

Interazione tra α -sinucleina e hDAT: un nuovo target contro morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson (PD) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata da una perdita di neuroni dopaminergici (DA). Attualmente esiste una gestione sintomatica per questa malattia che utilizza il precursore della dopamina, Levodopa. Tuttavia a lungo termine questo trattamento induce discinesie indotte dalla levodopa. Pertanto, è assolutamente necessario identificare nuove strategie molecolari per definire terapie innovative contro il PD.

I neuroni DA dei pazienti PD presentano depositi insolubili, denominati corpi di Lewy, costituiti principalmente da aggregati di una piccola proteina neuronale chiamata α -sinucleina (α S). È ormai accertato che l'aggregazione di α S genera specie neurotossiche che compromettono la funzione cellulare [1]. La funzione di α S è sconosciuta, ma recenti evidenze in vivo indicano che potrebbe essere un regolatore del trasportatore attivo della dopamina umana (hDAT) [2-4]. Alterazioni di questa interazione promuovono sintomi precoci e tardivi correlati al PD.

Utilizzando un approccio interdisciplinare di biologia strutturale e cellulare, questo progetto mira a caratterizzare i meccanismi di regolazione di hDAT da parte di α S, in condizioni funzionali e patologiche.

Il progetto inizierà con lo sviluppo ed ottimizzazione di una piattaforma per lo studio dell'interazione hDAT/ α S. La sovraespressione di hDAT sarà ottenuta in cellule hek293T sia mediante espressione transiente sia ottenendo cloni stabilmente overesprimenti [7,8]._Questo approccio contribuirà anche a relazionare i livelli intracellulari di hDAT con l'effetto citotossico di α S. Le interazioni α S-hDAT nella cellula e nelle membrane ricostituite saranno studiate ad alta risoluzione utilizzando metodi all'avanguardia di NMR biomolecolare sperimentato nel laboratorio De Simone [1,5,6].

L'NMR guiderà anche la progettazione di mutanti hDAT che legano α S in modo ridotto o alterato, che saranno testati in cellule hek293T per affinare il meccanismo di interazione [9]. Il nostro obiettivo finale è utilizzare questa piattaforma per identificare nuove strategie molecolari per sopprimere l'interazione aberrante α S/hDAT in condizioni patologiche.

Abbiamo preliminarmente testato l'espressione di hDAT in cellule hek293T, mentre monomeri, oligomeri e fibrille di α S sono regolarmente studiati nel laboratorio De Simone [1]. Questi dati preliminari indicano che, sebbene altamente ambizioso, il progetto ha significative possibilità di ottenere risultati trasformativi durante il dottorato.

Referenze

1. Fusco et al De Simone, **Science**, 2017, 358:1440-3
2. Giordano et al, **Brain**, 2018, 141:505-20
3. Durante et al, **Brain**, 2019, 142:1365-85
4. Tozzi et al, **Brain**, 2021, 144:3477-91
5. Fusco et al De Simone, **Nature Communications**, 2016, 7:15623
6. Sanz-Hernandez et al De Simone, **PNAS**, 2021, 118:e2019631118
7. Radner et al. Stornaiuolo **Journal of Structural Biology**, 2012 vol. 179, p. 46-55, ISSN:
8. Stornaiuolo et al., **Nature Communications**, 2013 vol. 4, ISSN: 2041-1723
9. Generoso et al Stornaiuolo **Nature Chemical Biology**, 2015 vol. 11, p. 280-6-286