

SHORT TERM MOBILITY Relazione Scientifica

L'attività svolta nel corso del soggiorno presso il laboratorio della prof.ssa Annelise Barron del Department of Bioengineering, Shriram Center for Bioengineering & Chemical Engineering, Stanford University, dal 21 gennaio 2018 al 12 febbraio 2018, è stata volta ad esaminare il ruolo del peptide antimicrobico LL37 nella prevenzione della formazione di fibrille nella malattia di Alzheimer. In particolare, il peptide LL37 appartiene al sistema immunitario innato dei mammiferi ed è il componente C-terminale attivo della proteina antimicrobica cationica umana (hCAP18), l'unica catelicidina presente nell'uomo, e possiede attività anti-patogenica.

Sulla base dei dati raccolti in uno studio precedente (E. De Lorenzi et al., *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 59, 1213-1226), che hanno evidenziato l'interazione *in vitro* tra LL37 e peptidi β -amiloidi (A β) si è voluto indagare se questa interazione avviene anche *in vivo* e verificare quindi l'ipotesi che LL37 sia un partner fisiologico di legame dei peptidi β -amiloidi, che si equilibrano in condizioni di omeostasi, al fine di evitare i rischi connessi alla reciproca neurotossicità e per inibire la formazione di fibrille e placche nel cervello.

Durante il soggiorno presso l'università di Stanford sono stati condotti esperimenti su un modello murino, 5xFAD, che sviluppa rapidamente la malattia di Alzheimer. In questo studio, ai topi è stato somministrata una miscela di sostanze, riportate in letteratura come potenziali inibitori della formazione di fibrille. Il poli-trattamento, in combinazione con un aumentato esercizio fisico, ha dimostrato di essere in grado di aumentare il livello di mRNA della catelicidina CAMP (il corrispettivo murino di h-CAP18) (Figura 1). I dettagli riguardo alla composizione e la dose del poli-trattamento non possono ancora essere divulgati, in quanto i dati non sono stati ancora pubblicati.

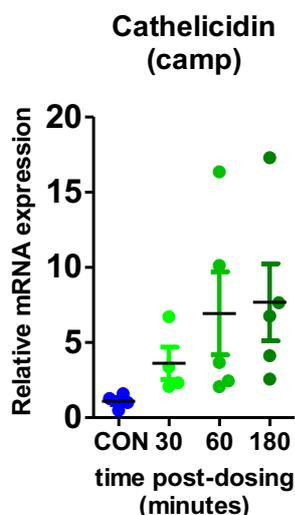


Figura 1 Livello di mRNA di CAMP valutato in 5 gruppi di topi *wild type* a cui è stato somministrato per 2 settimane un poli-trattamento a base di sostanze note dalla letteratura per la loro azione anti-fibrillogena. Gli animali sono stati sacrificati dopo 30, 60 o 180 minuti dopo l'ultima dose di trattamento. Si può notare, che rispetto al controllo (in blu) la somministrazione del poli-trattamento è in grado di aumentare i livelli di mRNA della catelicidina CAMP.

In un esperimento successivo, gruppi topi *wild type* e topi 5XFAD sono stati sottoposti a un test comportamentale definito *contextual fear conditioning* (condizionamento della paura contestuale), che consiste nel collocare l'animale in un nuovo ambiente, fornire uno stimolo avversivo e quindi rimuoverlo dopo un determinato periodo di tempo (5 minuti). Quando l'animale viene riportato nello stesso ambiente, generalmente dimostra una risposta di immobilizzazione, se ricorda e associa quell'ambiente allo stimolo avversivo. Infatti, l'immobilizzazione è una risposta specifica alla paura, che è stata definita come "assenza di movimento ad eccezione della respirazione". In questo contesto, i topi 5XFAD con induzione di CAMP, hanno mostrato un miglioramento del ricordo della paura contestuale, con un comportamento simile ai topi *wild type*, ovvero topi che non presentano la malattia di Alzheimer. Al contrario, i topi malati a cui non è stato somministrato il cocktail politerapico in grado di indurre la sintesi di CAMP, non riconoscono l'ambiente in cui si sono già trovati in precedenza e non mostrano segni di paura (Figura 2).

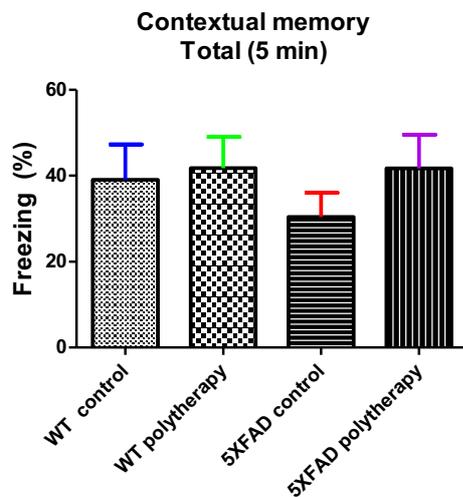


Figura 2 Contextual fear conditioning test condotto su gruppi di 15 topi a cui è stato somministrato il poli-trattamento per un periodo di 70 giorni. I topi 5XFAD trattati con la miscela in grado di indurre la sintesi della catecolidina CAMP riconoscono l'ambiente ostile e mostrano segni di paura, comportamento simile al gruppo di topi *wild type*. Al contrario, i topi 5XFAD non trattati non ricordano l'ambiente in cui si trovano e non mostrano segni di paura.

Le analisi del tessuto cerebrale di questi gruppi di topi sono ancora in corso, tuttavia questi promettenti risultati preliminari suggeriscono l'interazione in vivo dei peptidi LL37 e A β . Tali promettenti risultati hanno anche permesso di avvalorare le basi scientifiche di una proposta di progetto, sottomessa in risposta al bando per giovani ricercatori di Fondazione Cariplo. Il progetto presentato, se finanziato, studierà in modo più approfondito il possibile ruolo antifibrillogenic delle catecolidine, migliorando e approfondendo le conoscenze su questi peptidi e la loro espressione per chiarire se l'interazione osservata in vitro si verifica nei pazienti con MCI e AD.