



# Università degli Studi di Napoli Federico II

## Dipartimento di Farmacia

*Dottorato di Ricerca*

*Nutraceuticals, Functional Foods and Human Health*

*XLI Ciclo*



### **RUOLO INIBITORIO DI POLIFENOLI NATURALI NELL'AMBITO DELLA TOSSICITÀ CELLULARE INDOTTA DALL'AGGREGAZIONE DI A-SINUCLEINA.**

**Tutor:** Giuliana Fusco

**Co-Tutor:** Silvia Parisi

L'aggregazione di  $\alpha$ -sinucleina ( $\alpha$ S) in forme fibrillari amiloidi è associata ad una serie di malattie neurodegenerative, tra cui il morbo di Parkinson (PD). Sebbene le proprietà strutturali di amiloidi maturi di  $\alpha$ S siano attualmente note, al momento esiste una limitata conoscenza delle strutture e dei meccanismi di tossicità cellulare delle specie transienti che si formano durante il processo di aggregazione. Queste specie molecolari transienti sono note per essere le più tossiche nei processi che inducono la morte neuronale in PD. E' dunque necessario definire nuovi approcci multidisciplinari all'interfaccia della biologia molecolare e cellulare per poter caratterizzare l'effetto dell'aggregazione di  $\alpha$ S sull'anatomia del neurone. In questo progetto utilizzeremo tecniche di biologia molecolare per generare aggregati transienti di  $\alpha$ S che inducono livelli significativi di citotossicità quando incubati con cellule neuronali o in contesti in vivo. Lo studio combinerà la neurobiologia cellulare con la tomografia criogenica elettronica e la microscopia a super-risoluzione ottica per caratterizzare ad altissima risoluzione le alterazioni indotte da questi aggregati proteici sulle colture neuronali. Questo studio fornirà quindi una piattaforma di ricerca per testare i meccanismi con cui composti naturali quali polifenoli del vino o del tè verde mitigano la tossicità neuronale degli aggregati di  $\alpha$ S.

#### **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.

Fusco G, Sanz-Hernandez M, Ruggeri F, Vendruscolo M, Dobson CM, De Simone A. Molecular determinants of the interaction of EGCG with ordered and disordered proteins. *Biopolymers*, 2018 109 (10), e23117