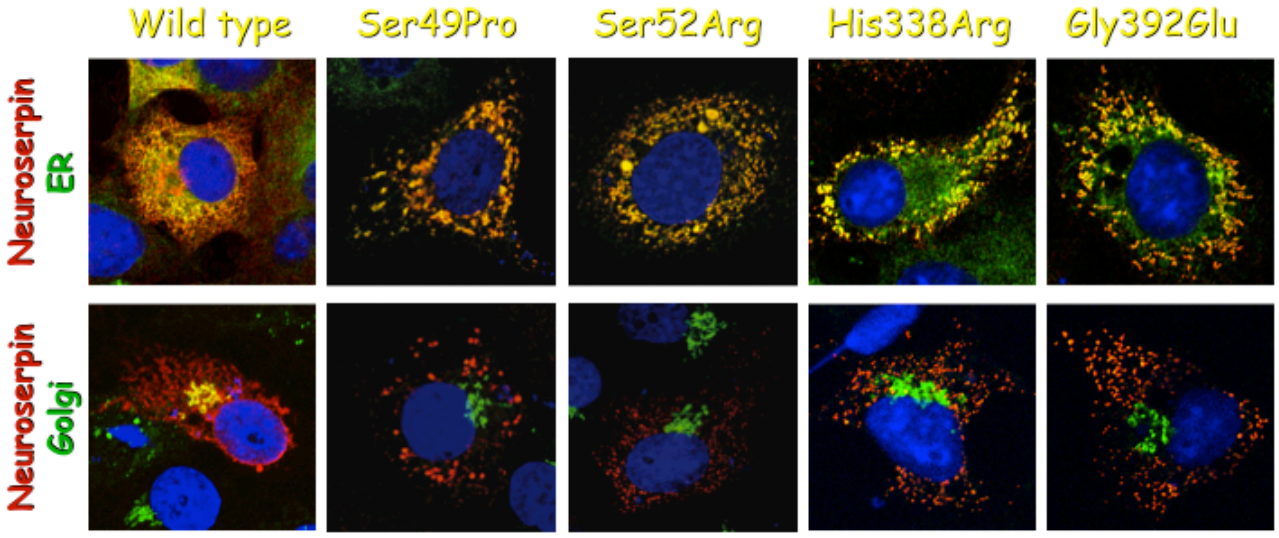
Polimerizzazione delle serpine: malattie causate dalla neuroserpina e dalla alfa-1 antitripsina

Dr.ssa Maria Elena Miranda Banos
Valentina Timpano
Chiara Zampetti

La superfamiglia degli inibitori di proteasi a serina (serpine) include un gran numero di membri caratterizzati per un'alta omologia strutturale e un meccanismo unico d'inibizione, dove la proteasi a serina taglia un legame peptidico della serpina scatenando un forte cambiamento conformazionale, che finisce col distruggere irreversibilmente la serpina e il centro attivo della proteasi. Questo meccanismo ha bisogno di grande flessibilità strutturale da parte delle serpine, che in conseguenza sono molto sensibili a delle mutazioni che incrementando questa instabilità e portano alla polimerizzazione della serpina mutante. I polimeri di serpine destinate al medio extracellulare s'accumulano al interno del reticolo endoplasmatico (RE), dove causano stress del RE ed eventualmente morte cellualre. Questa è la base molecolare per una serie di malattie umane, le serpinopatie, caratterizzate dalla formazione di corpi d'inclusione contenenti i polimeri di serpine, e di un doppio fenotipo patologico: problemi legati alla mancanza della serpina attiva nel suo sito di azione (*loss of function*) e problemi causati dall'accumulo di polimeri nel tessuto di sintesi della serpina mutante (*toxic gain of function*). Le due serpinopatie più studiate sono la deficienza di alfa-1 antitripsina e la demenza FENIB (*familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies*). La seconda è causata da mutazioni nella neuroserpina, che viene secreta soprattutto dai neuroni. Al giorno d'oggi sono note sei mutazioni della neuroserpina causanti la demenzia FENIB. I nostri studi hanno dimostrato che quattro di queste mutazioni causano polimerizzazione e ritenzione al interno del RE (figura) in relazione diretta con la gravità della malattia associata a ogni mutazione, e che questi polimeri sono tossici *per se* in un modello animale di FENIB (Drosophila transgenica).