

Poster P.10.79

AGE-DEPENDENT BEHAVIORAL DEFICITS AND PROTEIN AGGREGATION IN LRRK2 HG2019S MICE

Piccoli G.*

CIBIO- University of Trento ~ Trento ~ Italy

Parkinson's disease (PD) is characterized by the progressive degeneration of dopaminergic neurons within the substantia nigra pars compacta and the formation of protein aggregates in surviving neurons. LRRK2 G2019S mutation is the major determinant of familial PD cases and leads to late-onset PD with pleomorphic pathology, including alpha-synuclein accumulation and deposition of protein inclusions. LRRK2 G2019S mouse model demonstrates an age-dependent motor and cognitive impairment. We observed the presence of aggregates containing N-ethylmaleimide sensitive factor (NSF) in basal ganglia specimen from G2019S carrier PD patients and in cellular and animal model expressing LRRK2 G2019S variant. We found that LRRK2 G2019S kinase activity affects NSF degradation and induces its accumulation in toxic aggregates. Noteworthy, induction of autophagy cleared NSF aggregation and rescued motor and cognitive impairment observed in aged hG2019S BAC mice. We suggest that LRRK2 G2019S pathological phosphorylation hampers substrates catabolism thus causing the formation of cytotoxic protein inclusions.

Deficit motori e aggregati proteici in un modello murino di Morbo di Parkinson

La malattia di Parkinson (PD) è un disturbo neurodegenerativo e del movimento caratterizzato dalla degenerazione dei neuroni dell'area cerebrale Pars Compacta della Substantia nigra e da aggregati proteici detti Corpi di Lewy. L'autofagia è il meccanismo chiave coinvolto nello smaltimento degli aggregati proteici e durante l'invecchiamento subisce una regolazione negativa. Il morbo di Parkinson familiare, di origine genetica comprovata, rappresenta meno del 10% di tutti i pazienti. Alcune proteine che giocano un ruolo predominante nell'autofagia sono state collegate a forme di parkinsonismo dominanti (ad esempio alfa-sinucleina e LRRK2) e recessive (ad esempio Parkina e PINK1).

L'alterazione dei meccanismi sottesi alla degradazione proteica possono causare un accumulo progressivo di specie proteiche tossiche che possono eventualmente condurre allo sviluppo della malattia di Parkinson. L'unica terapia ad oggi disponibile per la PD si basa sul trattamento sintomatico tramite levodopa che però risulta inefficace nei sintomi non-motori e scatena gravi effetti collaterali. Il nostro obiettivo è quello di aprire la strada a nuove opportunità terapeutiche che agiscano tramite la modulazione della degradazione proteica. Studi recenti hanno anche dimostrato che il Trealosio, un disaccaride naturale, è un potente attivatore dell'autofagia. Nel nostro studio abbiamo evidenziato che il trattamento con Trealosio attiva l'autofagi, riduce l'aggregazione proteica in vitro ed in vivo ed è in grado di revertire il fenotipo motorio e cognitivo in un modello murino di PD

LRRK2 G2019S kinase activity triggers neurotoxic NSF aggregation

Francesca Pischedda, Maria Daniela Cirnar, Luisa Ponzoni, Alice Bios, Maria Perez Carrion, Michele Morari, Lifeng Pan, Elisa Greggio, Rina Bandopadhyay, Mariaelvina Sala, Giovanni Piccoli
bioRxiv 721266; doi: <https://doi.org/10.1101/721266>

Morbo di Parkinson

Coordinator: Giovanni Piccoli

Duration (N. Years): 5

Starting year: 2015

Telethon Project (nr):

TCP14005

Disease Name:

Parkinson's Disease

Keywords:

LRRK2, Parkinson's disease, autophagy