

A natural variant of the autophagic receptor NDP52 as a possible target for novel treatments in Alzheimer's disease.

Ricercatore: Flavie Strappazon

Breve scheda divulgativa del Progetto di ricerca:

Una variante naturale del recettore autofagico NDP52 come possibile bersaglio per nuovi trattamenti nella malattia di Alzheimer

Nella malattia d'Alzheimer (MA), la proteina tau diventa fosforilata in modo aberrante (tau patologica) contribuendo alla disfunzione e alla morte neuronale. È quindi importante sviluppare approcci terapeutici che possono favorire la sua eliminazione.

L'autofagia è un processo fisiologico fondamentale per la degradazione di proteine specifiche, di organelli o agenti patogeni attraverso i lisosomi. Durante questo processo, un recettore dell'autofagia collega direttamente il carico da degradare e lo porta in una vescicola a doppia membrana chiamata autofagosoma che si fonde poi con i lisosomi per degradare il materiale inghiottito. La proteina NDP52, uno dei principali recettori dell'autofagia, svolge un ruolo protettivo nella patogenesi della MA direttamente legando la proteina tau e facilitando la sua degradazione attraverso l'autofagia. Poiché il mio gruppo di ricerca ha recentemente individuato, una variante naturale di NDP52 (NDP52^{GE}) che possiede un'attività autofagica più elevata rispetto alla forma comune di NDP52, con questo progetto si ipotizza che questa variante NDP52^{GE} possa essere in grado di mitigare la malattia d'Alzheimer eliminando in modo più efficiente la proteina tau rispetto alla forma "comune" di NDP52 nei neuroni da pazienti affetti da morbo di Alzheimer e proteggerle dalla degenerazione.

Il progetto ha quindi il potenziale di evidenziare la variante naturale NDP52^{GE} come nuovo fattore protettivo nel morbo d'Alzheimer.

Breve biografia personale:

Mi sono laureata in Biologia cellulare presso l'Università di Grenoble (Francia) e ho conseguito, presso la stessa università, nel 2007 il titolo di Dottorato di Ricerca in Biologia Cellulare svolto nel laboratorio del Prof Sadoul (Neurodegenerazione e plasticità, INSERM, Grenoble). Per motivi personali, il funzionamento del cervello mi ha interessato fin da piccolina. Ho quindi scelto di occuparmi, durante il dottorato, di argomenti che trovo appassionanti, come la neurodegenerazione. In modo più dettagliato, mi sono occupata di studiare la proteina Alix che controlla alcuni aspetti della morte neuronale. Devo dire che i tre anni di dottorato sono stati molto interessanti e mi hanno permesso di acquisire una solida conoscenza in neuroscienze. La proteina Alix si lega a due membri proteici del cosiddetto complesso "ESCRT", che è noto per essere implicato nell'autofagia, un processo fisiologico fondamentale per la degradazione dei costituenti citoplasmatici

danneggiati attraverso i lisosomi, e che può anche partecipare alla morte neuronale. In effetti, quando questo meccanismo non funziona correttamente, i materiali citoplasmatici di scarto si accumulano nei neuroni e porta alla loro morte. Abbiamo studiato se Alix potesse essere coinvolto nell'autofagia. Durante il mio dottorato di ricerca, ho quindi scoperto il campo dell'autofagia, che, all'epoca era in piena espansione e non si capiva appieno come il meccanismo fosse controllato. Nel 2007, il gruppo del Prof Cecconi (Fondazione Santa Lucia, Roma) ha evidenziato la proteina AMBRA1 come nuovo regolatore positivo dell'autofagia. Tuttavia, si sapeva poco sui meccanismi di azione di AMBRA1 in autofagia, quindi ho colto l'occasione per entrare nel laboratorio del Prof. Cecconi per partecipare a studi dedicati a una migliore comprensione dei meccanismi molecolari alla base della funzione di AMBRA1. Mi sono quindi specializzata nel campo dell'autofagia durante questi anni di stage post-dottorale, un meccanismo che è deregolato in numerose patologie neurodegenerative come la malattia d'Alzheimer. Appassionata di neuroscienze e di autofagia, nel 2018, ho avviato il mio gruppo di ricerca presso l'IRCCS Fondazione Santa Lucia a Roma (Italia). Il mio laboratorio sta contribuendo alla comprensione molecolare del processo autofagico al fine di definire nuovi approcci terapeutici per le malattie neurodegenerative.