

# Funzionalità Mitocondriale e Alterazioni Metaboliche nell'Invecchiamento e nella Malattia di Alzheimer: il Potenziale Terapeutico dello Pterostilbene

Sofia Parrasia<sup>1</sup>, Arianna Magrini<sup>2</sup>, Martina La Spina<sup>1</sup>, Nelly Redolfi<sup>1</sup>, Paola Pizzo<sup>1,2,3</sup>, Nico Mitro<sup>4</sup>, Riccardo Filadi<sup>1,2</sup>, Emy Basso<sup>1,2</sup>, Elisa Greotti<sup>1,2,5</sup>, **Giorgia Pallafacchina<sup>1,2</sup>** and **Lucia Biasutto<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Dip. Scienze Biomediche, Università di Padova, Padova, Italia. <sup>2</sup>CNR Istituto di Neuroscienze, sede di Padova, Padova, Italia. <sup>3</sup>Centro Studi per la Neurodegenerazione (CESNE), Università di Padova, Padova, Italia. <sup>4</sup>Dip. di Farmacologia e Scienze Biomolecolari, Università di Milano, Milano, Italia. <sup>5</sup>Padova Neuroscience Center (PNC), Università di Padova, Padova, Italia.

Contact e-mails: [giorgia.pallafacchina@cnr.it](mailto:giorgia.pallafacchina@cnr.it) e [luca.biasutto@cnr.it](mailto:luca.biasutto@cnr.it)

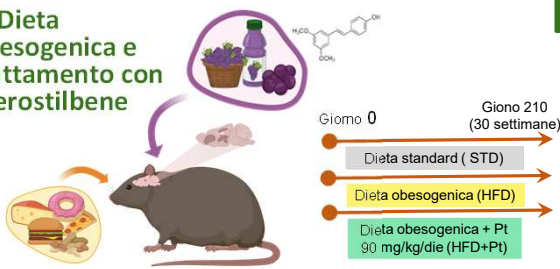
## Introduzione

L'invecchiamento e le malattie neurodegenerative come l'Alzheimer (AD) rappresentano sfide significative per la salute globale; essi sono caratterizzati da disfunzioni cellulari e molecolari, tra cui la compromissione della funzionalità mitocondriale e alterazioni metaboliche. In questo contesto, il fenolo vegetale pterostilbene (3,5-dimetilresveratrolo; Pt) offre promettenti opportunità terapeutiche data la sua capacità di influenzare positivamente processi chiave legati all'invecchiamento e alla neurodegenerazione, e di attraversare la barriera ematoencefalica.

## Metodologia

L'obesità è nota indurre alterazioni anche a carico del sistema nervoso centrale, che per diversi aspetti assomigliano a quelle osservate durante l'invecchiamento e la neurodegenerazione. La dieta obesogena è stata dunque sfruttata per mimare ciò che accade nell'invecchiamento. I topi obesi sono stati trattati con Pt e i livelli di espressione di geni legati all'invecchiamento e alla patogenesi dell'AD sono stati monitorati. Inoltre, abbiamo sfruttato un modello murino di AD per esaminare la funzionalità e del metabolismo mitocondriale.

### 1. Dieta obesogena e trattamento con Pterostilbene



## Risultati

### 2. Modello AD e finestre temporali considerate

B6.152H (PS2 N141+APP KM670/671NL (Swedish))

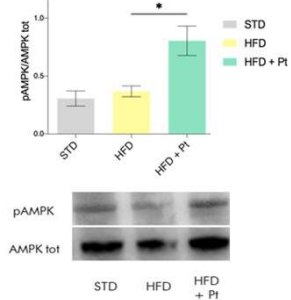
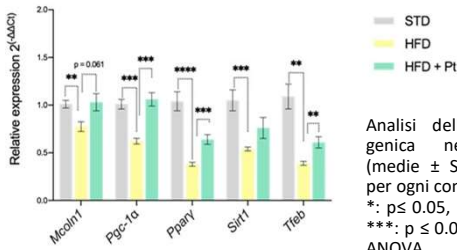


- ✓ Placche @ 6 mesi
- ✓ Gliosi @ 6 mesi
- ✓ Deficit cognitivi @ 8 mesi
- ✓ Assenza di grovigli
- ✓ Aumento della LTP @ 10 mesi

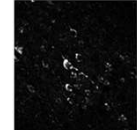


Nei topi AD, sono state osservate alterazioni negli scambi di calcio tra matrice mitocondriale e citoplasma.

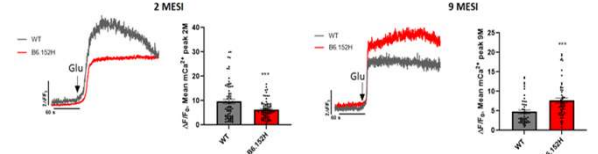
Il trattamento cronico con Pt in topi obesi ha aumentato la fosforilazione di AMPK e l'espressione genica di *Tfeb*, *Pgc-1α* e *Pparγ* nel tessuto cerebrale.



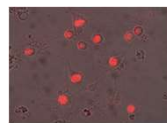
AAV-hSyn-4mtGCaMP6f



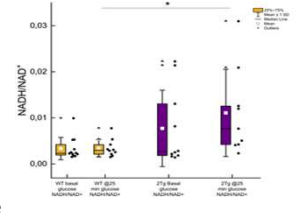
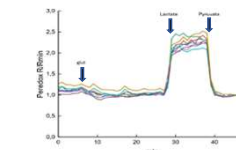
Analisi del Calcio Mitocondriale in fettine di cervello. Immagine al microscopio a due fotoni di un campo visivo di fettine di corteccia somatosensoriale infettata con la sonda mitocondriale GCaMP6f.



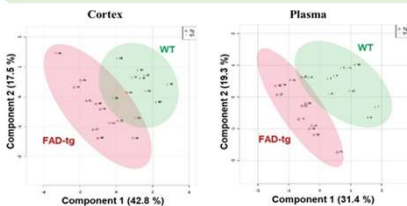
Nei neuroni dei topi AD *in vitro* si osserva un aumento dello stress ossidativo



neuroni di ippocampo in coltura esprimenti la sonda per NADH



Nel plasma e nella corteccia di topi AD sono state osservate alterazioni del profilo metabolico



BRAIN CORTEX	AC-C8	AC-C10	AC-C16:1	AC-C18:1
WT	0.922±0.245	0.958±0.378	0.885±0.217	0.852±0.222
Tg	0.722±0.152	0.664±0.119	0.701±0.082	0.698±0.096
p value				

PLASMA	AC-C2	AC-C6	AC-C8	AC-C14	AC-C16:1	AC-C16:0	AC-C18:1
WT	1.099±0.401	1.104±0.401	1.076±0.385	1.127±0.379	1.131±0.374	1.112±0.352	1.111±0.357
Tg	0.704±0.254	0.622±0.284	0.765±0.183	0.579±0.359	0.692±0.333	0.673±0.346	0.588±0.338
p value	***	***		***	***	***	***

Analisi metabolomica targeted effettuata tramite MS su campioni di corteccia cerebrale e di plasma da topi WT o AD (FAD-Tg). Gli scores plots mostrano l'analisi Partial Least Square-Discriminant (PLSDA) delle componenti principali, per rappresentare la distribuzione dei due gruppi sperimentali (sinistra). Le tabelle (destra) riportano i valori medi (a.u.) ± *sd*. *std* di diverse molecole appartenenti alla classe delle acilcarnitine. \**p* < 0.05; \*\*\**p* < 0.001.

## Conclusioni

Il trattamento cronico con Pt ha aumentato la fosforilazione di AMPK e l'espressione genica di *Tfeb*, *Pgc-1α* e *Pparγ* nel cervello, risultati promettenti considerando le difficoltà di attraversamento della barriera ematoencefalica per la terapia cerebrale. Nei topi AD, sono state osservate alterazioni negli scambi di calcio tra matrice mitocondriale e citoplasma. Abbiamo inoltre rilevato differenze metaboliche significative e ridotti livelli di acilcarnitine, suggerendo difetti nel metabolismo lipidico. Inoltre, colture di neuroni AD hanno mostrato alterazioni del metabolismo ossidoriduttivo, suggerendo stress riduttivo. Questi risultati indicano il potenziale del pterostilbene nel modulare la funzionalità mitocondriale e nel contrastare le alterazioni metaboliche associate all'invecchiamento e alla malattia di Alzheimer, offrendo prospettive interessanti per lo sviluppo di terapie future.

