

Fisiopatologia del Sistema nervoso

Malattie neurodegenerative:

- **Parkinson**



Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/icgeb-ts>

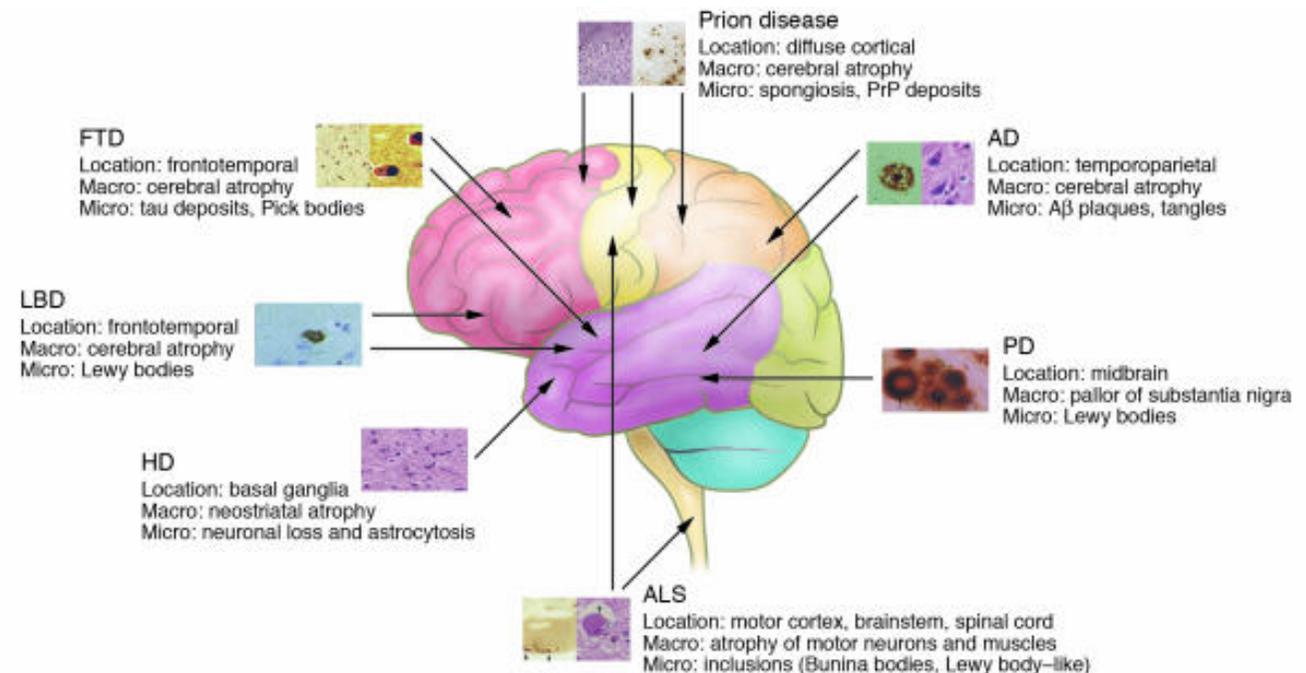
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

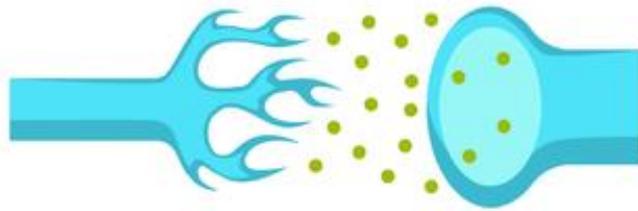
Tel: 040-3757316

e-mail: mromano@units.it

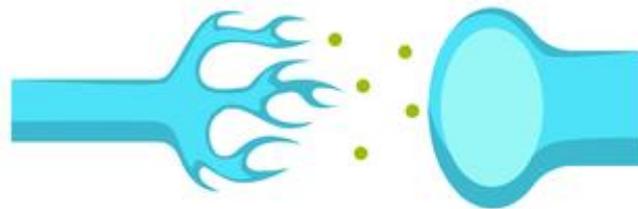


PARKINSON'S DISEASE

SYMPTOMS, RISK FACTORS, PREVENTION



DOPAMIN LEVELS IN NORMAL NEURONES



DOPAMIN LEVELS IN PARKINSON'S AFFECTED NEURONES

SYMPTOMS



SPEECH CHANGES



TREMOR

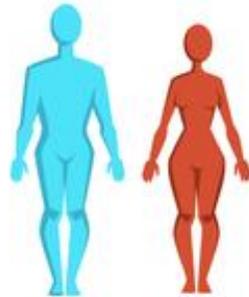


SLOWED MOVEMENT

RISK FACTORS



GENETIC



80%

20%

GENDER



AGE

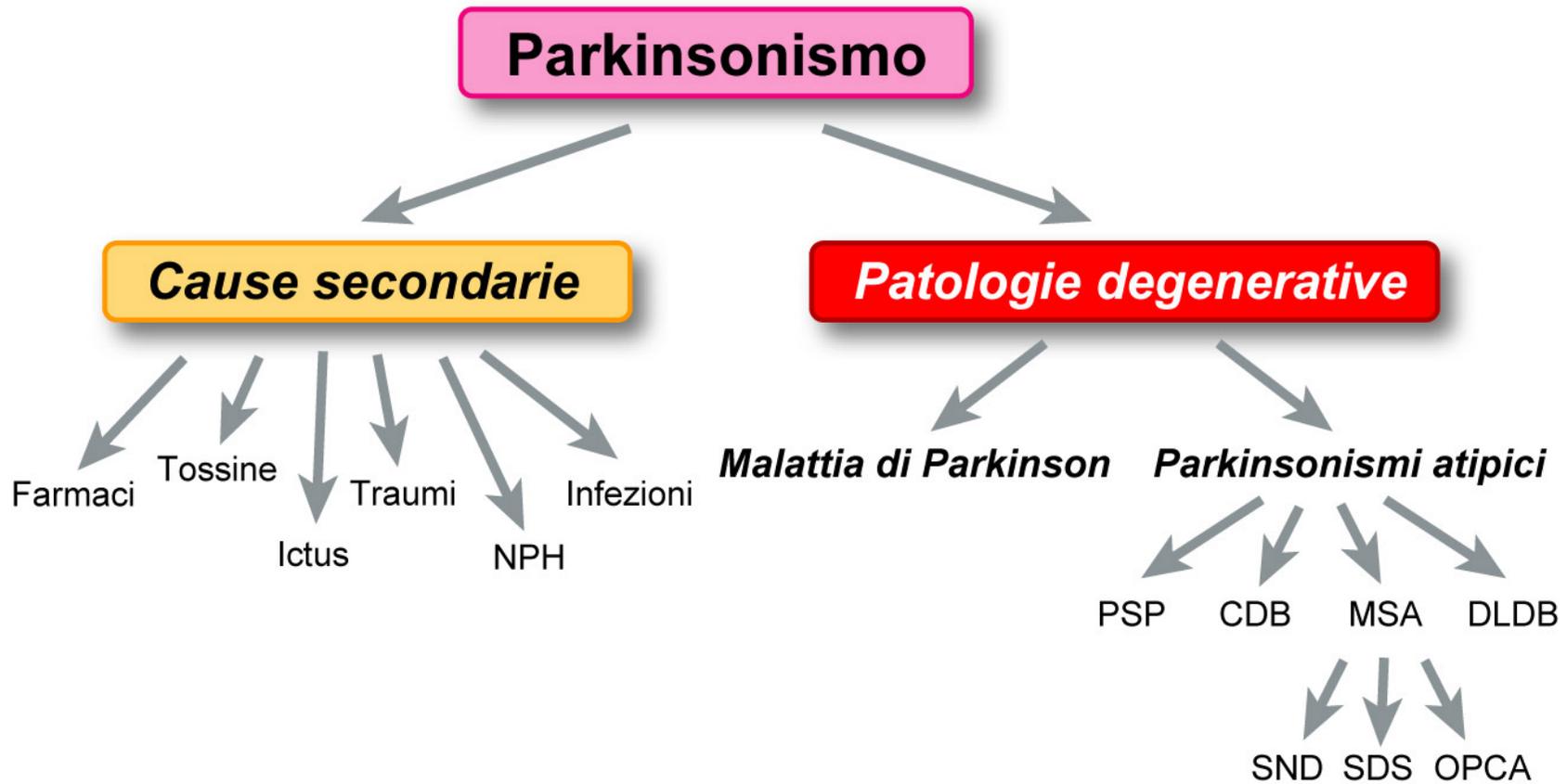


CAFFEINE



AEROBIC EXERCISE

Malattia di Parkinson



PARKINSONISMI

- ❖ **Malattia di Parkinson (MP):** malattia neurodegenerativa caratterizzata da tremore, rigidità e acinesia.
- ❖ MP è la causa più comune di parkinsonismo, ma non l'unica.
- ❖ **Cause di parkinsonismo possono essere classificate come:**
 - **Primarie/degenerative (MP):** malattia neurologica progressiva con una distinta patologia (degenerazione dei neuroni della Sostanza Nera e del Locus Ceruleus).
 - **Secondarie:** causate da fattori ambientali, tossici, strutturali o psicogeni.
 - **Parkinsonismi plus:** forme neurodegenerative che presentano una stretta somiglianza clinica con la MP, ma che si caratterizzano per la presenza contemporanea anche di altri segni neurologici.
- ❖ Diagnosi: essenzialmente clinica.
- ❖ Forme secondarie di parkinsonismo: curabili attraverso una terapia patogenetica.
- ❖ Forme parkinsonismi plus: hanno un'evoluzione clinica più rapida e una risposta ai farmaci scarsa o comunque minore rispetto alla MP.
- ❖ Corretta diagnosi precoce delle diverse forme parkinsoniane è importante sia ai fini terapeutici che in termini di prognosi.

Presenza di un sintomo o segno ulteriore rispetto alla malattia di Parkinson:

- ❖ **Atrofia Multisistemica (MSA)**
- ❖ **Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP)**
- ❖ **Degenerazione Cortico Basale (CBD)**
- ❖ **Demenza a corpi di Lewy (DLB)**
- ❖ **Parkinsonismo vascolare (PV).**

- Frequenza è bassa: prevalenza per le diverse forme non supera i 5 casi su 100.000
- Eccezione: **Demenza a corpi di Lewy** che conta per il 15-20% di tutti i casi di demenza.
- I primi reports clinico-patologici negli anni '60, ma solo alla metà degli anni '90 migliore definizione dei criteri diagnostici, validati e supportati dalle conoscenze della comunità scientifica internazionale.

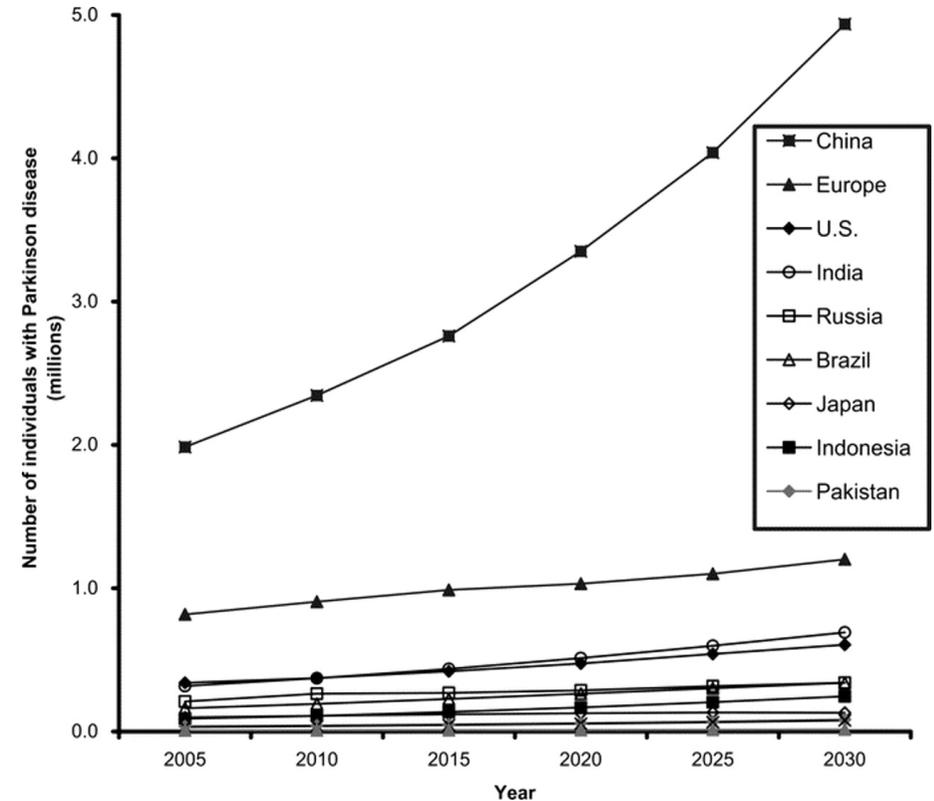
Sindrome: συνδρομή «concorso, affluenza», unione di σύν «con, insieme» e δρόμος «corsa».

Termine che indica un complesso più o meno caratteristico di sintomi, senza però un preciso riferimento alle sue cause e al meccanismo di comparsa, e che può quindi essere espressione di una determinata malattia o di malattie di natura completamente diversa.

Parkinson: epidemiologia

- **Disordine neurodegenerativo più diffuso dopo la malattia di Alzheimer.**
- **Incidenza: 20/100.000**
- **Prevalenza: 160/100.000 (x 4 volte >70aa)**
- **M:F = 3:2**
- **20-40 anni: PD ad esordio in giovane età**
- **< 20 anni: PD giovanile => solitamente familiare**
- **Prevalenza: 1-2% <65 anni -> 4-5% >65**
- Aumentato rischio associato alla storia familiare di PD, insetticidi, aree rurali
- Minor frequenza di PD nei fumatori (controverso)
- Incidenza in base all'età decresce con l'aumento dell'assunzione di **caffè** (da 10/10.000 persone/anno in uomini che non assumono caffè a 2/10.000 persone/anno in uomini che consumano almeno 800 mg/die).
- **ISS Italia: ~ 220.000**
- **10%-20% dei casi diagnosticati solo dopo alcuni anni**

<http://www.epicentro.iss.it/problemi/parkinson/parkinson.asp>



Dorsey et al., NEUROLOGY 2007;68:384-386 Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030

Esordio:

Generalmente tardivo:

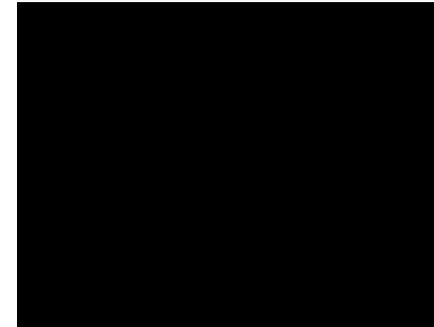
“Late-onset Parkinson’s Disease”

“Early-onset Parkinson’s Disease” <50 anni

Parkinson: clinica e neuropatologia

Quadro Clinico:

- Esordio insidioso (unilaterale) con decorso cronico progressivo (bilaterale)
- Definito clinicamente in base alla **combinazione variabile di sintomi cardinali** (caratteristici ma non esclusivi):
 1. **Tremore a riposo: 69-100% dei casi;**
 2. **Rigidità: 89-99%;**
 3. **Esordio asimmetrico: 72-75%**
 4. **Bradicinesia: 77-98%**
- Altri segni (alterazioni posturali) e sintomi non motori:
 - Autonomici
 - Cognitivi
 - Sonno



<https://youtu.be/zv2MLaBNA4I>



Quadro Neuropatologico:

- Degenerazione dei neuroni nigrali
- Presenza di specifiche inclusioni nigrali "corpi di Lewy"

Parkinson: disturbi non motori

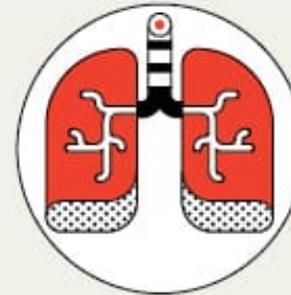
I sintomi: non solo disturbi motori



Depressione,
insonnia



Ipotensione
all'alzarsi in piedi



Difficoltà a respirare
e ad articolare parole



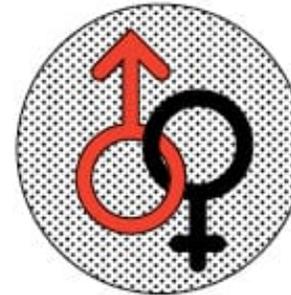
Eccessiva salivazione
e sudorazione



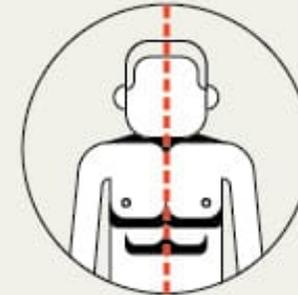
Contrazione del muscolo
orbicolare dell'occhio



Costipazione, disturbi
della minzione



Disturbi
sessuali

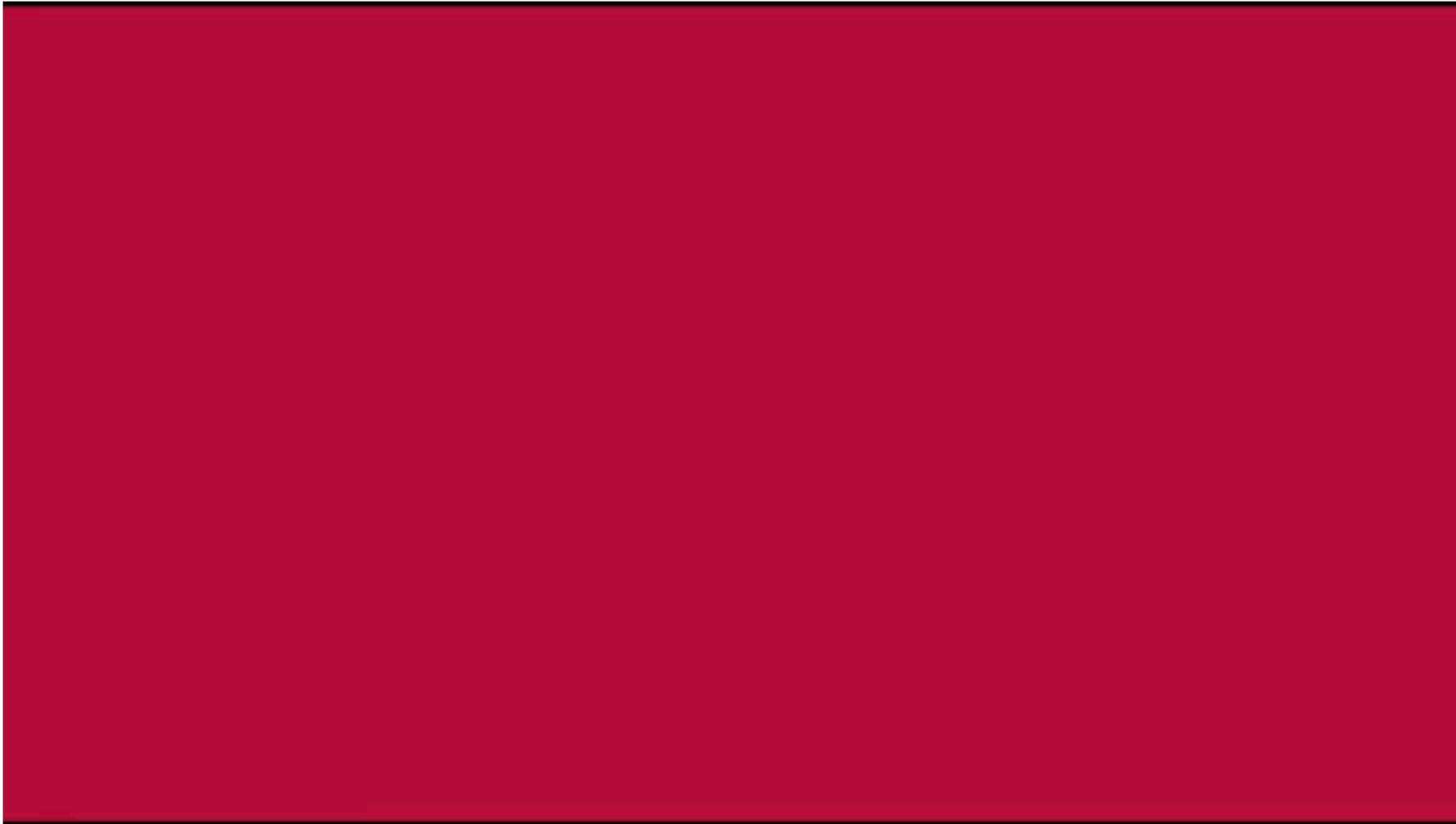


Instabilità
posturale

Fonte: rielaborazione dati Salute

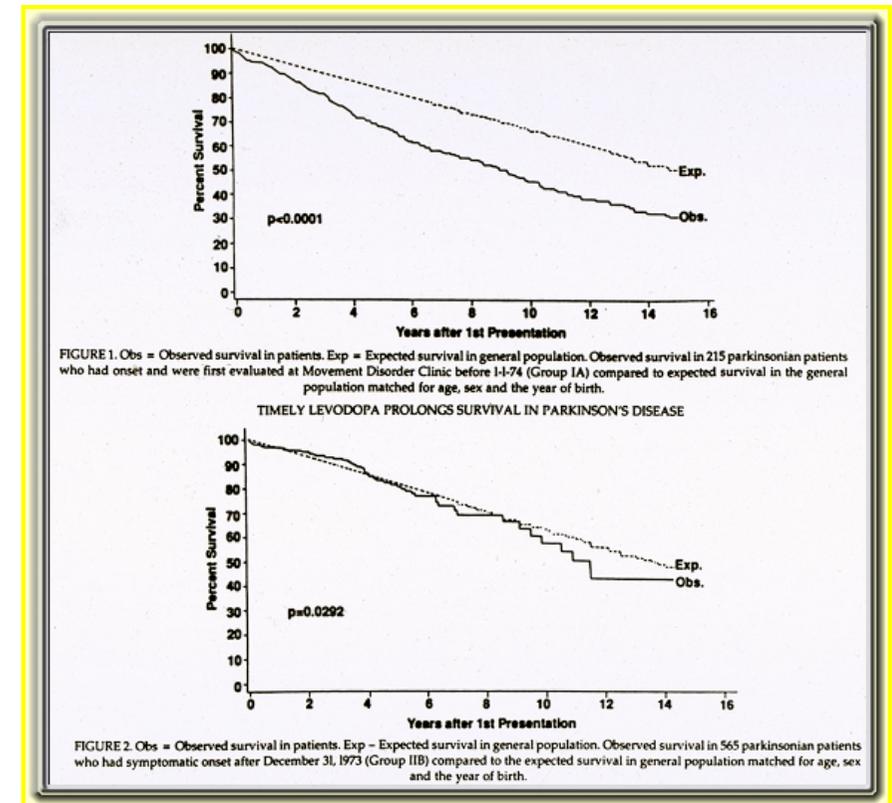
Quali sono i primi sintomi della malattia di Parkinson?

<https://youtu.be/kuSL9re44wI>



Possibile	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di almeno 2 dei 4 segni cardinali (di cui uno deve essere tremore o bradicinesia) • Assenza di sintomi atipici • Documentata risposta a Levodopa o Dopamino-agonisti
Probabile	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di almeno 3 dei 4 segni cardinali • Assenza per almeno tre anni di sintomi atipici • Documentata risposta a levodopa o dopamino-agonisti
Definita	<ul style="list-style-type: none"> • Presenta di tutti i criteri per la diagnosi si malattia di Parkinson possibile • Conferma autoptica

Parkinson: criteri diagnostici



- **Aspettativa di vita:**
 - Diagnosi di MP <65 anni => aspettativa di vita < popolazione generale
 - Diagnosi di MP >=65 anni => aspettativa di vita ~ popolazione generale.
 - Maggiore in soggetti che non sviluppano demenza
 - Prolungata da levodopa e farmaci dopaminergici
- **Cause di decesso:**
 - infezioni polmonari, infezioni vescicali, embolia polmonare e complicazioni di cadute e fratture

Parkinson: demenza

Movement Disorders
Vol. 20, No. 10, 2005, pp. 1255–1263
© 2005 Movement Disorder Society

Clinical Review

A Systematic Review of Prevalence Studies of Dementia in Parkinson's Disease

Dag Aarsland, MD,^{1,2*} Julia Zaccai, MSc,³ and Carol Brayne, MD³

- **Prevalenza di “demenza” nella MP: 25-30%**
- **4% dei casi di “demenza” nella popolazione generale sono ascrivibili a PPD**
- **Pazienti con MP che sopravvivono a lungo => Demenza**

- **Disturbo delle funzioni esecutive: capacità di pianificare, organizzare e regolare un comportamento mirato a raggiungere un obiettivo**
- **Rallentamento della produzione verbale e della risposta alle domande**
- **Disturbo dell'attenzione e delle capacità di astrazione, critica e giudizio.**

Alterazioni nella malattia di Parkinson

Alterazioni molecolari complesse

Perdita di neuroni dopaminergici

- Neuroni dopaminergici producono dopamina, un neurotrasmettitore fondamentale per il controllo del movimento.
- Nella malattia di Parkinson, i neuroni dopaminergici della substantia nigra muoiono progressivamente.
- La perdita di neuroni dopaminergici è la principale causa dei sintomi motori della malattia.

Disfunzione mitocondriale

- Nella malattia di Parkinson, i mitocondri funzionano male e producono meno energia.
- La disfunzione mitocondriale può contribuire alla morte dei neuroni.

Stress ossidativo

- Nella malattia di Parkinson, i livelli di stress ossidativo sono aumentati.
- Lo stress ossidativo può danneggiare i neuroni e contribuire alla loro morte.

Infiammazione

- Nella malattia di Parkinson, è presente un'infiammazione cronica nel cervello.
- L'infiammazione può contribuire alla morte dei neuroni e ai sintomi della malattia.

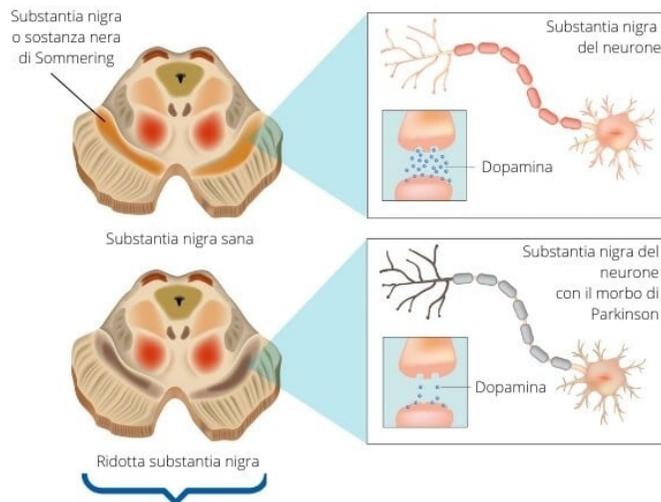
Perdita dei neuroni dopaminergici e sintomi motori della malattia di Parkinson

Ruolo della dopamina

- La dopamina è un neurotrasmettitore cruciale per il controllo del movimento volontario.
- Agisce trasmettendo segnali tra i neuroni nei nuclei basali, strutture cerebrali che regolano il movimento, la coordinazione e la postura.

Perdita di neuroni dopaminergici nella malattia di Parkinson

- La substantia nigra, una regione dei nuclei basali, contiene la maggior parte dei neuroni dopaminergici.
- Nella malattia di Parkinson, questi neuroni degenerano e muoiono progressivamente.
- Perdita di neuroni dopaminergici porta ad una carenza di dopamina nei nuclei basali.



Sezione trasversale del mesencefalo a livello del collicolo superiore

Fattori che contribuiscono alla perdita di neuroni dopaminergici

Causa esatta della morte dei neuroni dopaminergici nella malattia di Parkinson è sconosciuta:

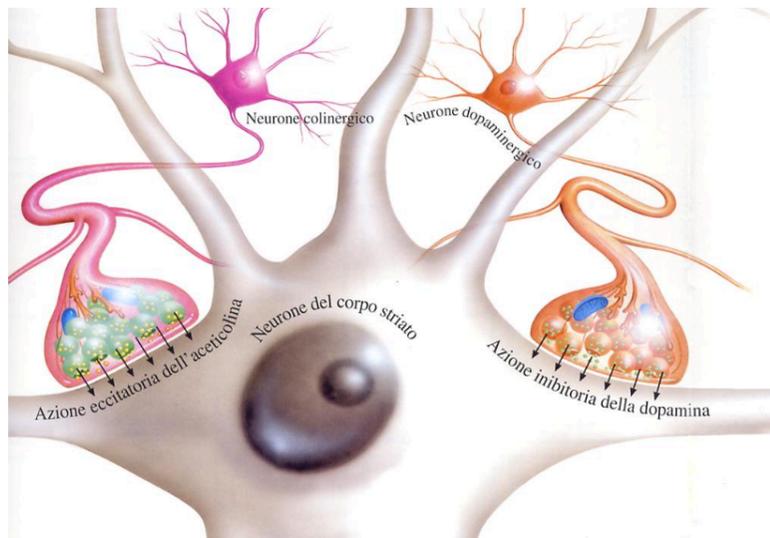
- **Fattori genetici e ambientali**
- **Accumulo di α -sinucleina** in corpi di Lewy.
- **Stress ossidativo**
- **Disfunzione mitocondriale**
- **Infiammazione cronica**

Perdita dei neuroni dopaminergici e sintomi motori della malattia di Parkinson

Conseguenze della carenza di dopamina

Squilibrio tra i segnali modulatori nei nuclei basali:

- Affinché lo Striato funzioni correttamente è necessario un equilibrio tra dopamina ed altri neurotrasmettitori (**ACETILCOLINA**).
- **Comparsa dei sintomi della malattia:** quando la riduzione di dopamina all'interno della **Sostanza Nera** raggiunge **60-80%**.
- Aumento dell'attività inibitoria che ostacola il movimento volontario.
- Diminuzione dell'attività eccitatoria che favorisce il movimento.
- Questo squilibrio causa i sintomi motori distintivi della malattia di Parkinson



Sistema dei gangli (o nuclei) basali

Le quattro strutture che formano i Nuclei Basali entrano nel contesto di tre vie assieme alla Corteccia Frontale:

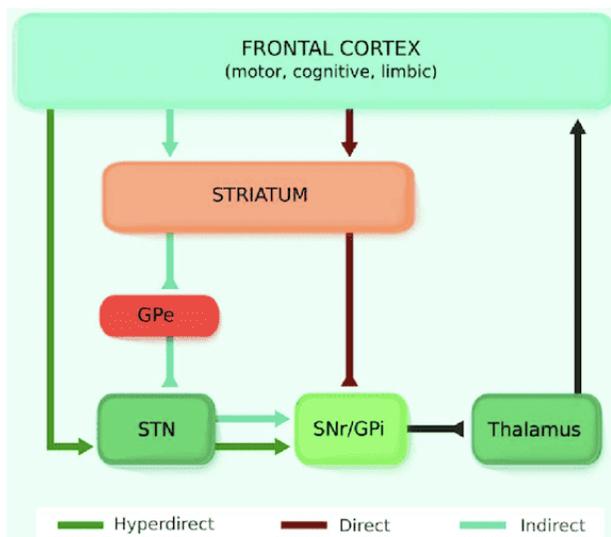
Via diretta (Go): attiva il talamo ed incrementa l'attività di risposta della corteccia.

ATTIVA l'esecuzione dell'azione scelta.

Via indiretta (No Go): inibisce il talamo ed impedisce l'invio di segnali alla corteccia.

INIBISCE il movimento non selezionato.

Via iperdiretta: interviene come segnale di stop, nel momento in cui si verifica un conflitto tra diverse azioni, in modo da conferire maggior tempo alla corteccia per risolvere il conflitto stesso.



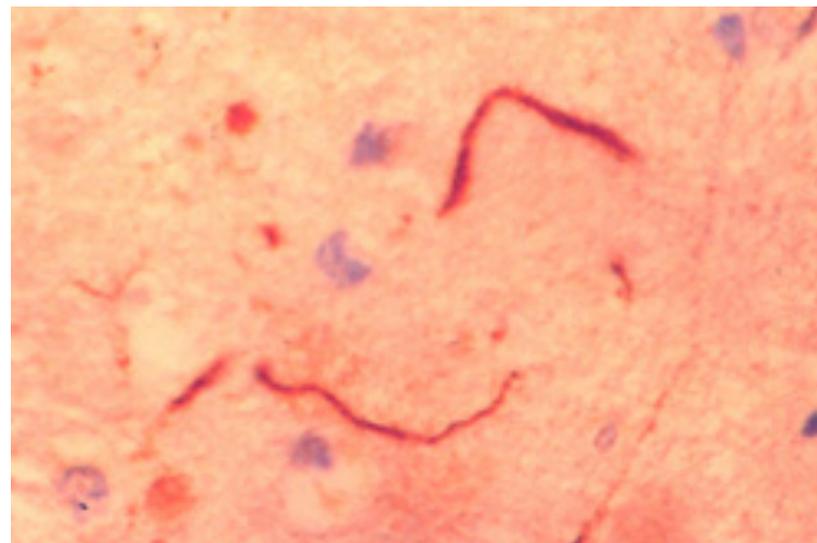
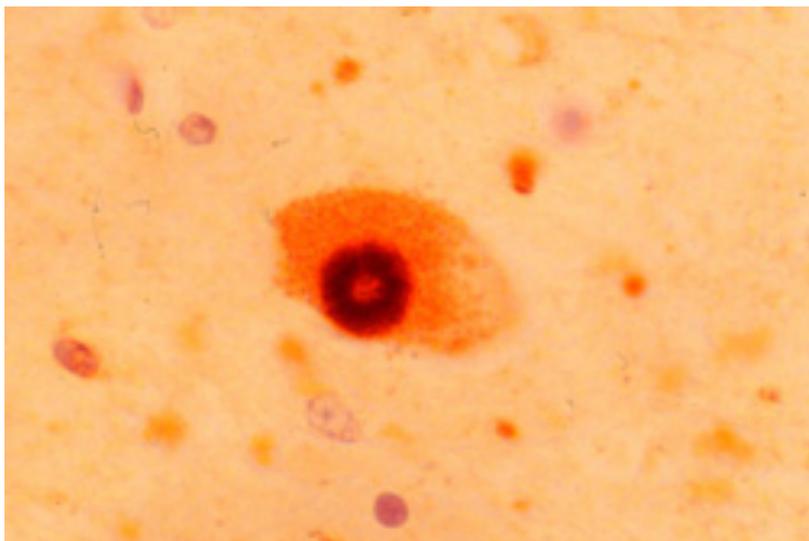
- ❖ **Fisiologia:** DA rilasciata nello striato dalle fibre nigro-striatali tende a **STIMOLARE** la via DIRETTA (per interazione con rec. D1) e a **INIBIRE** la via INDIRETTA (per interazione con rec. D2).
- ❖ **Effetto:** eccitazione della Corteccia cerebrale motoria
- ❖ **Parkinson:** ridotta disponibilità di DA nello striato tende a **INIBIRE** la via DIRETTA e a **ECCITARE** la via INDIRETTA
- ❖ **Effetto:** inibizione della Corteccia cerebrale motoria

Cosa è la malattia di Parkinson

<https://youtu.be/wHFK07ODutA>



Neuropatologia: Corpi di Lewy e Neuriti di Lewy



Corpi di Lewy e Neuriti di Lewy

Corpi di Lewy

Struttura

- Inclusioni intracellulari eosinofile trovate nei corpi cellulari dei neuroni
- Composte principalmente da alfa-sinucleina aggregata
- Oltre all'alfa-sinucleina, contengono ubiquitina, neurofilamenti, sinaptofisina e altre proteine

Localizzazione

- Principalmente nella sostanza nera, ma anche in altre regioni cerebrali come il locus coeruleus, la corteccia e altre aree del sistema nervoso

Ruolo nella patologia

- Indicatore patologico della malattia di Parkinson e della demenza con corpi di Lewy
- Associati a disfunzioni neuronali e morte cellulare

Neuriti di Lewy

Struttura

- Inclusioni filamentose anormali nei processi neuritici (assoni e dendriti)
- Filamenti di alfa-sinucleina aggregata distribuiti lungo i processi neuritici
- Contengono alfa-sinucleina, ubiquitina e altre proteine

Localizzazione

- Presente nelle stesse aree cerebrali dove si trovano i corpi di Lewy, inclusi i nuclei della base, la corteccia e il tronco encefalico

Ruolo nella patologia

- Contribuiscono alla disfunzione sinaptica e alla degenerazione neurale
- Coinvolti nella diffusione della patologia nel cervello

Correlazione con i sintomi

Sintomi motori

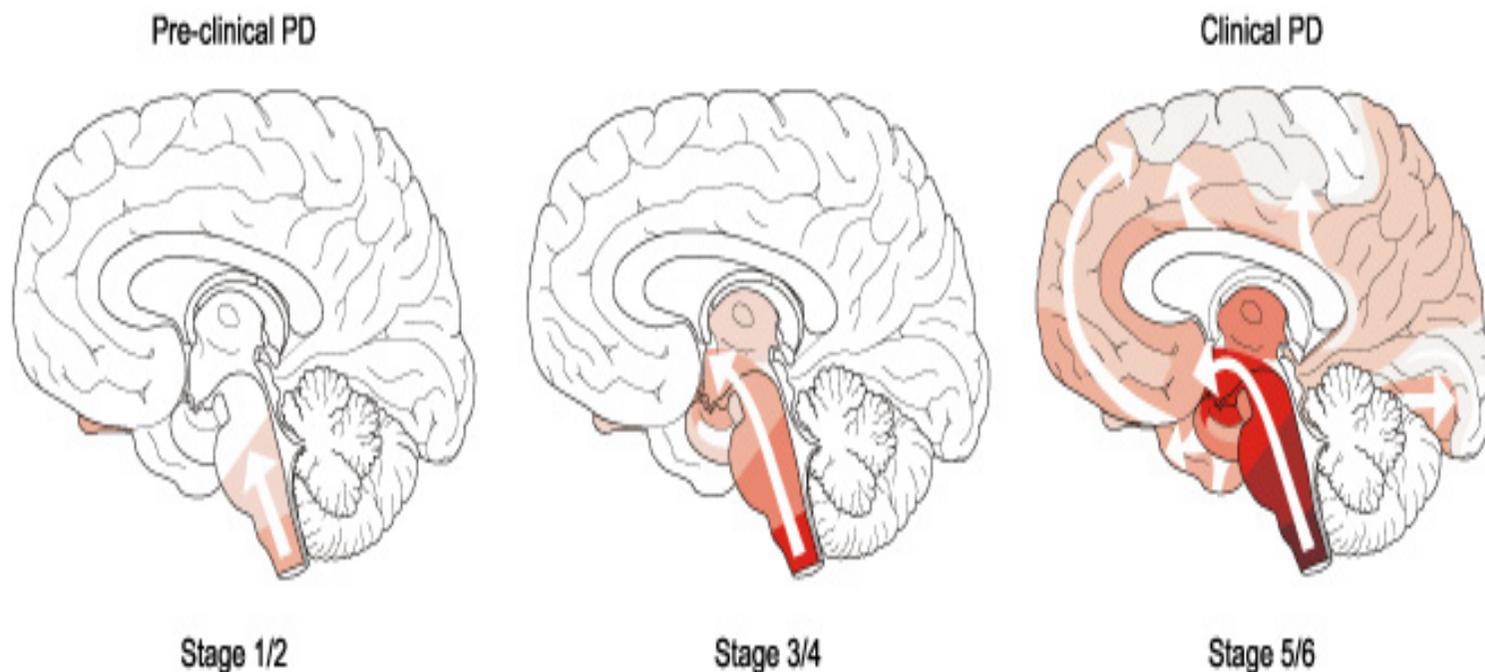
- La presenza di corpi di Lewy e neuriti di Lewy nella sostanza nera e nei nuclei della base è correlata ai sintomi motori della malattia di Parkinson (tremore, rigidità, bradicinesia)

Sintomi non motori

- La diffusione di queste inclusioni in altre aree del cervello è associata a sintomi non motori come demenza, disturbi del sonno, e problemi autonomici

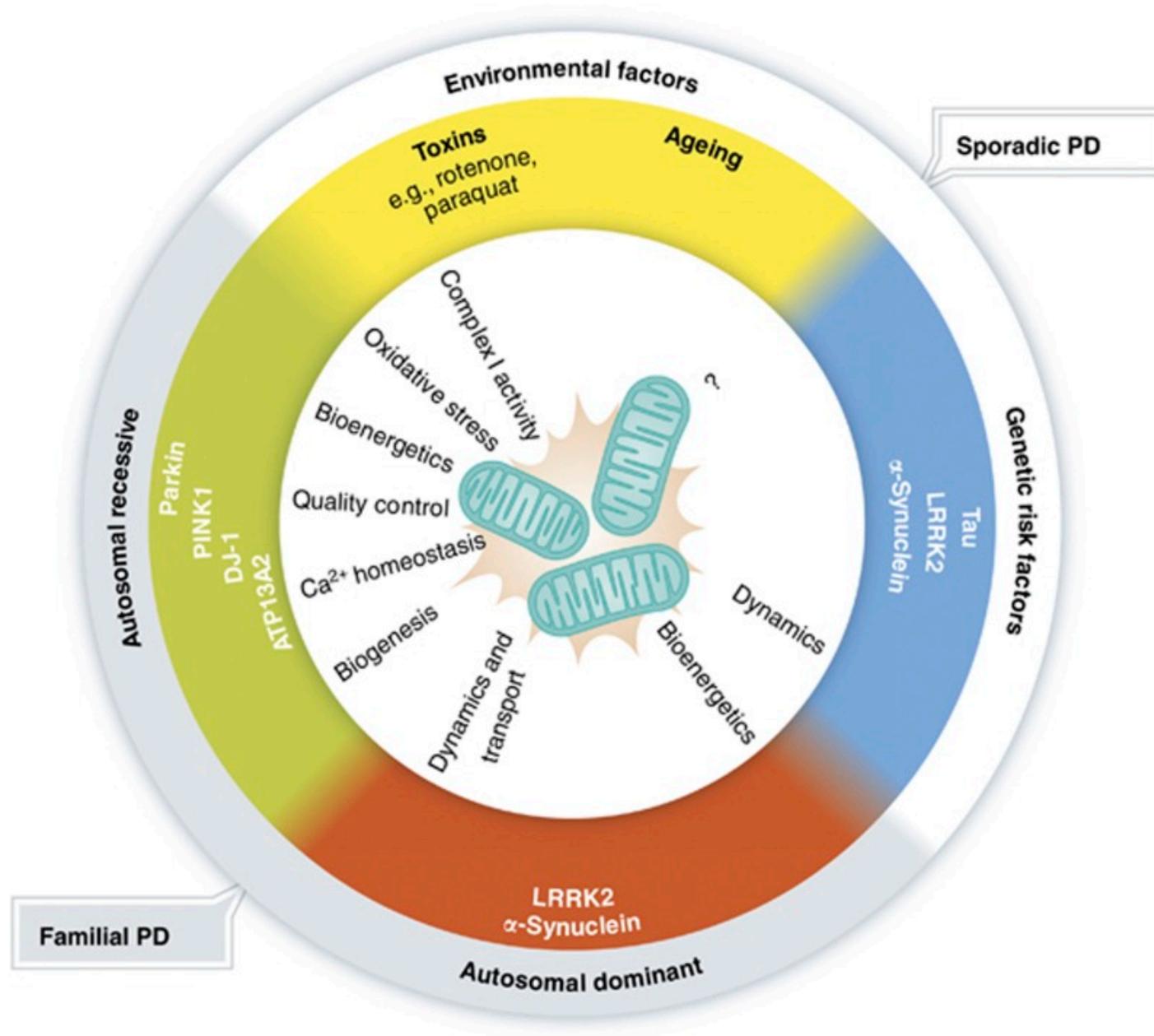
- **Gli aggregati citoplasmatici anormali sono osservabili in:**
 - ✓ **Morbo di Parkinson**
 - ✓ **Demenza a corpi di Lewy**
 - ✓ **Atrofia multi sistemica**
 - ✓ **Alcune forme familiari di morbo di Alzheimer**
- **Localizzazione:**
 - ✓ **Tronco encefalico (Morbo di Parkinson)**
 - ✓ **Corteccia cerebrale (demenza a corpi di Lewy).**

Evoluzione dei Lewy Bodies nel PD



- **Fasi PD:**
 - Presintomatica
 - Sintomatica
 - Demenza
- **Fase 1/2: Locus coeruleus**
 - ✓ Sonno, Olfatto, Umore
- **Fase 3/4: SNpc**
 - ✓ Manifestazioni motorie
- **Fase 5: Cortex**
 - ✓ Demenza
 - ✓ Sintomi comportamentali

Classificazione del parkinsonismo



Classificazione del parkinsonismo

Primario

- **Malattia di Parkinson**

Secondario (sintomatico)

- **Da sostanze tossiche** (Rotenone, Paraquat, MPTP, CO, disolfuro di carbonio, acido cianidrico, manganese, mercurio, metanolo, etanolo, esano);
- **Post-infettivo** (encefalite letargica, sifilide, AIDS, panencefalite subacuta sclerosante);
- **Malattia di Creutzfeldt-Jacob**
- **Da danno strutturale** (tumore cerebrale, trauma, encefalopatia pugilistica, idrocefalo, siringomielia)

Parkinson: cause

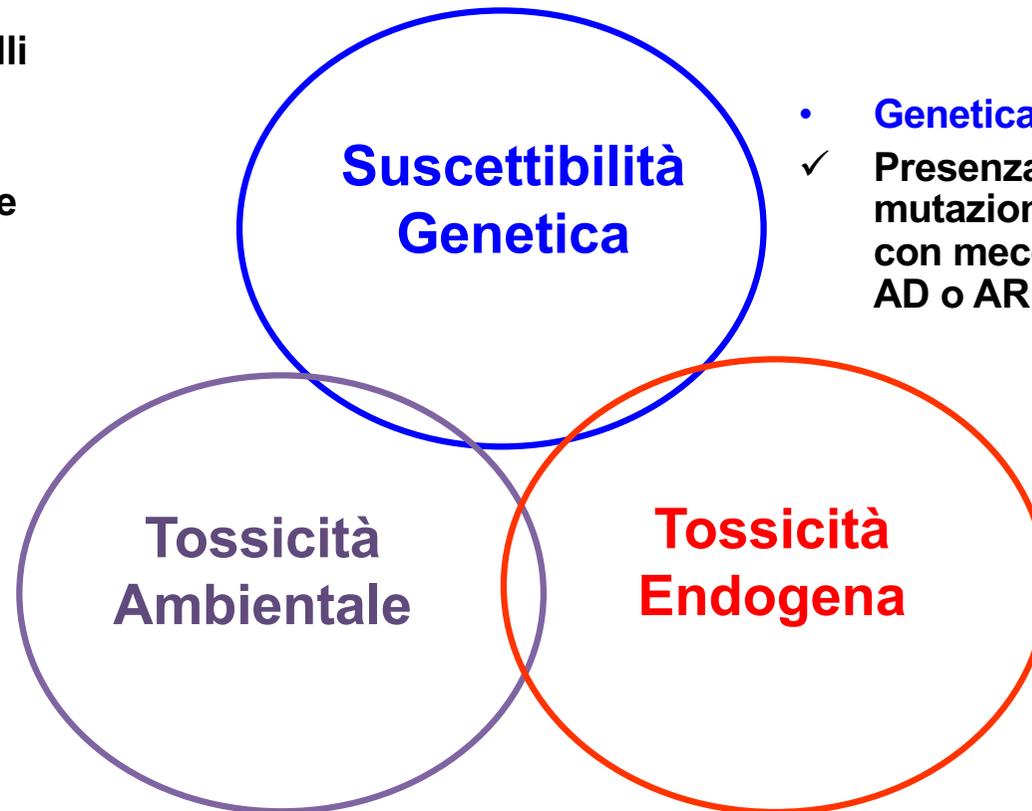
- **Ambiente:**

- **Fattori ▲ Rischio**

- ✓ Esposizione a erbicidi/pesticidi o metalli pesanti
- ✓ Residenza in zone industriali o rurali (acque di pozzo)
- ✓ Traumi ripetuti
- ✓ Esposizione a MPTP

- **Fattori modificano / ▼ Rischio**

- ✓ Fumo
- ✓ Caffaina
- ✓ Esercizio fisico
- ✓ FANS (Ibuprofene)



- **Genetica**

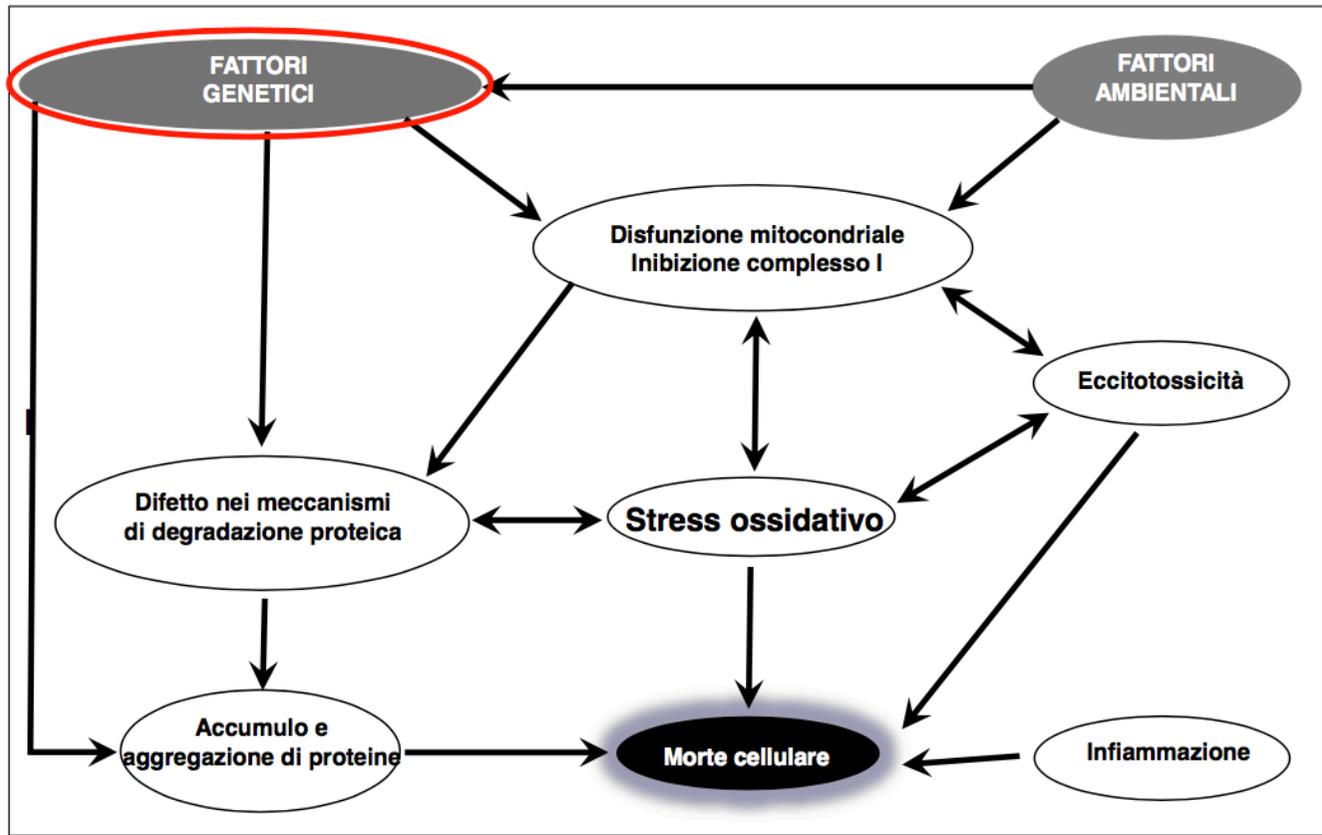
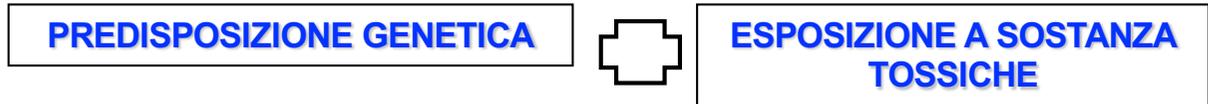
- ✓ Presenza di mutazioni ereditate con meccanismo AD o AR

- **Tossico-endogena**

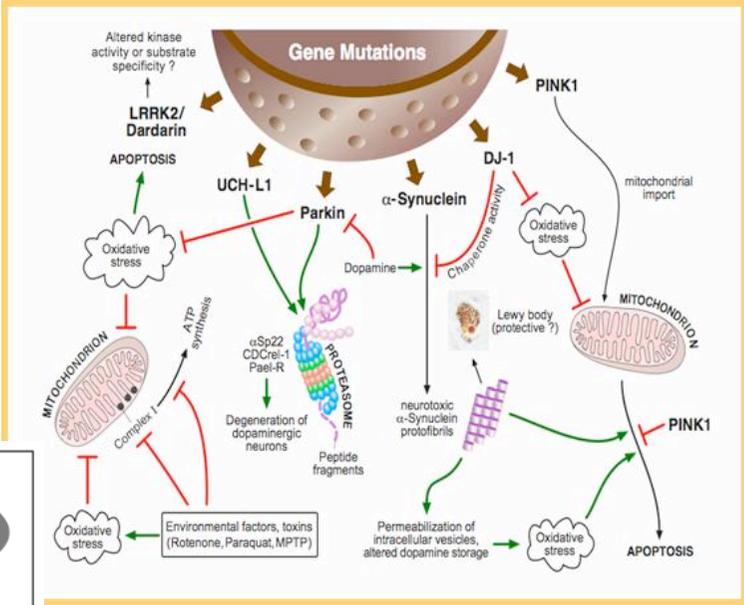
- ✓ Anormale ossidazione della Dopamina, che determina la morte cellulare

Ipotesi patogenetiche

- ✓ Tossico - metabolica (erbicidi/pesticidi)
- ✓ Genetica



PATOGENESI MULTIFATTORIALE



Meccanismi patogenetici convergenti



Dal Demerol al Parkinson

- **PETIDINA:** farmaco analgesico oppioide sintetico, **meperidina**, (MPPP: 1-methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine), (Demerol).
- **MPTP (1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidro-piridina):** composto secondario che si forma durante la sintesi della meperidina.
- **Paraquat:** marcate somiglianze con la MPTP.

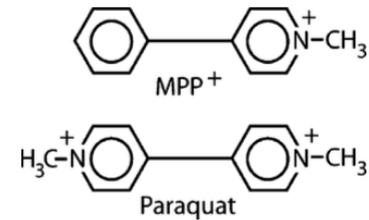
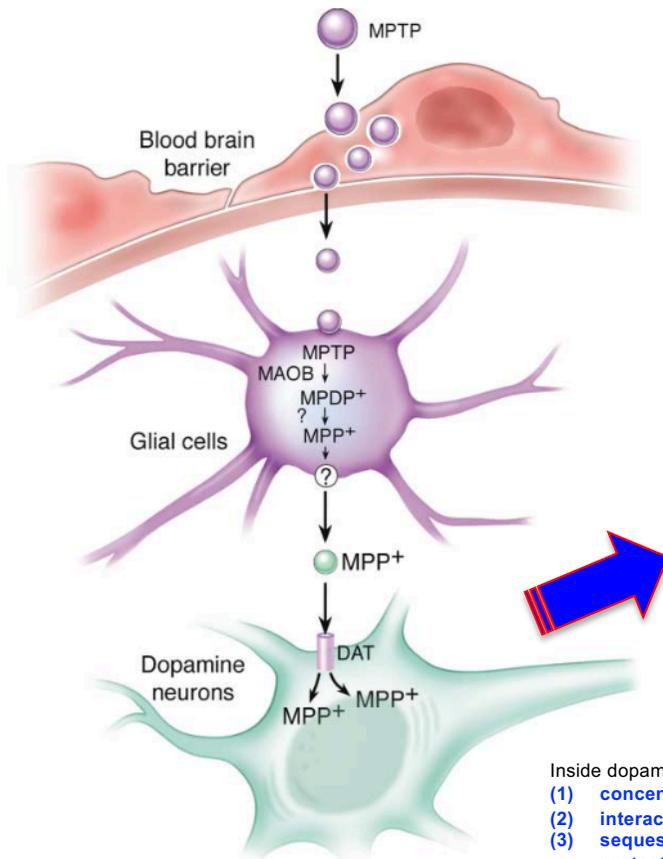
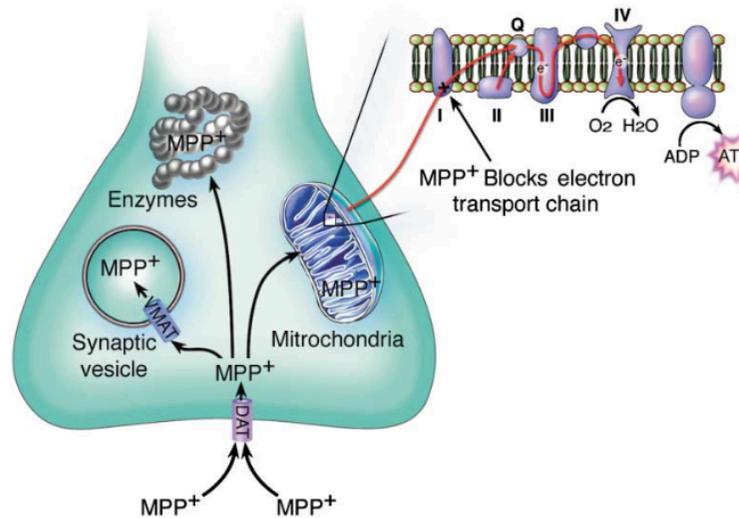


Figure 3. Structural Similarity between Paraquat and MPP⁺. The only difference between these two compounds is the second N-methyl-pyridinium group that paraquat has instead of the phenyl group as seen in MPP⁺.

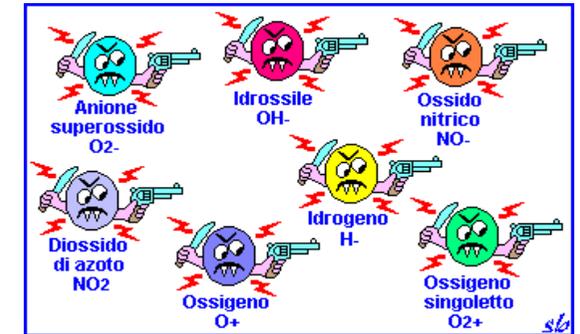


After systemic administration, MPTP crosses the blood-brain barrier. Once in the brain, MPTP is converted to MPDP by MAO-B within nondopaminergic cells, such as glial cells and serotonergic neurons (not shown), and then to MPP by an unknown mechanism (?). Thereafter, MPP is released, again by an unknown mechanism (?), into the extracellular space. MPP is concentrated into dopaminergic neurons via the dopamine transporter (DAT).



- Inside dopaminergic neurons, MPP can follow one of three routes:
- (1) concentration into mitochondria through an active process (toxic);
 - (2) interaction with cytosolic enzymes (toxic);
 - (3) sequestration into synaptic vesicles via the vesicular monoamine transporters (VMAT; protective).

Within the mitochondria, MPP blocks complex I (X), which interrupts the transfer of electrons from complex I to ubiquinone (Q). This perturbation enhances the production of ROS (not shown) and decreases the synthesis of ATP.



Riduzione sintesi ATP (ridotta funzione dei complessi mitocondriali)
 →
 Riduzione attività delle pompe del Calcio
 →
 Accumulo dannoso di calcio intracellulare

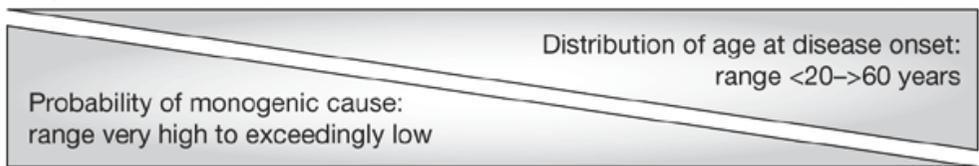
**DANNO MITOCONDRI +
 STRESS OSSIDATIVO
 =
 MORTE CELLULARE**

Breve storia della MPTP e del morbo di Parkinson

- ❖ **1947:** Ziering e Lee (chimici della Hoffman-La-Roche) sintetizzano la 3-imethyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine (**MPPP**), un analogo della morfina che non crea dipendenza. Purtroppo il nuovo farmaco non è che una semplice variante della meperidina.
 - ❖ **1976:** Barry Kidston, uno studente di chimica, tenta di sintetizzare la MPPP per creare una droga ricreativa legale.
 - ❖ **1979:** Kidston inizia a manifestare i sintomi del morbo di Parkinson a causa della presenza di **MPTP** contaminante del farmaco.
 - ❖ **1982:** gruppo di pazienti a San Francisco manifesta i sintomi del morbo di Parkinson dopo aver assunto eroina sintetica.
 - ❖ **1983:** si scopre che l'eroina sintetica conteneva MPTP, una sostanza tossica che può causare il morbo di Parkinson.
-
- **MPTP:** sostanza che si forma accidentalmente durante la sintesi di MPPP.
 - **MPTP:** può attraversare la barriera emato-encefalica e raggiungere il cervello.
 - **SNC:** MPTP viene convertito in MPP+, una sostanza che danneggia le cellule cerebrali che producono dopamina.
 - MPTP può causare una forma reversibile del morbo di Parkinson.

GENETICA

Early-onset PD (~15%) Late-onset PD (~85%)



Principali geni associati con Parkinson

<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/parkinson-disease#resources>

Familial PD

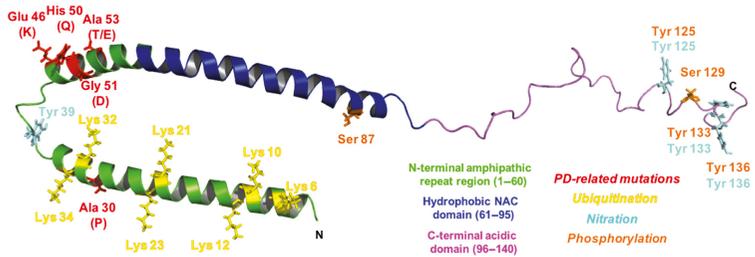
Sporadic PD

<i>Parkin</i>	(~10–20%)
<i>PINK1</i>	(~2–7%)
<i>DJ1</i>	(~1–2%)
<i>LRRK2</i>	(~5–10%)
<i>SNCA</i>	(<0.5%)

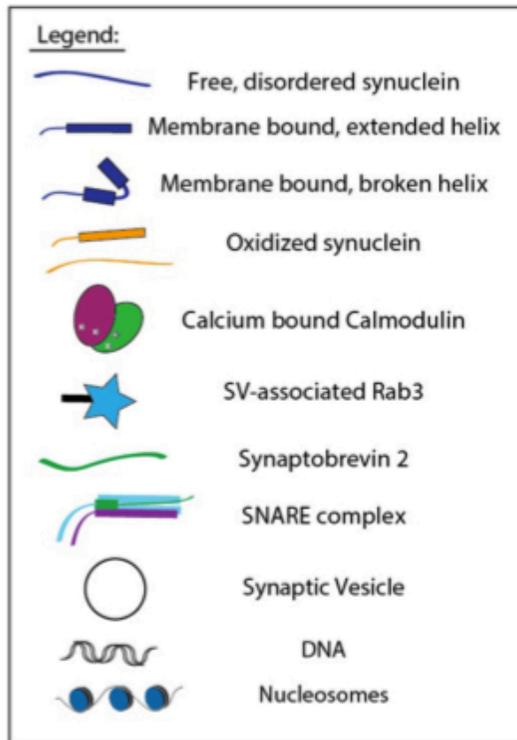
<i>LRRK2</i>	(~2%)
<i>Parkin</i>	(rare, but very limited data)
<i>PINK1</i>	
<i>DJ1</i>	

Source: Nat Clin Pract Oncol © 2006 Nature Publishing Group

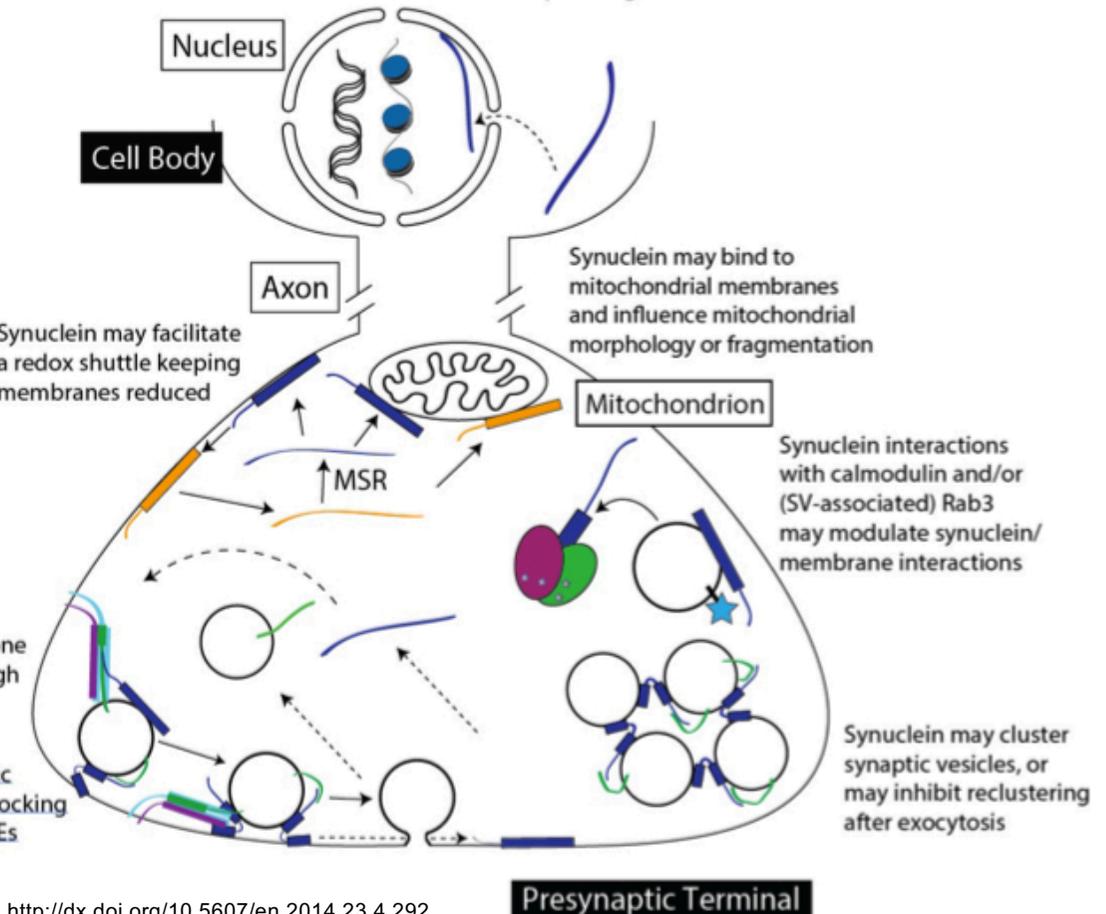
PARK Loci	Gene	Map Position	Inheritance	Disease Onset	Mutations	Susceptibility Variants
PD-associated loci and genes with conclusive evidence						
PARK1/PARK4	<i>SNCA</i>	4q21	Dominant; rarely sporadic	Early onset	A30P, E46K, A53T genomic duplications/triplications	Promotor Rep1, 5' and 3' variants increase risk for PD
PARK8	<i>LRRK2</i>	12q12	Dominant; sporadic	Late onset	>80 Missense variants, >7 of them pathogenic, including common G2019S	G2385R, R1628P increase risk for PD in Asian populations
PARK2	<i>parkin</i>	6q25-q27	Recessive; sporadic	Juvenile; early onset	Approximately 170 mutations (point mutations, exonic rearrangements)	Promoter polymorphisms increase risk for PD; heterozygous mutations may increase risk for late-onset PD
PARK6	<i>PINK1</i>	1p35-p36	Recessive	Early onset	Approximately 50 point mutations, rare large deletions	Heterozygous mutations may increase risk for late-onset PD
PARK7	<i>DJ-1</i>	1p36	Recessive	Early onset	Approximately 15 point mutations and large deletions	Heterozygous mutations may increase risk for late-onset PD
PARK9	<i>ATP13A2</i>	1p36	Recessive	Juvenile KRS, EOPD	>5 Point mutations	Heterozygous variants increase risk for PD
PD-associated loci and genes with unknown relevance						
PARK3	Unknown	2p13	Dominant	Late onset	Not identified	<i>SPR</i> variants may increase risk for PD
PARK5	<i>UCHL1</i>	4p14	Dominant	Late onset	One mutation in a single PD sibling pair	S18Y variant decreases risk for PD
PARK10	Unknown	1p32	Unclear	Late onset	Not identified	Unknown



- **PROTEINA DI 140aa**
- **ESPRESSIONE:** SNC, neuroni, glia (1% proteine citosol)
- **LOCALIZZAZIONE:** terminali nervosi presinaptici (libera, legata a membrana). Mitochondri. Nuclei.
- **FUNZIONI:** turnover vescicole sinaptiche; attivà mitocondri.



Synuclein may localize to the nucleus and/or inner nuclear membrane and interact with histones and/or DNA in a functional or pathological manner



Synuclein may act as a nonclassical chaperone facilitating SNARE complex assembly through a putative interaction with synaptobrevin

Synuclein may bridge between the synaptic and plasma membranes, stabilize vesicle docking or fusion, and possibly interact with SNAREs

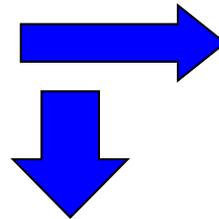
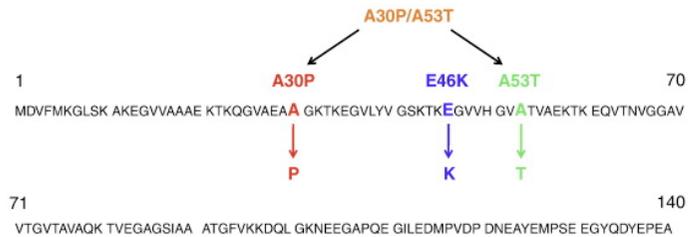
PARK1
PARK4/SNCA
(α -synucleina)



α -Sinucleina mutata

Ala53>Thr , Ala30>Pro , Glu46>Lys

ALANINA mutata con PROLINA

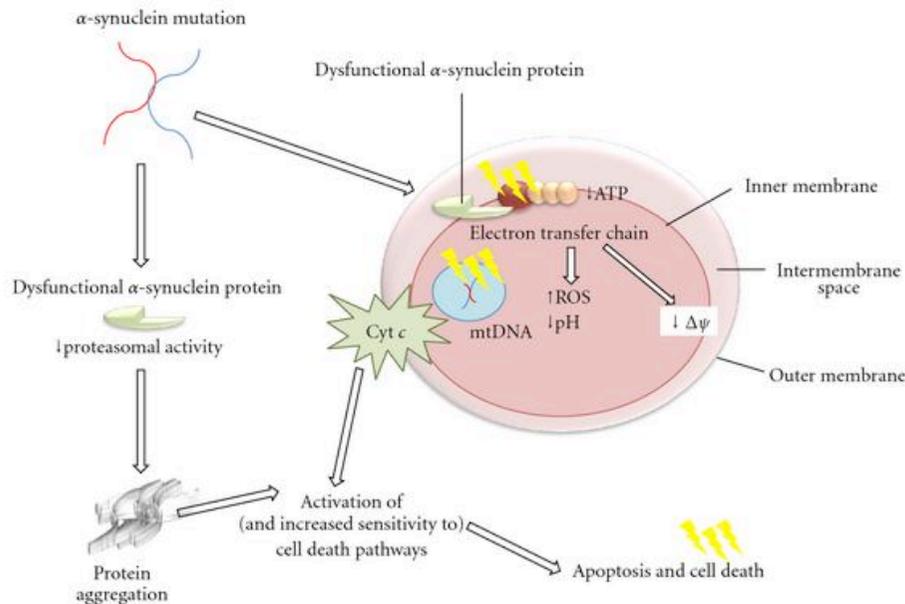


INTERROMPE STRUTTURA ALFA ELICA

Estensione della struttura beta-foglietto

=>

Accumulo di autoaggregati fibrillari insolubili non più suscettibili al processo di proteolisi esercitata dal sistema ubiquitina proteasoma



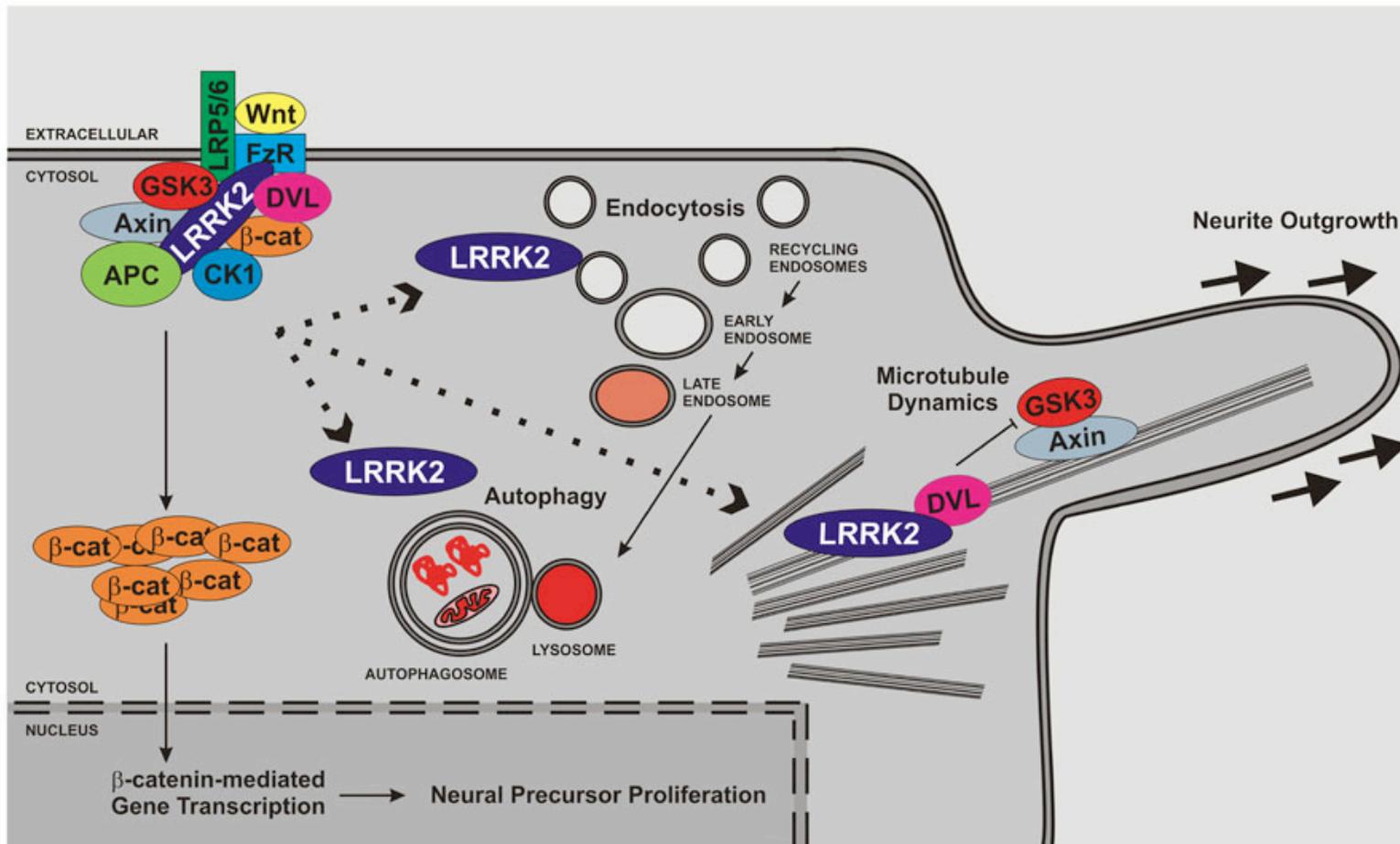
Neurotossicità indotta da:

- Inibizione proteasoma
- alterazione rilascio vescicole sinaptiche
- Rilascio tossico di dopamina

PARK1/4: autosomica dominante

PARK8/LRRK2 (kinasi 2 ricca di ripetizioni di leucina, locus 12q12)

- **DARDARINA** (basco “dardara” = tremore). **Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)**. Domini: chinasi, GTPasi, protein-protein interaction
- **ESPRESSIONE: SNC, cuore, rene, intestino, fegato, leucociti**
- **LOCALIZZAZIONE: citosol, 10% membrana esterna mitocondriale**
- **FUNZIONI: Traffico vescicolare sinaptico. Funzioni mitocondriali**



PARK8: autosomica dominante

Penetranza bassa

Mutazioni PARK8



PD SPORADICO

2%

PD FAMILIARE

5-8%

Penetranza incompleta, età-dipendente:
17% a 50 anni - 85% a 70 anni
Espressività variabile

Mutations showing:

Segregation

R1441C Y1699C G2019S
 R1441G I2020T

I1371V R1441H I2012T T2356I

Association

G2385R

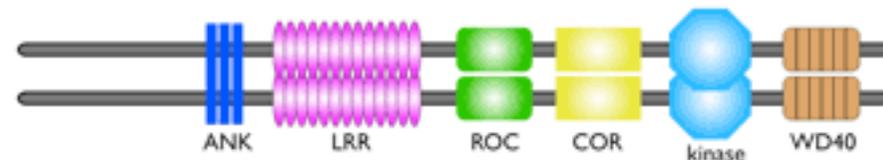
Polymorphisms

C228S A716V K871E

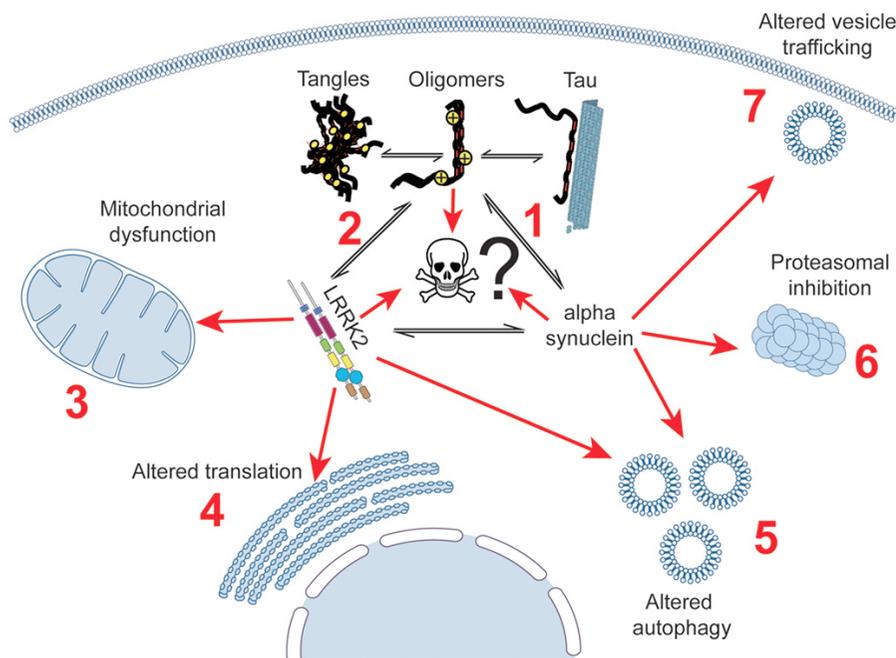
L1870F

E2395K

LRRK2



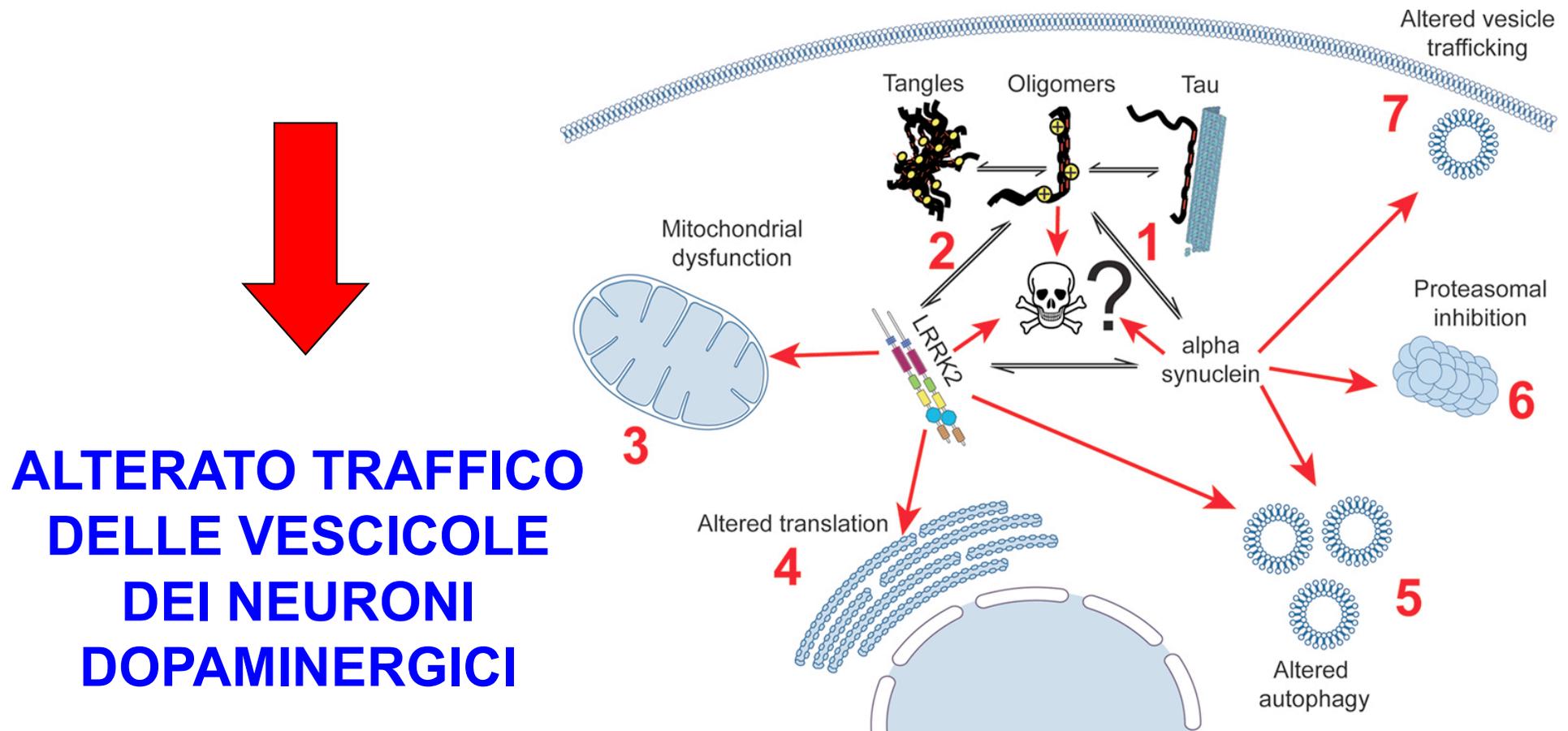
- Mutazioni => aumento attività chinasi/disfunzioni GTPasiche/alterazione dimerizzazione.
- Gly2019Ser / Ile2020Thr =>>> **Aumento attività chinasi: autofosforilazione della dardarina (tossica) e di substrati (α -sinucleina).**

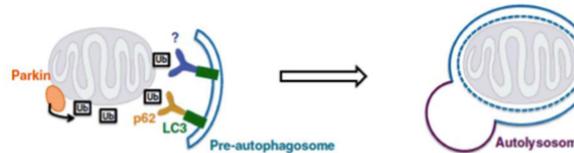


ALTERATO TRAFFICO VESCICOLE NEURONI DOPAMINERGICI

PARK8: autosomica dominante. Penetranza bassa

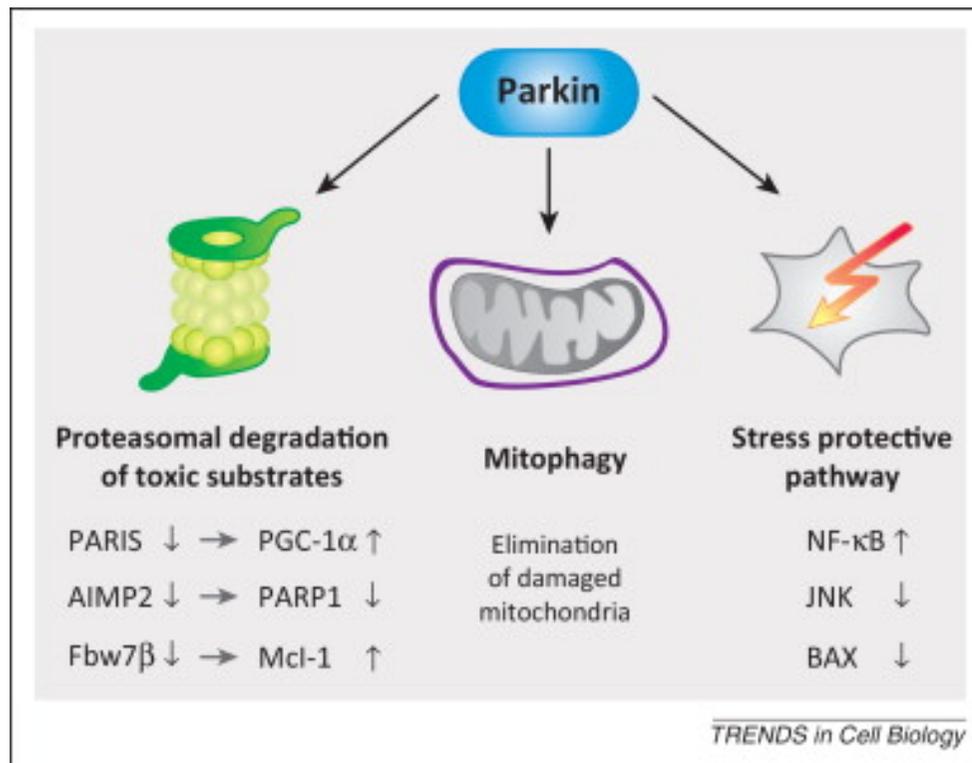
- Mutazioni PARK8 => aumento attività chinastica, disfunzioni GTPasiche oppure alterazione dimerizzazione.
- Gly2019Ser / Ile2020Thr =>>> **Aumento attività chinastica: autofosforilazione della dardarina (tossica) e di substrati (α -sinucleina).**





PARK2/Parkin (PRKN)

- 465aa
- **ESPRESSIONE:** SNC, tessuti periferici
- **LOCALIZZAZIONE:** citosol, mitocondri.
- **FUNZIONI:** Ubiquitina E3-ligasi. Inibisce espressione MAO. Funzioni mitocondriali (mitofagia e ROS-scavenger)



PARK2: autosomica recessiva
 (PD <40 anni: 10% Pazienti PD => 18% parkina mutata, 5% omozigosi)

Parkina mutata

- ✓ Perdita capacità di favorire il legame covalente tra ubiquitina e proteine da degradare =>> Accumulo di proteine non-ubiquitinate.

✓ MAO si esprime a livelli molto elevati => Riduzione livelli Dopamina.

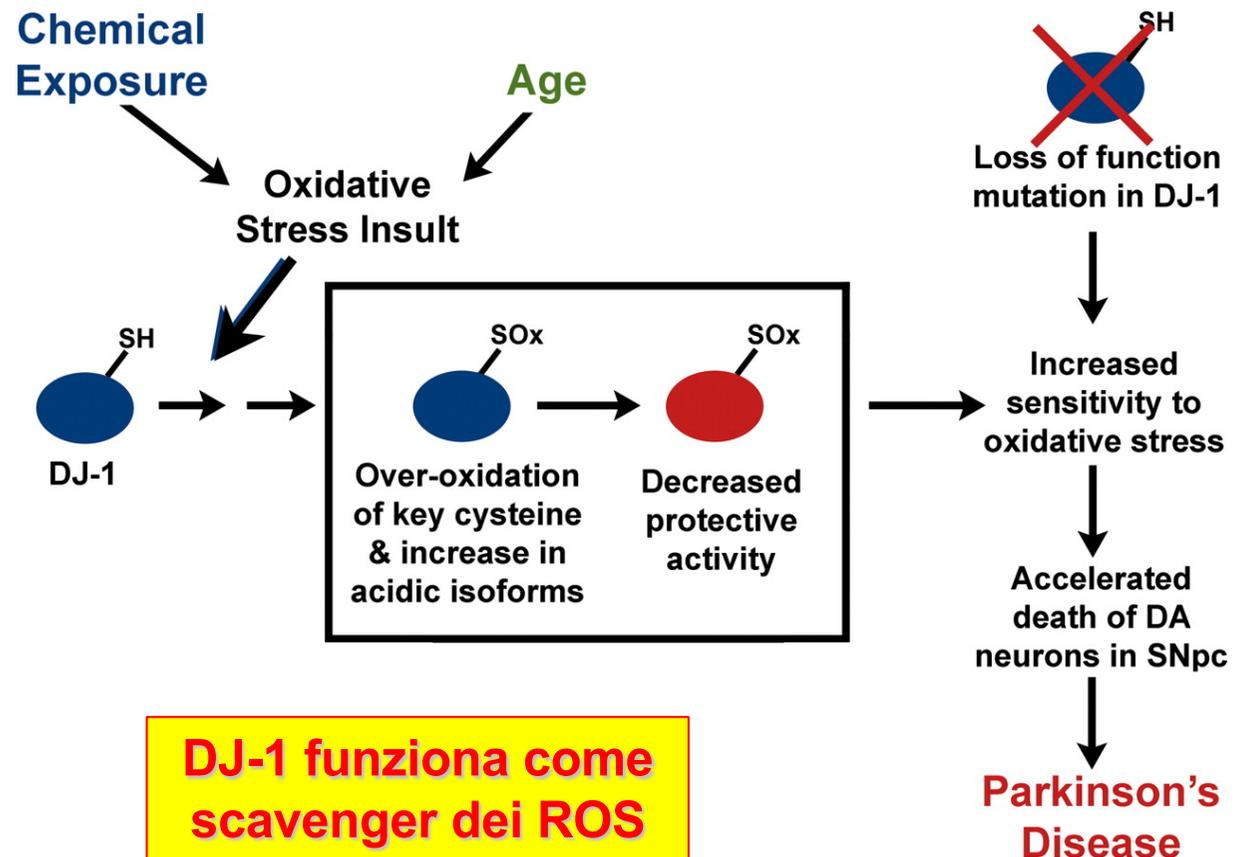
✓ Apoptosi neuronale

PARK7/ DJ-1 (Daisuke-Junko-1, locus 1p36)

- 189 aa (omodimeri).
- **ESPRESSIONE:** SNC, tessuti periferici.
- **LOCALIZZAZIONE:** citosol, nucleo e mitocondri.
- **FUNZIONI:** Stress ossidativo => traslocazione nella matrice e nello spazio intermembrana del mitocondrio dove **esplica la sua azione protettiva nei confronti delle ROS.**

PARK7: autosomico recessivo con esordio giovanile.

- DJ-1 descritto anche come oncogene; regolatore della trascrizione; coinvolto nel controllo della fertilità; chaperone molecolare
- **Limita aggregazione α -sinucleina**
- Iperespressione ha un effetto protettivo (azione antiossidante)
- Possibile interazione di DJ-1 con PINK1 e con la parkina

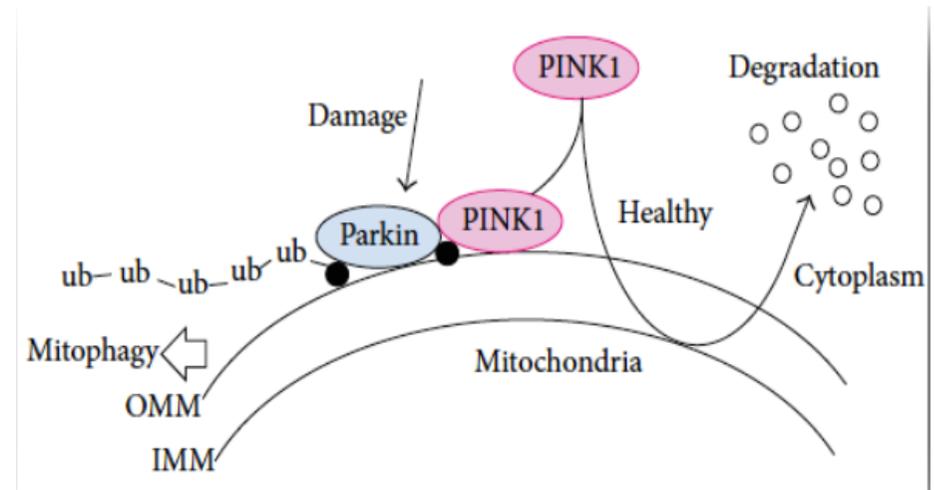
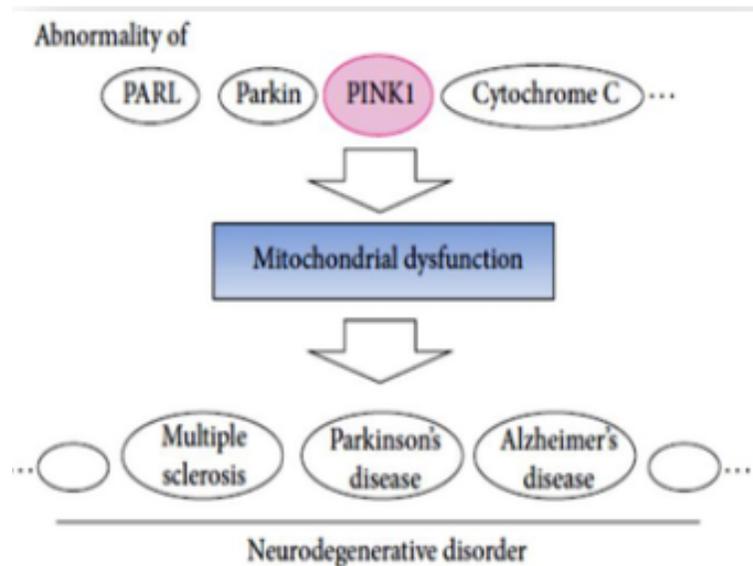


PINK1 (PARK6)

- 581aa
- **ESPRESSIONE:** SNC. Tessuti periferici
- **LOCALIZZAZIONE:** Mitocondri
- **FUNZIONI:** chinasi serina/treonina. Ruolo protettivo contro le disfunzioni mitocondriali e all'apoptosi.
 - ✓ PINK1 regola attività della Parkina: PINK1 recluta Parkina => mitofagia.
 - ✓ Perdita di PINK1 => alterazioni nell'omeostasi mitocondriale => aumento ROS mitocondriali.
 - ✓ PINK1 protegge anche contro la morte cellulare indotta dall'inibizione del proteasoma e dal danno ossidativo.

PARK6: autosomica recessiva

PINK1 importante per controllo qualità mitocondriale attraverso la stabilizzazione dei mitocondri, la fosforilazione delle chaperonine, la regolazione della mitofagia



In caso di danno mitocondriale PINK1 e Parkin si accumulano nella membrana esterna del mitocondrio. Parkin ubiquitina i substrati indifferentemente (cerchi neri) risultando nell'induzione della mitofagia.

Glucocerebrosidasi (GBA) & parkinson

- 536aa
- **ESPRESSIONE:** Ubiquitaria
- **LOCALIZZAZIONE:** Lisosomi
- **FUNZIONI:** trasforma glucocerebroside (derivato dalle cellule degradate) in zuccheri (glucosio) e grassi (ceramide).
- **CARENZA:** glucocerebroside si accumula nei lisosomi dei macrofagi.

Rischio PD ▲

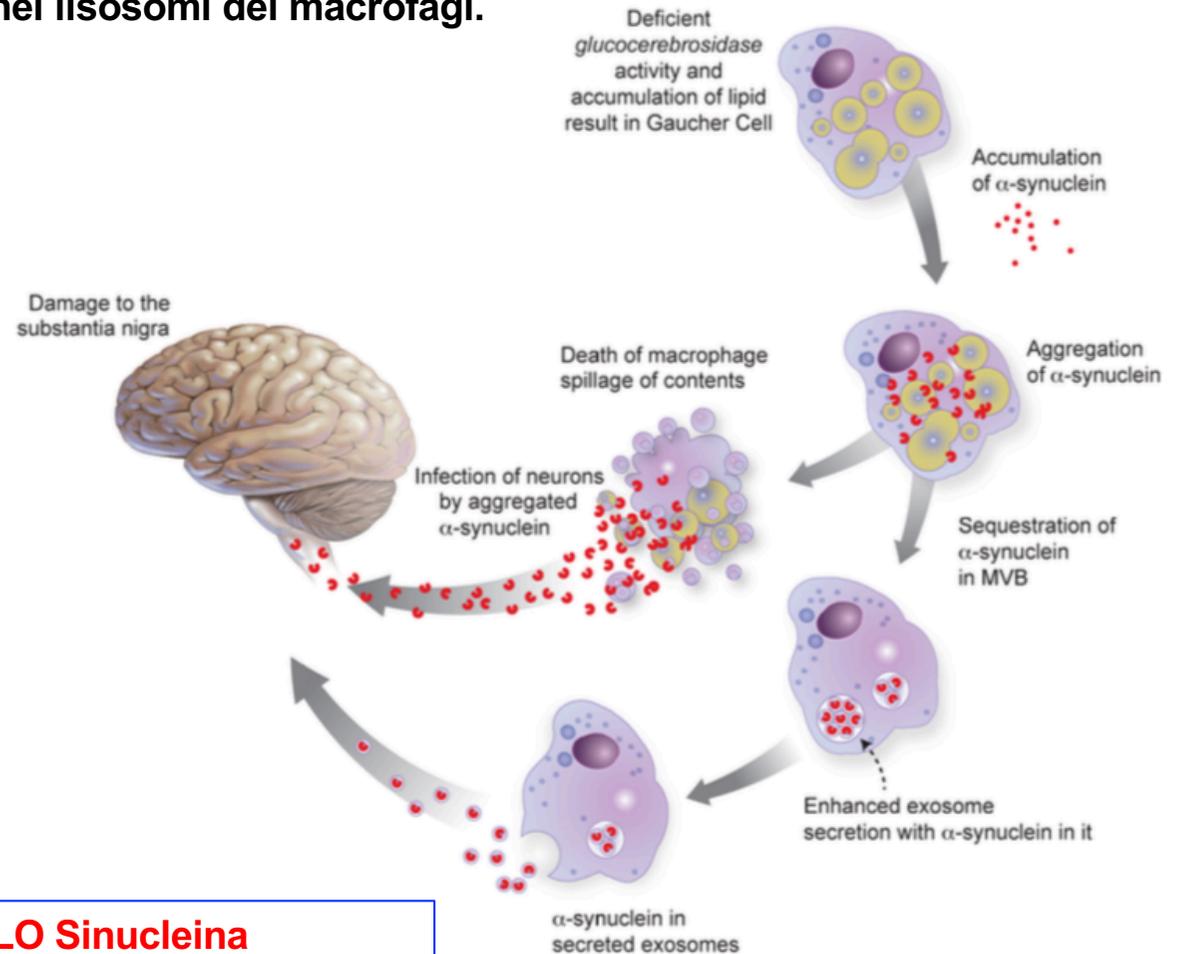
<->

▼ attività GBA

- **Mutazioni GBA in pazienti con:**

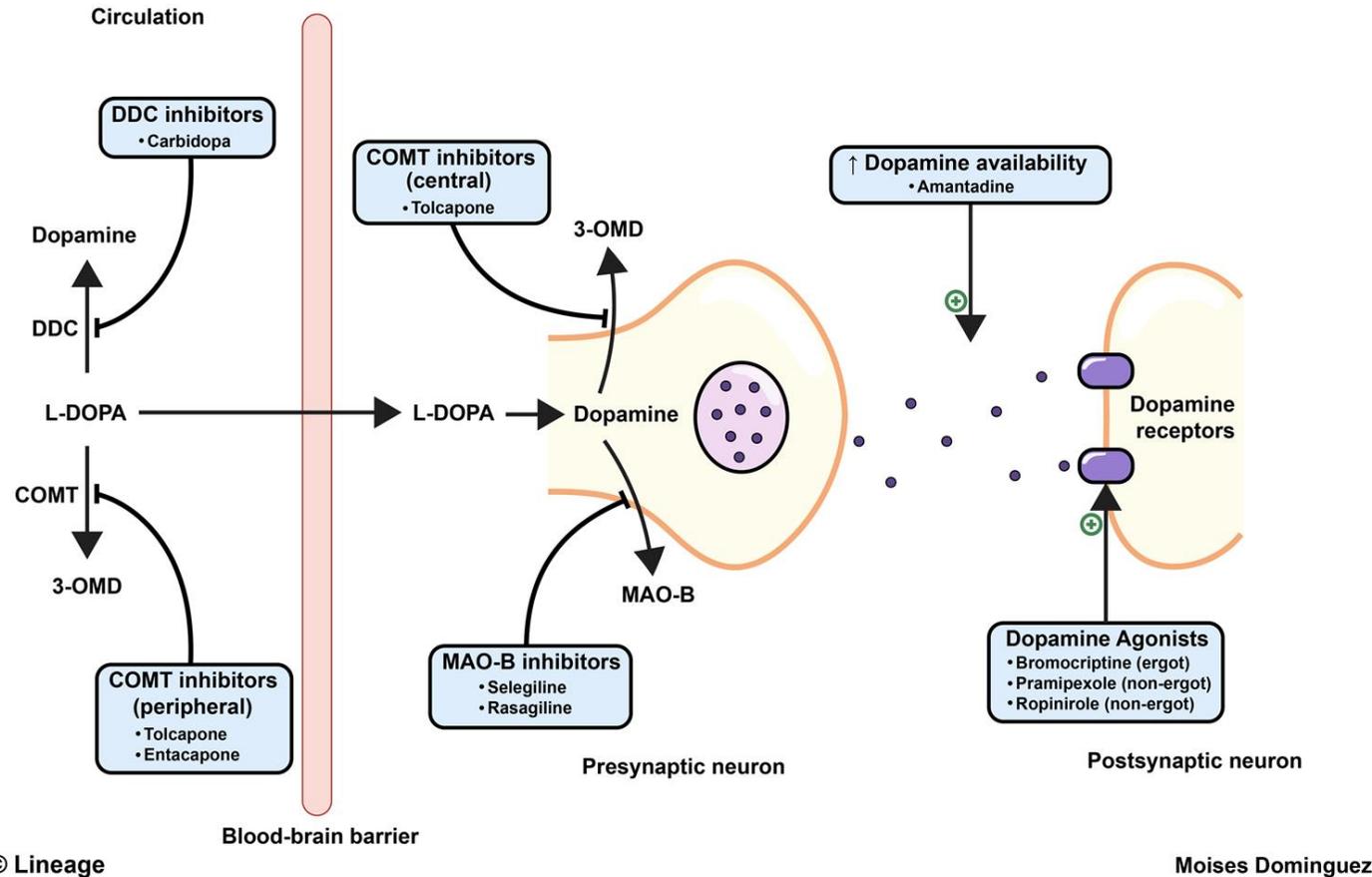
Malattia di Parkinson (rischio ▲ 7x)
Demenza a corpi di Lewy (rischio ▲ 22x),

- **Mutazioni assenti nella Paralisi Supranucleare Progressiva (PSP) e nella Degenerazione Corticobasale (CBD)**



LOSS of FUNCTION GBA => ACCUMULO Sinucleina
GAIN of FUNCTION GBA => ALTERAZIONE PROTEASOMA

Parkinson's Disease Drugs



FARMACI CHE AUMENTANO LA TRASMISSIONE DOPAMINERGICA

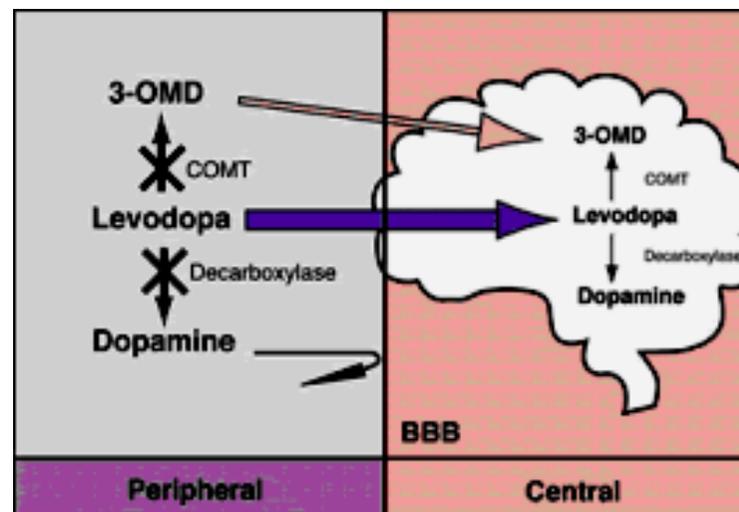
- ❖ Farmaci alternativi alla dopamina (LEVODOPA)
- ❖ AGONISTI DEI RECETTORI DOPAMINA
- ❖ INIBITORI ENZIMATICI (inibitori MAO-B e COMT)
- ❖ Farmaci che promuovono la liberazione di dopamina (amantadina)

FARMACI AD AZIONE NON-DOPAMINERGICA

- ❖ Antagonisti dei recettori muscarinici per l'acetilcolina (anticolinergici)
- ❖ Inibitori Glutammato (neurotrasmettitore eccitatorio)

LEVODOPA

- ❖ Precursore fisiologico della dopamina.
- ❖ **Dopamina:** non può essere somministrata: non supera la barriera ematoencefalica.
- ❖ **Levodopa:** è trasportata attivamente attraverso la barriera ematoencefalica mediante un trasportatore degli aminoacidi aromatici e una volta raggiunto il cervello viene rapidamente convertita a dopamina dalle decarbossilasi presenti nelle terminazioni presinaptiche dei neuroni dopaminergici a livello striatale.
- ❖ Ancora oggi il farmaco piu' efficace => 75-80% dei pazienti risponde positivamente

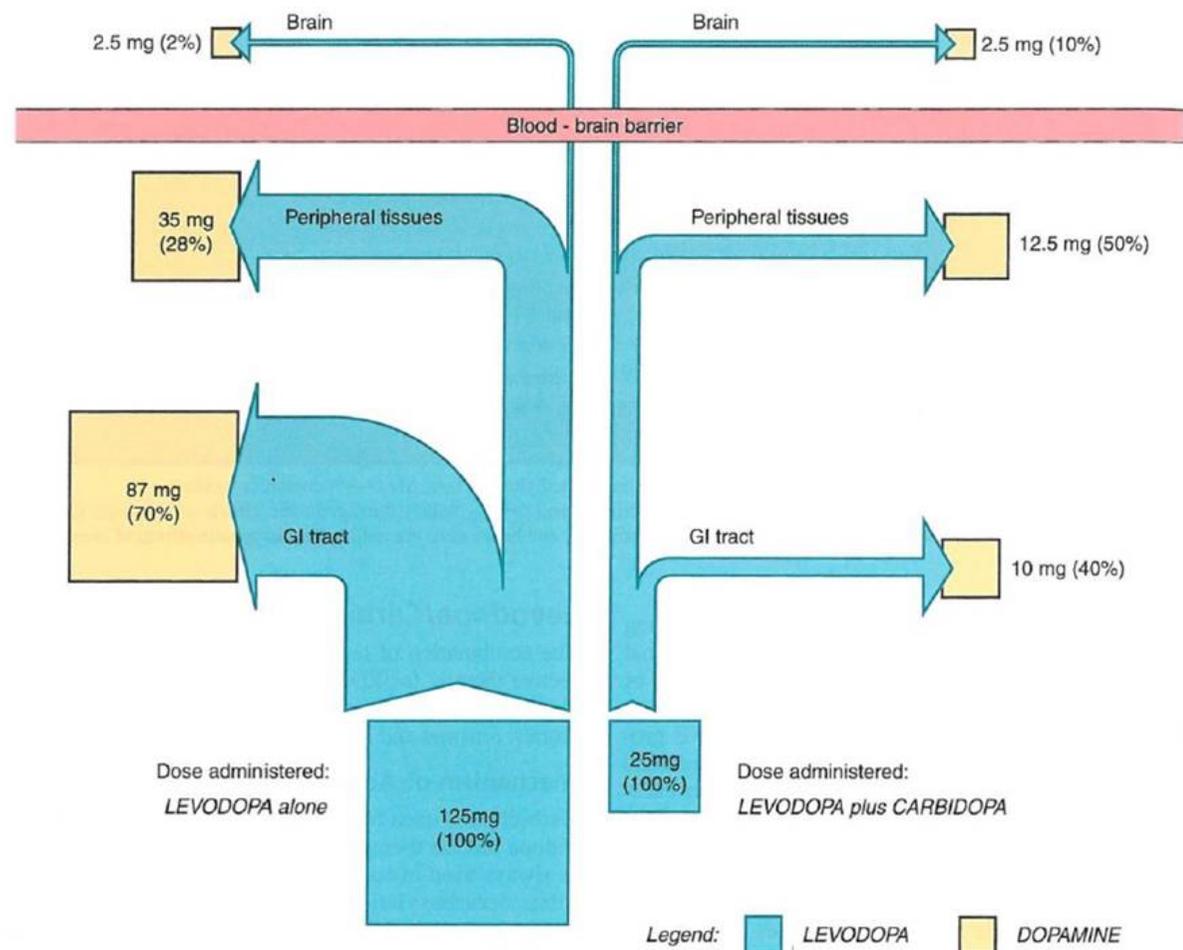


- ❖ **Levodopa** somministrata per via orale subisce un rapido assorbimento dal piccolo intestino.
- ❖ **Cibo**: ritarda l'assorbimento, rallentando lo svuotamento gastrico.
- ❖ **Amminoacidi "neutri" competono con levodopa per l'assorbimento intestinale (e nel trasporto attraverso la barriera ematoencefalica) => cibi ad alto contenuto proteico riducono gli effetti terapeutici.**

❖ **Maggior parte metabolizzata in periferia (decarbossilasi >> COMT)**

❖ **Decarbossilasi periferica** converte levodopa in un metabolita inattivo.

❖ **Metabolismo periferico: <2% di ciascuna dose entra nel cervello.**

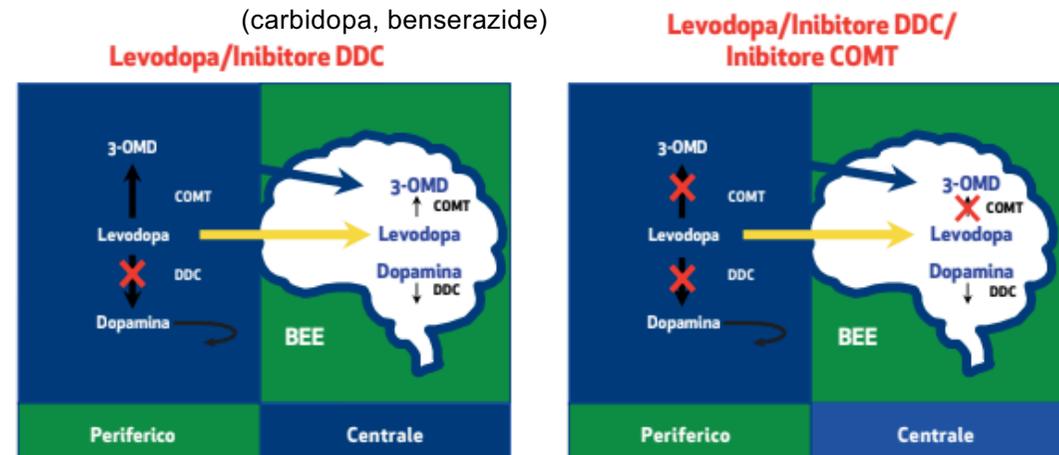


LEVODOPA

- ❖ **Carbidopa:** riduce metabolismo periferico della levodopa => **AUMENTA** Farmaco nel SNC
- ❖ Consente di ridurre il dosaggio di LD

- ❖ **Entacapone e tolcapone (inibitori COMT):** prolungano emivita plasmatica della Levodopa

FIGURA 3. L'aggiunta di un inibitore COMT diminuisce la conversione della levodopa a 3-OMD.



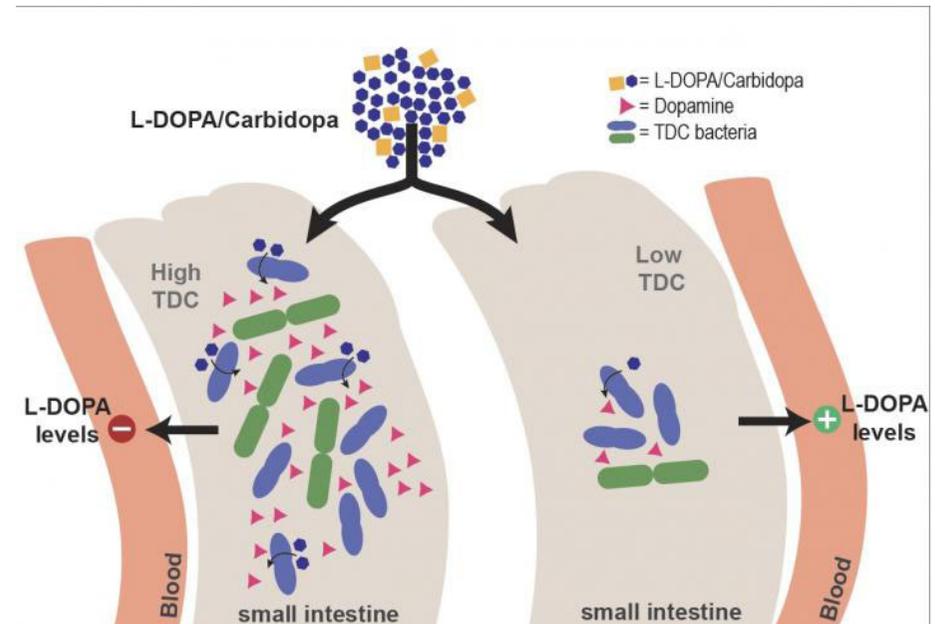
DDC: DOPA-decarbossilasi
BEE: Barriera emato-encefalica

TABELLA 2. Entacapone e tolcapone: vantaggi e svantaggi.

Entacapone	Tolcapone
Vantaggi	Vantaggi
Provata efficacia e tollerabilità	Forte efficacia clinica
Combinazione fissa levodopa-carbidopa in un'unica compressa	Svantaggi
Svantaggi	Monitoraggio della funzione epatica per epatotossicità
Efficacia clinica moderata	

Batteri intestinali (**Lactobacillus ed Enterococcus**, in particolare) esprimono geni codificanti enzimi **decarbossilasi della tirosina (TDC)**
Interferiscono con la terapia levodopa/inibitori di carbossilasi.

- Gene batterico TDC è attivamente coinvolto, nonché indispensabile, per la conversione di levodopa in dopamina
- Nonostante siano diversi i ceppi esprimenti tale gene, la reale capacità di metabolismo è ceppo dipendente
- Elevate concentrazioni di tirosina, substrato enzimatico fisiologico, non proteggono il farmaco dal metabolismo
- Classici inibitori di dopacarbossilasi, somministrati nella pratica clinica con levodopa, **non ostacolano** l'attività enzimatica dei batteri esprimenti TDC
- I pazienti che richiedono aumenti di dosaggio presentano elevate concentrazioni di batteri esprimenti TDC a livello fecale.



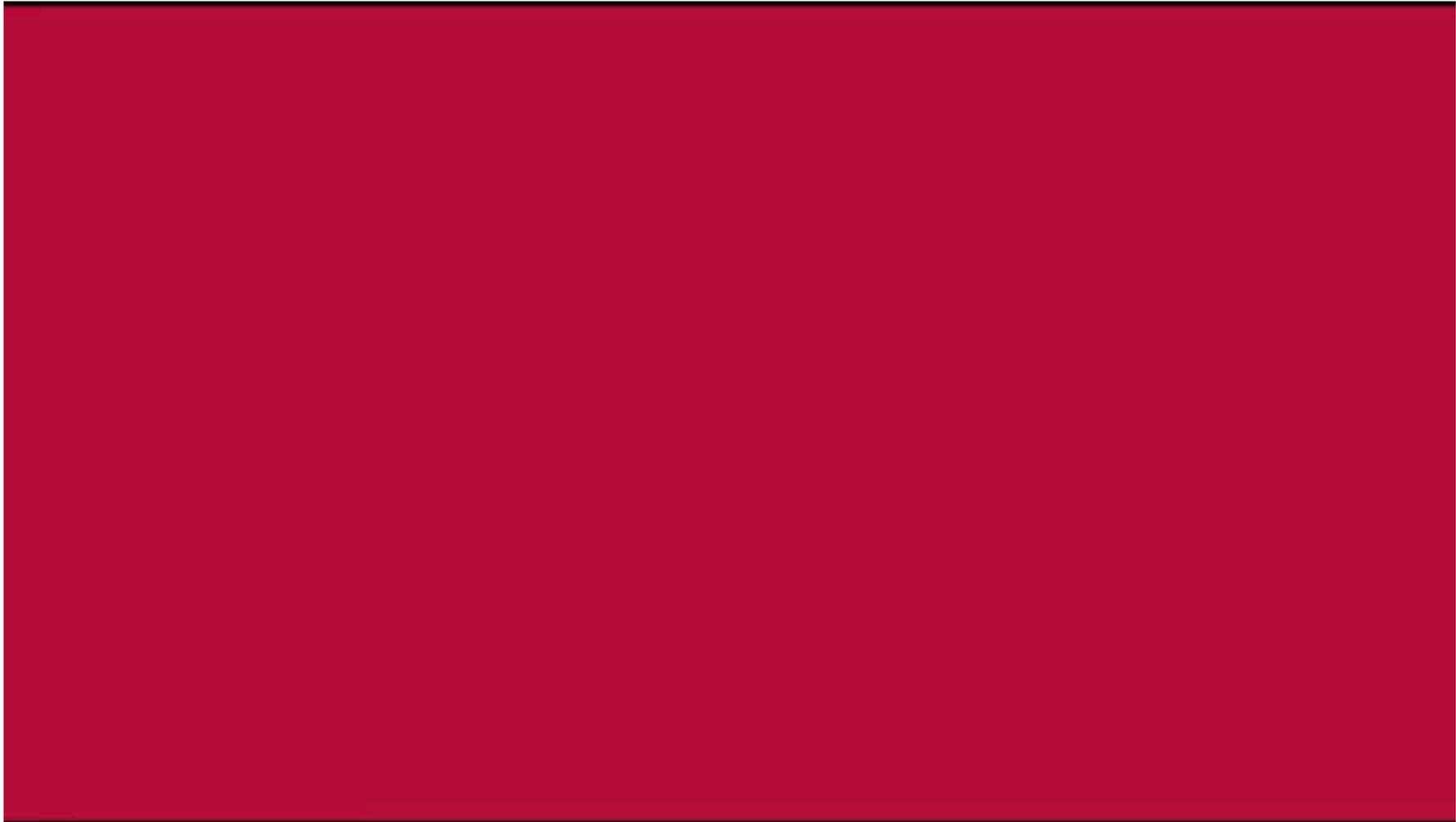
**Microbiota intestinale
può influenzare
terapia anti-Parkinson**

Parkinson: farmaci

Classe	Meccanismo d'azione	Indicazioni	Effetti indesiderati
LEVODOPA	Dopo aver passato la barriera ematoencefalica viene trasformata in dopamina	Il farmaco più efficace nel MdP idiopatico; meno nei parkinsonismi	<u>Precoci</u> : disturbi GI, ipotensione ortostatica <u>Tardivi</u> : fluttuazioni motorie, sdr on-off, sdr di fine dose, compl neuropsichiatriche
DOPAMINO-AGONISTI	Stimolano direttamente i recettori della dopamina dei gangli basali.	Meno efficaci di L-Dopa, ma anche meno effetti indesiderati. Bene in associazione con L-Dopa	<u>Precoci</u> : disturbi GI, ipotensione ortostatica, turbe neuropsichiatriche Poi scompaiono.
INIBITORI MAO-B	↓ degradazione Dopa => ↑ l'efficacia.	↓ fluttuazioni motorie se associati a L-Dopa.	Rari (insonnia, ipotensione, capogiri, disturbi GI)
ANTI-COLINERGICI	Riequilibrano la neurotrasmissione tra Ach e Dopa nei nuclei della base.	Efficacia discreta su tremore e rigidità.	Confusione mentale, ↓ memoria, secchezza fauci, stipsi, disturbi urinari.
AMANTADINA	Effetti DOPAMINERGICI (incrementa rilascio DOPA + inibisce ricaptazione nei neuroni pre-sinaptici) Effetti ANTICOLINERGICI (Antagonista NMDA)	↑ efficacia di L-Dopa	Incubi notturni, confusione mentale, allucinazioni visive, edema alle caviglie.
INIBITORI COMT	Inibizione di enzimi che metabolizzano la L-Dopa	↑ efficacia di L-Dopa	Diarrea, ↑ discinesie, ↑ transaminasi

Come si cura la malattia di Parkinson?

<https://youtu.be/7V3lx0OQ6M8>



Malattia di Parkinson: nuove possibilità di cura con opicapone

<https://youtu.be/EmmRPDkIt1k>



Trattamenti per malattia di Parkinson

<https://youtu.be/dTC9OvvATu8>