



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

**DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE**

Corso di Laurea  
Scienze Biologiche

**ALPHA-SINUCLEINA: DALLA DISFUNZIONE SINAPTICA PRECOCE ALLA NEURODEGENERAZIONE**  
**ALPHA-SYNUCLEIN: FROM EARLY SYNAPTIC DYSFUNCTION TO NEURODEGENERATION**

Tesi di Laurea di:  
Alice Di Nicola

Docente Referente:  
Ch.mo Prof. Luca Maragliano

Sessione: Autunnale (16 Dicembre)  
Anno Accademico: 2021/2022

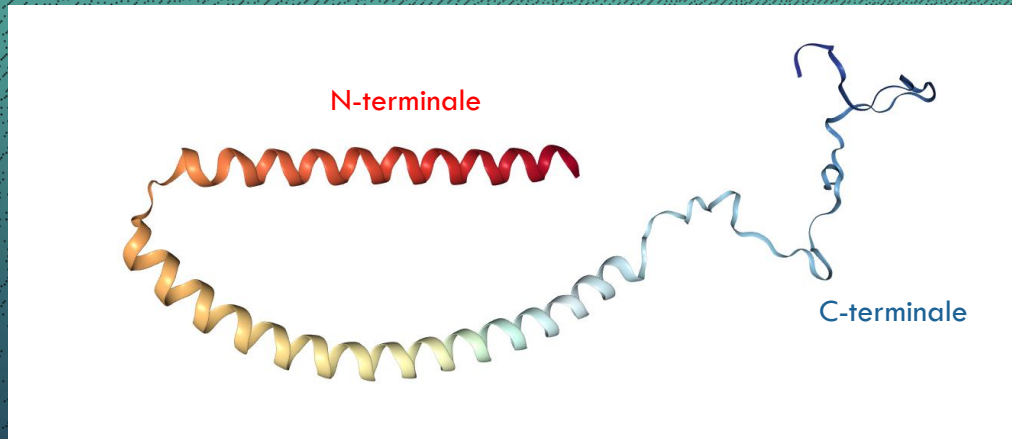
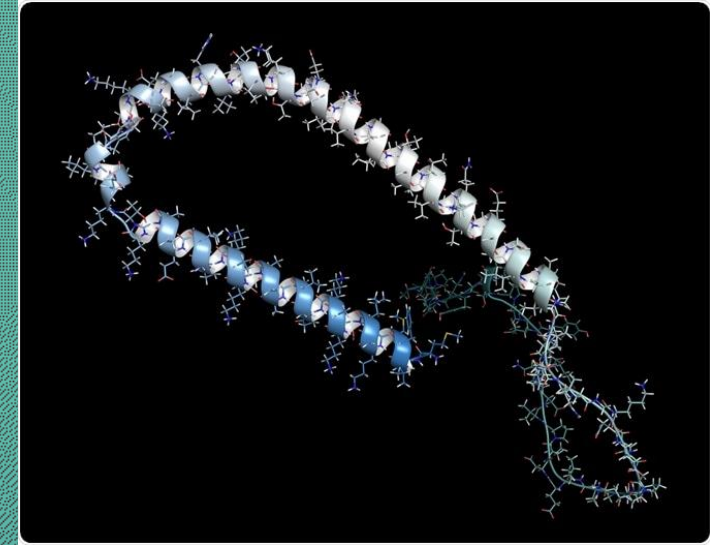
# $\alpha$ -SINUCLINA

È una proteina di 140 amminoacidi, codificata dal gene SNCA sul cromosoma 4 dell'uomo

Si trova nelle terminazioni nervose presinaptiche del SNC



Si trova nei neuroni della neocorteccia, dell'ippocampo, della substantia nigra, del talamo e del cervelletto

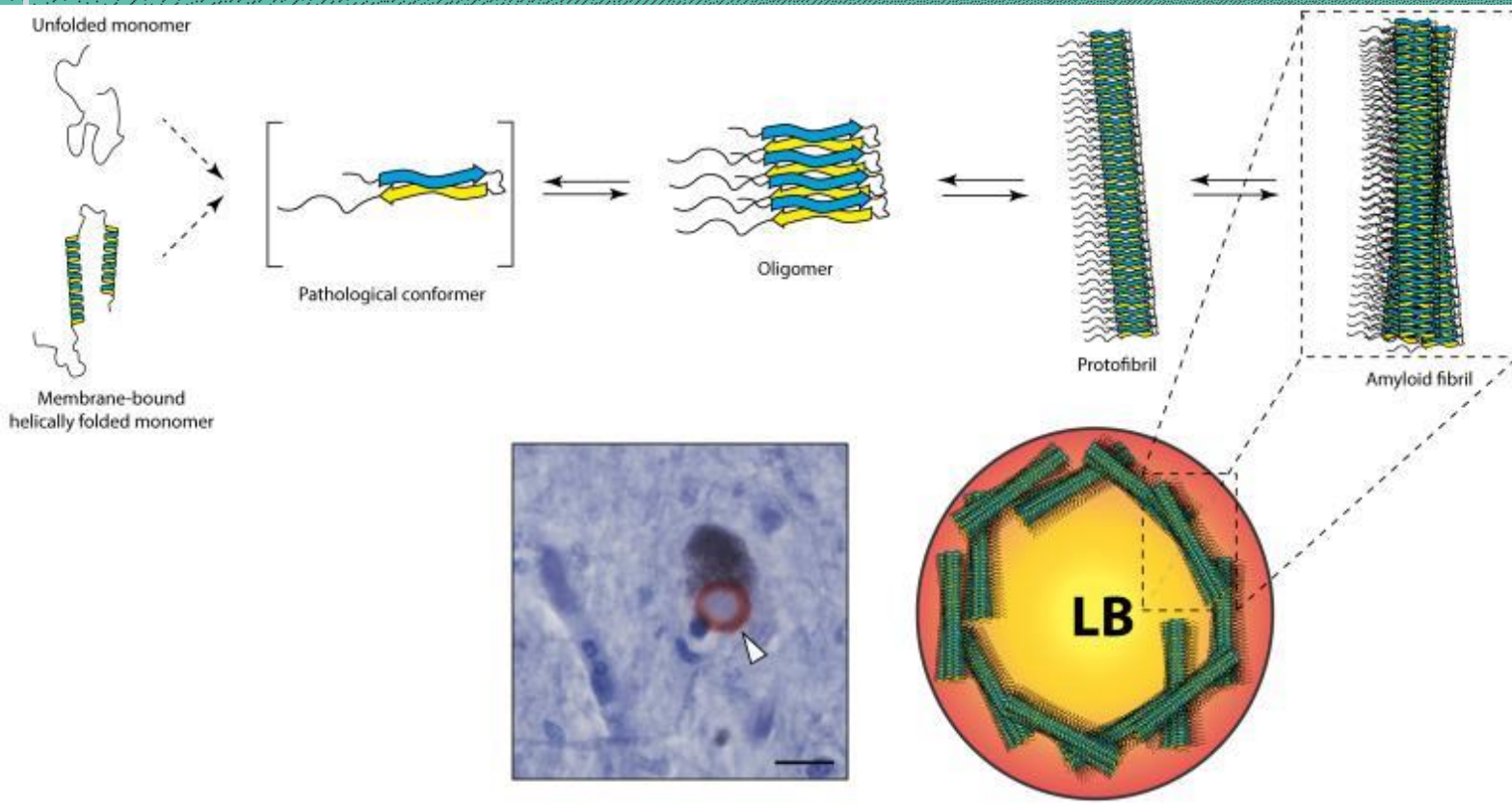


## FUNZIONI:

- Attività enzimatica
- Chaperone molecolare
- Regolative associate alle sinapsi
- Interazione con superfici lipidiche

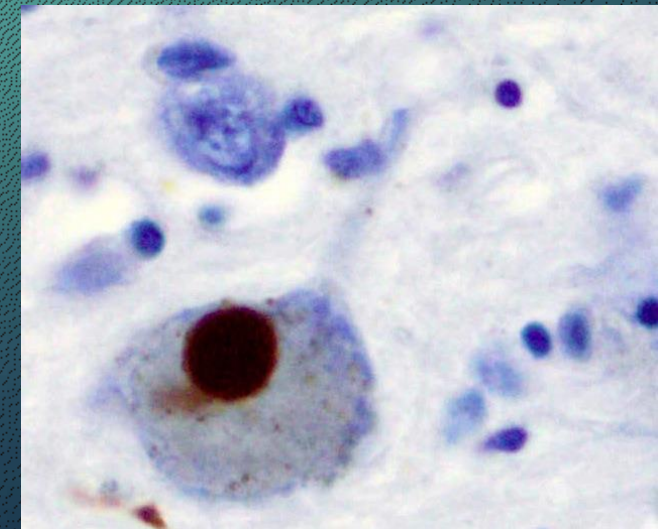
# OLIGOMERIZZAZIONE E AGGREGAZIONE DI $\alpha$ -SYN

L' $\alpha$ -syn svolge un ruolo centrale nella patogenesi del morbo di Parkinson

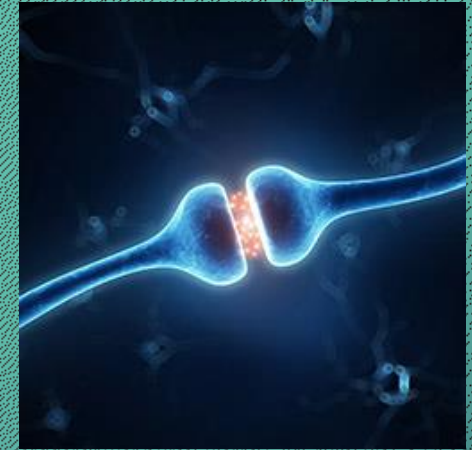


Due scoperte importanti:

- 1) Identificazione di una mutazione missense del gene SNCA
- 2)  $\alpha$ -syn: componente strutturale primario dei corpi di Lewy



## Fattori scatenanti dell'aggregazione

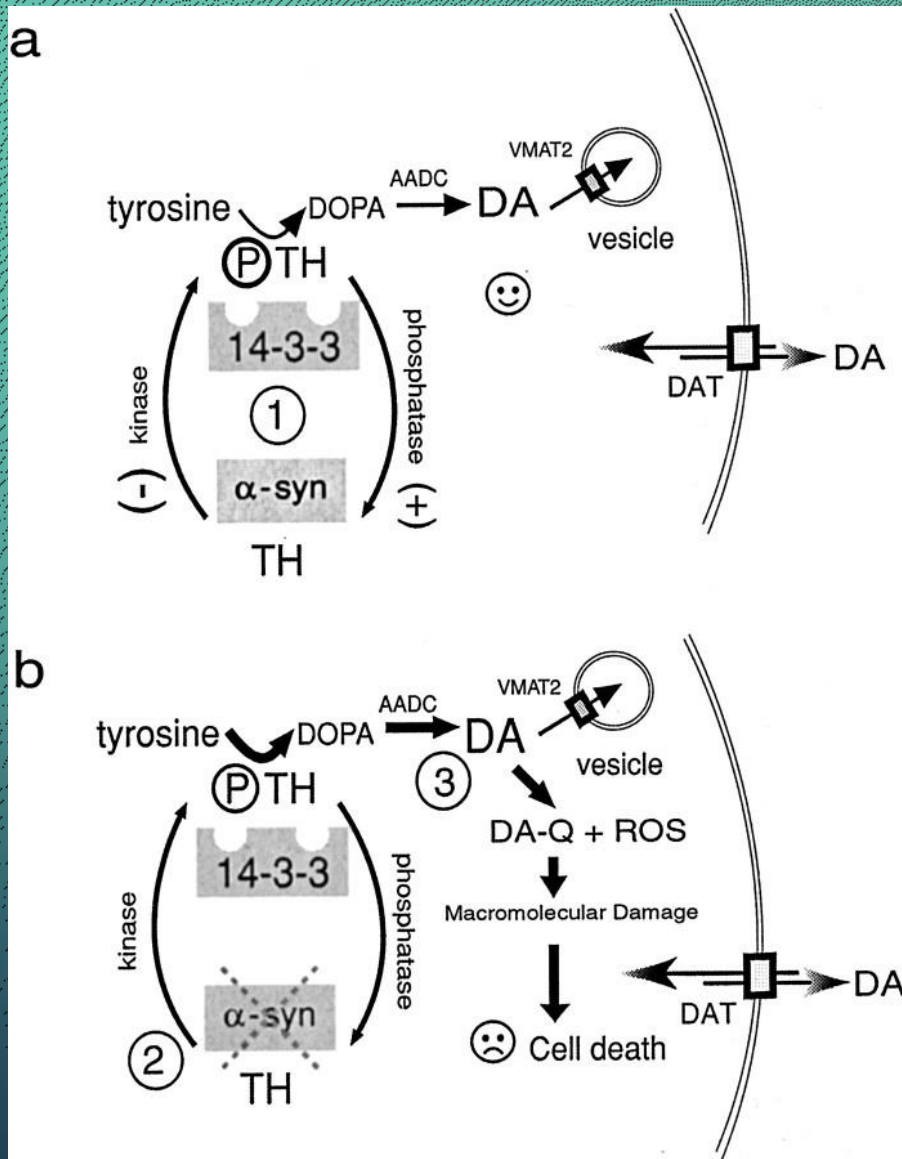


- Sovrapproduzione della proteina
- Misfolding
- Variazioni Ph
- Stress ossidativo
- Sovraccarico mitocondriale

-Declino dei meccanismi proteolitici legato all'età  
-Malfunzionamento del sistema ubiquitina-proteosoma e del sistema autofagia lisosomiale(LAS)

- Modifiche post-traduzionali:**
- Nitrazione della tirosina (Tyr125)
  - Troncamento al C-terminale
    - Ossidazione
  - Fosforilazione serina (Ser129)

# VULNERABILITA' DEI NEURONI DOPAMINERGICI



## L' $\alpha$ -sinucleina

Modula l'omeostasi della dopamina

Lega ed influenza l'attività dei recettori della dopamina

Modulatore del metabolismo della dopamina

## Neuroni DA:

- Ampia lunghezza di assoni ramificati
- Elevato stress mitocondriale
- Agiscono come pacemaker autonomi

Maggiore vulnerabilità all'invecchiamento, alle mutazioni genetiche e alle tossine ambientali

**ESPERIMENTO DI BURBULLA  
E DEL SUO TEAM**



L'inattivazione di **DJ-1** causa una forma genetica di PD ad insorgenza Precoce, la sua delezione porta ad un elevato stress mitocondriale.



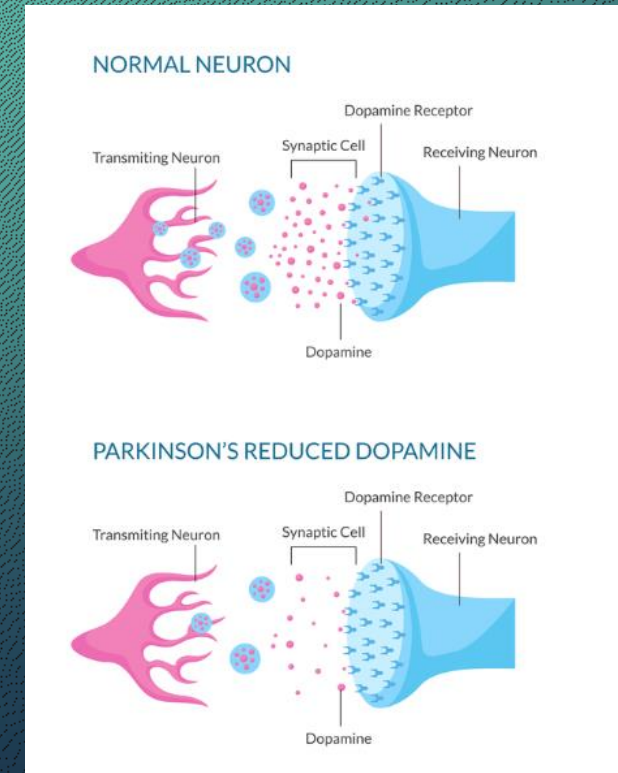
L'aumento dell' $\alpha$ -sinucleina ha comportato: un aumento della dopamina ossidata, una ridotta attività di GCase e neurodegenerazione

**NUOVA VIA CALCIO-DIPENDENTE NELLA PERDITA NEURONALE DOPAMINERGICA**

$\alpha$ -syn forma pori permeabili al calcio nella membrana plasmatica



L'alterazione dell'omeostasi del calcio rende i neuroni DA più vulnerabili alla neurodegenerazione



# TEORIA ASCENDENTE

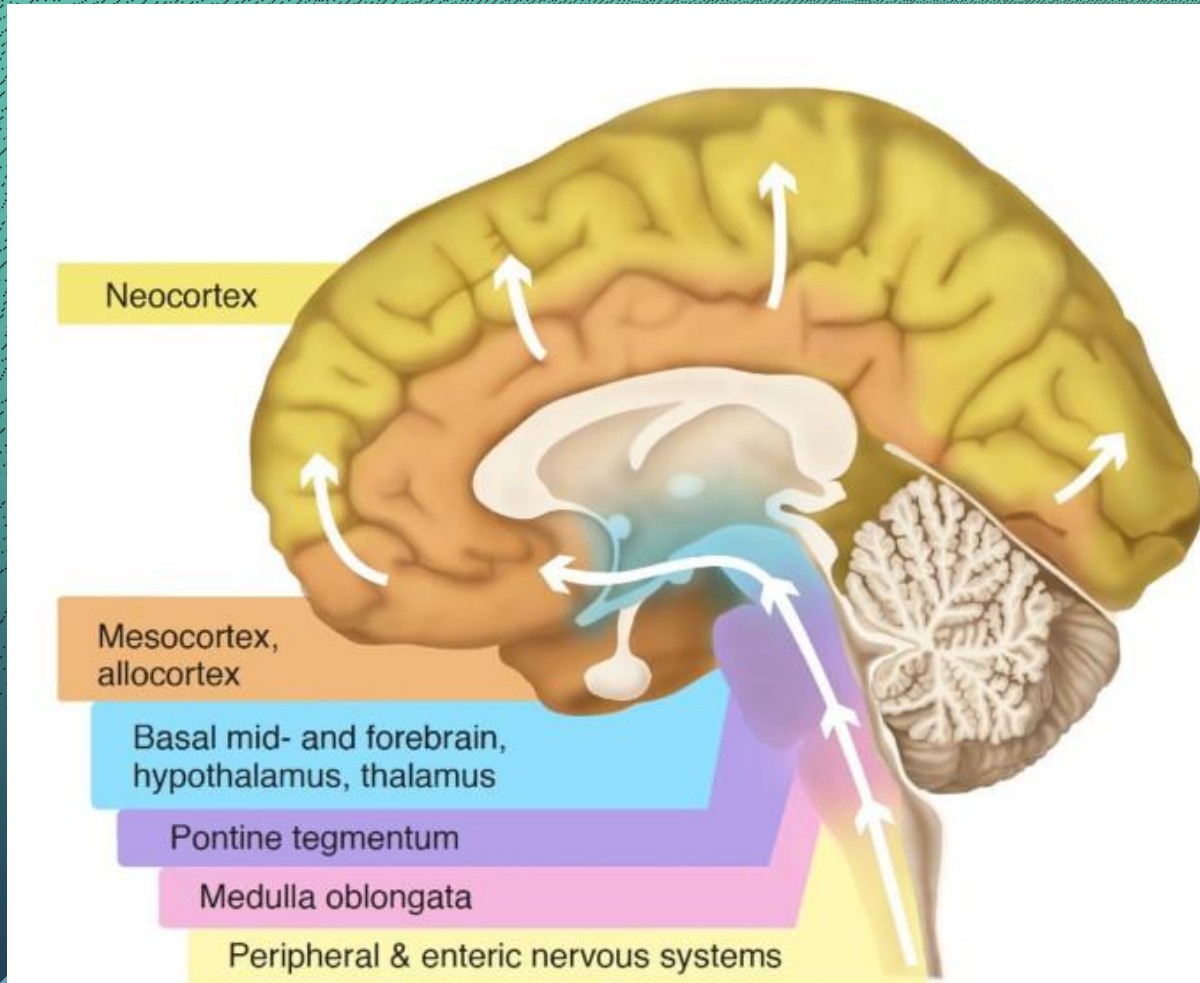
## IPOTESI DI BRAAK

- I sintomi prodromici del PD sono dovuti all'origine periferica degli aggregati di  $\alpha$ -syn

VS

# TEORIA DELLA SOGLIA

- Considerazione della PD come malattia sistemica globale
- Degenerazione parallela sia del sistema nervoso centrale sia del sistema nervoso periferico
- Invalida la teoria ascendente perché i neuroni del tronco encefalico e periferico sono più resistenti agli insulti e sono capaci di rigenerarsi

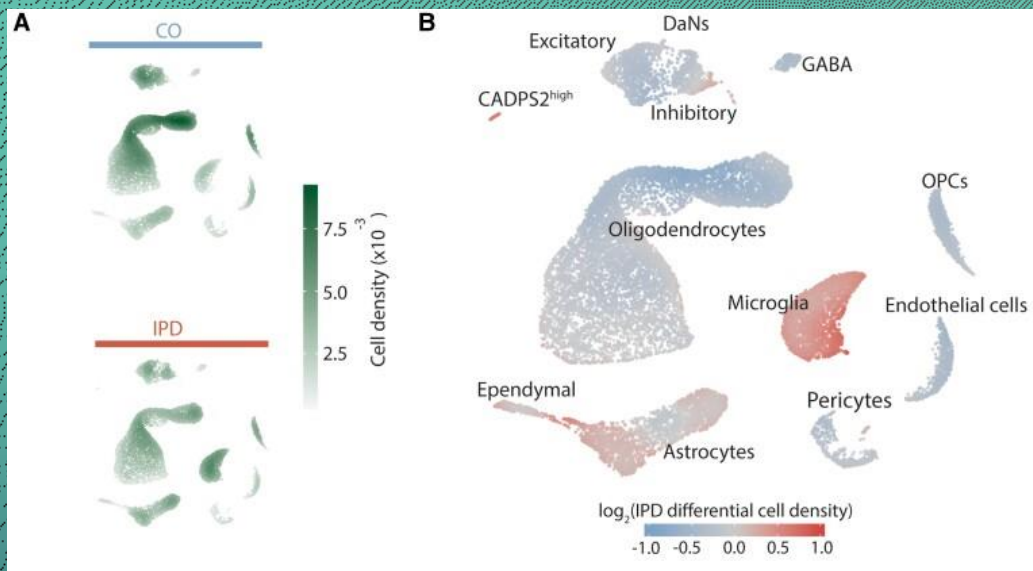


# NEURODEGENERAZIONE: NEUROINFIAMMAZIONE

L'ATTIVAZIONE ANORMALE DELLA MICROGLIA E L'ALTERAZIONE DELLE FUNZIONI DEGLI ASTROCITI

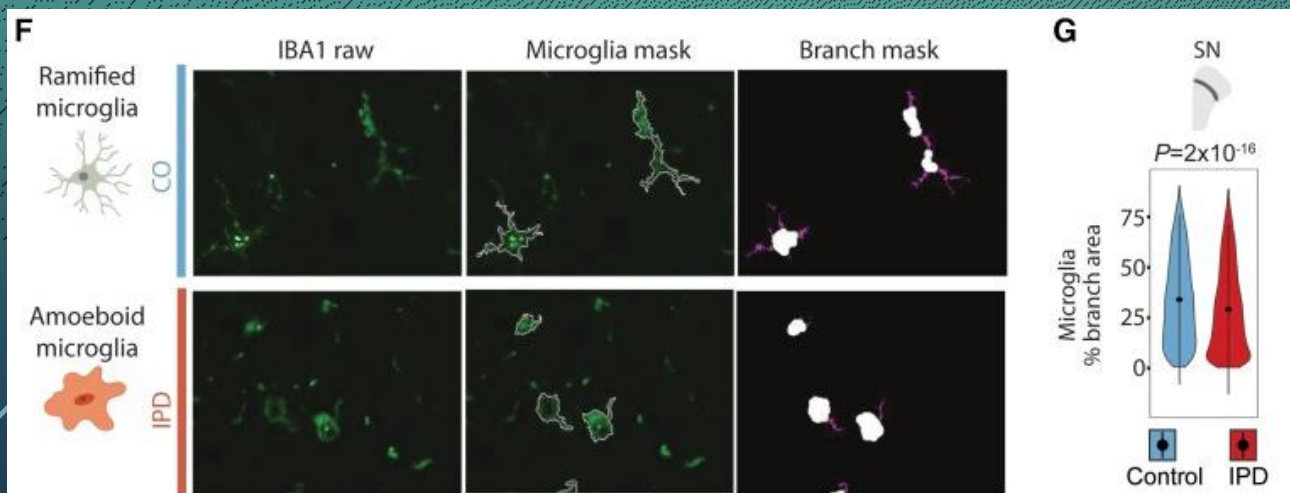


FATTORI DETERMINANTI DELLA PATOGENESI DEL PD



Uno studio condotto da Smajic e dai suoi collaboratori ha rilevato nei soggetti affetti da malattia di Parkinson:

- Incremento di astrociti e microglia
- Perdita di oligodendrociti



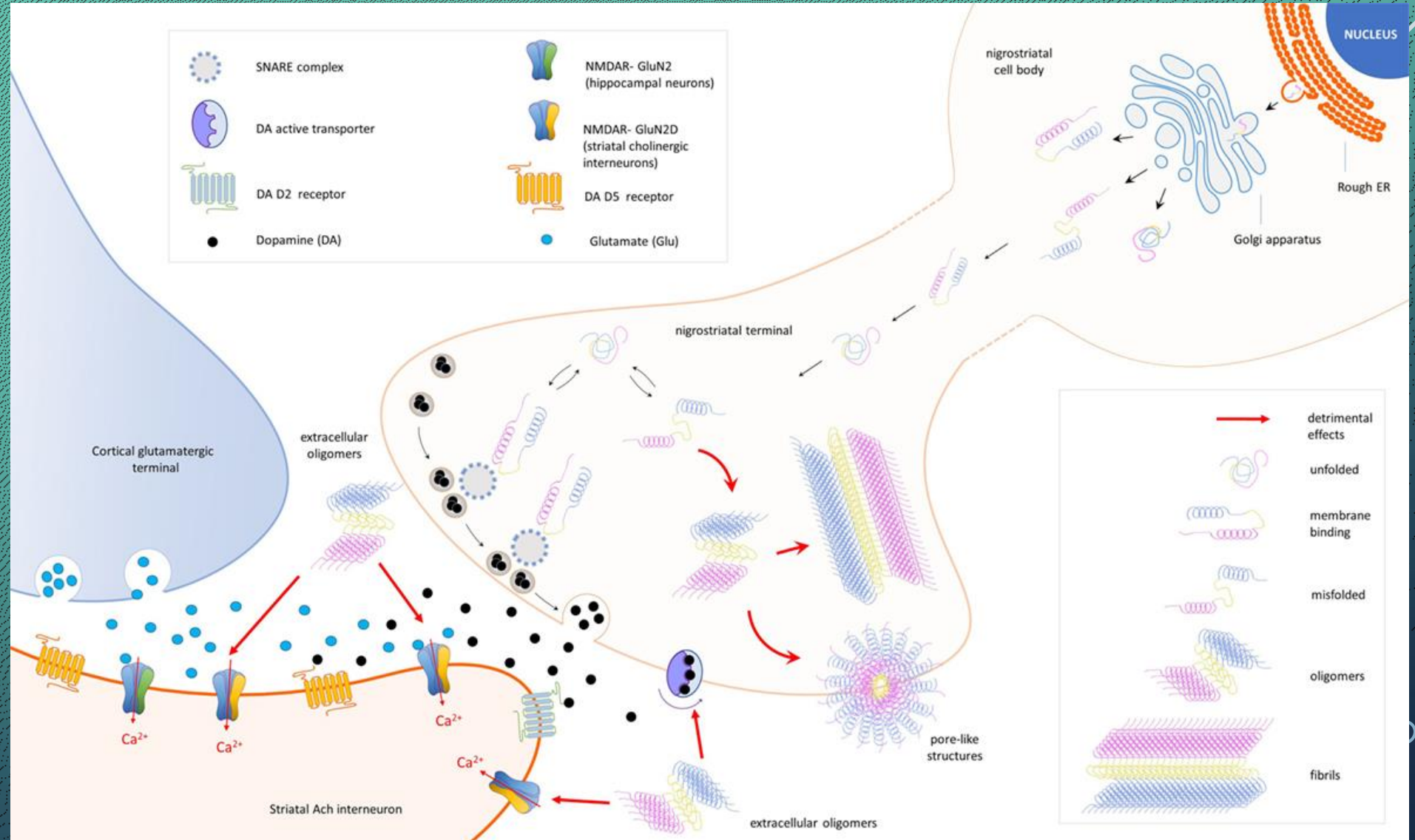
Le cellule della microglia assumevano un aspetto ameboide (stato attivo)



# ALTERAZIONI SINAPTICHE PRECOCI

## ALTERAZIONI PRESINAPTICHE

- Interferenza con l'assemblaggio della proteina SNARE
- Interazione con Synapsin III: alterazione della neurotrasmissione
- Cambiamenti di conduttanza



## ALTERAZIONI POSTSINAPTICHE

### Gli effetti degli oligomeri $\alpha$ -syn sull'attività funzionale dello striato



Interazione diretta tra  $\alpha$ -syn e i recettori NMDA comporta una perdita di **LTP** negli interneuroni colinergici striatali

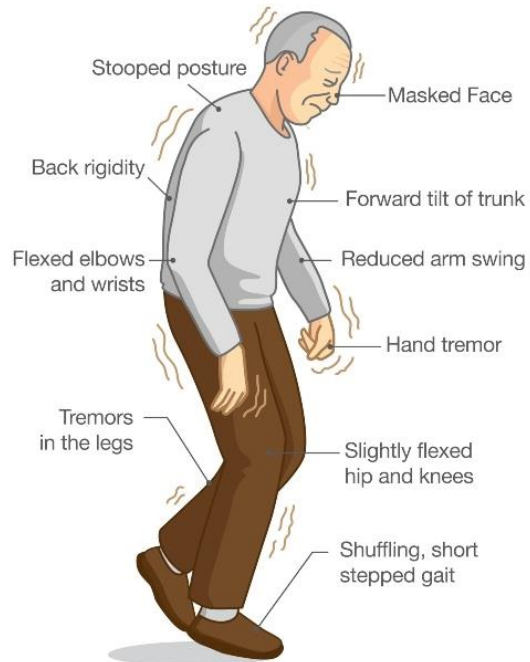
Studio condotto da Giordano e dai suoi collaboratori:

- La plasticità sinaptica striatale è modulata dai recettori e dal trasportatore attivo della dopamina
- Il passaggio da LDP a LTP è fondamentale per acquisire un'abilità motoria
- La sovraespressione di  $\alpha$ -syn ha compromesso questo processo
- I soggetti malati presentano LDP permanente

# Analisi della alfa-sinucleina nella saliva per diagnosticare il Parkinson

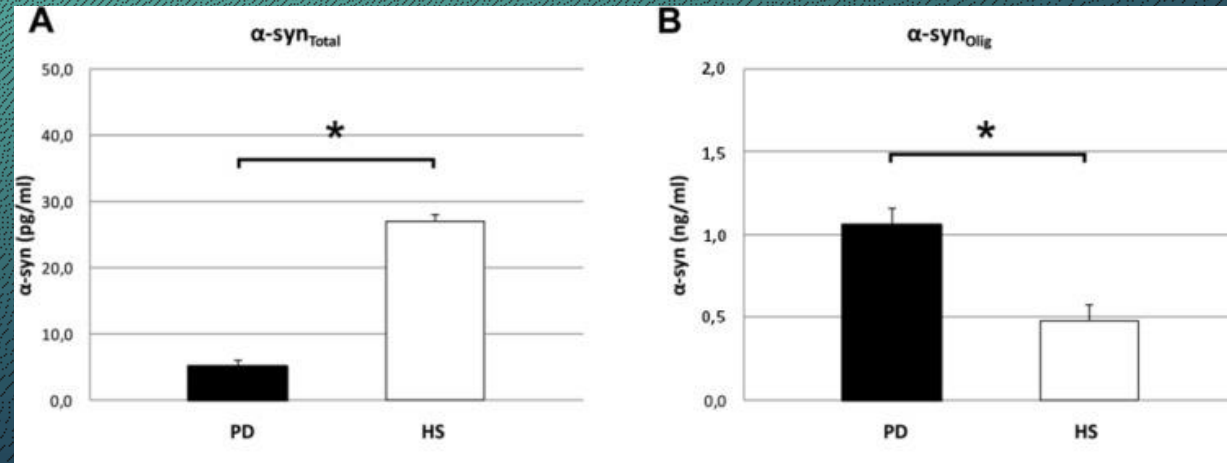


## Parkinson's Disease Symptoms



Due studi molto importanti condotti dal professore Berardelli e dai ricercatori dell'Università della Sapienza di Roma:

- Il primo condotto nel 2016, dove hanno rilevato che i livelli salivari di  $\alpha\text{-syn}_{\text{olig}}$  sono più alti nei pazienti con PD rispetto ai soggetti sani
- Il secondo condotto nel 2022, dove hanno studiato altri marcatori biochimici distintivi della malattia del Parkinson



# RIASSUNTO ESTESO

L' $\alpha$ -sinucleina è una proteina di 140 amminoacidi, codificata dal gene SNCA, che esiste in un equilibrio dinamico tra stato solubile e uno stato legato alla membrana. Essa in condizioni patologiche si accumula e porta alla formazione di aggregati fibrillari che svolgono un ruolo critico nella patogenesi del morbo di Parkinson (PD).

I fattori scatenanti l'aggregazione sono molteplici, tra cui l'invecchiamento, le modifiche post-traduzionali, lo stress ossidativo e la sovrapproduzione della proteina.

$\alpha$ -syn è un importante modulatore del metabolismo della dopamina e questo rende i neuroni dopaminergici più vulnerabili alla sua tossicità. Questa loro vulnerabilità dipende anche dai lunghi assoni ramificati, dall'elevato stress mitocondriale e dall'attività di pacemaker autonomo.

Sono state individuate due ipotesi sull'insorgenza del morbo di Parkinson, ovvero la teoria ascendente basata sulla semina periferica degli oligomeri di  $\alpha$ -syn, e la teoria della soglia basata sulla degenerazione parallela sia del sistema nervoso centrale sia di quello periferico.

Inoltre è stato osservato un collegamento tra la neurodegenerazione e la neuroinfiammazione, ovvero che l'attivazione anormale delle microglia e l'alterazione delle funzioni degli astrociti sono fattori determinanti della patogenesi del PD.

Sono state individuate le alterazioni sinaptiche generate da questa proteina, sia a livello presinaptico come l'interferenza con l'assemblaggio della proteina SNARE, sia a livello postsinaptico dove l'interazione con i recettori NMDA causa la compromissione della plasticità sinaptica producendo sintomi precoci tipici della malattia.

Infine, degli studi hanno dimostrato che il marker prognostico  $\alpha$ -sinucleina può essere misurato nella saliva e ciò apre le porte ad un test molecolare, semplice e non invasivo. per poter diagnosticare il Parkinson.

# BIBLIOGRAFIA

- Enciclopedia della scienza e della tecnica (Treccani)
- Burre J. The synaptic function of alpha-synuclein. *J Parkinsons Dis* (2015)
- Alpha-Synuclein as a Biomaker for Parkinson's Disease. Atik A, Stewart T, Zhang J.
- Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, et al. Targeting alpha-synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol* (2015)
- Surmeier DJ, Obeso JA, Halliday GM. Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* (2017)
- Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR, Zampese E, Wong YC, Jeon S, et al. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. *Science* (2017)
- Surmeier DJ, Guzman JN, Sanchez-Padilla J. Calcio, invecchiamento cellulare e vulnerabilità neuronale selettiva nella malattia di Parkinson . *Calcio cellulare* (2010)
- Feng LR, Federoff HJ, Vicini S, Maguire-Zeiss KA. Alpha-synuclein mediates alterations in membrane conductance: a potential role for alpha-synuclein oligomers in cell vulnerability. *Eur J Neurosci* (2010)
- Lema Tome CM, Tyson T, Rey NL, Grathwohl S, Britschgi M, Brundin P. Infiammazione e comportamento simile al prione dell'alfa-sinucleina nella malattia di Parkinson: esiste un collegamento? *Mol Neurobiol* (2013)
- Engelender S, Isacson O. La teoria della soglia per la malattia di Parkinson . *Tendenze Neurosci* (2017) 40 :4–14. 10.1016/j.tins.2016
- Diogenes MJ, Dias RB, Rombo DM, Vicente Miranda H, Maiolino F, Guerreiro P, et al. Gli oligomeri extracellulari di alfa-sinucleina modulano la trasmissione sinaptica e compromettono l'LTP tramite l'attivazione del recettore NMDA . *JNeurosci* (2012)
- **Single-cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson-specific neuronal state. Smajic. Rivista Brain (2021)**
- **Abnormal Salivary Total and Oligomeric Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease. Berardelli (2016)**
- **A combined panel of salivary biomarkers in de novo Parkinson's Disease. Berardelli (2022)**



**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!**