Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2011)

Heft: 102: Warum die Forschung neue Ansätze braucht = Pourquoi la recherche a besoin de nouvelles approches = Perché la ricerca ha bisogno di nuovi approcci

Artikel: La ricerca delle cause deve guardare più lontano

Autor: Jenner, Peter

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-815445

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

La ricerca delle cause deve guardare più lontano

Il punto di vista classico su cui poggia la ricerca sulle cause del Parkinson ha ormai fatto il suo tempo. I processi in atto nel corpo dei pazienti sono talmente complessi che per individuare nuovi approcci terapeutici non basta concentrare l'attenzione sulla carenza di dopamina. Il Professor Peter Jenner* ci parla delle alterazioni neurali nel Parkinson e del desiderio di idee luminose.

*** Il professore Peter Jenner** è Direttore del Neurodegenerative Disease Research Centre presso la School of Health and Biomedical Sciences del King's College di Londra.

Tradizionalmente, il Parkinson è associato a una degenerazione dei neuroni dopaminergici nella substantia nigra (situata nel mesencefalo) e alla conseguente perdita di dopamina striatale, che a sua volta porta all'insorgenza dei sintomi motori. Questa chiave di lettura spiega come mai da quattro decenni la base della terapia antiparkinsoniana è costituita dalla sostituzione della dopamina mancante mediante la somministrazione di levodopa o agonisti della dopamina.

Questa visione delle cose non fa una piega, però – come sappiamo ora – è decisamente lacunosa.

In realtà, il Parkinson viene definito da numerosi cambiamenti patologici che intervengono a livello del cervello e degli organi periferici, come pure da molteplici anomalie biochimiche cerebrali, che sono a loro volta una conseguenza delle modifiche patologiche primarie o di adattamenti secondari alla perdita di dopamina.

Tutto ciò altera anche l'equilibrio di altri neurotrasmettitori che possono a loro volta contribuire all'insorgenza dei sintomi motori e non motori del Parkinson. A questo si aggiungono le fluttuazioni motorie (fenomeni di wearing-off e on/off) e le complicanze motorie (discinesie, freezing) che accompagnano la terapia farmacologica e la progressione della malattia.

La molteplicità dei fattori citati e la loro influenza reciproca spiegano la complessità della malattia di Parkinson, ma anche le difficoltà a cui si trovano confrontati i medici quando cercano di controllare nel miglior modo possibile i vari aspetti di un quadro clinico sempre molto individuale.

Non tutti gli svantaggi sono davvero tali

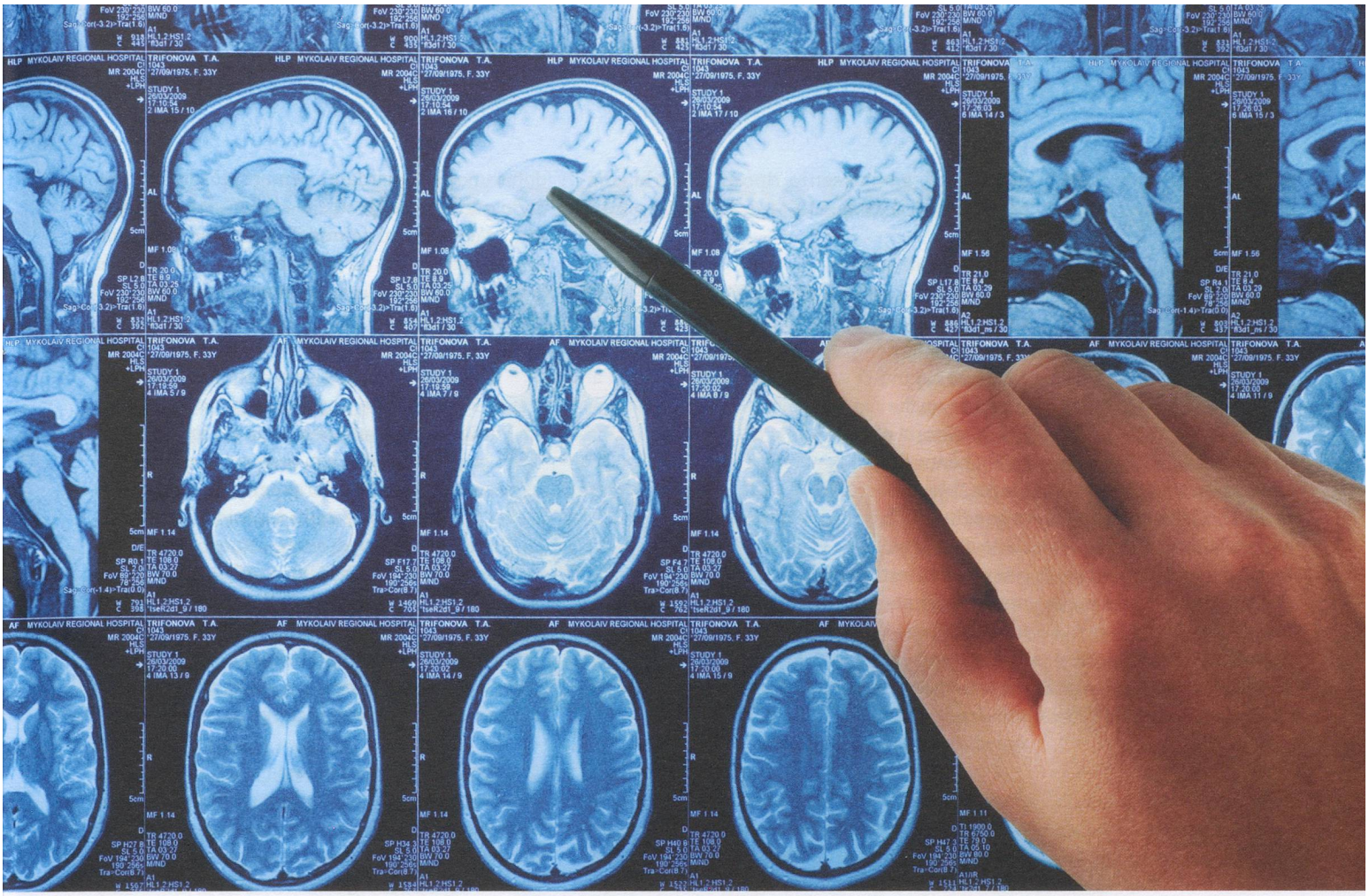
Giunti a questo punto dell'articolo, molti di voi hanno probabilmente voglia di smettere di leggere: come si fa a sperare che i complicatissimi nessi descritti fin qui possano essere divisi e analizzati in modo tale da produrre un quadro dettagliato, sì, ma anche comprensibile della situazione? Eppure, per quanto astrusa possa apparire, forse sarà proprio questa complessità del Parkinson a ispirare un nuovo approccio per il trattamento farmacologico di una condizione clinica che chiaramente non è una malattia a sé stante, bensì una sindrome.

Qui di seguito vorrei soprattutto far capire che i processi tipici del Parkinson si estendono ben oltre il semplice declino dei livelli dopaminergici striatali, motivo per cui le terapie future dovrebbero poggiare su un approccio «integrale» e mirare a una normalizzazione complessiva dello squilibrio dei trasmettitori osservato nel Parkinson.

La patologia del Parkinson

Chi si avventura fuori dall'arena dopaminergica non tarda a riconoscere l'entità e la complessità del quadro patologico del Parkinson: la perdita di neuroni accade non soltanto nei sistemi dopaminergici, bensì anche in diversi sistemi monominergici, fra i quali rientrano pure il locus caeruleus e i nuclei del raphe. Ciò provoca una diminuzione dei livelli di noradrenalina e 5-HAT (ambedue trasmettitori come la dopamina).

In aggiunta a ciò, nel prosencefalo basale si verifica anche una degenerazione delle cosiddette proiezioni colinergiche alla corteccia. Si tratta di



alterazioni patologiche ben documentate, rese chiaramente riconoscibili come Parkinson dalla presenza dei corpi di Lewy. Inoltre si riscontra l'esistenza di una patologia nei nuclei olfattivi, nel nucleo motore dorsale del vago e nel nucleo peduncolopontino, con conseguenti alterazioni dell'innervazione da parte dei trasmettitori acetilcolina, glutammato e GABA (acido gamma-amminobutirrico) a livello del tronco encefalico, del mesencefalo e del prosencefalo.

Un'analisi tanto dettagliata rende evidente che nel Parkinson la perdita neuronale avviene in svariate aree del cervello, danneggiando differenti sistemi di trasmettitori.

Tutto ciò dimostra che la malattia di Parkinson è caratterizzata da complesse alterazioni patologiche che coinvolgono non soltanto la dopamina, bensì anche molti altri neurotrasmettitori.

Purtroppo nessuno sa esattamente in che modo queste modifiche contribuiscono alla sintomatologia del Parkinson. Tuttavia, poiché nel Parkinson compaiono sintomi tanto motori quanto non motori che reagiscono poco o nulla ai farmaci dopaminergici, è possibile che questi sintomi resistenti alla terapia derivino dalla perdita di neuroni non dopaminergici all'esterno dei gangli della base e siano perciò imputabili a uno squilibrio in un altro sistema di trasmettitori.

Questo assunto è reso ancora più verosimile dal fatto – oggi acquisito – che questi altri neurotrasmettitori (come ad es. noradrenalina, 5-HT e acetilcolina) interagiscono in modo complesso con i neuroni dopaminergici, ragion per cui è più che probabile che svolgano un ruolo negli aspetti motori della malattia di Parkinson. Ciò che conta veramente sembra inoltre essere il modo in cui i reperti patologici appena descritti – che come detto interessano le aree non dopaminergiche del cervello – si rapportano alla lenta progressione della malattia.

A tale proposito, siamo costretti a ragionare seguendo un percorso tutt'altro che convenzionale.

E se la malattia di Parkinson iniziasse da tutta un'altra parte?

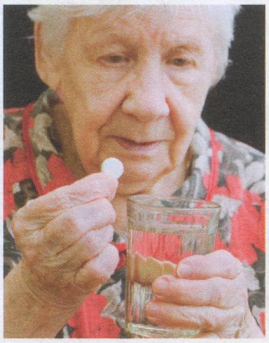
Finora la ricerca vertente sulle cause del Parkinson si è concentrata soprattutto sulla substantia nigra e sulla perdita di neuroni dopaminergici. Questo approccio potrebbe però rivelarsi errato. Talune osservazioni sembrano infatti indicare che il Parkinson non inizia né nella substantia nigra, né nei gangli della base!

Si presume invece che si tratti di una malattia sistemica che ha origine negli organi periferici, entra nel sistema nervoso centrale attraverso il tronco encefalico, per poi progredire nel cervello fino a raggiungere i neuroni dopaminergici della substantia nigra, prima di distruggere i neuroni colinergici che innervano la corteccia.

Questo scenario è controverso, certo, però il concetto di una malattia progressiva trova riscontro sia nelle numerose alterazioni patologiche e biochimiche, sia nel fatto che i sintomi motori si manifestano relativamente tardi nel corso della malattia e sono preceduti da tutta una serie di aspetti non motori come stitichezza, perdita →

Sia nella ricerca delle cause, sia nello sviluppo di nuovi farmaci si impone un approccio integrativo. Nel Parkinson non muoiono soltanto le cellule nervose dopaminergiche: la degenerazione colpisce anche neuroni di diverse aree cerebrali. Per questa ragione, i ricercatori devono ragionare su una base più ampia.

Foto: fotolia, zVg



La speranza è l'ultima a morire: in un futuro ancora incerto ci sarà forse una «superpillola» che rimetterà in sesto l'equilibrio di tutti i sistemi di trasmettitori che risultano alterati nel Parkinson.

dell'olfatto, gambe senza riposo, disturbi comportamentali nel sonno REM, depressione e ansia.

Cambiamenti adattivi

Tornando alla perdita primaria di neuroni nella substantia nigra, si osserva che si verificano cambiamenti adattivi dei processi biochimici da una parte nei circuiti dei gangli della base, ma dall'altra parte anche nei collegamenti tra talamo, corteccia motoria e gangli della base che sono deputati al controllo dei movimenti volontari. In altre parole, bloccando l'afflusso di dopamina nigrale ai gangli della base si altera necessariamente l'attività di neuroni che utilizzano una varietà di trasmettitori diversi dalla dopamina (ad es. acetilcolina, glutammato o GABA). Ciò accade poiché i neuroni dei gangli della base sono organizzati in catene sequenziali e parallele che elaborano informazioni motorie, sensitive e cognitive per consentire il movimento controllato attraverso meccanismi anticipatori e posticipatori.

Oppure, in termini più semplici: la perdita di dopamina nel Parkinson provoca cambiamenti nell'attività elettrica dei neuroni situati oltre il percorso dopaminergico danneggiato! Di conseguenza, si modifica anche il rilascio dei neurotrasmettitori che propagano il segnale alle cellule neuronali successive. La perdita di dopamina comporta pertanto anche alterazioni della trasmissione colinergica, glutamatergica e GABAergica a livello dei gangli della base. Ciò spiega perché farmaci come l'amantadina NMDA antagonista e il benzexolo antagonista muscarinico – che agiscono su sistemi di trasmettitori diversi da quello dopaminergico – producono effetti sui sintomi del Parkinson. Nello stesso tempo, si capiscono anche i benefici di una pallidotomia e della stimolazione cerebrale profonda.

«Gli approcci terapeutici futuri dovrebbero mirare a una normalizzazione integrale dello squilibrio di trasmettitori osservato nel Parkinson.»

Cosa significa tutto ciò?

È indubbio che la classica terapia dopaminergica sostitutiva con l-dopa porta a un miglioramento eclatante dei sintomi motori del Parkinson e – entro una certa misura – anche dei segni non motori come i disturbi del sonno, le alterazioni sensoriali e la depressione.

Ciò nonostante, siamo ancora di fronte a sfide significative nel trattamento dell'intera gamma di componenti motorie del Parkinson (andatura, equilibrio) e – soprattutto – dei tanti aspetti non motori (facoltà cognitive, eloquio, comportamenti compulsivi, dolori) e delle note complicazioni motorie (discinesie, freezing) e fluttuazioni. Per ottenere un migliore controllo terapeutico del Parkinson, dobbiamo però guardare e pensare più lontano, creando nuovi presupposti che consentano di affrontare i cambiamenti neuronali dopaminergici e non dopaminergici sia all'interno che all'esterno dei gangli della base. Nel trattamento farmacologico dobbiamo cioè adottare un approccio olistico, ovvero integrativo.

È pensabile che si possano trattare individualmente i sistemi non dopaminergici danneggiati dal Parkinson. Attualmente sono già in corso tentativi in questo senso con farmaci che agiscono sui recettori del 5-HT (Sarizotan), della noradrenalina (Fipamezole) e dell'adenosina (Istradefyllin, Preladenant). (Vedi anche «Nuovo mondo coraggioso», PARKINSON 100, p. 46–49). Il problema è che allo stato attuale delle cose questi principi attivi possono solo coadiuvare la terapia dopaminergica. I pazienti devono quindi assumere ancora più farmaci, nessuno dei quali per ora fa compiere progressi significativi.

La ricerca della superpillola

La speranza più grande è riposta in farmaci multifunzionali che riuniscano diversi effetti farmacologici, ovvero che sostituiscano la dopamina, e nello stesso tempo siano in grado di stabilizzare e normalizzare le anomalie dei trasmettitori che sottendono i molteplici sintomi della malattia di Parkinson.

Vista la complessità dei vari nessi, è però difficile definire il modo in cui conseguire un simile effetto integrale. Una possibilità potrebbe risiedere nell'alterazione dell'attività elettrica dei neuroni, dettata dall'azione dei cosiddetti canali degli ioni che controllano il flusso di calcio, potassio e sodio all'interno e all'esterno delle cellule neuronali. Un simile meccanismo generale, applicabile a molti tipi neuronali diversi, potrebbe offrire la prossima generazione di molecole per il trattamento del Parkinson.

Il potenziale di questi concetti dal sapore futuristico è documentato da esperimenti che dimostrano come, manipolando l'attività dei canali del sodio nel nucleo subtalamico, si possono produrre alterazioni dell'attività neuronale equivalenti a quelle ottenute con la stimolazione cerebrale profonda.

Farmaci che agiscono in modo simile potrebbero quindi produrre miglioramenti nelle componenti cliniche del Parkinson che attualmente vengono controllate solo mediante interventi chirurgici, ma potrebbero anche trovare applicazione generale normalizzando la funzione neuronale in tutto il cervello.

Purtroppo per ora i farmaci di questo tipo sono fermi allo stadio di concetti, e la loro disponibilità è lungi dal realizzarsi. Vista la complessità del Parkinson è però indubbio che l'osservazione integrale di tutto il cervello aiuta i ricercatori a compiere più progressi rispetto alla concentrazione sul solo sistema dopaminergico. ■

Fonte: EPDA Plus, Nr. 14, 2010