

Υποψήφια διδάκτωρ:

Μαρία Βέτση

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

- 1) Λεωνίδας Στεφανής, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ (επιβλέπων)
- 2) Χριστίνα Κυρούση, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ
- 3) Μαρία Ξυλούρη, Ερευνήτρια Γ', ΙΙΒΕΑΑ

Θέμα διδακτορικής διατριβής:

Διερεύνηση των μηχανισμών παθογένειας της ατροφίας πολλαπλών συστημάτων

Περίληψη:

Η ατροφία πολλαπλών συστημάτων (ΑΠΣ) αποτελεί μία σπάνια νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται πρωτίστως από το σχηματισμό πρωτεϊνικών εγκλείστων εντός των ολιγοδενδροκυττάρων, των γλοιακών κυττάρων που ευθύνονται για τη μυελίνωση των αξόνων των νευρώνων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα εν λόγω έγκλειστα αποτελούνται από πληθώρα συσσωματωμένων πρωτεϊνών, εκ των οποίων οι σημαντικότερες είναι η νευρωνική, προσυναπτική πρωτεΐνη α-συνουκλεΐνη και η ολιγοδενδρογλοιακή φωσφοπρωτεΐνη TRPP/p25α. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η α-συνουκλεΐνη δεν εντοπίζεται στα ώριμα ολιγοδενδροκύτταρα και το πιθανότερο σενάριο προέλευσης αυτής προτείνει ότι η α-συνουκλεΐνη εισέρχεται εντός των ολιγοδενδροκυττάρων ύστερα από έκκρισή της από γειτονικά νευρικά κύτταρα, τα οποία την εκφράζουν φυσιολογικά. Η απευλευθέρωση αυτή διεκπαιρέωνεται εν μέρει από τα εξωσώματα, καθιστώντας τα συγκεκριμένα κυστίδια ένα μέσο που πιθανόν διαμεσολαβεί τη μετάδοση της, σχετιζόμενης με την α-συνουκλεΐνη, παθολογίας μεταξύ νευρώνων και ολιγοδενδροκυττάρων.

Αντικείμενο της παρούσας διατριβής είναι η αποσαφήνιση του ρόλου των ολιγοδενδρογλοιακών εξωσωμάτων στην ανάπτυξη και μετάδοση της παθολογίας

που παρατηρείται στην ΑΠΣ, καθώς και η ταυτοποίηση των μορίων που διακινούνται μέσω αυτών των νανοκυστιδίων και επηρεάζουν την κυτταρική λειτουργία των κυττάρων-δεκτών τους. Με γνώμονα αυτήν την κατεύθυνση, αποσκοπούμε στην πραγματοποίηση μίας ενδελεχούς βιοχημικής ανάλυσης ολιγοδενδρογλοιακών εξωσωμάτων τα οποία έχουν προεπωαστεί με ινίδια ασυνουκλεΐνης προερχόμενα από εγκεφάλους ασθενών με ΑΠΣ, αλλά και εξωσωμάτων εγκεφάλου προερχόμενων από μεταθανάτιο υλικό από εγκεφάλους ασθενών με τη νόσο. Ακολουθώς, τα παραπάνω εξωσώματα θα χορηγηθούν αρχικά σε πρωτογενείς καλλιέργειες νευρώνων και ολιγοδενδροκυττάρων και ακολούθως σε εγκεφάλους ποντικών, ώστε να συσχετιστεί το περιεχόμενο αυτών σε ασυνουκλεΐνη και TRPP/p25α με την ικανότητα μετάδοσης της παθολογίας σε πρωτογενείς καλλιέργειες τρωκτικών. Η ανεύρεση του ρόλου τόσο των ολιγοδενδρογλοιακών εξωσωμάτων όσο και των παραγόντων που αυτά μεταφέρουν και διαμεσολαβούν την επικοινωνία νευρώνων και ολιγοδενδροκυττάρων θα αποτελέσει κινητήρια δύναμη στην αναζήτηση πιθανών θεραπευτικών στόχων για την αντιμετώπιση της ΑΠΣ αλλά και στη χρήση των εξωσωμάτων ως βιοδείκτες.

PhD Candidate:

Maria Vetsi

Three-member Consultative Committee:

- 1) Leonidas Stefanis, Professor of Medical School, NKUA (supervisor)
- 2) Christina Kyrousi, Assistant Professor of Medical School, NKUA
- 3) Maria Xilouri, Investigator Assistan Professor Level, BRFAA

Title:

Investigation of the mechanisms of Multiple System Atrophy pathogenesis

Abstract:

Multiple System Atrophy (MSA) is a rare neurodegenerative disorder, mainly defined by the formation of proteinaceous inclusion bodies within oligodendrocytes, the glial cells that are responsible for the myelination of axons in the central nervous system. These inclusions consist of various aggregated proteins, the most important of which are the neuronal, presynaptic protein α -Synuclein and the oligodendroglial-specific phosphoprotein TPPP/p25 α . Under physiological conditions, α -Synuclein cannot be detected in mature oligodendrocytes, thus supporting the prevailing proposed pathogenic pathway of α -Synuclein entering oligodendrocytes following its release by neighboring neurons that normally express the protein. This release takes place partly via exosomes, which may act as "Trojan horses" facilitating the transmission of α -Synuclein-related pathology between neurons and oligodendrocytes.

Objective of this study is to illuminate the role of oligodendroglial-derived exosomes in the development and seeding of MSA-related pathology and to identify the abettors that are transferred within these nanovesicles and influence the cellular function of the recipient cells. Towards this direction, we will perform a comprehensive biochemical analysis of exosomes isolated from oligodendrocytes that have been exposed to human α -Synuclein fibrils amplified from MSA patient brain extracts, as well as exosomes that derive from postmortem brain tissue of MSA

patients. Afterwards we will inject these exosomes in primary neuronal and oligodendroglial cell cultures and in the mouse brain, in order to associate their α -Synuclein- and TPPP/p25 α -cargo with their potential pathogenic propensity. If our hypothesis is proven successful, this innovative approach will pave the way for the targeting of oligodendroglial exosomes for the treatment of MSA and, potentially, as disease biomarkers.