



SITOX

20° Congresso Nazionale

Società Italiana di Tossicologia

**Sostanze
di origine naturale:
farmaci, veleni o entrambi**

BOLOGNA 25-26-27 Ottobre 2021

www.sitox.org

Effetti neuroprotettivi del carotenoide marino fucoxantina in modelli *in vitro* di neurodegenerazione

Letizia Pruccoli, PhD

Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

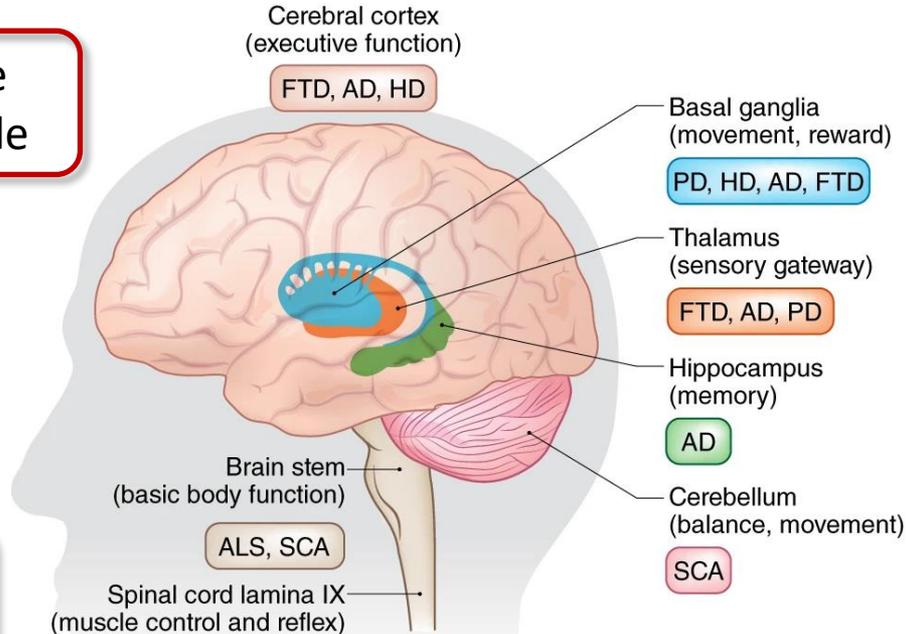


Le malattie neurodegenerative

Disfunzione
mitocondriale

Stress ossidativo

Eccitotossicità

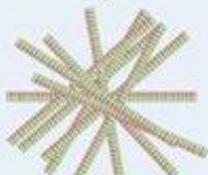


Neuro-
infiammazione

Misfolding e
accumulo di
proteine
aberranti

ALZHEIMER'S DISEASE

Amyloid β
peptide



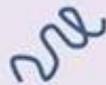
Amyloid
plaques



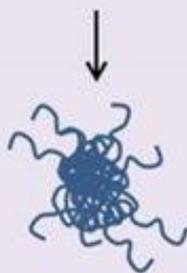
Phosphorylated
tau



Neurofibrillary
tangles

**PARKINSON'S
DISEASE**

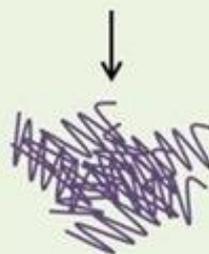
α -Synuclein



Lewy bodies

**HUNTINGTON'S
DISEASE**

Mutated huntingtin



Aggregated
huntingtin

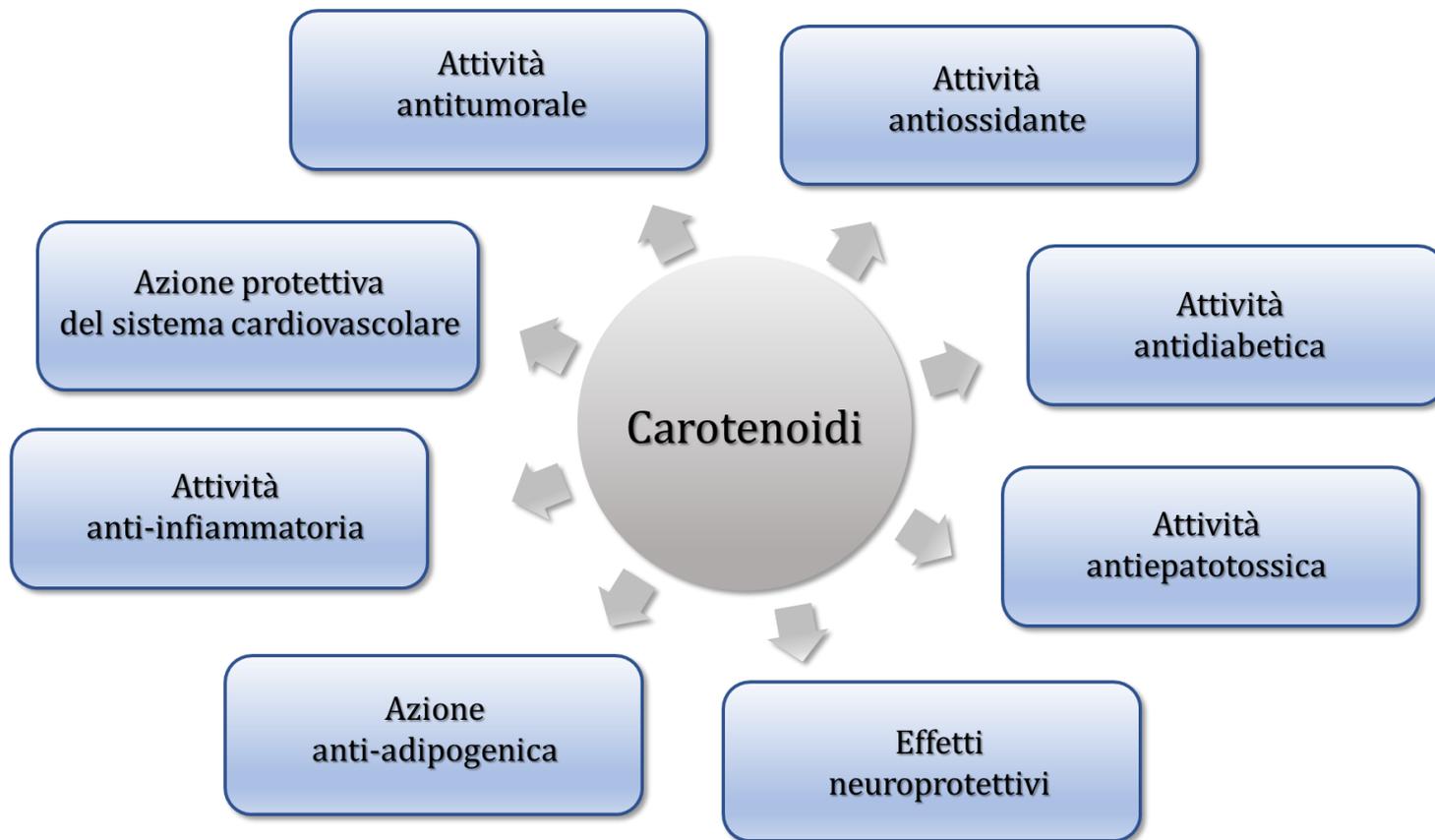
ALS

TDP-43
SOD1
FUS
etc.

Ubiquitinated
inclusions

Bunina bodies

Neurofibrils



I carotenoidi di origine marina

Macro-alghe



Phaeophyta
(alghe brune)

fucoxantina

Undaria pinnatifida
Hijikia fusiformis
Laminaria japonica
Sargassum fulvellum
Fucus vesiculosus



Rhodophyta
(alghe rosse)

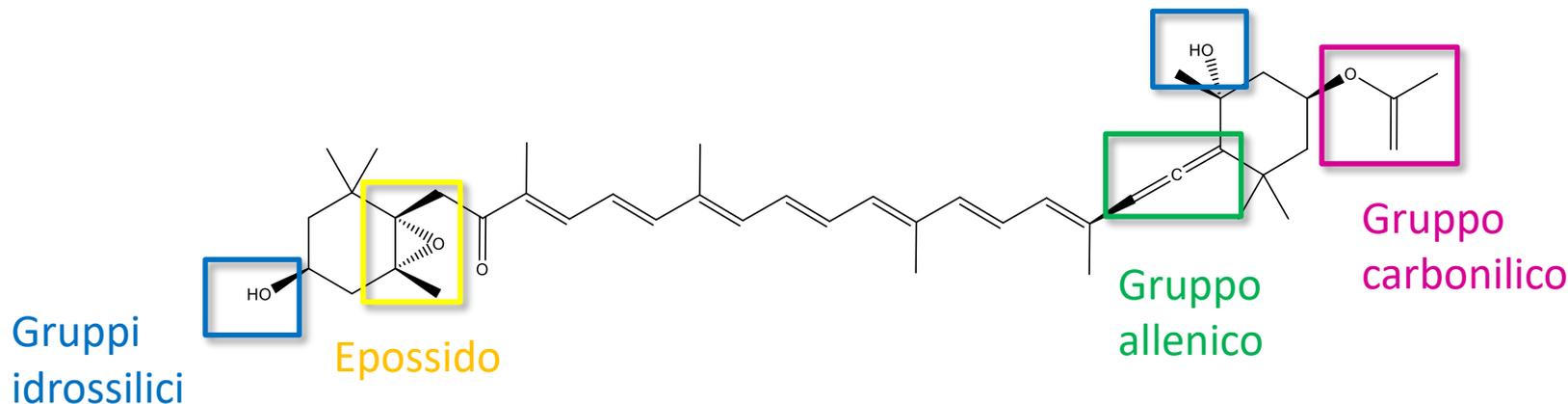
- β -carotene
- luteina
- zeaxantina



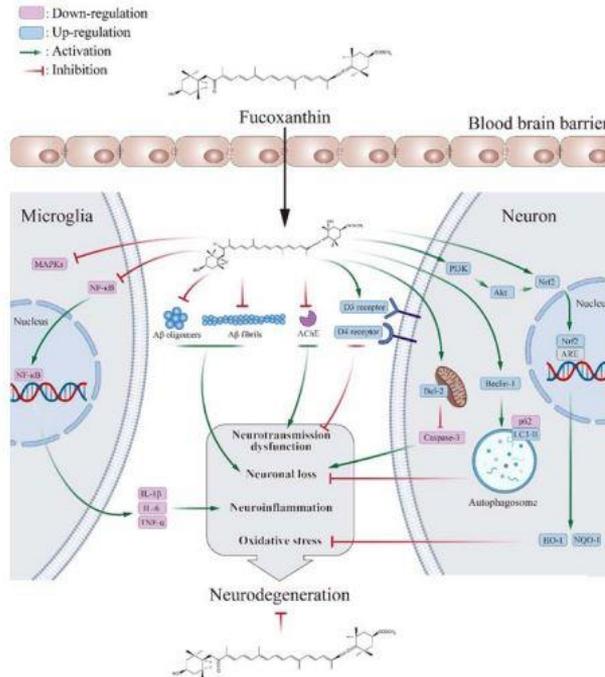
Chlorophyta
(alghe verdi)

- luteina
- neoxantina
- zeaxantina
- β -carotene

Caratteristiche polifunzionali del carotenoide marino fucoxantina



Potenziali bersagli neuronali del carotenoide marino fucoxantina



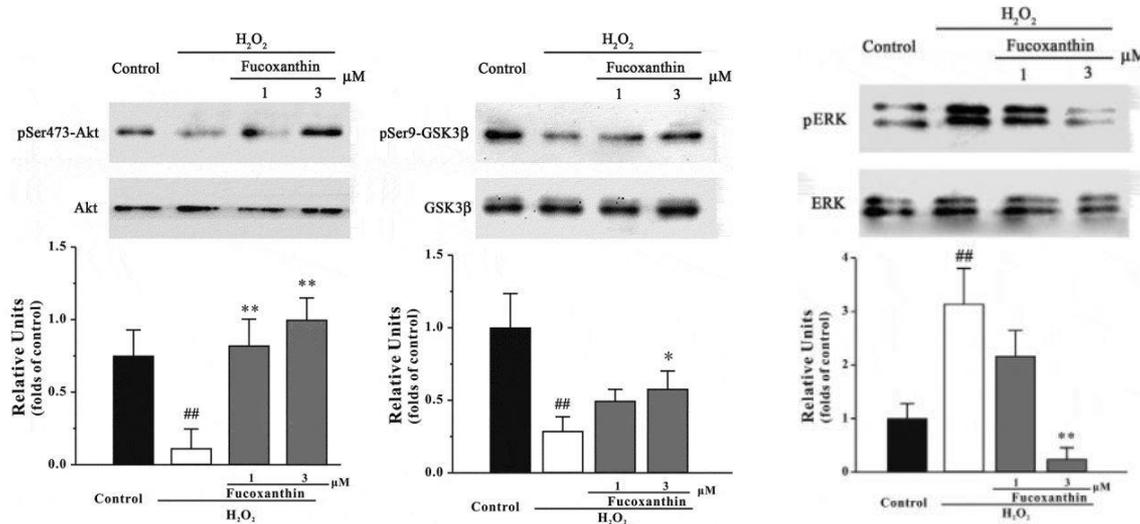
Target molecolari multipli:

- B-Amiloide
- AChE e MAO
- Recettori D3 e D4
- Stress ossidativo (via PI3K/Akt/Nrf2)
- Beclina-1
- Caspasi-3
- NF-kB e MAPK

Yang et al, *Nutr Neurosci*, 2021, 15: 1-14

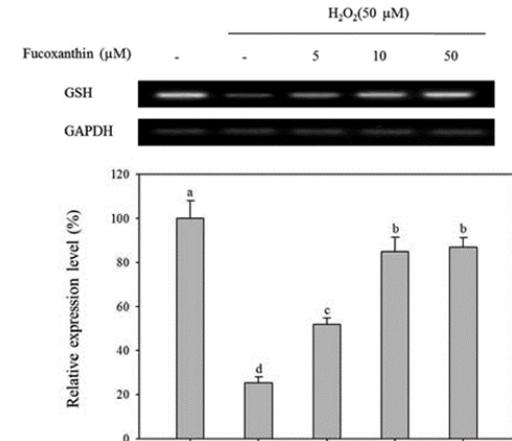
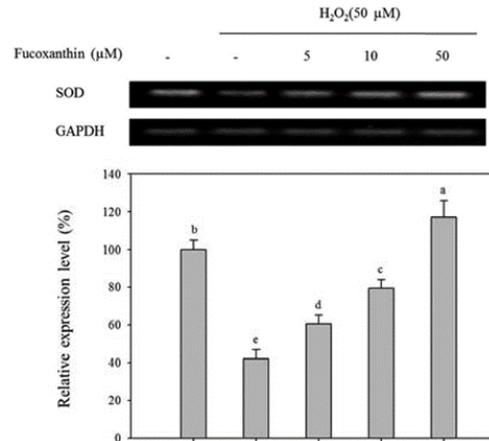
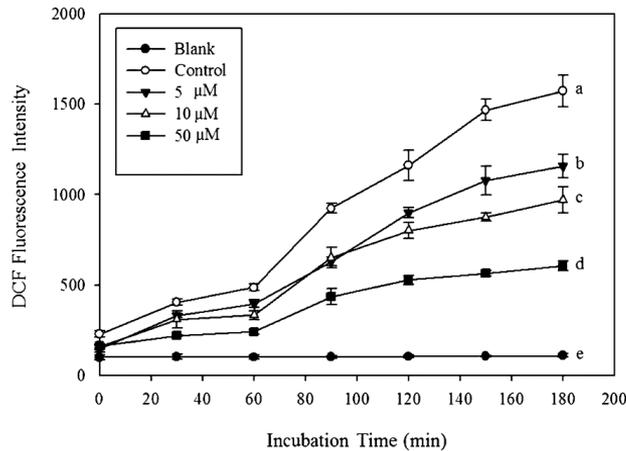
Effetti neuroprotettivi di fucoxantina in modelli *in vitro* di stress ossidativo

Riduce i livelli di ROS indotti da H₂O₂ in cellule SH-SY5Y e neuroni primari mediante **attivazione della via PI3K/Akt** e **inibizione di ERK**



Effetti neuroprotettivi di fucoxantina in modelli *in vitro* di stress ossidativo

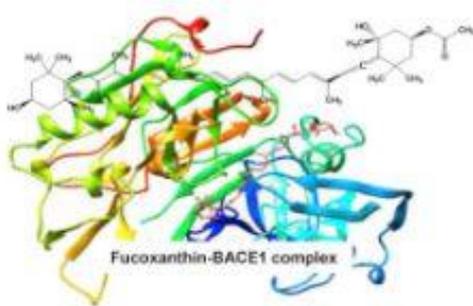
Riduce i livelli di ROS indotti da H₂O₂ in cellule microgliali BV2
mediante aumento di enzimi antiossidanti **SOD** e **GSH**



Pangestuti et al, *J Agric Food Chem*, 2013, 61(16): 3876-83

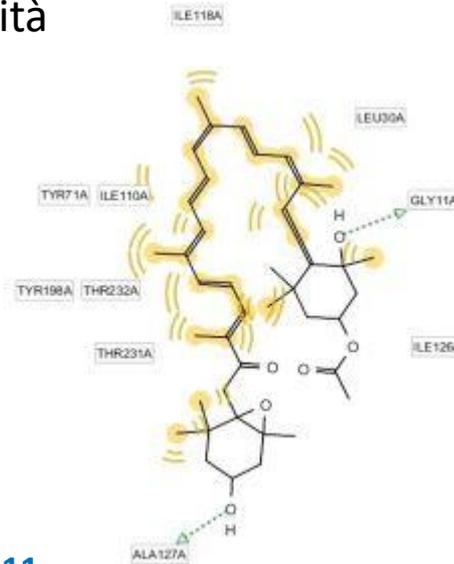
Effetti neuroprotettivi di fucoxantina in modelli *in vitro* di malattia di Alzheimer

Studi di docking evidenziano che **fucoxantina** inibisce l'attività di BACE-1



Jung et al, *Food Chem Toxicol*, 2016, 89: 104-11

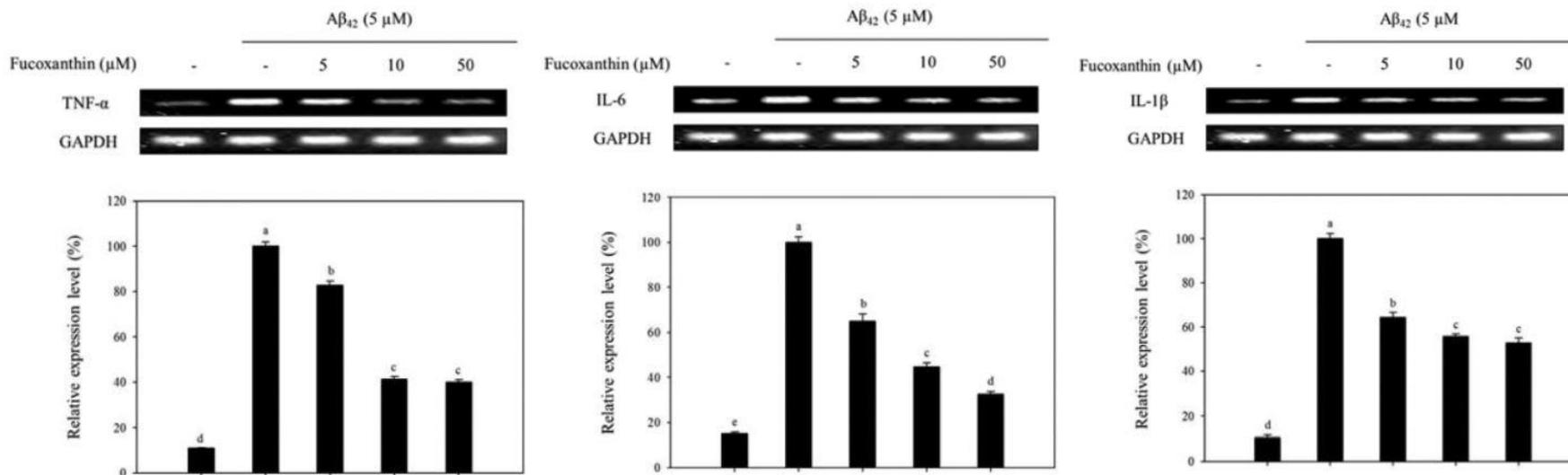
Gruppi idrossilici di fucoxantina formano **legami a idrogeno** con i residui aminoacidici **Ala127** e **Gly11** di BACE-1



La catena alchenilica ed i gruppi geminali dimetilici di fucoxantina formano **interazioni idrofobiche** con numerosi residui aminoacidici di BACE-1: **Ile118**, **Leu30**, **Ile126**, **Thr231**, **Tyr198**, **Thr232**, **Tyr71** e **Ile110**

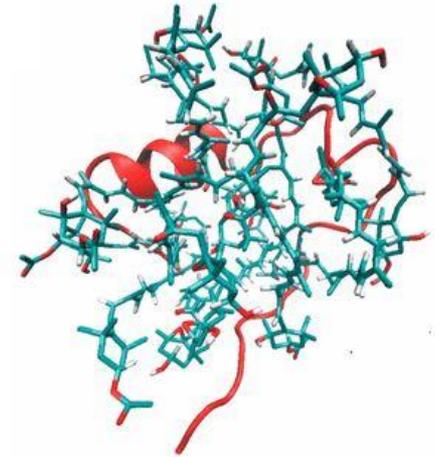
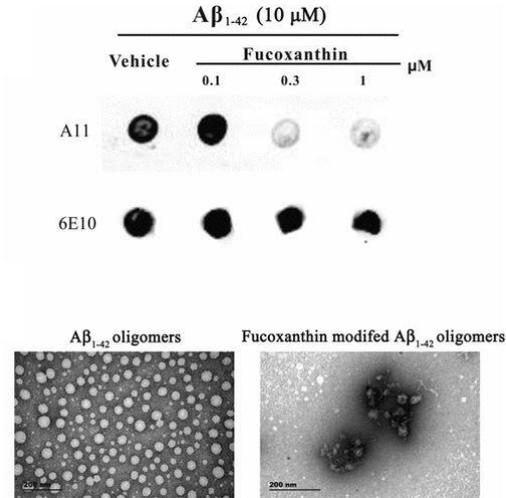
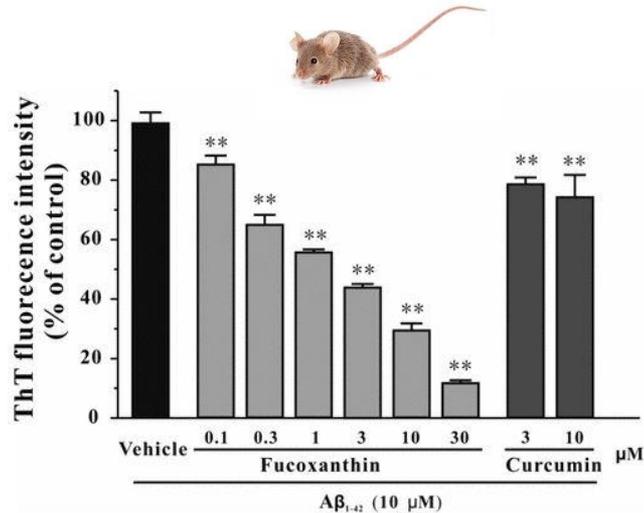
Effetti antinfiammatori e neuroprotettivi di fucoxantina in modelli *in vitro* di malattia di Alzheimer

Riduce la secrezione di citochine pro-infiammatorie (**TNF- α** , **IL-6**, **IL-1 β**) indotta da oligomeri di β -Amiloide in cellule microgliali BV2

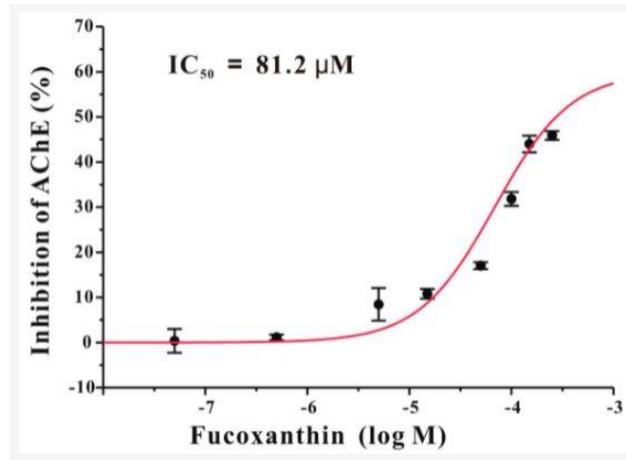


Effetti neuroprotettivi di fucoxantina in modelli *in vitro* ed *in vivo* di malattia di Alzheimer

Fucoxantina inibisce mediante interazione diretta l'aggregazione degli oligomeri di β -Amiloide in cellule SH-SY5Y e riduce il danno cognitivo indotto da oligomeri di β -Amiloide in un modello murino



Effetti neuroprotettivi di fucoxantina in modelli *in vitro* ed *in vivo* di malattia Alzheimer



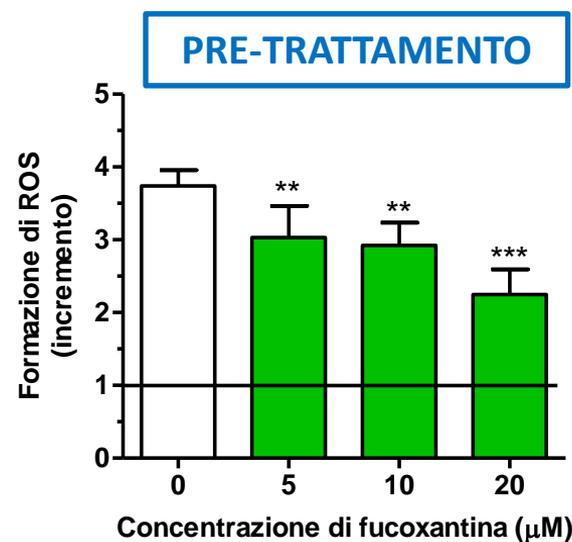
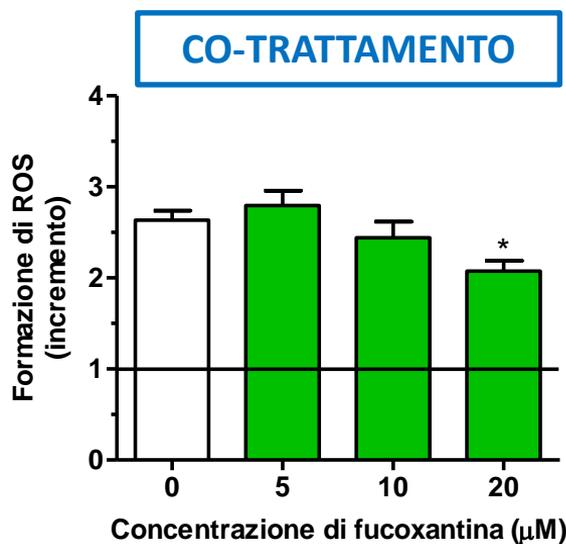
Contrasta il deficit
cognitivo indotto da
scopolamina attraverso la
diretta inibizione
dell'enzima AChE in
modelli murini

Fucoxantina inibisce direttamente l'enzima Acetilcolinesterasi (AChE) formando legami ad idrogeno con **Asp283** e **Ser286** di AChE



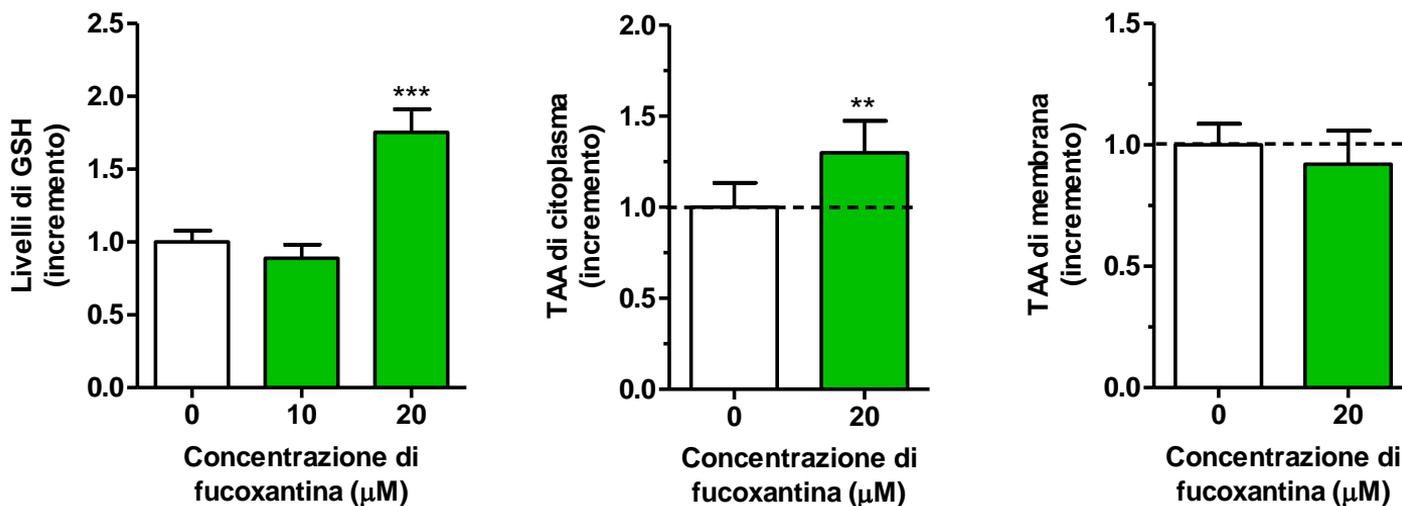
Lin et al, *Mar Drugs*, 2016, 14(4), 67

Valutazione dello stress ossidativo dopo trattamento con *t*-BOOH e fucoxantina in cellule SH-SY5Y



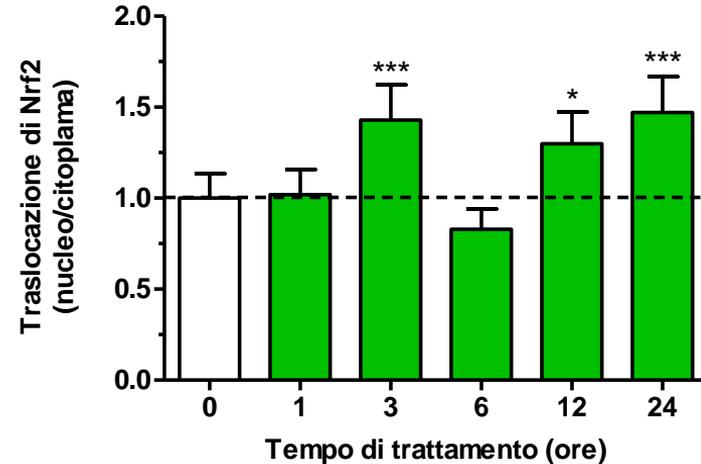
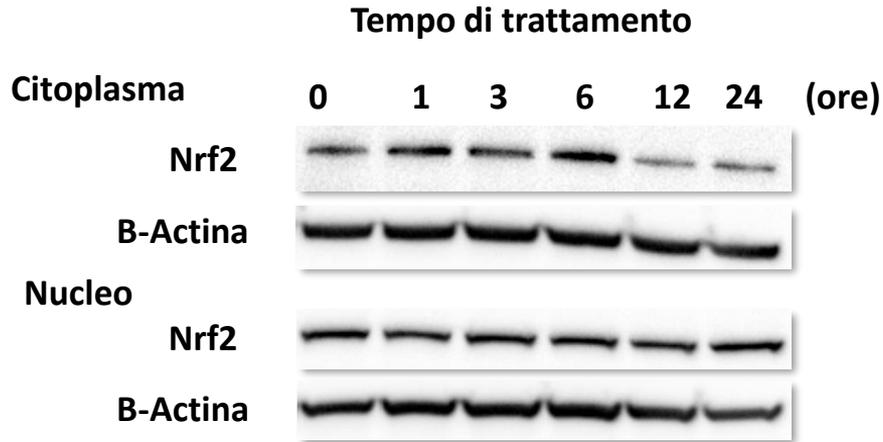
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs cellule trattate con *t*-BOOH

Valutazione dei livelli di glutatione e delle difese antiossidanti intracellulari dopo trattamento di 24 ore con fucoxantina in cellule SH-SY5Y



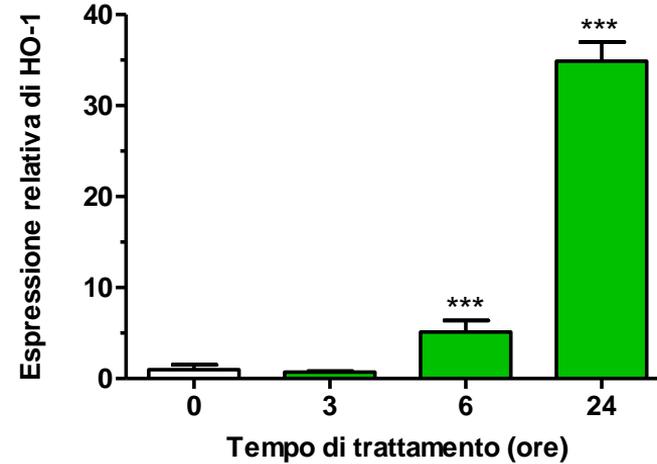
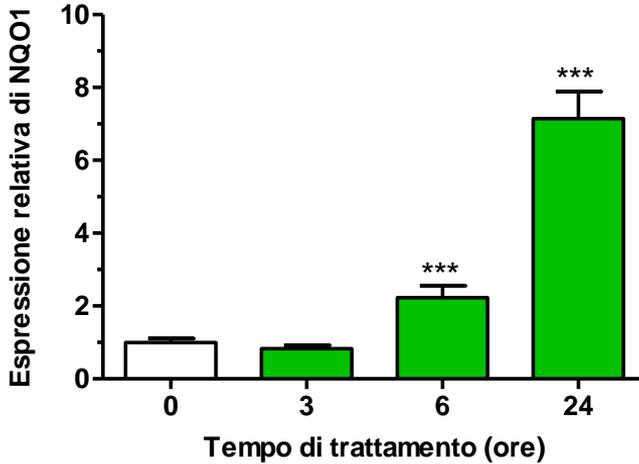
** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs cellule non trattate

Valutazione della traslocazione nucleare di Nrf2 dopo trattamento con fucoxantina in cellule SH-SY5Y



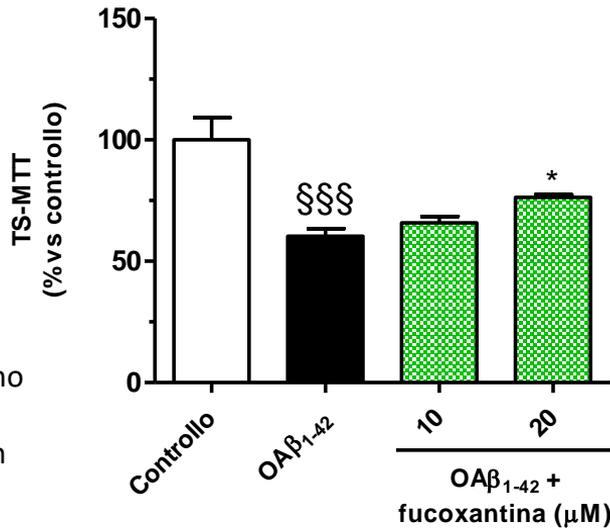
* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ vs cellule non trattate

Valutazione dell'attivazione trascrizionale di NQO1 e HO-1 dopo trattamento con fucoxantina in cellule SH-SY5Y

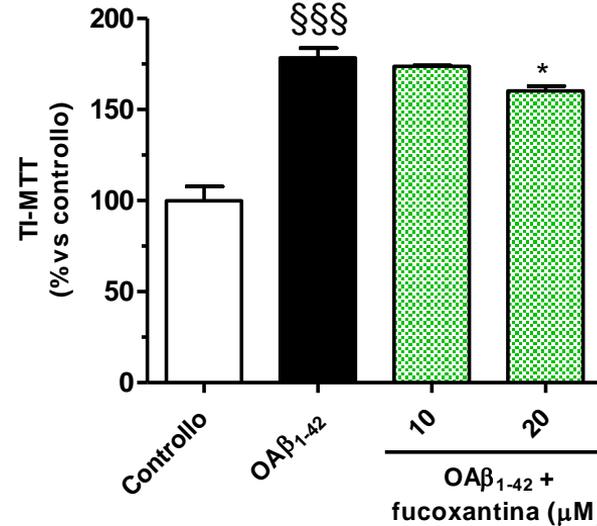


*** $p < 0.001$ vs cellule non trattate

Valutazione degli effetti neuroprotettivi di fucoxantina nei confronti della tossicità indotta da oligomeri di β -Amiloide in cellule SH-SY5Y



TS-MTT: formazano intracellulare solubile in tween



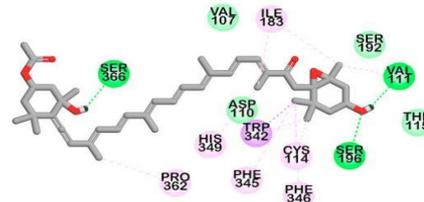
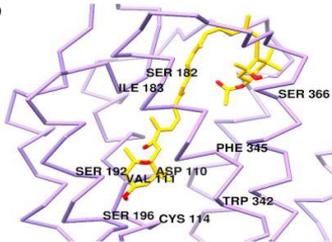
TI-MTT: formazano extracellulare insolubile in tween

§§§§ $p < 0.001$ vs cellule non trattate, * $p < 0.05$ vs cellule trattate con OAB₁₋₄₂

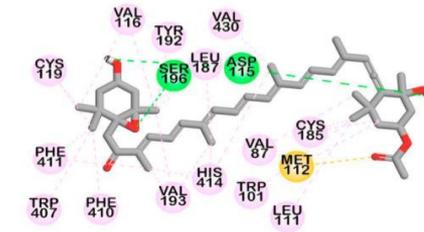
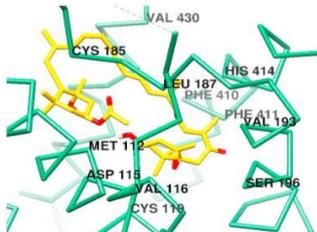
Effetti neuroprotettivi di fucoxantina in modelli *in vitro* di malattia di Parkinson

Studi di docking evidenziano che **fucoxantina** attiva i recettori dopaminergici D3 e D4.

D3



D4

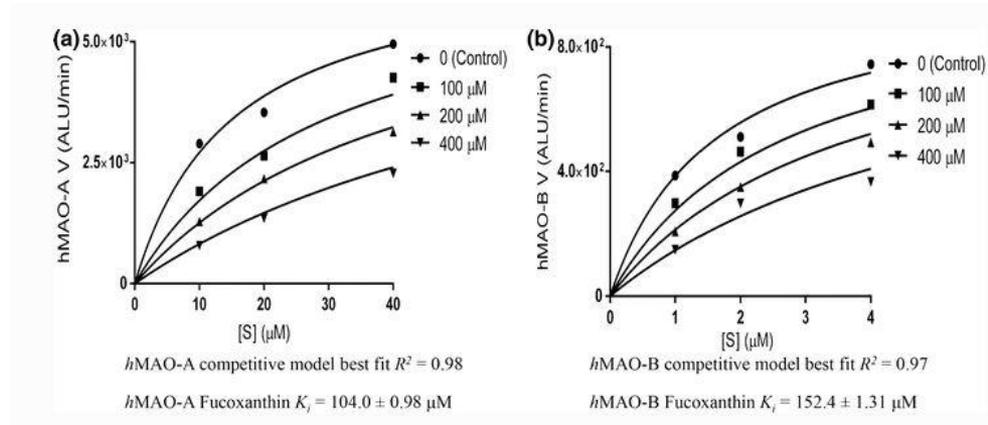


Interagisce con il recettore D3 attraverso legami ad idrogeno con i residui amminoacidici **Val111, Ser196, Ser366** ed interazioni idrofobiche con **Ile183, His349, Pro362, Phe345, Phe346, Cys114, Val107, Asp110, Ser192** e **Thr115**

Interagisce con il recettore D4 attraverso legami ad idrogeno con i residui amminoacidici **Asp115** e **Ser196** ed interazioni idrofobiche con **Val116, Cys119, Tyr192, Leu187, Val430, Phe411, Trp407, Phe410, Val193, His414, Val87, Cys185, Trp101, Leu111, Met112**

Effetti neuroprotettivi di fucoxantina in modelli *in vitro* di malattia di Parkinson

Studi di docking evidenziano che **fucoxantina** inibisce l'attività di MAO-A e MAO-B, ripristinando i livelli di dopamina

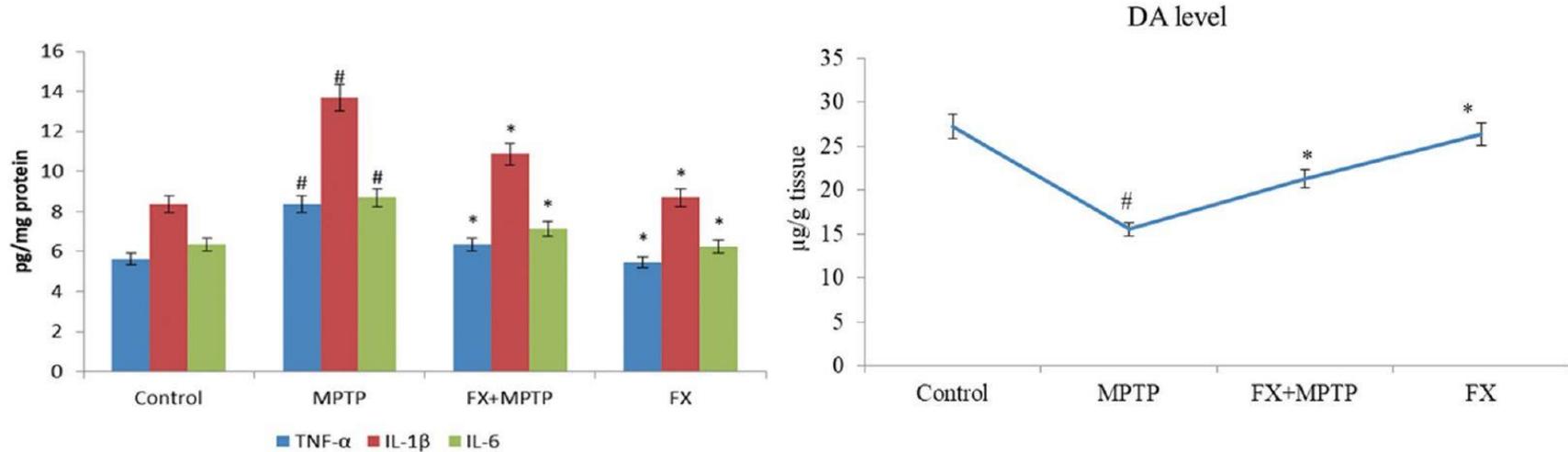


Jung et al, *Fish Sci*, 2017;83(1):123-132

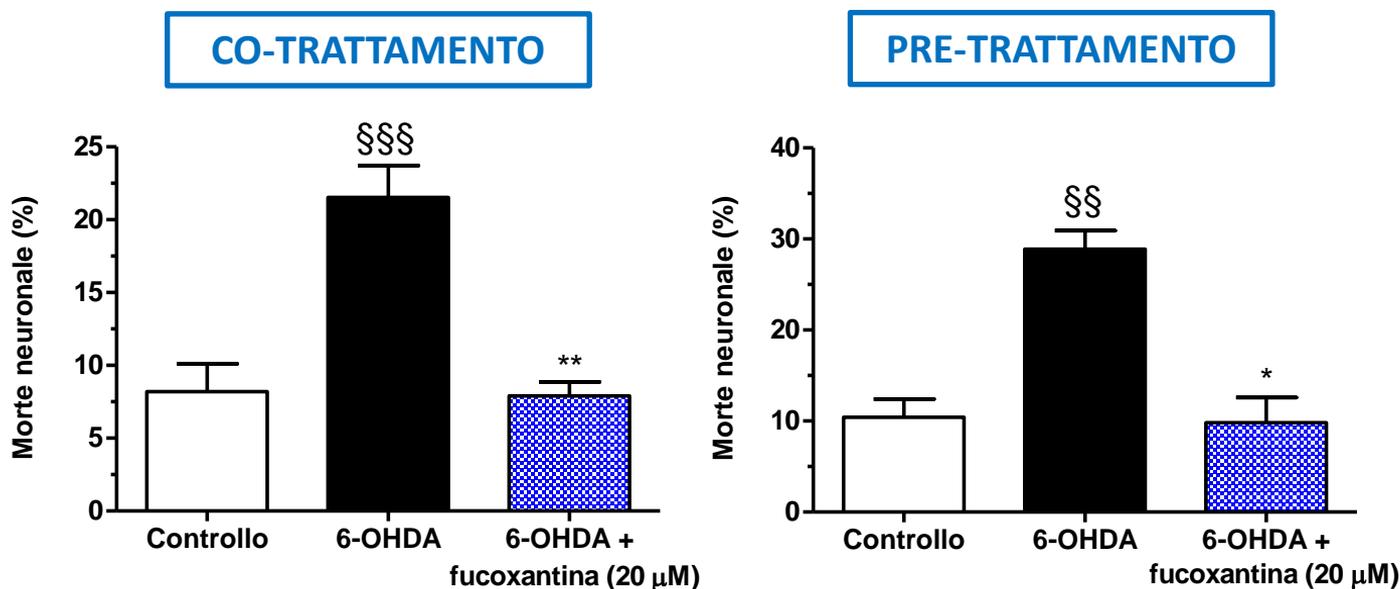
Effetti antinfiammatori e neuroprotettivi di fucoxantina in modelli *in vivo* di malattia di Parkinson



Fucoxantina riduce la secrezione di citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-6, IL-1 β) e ripristina i livelli di dopamina in modelli murini trattati con MPTP



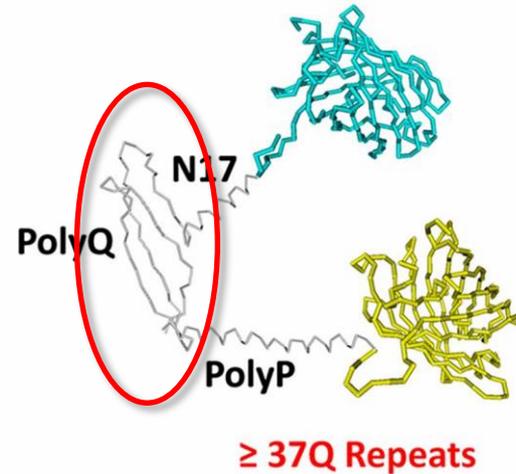
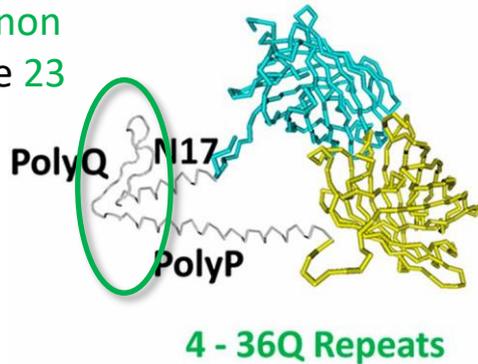
Valutazione degli effetti neuroprotettivi di fucoxantina nei confronti della tossicità indotta da 6-OHDA in cellule SH-SY5Y



§§§ p < 0.001, §§ p < 0,01 vs cellule non trattate, * p < 0,05, ** p < 0.01 vs cellule trattate con 6-OHDA

Valutazione degli effetti neuroprotettivi di fucoxantina nei confronti della tossicità indotta da mHTT in cellule PC12 HD-Q23 e HD-Q74

PC12 HD-Q23
(controllo), inducibile
per l'espressione di
huntingtina (HTT) non
mutata contenente 23
ripetizioni di
glutamina



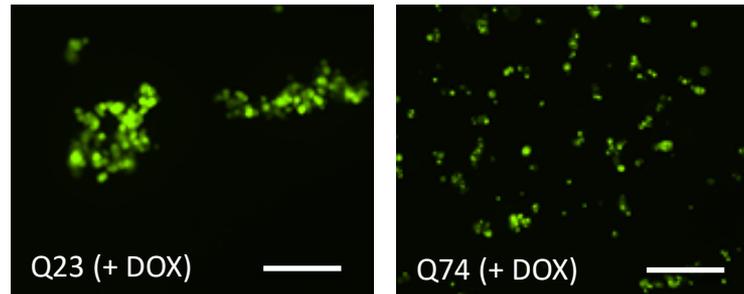
PC12 HD-Q74,
inducibile per
l'espressione di **HTT**
mutata (mHTT)
contenente **74**
ripetizioni di
glutamina

* Le linee cellulari impiegate ci sono state donate dal Dr. David C. Rubinsztein (Università di Cambridge, Cambridge, UK)

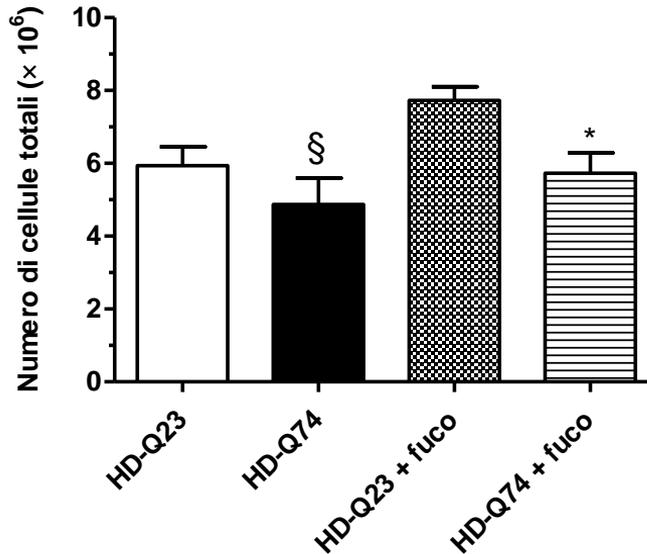
Valutazione degli effetti neuroprotettivi di fucoxantina nei confronti della tossicità indotta da mHTT in cellule PC12 HD-Q23 e HD-Q74

Le linee cellulari HD-Q23 e HD-Q74 sono state indotte per 72 ore con doxiciclina per permettere l'espressione di HTT non mutata e HTT mutata, rispettivamente.

Fucoxantina è stata aggiunta nelle ultime 24 ore di trattamento con doxiciclina alla concentrazione di 5 μ M.



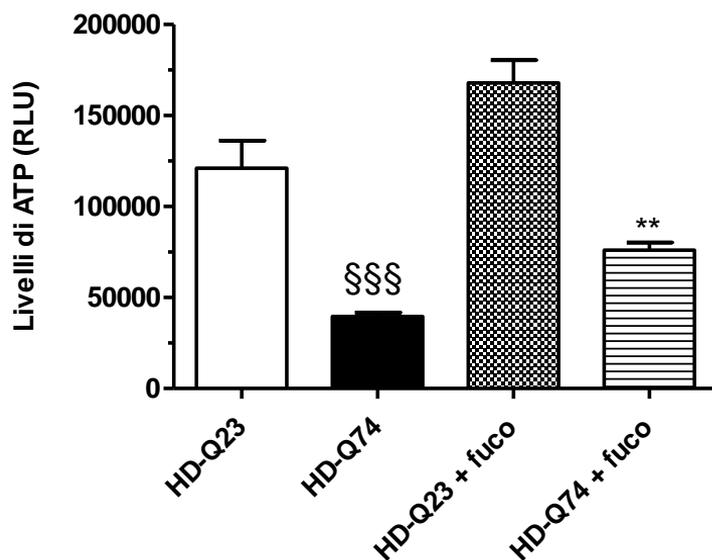
Valutazione degli effetti neuroprotettivi di fucoxantina nei confronti della tossicità indotta da mHTT in cellule PC12 HD-Q23 e HD-Q74



Fucoxantina contrasta il
calo di proliferazione
indotto da mHTT nelle
cellule HD-Q74

§ $p < 0.05$ vs HD-Q23, * $p < 0,05$ 1 vs HD-Q74

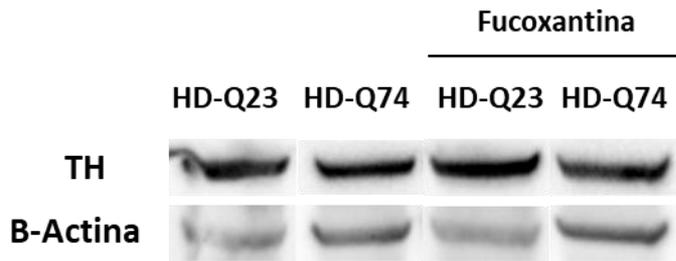
Valutazione degli effetti neuroprotettivi di fucoxantina nei confronti della tossicità indotta da mHTT in cellule PC12 HD-Q23 e HD-Q74



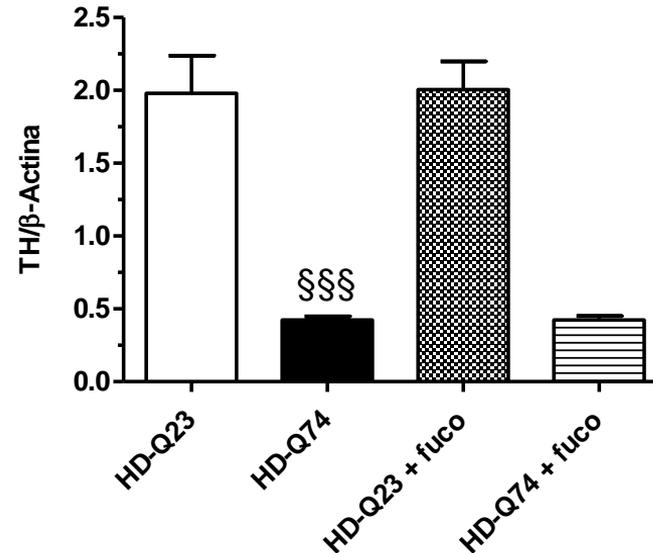
Fucoxantina ripristina
i livelli di ATP nelle
cellule HD-Q74

§§§ $p < 0.001$ vs HD-Q23, ** $p < 0,01$ vs HD-Q74

Valutazione degli effetti neuroprotettivi di fucoxantina nei confronti della tossicità indotta da mHTT in cellule PC12 HD-Q23 e HD-Q74



Fucoxantina non ripristina i livelli di Tirosina idrossilasi (TH) nelle cellule HD-Q74



§§§ p < 0.001 vs HD-Q23

Conclusioni

Nel loro insieme i risultati evidenziano che **fucoxantina** è in grado di agire su target molecolari multipli a livello neuronale, suggerendo un suo potenziale utilizzo nella prevenzione e/o trattamento di malattie multifattoriali come le malattie neurodegenerative

Ulteriori studi sono necessari per poter caratterizzare il profilo di efficacia e sicurezza di fucoxantina come potenziale farmaco o nutraceutico nella prevenzione e/o trattamento delle malattie neurodegenerative

Grazie per l'attenzione!