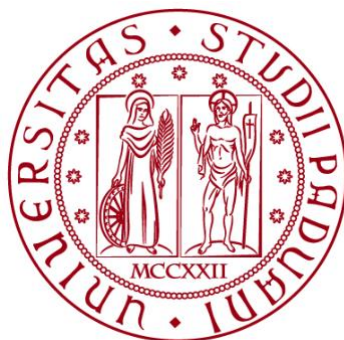


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA

Corso di Laurea in Biologia



ELABORATO DI LAUREA

**RUOLO DELL'ESERCIZIO FISICO
NELLA PREVENZIONE E GESTIONE
DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER**

**Tutor: Prof. Marco Bisaglia
Dipartimento di Biologia**

Laureando: Simone Masiero

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

Indice

ABSTRACT	1
1. INTRODUZIONE	3
1.1 L'ESERCIZIO FISICO COME STIMOLO SISTEMICO	3
1.2 LA MALATTIA DI ALZHEIMER	3
2. FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER	5
2.1 DEPOSIZIONE DI β -AMILOIDE	5
2.2 FORMAZIONE DI GROVIGLI NEUROFIBRILLARI	5
2.3 DEGENERAZIONE SINAPTICA E PERDITA NEURONALE	6
3. BDNF	7
3.1 VIE DI SEGNALE: RECETTORE TrkB	7
3.1.1 TrkB-FL	9
3.1.2 TrkB.t1	11
3.2 VIE DI SEGNALE: RECETTORE p75NTR	13
3.3 REGOLAZIONE DEL BDNF ATTRAVERSO LA CALPAINA	13
4. ASSE MUSCOLO-CERVELLO: MIOCHINE E REGOLAZIONE DEL BDNF	15
4.1 FNDC5/IRISINA	15
4.2 CTSB	16
4.3 IL-6	17
4.4 METABOLITI DELL'ESERCIZIO	17
4.4.1 LATTATO	17
4.4.2 β -IDROSSIBUTIRRATO	18
5. CONCLUSIONI	21
6. BIBLIOGRAFIA	23

ABSTRACT

La malattia di Alzheimer rappresenta una delle principali cause di demenza e costituisce una crescente sfida sanitaria globale, soprattutto in relazione all'aumento dell'aspettativa di vita. Nonostante i notevoli progressi nella comprensione dei meccanismi patologici della malattia, le strategie terapeutiche attualmente disponibili risultano ancora limitate. Di conseguenza, negli ultimi anni l'attenzione della ricerca si è progressivamente spostata verso l'identificazione di fattori, come lo stile di vita, in grado di prevenire o rallentare la progressione del declino cognitivo.

Tra questi, l'esercizio fisico regolare è emerso come uno degli interventi non farmacologici più promettenti. Numerose evidenze suggeriscono infatti che l'attività aerobica possa contribuire a preservare il volume cerebrale, migliorare la funzione cerebrovascolare e promuovere la sopravvivenza neuronale e la plasticità sinaptica, riducendo così il rischio di declino cognitivo e di demenza.

Negli ultimi anni è inoltre emersa l'ipotesi che parte degli effetti neuroprotettivi dell'esercizio fisico sia mediata dalla comunicazione tra tessuti periferici e cervello. In particolare, la contrazione del muscolo scheletrico induce il rilascio di diverse molecole bioattive, tra cui miochine e altri fattori circolanti, che possono raggiungere il SNC e modulare processi come la neurogenesi, l'infiammazione e il metabolismo cerebrale. Questo complesso sistema di segnalazione, noto come crosstalk muscolo-cervello, rappresenta oggi un importante ambito di ricerca per comprendere come l'attività fisica possa contribuire alla protezione dalle malattie neurodegenerative, inclusa la malattia di Alzheimer.

1. INTRODUZIONE

1.1 L'ESERCIZIO FISICO COME STIMOLO SISTEMICO

L'esercizio fisico rappresenta uno stimolo fisiologico complesso caratterizzato dalla ripetuta contrazione della muscolatura scheletrica e da un aumento del dispendio energetico rispetto alle condizioni di riposo. Tale stimolo induce una serie di adattamenti sistemici che coinvolgono numerosi tessuti e organi, in particolare il sistema nervoso.

Durante la contrazione muscolare, il muscolo scheletrico non svolge soltanto una funzione meccanica, ma agisce anche come un vero e proprio organo endocrino, capace di rilasciare nel circolo sanguigno diverse molecole segnale, note come miochine, oltre ad altri mediatori coinvolti nella comunicazione tra organi, in grado di attraversare la barriera ematoencefalica o modulare indirettamente i segnali diretti al cervello [1].

Negli ultimi anni è emerso come questa rete di segnali periferici svolga un ruolo importante anche nella regolazione della funzione cerebrale. L'attività fisica è infatti associata a numerosi effetti benefici sul sistema nervoso centrale (SNC), tra cui il miglioramento della plasticità sinaptica, il supporto alla sopravvivenza neuronale, il mantenimento della funzione cerebrovascolare e la protezione dall'atrofia cerebrale legata all'età [1].

Attraverso questa rete di interazioni, l'esercizio fisico è stato proposto come una strategia promettente per la prevenzione e la modulazione di diverse patologie neurodegenerative [1]. In particolare, un crescente numero di evidenze suggerisce che l'attività fisica regolare possa contribuire a contrastare i meccanismi patologici alla base della malattia di Alzheimer [1]. In questo contesto, l'analisi dei meccanismi molecolari coinvolti nella comunicazione tra muscolo e cervello rappresenta quindi un passaggio fondamentale per comprendere il potenziale ruolo dell'esercizio fisico nella prevenzione e gestione della patologia.

1.2 LA MALATTIA DI ALZHEIMER

La malattia di Alzheimer (AD) è una patologia neurodegenerativa progressiva che colpisce principalmente individui di età avanzata, caratterizzata da un precoce deterioramento cognitivo che si manifesta inizialmente con un declino della

memoria a breve termine [2]. Con il progredire della malattia compaiono ulteriori deficit cognitivi, tra cui difficoltà nell'attenzione complessa, nel linguaggio espressivo, nell'elaborazione visuospatiale e nelle funzioni esecutive [2]. La progressione della patologia conduce a una marcata atrofia cerebrale, che coinvolge in particolare l'ippocampo, ma anche diverse regioni implicate nei processi cognitivi e mnemonici, con un deterioramento graduale delle funzioni cognitive nel corso degli anni [3].

L'AD rappresenta una delle cause più comuni di demenza a livello globale. Secondo le statistiche del World Alzheimer Report del 2025 si stima che la prevalenza della malattia sia destinata ad aumentare significativamente nei prossimi decenni, passando da circa 55 milioni di persone affette da demenza nel 2019 a oltre 119 milioni entro il 2050.

Tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo della patologia figurano l'età avanzata, la predisposizione genetica e diversi fattori legati allo stile di vita, tra cui sedentarietà, obesità, diabete e patologie cardiovascolari [2].

Dal punto di vista fisiopatologico, la malattia è caratterizzata principalmente dalla formazione intracellulare di grovigli neurofibrillari (NFTs), costituiti da proteina tau iperfosforilata, che si accumulano nel cervello, in particolare nell'ippocampo, nel lobo temporale mediale e nelle strutture neocorticali [2]. Tali aggregati contribuiscono alla neurodegenerazione causando disfunzione del trasporto assonale e perdita della stabilità dei microtubuli, con conseguente compromissione della funzione neuronale e morte cellulare [3]. Un altro elemento chiave della patologia è rappresentato dall'aggregazione del peptide β -amiloide ($A\beta$), che porta all'accumulo progressivo di placche amiloidi extracellulari che risultano essere tossiche, compromettendo la normale attività cerebrale [3]. L'accumulo di queste strutture induce una iperattivazione delle cellule gliali e una risposta neuroinfiammatoria persistente, con conseguente perdita dell'omeostasi sinaptica e compromissione dell'integrità della rete neuronale, favorendo l'aumento della produzione di ROS e la disfunzione mitocondriale, che contribuiscono ulteriormente al danno neuronale [2].

2. FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

2.1 DEPOSIZIONE DI β -AMILOIDE

Nell'AD la formazione delle placche amiloidi è associata ad alterazioni nel processamento della proteina precursore dell'amiloide (APP, amyloid precursor protein), una proteina di membrana espressa principalmente nei neuroni [3].

Dopo la sintesi, l'APP può essere elaborata attraverso due vie distinte [2]. Nella via amiloidogenica, predominante nei soggetti affetti da AD, l'APP viene scissa sequenzialmente dalle proteasi β -secretasi e γ -secretasi, producendo peptidi β -amiloide ($A\beta$), in particolare $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$, considerate le principali forme neurotossiche [2]. Una volta sintetizzati, questi frammenti peptidici tendono ad aggregarsi nello spazio extracellulare, formando placche amiloidi tra i neuroni [3]. Tali aggregati compromettono la comunicazione neuronale e inducono una risposta infiammatoria locale, promuovendo processi neuroinfiammatori e la degenerazione dei neuroni adiacenti [3].

Nella via anti-amiloidogenica, invece, l'APP viene scisso proteoliticamente prima dalla α -secretasi e poi dalla γ -secretasi [2]. Questo percorso impedisce la formazione $A\beta$ e porta alla produzione di un ectodominio solubile, sAPP α , dotato di effetti neuroprotettivi [2].

2.2 FORMAZIONE DI GROVIGLI NEUROFIBRILLARI

La formazione di grovigli neurofibrillari (NFTs) nei pazienti affetti da AD è associata ad alterazioni nei processi di maturazione della proteina tau, che ne favoriscono l'accumulo intracellulare, con conseguente alterazione dell'omeostasi neuronale [3].

In condizioni fisiologiche, la proteina tau si lega ai microtubuli assonali del cervello, principali componenti del citoscheletro neuronale ed essenziali per il trasporto di nutrimenti e altre molecole e organelli all'interno della cellula [3].

Si ritiene che la deposizione extracellulare delle placche di $A\beta$ attivi una serie di vie, ancora oggetto di studio, che determinano una iperattivazione delle chinasi coinvolte nelle modifiche post-traduzionali di tau, alterandone la struttura e riducendo l'affinità del legame tra proteina e microtubuli [3].

Il distacco di tau dai microtubuli favorisce l'interazione della proteina con altre molecole di tau patologicamente modificate, promuovendo l'aggregazione e la formazione di NFTs intracellulari [3]. Tali aggregati compromettono la funzionalità neuronale alterando la stabilità dei microtubuli e il trasporto assonale di organelli, nutrienti e vescicole sinaptiche, e possono indurre apoptosi con successiva atrofia cellulare [3].

2.3 DEGENERAZIONE SINAPTICA E PERDITA NEURONALE

La degenerazione sinaptica rappresenta uno dei principali eventi neuropatologici correlati al declino cognitivo nell'AD e precede spesso la perdita neuronale su larga scala [2].

Tra le regioni cerebrali maggiormente coinvolte nelle fasi iniziali della malattia ci sono l'ippocampo e la corteccia entorinale, strutture critiche per i processi di memoria episodica e particolarmente vulnerabili all'accumulo di tau [3].

Un ruolo cruciale nella degenerazione sinaptica è svolto dalle cellule gliali, in particolare microglia e astrociti [2].

La microglia attivata si localizza attorno alle placche amiloidi, esprimendo vari recettori in grado di riconoscere A β , attivando inizialmente processi antinfiammatori, come fagocitosi e la clearance di A β , mediati dal sistema del complemento [2].

Tuttavia, la persistente esposizione ad A β può indurre un'attivazione microgliale cronica caratterizzata da fagocitosi ripetuta e da un aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). L'attivazione della microglia promuove l'assemblaggio dell'inflammasoma NLRP3, con conseguente attivazione della caspasi-1 e maturazione dell'interleuchina-1 β (IL-1 β), uno tra i principali mediatori dell'infiammazione [2]. Una volta rilasciata nello spazio extracellulare, IL-1 β si lega al suo recettore espresso sulla membrana plasmatica delle cellule del SNC, attivando la via di segnalazione NF κ B e amplificando la risposta infiammatoria.

Parallelamente, l'accumulo intracellulare di ROS nei neuroni in seguito all'attivazione della microglia può causare l'ossidazione delle membrane mitocondriali, aumentandone la permeabilità e alterando l'omeostasi di proteine di membrana, come le pompe Ca²⁺-ATPasiche PMCA e SERCA, compromettendone la funzionalità. Ciò può portare ad un accumulo intracellulare di Ca²⁺, che a sua

volta può favorire il rilascio di fattori pro-apoptotici, come il citocromo-c, e l'attivazione di vie apoptotiche che portano alla morte neuronale.

3. BDNF

Il Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) è un fattore neurotrofico appartenente alla famiglia delle neurotrofine e svolge un ruolo centrale nella terapia di riparazione sinaptica, in quanto coinvolto nei processi di neurogenesi, sopravvivenza neuronale e plasticità sinaptica [3].

Negli esseri umani, il BDNF viene codificato dal gene *BDNF*, e la sintesi è fortemente regolata dal calcio [4]. Attivando specifiche vie di segnalazione, tale azione porta alla fosforilazione e attivazione del fattore di trascrizione cAMP Response Element-Binding protein (CREB), che una volta attivo si lega alla regione promotore cAMP-Response Element (CRE), promuovendo la trascrizione del gene *BDNF* [4].

Una volta tradotto l'mRNA di *BDNF*, a livello del reticolo endoplasmatico (RE) viene sintetizzato il precursore pre-pro-BDNF, il quale viene poi convertito in pro-BDNF mediante la rimozione della sequenza segnale ad opera di una peptidasi. Il pro-BDNF trasloca quindi nel Golgi, dove può essere processato da delle proteasi intracellulari che lo convertono nella sua forma matura attiva, mBDNF [4]. Infine, può essere secreto nello spazio extracellulare mediante esocitosi sia come mBDNF e sia come pro-BDNF non tagliato, il quale può essere eventualmente convertito in mBDNF da proteasi extracellulari [3].

Il BDNF esercita i propri effetti biologici attraverso il legame con due tipi di recettori: il recettore tirosin-chinasico tropomyosin receptor kinase B (TrkB), ad alta affinità per l'mBDNF, e con il recettore p75 neurotrophin (p75NTR), ad alta affinità per il pro-BDNF [4].

3.1 VIE DI SEGNALAZIONE: RECETTORE TrkB

Il recettore TrkB è espresso sia nelle cellule del SNC che in quelle del sistema nervoso periferico, in particolare sia sulla membrana presinaptica che su quella postsinaptica [3].

TrkB è codificato dal gene *NTRK2* (Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 2), situato nella regione 22 del cromosoma 9 [4].

La traslocazione del recettore TrkB sulla membrana plasmatica, indotta da cAMP, dipende in maniera critica dall'integrità dei microtubuli del citoscheletro [4]. Questo suggerisce che, nell'AD, le alterazioni dei microtubuli conseguenti all'iperfosforilazione della proteina tau e al suo distacco dal citoscheletro possono compromettere il corretto trasporto e l'esposizione sulla membrana di TrkB, contribuendo così ad una riduzione della segnalazione mediata da BDNF.

TrkB esiste in almeno 36 isoforme, generate mediante splicing alternativo del gene *NTRK2* [4]. Nell'articolo di Wang et al. (2024) vengono descritte le quattro isoforme principali: TrkB-FL, TrkB.t1, TrkB.Shc e TrkB.tk (Figura 1), le più studiate delle quali risultano essere TrkB-FL e TrkB.t1 [4].

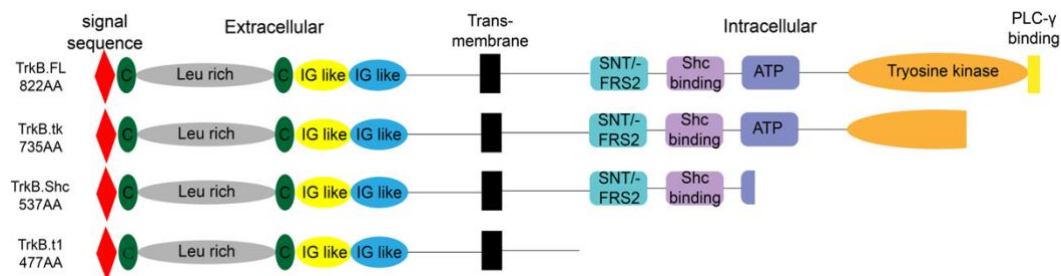


Figura 1: *Isoforme principali del recettore TrkB* (Wang et al., 2024). Tutte le isoforme condividono una porzione extracellulare conservata, responsabile del riconoscimento del ligando, che include una sequenza segnale (SS), seguita da regioni strutturali ricche di cisteina e leucina (C/Leu rich), fondamentali per la stabilità del recettore, e due domini immunoglobulin-like (IG-like), coinvolti nella modulazione dell'affinità recettoriale. Il dominio transmembrana ancora il recettore alla membrana plasmatica, separando la porzione extracellulare da quella intracellulare, che varia tra le diverse isoforme. La forma completa TrkB-FL (822 aa) contiene tutti i principali elementi funzionali della porzione intracellulare, tra cui i siti di interazione per le proteine adattatrici SNT/FRS2 e SHC, il sito di legame per l'ATP, il dominio tirosin-chinasico e il sito di legame per PLC-γ (fosfolipasi C-γ), risultando quindi l'unica isoforma dotata di piena attività catalitica e capace di attivare le principali vie di segnalazione intracellulari.

L'isoforma TrkB.tk (735 aa) presenta una forma troncata del dominio tirosin-chinasico e una ridotta capacità di trasduzione del segnale, nonostante la presenza di alcuni siti di interazione intracellulare. L'isoforma TrkB.Shc (537 aa) conserva esclusivamente i siti di interazione per SNT/FRS2 e SHC. Mentre l'isoforma TrkB.t1 (477 aa) è priva dell'intera porzione intracellulare, mantenendo soltanto il dominio extracellulare e quello transmembrana, risultando quindi incapace di attività tirosin-chinasica e di trasduzione del segnale.

TrkB-FL presenta un dominio extracellulare in grado di legare il BDNF, un dominio transmembrana e una porzione intracellulare, che comprende un dominio tirosin-chinasico e una coda C-terminale contenente diversi residui di tirosina fosforilabili (Figura 1). Questi residui tirosin-chinasici fungono da siti di docking per le proteine coinvolte nelle vie di segnalazione intracellulari attivate a seguito del legame del recettore con mBDNF (Figura 2). La forma troncata TrkB.t1, invece, manca del dominio tirosin-chinasico, che lo rende incapace di autofosforilazione (Figura 1) [4].

3.1.1 RECETTORE TrkB-FL

Il legame del BDNF con TrkB-FL causa la dimerizzazione del recettore e l'attivazione del suo dominio tirosin-chinasico [4]. Questo porta alla fosforilazione di specifici residui tirosinici della regione C-terminale, che permettono il reclutamento di proteine adattatrici essenziali per l'attivazione di diverse vie di segnalazione intracellulari strettamente coinvolte nella long-term potentiation (LTP), fenomeno associato all'apprendimento, alla consolidazione della memoria nell'ippocampo e al mantenimento delle connessioni sinaptiche efficaci [4].

VIA DI SEGNALAZIONE PLC γ

La fosforilazione della tirosina 816 del dominio tirosin-chinasico intracellulare di TrkB-FL crea un sito di legame specifico che permette il legame della fosfolipasi C- γ (PLC- γ) attraverso il suo dominio Src-homology 2 (SH2), attivando una via di segnalazione che porta alla formazione di inositolo-1,4,5-trifosfato (IP3) e diacilglicerolo (DAG) [4].

Una volta generati, DAG attiva le Protein Kinase C (PKC), situate normalmente in uno stato inattivo nel citosol, favorendone la traslocazione sulla membrana [4]. Le PKC attivate innescano poi delle cascate di segnalazione che inducono sopravvivenza cellulare e migliorano la plasticità sinaptica [4], stimolando la sintesi e il rilascio di neurotrasmettitori, come l'acetilcolina (ACh), che nel caso della patologia di AD risultano essere compromessi [3]. IP3 regola invece, mediante il rilascio di calcio dal reticolo endoplasmatico (RE), l'attivazione di enzimi come le Ca²⁺/calmodulina-dipendenti chinasi che favoriscono la plasticità sinaptica e migliorano la neurotrasmissione [4].

VIA DI SEGNALAZIONE PI3K/AKT

A seguito della fosforilazione del residuo di tirosina Y490 situato regione juxtamembrana del recettore TrkB-FL, viene reclutata la proteina adattatrice SHC, la quale forma un complesso proteico con altre proteine e porta all'attivazione di proteine G, come RAS, le quali attivano la via di segnalazione PI3K (fosfatidilinositolo 3-chinasi)/AKT (Protein Kinase B), promuovendo la sopravvivenza neuronale e inducendo la crescita assonale mediante l'inattivazione dell'enzima Glycogen Synthase-Kinase 3 β (GSK3 β), inibitore di CREB [4].

È stato dimostrato che la via PI3K/AKT inibisce l'apoptosi neuronale attraverso la regolazione di altre molecole a valle [4]. In particolare, AKT fosforila e inattiva BAD, una proteina pro-apoptotica regolatoria della famiglia Bcl-2, impedendone l'azione e favorendo l'attività di proteine anti-apoptotiche, che inibiscono l'attivazione del fattore pro-apoptotico BAX [4]. Viene così ridotta la permeabilizzazione della membrana mitocondriale, non permettendo la fuoriuscita del citocromo-c e l'assemblaggio dell'apoptosoma, che porterebbe all'attivazione della caspasi-3 e all'apoptosi [4].

Inoltre, AKT attivato fosforila i fattori di trascrizione FOXO inattivandoli, inibendo così la trascrizione di geni pro-apoptotici, tra cui quelli coinvolti nell'espressione del FAS-ligando, limitando il processo di apoptosi esogena [4].

È stato inoltre dimostrato che l'attivazione della via PI3K/AKT può favorire la produzione di mediatori antinfiammatori, come interleuchina-10 (IL-10), che diminuiscono la produzione di citochine pro-infiammatorie, quali IL-1 β e interleuchina-6 (IL-6) [4]. È stato osservato infatti che le citochine pro-infiammatorie, attivando pathway infiammatori che coinvolgono il fattore di trascrizione NF κ B, possono interferire con la segnalazione a valle del complesso TrkB/BDNF, come le vie PI3K/AKT e MAPK, alterando la fosforilazione del recettore e il reclutamento delle proteine adattatrici intracellulari, come SHC, con conseguente attenuazione del segnale neurotrofico [4].

VIA DI SEGNALAZIONE MAPK/ERK

Il reclutamento di SHC nel residuo Y490 porta anche all'attivazione della cascata di segnalazione MAPK (mitogen-activated protein kinase), che coinvolge le chinasi

Raf e MEK e termina nell'attivazione della chinasi ERK (extracellular signal-regulated kinase) [4]. ERK, una volta attivata, è in grado di fosforilare e attivare il fattore trascrizionale CREB, regolando così la sopravvivenza, la proliferazione, il differenziamento cellulare e la plasticità sinaptica [4]. Nello specifico, è stato dimostrato che la via di segnalazione BDNF/TrkB/ERK/CREB, oltre a promuovere un feedback positivo sull'espressione di *BDNF* stesso, controlla anche l'espressione di mediatori a valle, come Arc e c-Fos, che favoriscono la plasticità sinaptica e stimolano la formazione della memoria di apprendimento [4]. Questi effetti sono mediati principalmente dall'attivazione di programmi trascrizionali dipendenti da CREB e cascate chinasiche intracellulari, che portano alla sintesi di proteine coinvolte nella crescita dendritica, nel rafforzamento sinaptico e nella protezione dallo stress ossidativo neuronale [4]. In particolare, la via di segnalazione Protein-Kinase A (PKA)/CaMKIV (Calcium/Calmodulin-dependent Protein Kinase IV) contribuisce a questi effetti modulando l'espressione genica, regolando così i processi apoptotici e migliorando la resilienza mitocondriale attraverso la regolazione dell'attività del complesso I della catena di trasporto degli elettroni mitocondriale [4].

3.1.2 RECETTORE TrkB.t1

Il recettore TrkB.t1 è un'isoforma troncata del recettore TrkB-FL ampiamente espressa nel SNC e rappresenta l'unica isoforma di TrkB presente negli astrociti, in particolare nella corteccia prefrontale e nella sostanza bianca sottocorticale [4]. TrkB.t1 viene generato a seguito di splicing alternativo del pre-mRNA del gene *NTRK2* [4].

Come citato precedentemente, a differenza del recettore TrkB-FL, TrkB.t1 è privo del dominio tirosin-chinasico intracellulare, il che lo rende incapace di autofosforilazione, di legare specifiche proteine adattatrici e di attivare le vie classiche di segnalazione descritte precedentemente [4].

Nonostante ciò, in alcune cellule, soprattutto gliali, è stato osservato che l'attivazione di TrkB.t1 da parte di BDNF può portare all'attivazione della Protein-Kinase C (PKC) e della Protein-Kinase G (PKG), coinvolte nella modulazione di segnali intracellulari non canonici, come la regolazione del calcio intracellulare e il riarrangiamento dell'actina citoscheletrica [4]. È stato inoltre ipotizzato un

possibile coinvolgimento di TrkB.t1 nell'attivazione della via di segnalazione MAPK nelle cellule gliali, anche se il meccanismo rimane ancora sconosciuto (Figura 2) [4].

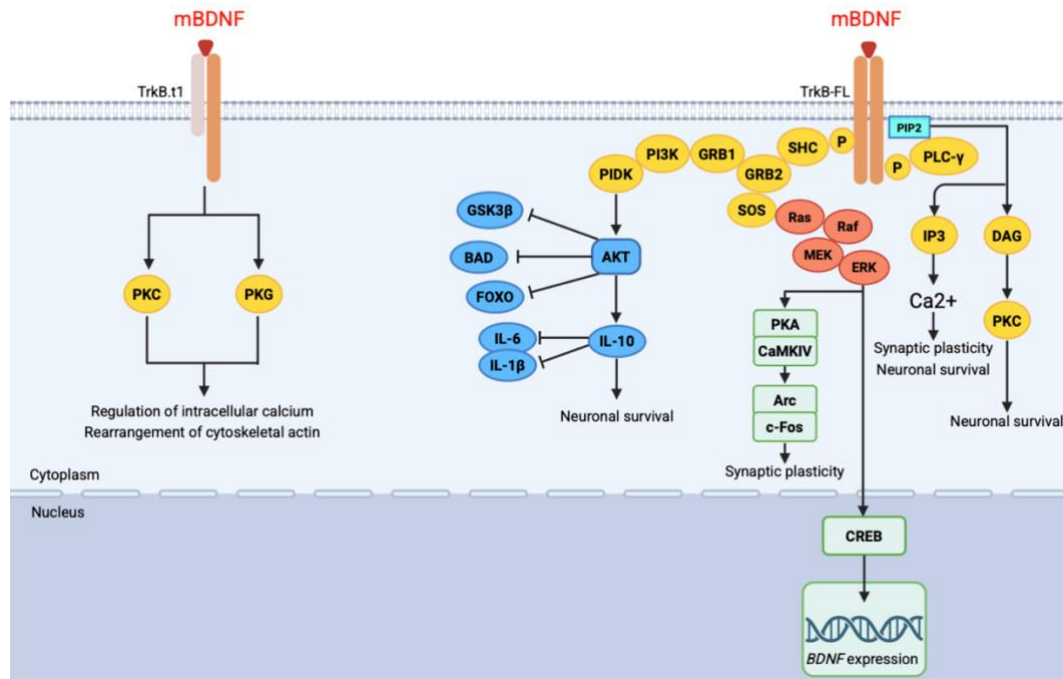


Figura 2: *Vie di segnalazione attivate dai recettori TrkB-FL e TrkB.t1.* Legandosi al recettore TrkB-FL, il mBDNF attiva una serie di cascate tirosin-chinasiche che portano all'attivazione di diverse vie intracellulari. La fosforilazione della tirosina 816 porta all'attivazione di PLC- γ , la quale idrolizza il fosfatidilinositolo difosfato (PIP2) in DAG, il quale attiva le PKC inducendo sopravvivenza neuronale, e in IP3, il quale regola i livelli di calcio, contribuendo alla plasticità sinaptica e alla sopravvivenza neuronale. La fosforilazione del dominio SHC porta al reclutamento di GRB2, attivando una cascata chinastica che porta all'attivazione di diverse vie di segnalazione. La cascata GRB2 $\rightarrow$ GRB1 $\rightarrow$ PI3K $\rightarrow$ PIDK $\rightarrow$ AKT promuove la sopravvivenza neuronale attraverso l'inibizione di GSK3 β , l'inattivazione di BAD e FOXO, interrompendone l'attività pro-apoptotica, e favorendo la produzione di mediatori antinfiammatori, come l'IL-10, che diminuiscono la produzione di citochine pro-infiammatorie, come l'IL-6 e l'IL-1 β , che altrimenti altererebbero il segnale neurotrofico.

La cascata $\text{GRB2} \rightarrow \text{SOS} \rightarrow \text{Ras} \rightarrow \text{Raf} \rightarrow \text{MEK} \rightarrow \text{ERK}$ porta invece all'attivazione di CREB, favorendo l'espressione di *BDNF*, e all'espressione di Arc e c-Fos, attraverso la via di segnalazione PKA/CaMKIV, migliorando così la plasticità sinaptica.

Il legame del mBDNF con TrkB.t1 porta all'attivazione delle chinasi PKC e PKG, le quali sembrano essere coinvolte nella regolazione del calcio intracellulare e nel riarrangiamento dell'actina citoscheletrica (Wang et al., 2024).

Tuttavia, l'assenza del dominio tirosin-chinasico citosolico in TrkB.t1 può avere un effetto regolatorio negativo sulla segnalazione del BDNF; infatti, in condizioni patologiche, come l'AD, caratterizzate da ridotte concentrazioni di BDNF, TrkB.t1 può formare eterodimeri inattivi con i recettori TrkB-FL, compromettendo così l'autofosforilazione del recettore completo e competendo per il BDNF con altri dimeri funzionalmente attivi [4].

3.2 VIE DI SEGNALE: RECETTORE p75NTR

Il recettore p75NTR è un recettore espresso nel sistema nervoso con alta affinità per il pro-BDNF e bassa affinità per il mBDNF [4]. La sua attivazione può indurre apoptosi attraverso la via p75NTR-Rac-GTPase-JNK-caspase-3, che porta all'attivazione della caspasi-3 e all'amplificazione della risposta infiammatoria attivando NFκB, fattore di trascrizione che induce l'espressione di citochine pro-infiammatorie [4].

Inoltre, l'attivazione di p75NTR è coinvolta nella modulazione dell'attività β-secretasica, favorendo la via di processamento dell'APP amiloidogenica, con conseguente aumento della produzione di Aβ neurotossico [4].

Tuttavia, a seguito dell'attivazione di TrkB-FL da parte del mBDNF, il recettore TrkB può formare complessi con p75NTR, il quale, in questo contesto, contribuisce al mantenimento della fosforilazione di AKT, potenziandone la segnalazione [4].

Ulteriori studi hanno evidenziato che nei processi neurodegenerativi il rapporto mBDNF/pro-BDNF tende a diminuire a causa dell'alterazione del processo di conversione del pro-BDNF in mBDNF, dovuta a deficit delle proteasi extracellulari e a un ambiente infiammatorio-ossidativo, determinando una maggiore attivazione delle vie di segnalazione mediate da p75NTR e favorendo fenomeni di long-term depression (LTD), associati a un indebolimento persistente della trasmissione sinaptica [4].

3.3 REGOLAZIONE DEL BDNF ATTRAVERSO LA CALPAINA

Gli oligomeri di Aβ prodotti a seguito della sovra-attivazione della via amiloidogenica possono interagire direttamente con la membrana neuronale

formando canali non selettivi attraverso i quali il calcio entra all'interno della cellula in modo incontrollato [3].

Lo studio di Girotra et al. (2022) pone particolare attenzione sul ruolo della calpaina nella regolazione del BDNF. La calpaina è una proteasi calcio-dipendente situata nel citosol sotto forma di proenzima inattivo, la cui attivazione è mediata dall'accumulo di calcio intracellulare [3].

Una volta attivata, la calpaina scinde il recettore TrkB-FL a livello del sito di interazione con la proteina SHC convertendolo in una forma troncata [3]. Se da un lato tale forma è incapace di tradurre in segnale, essendo essa in grado di legare il BDNF, può sottrarlo ai recettori funzionanti [3].

Inoltre, studi post-mortem su cervelli di pazienti affetti da AD hanno evidenziato una marcata diminuzione del pro-BDNF e del BDNF maturo [3]. Tale effetto sembra essere la conseguenza di una trascrizione ridotta principalmente dovuta alla compromissione del fattore di trascrizione CREB nell'ippocampo e nella corteccia frontale [3]. In particolare, si è osservato che l'attività proteolitica della calpaina contribuisce alla disfunzione della PKA [3]. Tale chinasi, in condizioni fisiologiche, regola positivamente CREB e mantiene inattivo GSK3 β mediante la fosforilazione di Ser9 [3]. In condizioni patologiche, la calpaina compromette l'attività della PKA attraverso la proteolisi di alcuni componenti della sua via di segnalazione, riducendo così la capacità della PKA di fosforilare e attivare CREB [3]. Inoltre, l'alterazione della PKA comporta una minore fosforilazione inibitoria di GSK3 β [3]. Nella forma attiva, GSK3 β contribuisce alla riduzione dell'attività di CREB, promuovendo la down-regolazione della trascrizione di BDNF [3]. Inoltre, è noto che l'attivazione anomala della chinasi GSK3 β porta all'iperfosforilazione della proteina tau, uno dei suoi substrati principali, favorendo la formazione di NFTs e promuovendo così il declino cognitivo [3].

Esperimenti su modelli murini hanno evidenziato una stretta correlazione tra la formazione di NFTs e la deposizione di A β , dimostrando che la down-regolazione del BDNF indotta da A β è almeno in parte mediata da tau [4]. Tuttavia, i meccanismi molecolari di questa interazione sono poco conosciuti e ancora in fase di ricerca.

4. ASSE MUSCOLO-CERVELLO: MIOCHINE E REGOLAZIONE DEL BDNF

Numerosi studi evidenziano che l'attività fisica aerobica rappresenta uno dei principali stimoli fisiologici in grado di aumentare l'espressione di *BDNF* a livello cerebrale, principale sito di produzione della proteina, e di incrementarne i livelli circolanti [1]. Tale evidenza suggerisce un ruolo significativo dell'esercizio fisico nella modulazione della plasticità neuronale e nel mantenimento delle funzioni cognitive, con potenziali effetti benefici nei pazienti affetti da AD [1].

Diversi risultati sperimentali indicano che il BDNF circolante non venga direttamente secreto dal muscolo scheletrico in risposta alla contrazione muscolare [1]. Al contrario, in risposta all'esercizio fisico, il muscolo scheletrico rilascia molecole segnale, note come miochine, che sono in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e influenzare l'espressione di *BDNF*, in particolare nell'ippocampo, contribuendo così agli effetti neurotrofici associati all'attività fisica [1].

4.1 FNDC5/IRISINA

L'irisina è una miochina prodotta principalmente dal muscolo scheletrico in risposta alla contrazione muscolare ed è coinvolta nella modulazione di diversi processi patologici associati all'AD [1].

L'irisina deriva dalla scissione proteolitica della proteina transmembrana FNDC5 (fibronectin type III domain-containing protein 5), una proteina espressa principalmente nel muscolo scheletrico, ma anche nel tessuto adiposo e nel cervello [1]. L'espressione di FNDC5 nel muscolo è regolata dal coattivatore trascrizionale PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α), la cui attività aumenta in risposta all'esercizio fisico [1]. In seguito alla contrazione muscolare, FNDC5 viene espressa nel muscolo scheletrico e successivamente clivata proteoliticamente, liberando la sua porzione extracellulare nella circolazione sanguigna sotto forma di irisina [1].

Una volta in circolo, l'irisina è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e raggiungere specifiche regioni cerebrali, tra cui l'ippocampo [1]. A livello neuronale, essa interagisce probabilmente con recettori integrinici di membrana, attivando diverse cascate di signaling intracellulare, come le vie MAPK/ERK e

cAMP/PKA. L'attivazione di tali pathway determina la fosforilazione del fattore trascrizionale CREB, il quale si lega nelle regioni promotrici del gene del BDNF aumentandone la trascrizione [3].

Studi sperimentali condotti su modelli murini hanno infatti dimostrato che la sovraespressione periferica di *FNDC5*/irisina, in particolare a livello epatico, determina un aumento di circa il 25% dell'espressione di *BDNF* nell'ippocampo, suggerendo che l'irisina rappresenti un importante mediatore della comunicazione muscolo-cervello indotta dall'esercizio fisico, contribuendo alla modulazione degli effetti neuroprotettivi [1].

4.2 CTSB

Un'altra molecola che sembra contribuire agli effetti neuroprotettivi dell'attività fisica nel contesto dell'AD è la catepsina B (CTSB), una proteasi lisosomiale [1].

L'espressione di CTSB nel muscolo scheletrico è indotta principalmente dall'esercizio aerobico [1].

A livello molecolare, lo stress metabolico e meccanico associato alla contrazione muscolare determina il consumo di ATP col conseguente aumento del rapporto AMP/ATP, attivando AMPK, principale sensore dello stato energetico cellulare [1].

L'attivazione di AMPK promuove programmi di adattamento cellulare allo stress, che includono il rimodellamento lisosomiale e l'aumento di proteasi lisosomiali, tra cui CTSB, favorendo il turnover proteico, il rimodellamento cellulare e l'adattamento allo stress.

Sebbene CTSB sia principalmente localizzata nei lisosomi, durante l'esercizio fisico l'aumento dello stress metabolico e meccanico può indurre il rilascio di CTSB nello spazio extracellulare, e successivamente nel circolo sistemico, mediante esocitosi lisosomiale o vescicole extracellulari. Una volta raggiunto il SNC, attraversando la barriera ematoencefalica, CTSB può agire come molecola di segnalazione indiretta, modulando pathway intracellulari coinvolti nella plasticità sinaptica. In particolare, si pensa sia anch'essa coinvolta nell'attivazione della via ERK/MAPK e nella successiva fosforilazione di CREB, aumentando l'espressione di *BDNF*, in particolare nelle cellule neurali dell'ippocampo.

4.3 IL-6

Durante la contrazione, il muscolo scheletrico rilascia diverse citochine, tra cui IL-6, che una volta immesse nel circolo sistemico possono raggiungere il SNC e attraversare la barriera ematoencefalica, esercitando effetti diretti a livello cerebrale. L'IL-6 è la citochina più studiata ed è stata la prima mioquina indotta dall'esercizio fisico ad essere identificata, presentando un ruolo ambivalente in quanto coinvolta sia in processi antinfiammatori in risposta all'esercizio, sia in meccanismi pro-infiammatori in condizioni patologiche [1]. Una volta rilasciata nel circolo sanguigno, l'IL-6 esercita i propri effetti attraverso il legame con il recettore IL-6R che, in associazione con GP130, un co-recettore ubiquitariamente espresso, attiva una serie di pathway di segnalazione intracellulari che mediano gli effetti di IL-6 [1]. In particolare, si pensa che uno dei ruoli più caratterizzanti dell'IL-6 riguardi la regolazione dell'omeostasi energetica, attraverso la modulazione di segnali ormonali coinvolti nel controllo della fame e della sazietà [1].

È stato osservato inoltre che l'IL-6 può indurre l'attivazione della via MAPK/ERK/CREB, promuovendo l'espressione dell'mRNA di *BDNF* nel cervello e suggerendo un possibile ruolo del BDNF come mediatore degli effetti centrali dell'IL-6 nella modulazione della funzione neuronale [1].

4.4 METABOLITI DELL'ESERCIZIO

Durante l'esercizio fisico, il muscolo scheletrico produce e rilascia nel circolo sanguigno numerose sostanze derivanti dal metabolismo energetico. Queste molecole, oltre a fungere da substrati energetici, agiscono come segnali in grado di modulare l'attività di diversi organi, incluso il SNC. Tra i principali metaboliti coinvolti nella comunicazione muscolo-cervello si distinguono il lattato e il β -idrossibutirrato.

4.4.1 LATTATO

Il lattato rappresenta uno dei principali metaboliti prodotti dal muscolo scheletrico in risposta all'esercizio fisico. Durante la contrazione muscolare, il glucosio viene degradato attraverso la glicolisi con formazione di piruvato e produzione di ATP. In condizioni di elevata richiesta energetica, il piruvato viene ridotto a lattato dalla lattato-deidrogenasi.

Una volta prodotto, il lattato viene rilasciato nel circolo sanguigno e può essere captato da diversi tessuti, rappresentando quindi non solo un intermedio metabolico, ma anche una molecola di comunicazione inter-tissutale. Il lattato è in grado di raggiungere il SNC, attraversando la barriera ematoencefalica mediante specifici trasportatori (Monocarboxylate Transporters, MCTs) espressi dalle cellule endoteliali cerebrali [5].

In uno studio di El Hayek et al. (2019) è stato dimostrato che l'esercizio fisico induce un aumento dei livelli di lattato nell'ippocampo, promuovendo processi associati al miglioramento dell'apprendimento e della memoria. A livello molecolare, è stato osservato che il lattato è in grado di modulare l'espressione di geni coinvolti nella plasticità sinaptica attraverso pathway intracellulari che coinvolgono i recettori NMDA, un tipo di recettori glutammatergici, e la via MAPK/ERK, che promuove la fosforilazione del fattore trascrizionale CREB [5]. Lo studio evidenzia inoltre che il lattato può attivare SIRT1, una deacetilasi NAD⁺-dipendente coinvolta nella regolazione del metabolismo energetico e della trascrizione genica. L'attivazione di SIRT1 determina la deacetilazione del coattivatore trascrizionale PGC-1 α , aumentandone l'attività trascrizionale e promuovendo l'espressione di FNDC5 con la successiva produzione di irisina, la quale, come descritto precedentemente, contribuisce alla regolazione della plasticità sinaptica neuronale promuovendo l'espressione di *BDNF* [5].

4.4.2 β -IDROSSIBUTIRRATO

Il β -idrossibutirrato (DBHB) è un corpo chetonico prodotto principalmente nel fegato dagli epatociti durante condizioni di elevata richiesta energetica, come il digiuno o l'esercizio fisico prolungato, a partire da acidi grassi [1].

Una volta sintetizzati, i corpi chetonici vengono rilasciati nel circolo sanguigno e trasportati verso diversi tessuti periferici, dove, in condizioni di ridotta disponibilità di glucosio, costituiscono un'importante fonte energetica alternativa per organi ad elevato fabbisogno energetico, tra cui cuore, muscoli e cervello [1].

Grazie alla loro natura di piccoli metaboliti solubili, i corpi chetonici sono in grado di attraversare la barriera ematoencefalica tramite MCTs e accumularsi nel SNC, dove agiscono non solo come substrato energetico, ma anche come molecole di segnalazione metabolica [1]. In particolare, è stato dimostrato che il DBHB

contribuisce all'espressione di fattori neurotrofici come il BDNF, soprattutto a livello ippocampale, attraverso l'inibizione delle histone deacetilasi HDAC2 e HDAC3, determinando così un aumento dell'acetilazione istonica, in particolare a livello del promotore di *BDNF*, rendendo la cromatina più accessibile al complesso trascrizionale e, quindi, aumentando la trascrizione di *BDNF* (Figura 3) [5].

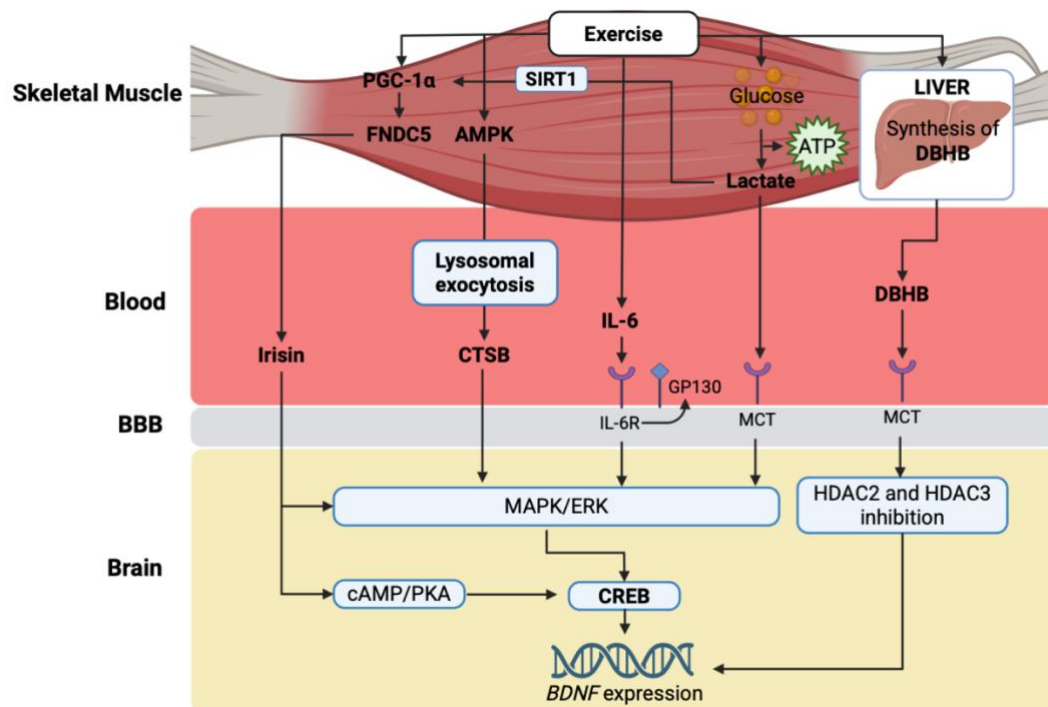


Figura 3: Principali meccanismi molecolari attraverso i quali la contrazione muscolare influenza l'espressione cerebrale di BDNF. L'irisina, prodotta a partire dall'espressione di FND5, la cui espressione nel muscolo scheletrico è regolata da PGC-1 α , è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica (BBB) e attivare le vie di segnalazione MAPK/ERK e cAMP/PKA, coinvolte nella regolazione dell'espressione di *BDNF*. La CTSB viene rilasciata nel circolo sanguigno mediante esocitosi lisosomiale, attraversa la BBB e attiva la via MAPK/ERK, promuovendo l'espressione di *BDNF* ippocampale. L'IL-6, una volta rilasciata dal muscolo scheletrico nel circolo sistemico, può attraversare la BBB attraverso il complesso IL-6R/GP130 e mediare effetti neuroprotettivi, contribuendo all'espressione di *BDNF* mediante l'attivazione della via MAPK/ERK. Il lattato, generato come sottoprodotto della glicolisi durante la contrazione muscolare, attraversa la BBB tramite i trasportatori MCTs e modula i livelli di BDNF nell'ippocampo attraverso la via MAPK/ERK e la regolazione dell'asse SIRT1-PGC-1 α -FND5/irisina. Il DBHB, rilasciato nella circolazione sanguigna dal fegato durante l'attività fisica, attraversa la BBB mediante MCTs e agisce direttamente a livello cerebrale aumentando i livelli di BDNF mediante l'inibizione delle histone deacetilasi (Townsend et al., 2021).

5. CONCLUSIONI

Il BDNF risulta essere una molecola di particolare interesse scientifico per il suo coinvolgimento in numerosi processi associati alla neuroprotezione nell'AD.

La conoscenza delle vie di segnalazione attivate e delle molecole coinvolte è essenziale per identificare possibili bersagli terapeutici in grado di aumentarne i livelli. Il ruolo delle miocchine risulta essere fondamentale nella regolazione dei livelli di BDNF. Tali molecole risultano di particolare interesse per il loro coinvolgimento nei meccanismi neuroprotettivi associati all'esercizio fisico.

Nonostante i numerosi progressi nella comprensione della fisiopatologia dell'AD, molti meccanismi molecolari risultano ancora non del tutto chiari. Inoltre, fattori come la presenza di comorbidità, il sesso e la variabilità genetica rendono complessa l'interpretazione degli effetti dell'esercizio sulla progressione della malattia. La maggior parte dei dati disponibili deriva ancora da studi condotti su modelli murini, limitando quindi il trasferimento dei risultati all'uomo e la loro possibile applicazione farmacologica in ambito clinico. Nonostante ciò, l'esercizio fisico si conferma una strategia non farmacologica promettente nella gestione delle malattie neurodegenerative, sebbene la sua efficacia sia fortemente dipendente dalla costanza nel tempo, aspetto che rappresenta un limite significativo in relazione alla progressione della patologia.

Nei lavori analizzati vengono descritte diverse vie di segnalazione attraverso cui le varie molecole esercitano effetti neuroprotettivi; tuttavia, rimane ancora poco chiaro il modo in cui tali molecole interagiscono con la patologia per mediare questi effetti. Nel lavoro di Wang et al. (2024) viene riportato più volte il coinvolgimento di NFκB come possibile molecola target nei meccanismi di neurodegenerazione associati all'AD. Di conseguenza, sarebbe stato interessante approfondirne maggiormente le interazioni molecolari. Analogamente, sarebbe stato interessante approfondire ulteriormente il ruolo di Aβ e degli NFTs nel processo neurodegenerativo, nonché il modo in cui le molecole e le vie di segnalazione analizzate contribuiscano a limitarne gli effetti neurotossici.

Nel complesso, le evidenze analizzate suggeriscono come la modulazione del BDNF e delle relative vie di segnalazione rappresenti un ambito di ricerca

promettente per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche volte a rallentare la progressione del declino cognitivo nelle malattie neurodegenerative.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Townsend LK, MacPherson REK, Wright DC. (2021) New Horizon: Exercise and a Focus on Tissue-Brain Crosstalk. *J Clin Endocrinol Metab.* 106(8):2147-2163. doi: 10.1210/clinem/dgab333. PMID: 33982072.
- [2] Zheng, Q., & Wang, X. (2025). Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. *Protein & cell*, 16(2), 83-120. doi: 10.1093/procel/pwae026. PMID: 38733347.
- [3] Girotra, P., Behl, T., Sehgal, A., Singh, S., & Bungau, S. (2022). Investigation of the molecular role of brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, 72(2), 173-186. doi: 10.1007/s12031-021-01824-8. PMID: 34424488.
- [4] Wang, Y., Liang, J., Xu, B., Yang, J., Wu, Z., & Cheng, L. (2024). TrkB/BDNF signaling pathway and its small molecular agonists in CNS injury. *Life sciences*, 336, 122282. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122282. PMID: 38008209.
- [5] El Hayek, L., Khalifeh, M., Zibara, V., Abi Assaad, R., Emmanuel, N., Karnib, N., ... & Sleiman, S. F. (2019). Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Journal of Neuroscience*, 39(13), 2369-2382. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019. PMID: 30692222.