



INTERVISTA A

ELISA GREGGIO E NICOLETTA PLOTTEGHER

La Fondazione del divo di *Ritorno al Futuro* sostiene, con un finanziamento di 250 mila dollari, uno studio dell'università patavina.

a cura di **Alessandro Bettero**

Michael J. Fox premia Padova

PMolti lo ricordano come il giovane Marty McFly accanto all'eccentrico e stralunato scienziato «Doc» Emmett Brown (Christopher Lloyd) nella trilogia di *Ritorno al Futuro* (*Back to the Future*) diretta da Robert Zemeckis, e nei panni del polemico figlio Alex nella seguitissima sit-com televisiva *Casa Keaton* (*Family Ties*). Ma Michael J. Fox, stella del cinema e della tv degli anni '80 e '90 è da tempo, anche per vicissitudini personali, un sostenitore della ricerca

sulla malattia di Parkinson. La Fondazione che porta il suo nome ha erogato un finanziamento di 250 mila dollari a due scienziate dell'Università di Padova, Elisa Greggio e Nicoletta Plotegher, condiviso con il laboratorio del professor Wim Versées della Vrije Universiteit di Bruxelles, in Belgio, che è partner nel progetto.

Msa. Qual è l'obiettivo della vostra ricerca?

Greggio - Plotegher. La scoperta di forme ereditarie e di fattori di rischio genetici per la malattia di Parkinson ha rivoluzionato la comprensione dei meccanismi molecolari della malattia. Tra gli altri, un gene particolarmente interessante è il GBA che contiene le informazioni per produrre una proteina chiamata glucocerebrosidasi, che è presente nel lisosoma, un organulo che si occupa della degradazione dei rifiuti cellulari ed è di importanza vitale soprattutto per le cellule nervose del cervello. Il GBA mutato perde parte della sua attività fisiologica che lo vede coinvolto nella corretta gestione dell'attività di degradazione e riciclo lisosomiale, con conseguente danno neuronale e insorgenza del Parkinson. Per ripristinare una corretta attività del GBA e contrastare il rischio di sviluppare la malattia di Parkinson negli individui portatori di mutazione, stiamo identif-

cando dei farmaci, che denominiamo *nanobodies*, in grado di ripristinare la corretta attività cellulare del GBA. I *nanobodies* sono una tipologia particolare di anticorpi prodotti dai lama, che hanno la caratteristica di essere molto più piccoli rispetto ai normali anticorpi, e di possedere ottime capacità come stabilizzatori molecolari. Se le nostre ricerche porteranno all'identificazione di *nanobodies* in grado di riaccendere la normale attività del GBA, saremo sulla strada giusta per progettare dei farmaci, a partire dai *nanobodies*, in grado di penetrare nelle cellule e correggere la funzionalità del GBA mutato o aumentare l'attività della frazione di GBA funzionale. Questo finanziamento premia l'eccellenza internazionale degli scienziati italiani e dell'Università di Padova.

La Fondazione Michael J. Fox ha finanziato e finanzia diversi progetti sulla malattia di Parkinson del nostro laboratorio e, più in generale, dell'Università di Padova, confermando l'importante ruolo del nostro ateneo nella ricerca su questa malattia. Si può certamente fare ricerca ad altissimi livelli anche in Italia, come dimostrano tante realtà nazionali di assoluto rilievo. I ricercatori italiani sono molto apprezzati anche all'estero sia per il livello di preparazione sia per la creatività e la capacità di adattamento, qualità che caratterizzano anche i ricercatori che rimangono in Italia. Quel che manca da noi sono finanziamenti consistenti e risorse per la ricerca di base, per le assunzioni e per il rinnovamento delle strutture e delle infrastrutture che sarebbero anche un volano di assoluto rilievo per l'economia nazionale. **Qual è la sfida più difficile contro il Parkinson, tenendo conto che l'incidenza di questa malattia neurodegenerativa, come l'Alzheimer, è in crescita anche come conseguenza dell'allungamento dell'aspettativa di vita?**

La malattia di Parkinson causa un'ampia sintomatologia clinica, caratterizzata da una disfunzione motoria, ma che può portare anche sintomi non motori, quali depressione, ansia e deficit cognitivi. La sfida principale è, secondo noi, comprendere come forme di Parkinson diverso (da quello che viene definito «sporadico» alle forme genetiche ereditarie) che presentano una diversa sintomatologia, possano essere determinate da meccanismi molecolari diversi, e quindi sviluppare in tempi rapidi terapie mirate per le varie forme della patologia. Un altro aspetto impor-

tante riguarda l'identificazione di marcatori molecolari che permettano una diagnosi precoce e l'individuazione di fattori di rischio per la patologia, come è stato fatto per le malattie cardiovascolari, in modo da poter effettuare campagne di prevenzione nella popolazione.

È vero che il Parkinson può colpire anche soggetti non necessariamente appartenenti alla fascia della terza età?

Sebbene la maggior parte dei malati di Parkinson siano persone al di sopra dei 65 anni (1 per cento della popolazione in questa fascia di età), esistono anche forme di Parkinson giovanile di origine genetica. Sono infatti stati scoperti molti geni le cui mutazioni sono causa della malattia o un importante fattore di rischio per la stessa (come nel caso del GBA). Queste forme ereditarie sono circa il 10 per cento dei casi e possono insorgere in persone al di sotto dei 65 anni.

A cosa punta la ricerca: a curare la sintomatologia del Parkinson, ad arrestare o contenere il processo degenerativo o a identificare le cause scatenanti e quindi a inibire la malattia prima ancora che si manifestino i suoi effetti deleteri?

Sebbene lo scopo principale della ricerca sia quello di ottenere dei farmaci in grado di curare in maniera definitiva questa patologia, anche la ricerca di molecole in grado di migliorare la qualità della vita dei pazienti e/o di rallentare la progressione della patologia non viene lasciata da parte. Idealmente, nel lungo termine vorremmo disporre di test in grado di permettere una diagnosi certa della malattia, della capacità di stratificare i pazienti sulla base dei sintomi e dei meccanismi specifici che l'hanno causata, per poi somministrare il giusto farmaco, nel caso in cui se ne avessero a disposizione molti. Al momento siamo, però, solo all'inizio di questo percorso.

Mecenate della ricerca
L'attore Michael J. Fox con la moglie Tracy Pollan.



ROY ROCHLIN / WIREIMAGE / GETTY IMAGES

le due ricercatrici

Elisa Greggio

Dopo una laurea in Biologia, un dottorato in Fisiologia e un periodo di 5 anni di specializzazione post-dottorato presso i National Institutes of Health a Bethesda (USA), nel 2010 è ritornata all'Università di Padova con il programma «Rientro dei Cervelli». Dal 2014 è professore associato presso il Dipartimento di Biologia dove studia i meccanismi pato-fisiologici del cervello e i meccanismi di neurodegenerazione nella malattia di Parkinson.

Nicoletta Plotegher

Laureata in Fisica, un dottorato in Bioscienze, e diversi anni allo University College London. Al momento è senior post-doctoral fellow al Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova. Utilizza un approccio multidisciplinare per studiare i meccanismi molecolari delle malattie neurodegenerative, e in particolare il ruolo del GBA e di altre proteine ad essa collegate in questi processi.