

**Τίτλος:** Ο ρόλος του λυσοσώματος στην ατροφία πολλαπλών συστημάτων

**Όνομα Υποψηφίου διδάκτορα:** Αρβανιτάκη Φαίδρα

**Μέλη τριμελούς επιτροπής:** Στεφανής Λεωνίδας, Παπαζαφείρη Παναγιώτα, Ξυλούρη Μαρία

### **Περίληψη**

Η ατροφία πολλαπλών συστημάτων (MSA) είναι μια νευροεκφυλιστική ασθένεια με κυρίαρχο ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό το σχηματισμό πρωτεϊνικών εγκλείστων στο κυτταρόπλασμα των ολιγοδενδροκυττάρων, βασικό συστατικό των οποίων είναι οι πρωτεΐνες α-συνουκλείνη και TRPP/p25α. Μια σειρά από μελέτες υπογραμμίζουν το ρόλο της αυτοφαγίας στη συσσώρευση της α-συνουκλείνης στις νευρωνικές συνουκλειϊνοπάθειες, παρ' όλα αυτά η πιθανή συμβολή διαταραχών των μονοπατιών της αυτοφαγίας στην παθογένεση της νόσου MSA δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Βασικός στόχος της παρούσας μελέτης είναι η ανακάλυψη πιθανών συνδετικών κρίκων μεταξύ του μονοπατιού αυτοφαγίας-λυσοσώματος (ALP) και της παθολογικής συκέντρωσης α-συνουκλείνης και/ή p25α σε μοντέλα ολιγοδενδρογλοιακής συνουκλειϊνοπάθειας και σε εγκεφάλους ασθενών με MSA. Για το σκοπό αυτό θα χρησιμοποιηθούν αθανатоποιημένες ολιγοδενδρογλοιακές σειρές και πρωτογενείς καλλιέργειες νευρώνων-ολιγοδενδροκυττάρων στις οποίες η εγκαθίδρυση της παθολογίας θα πραγματοποιηθεί με επώαση των κυττάρων με ανασυνδιασμένες ινιδιακές μορφές ανθρώπινης α-συνουκλείνης. Παράλληλα, θα χρησιμοποιηθούν RLP-*haSyn* διαγονιδιακοί μύες, οι οποίοι υπερεκφράζουν την ανθρώπινη α-συνουκλείνης επιλεκτικά στα ολιγοδενδροκύτταρα, τα οποία αποτελούν ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο ζωικό μοντέλο της νόσου MSA. Σε αυτά τα μοντέλα, θα τροποποιηθούν με φαρμακολογικά ή μοριακά εργαλεία η ενεργότητα των μονοπατιών της αυτοφαγίας και θα αξιολογηθούν οι επιπτώσεις στην εξέλιξη και μετάδοση της, σχετιζόμενης με την α-συνουκλείνη, παθολογίας. Επιπροσθέτως, θα προσδιοριστούν τα επίπεδα πρωτεϊνών-ρυθμιστών της αυτοφαγίας και τα επίπεδα/ενεργότητα του λυσοσωμικού ενζύμου β-γλυκοκερεβροσιδάση σε ανθρώπινο μεταθανάτιο υλικό προερχόμενο από ασθενείς με MSA. Στο σύνολο της η συγκεκριμένη έρευνα φιλοδοξεί να αποκαλύψει την πιθανή συμμετοχή του μονοπατιού αυτοφαγίας-λυσοσώματος στη ρύθμιση των επιπέδων της α-συνουκλείνης στα πλαίσια της νόσου MSA.

**Title:** The role of lysosomes in multiple system atrophy

**Name of Phd candidate:** Arvanitaki Fedra

**Name of scientific supervisors:** Stefanis Leonidas, Papazafeiri Panagiota, Xilouri Maria

### **Summary**

The pathological hallmark of multiple system atrophy (MSA) is the presence of glial cytoplasmic inclusions (GCIs) within oligodendrocytes, mainly composed of  $\alpha$ Synuclein ( $\alpha$ Syn) and TPPP/p25 $\alpha$ . Numerous studies highlight the role of impaired autophagy in  $\alpha$ Syn aggregation in neuronal alpha-synucleinopathies; however, the contribution of autophagy perturbations on MSA pathogenesis remains understudied. Herein, we seek to investigate putative relationships between alterations in the autophagy-lysosome pathway (ALP) and  $\alpha$ Syn accumulation in oligodendroglial alpha-synucleinopathy models and brain-tissue derived from MSA patients. We will utilize oligodendroglial cell lines and primary cultures, where  $\alpha$ Syn pathology will be established by the addition of human  $\alpha$ Syn pre-formed fibrils (h $\alpha$ Syn PFFs) and PLP-h $\alpha$ Syn transgenic mice, where human  $\alpha$ Syn is selectively overexpressed in oligodendrocytes. In these models, we will pharmacologically or molecularly modulate the ALP and assess the effects on  $\alpha$ Syn-related pathology. Assessment of the levels of key ALP components and  $\beta$ -glucocerebrosidase levels and activity will also be performed in human-post mortem MSA brains. Collectively, this line of research seeks to uncover a possible role of ALP in regulating  $\alpha$ Syn levels in the context of MSA.