



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO  
Dipartimento di Farmacia

Dottorato di ricerca  
in Biologia dei Sistemi

Ciclo XII Nuova Serie — Anno di discussione 2014

Coordinatore: Chiar.mo Prof. *Antonietta Leone*

***Determinazione del ruolo della proteina BAG3  
nelle isole del Langerhans e suo coinvolgimento  
nel meccanismo di secrezione dell'insulina***

settore scientifico disciplinare di afferenza: [BIO/11](#)

**Dottorando**

**Dott. Vittoria Iorio**

**Tutore**

**Chiar.mo Prof. Maria Caterina Turco**

**Co-tutore**

**Chiar.mo Prof. Gianfranco Tajana**

## Sommario

Il diabete è un'alterazione metabolica derivante da un calo di attività dell'insulina. In particolare, può essere dovuta ad una ridotta disponibilità di questo ormone, o ad un impedimento della sua normale funzione oppure ad una combinazione di questi due fattori. La secrezione d'insulina è un'attività specializzata delle cellule  $\beta$  delle isole del Langerhans che fanno parte del pancreas endocrino.

Il diabete è una patologia largamente diffusa, in particolar modo nei cosiddetti paesi del benessere dove alcuni fattori di rischio ne favoriscono l'insorgenza. In realtà va considerato una sindrome più complessa della semplice iperglicemia. Esso infatti si associa in vario grado ad alterazioni lipidiche e aumento della pressione arteriosa, che assieme all'obesità addominale e alle alterazioni dell'omeostasi glucidica, costituiscono quella che viene definita 'sindrome metabolica': patologia multifattoriale che aumenta il rischio cardiovascolare.

Considerata la diffusione di tale patologia, si rende quindi necessaria la comprensione della normale fisiologia delle cellule  $\beta$  e una caratterizzazione completa delle molecole coinvolte nel meccanismo di secrezione d'insulina. Negli ultimi anni sono stati fatti molti progressi in tal senso, ma resta ancora molto da chiarire.

BAG3 è una proteina coinvolta in alcuni dei più importanti processi biologici, come l'apoptosi, l'autofagia, l'adesione, la migrazione e l'invasività cellulare. La forte positività di BAG3 nelle cellule del Langerhans, ritrovata recentemente nei nostri laboratori, ci ha spinto ad analizzare il ruolo di tale proteina nella funzionalità delle cellule  $\beta$ . BAG3 ha un peso molecolare di 74 kDa ed è localizzata nel citoplasma principalmente nel reticolo endoplasmatico rugoso, tuttavia è stata ritrovata la presenza di una forma di BAG3 di 60 kDa nella frazione purificata dei granuli d'insulina. La presenza in tale frazione può essere spiegata dal fatto che BAG3 risulta essere associata a proteine presenti sulla membrana di tali granuli, e coinvolte nella loro esocitosi. In questa tesi, infatti, abbiamo riportato l'interazione di BAG3 con il complesso di proteine t- SNARE, SNAP-25/ Sintaxina, che mediano la fusione e l'esocitosi delle vescicole d'insulina alla membrana plasmatica. In particolare BAG3 sembra regolare l'assemblaggio del complesso permettendo una secrezione regolata dell'insulina. Abbiamo inoltre dimostrato, che BAG3 interagisce con il complesso delle adesioni focali FAK / Paxillina, coinvolte nel rimodellamento dell'actina indotto da glucosio. L'interazione con FAK indotta da alte concentrazioni di glucosio, sembra essere essenziale per la fosforilazione di BAG3 da parte di tale chinasi. BAG3 è anche in grado di sostenere la fosforilazione di ERK contribuendo alla distruzione dell'actina citoscheletrica e di aumentare la secrezione d'insulina.

Tutti insieme questi dati rivelano un ruolo di BAG3 nel meccanismo di secrezione dell'insulina da parte delle cellule  $\beta$ .