

**PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN RNA THERAPEUTICS AND GENE THERAPY
CICLO XLI**

Tutor: Dott.sa Giuliana Fusco, Dipartimento di Farmacia, Università di Napoli Federico II

Co-Tutor: Dott.sa Elvira De Leonibus, Istituto di Biochimica e Biologia Cellulare (IBBC), CNR

TITOLO DEL PROGETTO Meccanismi di interazione tra α -sinucleina ed hDAT.

- ✘ **Mechanisms of Diseases and Drug Target Identification**
- Design and Delivery of New Gene Therapy and RNA-Based Medicines**
- Validation and Safety In Preclinical and Clinical Studies**

Descrizione del progetto (max 300 parole)

La malattia di Parkinson (PD) è un disturbo neurodegenerativo caratterizzato dalla graduale degenerazione dei neuroni dopaminergici nella *substantia nigra pars compacta*. Numerose ricerche evidenziano il ruolo centrale della proteina α -sinucleina (α S) nello sviluppo della PD. α S è fisiologicamente espressa in tutto il cervello ed è ritenuta essere coinvolta nel rilascio vescicolare dei neurotrasmettitori. Nel contesto patologico del PD, un aumento dei livelli di espressione di α S o suoi cambi conformazionali portano alla formazione di inclusioni intraneurali, i corpi di Lewy, in congiunzione al deterioramento ed alla perdita progressiva dei neuroni dopaminergici. Studi recenti indicano che α S potrebbe interagire con il trasportatore attivo della dopamina (hDAT), modificandone la funzione e contribuendo alla comparsa sia dei sintomi precoci che di quelli tardivi della malattia, oltre a modificazioni istopatologiche correlate. Questo progetto si propone di caratterizzare in modo dettagliato l'interazione tra α S e hDAT sia *in vitro* che *in vivo*. Delineando il significato funzionale e patologico di questa interazione, lo studio mira ad individuare un nuovo bersaglio farmacologico che possa dare origine a strategie terapeutiche innovative per il trattamento del PD.

BIBLIOGRAFIA

“Structural basis of membrane disruption and cellular toxicity by alpha-synuclein oligomers.”
Fusco G, Chen SW, Williamson PTF, Cascella R, Perni M, Jarvis JA, C. Cecchi, Vendruscolo M, Chiti F, Cremades N, Ying L, Dobson CM and De Simone A.

SCIENCE, 2017, 358(6369):1440-3.

“Motor learning and metaplasticity in striatal neurons: relevance for Parkinson's disease.”
Giordano N, Iemolo A, Mancini M, Cacace F, De Risi M, Latagliata EC, Ghiglieri V, Bellenchi GC,
Puglisi-Allegra S, Calabresi P, Picconi B, De Leonibus E.
BRAIN. 2018 141(2):505-520.

“Dopamine-dependent early synaptic and motor dysfunctions induced by alpha-synuclein in the nigrostriatal circuit.”
Tozzi A, Sciacaluga M, Loffredo V, Megaro A, Ledonne A, Cardinale A, Federici M, Bellingacci L,
Paciotti S, Ferrari E, La Rocca A, Martini A, Mercuri NB, Gardoni F, Picconi B, Ghiglieri V, De
Leonibus E, Calabresi P.
BRAIN. 2021 144(11):3477-3491.

FONDI: progetto del Fondo Italiano per la Scienza. “SynTER”. CUP E53C24003680001