



## Da un enzima possibile arma contro il Parkinson



Publicato il: 26/07/2018 13:09

**Da uno studio su uno specifico enzima della malattia di Parkinson si aprono nuovi orizzonti sulle possibilità di cura della patologia:** una ricerca coordinata da Roberto Di Maio della Fondazione Ri.Med, condotta in collaborazione con l'Università di Pittsburgh e Upmc, ha messo in evidenza che l'enzima Lrrk2, le cui mutazioni genetiche sono associate all'insorgenza di Parkinson familiare, risulta essere iperattivo anche nelle forme più comuni e diffuse di Parkinson acquisito (idiopatico). Fino a oggi i ricercatori pensavano che la sua mutazione fosse responsabile solo di una ridotta percentuale (3-4%) di casi di malattia.

Nello studio viene inoltre spiegato per la prima volta il **possibile ruolo dell'enzima nella patogenesi del Parkinson**, descrivendo il suo coinvolgimento nell'accumulo intracellulare di forme neurotossiche di alfa-sinucleina.

La scoperta allargherebbe le possibilità di cura della malattia neurodegenerativa e, spiega Di Maio, "potrebbe consentire di **espandere l'utilizzo di alcuni farmaci in via di sviluppo in grado di bloccare l'attività enzimatica di Lrrk2**, pensati inizialmente solo per alcune forme di Parkinson familiare, ad una ben più vasta popolazione di pazienti affetti da Parkinson idiopatico".

La ricerca presentava delle difficoltà - spiegano gli scienziati - poiché la proteina Lrrk2, presente in quantità estremamente ridotte nelle cellule nervose colpite dal morbo di Parkinson, è molto difficile da studiare. **Il team coordinato da Di Maio per superare il problema ha progettato una 'sonda' molecolare**, una sorta di rilevatore di attività dell'enzima in grado di emettere segnali di colore fluorescenti quando quest'ultimo è attivo. La 'sonda' ha permesso di rivelare i livelli di attività enzimatica di Lrrk2 all'interno dei 'neuroni della dopamina', le cellule nervose più frequentemente colpite dal Parkinson.

"Applicando questa tecnica - spiega Di Maio - abbiamo potuto osservare che Lrrk2 era altamente attivo nei neuroni della dopamina presenti nel tessuto cerebrale post-mortem di pazienti con Parkinson idiopatico, in cui non è stata osservata alcuna mutazione genetica di Lrrk2, ma non nel tessuto cerebrale proveniente da individui sani. Ciò suggerisce che **l'iperattività di Lrrk2 può essere rilevante in tutte le persone con Parkinson, non solo in quelle con la mutazione del gene**".

I ricercatori hanno anche trovato **un importante collegamento tra Lrrk2 e un'altra proteina, chiamata alfa-sinucleina, entrambe separatamente riconosciute responsabili nell'insorgenza del Parkinson.** "Questo enzima - precisa Di Maio - sia durante i normali processi di invecchiamento, sia in condizioni patogeniche, presenta la tendenza ad aggregarsi fino a formare strutture fibrillari, chiamate 'corpi di Lewy', un marker tipico dei neuroni della dopamina di pazienti con Parkinson".

Il fenomeno di accumulo dell'alfa-sinucleina è ancora da chiarire - ricordano i ricercatori - tuttavia nello studio è stato osservato che l'attivazione di Lrrk2 è in grado di bloccare i meccanismi utilizzati dalle cellule per eliminare l'alfa-sinucleina in eccesso, portando di conseguenza al suo accumulo. Inoltre, in roditori trattati con un farmaco in fase di sviluppo, mirato a bloccare l'attività di Lrrk2, è stata osservata l'assenza di accumulo di forme tossiche dell'alfa-sinucleina.

"Questo fenomeno - prosegue Di Maio - spiegherebbe come **Lrrk2 si associ a cause di sviluppo del Parkinson sia di tipo genetico che ambientale**, tra cui lo stress ossidativo indotto da alcuni tipi di pesticidi o solventi, in grado di indurre neurodegenerazione parkinsoniana correlata all'accumulo di forme tossiche dell'alfa-sinucleina e alla formazione di corpi di Lewy nel cervello". Alla luce di questi risultati preliminari, i ricercatori intendono ora capire come lo stress ossidativo e le tossine ambientali causino l'attivazione di Lrrk2 e se la neurodegenerazione indotta dall'iperattivazione dell'enzima possa essere prevenuta.