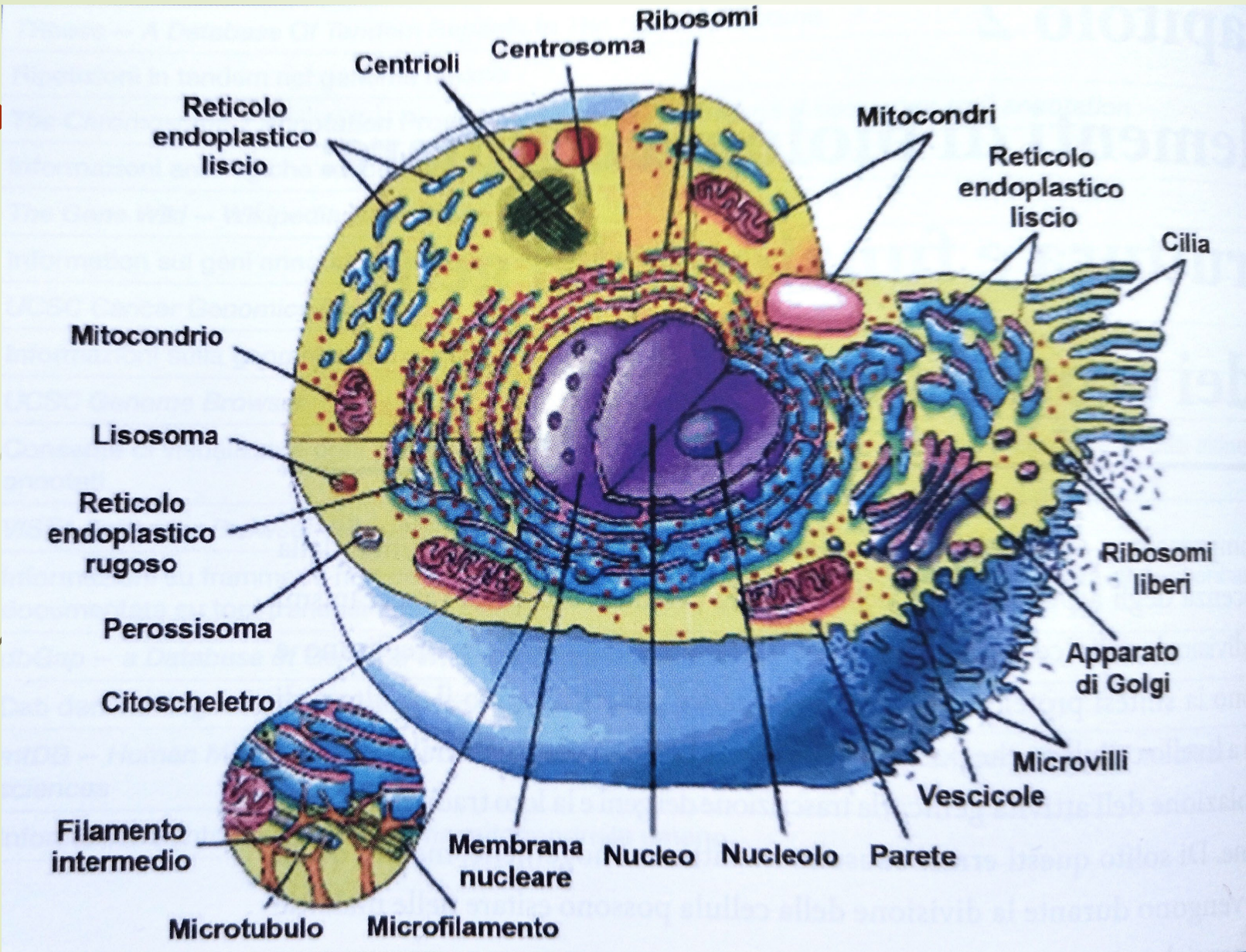


Alterazioni del metabolismo  
proteico in corso di  
***neurodegenerazione, sarcopenia  
ed atrofia muscolare***

*Dott. Domenico Gambatesa*



La cellula umana è un sistema complesso ad alta integrazione la cui efficienza è consentita da una omeostasi proteica perfettamente bilanciata tra smaltimento e rinnovo proteico



Il **proteoma** umano è costituito da circa **310.000** **proteine** codificate da **20.500 geni**

**PROTEOMA**



*versatilità e variabilità*

**GENOMA**



*stabilità*

**Adulto 70kg**



**12 kg di proteine**

**40-45%**



**muscolo**

**30%**



**organi interni**

**25-30%**



**Pelle e sangue**

**Sintesi + folding proteico**

**=**

**degradazione proteica**

**Proteine di  
membrana**

nucleare

citoplasmatica

**trasduzione**

# Proteine secretorie

**enzimatica**

**Strutturale (proteina Tau)**

**Immunitaria (anticorpi)**

**Veicolante (albumina)**

**Di segnale (ormoni, fattori di  
trascrizione)**

**Aberrante (marker tumorali)**

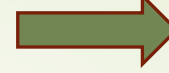
Il **turnover proteico** rappresenta la quota di proteine che giornalmente viene degradata e sintetizzata ex novo.

In condizioni fisiologiche corrisponde a circa **250-300g proteine/die**



**Proteolisi**

catabolico



↑ A.A.

esoergonico



↑ ATP

anabolico



↓ A.A.

**Proteosintesi**

endoergonico



↓ ATP

Mantenere un **turnover proteico stabile** sia cellulare che sistemico, è una condizione essenziale per un invecchiamento fisiologico o ritardato, che consente di rispondere adeguatamente **ai molteplici processi di adattamento età-relati**

**Invecchiamento ritardato**



***centenari***

**Invecchiamento fisiologico**



***Lifespan in benessere***

**Invecchiamento accelerato**



***Cronicità età-relate  
con disabilità***

**Invecchiamento precoce**



***s. progeroidi, s. Down,  
mutazioni del DNA-  
REPAIR***





# Traduzione parte 1^

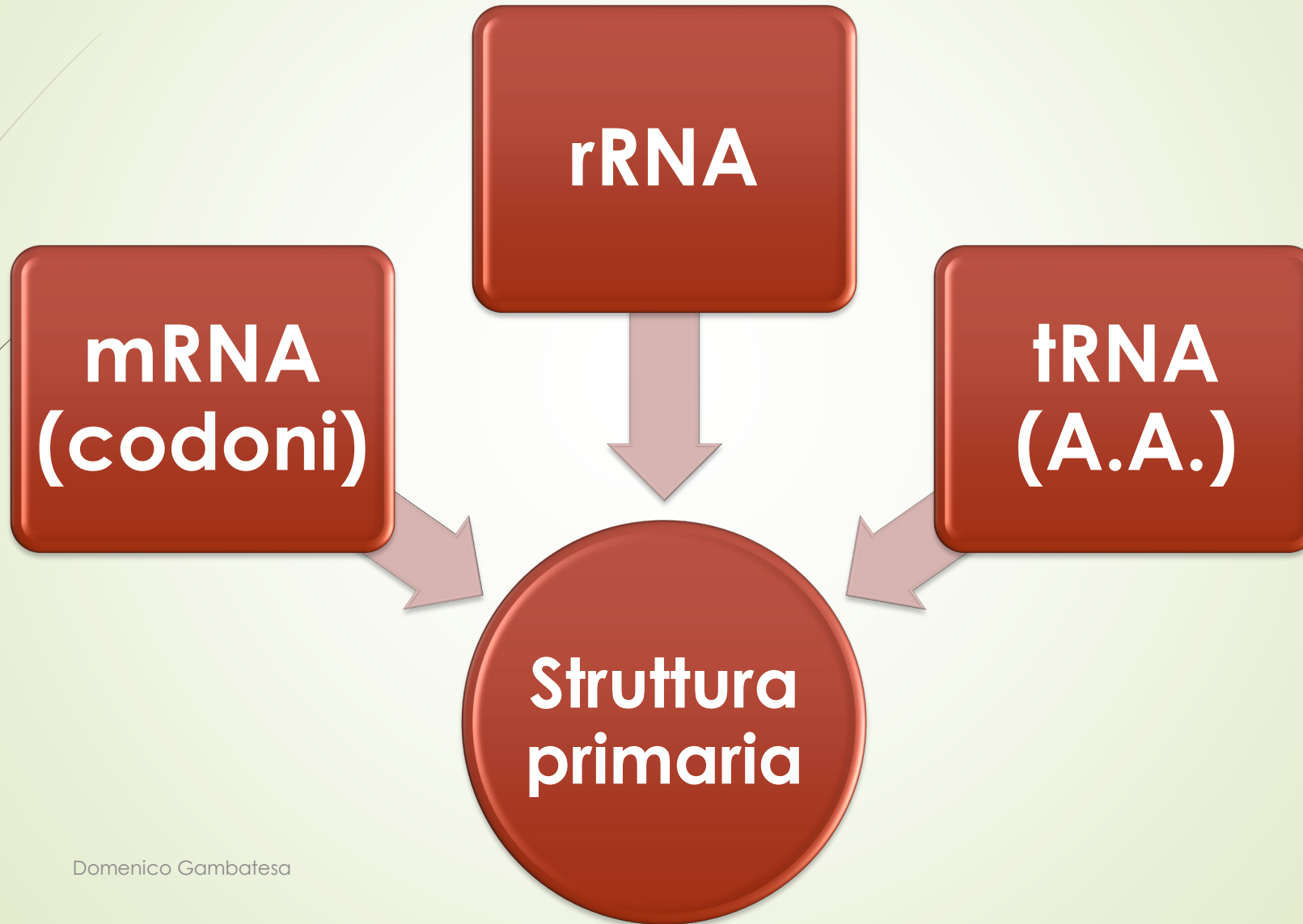
13

Per **traduzione proteica** si intende la trasformazione del linguaggio a codoni (3 basi AA) del mRNA, in una sequenza di aminoacidi (struttura primaria della proteina, non funzionale).

Elemento chiave **mTOR (TORCH-1)**

# Traduzione parte 1^

14



# Traduzione parte 2<sup>^</sup>

15

Struttura **terziaria**:  
**proteina avvolta o in folding=**  
**proteina funzionale**

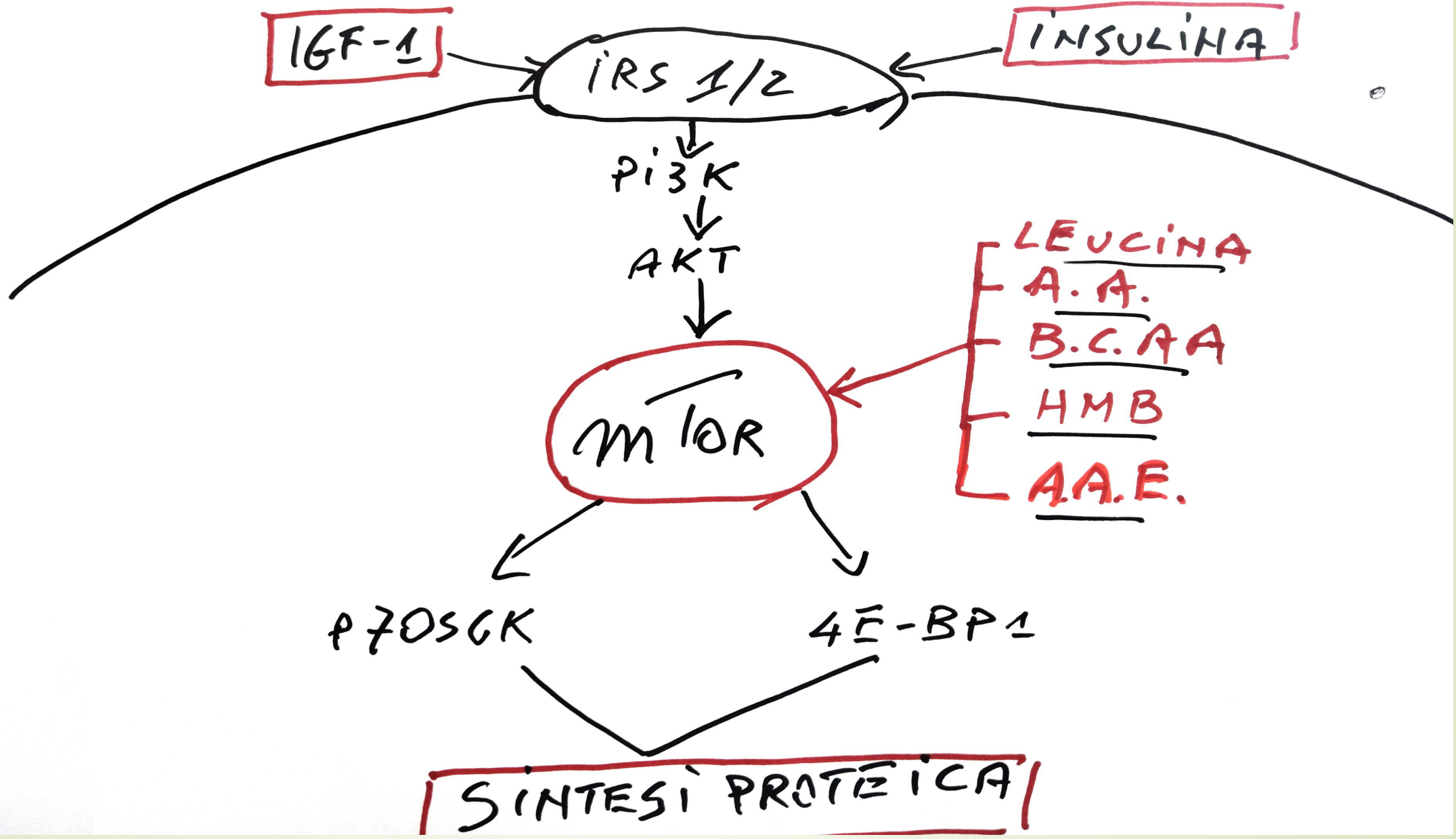
Elementi chiave:  
**molecole chaperon** (HPS-70,HPS-40,  
CHAPERONINE)

# Traduzione parte 3<sup>^</sup>

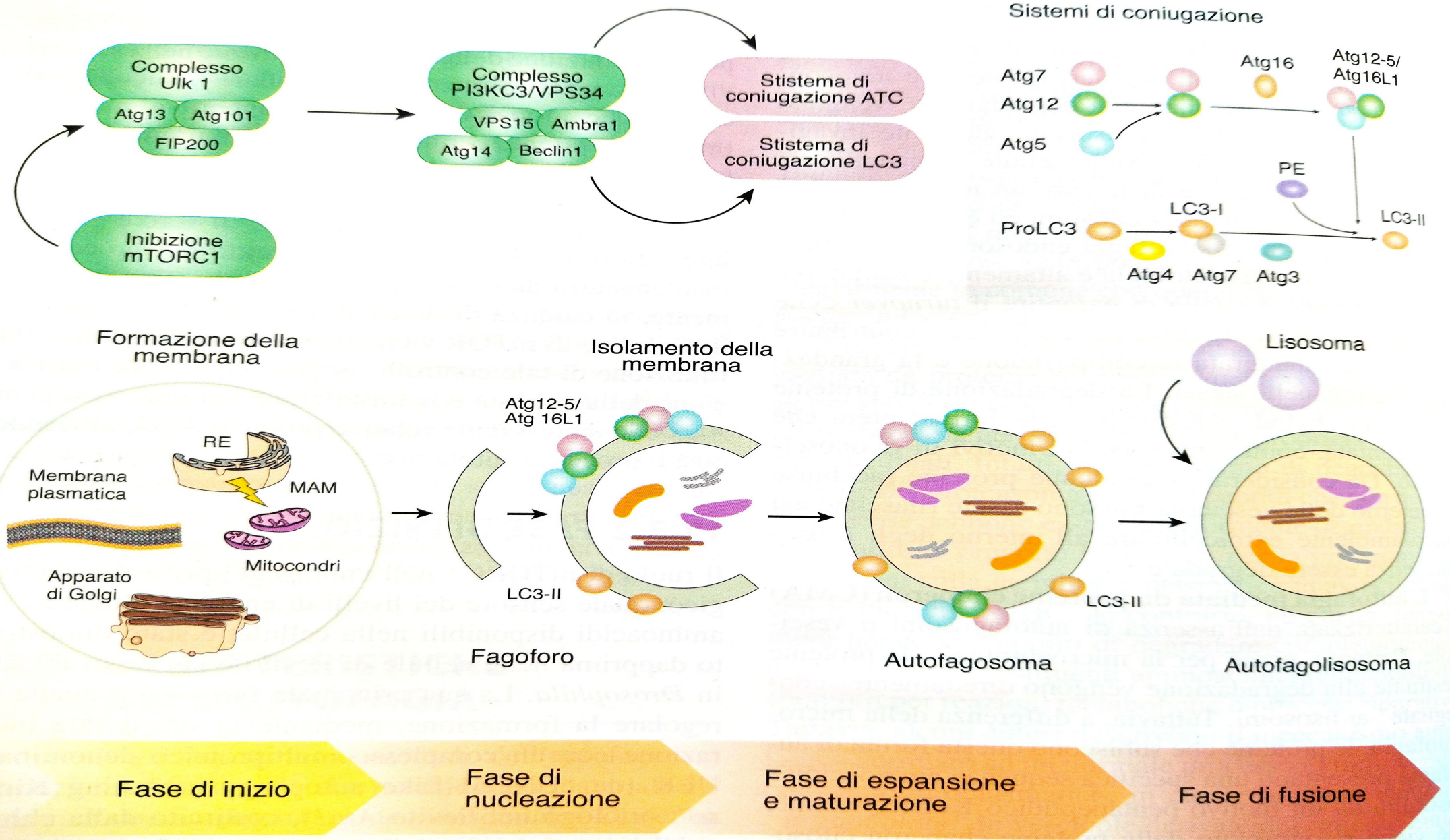
16

Struttura **quaternaria**: consente la specificità e la direzionalità funzionale della proteina. Avviene in parte a livello ribosomiale, ma principalmente nell'apparato del Golgi

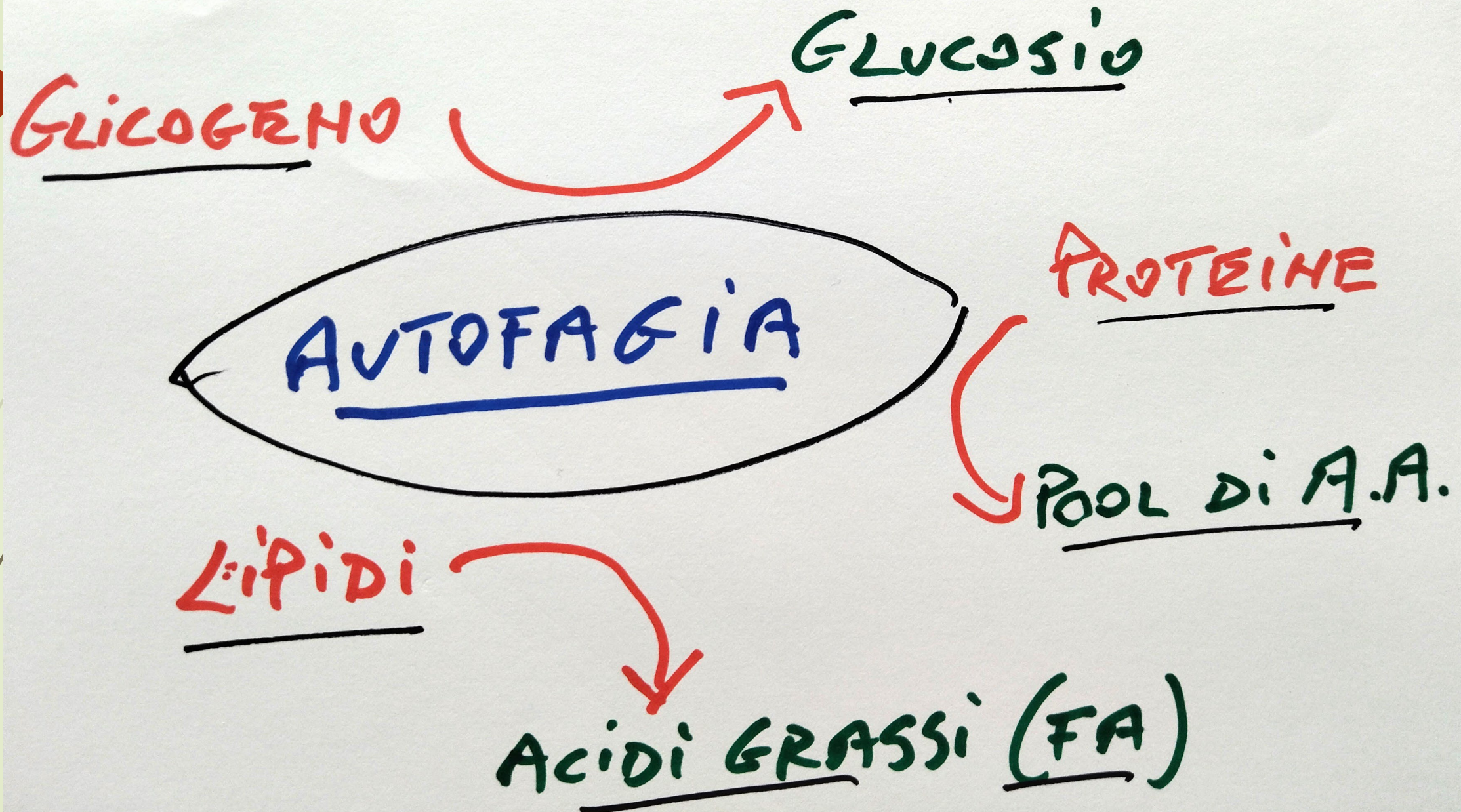














## Principali induttori di autofagia

- Carenza di nutrienti
- Carenza di fattori di crescita
- Stress del reticolo endoplasmatico
- Carenza di ossigeno (ipossia)
- Infezione da microorganismi patogeni
- Segnali immunitari (PAMPs, LPS, INF- $\gamma$ , TNF, TLRs, Jnk, FADD9)
- Tossine batteriche

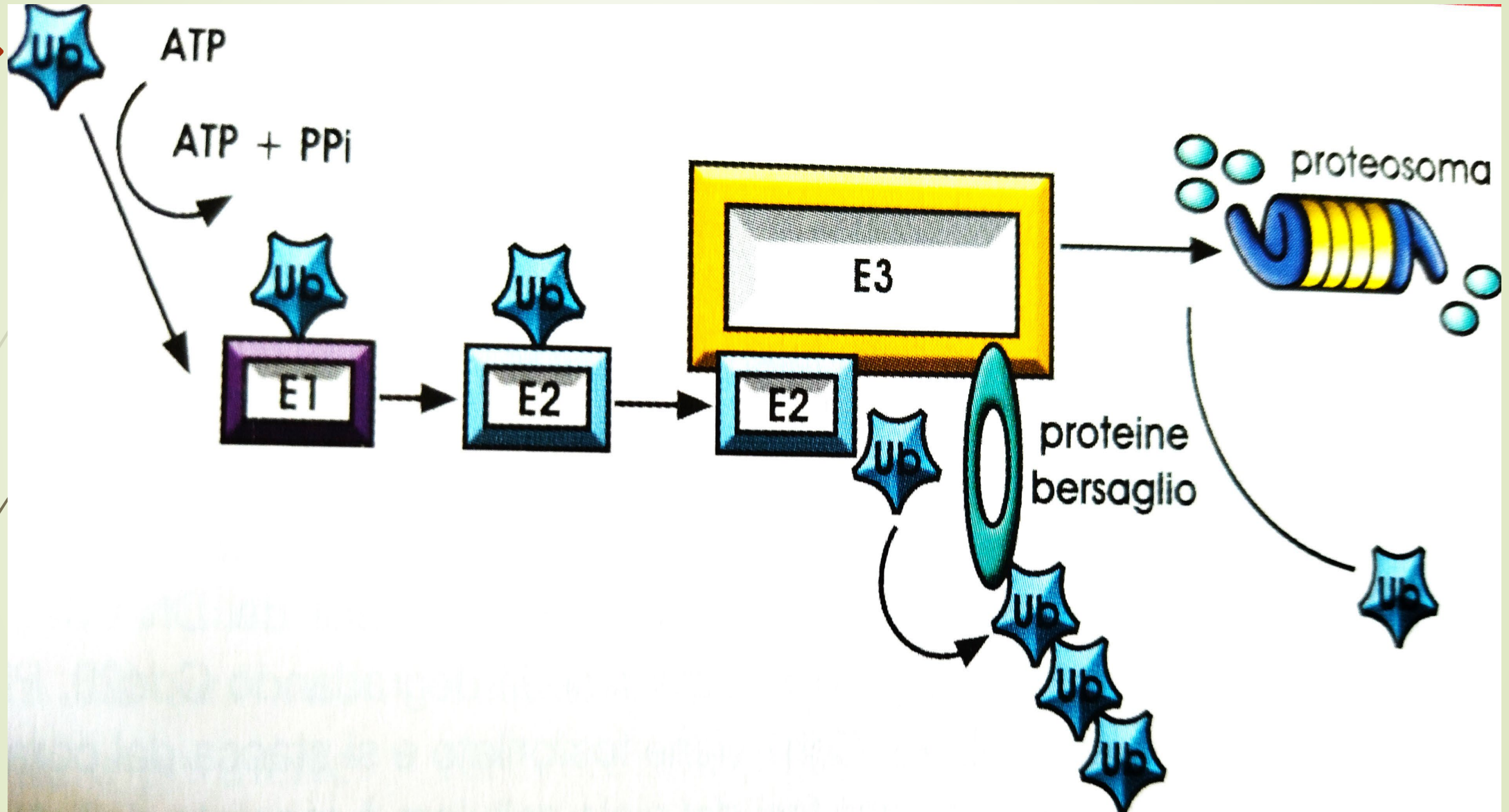
## Principali soppressori di autofagia

- Abbondanza di nutrienti
- Segnali di fattori di crescita/AKT-TOR
- P53 (citoplasmatico)
- Prodotti da infezione patogeni attivatori di mTOR (CMV, EBV, HBV), inibitori di beclina1 (HSV-1 BCL2)
- Segnali immunitari: citochine (IL-4, IL-13, FGF2, STAT3, NF-kB, BCL2)

# Yoshinori Ohsumi

**Nobel per la medicina 2016**





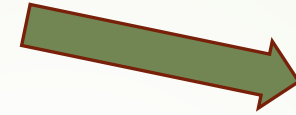
# Controllo di qualità proteine funzionali

24

**Chaperon molecolari**



folding



Aggregati anomali

**Sistema UPS  
(ubiquitin-proteosoma  
system)**



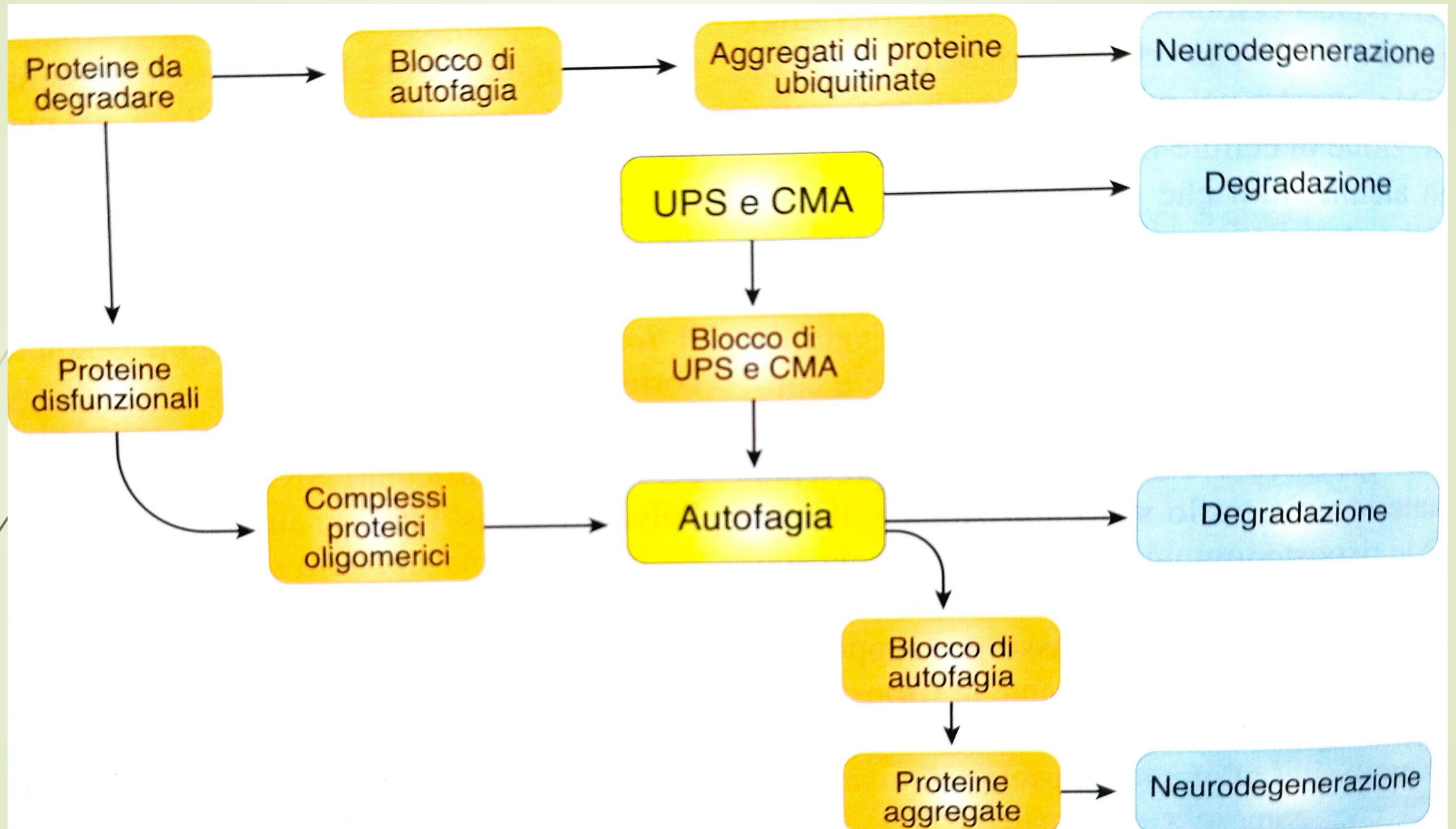
Proteina anomala o  
invecchiata

**Sistema ALP  
(autophagy-lisosomial-  
pathway)**



Oligomeri tossici





# Turnover proteico patologico e neurodegenerazione

26



**formazione degli autofagosomi per ridotta sintesi di BECLIN-1 età-relata**



**DINEINA e altre CHINESINE (proteine motrici)**



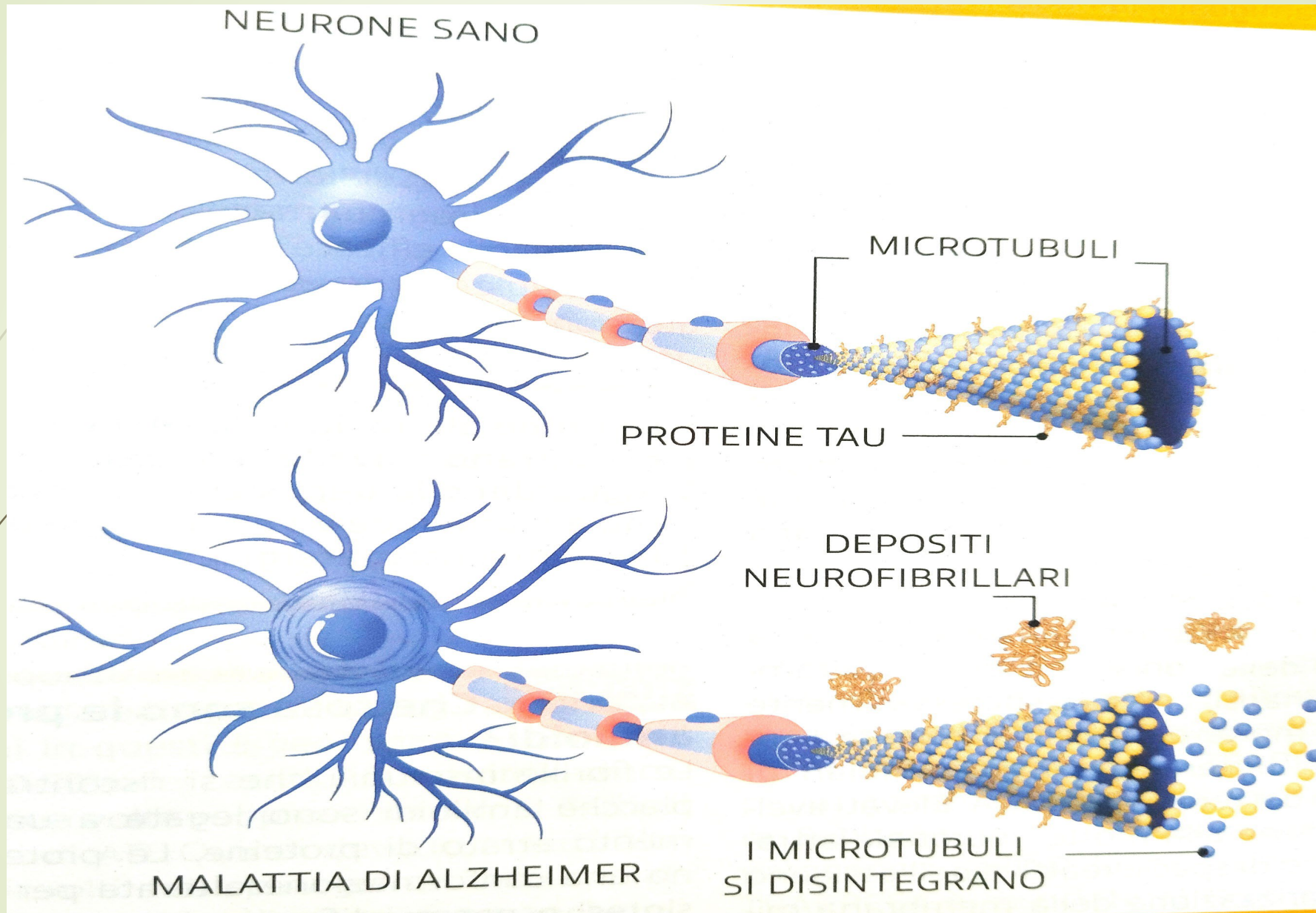
**Attività proteasi lisosomiali per diminuita acidità dei lisosomi età-relata**



**Attività chaperon molecolari e ligasi E1 - E2 - E3 per ridotta produzione di ATP per mitocondriopatia età-relata**

La neurodegenerazione da accumulo di autofagosomi immaturi e disfunzionali in neuroni di pazienti affetti da A.D., M.P. ed altre patologie neurodegenerative è confermato da numerosi studi ed evidenze.

La ridotta clearance di proteine anomale è un potente danno all'intera omeostasi neuronale.

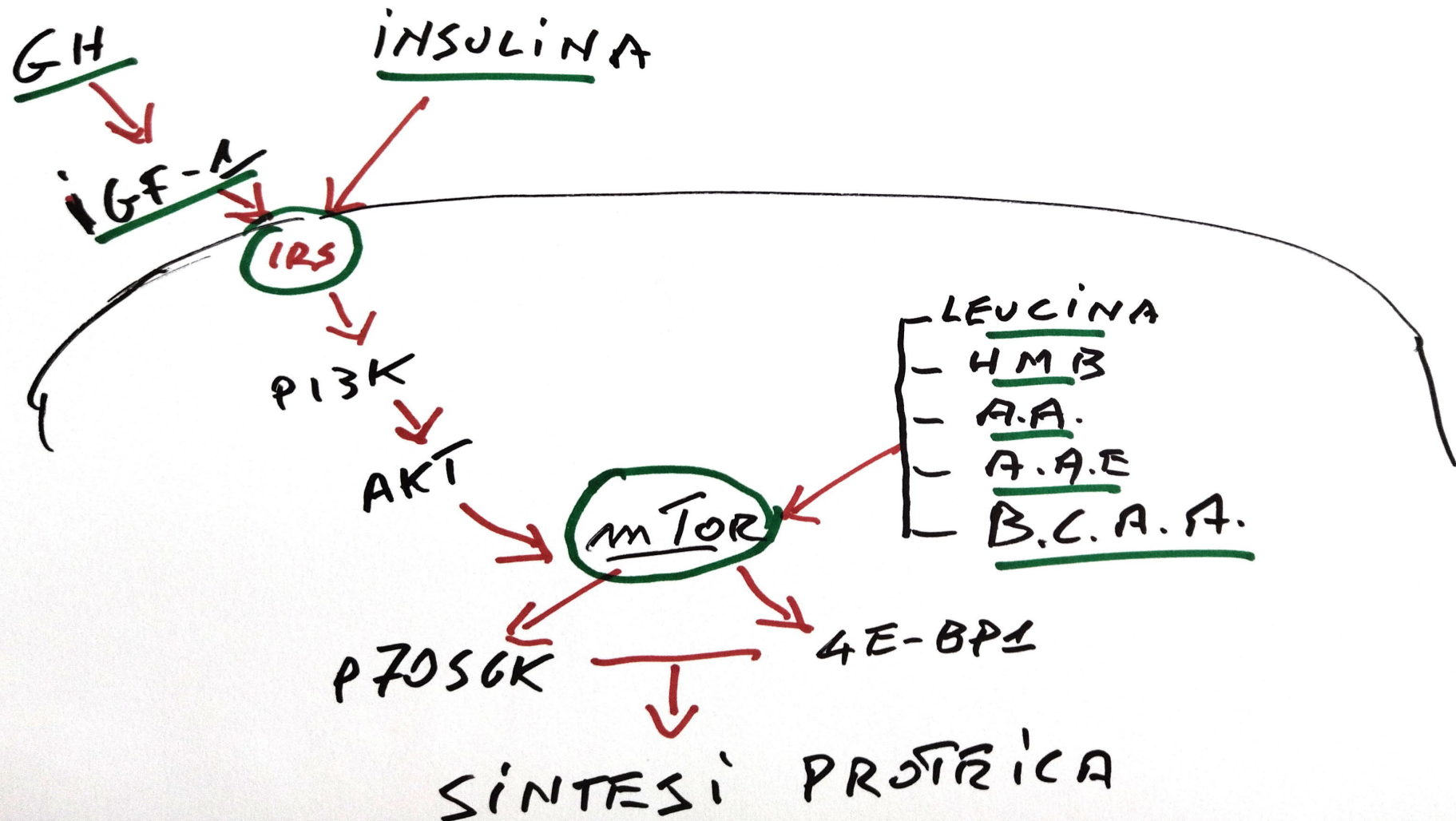




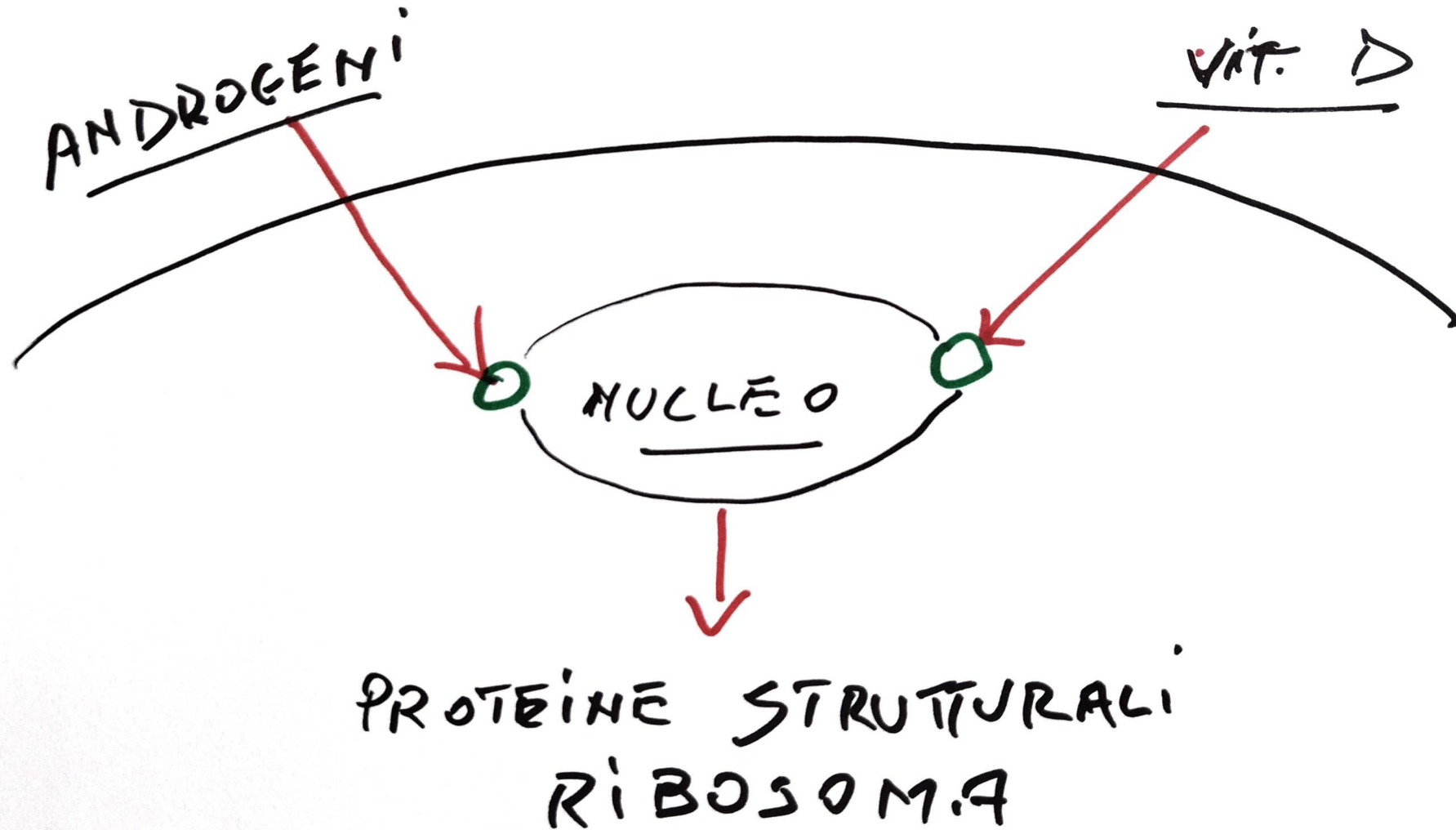




# PROTEOSINTESI MUSCOLARE



# PROTEOSINTESI MUSCOLARE



# Definizione di sarcopenia

32

La sarcopenia è un processo parafisiologico, età-relato, dovuto a ridotta risposta anabolica **post-prandiale**, da innalzamento della soglia anabolica (**sarcopenia primitiva**) e concomita aumentata proteolisi **inter-prandiale**, interessante prevalentemente il tessuto muscolare (*Invecchiamento del muscolo scheletrico*. D. Gambatesa 2023).

# Sarcopenia

33

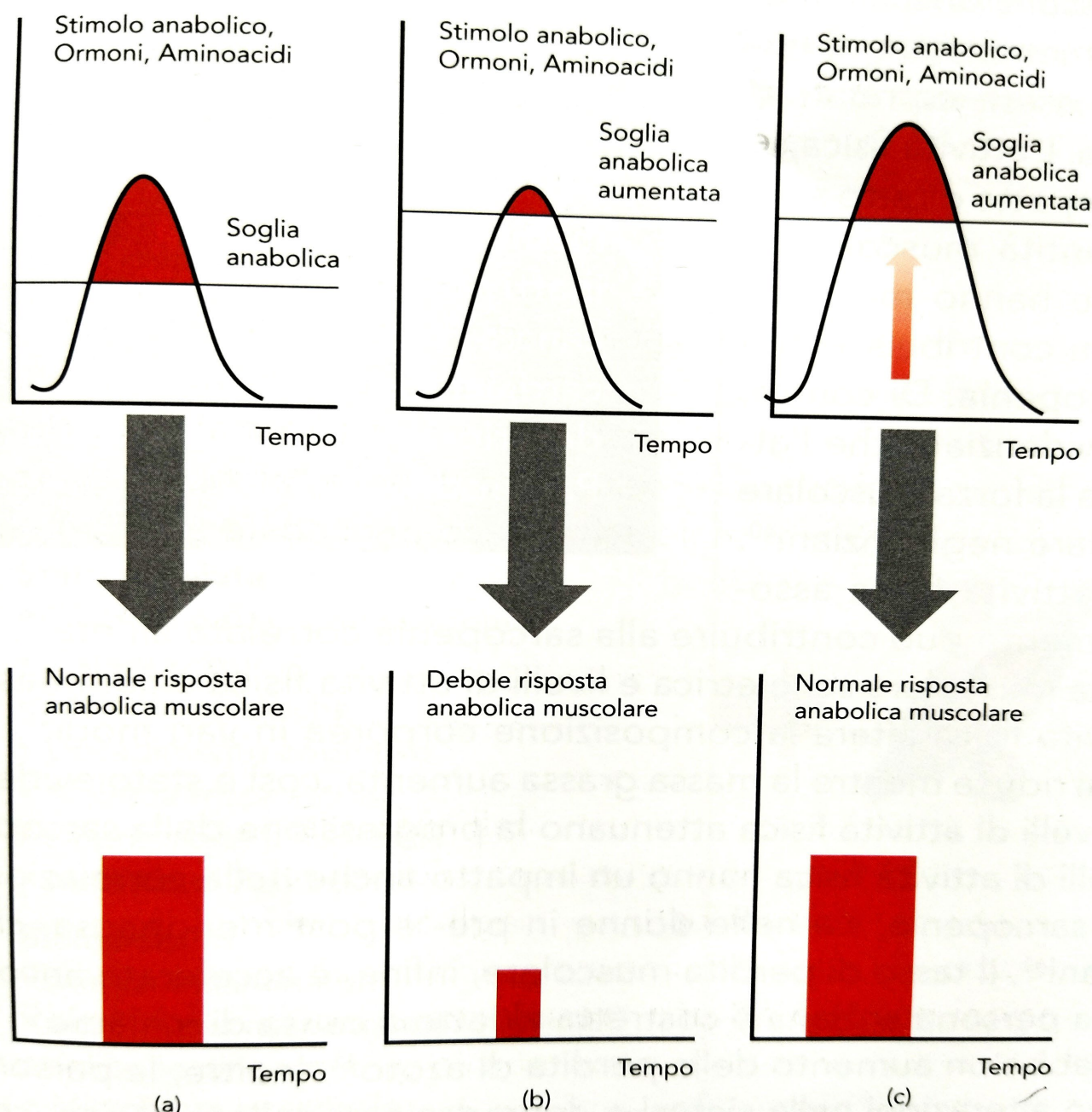
## Sintomi:

- Ridotta forza muscolare
- Ridotta potenza muscolare
- Ridotta performance muscolare

## Segno patognomonico

- ❖ Perdita di massa muscolare





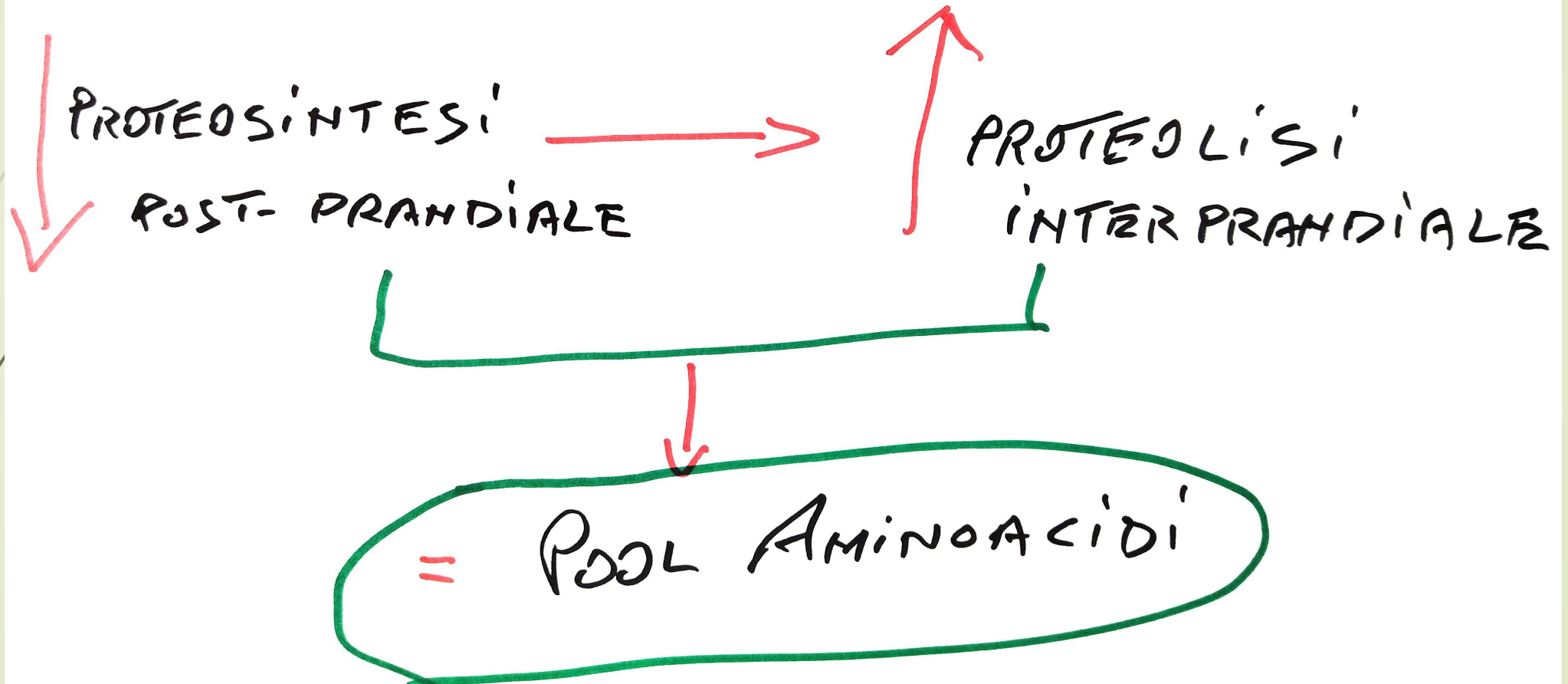
Domenico Gambatesa

# Resistenza anabolica da ridotta soglia anabolica

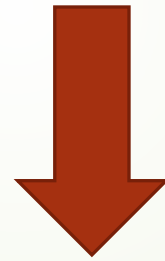
secondo **D. Dardevet** 2012



# SARCOPENIA ETÀ-RELATA

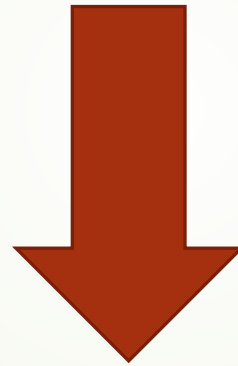


Infiemmazione-infezione-ossidazione-ridotta  
attività fisica-immobilità-malnutrizione in  
eccesso o difetto-malassorbimento-anoressia



**Sarcopenia secondaria**

**Sarcopenia primitiva + secondarietà**



**Impegno funzionale e disabilità**

Si definisce atrofia muscolare una condizione clinica caratterizzata da ipotrofia-ipoplasia del tessuto muscolare, presente in tutte le età e determinate da un singolo fattore fisiopatologico (neoplasie, infiammazioni, carestie, ipomobilità)

***Grazie per la cortese attenzione***