

Padova, 28 maggio 2025

**PARKINSON:
I NANOBODIES RIPRISTINANO LA FUNZIONE DI UNA PROTEINA
FONDAMENTALE PER I NEURONI**

**Team di ricerca internazionale guidato da Padova e Bruxelles apre nuove
possibili terapie per i pazienti affetti dal morbo di Parkinson**

Lo studio *Developing nanobodies as allosteric molecular chaperones of glucocerebrosidase function* pubblicato su «Nature Communications» e condotto da un team di ricerca internazionale coordinato dall'Università di Padova e dal VIB-VUB Center for Structural Biology di Bruxelles, individua un particolare tipo di anticorpi che migliora la funzione di una proteina coinvolta nella malattia di Parkinson.



Nicoletta Plotegher

«Uno dei fattori che possono portare alla comparsa di questa malattia è infatti la perdita di funzione dell'enzima glucocerebrosidasi – spiega **Nicoletta Plotegher, docente del Dipartimento di Biologia dell'Università di Padova e *corresponding author* dell'articolo** -. Quando questo avviene le cellule cerebrali perdono a poco a poco la loro normale attività. Questi speciali anticorpi, chiamati *nanobodies*, potrebbero invertire questo meccanismo ristabilendo la normale attività della *glucocerebrosidasi* e potenzialmente il normale metabolismo cellulare.»

La malattia di Parkinson è la seconda malattia neurodegenerativa più comune e affligge circa 10 milioni di persone nel mondo. È molto probabile che questo numero aumenterà nel tempo a causa del generale invecchiamento della popolazione e, sfortunatamente, non esiste ad oggi una cura. I sintomi iniziali sono tremore e problemi nei movimenti che peggiorano gradualmente, tanto che i pazienti iniziano a mostrare rigidità, lentezza, problemi di equilibrio e, negli stadi più avanzati della malattia, anche demenza.

Le esatte cause della malattia di Parkinson sono ancora poco chiare e molto probabilmente il risultato di un mix tra fattori genetici e fattori ambientali. Uno dei più importanti fattori di rischio nello sviluppo della malattia di Parkinson è il malfunzionamento di un enzima chiamato glucocerebrosidasi, responsabile per la degradazione di alcune classi di lipidi nei lisosomi delle cellule. Mutazioni nel gene che codifica per la glucocerebrosidasi destabilizzano o riducono l'attività dell'enzima, causando l'accumulo di un materiale intracellulare non digerito che ha come conseguenza un danneggiamento delle funzioni cellulari di base.

«Un modo per ripristinare la funzione della glucocerebrosidasi è di stabilizzarla o attivarla utilizzando i cosiddetti “chaperoni molecolari”, che sono delle molecole in grado di legare la

glucocerebrosidasi – **continua Nicoletta Plotegher** -. Tuttavia, la maggior parte degli chaperoni che esistono purtroppo legano il sito attivo dell'enzima, bloccando almeno in parte la sua attività, e questo limita enormemente la loro efficacia. Noi abbiamo sviluppato un approccio completamente nuovo per migliorare la funzione della glucocerebrosidasi, utilizzando dei “nanobodies”, che sono piccoli frammenti di speciali anticorpi che vengono prodotti dai camelidi. Più precisamente, grazie a un finanziamento della Fondazione Michael J. Fox, abbiamo identificato nanobodies in grado di stabilizzare o attivare la glucocerebrosidasi legandosi a regioni dell'enzima lontane dal sito attivo.»

Questo nuovo meccanismo messo a punto dagli autori dello studio permette di migliorare la funzione della glucocerebrosidasi con un meccanismo completamente nuovo. **Hanno infatti scoperto che alcuni di questi nanobodies possono migliorare l'attività della glucocerebrosidasi in maniera significativa in modelli cellulari, e anche migliorare la funzione di uno dei mutanti della glucocerebrosidasi più comunemente associati alla malattia di Parkinson.**

«I risultati sono ancora preliminari ma ci permettono di immaginare nuove terapie per i pazienti affetti da Parkinson – **conclude Chiara Sinisgalli, prima autrice dell'articolo**-. Per trasformare queste scoperte in strategie innovative per trattare la malattia di Parkinson dovremo continuare i nostri studi, in particolar modo volti a sviluppare nuovi metodi per far arrivare questi nanobodies nelle cellule del cervello danneggiate.»



Chiara Sinisgalli

Link allo studio: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-60134-4>