**COMUNICATO STAMPA**

**Avanza la ricerca sul Morbo di Parkinson: possibilità di cura associate a un ‘enzima’**

*Un recentissimo studio\* a firma del ricercatore palermitano Roberto Di Maio della Fondazione Ri.MED, condotto in collaborazione con l’Università di Pittsburgh e UPMC, ha evidenziato 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 (Parkinson idiopatico). Questa scoperta allargherebbe le possibilità di cura a una più vasta popolazione di pazienti. Questo studio, inoltre, per la prima volta, spiega il possibile ruolo di LRRK2 nella patogenesi della malattia di Parkinson, descrivendo il suo coinvolgimento nell’accumulo intracellulare di forme neurotossiche di alfa-sinucleina.*

Si chiama **LLRK2** ed è un enzima specifico del Morbo di Parkinson. Fino ad oggi si pensava che la sua mutazione fosse responsabile solo di una ridotta percentuale (il 3-4%) di casi di malattia. Un nuovo studio condotto dalla University of Pittsburgh School of Medicine, UPMC e Ri.MED, recentemente pubblicato sulla rivista Science Translational Medicine, ha rilevato un’attività anomala dell’enzima LRRK2 anche nelle forme non ereditarie di Parkinson.

L’autore della ricerca, **Roberto Di Maio, palermitano**, è Assistant Professor presso il Pittsburgh Institute for Neurodegenerative Diseases, diretto dal Prof. J. Timothy Greenamyre, e Principal Investigator della **Fondazione Ri.MED**, grazie all’accordo tra i due enti.

*“Si tratta di una scoperta rilevante -* ha dichiarato Di Maio *- che 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”.*

Secondo il Ministero della Salute, il morbo di Parkinson colpisce 230 mila persone in Italia e circa 10 milioni nel mondo, ma ad oggi non si conoscono con certezza le cause dell’insorgere della mattia, attribuite ad un insieme di fattori genetici e ambientali. Dal 2004 però qualche passo in avanti è stato fatto, grazie all’evidenza scientifica che alcune mutazioni del gene LRRK2, in grado di inattivare l’enzima che porta stesso nome, sarebbero in grado di ‘accendere’ la malattia di Parkinson a trasmissione ereditaria in un piccolo gruppo di pazienti.

La difficoltà nello sviluppo di questa ricerca risiedevano nel fatto che la proteina LRRK2 è molto difficile da studiare, perché presente in quantità estremamente ridotte nelle cellule nervose colpite dal morbo di Parkinson. Per superare questo problema, il team coordinato da Di Maio ha progettato una “sonda” molecolare: una sorta di rilevatore di attività dell’enzima LRRK2 in grado di emettere segnali di colore fluorescenti quando l’enzima è attivo. Ciò ha permesso di rivelare i livelli di attività enzimatica di LRRK2 all’interno dei "neuroni della dopamina", le cellule nervose più frequentemente colpite dal morbo di 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 malati di Parkinson idiopatico, in cui non è stata osservata alcuna mutazione genetica di LRRK2, ma non nel tessuto cerebrale proveniente da individui sani. “Ciò suggerisce -* conclude il ricercatore *- che l'iperattività di LRRK2 può essere rilevante in tutte le persone con Parkinson, non solo in pazienti con la mutazione del gene”.*

Un secondo risultato importante dello studio è stato avere trovato un collegamento tra la LRRK2 e un’altra proteina, chiamata **α-Sinucleina**, entrambe separatamente riconosciute responsabili nell’insorgenza del Parkinson.

“*Questo enzima”* - spiega Di Maio – “*sia durante i normali processi di invecchiamento, che 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 affetti da Parkinson.

Il fenomeno di accumulo dell'alfa-sinucleina è ancora da chiarire, tuttavia in questo studio i ricercatori hanno 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 –* ha commentato 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 ed alla formazione di corpi di Lewy nel cervello*".

A fronte di questi risultati preliminari, il team di ricerca intende ora capire come lo stress ossidativo e le tossine ambientali causino l'attivazione di LRRK2 e se la neurodegenerazione indotta dall'iperattivazione di LRRK2 possa essere prevenuta.

**Alessandro Padova**, direttore generale della Fondazione Ri.MED, evidenzia che *“grazie all’accordo con l’Università di Pittsburgh e UPMC, nostri partner fondatori, i risultati di questa, come di molte altre ricerche, vengono direttamente trasferiti in Sicilia per il tramite di UMPC Italy e di Ri.MED, la cui ricerca è fortemente orientata al concetto di medicina personalizzata e al rapido trasferimento delle innovazioni all’applicazione clinica”*.

*\** ***LRRK2 activation in idiopathic Parkinson’s disease***

*Roberto Di Maio1,2,3, Eric K. Hoffman1,2, Emily M. Rocha1,2, Matthew T. Keeney1,2,* *Laurie H. Sanders1,2,4, Briana R. De Miranda1,2, Alevtina Zharikov1,2, Amber Van Laar1,2, Antonia F. Stepan5, Thomas A. Lanz5, Julia K. Kofler6, Edward A. Burton1,2,7, Dario R. Alessi8, Teresa G. Hastings1,2, J. Timothy Greenamyre1,2,7*

*1 Pittsburgh Institute for Neurodegenerative Diseases, University of Pittsburgh*

*2 Department of Neurology, University of Pittsburgh*

*3 Ri.MED Foundation*

*4 Department of Neurology, Duke University*

*5 Worldwide Medicinal Chemistry,Pfizer Worldwide Research and Development*

*6 Department of Pathology, University of Pittsburgh*

*7 Geriatric Research, Education and Clinical Center, Pittsburgh Healthcare System*

*8 MRC Protein Phosphorylation and Ubiquitylation Units, University of Dundee*

**Biosketch Roberto Di Maio**

Laureato in Biologia all’Università di Palermo, ha completato un Master in Tecnologie Farmaceutiche e Biomediche all’Istituto Mario Negri Sud a Chieti, e conseguito poi il dottorato in Fisiopatologia Neurosensoriale all’ Università di Palermo nel 2005.

**Nel 2008 è stato selezionato dalla Fondazione Ri.MED** per il programma *post-doc* presso l'Università di Pittsburgh, al termine del quale è diventato *Research Assistant Professor* dell’ateneo statunitense e *Principal Investigator* della Fondazione Ri.MED. Attualmente la Fondazione Ri.MED finanzia l’attività di ricerca del Dott. Di Maio presso il Laboratorio del prof. Greenamyre all’Institute for Neurodegenerative Diseases di Pittsburgh.

Gli studi di Di Maio sono rivolti a chiarire i meccanismi biochimici, molecolari e cellulari alla base della neurodegenerazione, con particolare interesse nel danno neuronale di tipo epilettogenico e parkinsoniano.

**Fondazione Ri.MED**

Istituita con Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, Ri.MED nasce dalla partnership internazionale fra Governo Italiano, Regione Siciliana, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), University of Pittsburgh e University of Pittsburgh Medical Center (UPMC).

La Fondazione ha come proprie *mission* statutarie lo sviluppo di approcci di ricerca biotecnologica e biomedica, finalizzata a trasferire terapie innovative al paziente, la divulgazione del sapere scientifico e la formazione di personale altamente qualificato. La Fondazione Ri.MED è attualmente impegnata nella realizzazione del Centro per le Biotecnologie e la Ricerca Biomedica (CBRB) in Sicilia, un distretto biomedico dedicato alla ricerca ed allo sviluppo di approcci innovativi per la medicina personalizzata; parallelamente la Fondazione ha raggiunto importanti traguardi, tra i quali la formazione di oltre 80 figure professionali in ambito scientifico, tecnico ed amministrativo, con specifiche competenze nel campo delle biotecnologie; lo sviluppo di prodotti cellulari e terapie avanzate, la pubblicazione di oltre 300 articoli su *peer-review journals* con rilevante *impact factor* e, soprattutto, la generazione di proprietà intellettuale, che si traduce in brevetti e in vere e proprie rivoluzioni scientifiche, ovvero nuove soluzioni per i pazienti e la capacità di attrarre finanziamenti. [www.fondazionerimed.com](http://www.fondazionerimed.com)

**Scuola di Medicina dell'Università di Pittsburgh**. Uno dei principali centri accademici nazionali per la ricerca biomedica, l'Università di Pittsburgh School of Medicine integra tecnologia avanzata e scienza di base in un'ampia gamma di discipline al fine di migliorare la ricerca, le conoscenze e la condizione umana. Guidato principalmente dalla School of Medicine e dai suoi affiliati, Pitt si è classificato tra i primi 10 enti meritevoli e destinatari dei finanziamenti del National Institutes of Health dal 1998. Nelle classifiche recentemente pubblicate dalla National Science Foundation, Pitt è al quinto posto tra tutte le università americane, totalmente federali, in ambito di ricerca scientifica, ingegneria e supporto allo sviluppo. Allo stesso modo, la School of Medicine è ugualmente impegnata a promuovere la qualità e la forza dei suoi programmi di istruzione medica e universitaria, per i quali è riconosciuta come leader innovativo nella formazione di clinici altamente qualificati e compassionevoli come di scienziati creativi apprezzati dal ricerca internazionale e mondiale. La School of Medicine è il partner accademico di UPMC, che ha collaborato con l'Università per elevare lo standard di eccellenza medica a Pittsburgh e per posizionare l'assistenza sanitaria quale forza trainante dell'economia della regione. [www.medschool.pitt.edu](http://www.medschool.pitt.edu)

**UPMC** (University of Pittsburgh Medical Center) è un'azienda globale sanitaria con un fatturato di 17 miliardi di dollari con sede a Pittsburgh (USA) attualmente impegnata a creare nuovi modelli di assistenza affidabili, efficienti e centrati sul paziente. Con i suoi oltre 80.000 dipendenti, 30 ospedali, 600 studi medici e ambulatoriali, oltre 3,2 milioni di assicurati e numerose attività commerciali e internazionali, UPMC è il principale datore di lavoro non governativo dello Stato della Pennsylvania. Affiliato con [University of Pittsburgh, Schools of the Health Sciences](http://www.health.pitt.edu/) UPMC si è classificato al dodicesimo posto nella prestigiosa classifica annuale dei migliori ospedali d’America stilata da U.S. News & World Report e al primo posto nello Stato della Pennsylvania. In Italia, UPMC è attualmente presente a Palermo (ISMETT-IRCCS e Fondazione Ri.MED), a Roma (UPMC San Pietro FBF e Salvator Mundi International Hospital | UPMC) e a Chianciano Terme (UPMC Institute for Health e Palestra della Salute). [www.upmc.com](http://www.upmc.com)