

**PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN SCIENZA DEL FARMACO
CICLO XLI**

Tutor: Giuliana Fusco

Co-tutor: Alfonso de Simone

TITOLO DEL PROGETTO Targeting degli aggregati transienti di α -sinucleina nel morbo di Parkinson

Descrizione del progetto (max 300 parole)

L'aggregazione di α -sinucleina (α S) in forme fibrillari amiloidi è associata a una serie di malattie neurodegenerative, tra cui il morbo di Parkinson (PD). Sebbene le proprietà strutturali di amiloidi maturi di α S siano attualmente note, tuttora abbiamo una limitata conoscenza delle strutture e dei meccanismi di interazione degli aggregati transienti che si formano nelle fasi iniziali del processo di aggregazione. Queste specie molecolari sono estremamente importanti per caratterizzare i meccanismi alla base del PD e sono considerate i target principali per delineare futuri interventi terapeutici. E' infatti oramai conclamato che gli aggregati transienti di α S siano le specie tossiche alla base della morte neuronale nel PD, ed è dunque necessario definire nuove tecniche di biologia strutturale per superare i limiti attuali nello studio di queste specie molecolari. In questo progetto utilizzeremo la risonanza magnetica nucleare allo stato solido (ssNMR), la microscopia elettronica criogenica (cryo-EM) ed una combinazione di metodi biofisici, per ottenere una caratterizzazione innovativa di aggregati transienti di α S. Queste specie inducono livelli significativi di citotossicità quando incubati con cellule neuronali, ed includono oligomeri, protofibrille e condensati di α S. Questo studio interdisciplinare consentirà dunque di chiarire il ruolo di elementi strutturali critici che conferiscono agli aggregati transienti di α S la capacità di indurre citotossicità, aprendo così nuove strade per la scoperta di farmaci contro il PD.

BIBLIOGRAFIA

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. Structural basis of membrane disruption and cellular toxicity by alpha-synuclein oligomers.
SCIENCE, 2017, 358(6369):1440-3.

Chen SW, Barritt JD, Cascella R, Bigi A, Cecchi C, Banchelli M, Gallo A, Jarvis JA, Chiti F, Dobson CM, Fusco G* and De Simone A*. Structure-Toxicity Relationship in Intermediate Fibrils from alpha-Synuclein Condensates.
JACS, 2024, 146(15):10537-49.

Man WK, Tahirbegi B, Vrettas MD, Preet S, Ying L, Vendruscolo M, De Simone A* and G. Fusco G*. The docking of synaptic vesicles on the presynaptic membrane induced by α -synuclein is modulated by lipid composition.
NATURE COMMUNICATIONS, 2021, 12(1):927.

Fusco G, Pape T, Stephens AD, Mahou P, Costa AR, Kaminski CF, Kaminski Schierle GS, Vendruscolo M, Veglia G, Dobson CM and De Simone A. Structural basis of synaptic vesicle assembly promoted by α -synuclein.
NATURE COMMUNICATIONS, 2016, 7:12563.

Fusco G, De Simone A, Gopinath T, Vostrikov V, Vendruscolo M, Dobson CM, Veglia G. Direct observation of the three regions in alpha-synuclein that determine its membrane-bound behaviour.
NATURE COMMUNICATIONS, 2014, 5:3827.

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