

Conoscere Mr. Parkinson: perché la ricerca è la nostra migliore alleata

Prof.ssa Elisa Greggio
Coordinatrice

Unità di Fisiologia, Genetica e Comportamento
Dipartimento di Biologia - Università di Padova
Email: elisa.greggio@unipd.it

Dott. Luca Ballotto
Borsista di Ricerca

Unità di Fisiologia, Genetica e Comportamento
Dipartimento di Biologia - Università di Padova
Email: luca.ballotto@phd.unipd.it

Pinerolo, Torino – 10.04.2026



ASSOCIAZIONE ITALIANA GIOVANI PARKINSONIANI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

IT ES

Sostieni la ricerca sulla malattia di Parkinson

Grazie al tuo contributo sarà possibile finanziare un dottorato in Bioscienze sui "Nuovi bersagli molecolari contro la malattia di Parkinson".

Quale importo vorresti donare?

10 €

25 €

50 €

Altro

Dati donatore

Persona fisica

Azienda / Organizzazione

Nome*

Cognome*

Raccolti **11.163 €**

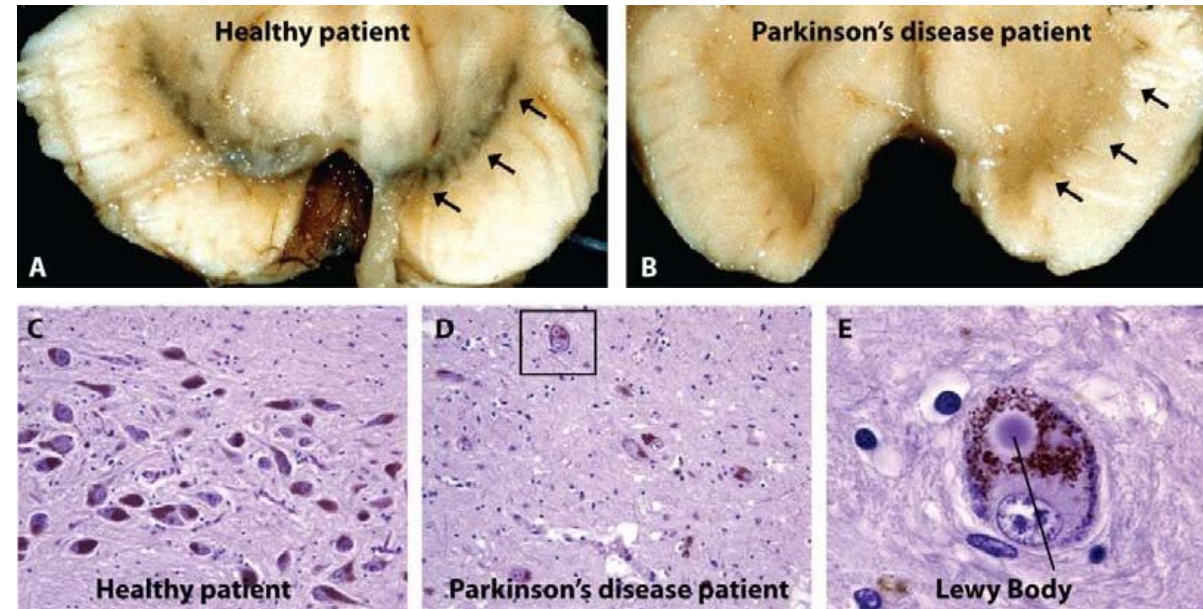
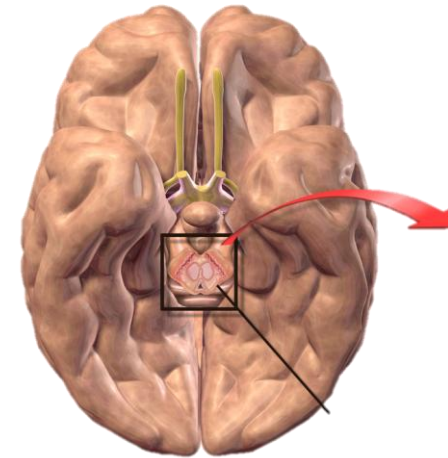
11.163 €



22 persone hanno già
fatto la differenza

La malattia di Parkinson

- È caratterizzata dalla perdita di neuroni dopaminergici della *Substantia Nigra pars compacta*
- Accumulo della proteina alfa-**sinucleina** nei cosiddetti corpi di Lewy



C'è ancora molto da capire

Mutazioni di
un singolo
gene

Patologia di Lewy

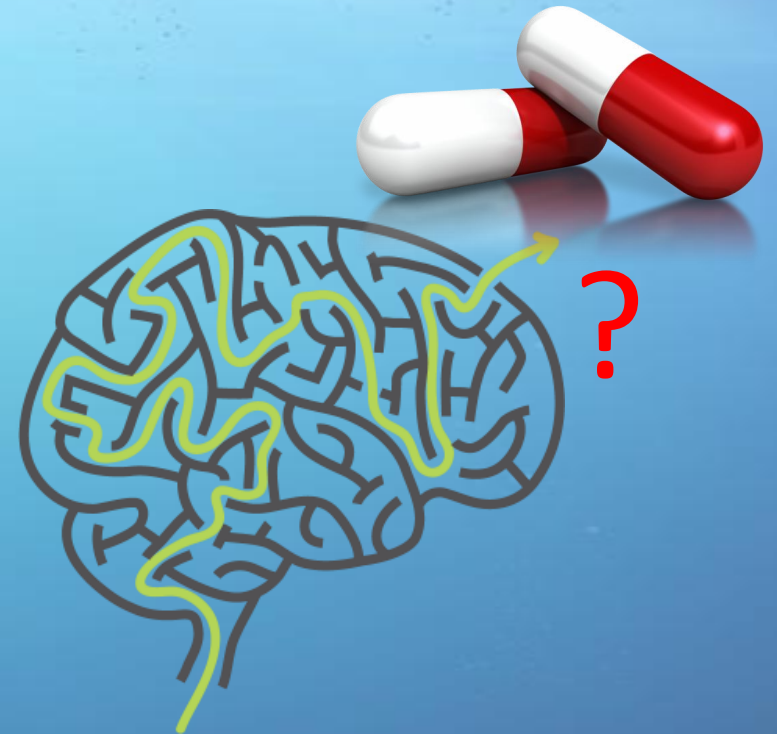
Tremori
Bradikinesia
Rigidità

Co-patologie?

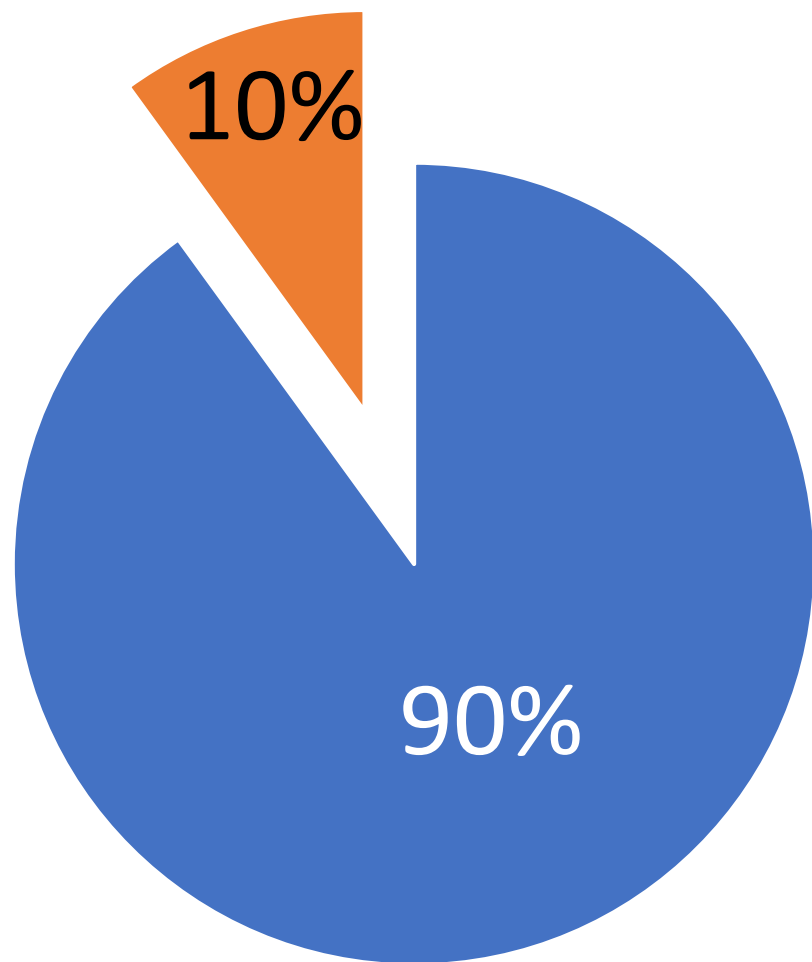
Genetica complessa

Vie molecolari

Sintomi non motori:
Depressione
Costipazione
Disturbi del sonno
anosmia

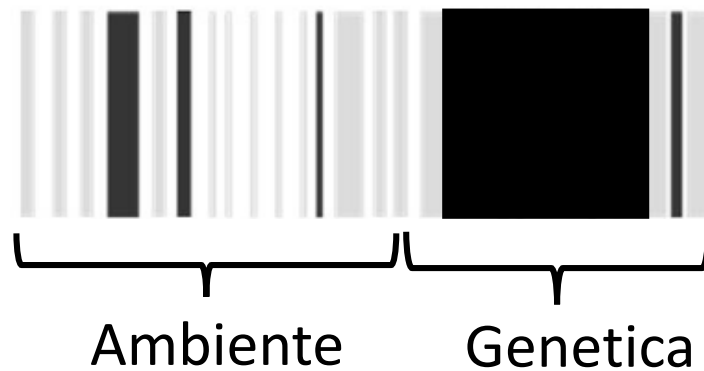


Parkinson ereditario



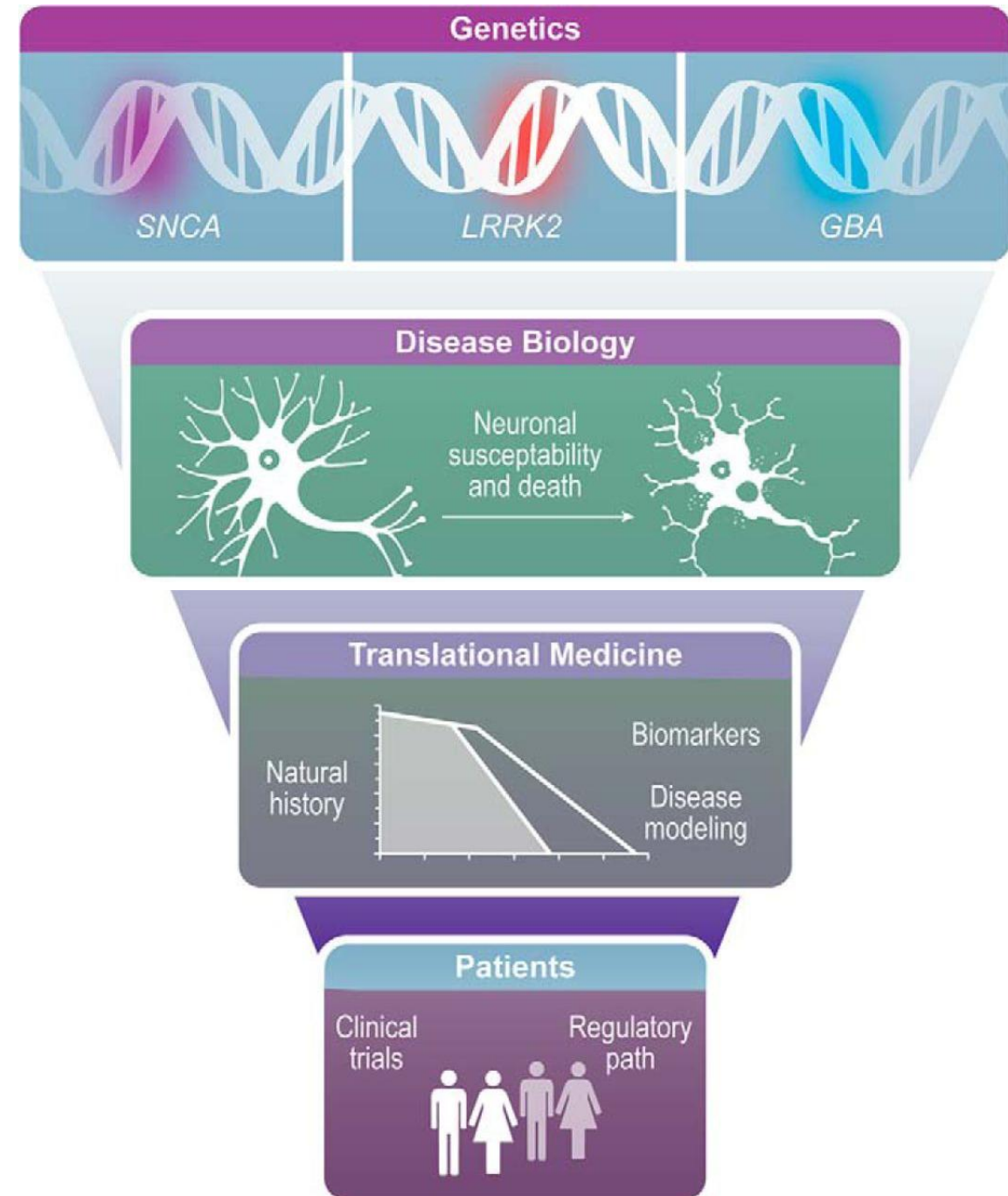
Parkinson sporadico

Codice a barre del rischio

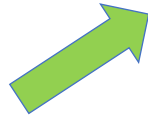
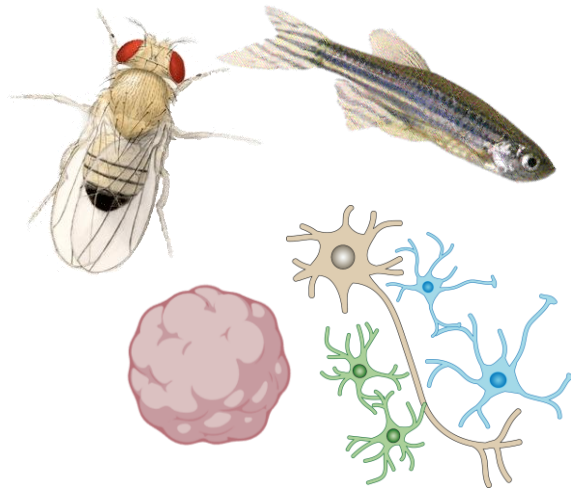


La rivoluzione genetica

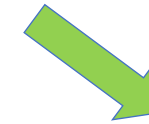
- 10% dei casi di malattia è ereditario
- Forme rare MONO-GENICHE = 1 singolo gene mutato causa la malattia:
 - **LRRK2**: causa genetica piu' frequente
 - **SNCA** (**sinucleina**): aggregazione
- Possiamo studiare come i geni mutati causano **morte neuronale**
- Per identificare cure efficaci



1. Modelli
sperimentali
basati su forme
genetiche della
malattia di
Parkinson



2. Comprensione dei
meccanismi molecolari che
inducono le cellule nervosa
a degenerare quando i geni
sono mutati



3. Identificare CURE
che rallentino o
bloccino la morte
dei neuroni

4. Trovare
BIOMARCATORI per la
diagnosi e la
valutazione dell'
efficacia delle cure



Dai geni alle proteine

Carattere

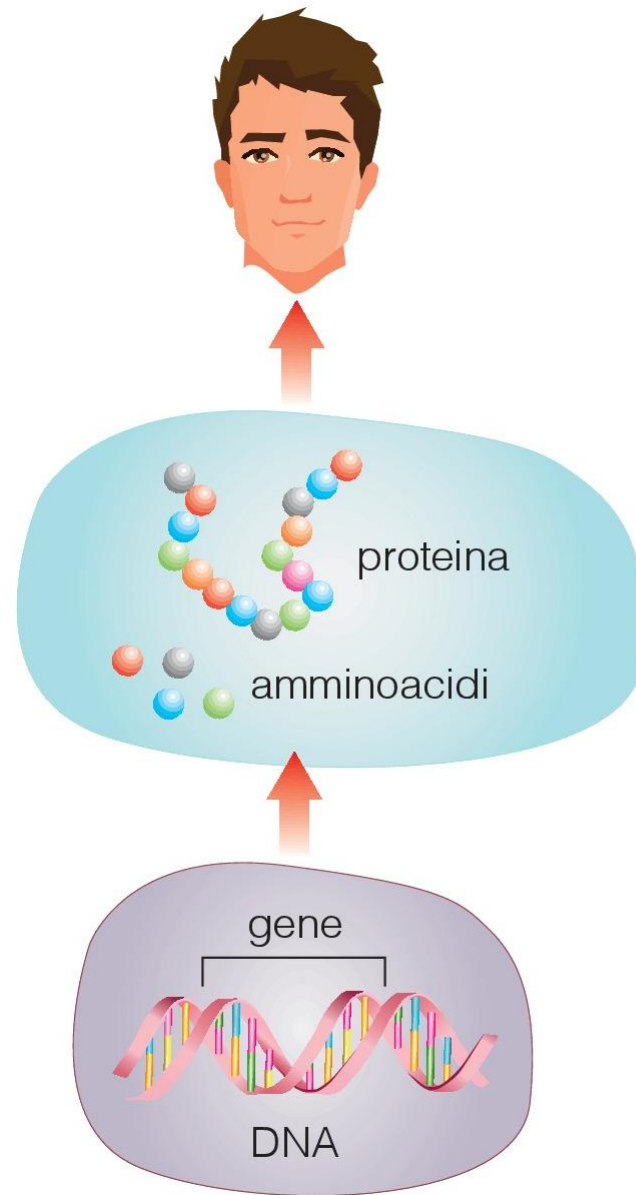
Malattia di Parkinson

Proteina

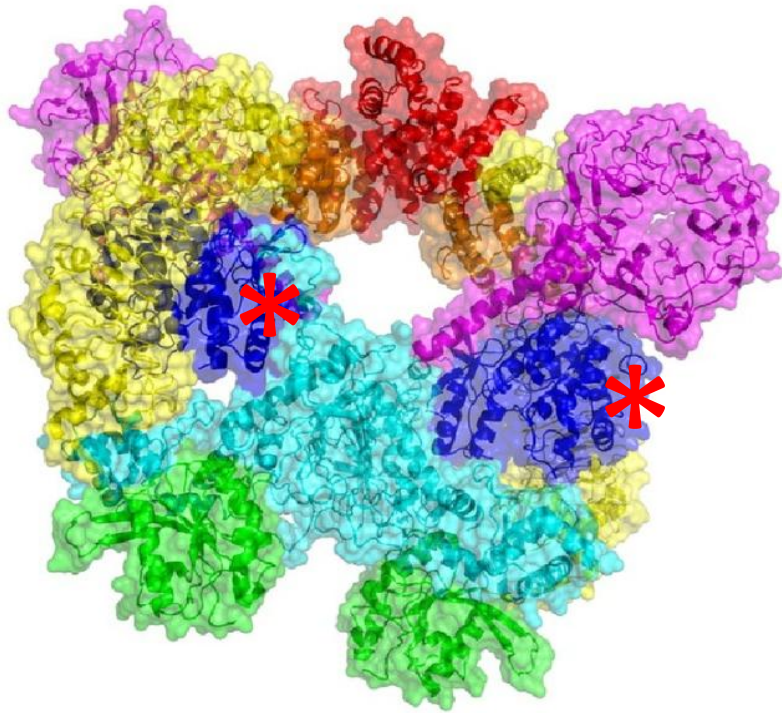
Proteina LRRK2 mutata

Gene

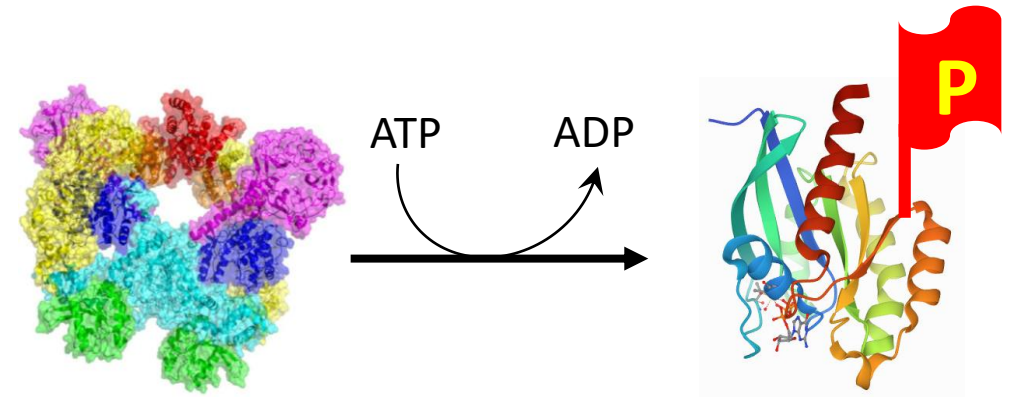
Gene *LRRK2 mutato*



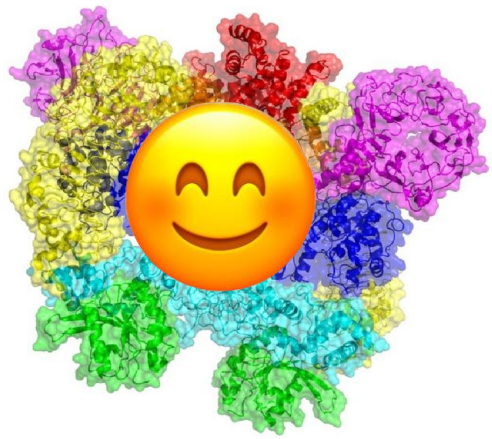
LRRK2: identikit



LRRK2 “fosforila” i suoi substrati RABs

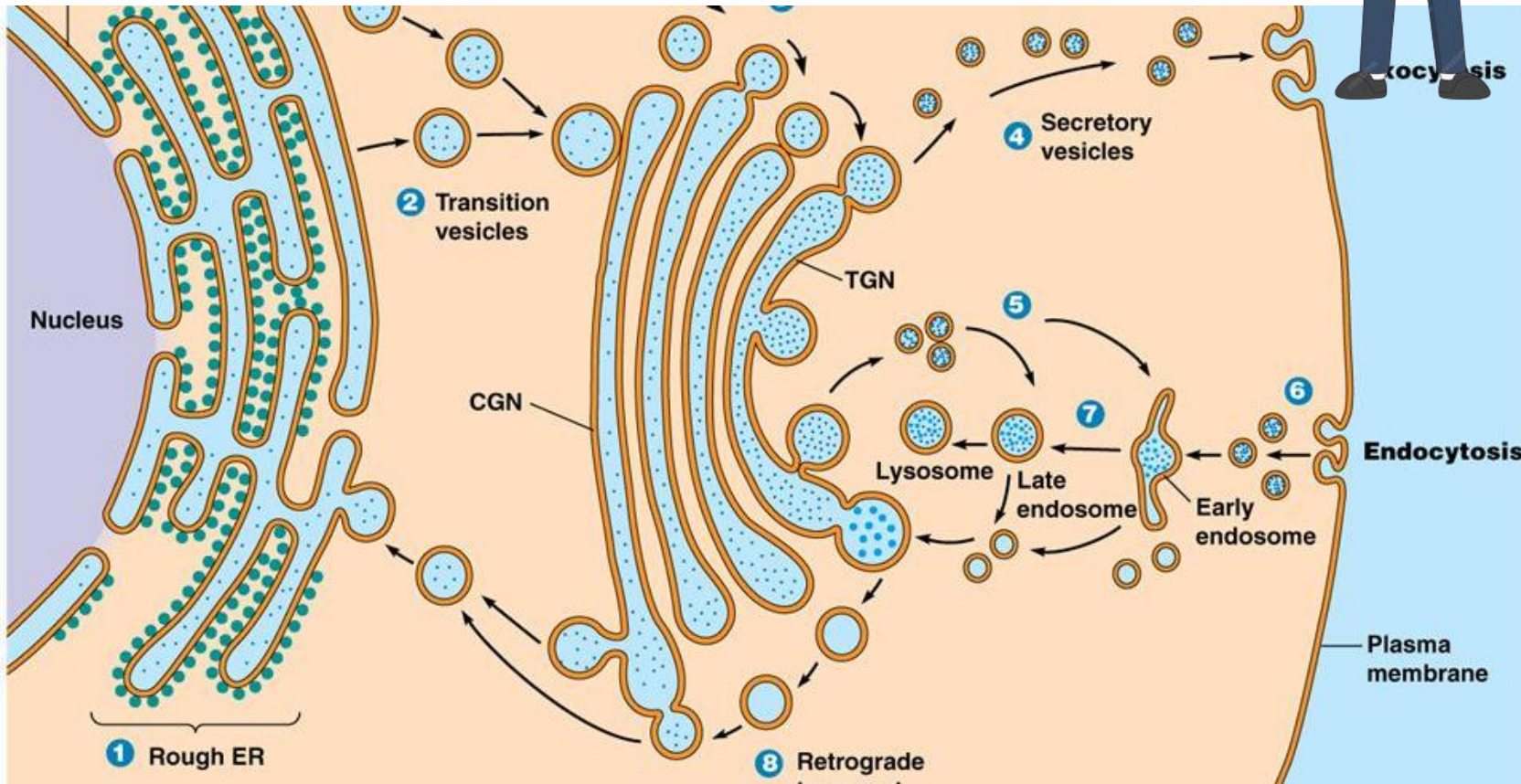


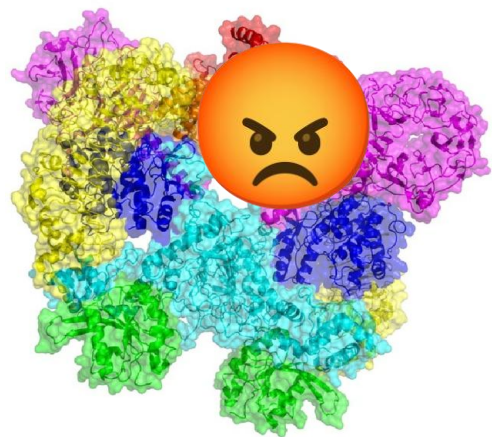
Per regolare il traffico delle vescicole cellulari



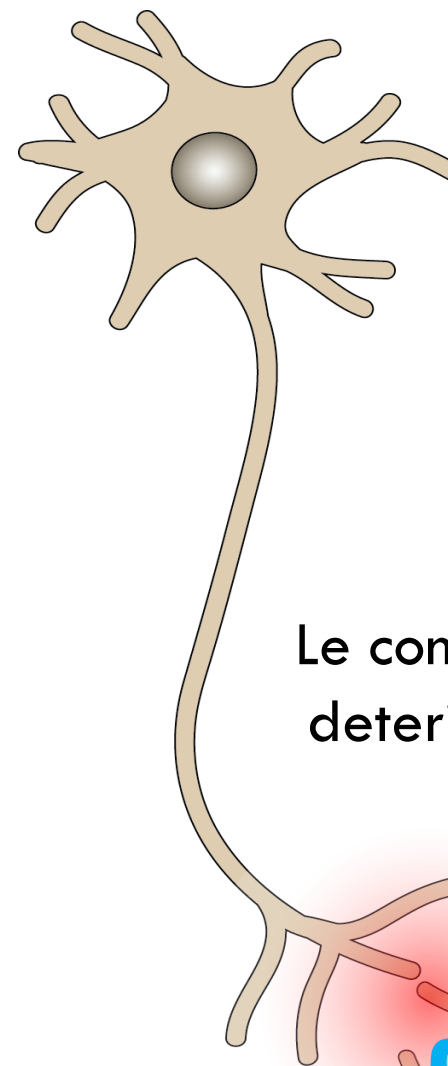
LRRK2

Controllore del traffico vescicolare

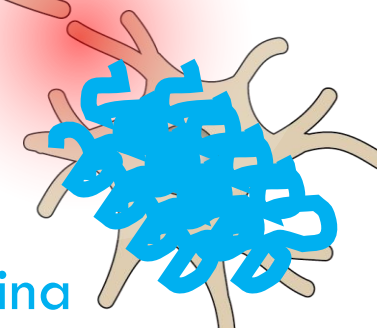




LRRK2 mutata

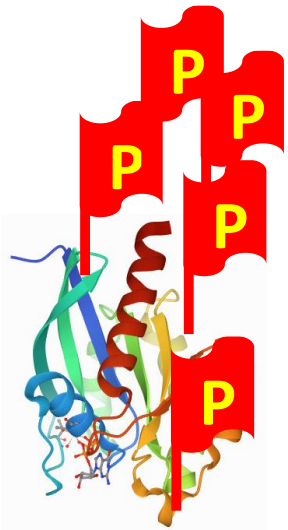


Le connessioni si deteriorano....



si intasano di
aggregati di **sinucleina**
....e i neuroni muoiono

LRRK2: un target terapeutico?



LRRK2 mutata



Aumenta l'attività



neurotossicità

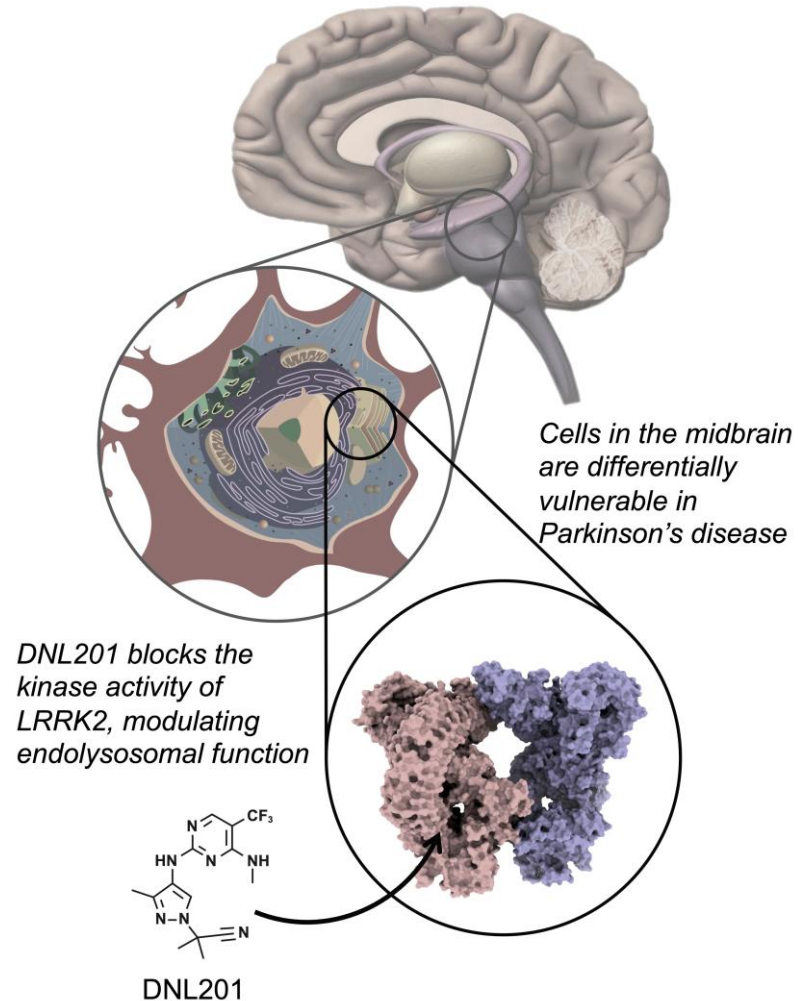


Inibizione di LRRK2
come cura per il
Parkinson?



Buona notizia!

molecole che riducono l'attività di LRRK2 sono in sperimentazione clinica



Press Releases

Denali Therapeutics Announces First Participant Dosed in Phase 2a Study of LRRK2 Inhibitor, BIIB122, in LRRK2-Associated Parkinson's Disease

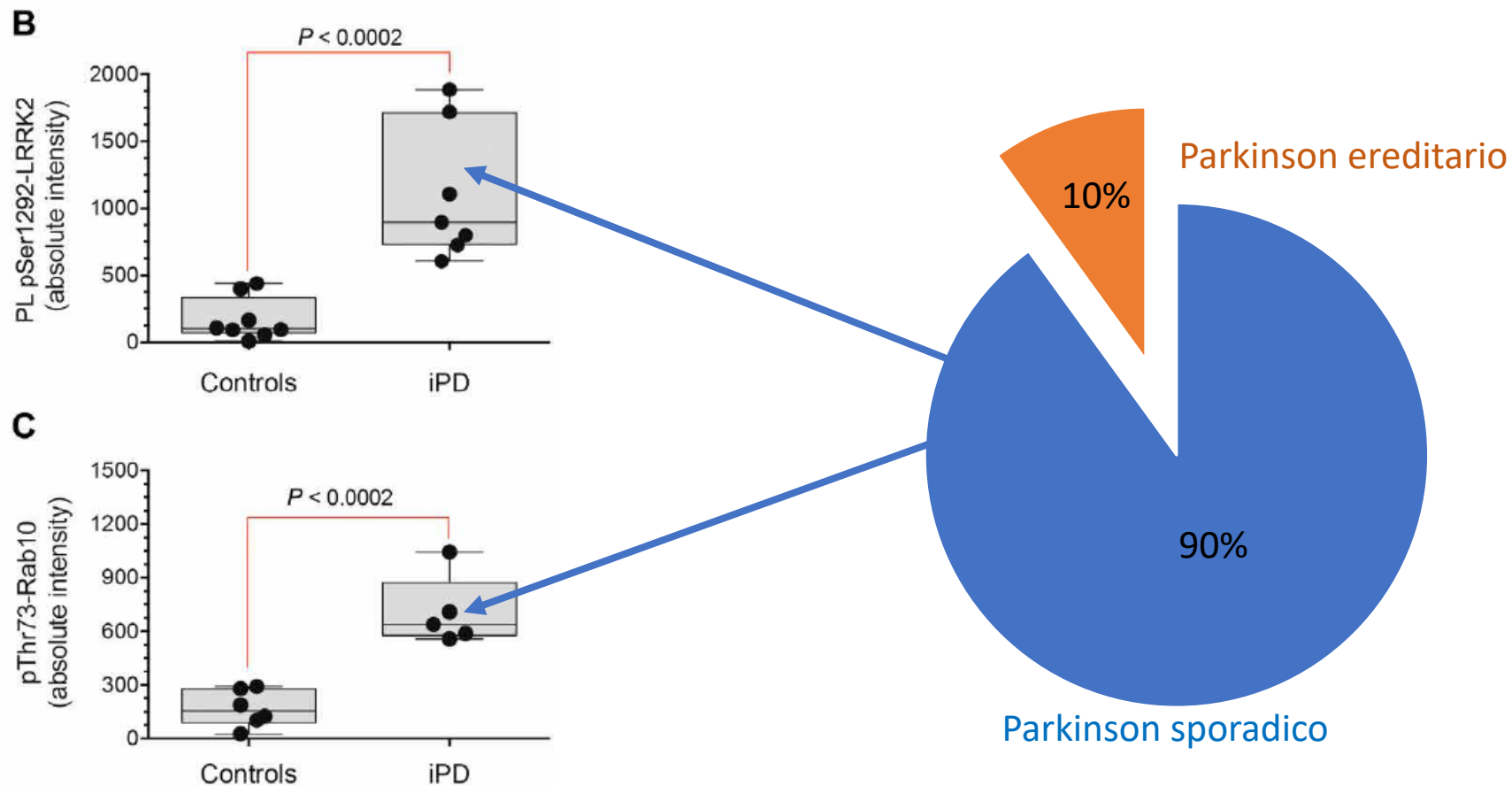
December 6, 2024 | 6 min read

 **BioSpace**

Fonte:  **Medical Xpress**

Uno studio promettente...

inibitori di LRRK2 anche per la patologia sporadica?



La comprensione del Parkinson sta facendo passi da gigante **GRAZIE** alla ricerca scientifica



THE MICHAEL J. FOX FOUNDATION
FOR PARKINSON'S RESEARCH



“I am deeply moved by this breakthrough and endlessly grateful to everyone who has endeavored to bring us this far.”

— Michael J. Fox

Michael J Fox

The Cure Is Within Reach. We Need You.

With the discovery of a biomarker for Parkinson's disease, we can detect Parkinson's pathology in living people even before symptoms show. This confirmation of a biomarker increases momentum for the next stage of research. Your support can transform the future for those impacted by Parkinson's.

[Donate Now](#)

Our single, urgent goal: Eliminate Parkinson's disease in our lifetime.

Over
\$2 billion
funded in research programs to date

LRRK2 Investigative Therapeutics Exchange (LITE)

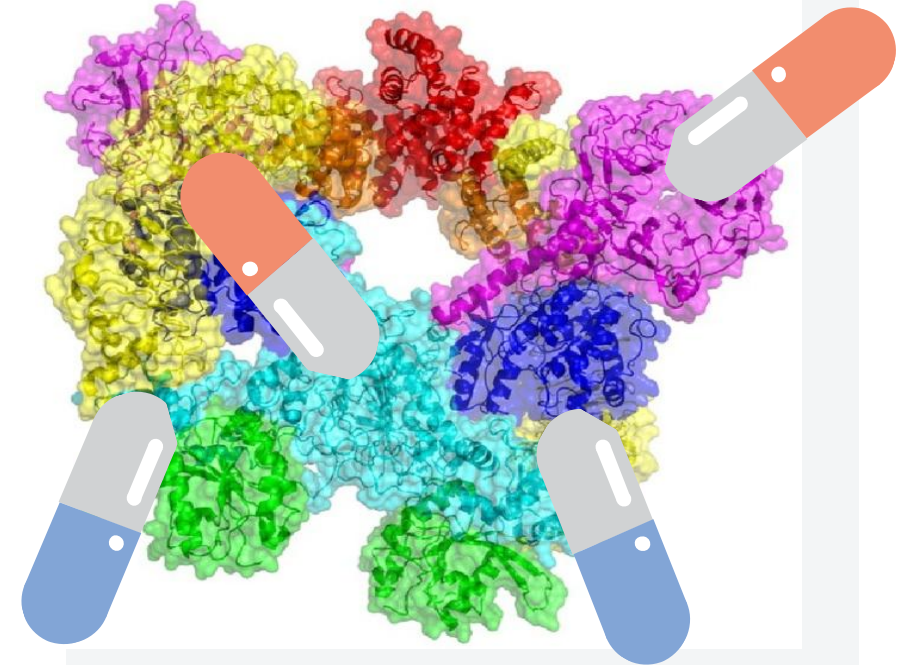
< Research News 🔖 Save for later

MJFF launches program to expedite development of LRRK2-targeted therapies and biomarkers for Parkinson's disease

October 17, 2024

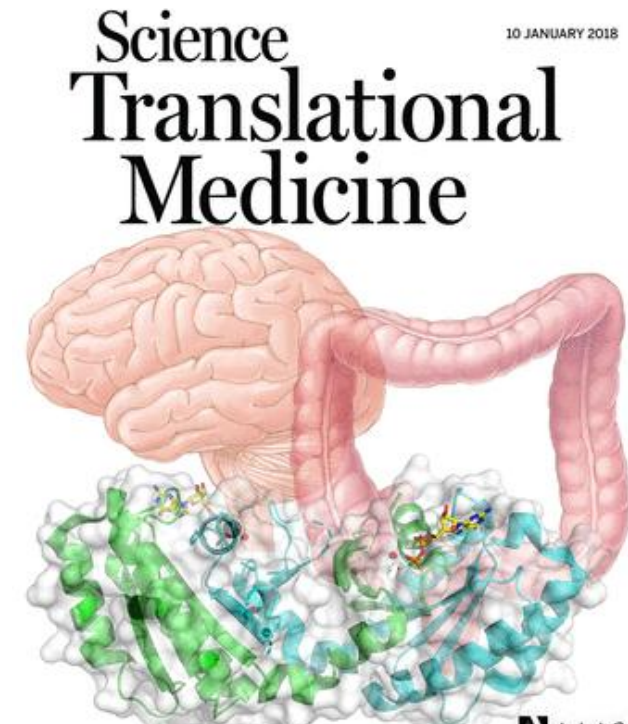
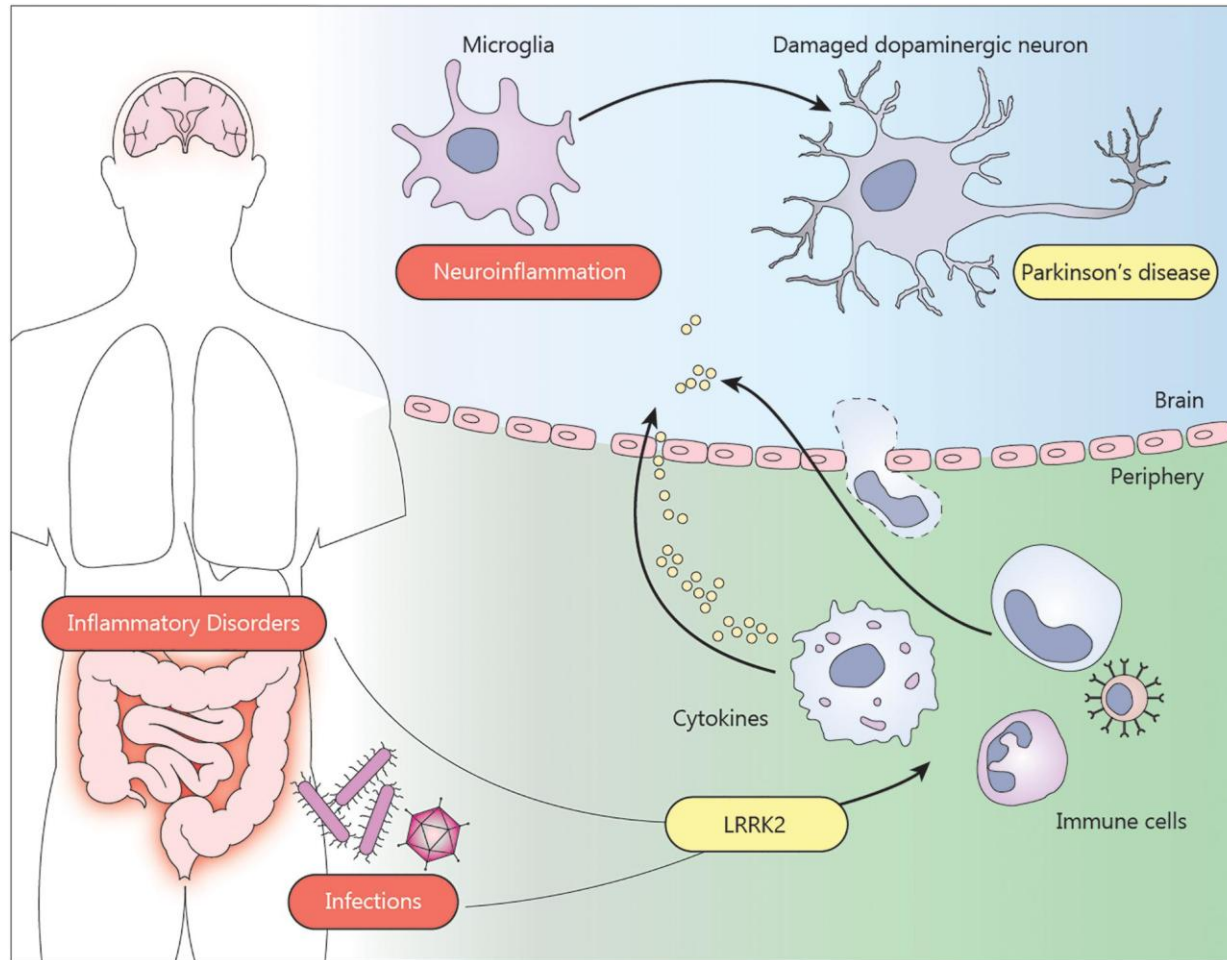
Objective:

The LRRK2 Investigative Therapeutics Exchange (LITE) program supports the development of new therapies that target LRRK2 while also advancing progress toward new LRRK2-relevant clinical biomarkers.



In fase di sperimentazione "preclinica" varie opzioni terapeutiche per riportare LRRK2 nella condizione di "normale attività"

LRRK2 è un fattore di rischio per la malattia di Crohn e altre malattie su base infiammatoria



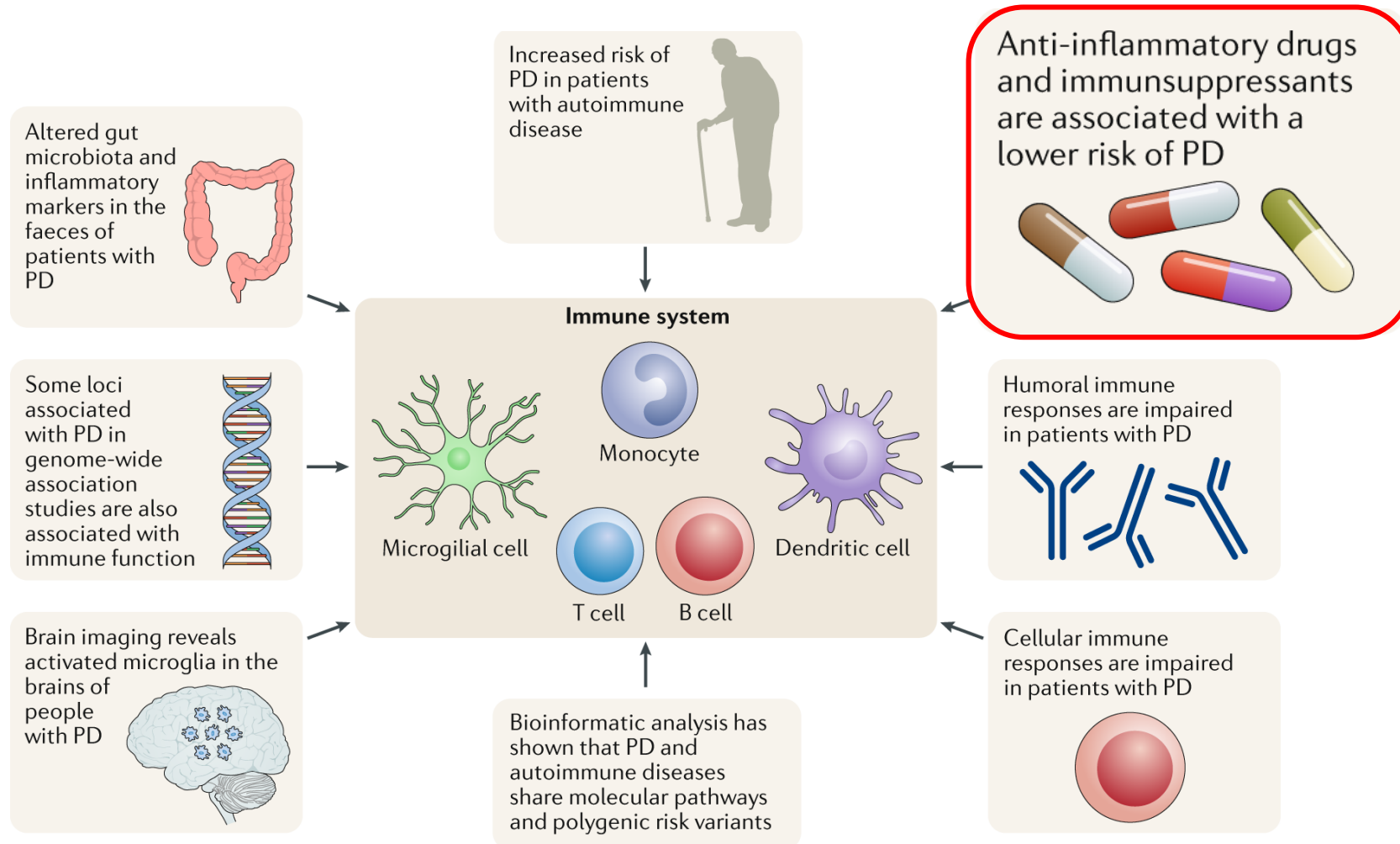
SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH ARTICLE

CROHN'S DISEASE

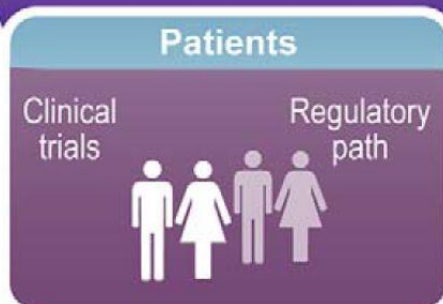
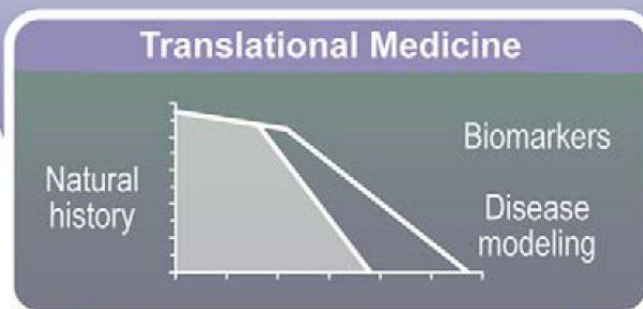
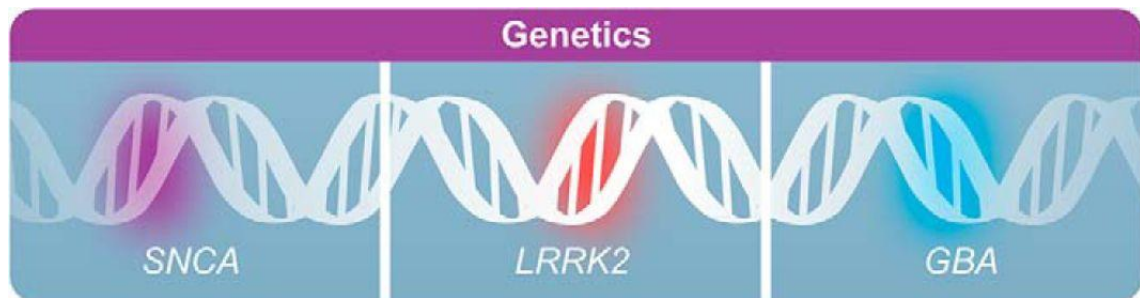
Functional variants in the *LRRK2* gene confer shared effects on risk for Crohn's disease and Parkinson's disease

Altra buona notizia...

Anti-infiammatori non-steroidici proteggono dalla malattia sporadica e associata a mutazioni in LRRK2



L'assunzione regolare di **aspirina** e **ibuprofene** è stato visto essere associato con un **rischio ridotto di malattia** legata a LRRK2 mutata (81% e 49%, rispettivamente).



2004

Scoperto il gene LRRK2

Pazienza, resilienza e gioco di squadra



2026

Farmaci in sperimentazione

La danza aiuta il cervello a Creare connessioni



Il neurone danzante

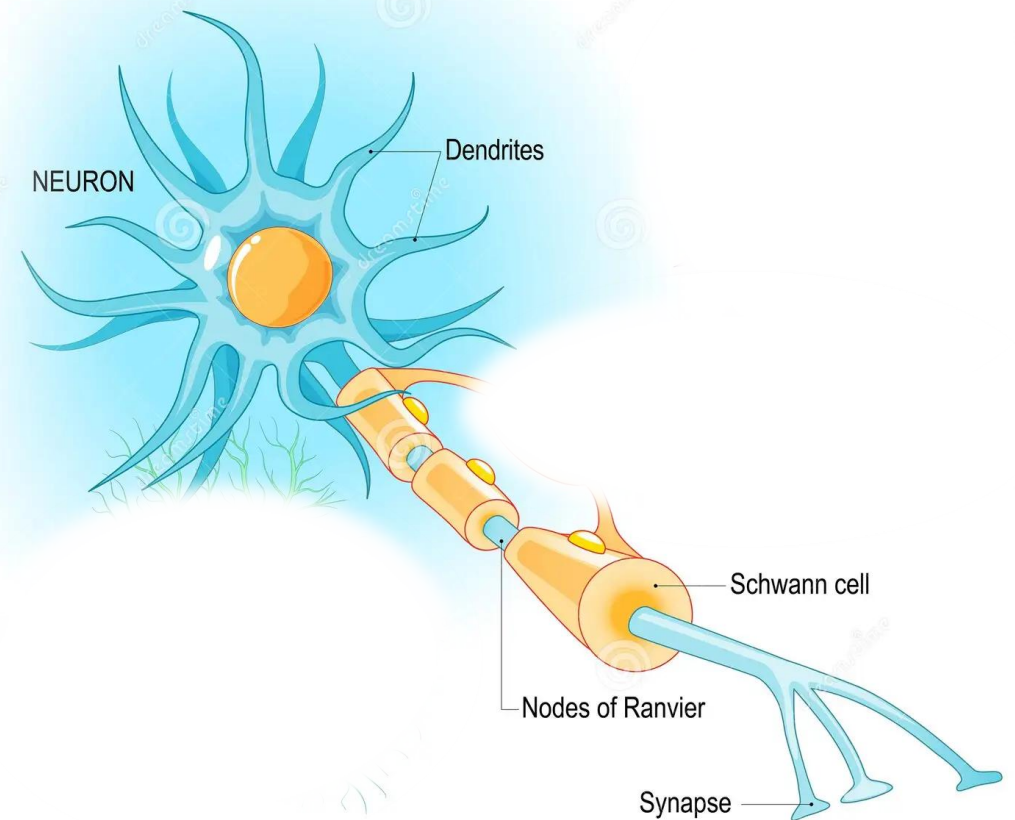


Credits – Giulia Tombesi, PhD

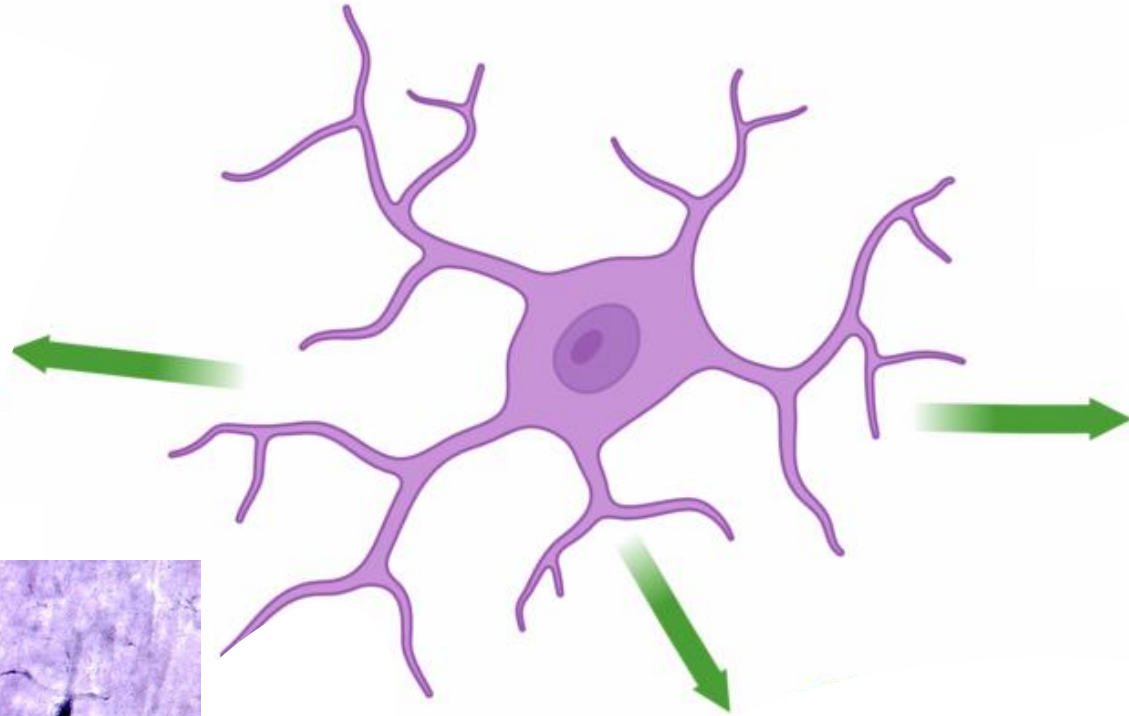
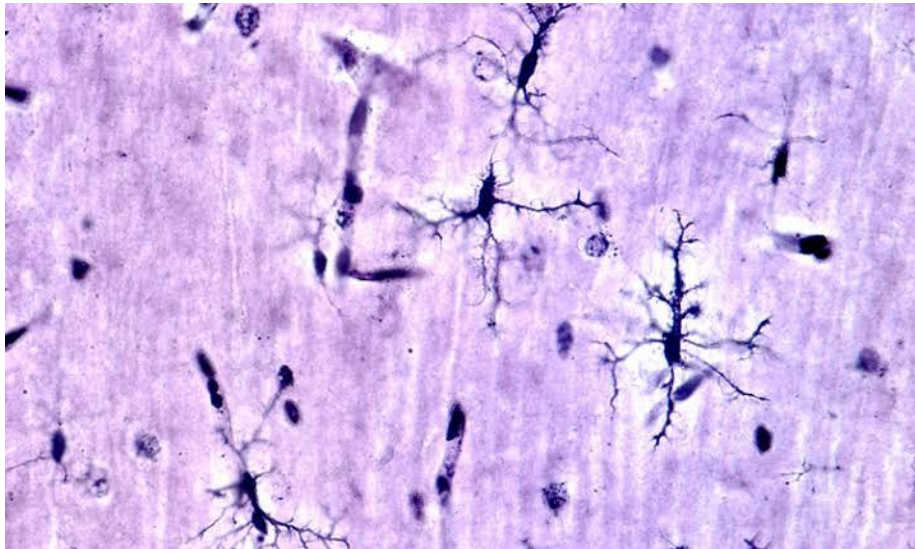
Nuovi pezzi nella scacchiera del Parkinson: dai neuroni alla glia

- La ricerca sul Parkinson si è focalizzata sui neuroni
- Ma l'altra metà del nostro cervello è composto dalle **cellule della glia**
- **Microglia**, Astrociti e Oligodendrociti mantengono i neuroni sani e funzionanti

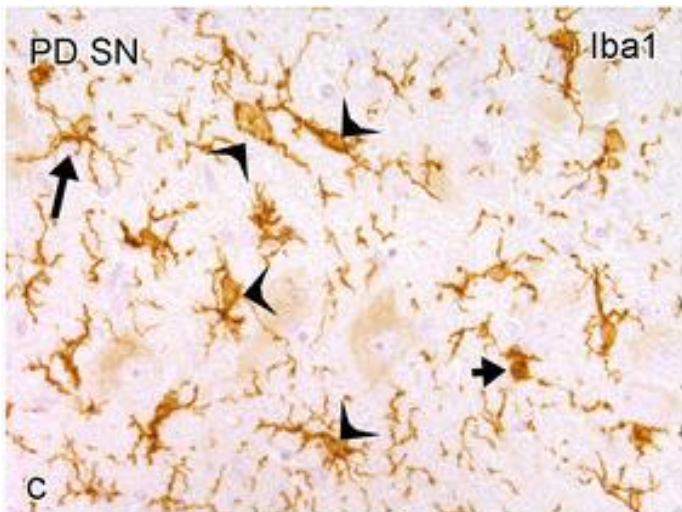
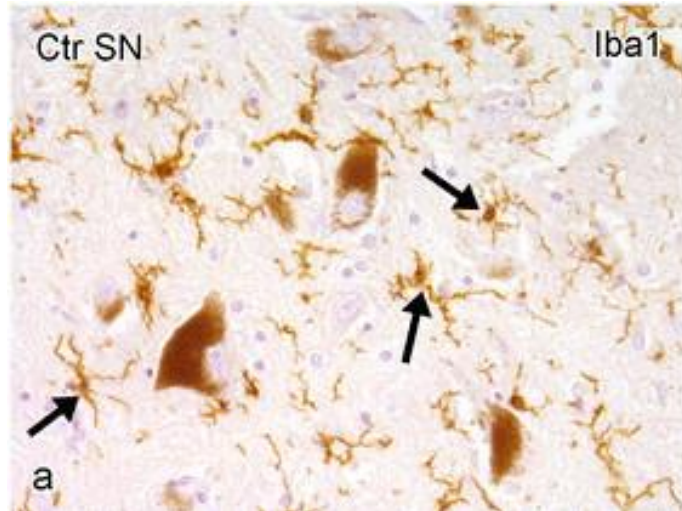
Neuron and Glial cells



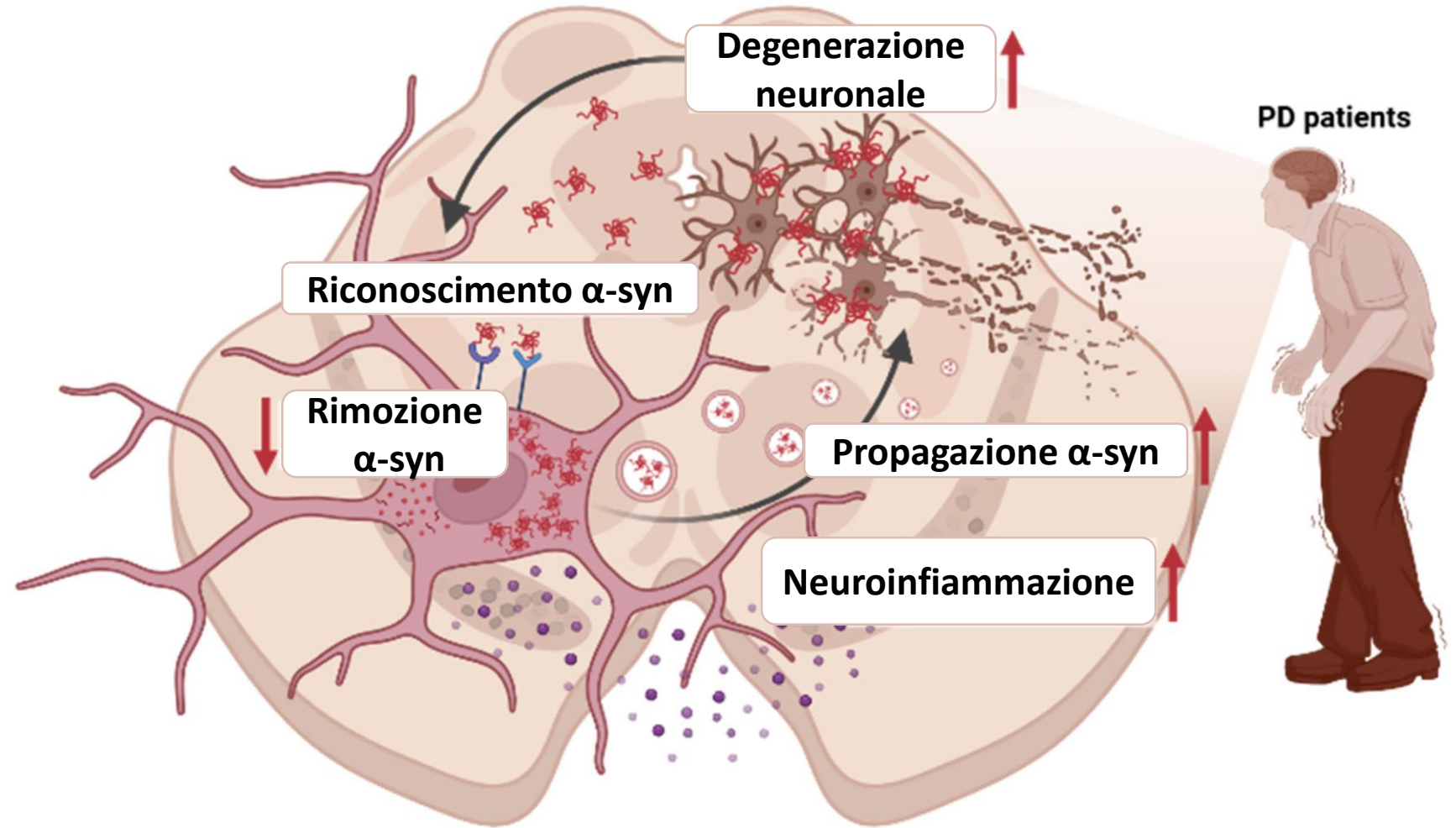
Microglia: Le cellule immunitarie del cervello



Microglia: amica o nemica?



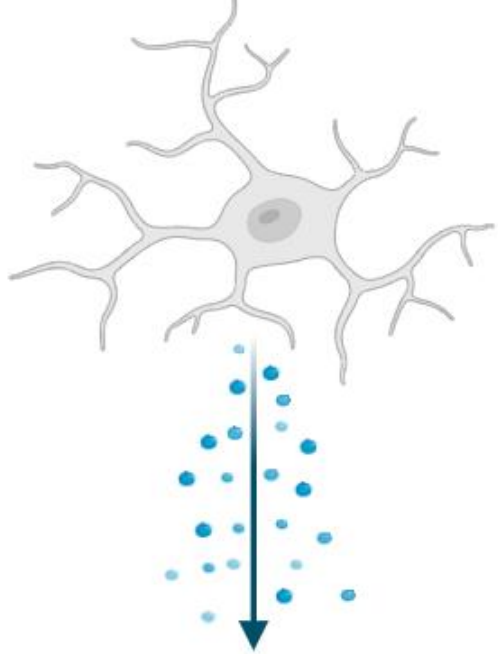
(Doorn et al. 2014)



Adapted from: Eo, H.; Kim, S.; Jung, U.J.; Kim, S.R. Alpha-Synuclein and Microglia in Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Prospects. *J. Clin. Med.* **2024**.

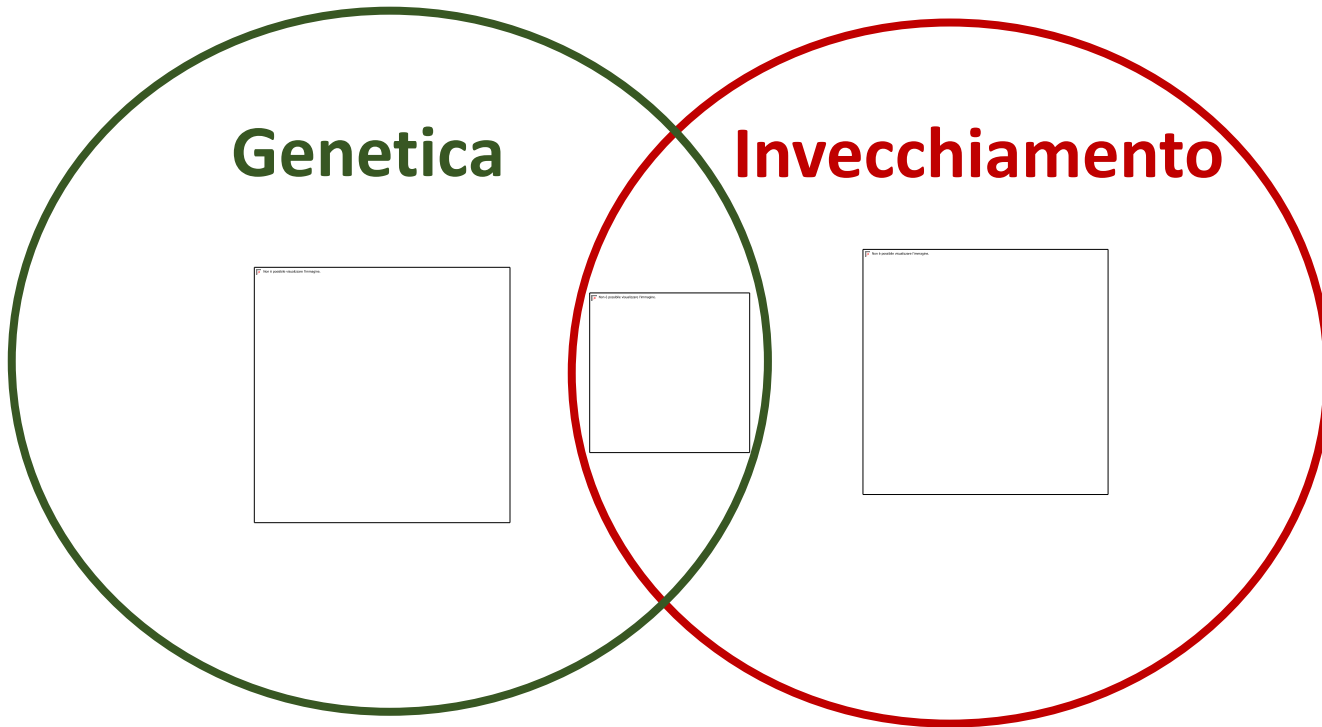
LRRK2 nella microglia: un amplificatore della neuroinfiammazione

Microglia senza mutazioni



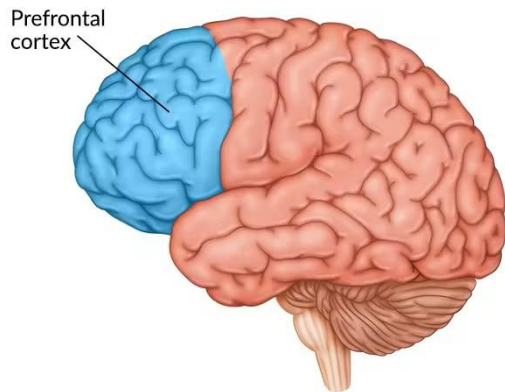
Rilascio normale di citochine e ROS

LRRK2, infiammazione e invecchiamento



- L'età è il fattore di rischio principale per il Parkinson
- Come cambia l'espressione di LRRK2 durante l'invecchiamento?
- Come rispondono all'invecchiamento le diverse cellule del cervello?

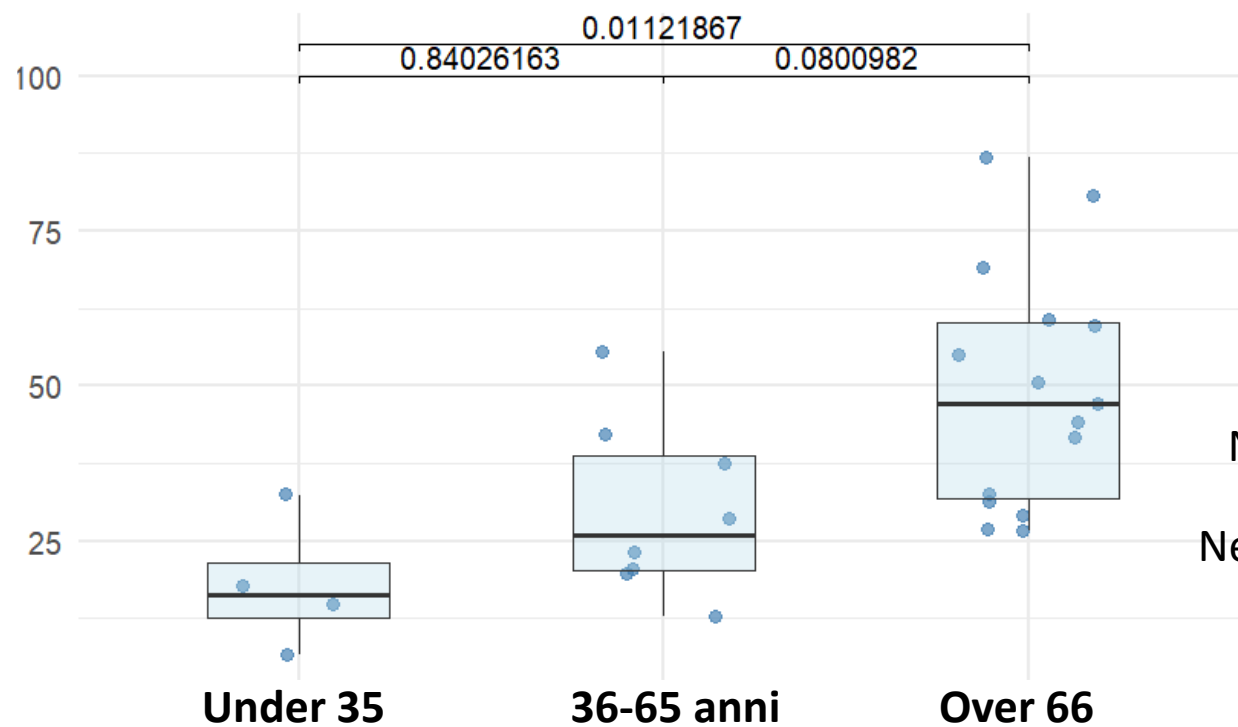
Sequenziamento dell'RNA a singola cellula



- Soggetti sani di tre diverse fasce d'età, da giovani ad anziani
- Abbiamo analizzato l'espressione genica cellula per cellula nel cervello umano, focalizzandoci su **LRRK2**

Più invecchiamo, più microglia esprime LRRK2

Percentuale di microglia esprimenti LRRK2

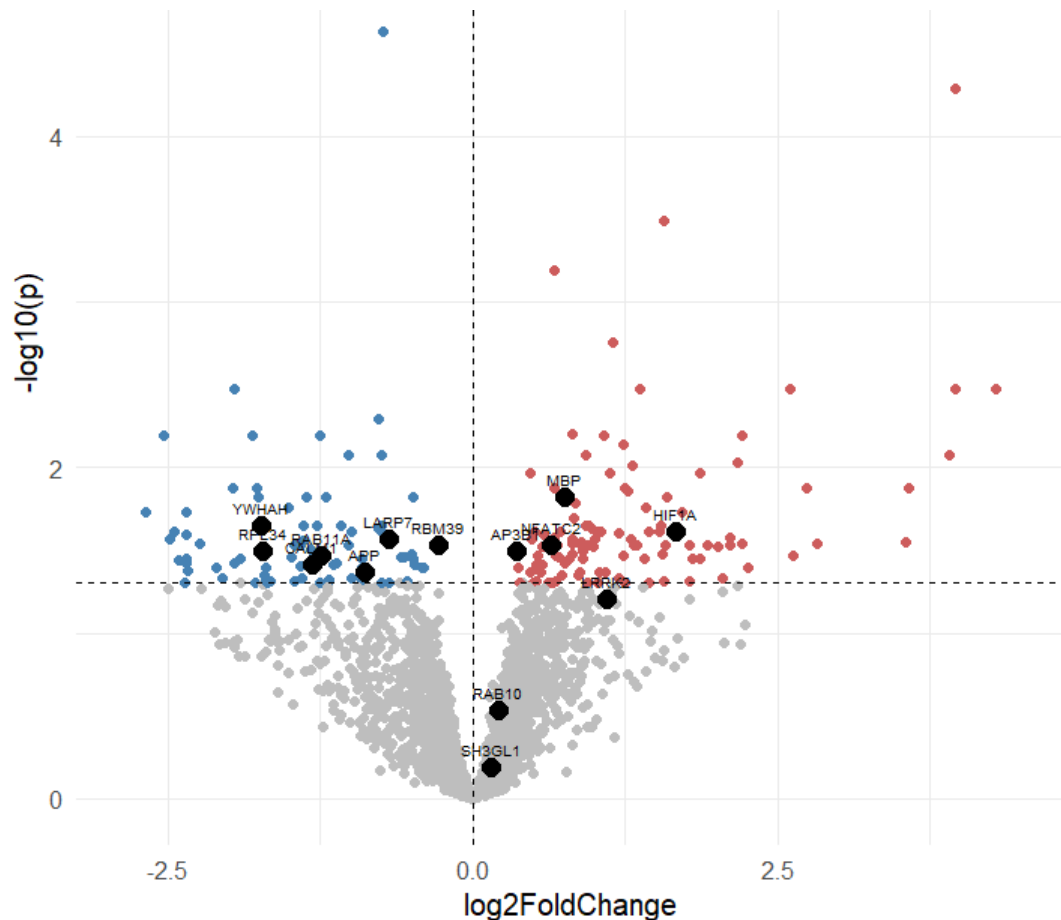


Percentuale di cellule che esprimono LRRK2

	Under 35	36-65 anni	Over 66
Oligodendrociti	2.3% (1.03)	3.1% (0.97)	2% (0.99)
Microglia	17.7% (1.1)	26.1% (1.05)	45% (1.09)
Interneuroni	19.9% (0.79)	14% (0.84)	21.5% (0.89)
Neuroni inibitori	13.5% (0.81)	14.1% (0.8)	15.3% (0.79)
Neuroni eccitatori	34.3% (0.81)	34.3% (0.81)	35.9% (0.79)
Astrociti	14.2% (0.95)	15.5% (0.96)	18.1% (0.91)

Invecchiando, la microglia diventa pro-infiammatoria

Geni che diminuiscono con l'invecchiamento Geni che aumentano con l'invecchiamento



- Oltre a LRRK2 aumenta l'espressione di **fattori di trascrizione pro-infiammatori**, tra cui HIF1A e NFATC2
- Cala invece l'espressione di 14-3-3 η , una proteina che **inibisce l'attività di LRRK2**
- Questo potrebbe indirettamente rendere **LRRK2 più attiva** e favorire la neuroinfiammazione durante l'invecchiamento

Grazie al vostro supporto abbiamo:

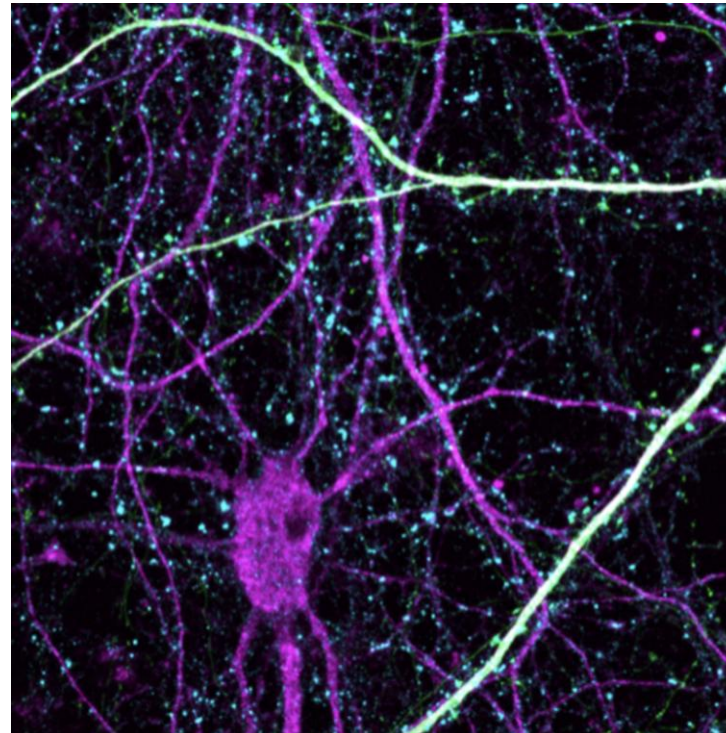
- Ampliato la conoscenza attuale sul ruolo di LRRK2 nella neuroinfiammazione
- Identificato un collegamento chiave tra invecchiamento e fattori genetici che causano il Parkinson
- Gettato le basi per future ricerche che mireranno a validare potenziali bersagli terapeutici per contrastare la neuroinfiammazione


Grazie per il vostro sostegno



Aiutaci a sostenere la ricerca sul Parkinson supportando il finanziamento di una borsa di ricerca!

<https://www.youtube.com/watch?v=SflkZOyJpoE>



 UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA IT | EN

Sostieni la ricerca sulla malattia di Parkinson

Grazie al tuo contributo sarà possibile finanziare un dottorato in Bioscienze sui "Nuovi bersagli molecolari contro la malattia di Parkinson".

Quale importo vorresti donare?

Dati donatore

Nome*

Cognome*

Laboratory of Brain Physiopathology @DiBio | UNIPD



**THE MICHAEL J. FOX FOUNDATION
FOR PARKINSON'S RESEARCH**

