



Ricerca internazionale coordinata da un team di biochimici dell'Università di Firenze pubblicata su Nature Communications



Fabrizio Chiti, Alessandra Bigi, Roberta Cascella, Cristina Cecchi

Firenze, 22 marzo 2021 - Come “agisce” il morbo di Parkinson? Uno dei meccanismi alla base della malattia è stato rivelato da uno studio internazionale coordinato da un team dell'Università di Firenze. Gli studiosi dell'Ateneo hanno descritto come alcuni aggregati proteici siano responsabili della degenerazione dei neuroni dopaminergici, le cellule nervose che producono la dopamina e partecipano a importanti processi biologici come il movimento, la motivazione e la cognizione.

I risultati della ricerca, che identifica nuovi target molecolari per la messa a punto di strategie terapeutiche, sono stati illustrati in un articolo della rivista *Nature Communications* dal titolo “The release of toxic oligomers from α -synuclein fibrils induces dysfunction in neuronal cells” (DOI: 10.1038/s41467-021-21937-3).

Il gruppo di ricercatori fiorentino - comprendente Roberta Cascella, Alessandra Bigi, Fabrizio Chiti e Cristina Cecchi, del Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio" - ha condotto l'analisi strutturale di questi aggregati proteici (oligomeri e fibrille di α -sinucleina) e svelato la loro azione tossica. Lo studio si è svolto nell'ambito di una collaborazione pluriennale con l'Università di Cambridge (Regno Unito) e l'Università di Saragozza (Spagna).

In particolare, gli studiosi hanno isolato e stabilizzato varie forme di aggregati di α -sinucleina che si formano durante il processo di maturazione, ne hanno messo in luce la morfologia e le modalità di interazione con le membrane biologiche e hanno identificato quelle maggiormente tossiche: una particolare forma di oligomeri detti "oligomeri di tipo B".

"Sono proprio gli oligomeri di tipo B ad apparire le specie più tossiche, ma lo studio - spiega Roberta Cascella - evidenzia che anche gli aggregati fibrillari più grandi hanno una significativa tossicità, che si manifesta soprattutto a tempi di incubazione più lunghi con i neuroni".

"Le fibrille più grandi - spiega Cristina Cecchi - si ancorano alla membrana e rilasciano progressivamente frammenti più piccoli e solubili, gli oligomeri appunto, che riescono a destabilizzare ed attraversare il doppio strato fosfolipidico della cellula nervosa. In altre parole - precisa la docente fiorentina - le fibrille sono tossiche a causa del rilascio di questi piccoli oligomeri che inducono l'effetto nocivo".

In condizioni normali, negli individui sani, questi piccoli oligomeri sono neutralizzati da un complesso sistema chiamato omeostasi proteica (proteostasis network). Nei soggetti anziani, quando questo sistema di controllo neuronale perde efficienza, gli oligomeri riescono a formarsi più insistentemente e ad agire indisturbati in specifiche aree del cervello.

"I risultati emersi da questo lavoro - afferma Fabrizio Chiti - hanno non solo un valore legato all'avanzamento delle conoscenze dei meccanismi della malattia di Parkinson, ma offrono anche la base molecolare per un efficace intervento terapeutico".

Lo studio fiorentino è stato svolto grazie a sofisticate tecniche di microscopia STED (Stimulated emission depletion) ad altissima risoluzione acquisite con i fondi premiali attribuiti al Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio" in qualità di Dipartimento di Eccellenza 2018-2022.

