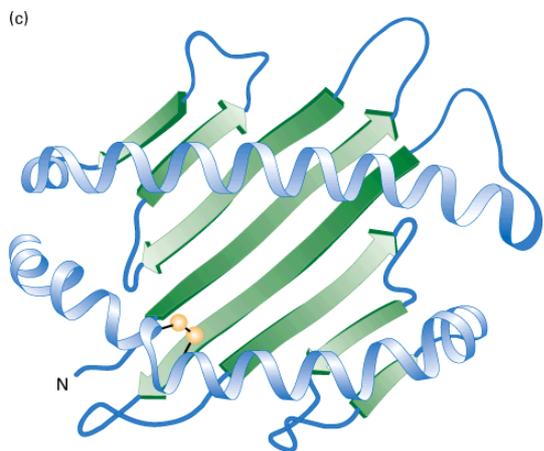
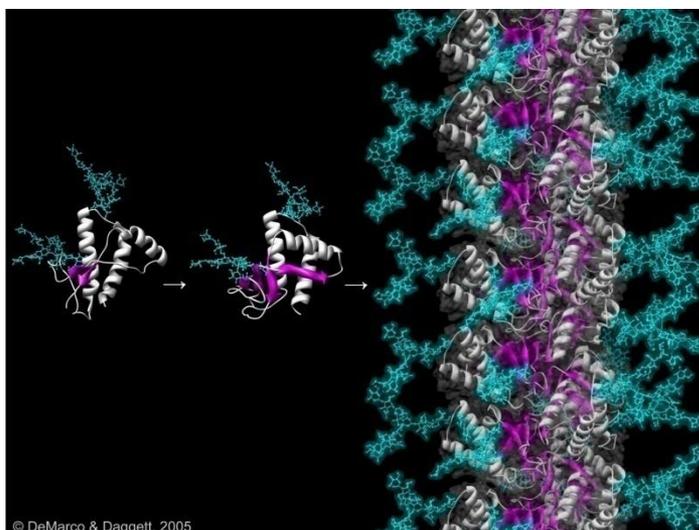


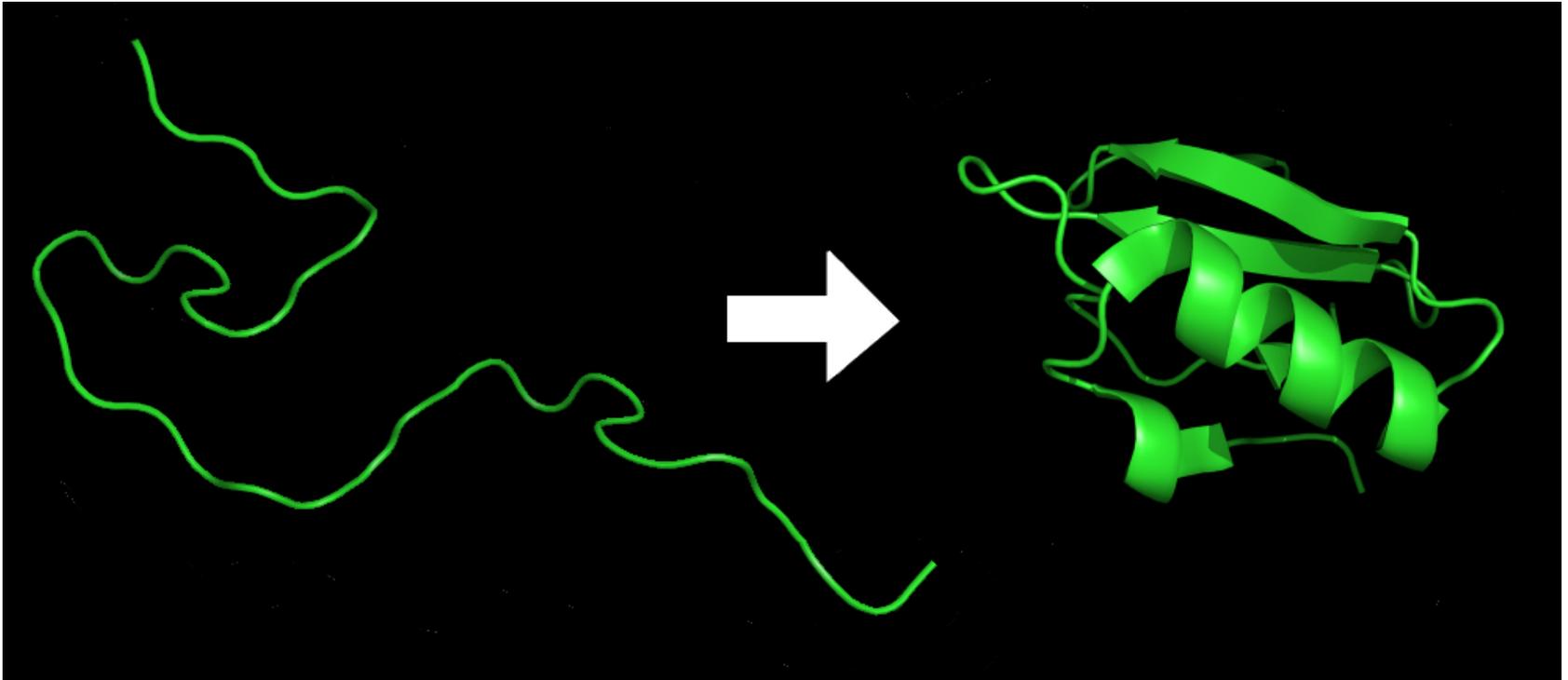
(c)



Patologie umane originate dal misfolding delle proteine



General facts on protein folding



x

Folding e Misfolding delle proteine

- **Folding** : è il processo di ripiegamento molecolare attraverso il quale le proteine ottengono la loro struttura tridimensionale.
- **Misfolding**: indica l'errato ripiegamento delle proteine, che è alla base di molte patologie umane, definite malattie da *misfolding*.

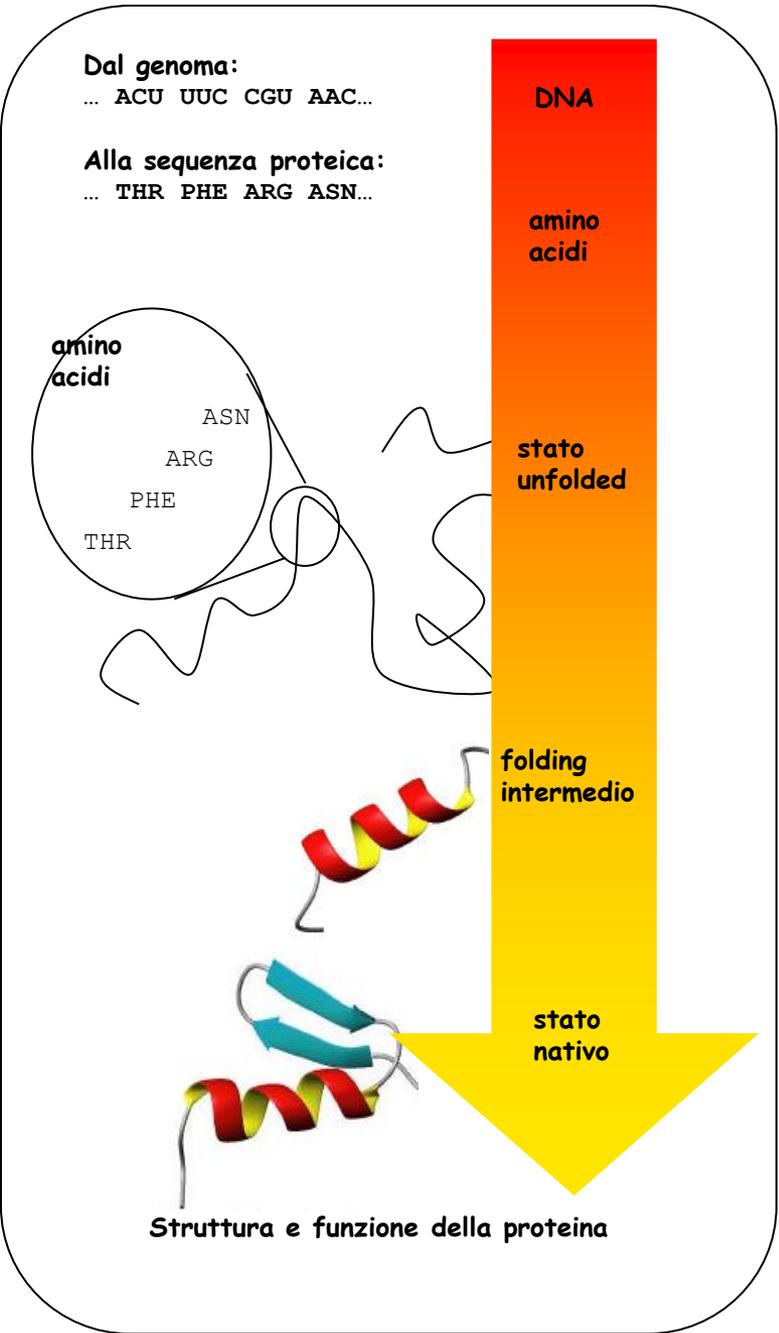
Il genoma umano contiene l'informazione per codificare circa 35 000 proteine diverse, che sono espresse e funzionanti nelle diverse cellule dell'organismo in modo differenziato.

Tutte le funzioni vitali dipendono dalle proteine e, come noto, l'alterazione della struttura di una proteina porta ad una alterazione o perdita della funzione specifica, come avviene nelle malattie genetiche

Le proteine acquistano spontaneamente la loro struttura tridimensionale, cui è legata in modo indissolubile la funzione biologica. Questo processo di "strutturazione" delle proteine (detto *folding*) è codificato nella particolare sequenza aminoacidica di ogni proteina

*Protein **folding** is the process by which a protein structure assumes its functional shape or conformation*

L'alterazione del *folding* di una proteina, infatti, può provocare delle malattie di tipo degenerativo



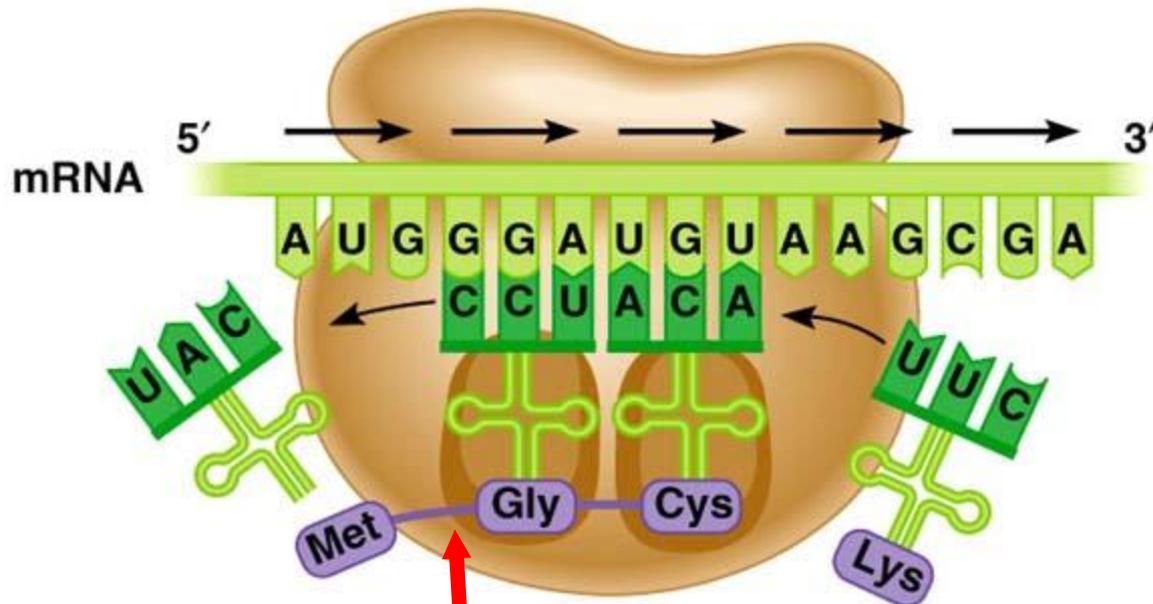
- Sebbene la sequenza degli amminoacidi determini la struttura tridimensionale della proteina sono necessari fattori proteici che agevolino il “folding”.
- Il continuo monitoraggio del corretto ripiegamento viene effettuato dalle “chaperon”.
- I prodotti mal ripiegati, frutto del misfolding, sono eliminati da un sistema definito proteosoma-ubiquitina.
- La mancata eliminazione delle proteine genera l’accumulo di fibrille amiloidi (strutture che sono la causa di patologie che prendono il nome di amiloidosi)

Ogni tRNA ha legato a se un Aa con legame estere (il gruppo carbossilico dell'Aa reagisce con l'OH del ribosio formando un estere e poi reagisce con l'Aa dell'altro tRNA formando il legame peptidico)

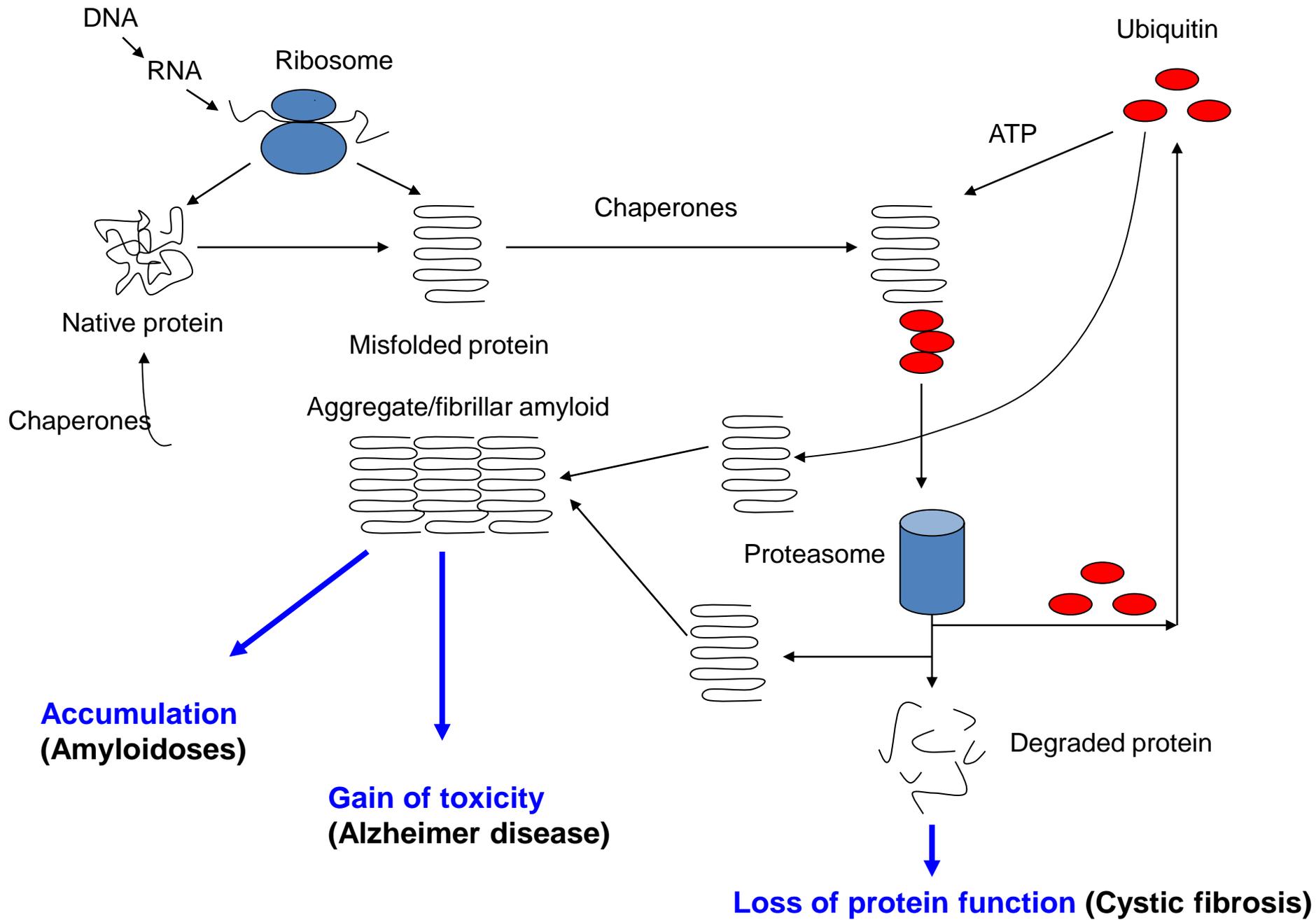
Dalla
propedeutica
biochimica

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Translating a polypeptide



B



X Chaperones

- assist other proteins to achieve a functionally active 3D structure
- prevent the formation of a misfolded or aggregated structure

Molecular chaperones recognise misfolded protein, bind to the hydrophobic surfaces and inhibit aggregation. Most of these molecules are heat shock proteins (formed during thermal damage)-protect against denaturation.

Chemical chaperones influence the protein folding environment inside the cell, stabilize proteins against thermal and chemical denaturation (glycerol).

Pharmacological chaperones bind to specific conformations and stabilize them. They are effective in rescuing proteins from proteasomal degradation.

x

The Protein Quality Control (PQC) system

Role of chaperones

- To help proteins in their folding process
- To unfold misfolded proteins before their degradation by the proteasome unit
- To protect proteins from interfering interactions during folding

Le malattie da misfolding proteico, le possiamo distinguere in

1. proteine alterate che formano aggregati fibrillari insolubili (malattie neurodegenerative)
2. proteine alterate vengono degradate dal proteasoma per cui è il deficit di proteina = causa malattia

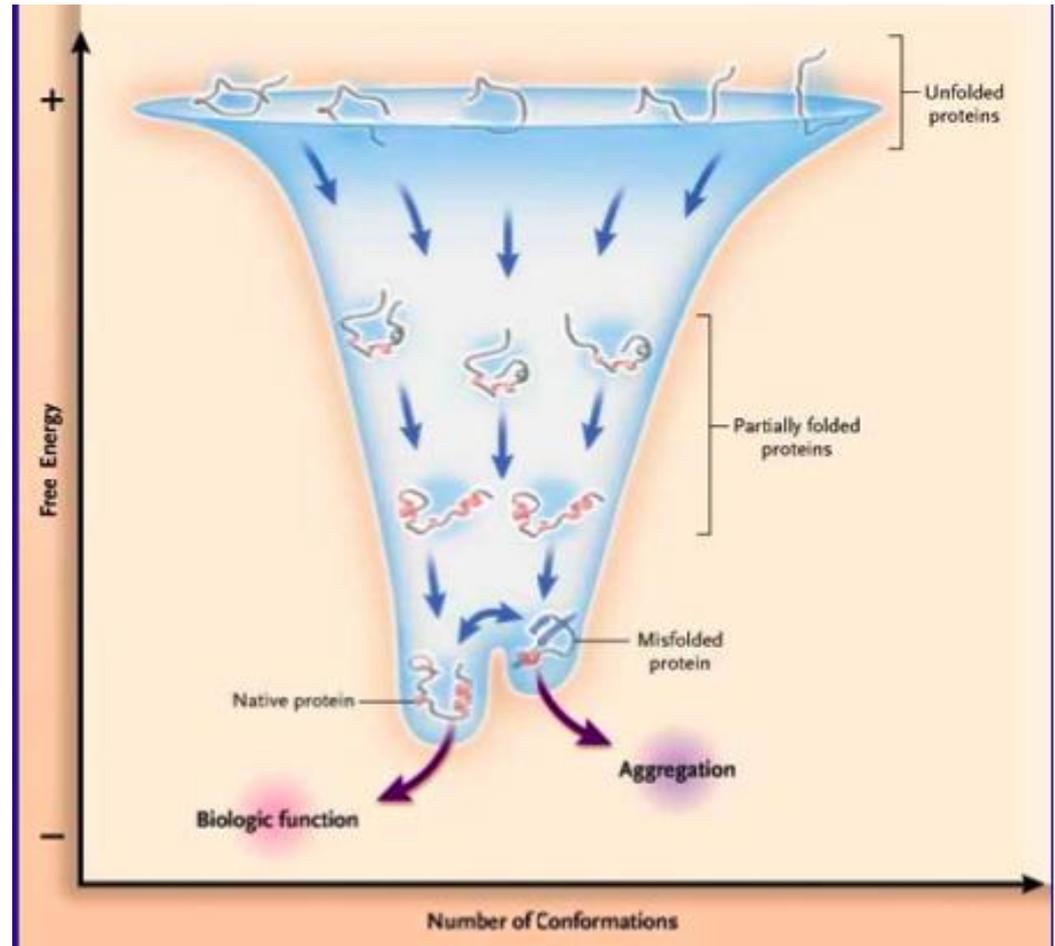
I prodotti mal ripiegati vengono demoliti da un sistema complesso, ATP-dipendente, detto:

PROTEASOMA-UBIQUITINA

X

- **Proteasoma** : è un complesso multiproteico di 26S che ha il compito di degradare polipeptidi all'interno della cellula. E' costituito da un core che ha la funzione di ospitare e poi degradare i substrati poli-ubiquinati.
- **Ubiquitina** : è una piccola proteina regolatoria, presente in tutte le cellule, *ubiquitaria*. La poli-ubiquitinazione (l'aggiunta di almeno 4 molecole di ubiquitina al substrato proteico) determina il riconoscimento da parte del proteasoma per la degradazione.
- La mono-ubiquitinazione determina altri destini per regolare altre funzioni.

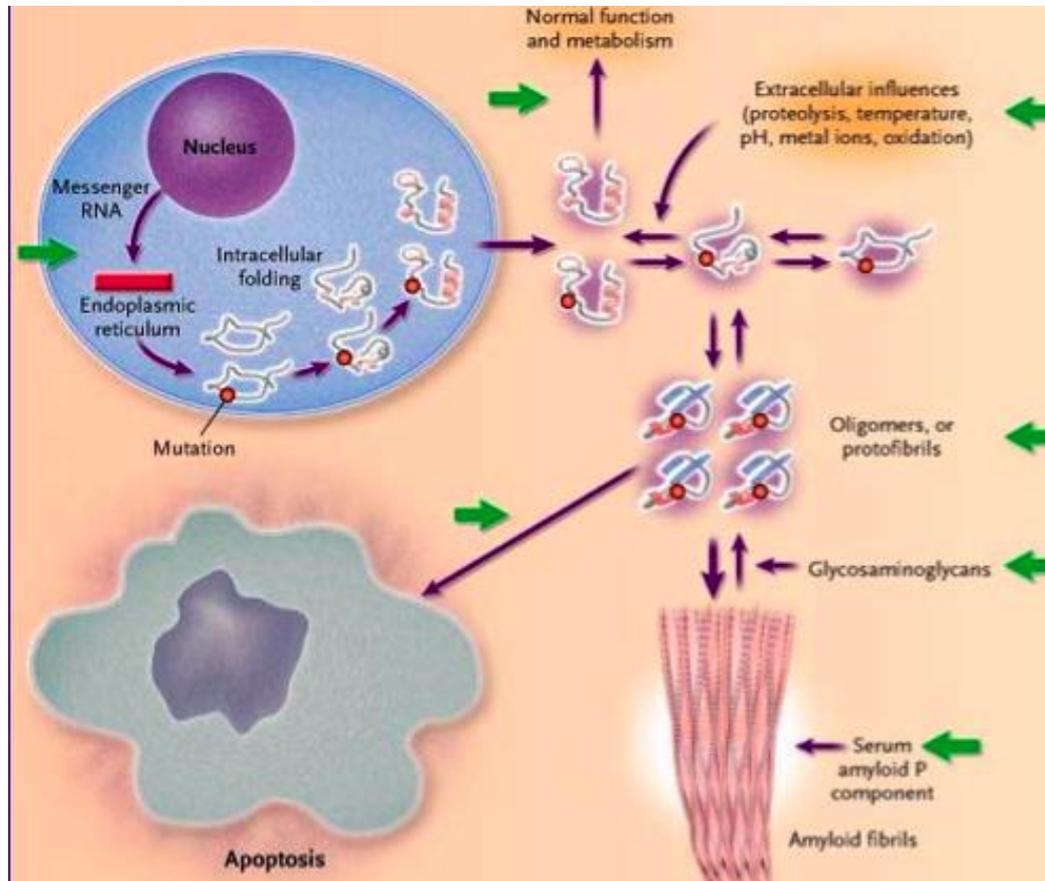
Il ripiegamento delle proteine



AMILOIDE = L'amiloide è una sostanza derivante dalla mutazione di una proteina che, per cause ancora non completamente note si trasforma da solubile a insolubile. È quindi un disordine del folding delle proteine che normalmente solubili vengono depositate come fibrille insolubili che distruggono la struttura del tessuto e causano la malattia. Sebbene **sono circa 20 differenti** proteine che pur non essendo correlate tra loro **possono formare le fibrille amiloidi** il core che le accumuna è una prevalenza di **beta foglietti**

Patogenesi dell'amiloide

X



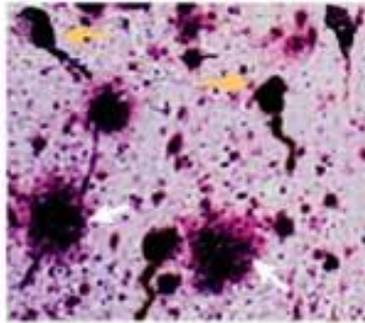
AGGREGAZIONE PROTEICA: AMILOIDOSI

Le patologie da aggregazione proteica originano da anomalie sia del folding (**misfolding**) che del corretto assemblaggio delle proteine.

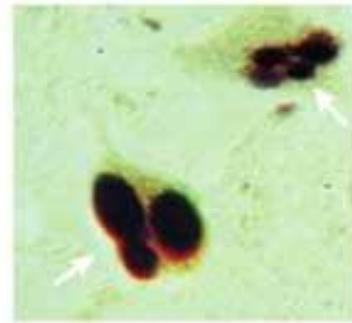
Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med. 2003, 349:583-596.

Patologie da aggregazione proteica

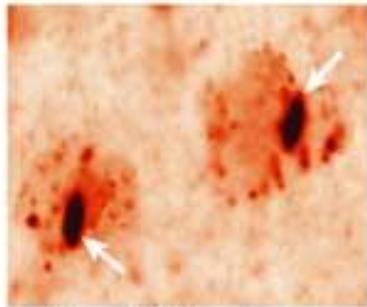
- $A\beta$ (beta amiloide) ➤ *Malattia di Alzheimer*
- Proteina Prionica ➤ *Malattia di Creutzfeld-Jacob*
- Huntingtina ➤ *Corea di Huntington*
- α -Sinucleina ➤ *Malattia di Parkinson*



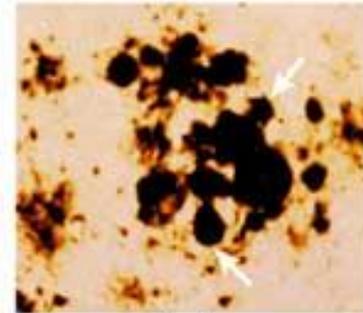
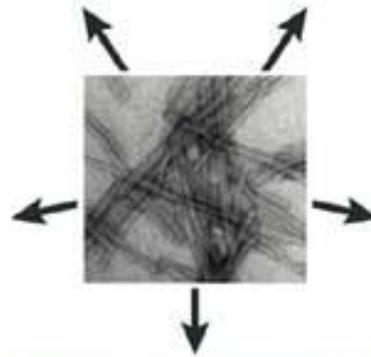
Alzheimer's plaques and tangles



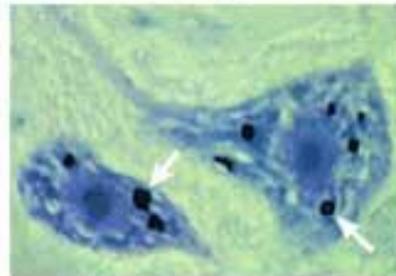
Parkinson's Lewy bodies



Huntington's intranuclear inclusions



Prion amyloid plaques



Amyotrophic lateral sclerosis aggregates

Amiloidosi :

non è una malattia ma un **gruppo di malattie** che hanno in comune il deposito di proteine che hanno avuto un misfolding che le porta a formare delle fibrille insolubili che si depositano nei tessuti extracellulari alterandone la funzione

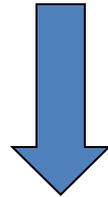
Criteri di classificazione delle amiloidosi

- Natura della proteina dell'amiloide
- Se la malattia è acquisita o ereditaria
- Distribuzione anatomica dei depositi di amiloide

x

Malattie neurodegenerative caratterizzate da "protein misfolding"

Protein misfolding = alterato ripiegamento



Modificazione della struttura secondaria
della proteina, che ne facilita
l'aggregazione.

Esempi di questo tipo di alterazioni nell'ambito della neurologia sono :

le **Encefalopatie spongiformi trasmissibili**

e altre malattie degenerative del cervello, quali, ad esempio,

la malattia di Alzheimer,

il Parkinson e

la malattia di Huntington,

nelle quali si verificano variazioni conformazionali delle proteine (da α -elica o *random coil a foglietto* β) che causano aggregazione e successivamente formazione di fibrille insolubili.

In particolare, due esempi di malattie neurodegenerative rilevanti, dato l'alto impatto sociale ed economico, sono dovuti :

➤ **alla famiglia delle proteine prioniche (PrP)**

➤ **e all'amiloide (A β) presente nelle placche dell'Alzheimer**

A livello molecolare, la eziologia delle due malattie, l'Alzheimer e la malattia da prioni, presentano notevoli analogie.

In entrambi i casi sembra evidente una relazione tra la formazione di aggregati (fibrille amiloidi) e la patogenesi della malattia e inoltre la formazione degli aggregati è preceduta dal "*misfolding*" della proteina

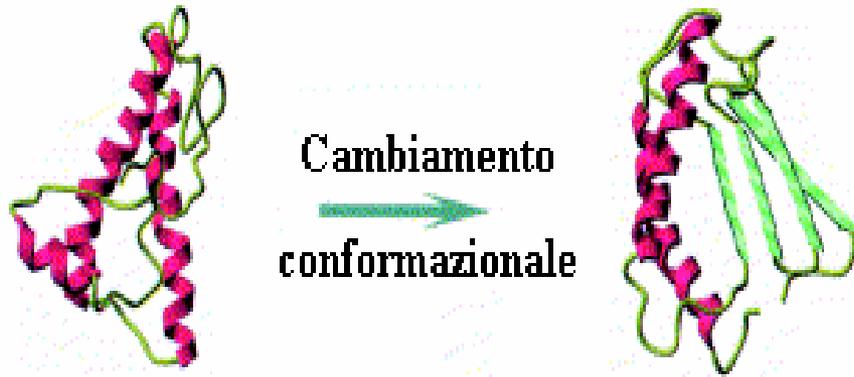
Nella malattia di Alzheimer, **il peptide β -amiloide** è considerato il responsabile della formazione delle placche extracellulari e le sue proprietà fibrillogeniche sembrano essere associate alla conversione strutturale da α -elica a foglietto β .

E stato però recentemente dimostrato che anche le forme protofibrillari possono rallentare la trasmissione sinaptica causando i *deficit di memoria e apprendimento* caratteristici della malattia.

Ciò implica che gli eventi iniziali del processo amiloidogenico, che precedono l'aggregazione fibrillare dell'amiloide, potrebbero essere sufficienti a compromettere l'efficienza sinaptica.

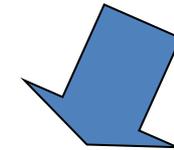
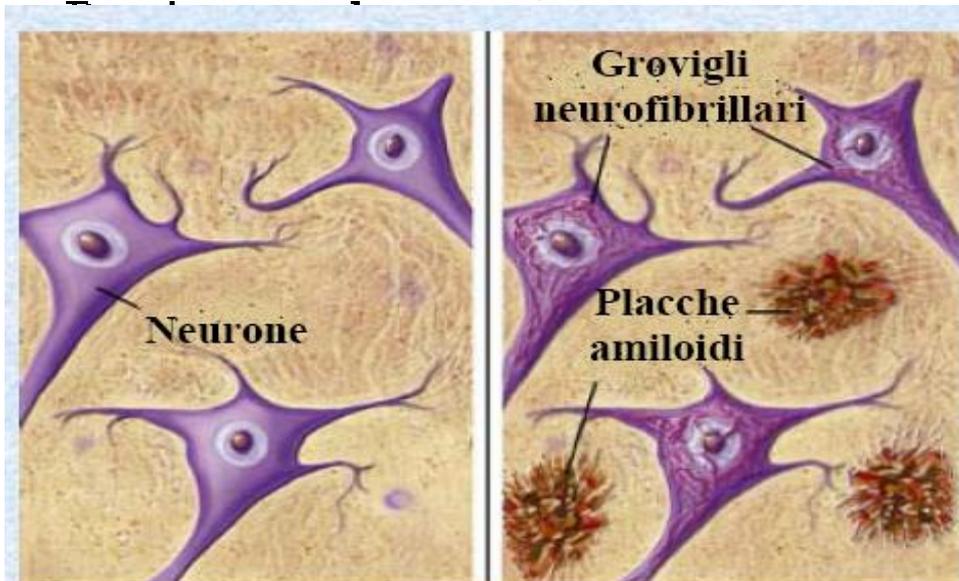
Amiloidosi trasmissibili

MALATTIE NEURODEGENERATIVE



- Morbo di Parkinson
- Morbo di Alzheimer
- Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (TSE)

- ✓ CJD
- ✓ nvCJD



Agente infettivo:

PROTEINA

X

Cos'è il Prione?

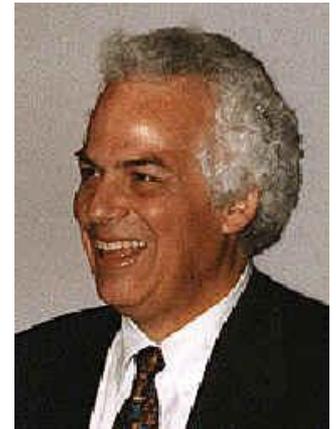
Il termine Prione è stato coniato nel 1982 da Stanley Prusiner, per denominare una particella infettiva con caratteristiche inedite, in particolare la resistenza ai raggi U.V., la mancanza di acidi nucleici e la composizione esclusivamente proteica

(pr per proteina, i per infettiva e one per particella).

Si tratta di una **glicoproteina**

(quindi non acido nucleico e resistente quindi all'azione degli enzimi che distruggono l'RNA ed il DNA.

L'alterazione dei Prioni genera l'ampio raggio delle encefalopatie spongiformi trasmissibili, TSE , quelle che giornalmente vengono definite i 'virus della mucca pazza'



STORIA della scoperta

Nel 1939 venne scoperto che la Scrapie

(prototipo di un gruppo di malattie che influenzano sia l'uomo che gli animali, chiamate TSEs o encefalopatie spongiformi trasmissibili come la Kuru, la Creutzfeld-Jacob (CJD)etc) era trasmissibile agli animali da esperimento e che

l'agente infettante aveva:

1. un lungo periodo di incubazione
2. era resistente ai metodi convenzionali di sterilizzazione come (altaT,uV, formaldeide)

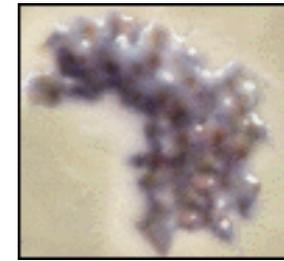
nel 1968 Tikva Alper ipotizzò per la prima volta che l'agente infettante non avendo acido nucleico poteva essere una proteina

J.S:Griffith formulò l'ipotesi che questa proteina che funzionava come agente infettante era in realtà una forma modificata di una proteina normale che c'è nelle cellule

nel 1982 Prusiner (premio Nobel per la Fisiologia nel 97) purificò l'agente infettante della Scrapie e lo chiamò Prione per distinguerlo dai comuni batteri e virus; inoltre sembrava essere (anche se non inequivocabilmente) proprio una proteina e clonando il gene scoprì che c'erano due forme di PrP



PrP



una normale **PrPc**

e una modificata **PrPsc**

(presente solo negli organismi infettati dalla Scrapie)

Questa PrPsc venne trovata poi anche nelle TSE umane supportando così sperimentalmente
 . . . l'ipotesi della sola proteina come agente infettante

■ **Nel 1989** in Gran Bretagna si sviluppò una nuova TSE o prion disease chiamata **BSE** (encefalopatia spongiforme bovina) causata dal cibo assunto dai bovini che proveniva da pecore contaminate con la Scrapie o frattaglie di bestiame contaminato .

I meccanismi che regolano l'alterazione dei Prioni da PrPc a PrPsc non sono ancora completamente noti; purtroppo oggi, il rinvenimento dei Prioni alterati è possibile soltanto all'atto dell'autopsia tramite indagini patologiche e con il metodo di Western-Blot (lo stesso usato nella diagnosi di infezioni HIV).

Contemporaneamente ci fu un aumento di CJD in Gran Bretagna e questo portò alla ipotesi di

trasmissibilità tra animale e uomo contagiato dall'assunzione di cibo contaminato

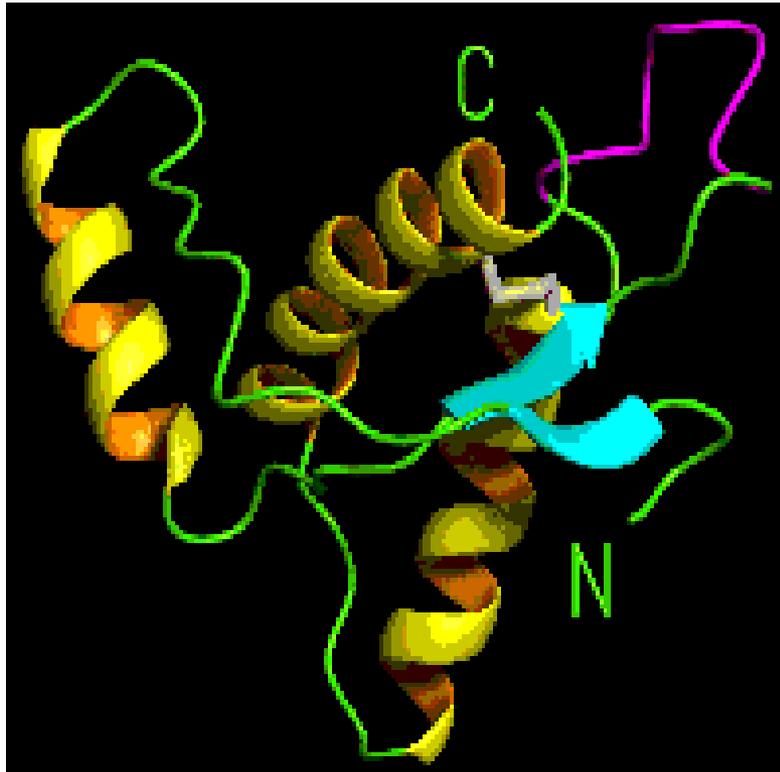
BIOCHIMICA del prione

Il prione è l'agente trasmissibile che causa le TSEs ed è una forma modificata di una normale proteina chiamata PrPc.

La PrPc è una glicoproteina

Dove si trova ?

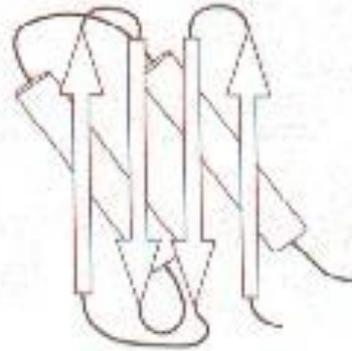
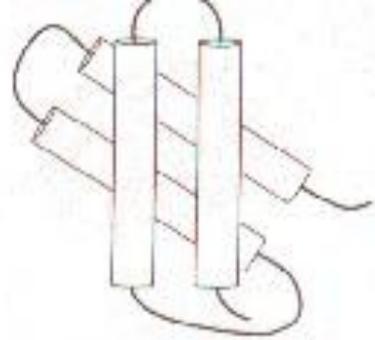
L'isoforma fisiologica della proteina Prionica (PrPC, Prion related Protein) è presente sulla superficie di tutte le cellule nucleate, ma è maggiormente espressa nei neuroni e viene codificata da un gene situato sul braccio corto del cromosoma 20 dell'uomo.



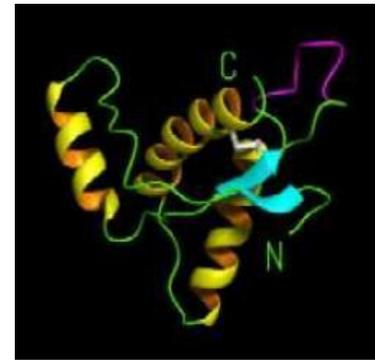
Essa è formata da **una singola catena polipeptidica** che contiene due siti di glicosilazione ed è attaccata alla superficie cellulare dalla parte C terminale mediante un glicosil fosfatidilinositolo.

Il peso molecolare è di circa 33-35 kDa (231 Aa) con un ponte disolfuro intracatena

E' sensibile alla proteinase K che la degrada in piccoli frammenti non identificabili nel SDS Page



Nella forma benigna, il suo scheletro si ripiega formando diverse eliche (mostrate come spirali nel plausibile modello a nastro a sinistra, e come cilindri nello schema in alto a destra). La PrPc si converte nella forma infettiva (PrPSc) quando gran parte dello scheletro si distende, formando i cosiddetti filamenti beta (rappresentati come frecce nella struttura ipotetica in basso a destra). I siti in rosso nel modello a nastro della PrP normale evidenziano posizioni nelle quali la sostituzione di un amminoacido promuove probabilmente l'avvolgimento nella forma infettiva



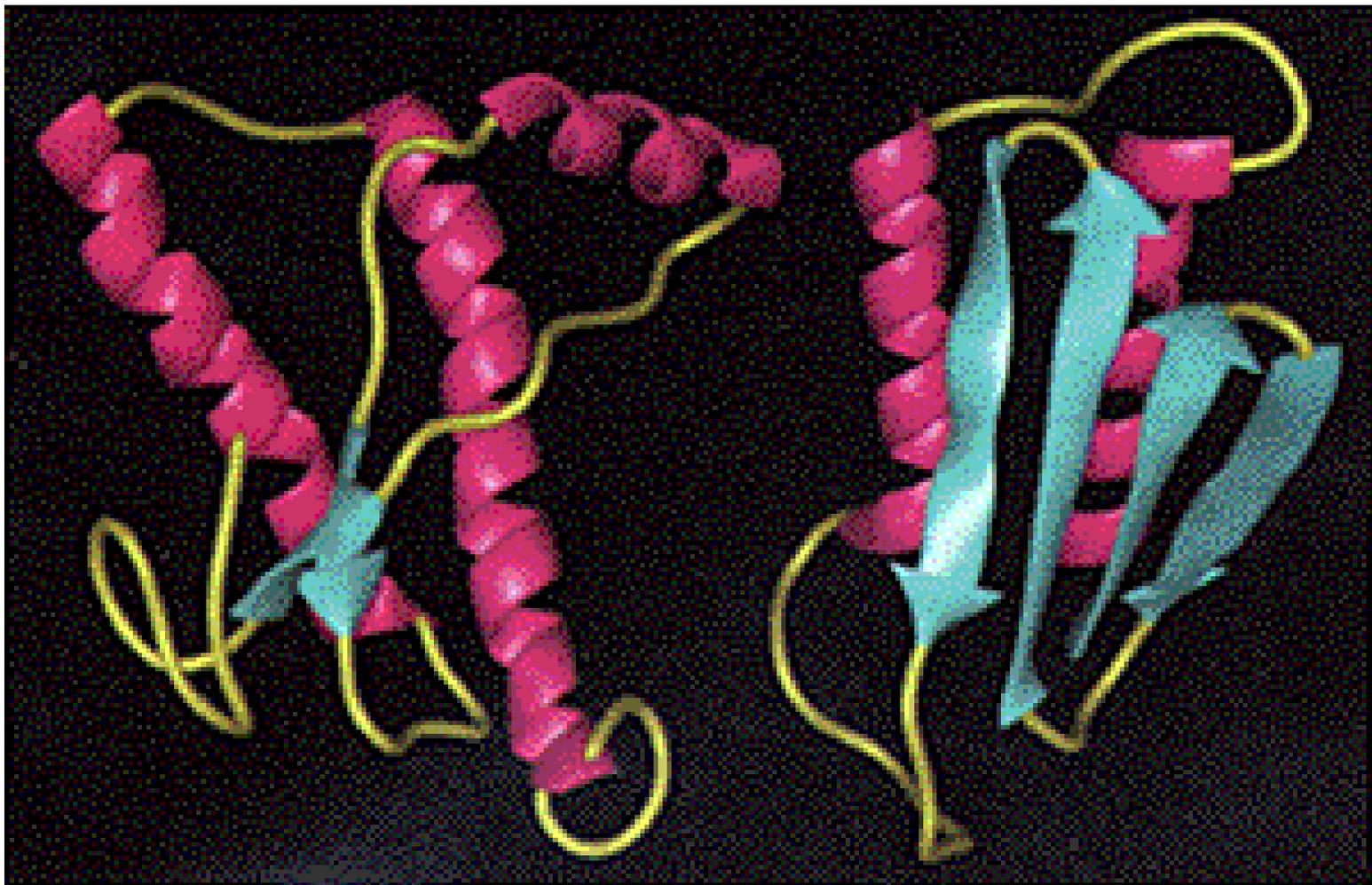
La struttura tridimensionale presenta

- dalla parte C-terminale ci sono **3 alfa eliche** (43%) **e un piccolo piano B** (3%)
- dalla parte ammino terminale è random coil (dall'Aa 23 a 120 c'è un segmento flessibilmente disordinato)

Il tutto forma una struttura globulare stabile

Dopo la separazione dalla membrana cellulare la PrPc è solubile in acqua ed è sensibile all'azione della proteasi K

Per diventare PrPsc deve effettuare una modifica conformazionale e come altre proteine ancorate alla membrana tramite GPI (glicosilfosfatidilinositolo) rientra nella cellula tramite un compartimento cellulare particolare , un endosoma ricco di colesterolo non acido, e solo tramite questo compartimento la PrPc può o essere trasformata in PrPsc o essere parzialmente degradata.



La propagazione della proteina prionica infettiva avviene tramite la conversione di una proteina prionica normale (PrPc, a sinistra) in una forma che causa la malattia (PrPsc, a destra).

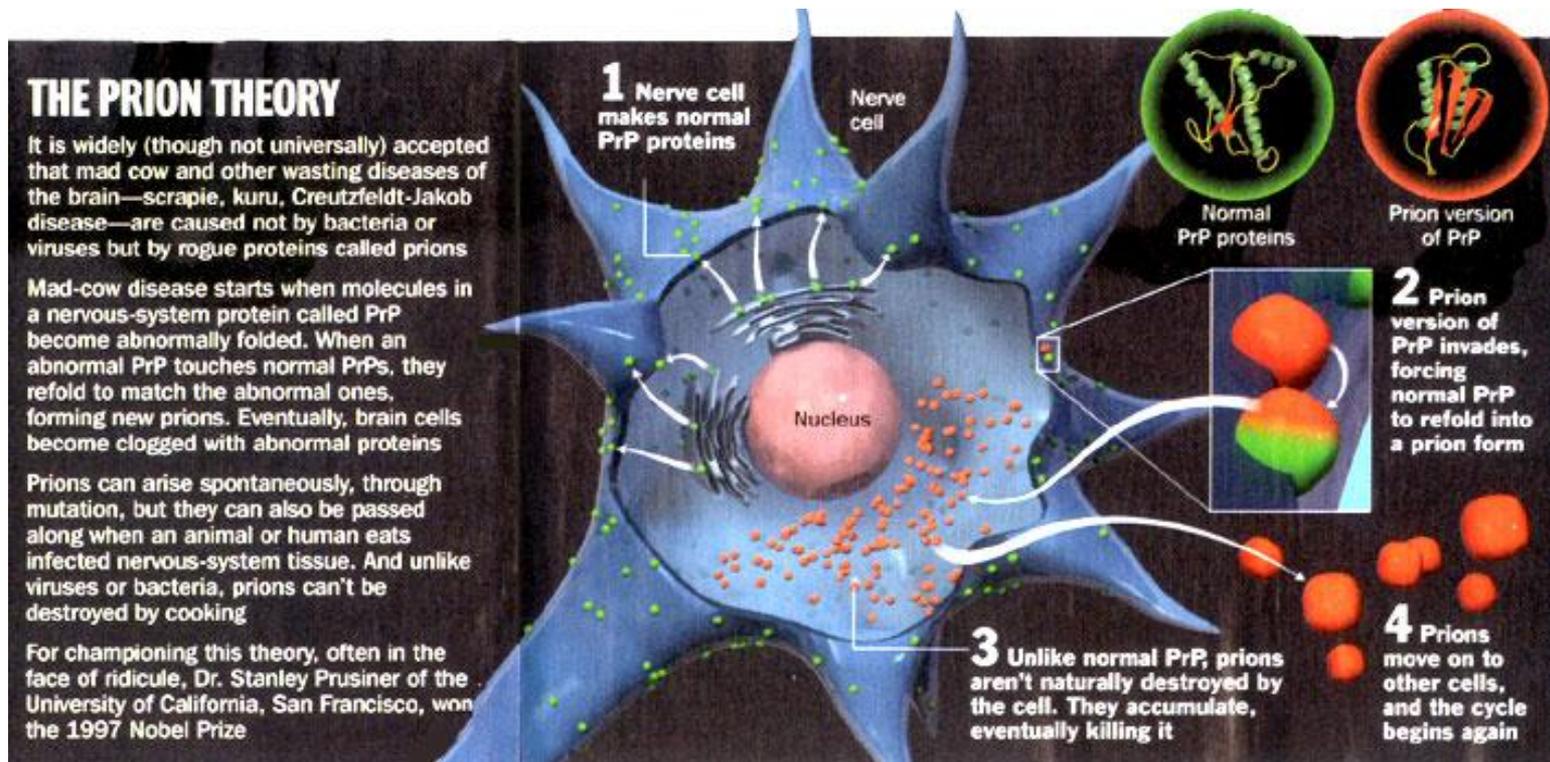
Nel processo di ripiegamento, alcune delle regioni della proteina PrPc denominate eliche alfa (le spirali viola) si aprono, formando un'estesa regione detta strato beta (le frecce piatte azzurre).

Funzione della PrPc:

non è ancora del tutto chiarita, sembra avere la stessa funzione del recettore dell'acetilcolina

è importante fisiologicamente; è stata trovata nei neuroni del cervello e anche in altri tessuti. Durante l'embriogenesi viene espressa sia nel SNC che SNP e anche in popolazioni non neuronali.

La funzione più probabile sembra essere quella di regolare il ritmo di sonno-veglia.



La PrPsc

è codificata da un gene cromosomico; è una proteina dello stesso PM della PrPc cioè 33-35 kDa

• Viene tagliata dalla parte N terminale nelle cellule infettate dalla Scrapie in un compartimento acido fino ad avere un core resistente alle proteasi ottenendo la **PrP27-30**.che è la componente maggiore del Prione.

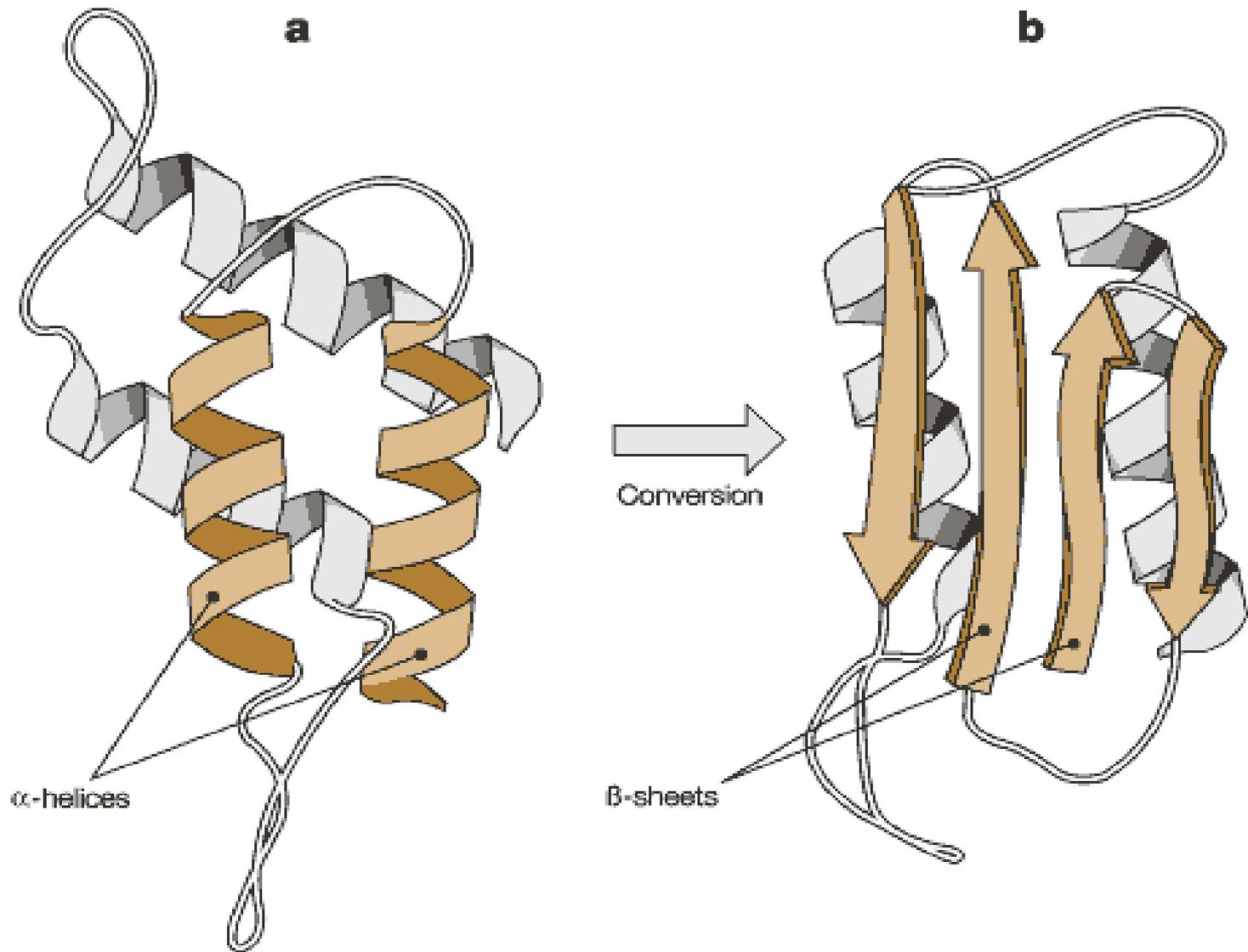
• **La struttura primaria della PrPsc è uguale alla PrPc**

• **La struttura tridimensionale ha dimostrato invece una notevole diversità:**

30% di alfa elica (rispetto al 43% della PrPc)

43% di piani beta (rispetto al 3% della PrPc)

La forma tagliata della PrPsc cioè la PrP 27-30 risulta essere meno infettiva e mostra una riduzione solo dei piani beta.



Source: *Prion Biology and Diseases*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1999

X

DIFFERENZE TRA PrP^C e PrP^{Sc}

PrP^C

Localizzata su
membrana cell.

Strutt. II:
+ a-eliche
- b-foglietti

PrP^{Sc}

Localizzata in
citoplasma

Strutt. II:
+ b-foglietti
- a-eliche

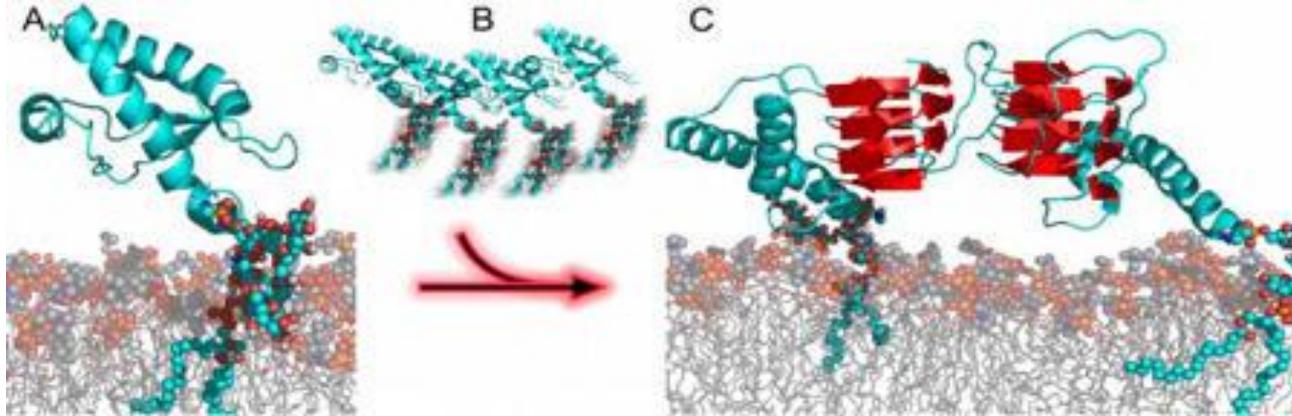
Sensibile



proteasi
calore
sostanze alchilanti
solventi organici



Resistente

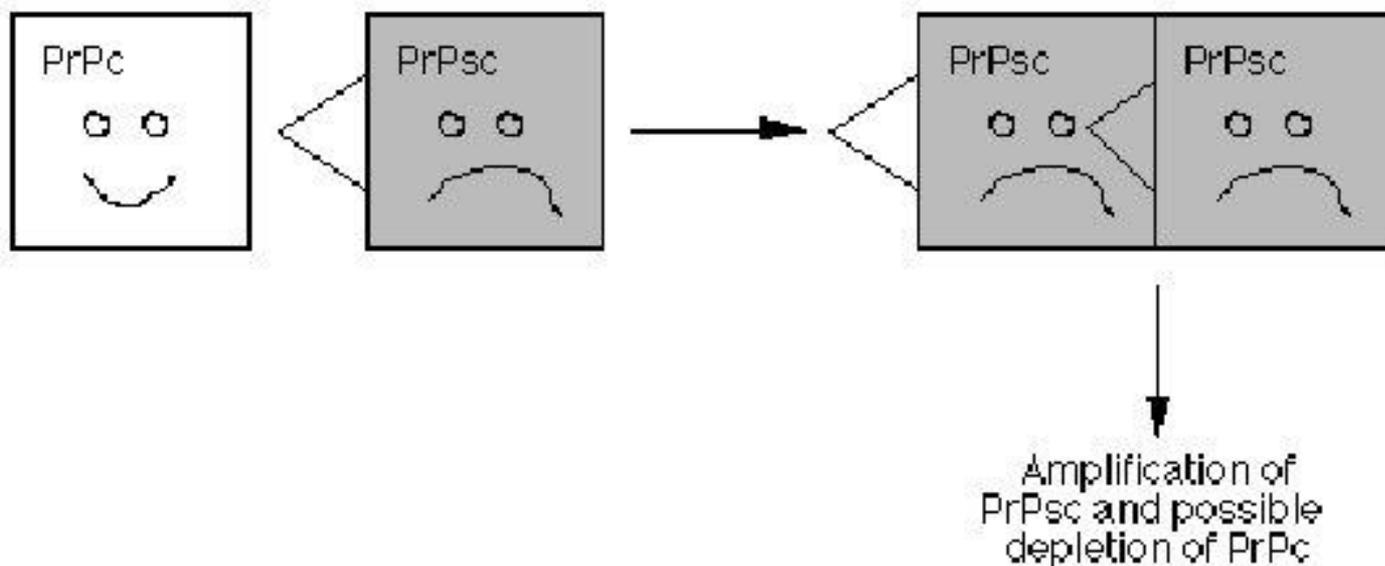


Modello del cambio conformazionale “refolding” della PrPc a PrPsc

Quando la PrPsc viene introdotta dall'esterno, si ha un'interazione con la PrPc

Questo provoca un cambio conformazionale portando alla formazione della proteina PrPsc





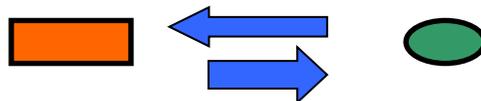
Il cambio conformazionale è controllato cineticamente

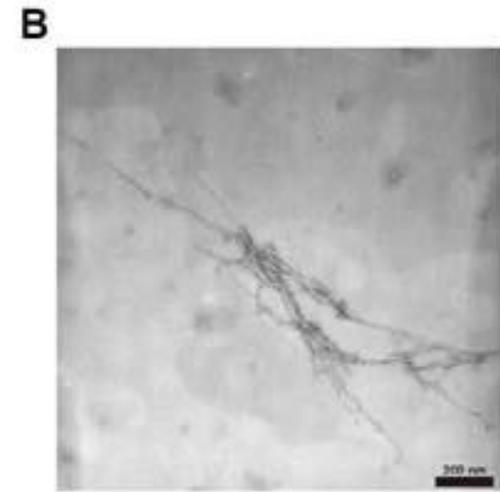
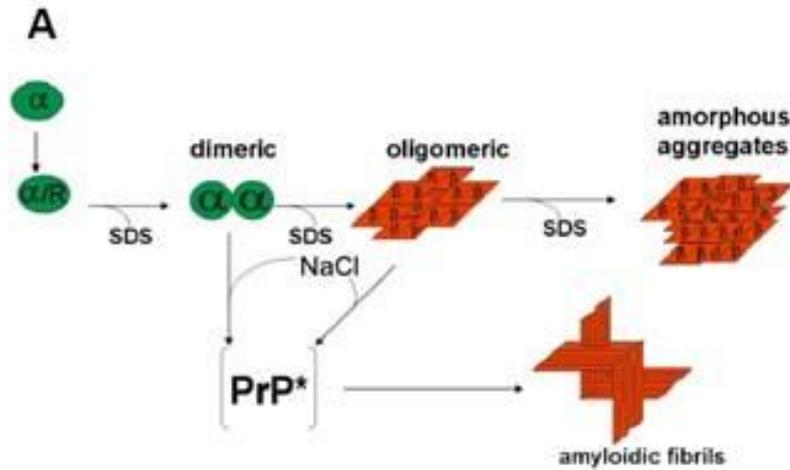
Un'alta barriera data dall'energia di attivazione impedisce la conversione spontanea di PrPc in PrPsc.

Nel momento però in cui questa barriera viene superata si ha un processo a cascata che avviene esponenzialmente

Una mutazione a livello della PrPc è molto rara ma quando avviene (come nel caso della TSE familiare o CJD) può simulare questo processo

Il cambio conformazionale è termodinamicamente controllato quindi è reversibile

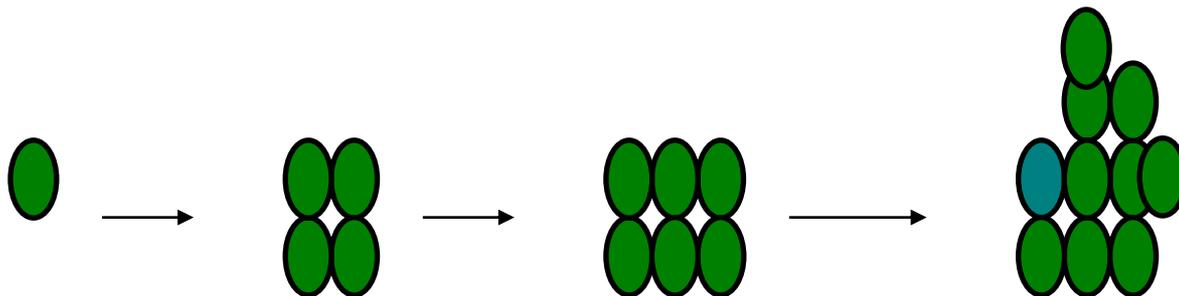


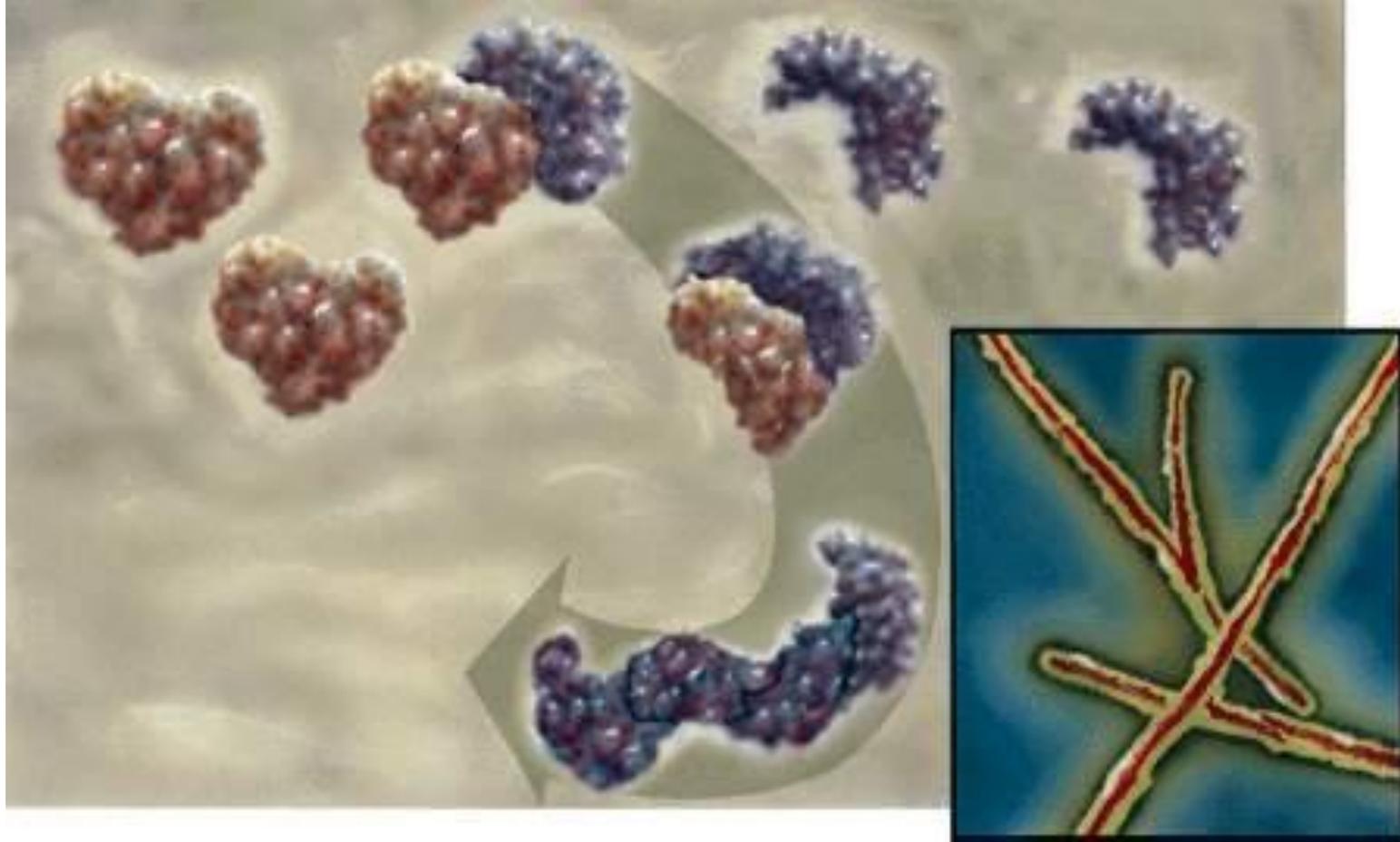


La PrPsc si forma stabilmente solo quando viene raggiunta una soglia oltre la quale si formano gli aggregati di PrPsc

All'inizio il processo è lento poi sempre più veloce.

Questo tempo è anche il tempo di latenza o di incubazione della malattia variabile da specie a specie





Il Prione esiste in due forme. Quella normale, innocua (PrPc), può cambiare la sua forma e diventare patogena (PrPSc). La conversione da PrPc a PrPSc procede poi con una reazione a catena. Quando viene raggiunta una concentrazione sufficiente di proteine PrPSc, queste si aggregano a formare un lungo filamento che gradualmente danneggia il tessuto neuronale

TRATTAMENTI INEFFICACI PER INATTIVARE GLI AGENTI INFETTANTI DELLE TSE

(Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili)

AGENTI FISICI

Calore umido (100°C per 1 ora)

Congelamento

Radiazioni ultraviolette

Radiazioni ionizzanti

pH 2,1 - 10,5

AGENTI CHIMICI

Etanolo

Formaldeide

Acqua
ossigenata

Iodofori

Permanganato

Disinfettanti
fenolici

PROCEDURE IN GRADO DI INATTIVARE GLI AGENTI INFETTIVI DELLE TSE

Procedura ad alta efficienza

Temperatura o concentrazione

Tempo

NaClO (ipoclorito di Sodio)

2% di Cloro attivo

1 ora

Autoclave in NaOH (idrossido di Sodio) 2 M

121 °C

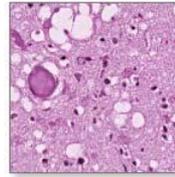
30 minuti

Acido formico (tessuto cerebrale fissato in formalina)

98%

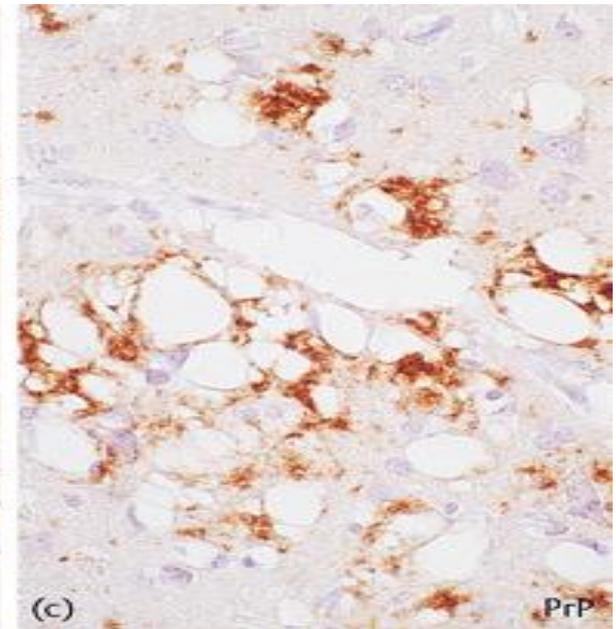
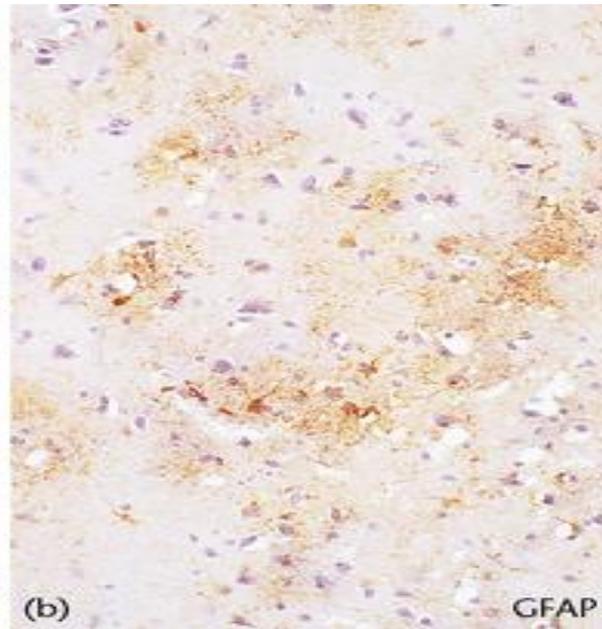
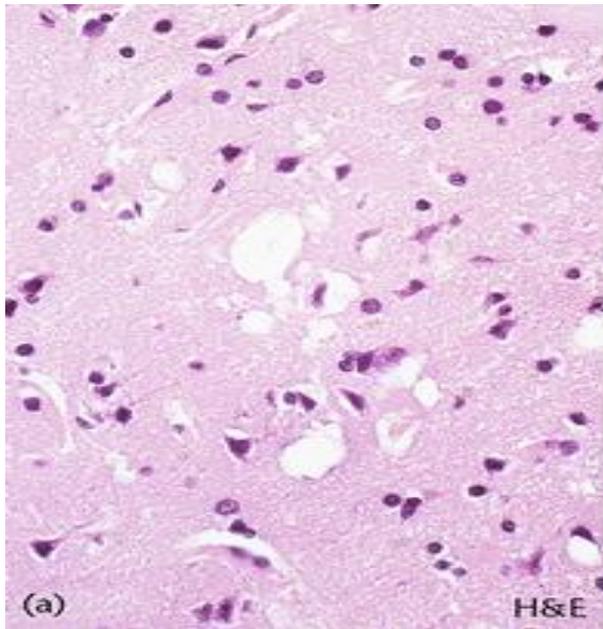
1 ora

Brain shrinkage and deterioration occurs rapidly



Brain section showing spongiform pathology characteristic of Creutzfeldt-Jakob

ADAM.



**Prove istologiche (*post mortem*)
nel cervello: vacuoli circondati
da depositi di placche**

Riassumendo: LA PROTEINA PRIONICA (PrP^c)

- ✓ Glicoproteina di membrana (cellule presinaptiche)
- ✓ Numero di a.a. variabile da specie a specie
- ✓ Dominio globulare (strutturato e intramembrana) e dominio non strutturato extramembrana nella regione N-terminale
- ✓ Presenza nel dominio N-terminale di vari octarepeats (PHGGGWGQ), (prolina isidina glicina triptofano glutammina) potenziali siti

- ✓ Funzione esatta ignota

LA PROTEINA PRIONICA

- ✓ L'agente patogeno (PrP^{sc})

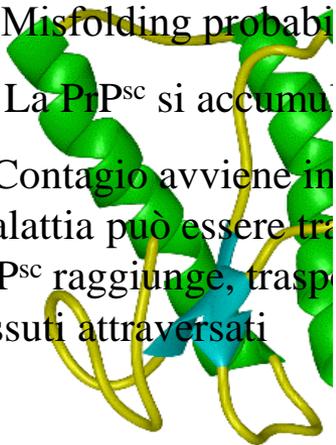
sono sostituiti da β -sh

Normal Conformer

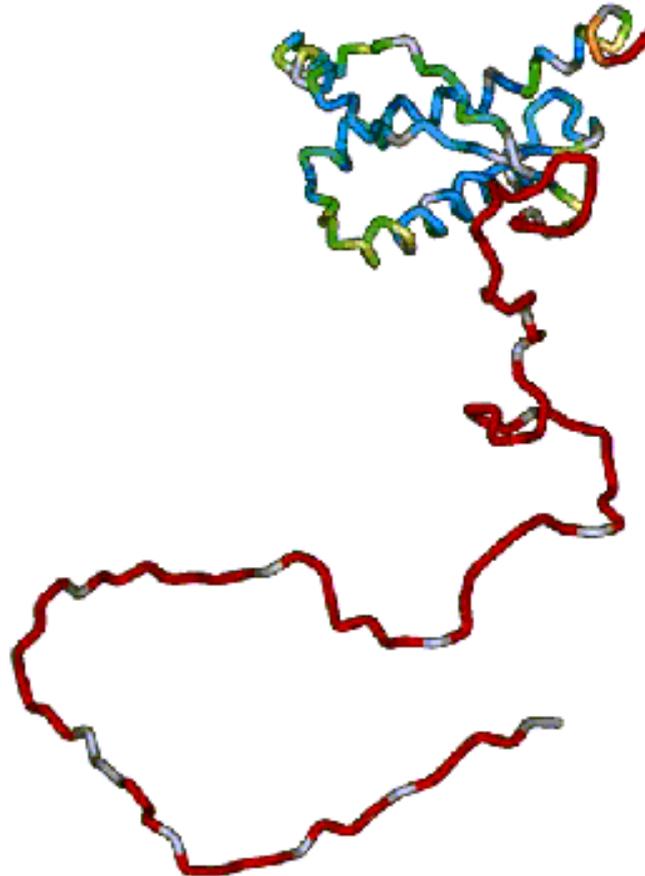
- ✓ Misfolding probabile

- ✓ La PrP^{sc} si accumula

- ✓ Contagio avviene in malattia può essere tra PrP^{sc} raggiunge, tessuti attraversati



Adapted from <http://www.cmp.harvard.edu>



ESI PIU' ACCREDITATE

PrP^{sc}) funzione di segnali cellulari

PrP^{sc} in cui tratti di α elica

rasporto e chelazione del rame

antiossidante

della barriera ematoencefalica

aggregazione di PrP^{sc} adiacenti ma la

intra-venosa e intracerebrale. La

si diffonde senza danneggiare organi e

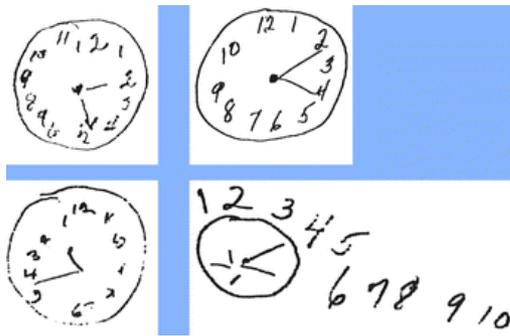
**MALATTIA
DI
ALZHEIMER**

•

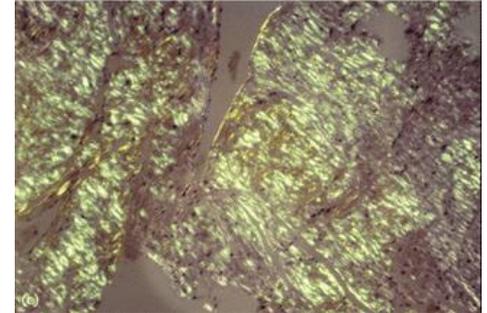
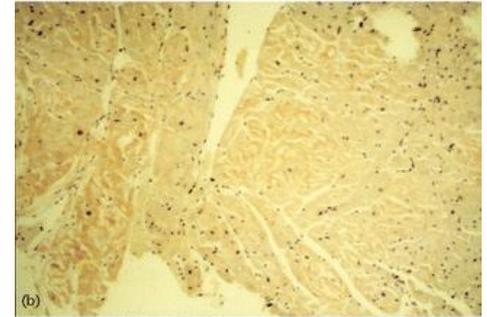
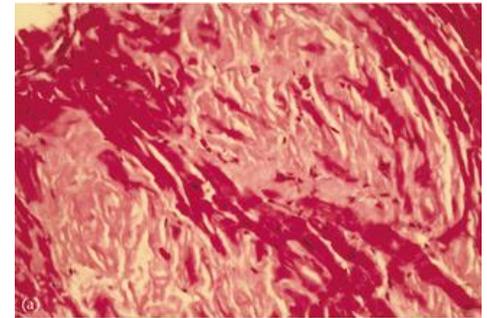
Alzheimer

Malattia neurologica progressiva debilitante che porta a perdita irreversibile di memoria ad un deterioramento cognitivo fino alla demenza ed altre capacità, fino alla completa dipendenza da assistenza. Caratterizzato morfologicamente, dalla presenza di placche senili contenenti β -amiloide e da ammassi neurofibrillari costituiti da filamenti di proteina tau

Tempo di sviluppo: circa 8 anni dopo la diagnosi.



Diagnosi per mezzo di test neuropsicologici



Prove istologiche (*post mortem*) nel cervello: depositi di placche amiloidi (*in vivo* con PET)

β amiloide

Peptidi di 40 o 42 aminoacidi, derivanti dalla proteolisi della proteina A β PP (A β Precursor Protein), che si aggregano e formano oligomeri, protofibrille e fibrille.

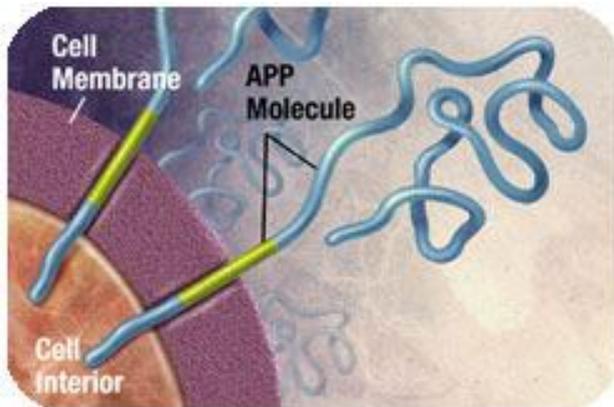
A β PP

Proteina transmembrana altamente conservata nella filogenesi.

Il frammento secretorio ha proprietà neuroprotettive, neurotrofiche (forse) e favorisce l'adesione cellulare.

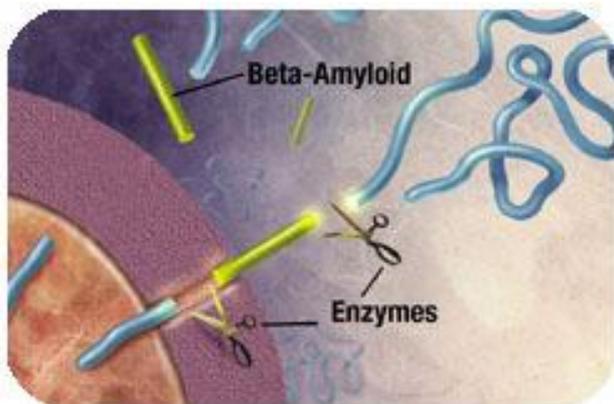
X

BETA AMILOIDE

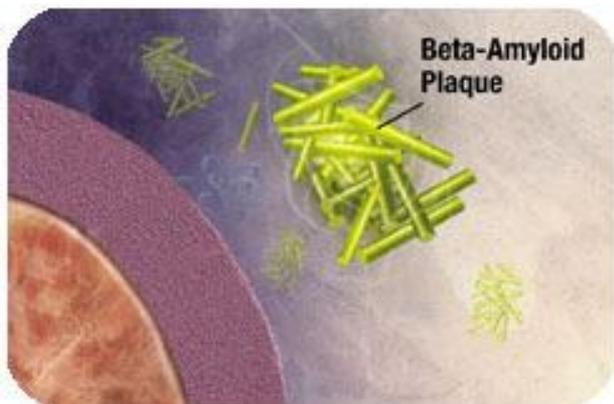


La proteina precursore dell'amiloide (APP):

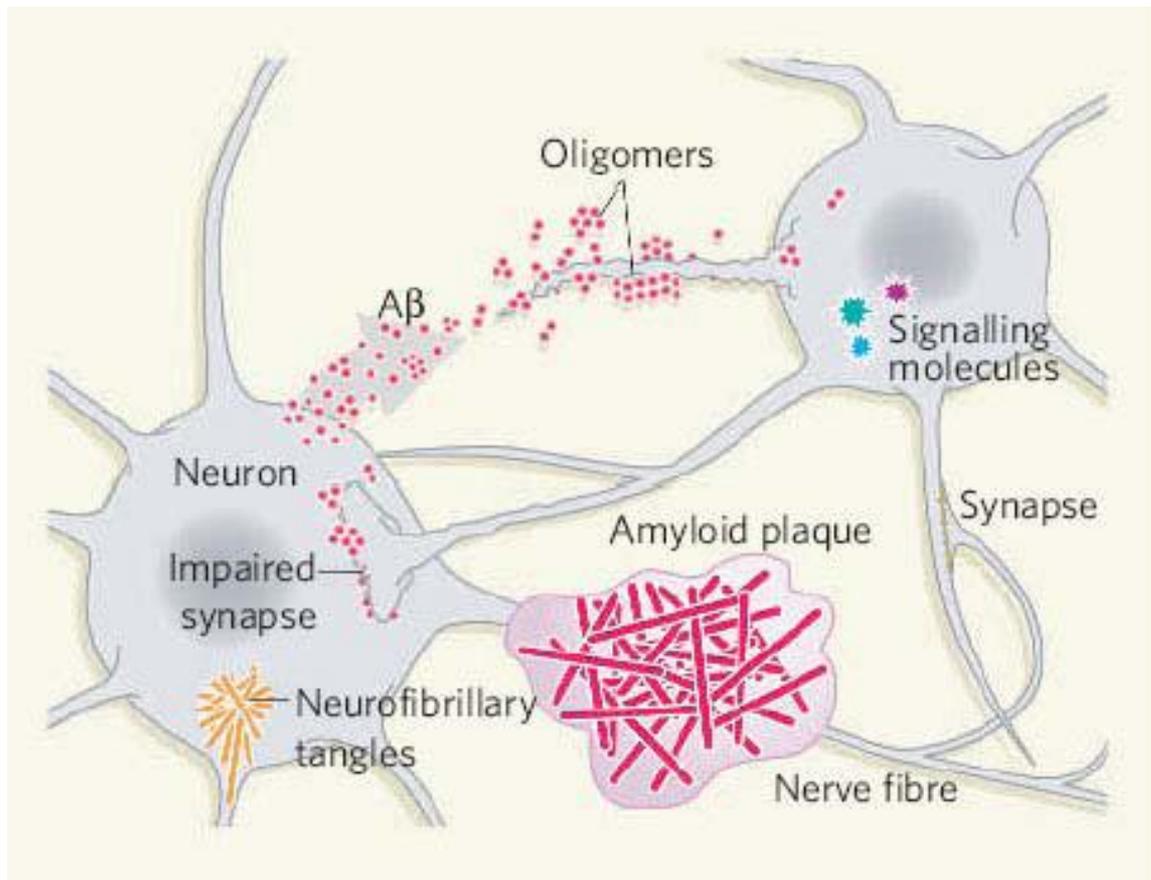
1. si attacca alla membrana Neuronale



2. viene scissa in frammenti da enzimi, fra cui la beta amiloide

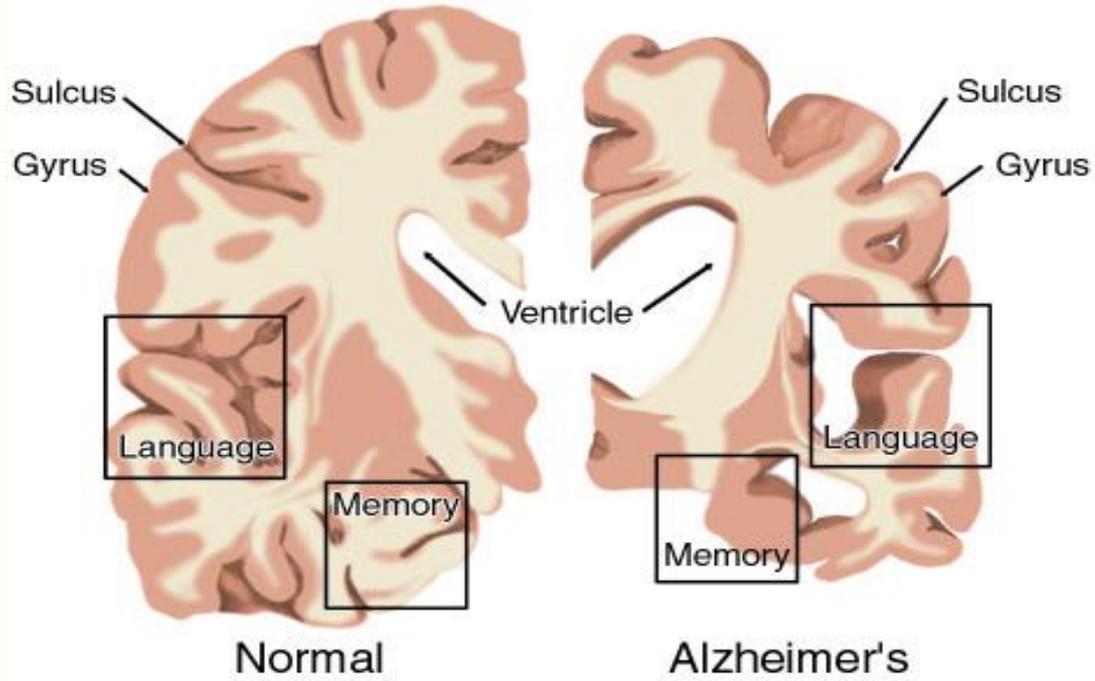


3. I frammenti di beta amiloide si uniscono a formare placche che si depositano al di fuori ed intorno ai neuroni.



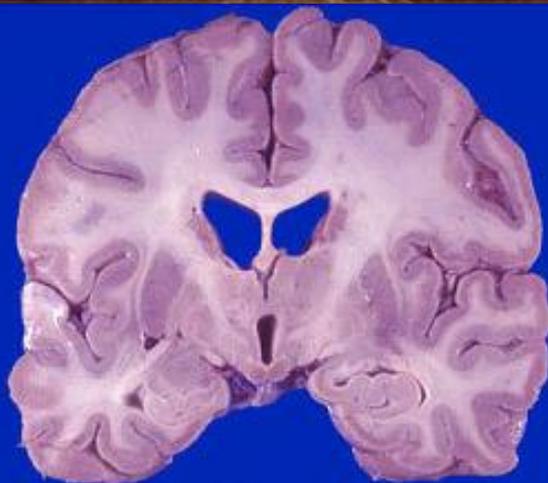
Gli aggregati di maggiori dimensioni sono le placche senili, che distorcono le ramificazioni nervose. Oligomeri di dimensioni minori, come quelli formati da 12 unità, potrebbero avere un effetto ancora più forte sulla perdita di memoria, alterando la funzione sinaptica

Brain Cross-Sections

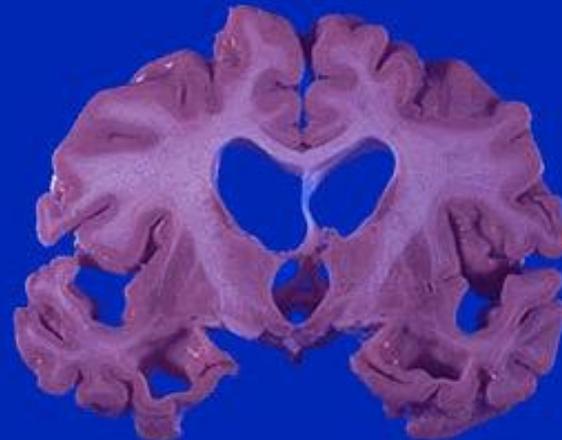


Connections
neurons

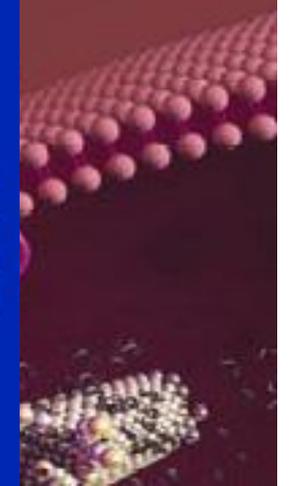
Brain shrinkage



A normal human brain section

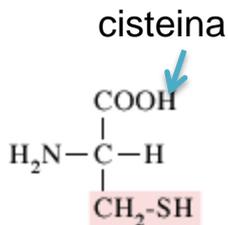
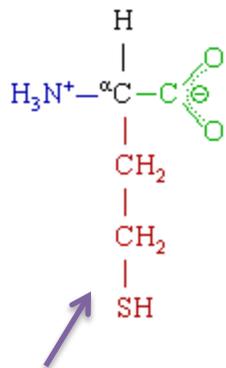


An Alzheimer's brain section

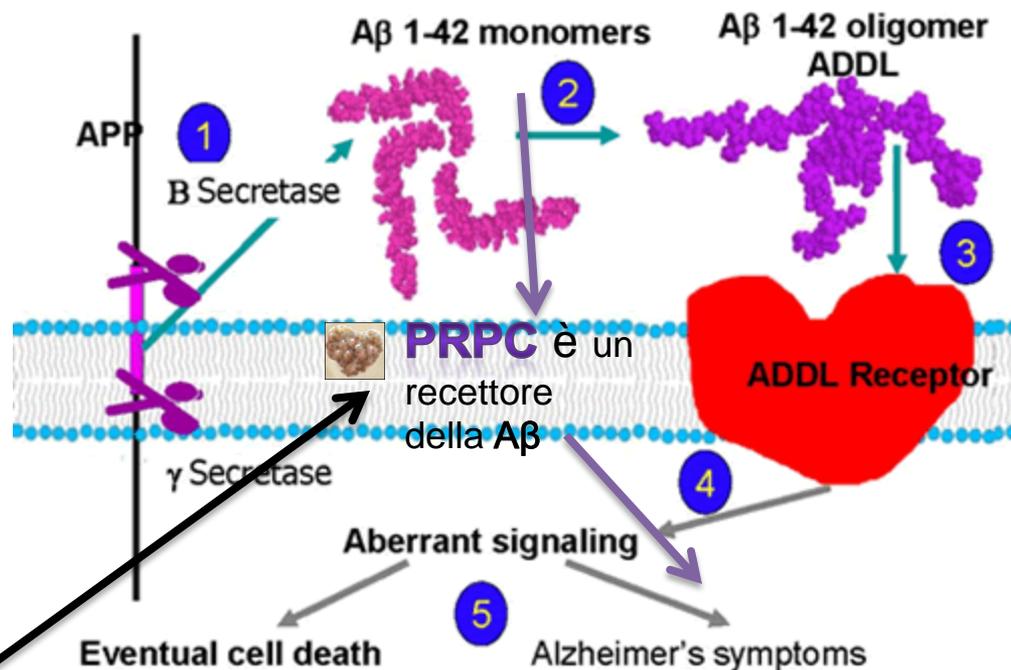


x

QUALI FATTORI AGENDO SULLA A β DAPPRIMA NE BLOCCANO L'AZIONE NEUROPROTETTIVA E POI NE FAVORISCONO LA NEUROTOSSICITA' ?

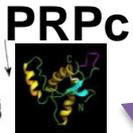
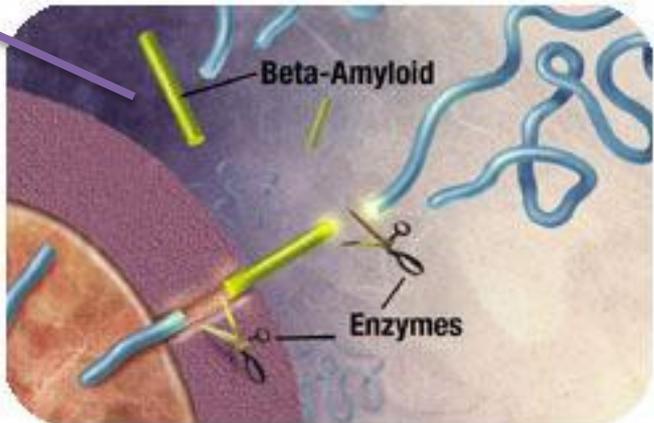
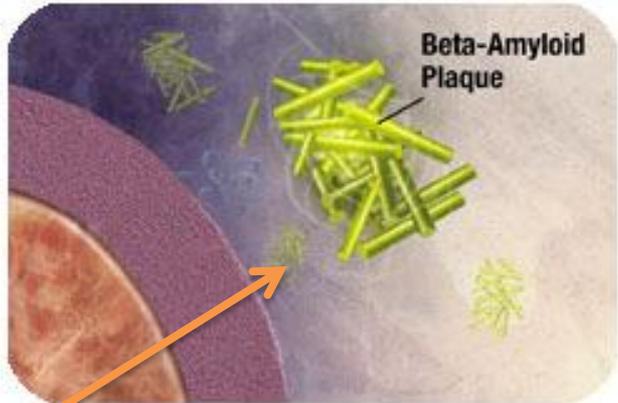
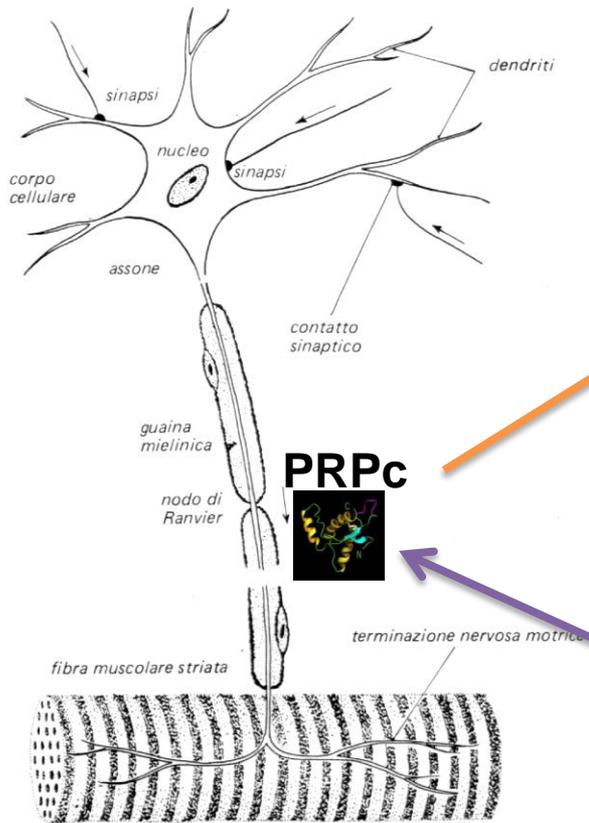


LA OMOCISTEINA (Hcy) FAVORISCE LA NEUROTOSSICITÀ DELLA A β (Agnati et al., 2006)

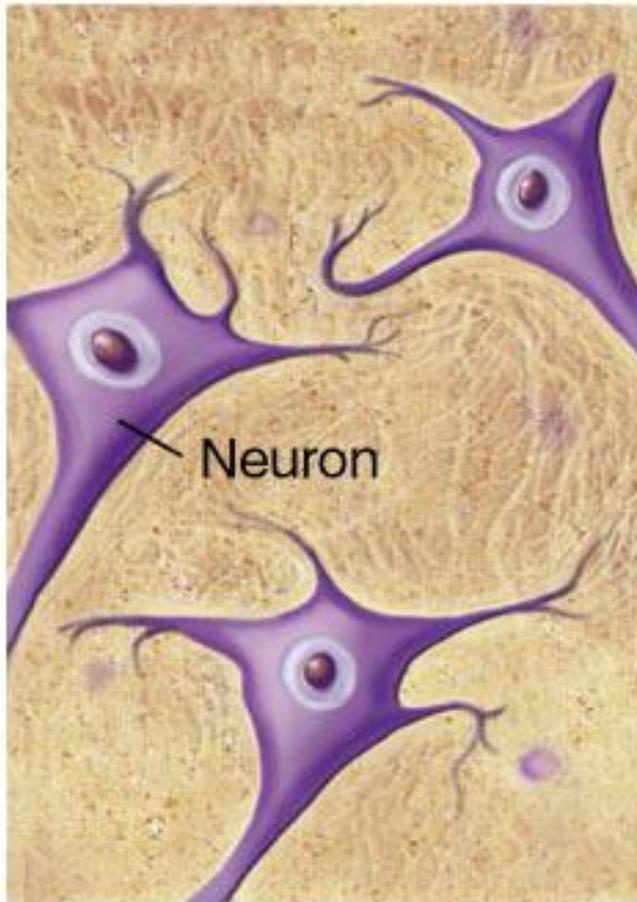


Nature Stephen Strittmatter della Yale University School of Medicine di New Haven (Nature 2009) spiega che solo l'interazione tra proteine prioniche e frammenti di beta amiloide, le proteine che si accumulano nel cervello di chi è colpito dalla malattia, produrrebbe un danno neuronale

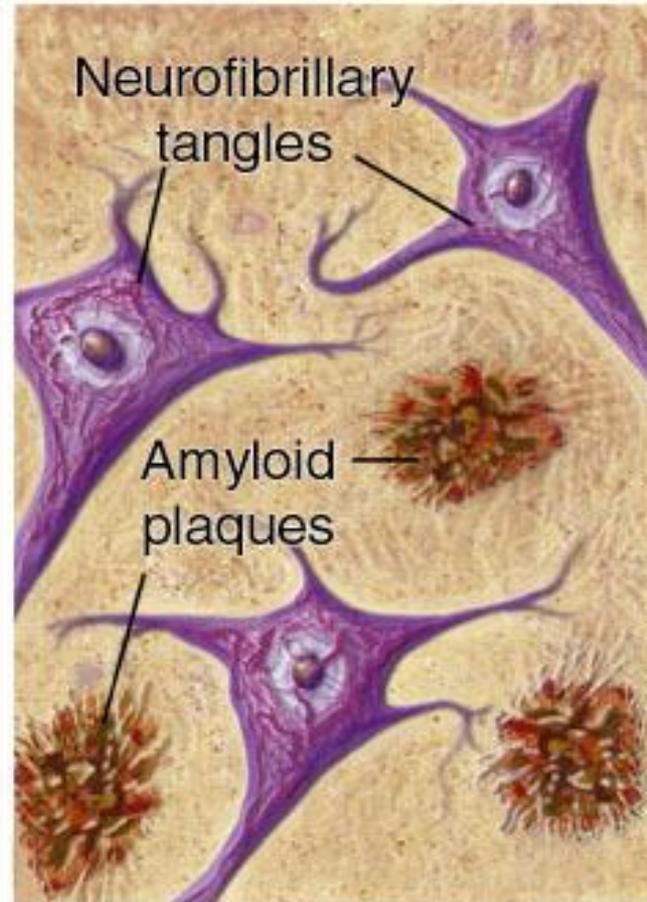
neurone



Normal



Alzheimer's





Cervello
normale



Cervello
Alzheimer
atrofico

- **Malattia di Alzheimer**

- **Encefalopatie spongiforme Trasmissibile (TSEs):**

nell'uomo: malattia di Creutzfeldt-Jakob
sporadica
familiare
iatrogenica
variante

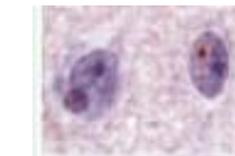
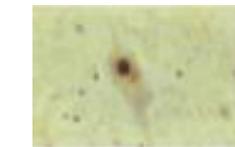
nella pecora: Scrapie

nei bovini: Encefalopatia Bovina Spongiforme

- **Malattia di Parkinson; Demenza con corpi Lewy**

- **Sclerosi amiotrofica laterale**

- **Malattia di Huntington**

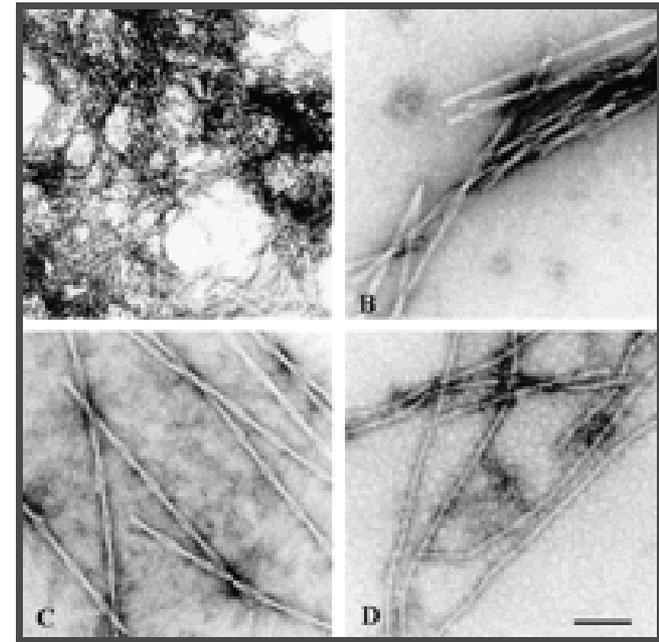
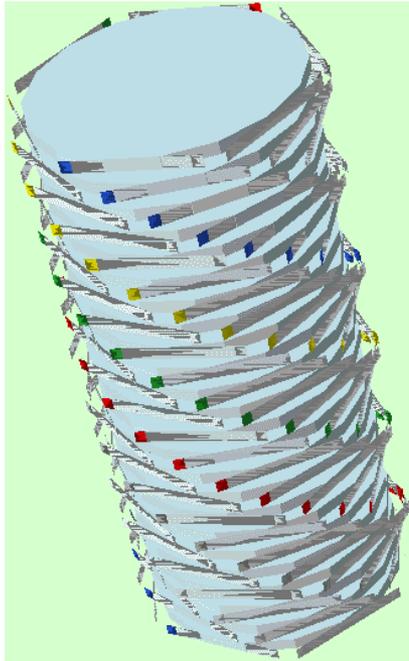


post mortem
fotomicrografia di una sezione istologica del tessuto del cervello

Diagnosi *in vivo* con Tomografia da emissione di positroni (PET)

Cosa hanno in comune?

Formazione di fibrille amiloidi che costituiscono il centro del deposito



100 nm

Le fibrille si formano per aggregazione di peptidi o proteine che vivono spesso un'esistenza da Dr. Jekyll - Mr. Hyde (PrP, APP, α -sinucleina) nel processo folding - misfolding.

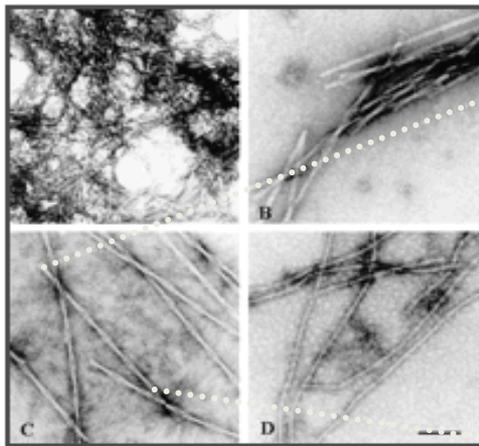
Un ruolo importante, come "pozione magica" o come "antidoto", è forse giocato da metalli come Cu, Zn e Fe.

proteine diverse che formano fibrille
non hanno omologie né strutturali né chimiche

ma

tutte le fibrille da amiloidi presentano notevoli somiglianze

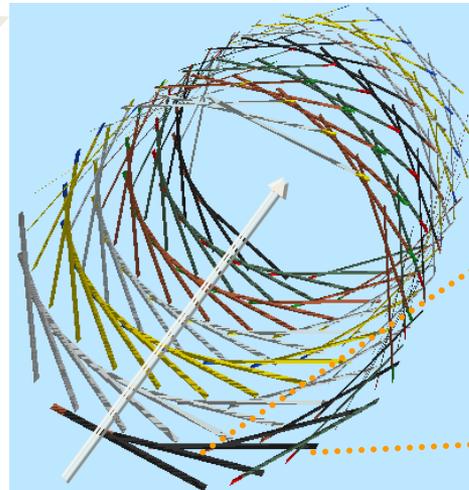
proprietà istologiche



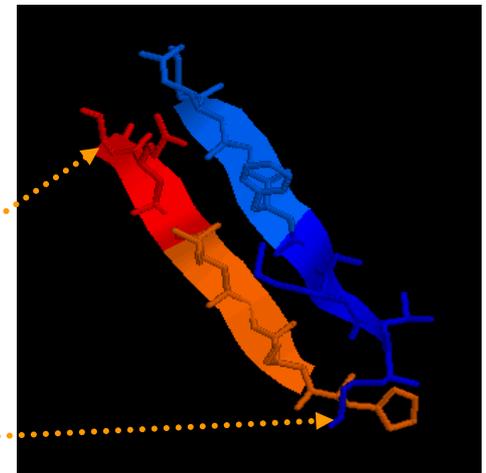
Scale bar: 100 nm

fibrille che legano congo-dye

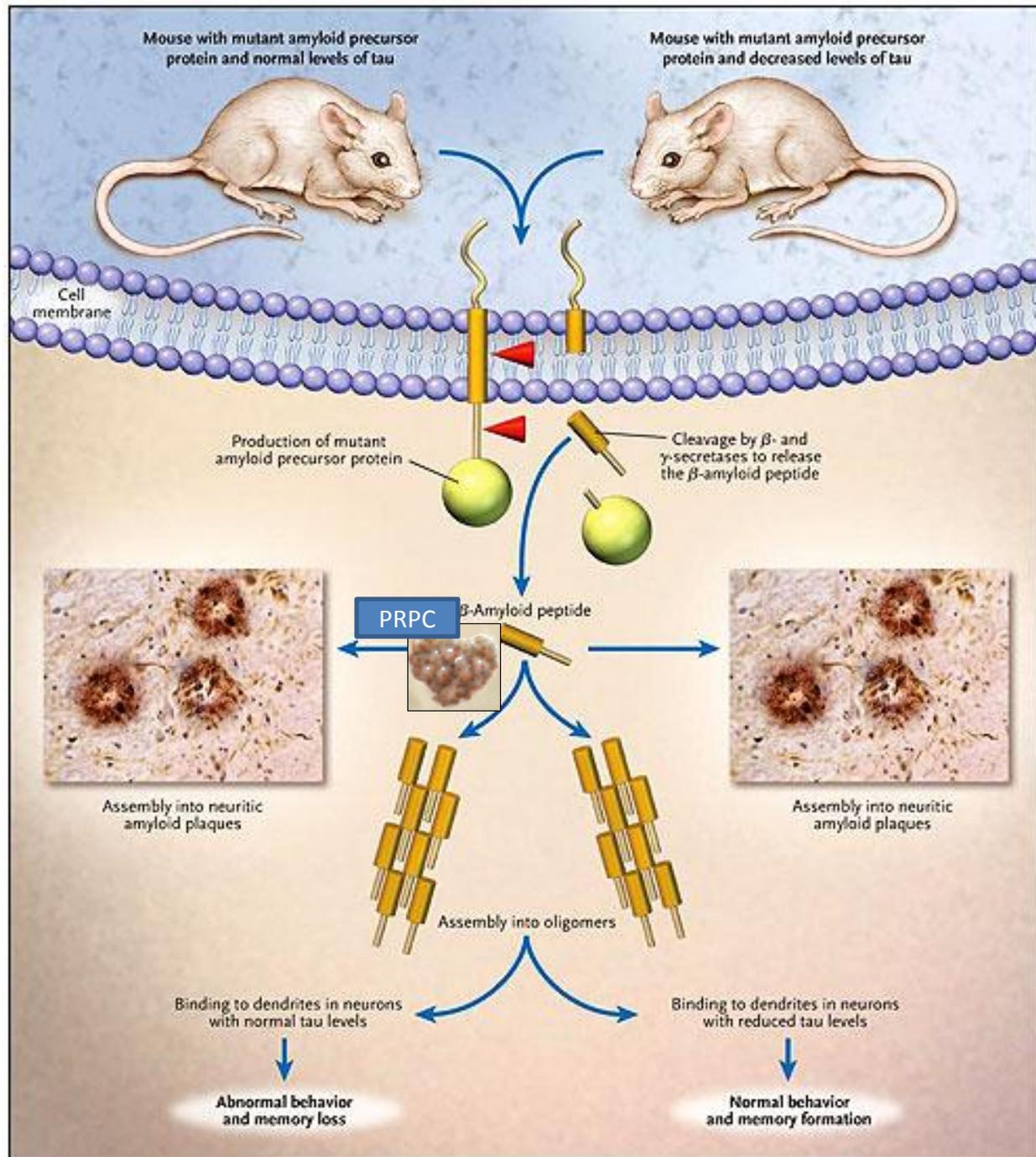
morfologia



strutture cross-beta



β -foglietti: \perp asse della fibrilla



I foglietti beta sono il denominatore comune della insolubilità

Nella malattia di Alzheimer, il peptide β -amiloide è considerato il responsabile della formazione delle placche extracellulari e le sue proprietà fibrillogeniche sembrano essere associate alla conversione strutturale da α -elica a foglietto β .

È stato però recentemente dimostrato che anche le forme **protofibrillari** possono rallentare la trasmissione sinaptica causando i *deficit di memoria e apprendimento* caratteristici della malattia.

Ciò implica che gli eventi iniziali del processo amiloidogenico, che precedono l'aggregazione fibrillare dell'amiloide, potrebbero essere sufficienti a compromettere l'efficienza sinaptica

L'interazione della beta amiloide con la PRPc favorirebbe la sua transizione a beta foglietto e quindi alla formazione delle placche con conseguente inibizione della trasmissione del segnale neuronale

Therapeutic solutions

3 main approaches:

1. **Inhibition** of protein aggregation
2. **Interference** with post-translational peptide changes **before** the misfolding/aggregation step
3. **Upregulation** of molecular chaperones or aggregate-clearance mechanisms

Curing Alzheimer's disease

- Disease affecting 37 million people worldwide
- In 40 years, 1 in 85 people will develop AD
- Current drug research aims at preventing A β -formation and blocking the formation of amyloid plaques to slow the progression of the disease
- A few programs targeting the tau protein