



PhD week 15-19 Aprile 2024



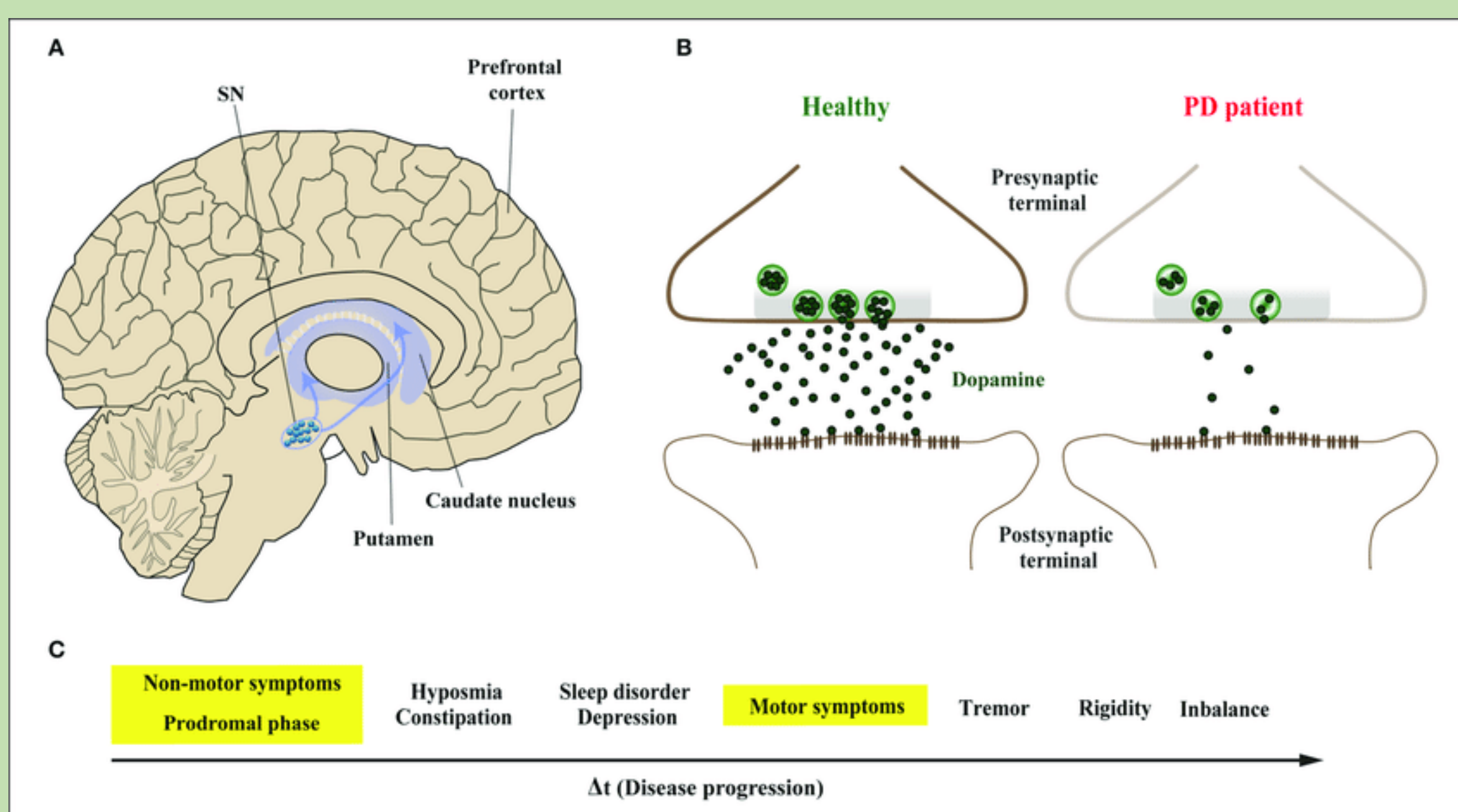
UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

SILVIA ZINI

PRECISION MEDICINE

L'UTILIZZO DEL MODELLO ZEBRAFISH PER CHIARIRE LE BASI MOLECOLARI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Che cos'è la Malattia di Parkinson?



Bridi JC, Hirth F. *Front Neurosci.* 2018.

Si calcola che circa il **2% della popolazione mondiale over 65** sia affetto dalla Malattia di Parkinson (MP). La MP è una patologia neurodegenerativa progressiva che si manifesta sia con **sintomatologia motoria** (riduzione dei movimenti, rigidità e tremore), sia **non-motoria** (depressione, deficit cognitivi, disturbi del sonno, costipazione).

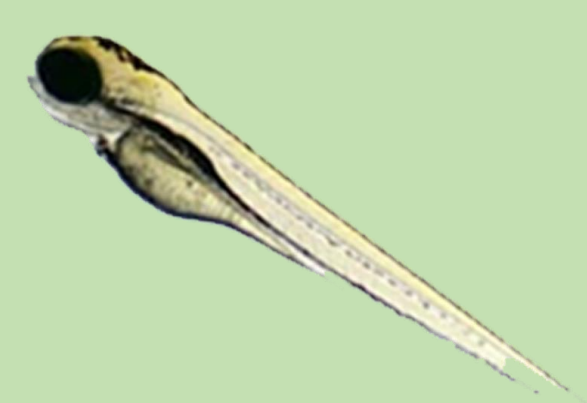
Caratteristiche principali di questa patologia sono la **perdita dei neuroni dopaminergici** del sistema nigrostriatale e la presenza di inclusioni intra-neuronali di natura proteica, definite **Corpi di Lewy (CL)**, che sono principalmente composte dalla proteina neuronale **α -sinucleina**. In condizioni fisiologiche, a livello del terminale presinaptico, l' α -sinucleina controlla il rilascio ed il turnover di dopamina (DA); in pazienti affetti dalla malattia, tuttavia, l'**aggregazione di α -sinucleina** causa la perdita nella normale funzione sinaptica e quindi una degenerazione dei neuroni colpiti dalla presenza di questi aggregati. **Come si inneschi il processo di aggregazione di α -sinucleina rimane tutt'ora ancora sconosciuto.**

Perché Zebrafish?



Embrione:

- Rapido sviluppo esterno
- Trasparenza
- Predisposizione alla manipolazione genetica e elevata omologia al genoma umano (70%)



Larva:

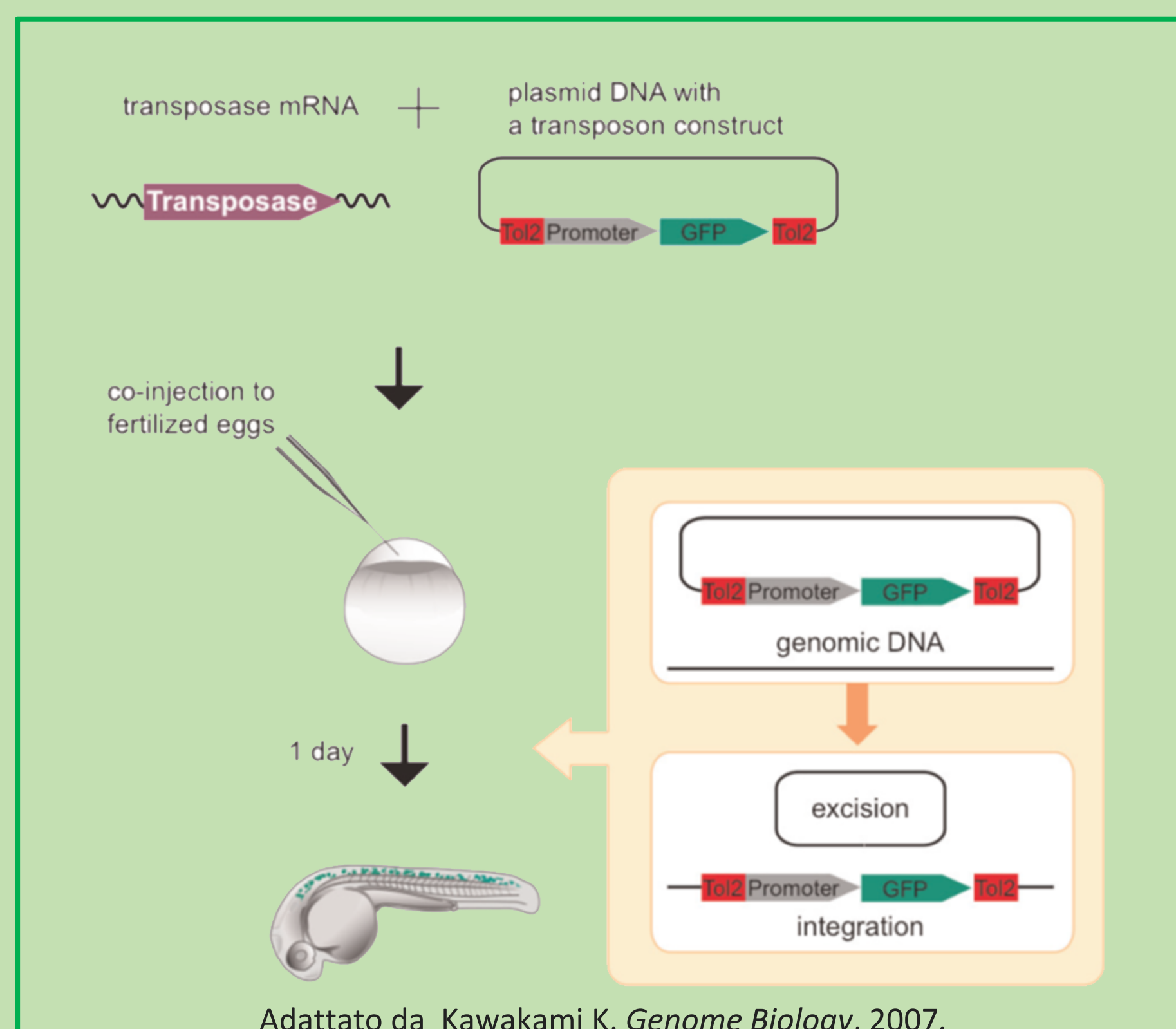
- Test comportamentali
- Sistemi completamente sviluppati a 5 giorni di vita (5dpf)
- Possibilità di **screenings high throughput** di farmaci



Adulto:

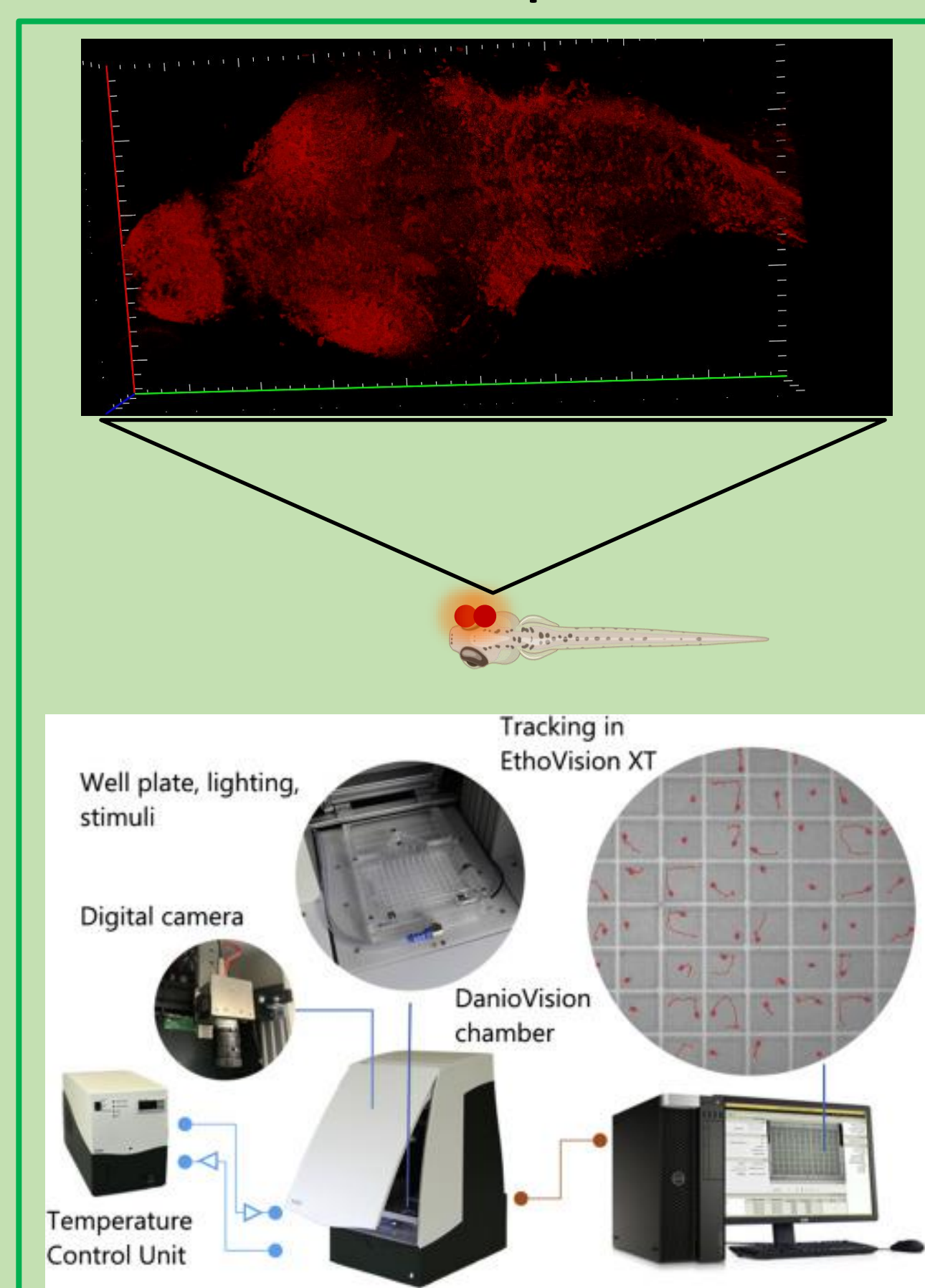
- Sistema nervoso dei vertebrati
- Basso costo e facile mantenimento
- Alternativa valida a roditori e altri mammiferi

Sistema di transgenesi trasposone-mediata

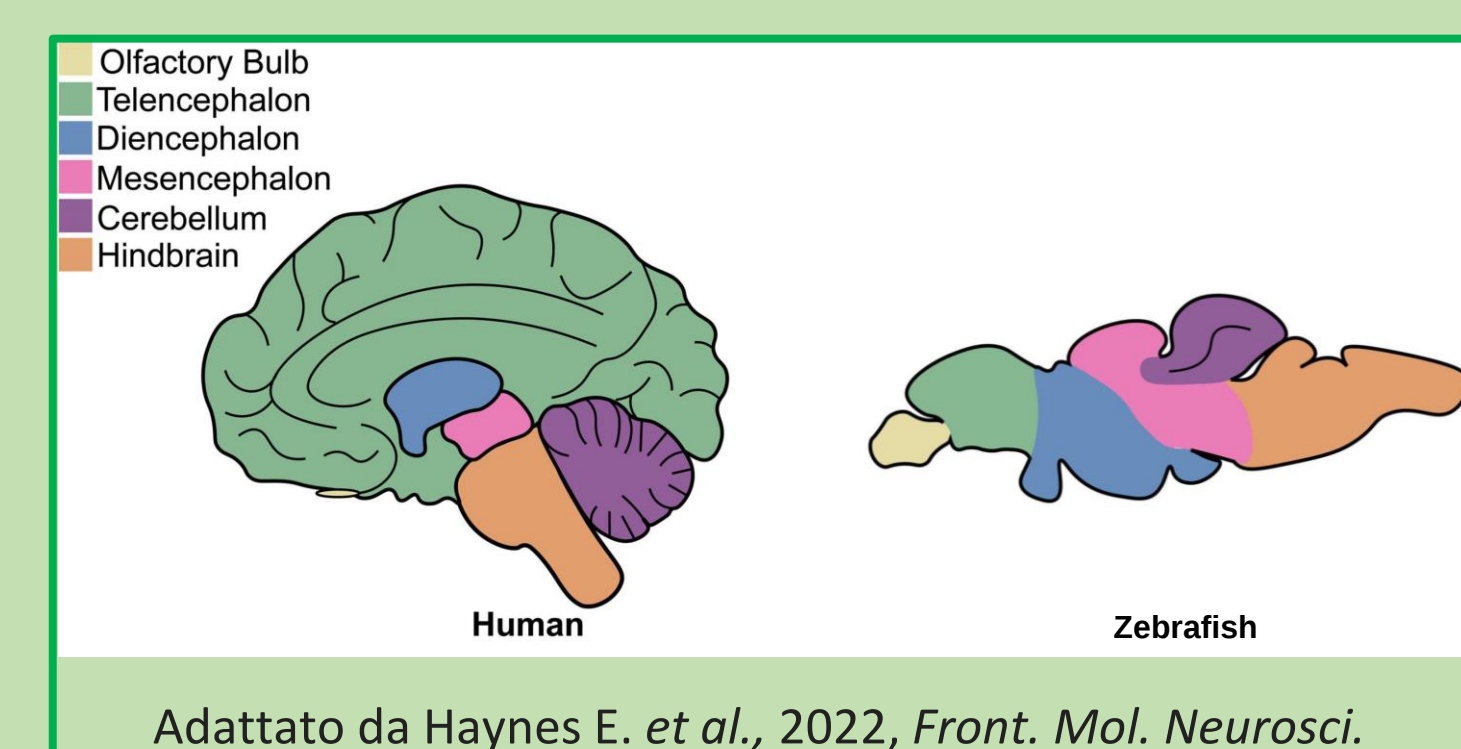


Adattato da Kawakami K. *Genome Biology*, 2007.

Imaging a fluorescenza *in vivo* e analisi del comportamento



Omologia strutturale e funzionale



Adattato da Haynes E. *et al.*, 2022, *Front. Mol. Neurosci.*

L'espressione di proteine di fusione con tag fluorescenti consente di sfruttare la trasparenza di larve ed embrioni per visualizzare *in vivo* la localizzazione e l'attività di proteine fulcro di patologie come la MP. La **microscopia**, l'**analisi del comportamento** e la somministrazione di **farmaci** direttamente nell'acqua, rendono, zebrafish un ottimo modello per lo studio delle malattie neurodegenerative.