Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2013)

Heft: 109: Diffizile Suche nach der Ursache von Parkinson = La difficile recherche des causes du Parkinson = La difficile ricerca dell'origine del Parkinson

Artikel: I profiler del Parkinson

Autor: Rauch, Judith

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-815487

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 08.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

I profiler del Parkinson

Un neurologo di Ulm e un chimico di Costanza vanno a caccia di proteine grazie alle quali si potrebbe pronosticare una demenza nel Parkinson. Adesso però i due ricercatori hanno forse trovato qualcosa di molto più importante. Di Judith Rauch*.

*** Judith Rauch** è giornalista. Ha redatto la versione originale tedesca del presente articolo per la rivista specializzata «Bild der Wissenschaft plus».

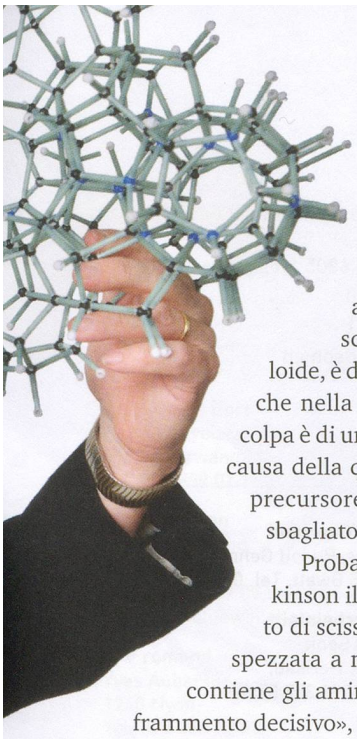
Se si parla della malattia di Parkinson con il chimico di Costanza Prof. Dr. Dr. hc. Michael Przybylski, lui va subito dritto al sodo: «Come si creano questi famosi e temuti aggregati di proteine che si depositano nel cervello?», chiede. «Come nascono dal punto di vista chimico?».

Già, perché la storia è sempre la stessa, a prescindere dal fatto che la malattia neurologica si chiami Parkinson, Alzheimer o Creutzfeldt-Jakob: si formano masse di proteine che normalmente non dovrebbero formarsi. Costituiscono aggregati composti di 10 000-100 000 molecole uguali o simili. Queste masse irregolari assumono dimensioni talmente ragguardevoli che per finire ricoprono intere reti di neuroni, compromettendo sempre più funzioni, fra cui la memoria. Per fortuna non è sempre così: nella malattia di Parkinson, che inizialmente si manifesta con disturbi motori o dolori, «solo» circa 30 pazienti su 100 rischiano di sviluppare una demenza a uno stadio tardivo della malattia.

A cosa sono dovute queste differenze? Finora la ricerca sul Parkinson era tacitamente partita dal presupposto che tutti i parkinsoniani avessero più o meno lo stesso tipo di depositi nel loro cervello: i cosiddetti corpi di Lewy, così battezzati in onore del neurologo tedesco Friedrich Lewy (1885–1950) rifugiatosi negli USA durante il periodo nazista. Essi sono composti prevalentemente da una piccola proteina, normalmente solubile, denominata alfa-sinucleina, lunga 140 aminoacidi.

Aggregati buoni e cattivi

Ma questa immagine così semplice è probabilmente sbagliata. «Il nesso tra demenza e depositi è impreciso e approssimativo», afferma il Professor Przybylski. Lo si è capito solo negli ultimi anni. Analizzando gli aggregati caratteristici del Parkinson, due gruppi di ricercatori ne hanno individuato due tipi: aggregati molto velenosi per i nervi, e altri meno dannosi. «Dobbiamo pertanto ritenere che esistano aggregati buoni e cattivi», semplifica Przybylski. Adesso i chimici muoiono dalla curiosità di scoprire una cosa: «Come si compongono esattamente?». L'investigatore delle proteine ha già un sospetto: forse gli aggregati cattivi sono formati non dall'alfa-sinucleina intatta, bensì da un frammento della molecola. Se così fosse, ci sarebbe un'analogia con la malattia di Alzheimer. Anche questa patolo-



gia denota un decorso maligno e uno meno grave: nella forma più aggressiva la molecola scatenante, la beta-amiloide, è due aminoacidi più lunga che nella forma più benigna. La colpa è di una mutazione genetica a causa della quale la lunga molecola precursore viene recisa al posto sbagliato.

Probabilmente anche nel Parkinson il «furfante» è un prodotto di scissione: l'alfa-sinucleina è spezzata a metà. «La porzione che contiene gli aminoacidi da 72 a 140 è il frammento decisivo», dichiara Przybylski. Ormai lo dice con grande sicurezza. Il motivo risiede in un lavoro di dottorato e uno di master elaborati nel 2010 presso il suo istituto: utilizzando un metodo di misura speciale e di grande attualità, la spettrometria di mobilità ionica, la dottoranda Camelia Vlad ha scovato il candidato nel mix di proteine dei neuroni cerebrali di topi geneticamente modificati che sviluppano sintomi parkinsoniani al posto dell'uomo. Essa ha per così dire trovato «l'ago nel pagliaio», come ama dire Przybylski. E Kathrin Lindner, l'autrice del lavoro di master, ha sintetizzato chimicamente un gene per il frammento, facendo poi in modo che esso venga rilevato nelle cellule batteriche. Anche questo sistema artificiale ha evidenziato che il frammento si aggrega molto più velocemente dell'alfa-sinucleina intatta.

Il relatore, il Professor Przybylski, ha già tratto le conseguenze di questa scoperta: in collaborazione con la società Boehringer Ingelheim, sta sviluppando una sostanza inibitrice che dovrebbe impedire la rottura dell'alfa-sinucleina. La domanda di brevetto è già stata depositata. Se da questa sostanza inibitrice si potesse ricavare un farmaco antiparkinson efficace e ben tollerato, si tratterebbe di «una vera e propria svolta», come fa notare con orgoglio Michael Przybylski.

Agli studi in corso a Costanza partecipa con ampie competenze anche il neurologo Markus Otto, Professore e direttore del laboratorio presso la clinica universitaria di Ulm. Inoltre, è della partita anche la Baden-Württemberg Stiftung, fondazione che sostiene il duo di detective sin dal 2007. A dire il vero, nella domanda di progetto non si faceva parola di un nuovo farmaco antiparkinson. Lo scopo era formulato in termini molto più modesti: «Individuare marker neurochimici che permettano una diagnosi precoce della demenza parkinsoniana, per far sì che a tali pazienti possa essere somministrata una terapia mirata.» Mentre il suo partner di Costanza si è già spinto fin nei dettagli molecolari della genesi del Parkinson, Otto ha continuato a perseguire l'approccio diagnostico: con una batteria di cosiddette procedure proteomiche, egli ha cercato eventuali differenze nel liquido cerebrospinale (liquor) di pazienti parkinsoniani dementi e non dementi.

«Proteomica» è una delle parole magiche delle bioscienze moderne. In un'unica cellula possono essere presenti più di 100 000 proteine diverse, in quantità diverse, ciascuna delle quali esegue compiti specifici. I metodi d'analisi mediante i quali si riesce non soltanto a reperire le singole proteine, bensì anche a stabilirne la quantità, sono stati enormemente perfezionati negli ultimi anni.

Triplice attacco alle «proteine del Parkinson»

Attualmente si sta ancora lavorando – anche a Ulm – con la gel elettroforesi: grazie a questa tecnica, le proteine si dividono secondo le loro dimensioni e la loro carica su una superficie di 25 x 20 cm rivestita di gel, dove formano delle macchie attorno alle quali si raccolgono proteine con le stesse proprietà. In aggiunta a ciò, hanno dato buona prova di sé anche tecniche di separazione immunologiche nell'ambito delle quali per pescare l'«ago» dal «pagliaio» si impiegano anticorpi. Markus Otto collabora volentieri con un team di colleghi dell'Istituto Max Planck per la medicina sperimentale di Göttingen guidati dal Dr. Olaf Jahn e, per la «proteomica analitica», con il chimico Michael Przybylski. In terzo luogo, gli scienziati si possono avvalere pure delle tecniche spettroscopiche di massa: in questo caso si utilizza un apparecchio di Boehringer Ingelheim. La tecnica iTRAQ (Isobaric Tags for Related and Absolute Quantitation) impiegata consente di separare anche proteine con un peso molecolare molto simile, contrassegnandole con etichette chimiche (tags) diverse.

Incredibile ma vero: anche a Ulm regna l'euforia. Il triplice attacco alle proteine dei pazienti parkinsoniani con e senza demenza ha fatto emergere un candidato che nella demenza risulta modificato. Otto si guarda ancora bene dal rivelare l'identità di questa «proteina X» e svela soltanto che si tratta di una molecola proteica relativamente piccola che forse esiste in un'isoforma modificata. In altre parole: è ripiegata diversamente che nelle persone sane o nei parkinsoniani senza demenza. Con l'identificazione del fattore X, dichiara Otto, egli non ha solo individuato il marker per la diagnosi precoce della demenza nel Parkinson. «Ora abbiamo anche indizi di un meccanismo che nella malattia di Parkinson funziona diversamente che nelle persone sane.»

Il neurologo Otto è un uomo che non teme le sfide. «In laboratorio bisogna anche avere il coraggio di seminare qualcosa nella sabbia», spiega. Al momento della presentazione della domanda, non era per nulla certo che dal progetto «Proteomica» sarebbe scaturito qualcosa di concreto. Adesso sembra proprio che invece di seminare nella sabbia Otto e il suo partner Przybylski abbiano preso due piccioni insperati. ■

Il Professor Dr. Markus Otto (a sinistra nella foto) è Professore di neurologia e direttore dell'ambulatorio universitario di neurologia presso la clinica universitaria di Ulm. Utilizzando diversi metodi d'analisi, lo specialista di «Proteomica» cerca biomarker per la diagnosi precoce e differenziale di varie malattie neurologiche, quali il Parkinson, l'Alzheimer e la SLA.

Il Professor Dr. Dr. h.c. Michael Przybylski (a destra nella foto con il modello di una proteina) opera presso il laboratorio di chimica analitica e analisi strutturale dei biopolimeri dell'Università di Costanza, dove sviluppa nuovi metodi per applicazioni biomediche. Con l'ausilio di spettrometri di massa ad alta risoluzione, egli cerca le proteine responsabili di malattie come l'Alzheimer o il Parkinson. Grazie alla «proteomica analitica» sviluppata nel suo laboratorio, egli identifica più rapidamente queste proteine e le associa ad approcci terapeutici.

Foto: Wolfram Scheible per Bild der Wissenschaft