

# Activation of Neuronal JNK following Endogenous Stress or Inflammatory Signaling Regulates the Unconventional Secretion of Alpha-Synuclein

<https://www.neurodegenerationresearch.eu/survey/activation-of-neuronal-jnk-following-endogenous-stress-or-inflammatory-signaling-regulates-the-unconventional-secretion-of-alpha-synuclein/>

## Principal Investigators

Frederik Vilhardt

## Institution

Københavns Universitet

## Contact information of lead PI

### Country

Denmark

## Title of project or programme

Activation of Neuronal JNK following Endogenous Stress or Inflammatory Signaling Regulates the Unconventional Secretion of Alpha-Synuclein

## Source of funding information

Lundbeckfonden

## Total sum awarded (Euro)

€ 277,128

## Start date of award

01/01/2013

## Total duration of award in years

3

## Keywords

### Research Abstract

JNK Aktivering som Følge af Endogent Stress eller Inflammatorisk Signalering Regulerer Ukonventionel Sekretion af Alpha-synuclein fra Nerveceller Ny forskning tyder på, at Parkinson sygdom (PS) spredt sig i hjernen ved at patologiske (udefinerede) former af proteinet Alpha-

synuclein (AS) overføres mellem forbundne neuroner. Overførslen formodes at foregå ved transsynaptisk sekretion af AS og internalisering i naboneuroner, og er tilstrækkelig til at recipientcellens endogene AS inddrages i patologisk protein misfoldning og aggregering, resulterende i PS udbredelse. Mekanismen for sekretion af det cytosolære AS protein er dog ukendt. I et nyligt submitteret arbejde (JBC, under revision) viser vi i en differentieret nervecellelinie, hvordan aggregater af AS protein i cytosol kan optages i membran-omsluttede organeller (autofagosomer), som ved modning fusionerer med lysosomer, hvor nedbrydning af AS finder sted. Dette er delvist kendt, men vi viser yderligere, at autofagosomer ved fusion med celleoverfladen kan frigive AS monomer og høj-molekylære aggregater til omgivelserne, og at kompromitering af lysosomal funktion eller ER-stress (som i PS) øger denne frigivelse. Basis for denne ansøgning er imidlertid vores overraskende fund, at stress-kinasen JNK synes at styre autofagosomers skæbne (fusion med celleoverflade eller lysosomer) og dermed balancen mellem sekretion og lysosomal degradation of AS. Således betyder JNK aktivering som følge af ER-stress (pga. protein misfoldning), at sekretion af alpha-synuclein øges, mens JNK inhibering formindsker sekretion på bekostning af en forøget lysosomal degradation. Vores mål er i nervecellelinier og primære nerveceller fra transgene AS mus at definere rollen af JNK aktivering, som følge af endogent stress eller udefra kommende inflammatorisk signalering, i regulering af AS sekretion og nedbrydning. Projektet udføres i samarbejde med Poul Henning Jensen, Biomedicinsk Institut, ÅU, samt Karina Fog's gruppe, Lundb...

**Further information available at:**

**Types:**

Investments < €500k

**Member States:**

Denmark

**Diseases:**

N/A

**Years:**

2016

**Database Categories:**

N/A

**Database Tags:**

N/A