

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE BIOLOGICHE

Alfa-Sinucleina: dalla disfunzione sinaptica precoce alla neurodegenerazione.

Alpha-Synuclein: From Early Synaptic Dysfunction to Neurodegeneration

Tesi di laurea di:
Francesca di Giacomo

Docente referente:
Luca Maragliano

Anno accademico:
2022/2023

Sessione:
Estiva (17 luglio)



α -sinucleina

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

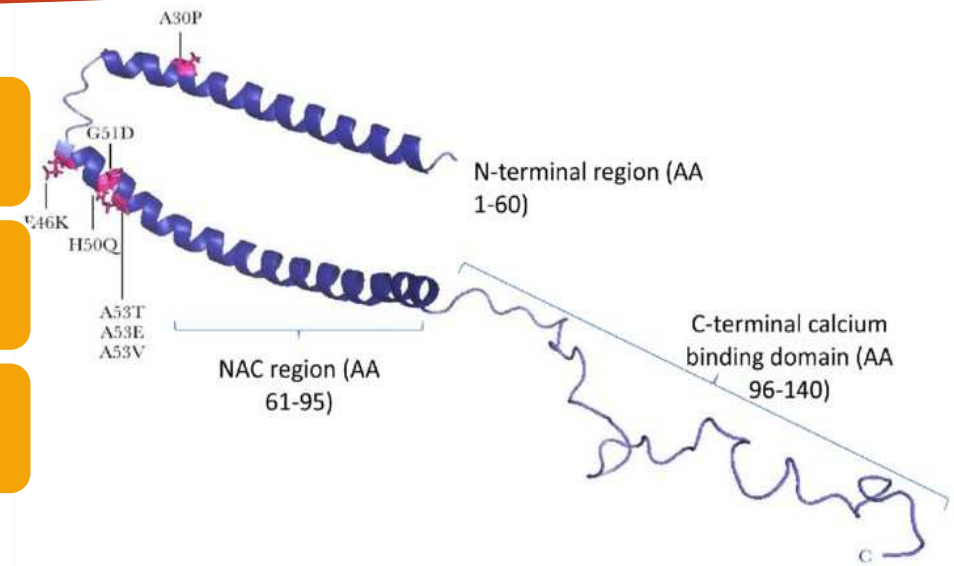
È localizzata nei terminali presinaptici del SNC, in tutta la neocorteccia, l'ippocampo, il cervelletto, la substantia nigra e talamo, globuli rossi

In equilibrio dinamico tra uno stato solubile e uno stato legato alla membrana



Funzioni:

- Chaperone
- Interazione con superfici lipidiche
- Regolative del gradiente ionico
- Enzimatica



Oligomeri e aggregati fibrillari di α -syn

α -syn ha un ruolo centrale nella patogenesi della PD

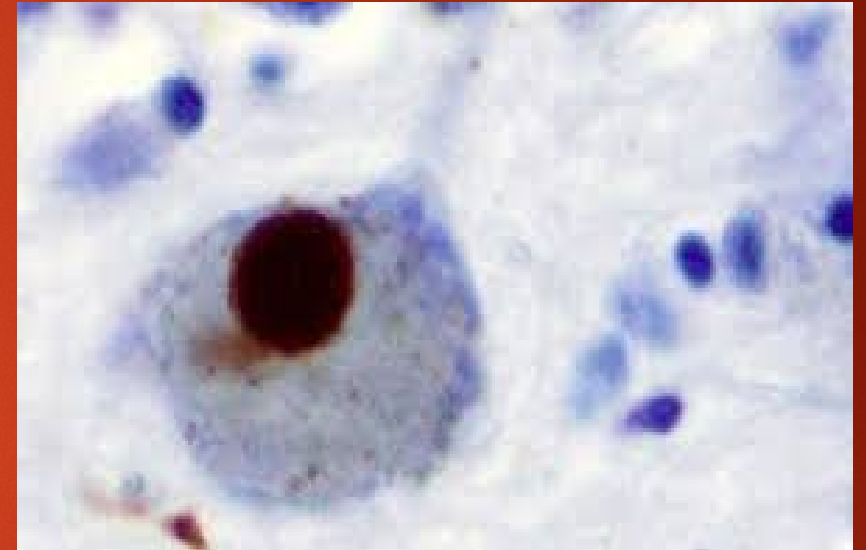
A sostenerlo vi sono **due** importanti scoperte:

-l'identificazione di una mutazione missenso del **gene SNCA**

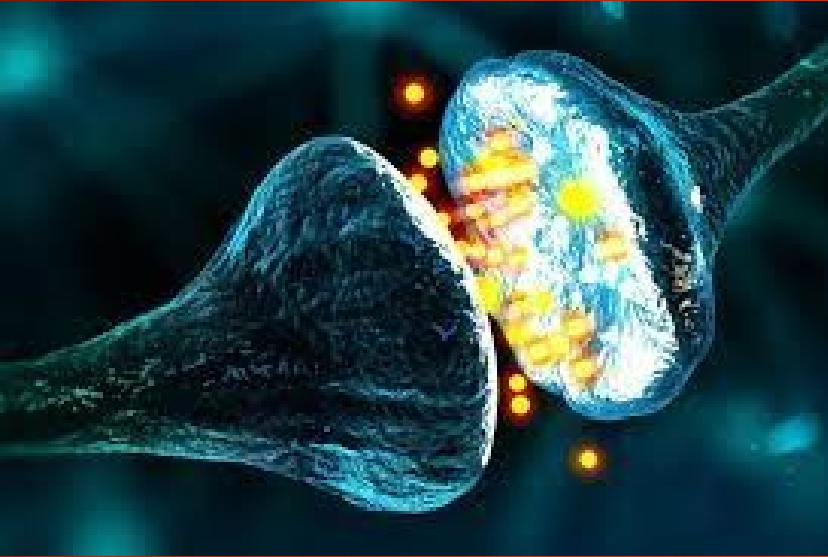
- α -syn è il componente strutturale primario della malattia del corpo di Lewy



principale segno distintivo patologico della PD.



Potenziati fattori scatenanti l'accumulo di alfa-syn:



Modifiche covalenti post-traduzionali: come la nitratazione, l'ossidazione e il troncamento di alpha al C-terminale e la fosforilazione della serina 129

Danni a livello del sistema ubiquitina-proteasoma e il sistema di autofagia lisosomiale;
Età

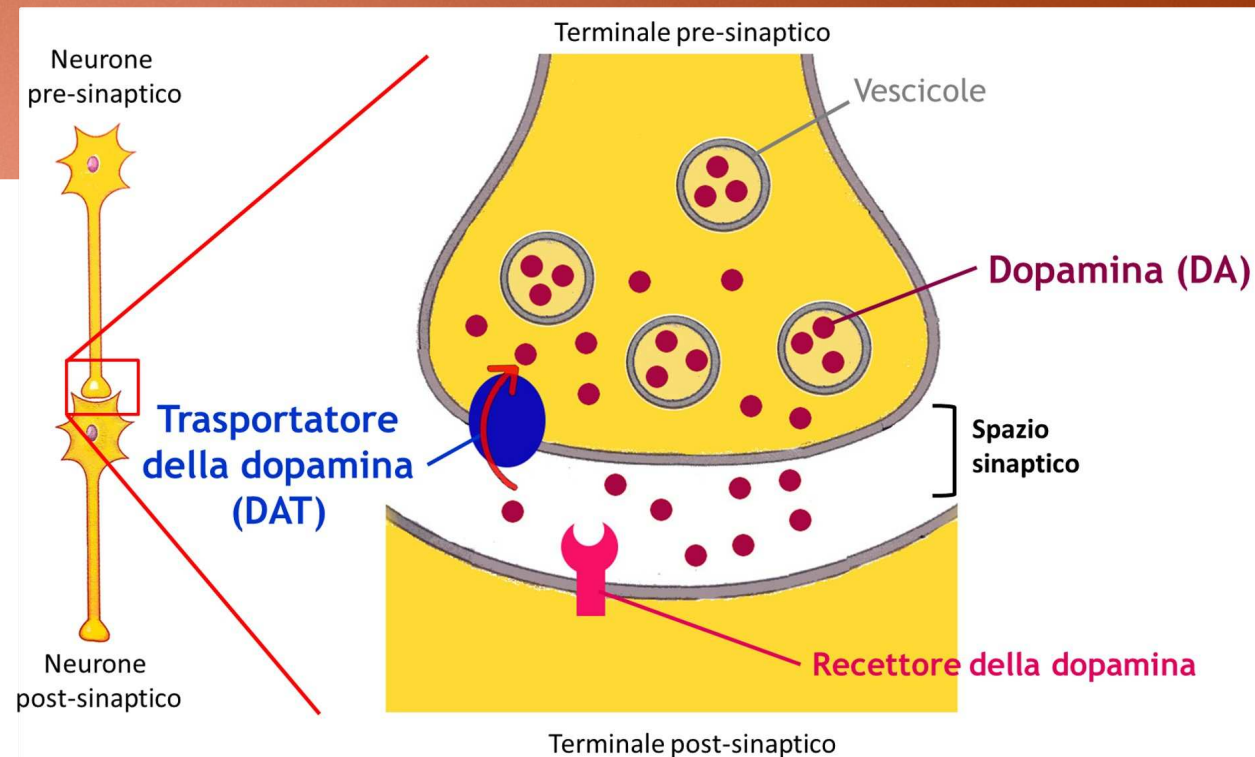
Sovrapproduzione della proteina, mal funzionamento del sistema molecolare che taglia le forme misfolding, variazioni di ph, sovraccarico mitocondriale e stress ossidativo



Vulnerabilità dei neuroni DA

L' α -sin è legata ai neuroni DA:

- ▶ -regola l'omeostasi della DA nelle sinapsi
- ▶ -lega e influenza l'attività del DAT
- ▶ -importante modulatore del metabolismo della DA, controlla la sua sintesi

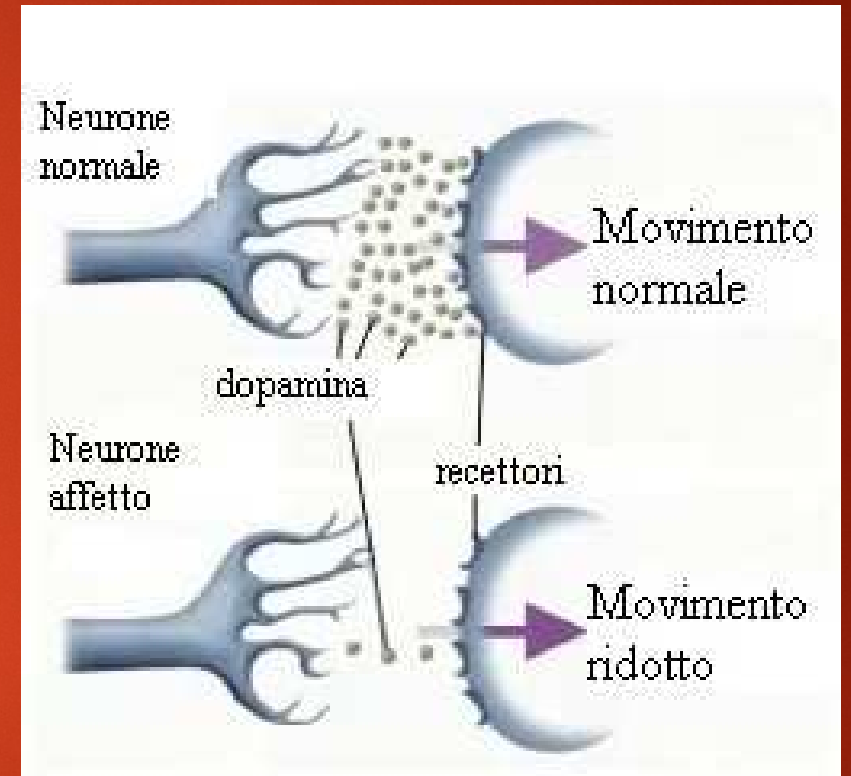


Possiedono assoni ramificati con numerosi siti di rilascio di neurotrasmettitori

Lo stress mitocondriale è elevato e di conseguenza questi neuroni risultano più vulnerabili.

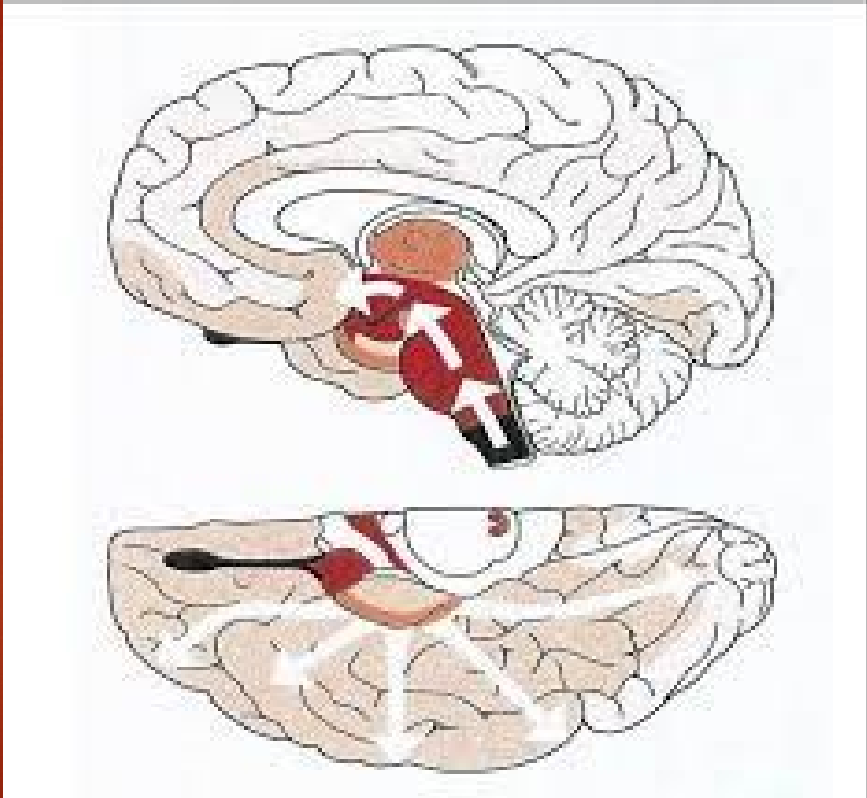
Hanno un'attività spontanea e agiscono come pacemaker autonomi.

- Uno studio **di Burbulla e colleghi** ha analizzato l'effetto sinergico deleterio dell'aumento dei livelli di α -syn della stimolazione dei recettori dopaminergici e disfunzione funzionale di inattivazione di DJ-1
- L'aumento dei livelli della proteina alfa syn provocano un aumento di DA ossidata nei neuroni nigrali e un declino dell'attività mitocondriale
- **Luo** e collaboratori, dimostrano il contributo di una nuova via calcio dipendente nei neuroni DA. Questo potrebbe essere dovuto alla proprietà degli oligomeri di innescare l'afflusso di calcio e alle caratteristiche fisiologiche intrinseche dei neuroni dopaminergici



Teoria ascendente: ipotesi di Braak

Sostiene che gli oligomeri possono diffondersi attraverso l'esocitosi e il trasporto assonale tra le cellule



Teoria della soglia:

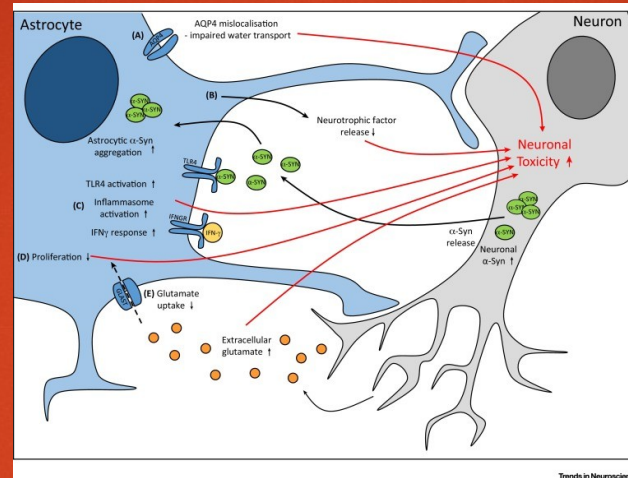
- ❖ Considera la PD come malattia sistemica globale
- ❖ Il fatto che i neuroni del tronco encefalico e i periferici sono più resistenti agli insulti e alla neurodegenerazione oltre alla capacità di rigenerazione rispetto ai DA invalida la teoria ascendente.
- ❖ Degenerazione del SNC e SNP

Un aspetto fondamentale della neurodegenerazione è la neuroinfiammazione

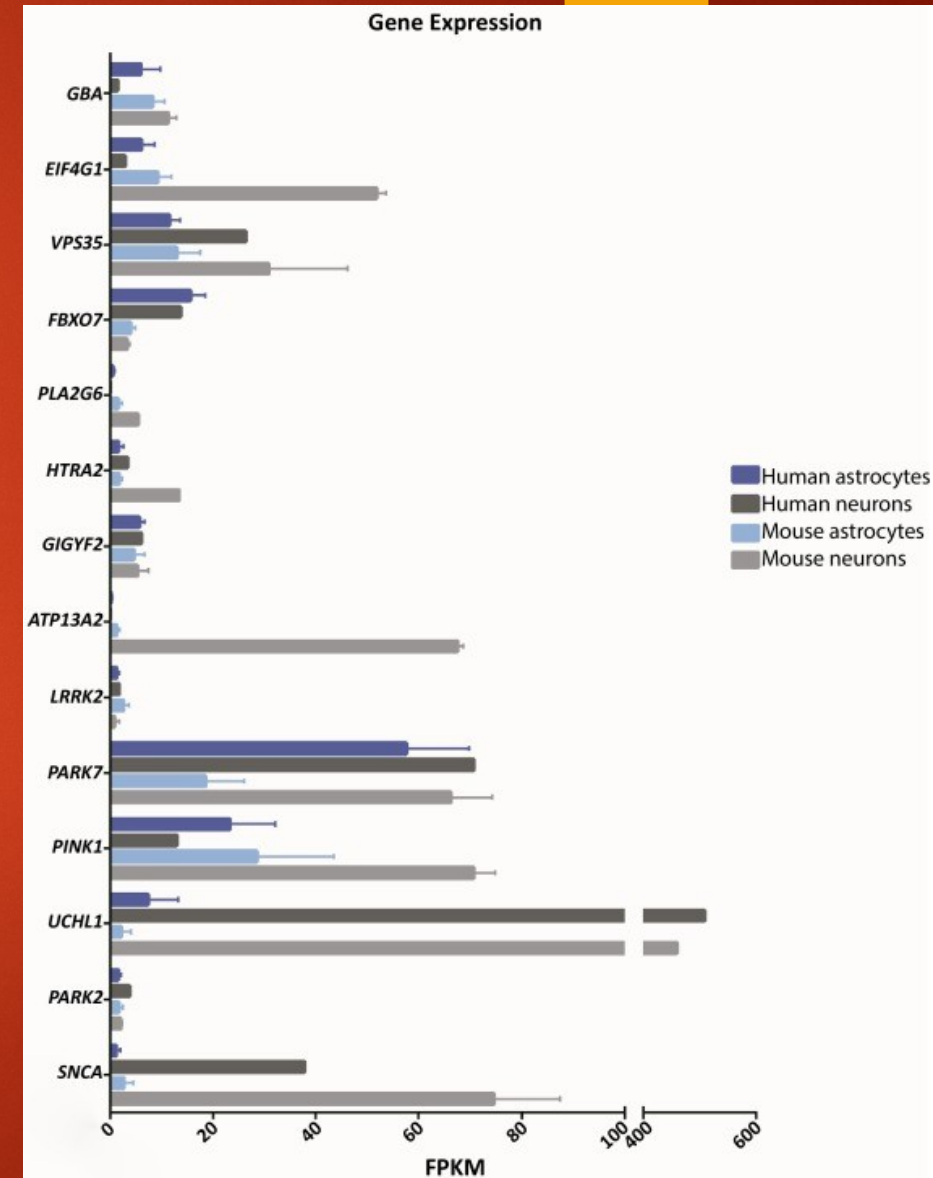
Prove suggeriscono che gli astrociti hanno un ruolo iniziale nella fisiopatologia del PD.



L'alterazione delle funzioni degli astrociti è coinvolta nella degenerazione dei neuroni dopaminergici nel PD



Sono state identificate mutazioni in 17 geni e implicate nello sviluppo della malattia



A photograph of a doctor in blue scrubs holding a patient's hand. The doctor's hand is on the left, and the patient's hand is on the right. The background is dark and out of focus.

Parkinson, diagnosi precoce accurata mediante test di amplificazione dei semi di alfa-sinucleina

► I risultati di una nuova ricerca pubblicata su "Lancet Neurology" indicano un test di amplificazione dei semi di alfa-sinucleina (αSyn-SAA) per identificare le persone affette dalla malattia di Parkinson (PD), così come quelle a rischio di PD o con sintomi precoci e prodromici.

È stata esaminata l'utilità di αSyn-SAA in un'analisi trasversale di 1123 partecipanti alla coorte Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) condotta in 33 ambulatori accademici di neurologia di 12 paesi

Attualmente, secondo quanto dicono i ricercatori, questa è la più grande analisi di α-Syn-SAA per la diagnosi biochimica di PD. I risultati mostrano che il test classifica le persone con PD con «alta sensibilità e specificità, fornisce informazioni sull'eterogeneità molecolare e rileva individui con sintomi prodromici prima della diagnosi».

Riassunto esteso:

È una proteina di 140 aminoacidi, codificata dal gene SNCA sul cromosoma 4 dell'uomo. È localizzata nei terminali presinaptici del SNC, in tutta la neocorteccia, l'ippocampo, il cervelletto, la substantia nigra e talamo, globuli rossi. In equilibrio dinamico tra uno stato solubile e uno stato legato alla membrana. Svolge le funzioni di: Chaperone, Interazione con proteine intracellulari, di membrana e superfici lipidiche, regolative del gradiente ionico ed enzimatica. α -syn ha un ruolo centrale nella patogenesi della PD. A sostenerlo vi sono **due** importanti scoperte: l'identificazione di una mutazione missenso del **gene SNCA** e α -syn come componente strutturale primario della malattia del corpo di Lewy. Potenziali fattori scatenanti l'aggregazione: modifiche covalenti post-traduzionali: come la nitratura, l'ossidazione e il troncamento di alpha al C-terminale e la fosforilazione della serina 129. Danni a livello del sistema ubiquitina-proteasoma e il sistema di autofagia lisosomiale, età, sovrapproduzione della proteina, mal funzionamento del sistema molecolare che taglia le forme misfolding, variazioni di pH, sovraccarico mitocondriale e stress ossidativo. L' α -syn è legata ai neuroni DA: regola l'omeostasi della DA nelle sinapsi, lega e influenza l'attività del DAT, importante modulatore del metabolismo della DA, controlla la sua sintesi. Possiedono assoni ramificati con numerosi siti di rilascio di neurotrasmettitori, Lo stress torsionale è elevato e di conseguenza questi neuroni risultano più vulnerabili. Hanno un'attività spontanea e agiscono come pacemaker autonomi. Uno studio **di Barbulla e colleghi** ha analizzato l'effetto sinergico deleterio dell'aumento dei livelli di α -syn della stimolazione dei recettori dopaminergici e disfunzione funzionale di inattivazione di DJ-1. L'aumento dei livelli della proteina alfa syn provocano un aumento di DA ossidata nei neuroni nigrali e un declino dell'attività mitocondriale. **Luo** e collaboratori, dimostrano il contributo di una nuova via calcio dipendente nei neuroni DA. Questo potrebbe essere dovuto alla proprietà degli oligomeri di innescare l'afflusso di calcio e alle caratteristiche fisiologiche intrinseche dei neuroni dopaminergici. L'ipotesi di Braak Sostiene che gli oligomeri possono diffondersi attraverso l'esocitosi e il trasporto assonale tra le cellule. La teoria della soglia Considera la PD come malattia sistemica globale, Il fatto che i neuroni del tronco encefalico e i periferici sono più resistenti agli insulti e alla neurodegenerazione oltre alla capacità di rigenerazione rispetto ai DA invalida la teoria ascendente. Degenerazione del SNC e SNP. Prove suggeriscono che gli astrociti hanno un ruolo iniziale nella fisiopatologia del PD. I risultati di una nuova ricerca pubblicata su "Lancet Neurology" indicano un test di amplificazione dei semi di alfa-sinucleina per identificare le persone affette dalla malattia di Parkinson (PD), così come quelle a rischio di PD o con sintomi precoci e prodromici. È stata esaminata l'utilità di α Syn-SAA in un'analisi trasversale di 1123 partecipanti alla coorte (PPMI) condotta in 33 ambulatori accademici di neurologia di 12 paesi. È la più grande analisi di α -Syn-SAA per la diagnosi biochimica di PD

BIBLIOGRAFIA



Enciclopedia della scienza e della tecnica

Burre J. The synaptic function of alpha-synuclein. J Parkinsons Dis (2015)

Mezey E, Dehejia AM, Harta G, Tresser N, Suchy SF, Nussbaum RL, et al. Alpha synuclein is present in Lewy bodies in sporadic Parkinson's disease.

Chavarría C, Souza JM. Oxidation and nitration of alpha-synuclein and their implications in neurodegenerative diseases

Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Stadiazione della patologia cerebrale legata alla malattia di Parkinson sporadica. Neurobiol Aging (2003).

Luo J, Sun L, Lin X, Liu G, Yu J, Parisiadou L, et al. Un percorso dipendente dalla calcineurina e da NFAT è coinvolto nella degenerazione dei neuroni dopaminergici del mesencefalo indotta dall'alfa-sinucleina.

Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR, Zampese E, Wong YC, Jeon S, et al. L'ossidazione della dopamina media la disfunzione mitocondriale e lisosomiale nella malattia di Parkinson. Science (2017).

Butler B, Goodwin S, Saha K, Becker J, Sambo D, Davari P, et al. Dopamine transporter activity is modulated by alpha-synuclein

Booth HDE, Hirst WD, Wade-Martins R. The role of astrocyte dysfunction in Parkinson's disease pathogenesis.

Siderowf A, Concha-Marambio L, Lafontant DE, et al. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. Lancet Neurol. 2023

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!