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

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2015)

Heft: 117: 30 Jahre Parkinson Schweiz = Parkinson Suisse fête ses 30 ans = Tre decenni di Parkinson Svizzera

Artikel: Grandi scoperte passate e future

Autor: [s.n.]

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-815381

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: 08.07.2025

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

Grandi scoperte passate e future

Quarant'anni fa, si scoprì il primo farmaco efficace nella lotta al Parkinson: la levodopa. Sebbene sia ancora oggi il pilastro fondamentale della terapia farmacologica, nel frattempo le possibilità terapeutiche si sono estese ad altri metodi e sostanze. La scienza ha inoltre compiuto numerosi progressi nella conoscenza della malattia di Parkinson. Vi presentiamo una sintesi del sapere attuale e delle opzioni che potrebbero essere a disposizione in futuro.

Sono passati duecento anni da quando James Parkinson descrisse per la prima volta i sintomi del morbo che oggi porta il suo nome (cfr. p. 44), ma a tutt'oggi la scienza non è riuscita a trovare una cura. Ciò detto, i progressi nella ricerca sono stati enormi (e sempre più rapidi), per cui ora conosciamo questa malattia molto meglio di allora. Sappiamo che non esiste un'unica forma di Parkinson, bensì sindromi di vario tipo che, benché si manifestino con sintomi principali simili, sono dovute a cause completamente diverse e necessitano quindi di trattamenti specifici. Sappiamo pure che nella sua forma più frequente, chiamata sindrome di Parkinson idiopatica, il problema fondamentale – anche se di certo non l'unico – è una carenza di dopamina nel cervello, provocata dalla degradazione dei neuroni nella sostanza nera. Il Parkinson è infatti – e anche questa è stata una scoperta della scienza – una malattia che poco a poco si diffonde in tutto il cervello.

Si suppone che essa cominci nel tratto gastrointestinale per poi propagarsi, in maniera simile a un'infezione, lungo le vie del sistema nervoso centrale. In questo processo, ha un ruolo centrale la proteina alfa-sinucleina che, a causa di un meccanismo ancora poco chiaro, subisce una modifica della sua struttura tridimensionale (ripiegamento proteico incorretto), il quale a sua volta conduce alla formazione di aggregati chiamati corpi di Lewy. Questi hanno un effetto altamente neurotossico (come una neurotossina) e distruggono i neuroni intaccati. Siccome gli aggregati di alfa-sinucleina si diffondono incessantemente, col tempo possono colpire intere reti neurali e danneggiarle in modo irreversibile. Questo meccanismo è analogo a quello che si verifica nella malattia di Creutzfeldt-Jakob o nell'encefalopatia spongiforme bovina. Solo di recente un gruppo di ricercatori della MedUni di Vienna guidato da Gabor G. Kovacs ha trovato indizi concreti del fatto che anche le molecole di alfa-sinucleina ripiegate incorrettamente sono in grado di diffondersi da una cellula all'altra (cfr. PARKINSON 116).

Solo se si capiscono i meccanismi della malattia si possono trovare nuovi farmaci

È sulla base di queste scoperte che eventualmente si potranno sviluppare nuove terapie. La comprensione dei meccanismi che causano una malattia è infatti imprescindibile se si desidera trovare terapie (farmaci, vaccini, metodi di trapianto di cellule staminali o interventi chirurgici) in grado di combatterla.

Se rivolgiamo uno sguardo retrospettivo alla storia della terapia antiparkinsoniana, notiamo chiaramente il ruolo di tali meccanismi. Fino all'inizio degli anni Cinquanta, non esisteva alcun medicinale efficace contro il Parkinson idiopatico. Nel 1958, il farmacologo svedese Arvid Carlsson scoprì che l'insufficienza dopaminica artificialmente provocata dalla reserpina (un farmaco antipertensivo) nel cervello di conigli e topi scatenava disturbi motori, i quali sparivano una volta somministrate dosi di dopamina. Parallelamente, altri ricercatori rilevarono che la dopamina è un neurotrasmettitore incapace di superare la barriera emato-encefalica. I ricercatori viennesi Oleh Hornykiewicz e Herbert Ehringer osservarono in malati di Parkinson deceduti che in determinate regioni del cervello si riscontrava una carenza di dopamina.

Fu questa la scoperta decisiva! Hornykiewicz si ricordò che Markus Guggenheim, un ricercatore svizzero presso la F. Hoffmann-La Roche, aveva sviluppato un metodo per sintetizzare la levodopa (L-Dopa), un precursore biologico della dopamina. Convinse quindi il neurologo viennese Walter Birkmayer a trattare i pazienti affetti da Parkinson con iniezioni di L-Dopa, ottenendo risultati spettacolari, che il neurologo newyorkese George Constantin Cotzias migliorò ulteriormente nel 1967 somministrando la sostanza oralmente.

Da allora, la combinazione di L-Dopa e di inibitori della decarbossilasi (per impedire la degradazione della levodopa durante il percorso attraverso il sangue e fino al cervello) è il tassello centrale della terapia contro il Parkinson.

Foto: pgc

La prima idea precorritrice negli anni Sessanta ha aperto la porta a nuovi successi

Con la scoperta della relazione tra i disturbi motori come quelli del Parkinson e l'alterazione dell'equilibrio dei neurotrasmettitori nel cervello e della possibilità di modificarlo per via medicamentosa, si sono aperte nuove porte. Si sono per esempio potuti compiere progressi nello sviluppo di psicofarmaci e di nuovi medicinali antiparkinsoniani.

Già nel 1967, Franz Gerstenbrand e Peter Riederer di Vienna-Lainz pubblicarono i risultati del loro lavoro sull'impiego di inibitori delle MAO-B, come monoterapia o in combinazione con L-Dopa, per curare il Parkinson. Negli anni Settanta e Ottanta, vi si aggiunsero altri principi attivi, in particolare gli inibitori delle COMT (che frenano il catabolsimo periferico della L-Dopa e prolungano in tal modo l'efficacia di ogni dose), gli agonisti dopaminergici (che stimolano nel cervello gli stessi ricettori della dopamina), l'amantadina e l'apomorfina.

Oggi, la medicina dispone di un gran numero di sostanze impiegabili da sole o in combinazione e che vengono somministrate soprattutto oralmente (più raramente con iniezioni come nel caso dell'apomorfina, o per via cutanea come per i cerotti Neupro®). Combinando in modo adeguato questi principi attivi, si possono controllare i sintomi del Parkinson anche per molti anni. Con nessuno dei farmaci odierni è però possibile arrestare o frenare il decorso della malattia.

Parallelamente agli sviluppi della terapia farmacologica, ci sono stati progressi nella ricerca patologica e clinica. Ci si è per esempio accorti relativamente presto che la fisioterapia e l'ergoterapia sono efficaci nel mantenere i pazienti in forma nella vita di tutti i giorni. Siccome le difficoltà nel deglutire e nel parlare sono altri disturbi molto diffusi, la logopedia è pure una componente terapeutica importante.

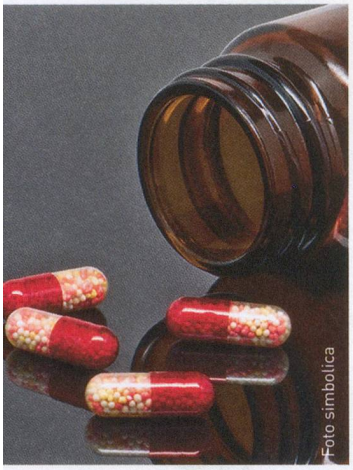
Poiché grazie ai farmaci ora i pazienti vivono più a lungo, ci si è accorti che nel corso degli anni si manifestano determinati effetti secondari dei trattamenti: problemi nei movimenti (discinesie), fluttuazioni (sbalzi dell'efficacia, fenomeni on-off) e talvolta disturbi di tipo cognitivo e psichico. Si sono quindi studiati anche questi fenomeni cercando di trovare possibili soluzioni. Tra i risultati più importanti di queste ricerche va menzionato lo sviluppo della levodopa sotto forma di gel (Duodopa®), che viene somministrata in modo continuo mediante una sonda posizionata direttamente nell'intestino tenue. Attualmente, si tratta, accanto all'infusione continua di apomorfina, della terapia farmacologica più efficace negli stadi avanzati della malattia.

Il percorso accidentato della chirurgia

Oltre all'industria farmaceutica, anche la chirurgia sta cercando da anni metodi per migliorare le cure antiparkinsoniane. Sin dalla fine del XIX secolo sono stati testati interventi chirurgici per la riduzione del tremore, solitamente avvalendosi di procedure di separazione delle vie nervose corticospinali. Si trattava tuttavia di operazioni molto rischiose con la tecnologia del tempo, per cui vi si ricorreva soltanto in rari casi. Prima che nel campo della chirurgia emergessero nuove possibilità di cura del Parkinson, si dovettero aspettare gli anni Cinquanta del XX secolo, quando Rolf Hassler et Traugott Riechert ottennero buoni risultati mediante lesioni stereotassiche del nucleo talamico ventrale laterale (talamotomie). Questi interventi consentivano di reprimere il tremore sul lato opposto e perlomeno di ridurre i fenomeni di rigidità. L'operazione non aveva invece alcun effetto positivo sull'acinesia.

Dopo la scoperta dell'azione farmacologica della L-Dopa, l'interesse per questo genere di tecniche chirurgiche scemò. Esse tornarono tuttavia in auge quando ci si rese conto che presso molti pazienti cui veniva somministrata una terapia farmacologica orale, dopo diversi anni non si riusciva più a ottenere un controllo soddisfacente dei sintomi. In seguito ai progressi della ricerca cerebrale, →

La ricerca compie continui progressi. Sebbene non siamo ancora riusciti a trovare una cura per sconfiggere il Parkinson, la comprensione della malattia e dei meccanismi che la reggono diventa sempre più approfondita. I progressi nelle conoscenze in ambito fisiologico e clinico aprono nuove porte alla ricerca di farmaci ancora più efficaci e di metodi di intervento chirurgico migliori.



Nuove forme farmaceutiche della L-Dopa, come ad esempio il Rytary™ sviluppato dalla Impax Pharma, che ora viene commercializzato sul mercato statunitense, promettono un rilascio continuo della sostanza attiva. Le capsule di Rytary™ contengono una miscela della combinazione di L-Dopa e Carbidopa con doppia azione rapida e ritardata.

crebbe l'interesse anche per altre aree del cervello, quali il globus pallidus e il nucleo subtalamico, intervenendo sulle quali risultava possibile lenire non più solo i problemi di tremore, ma anche altri sintomi e, in parte, le discinesie.

Questa grande tappa nella storia della chirurgia antiparkinsoniana confermò tuttavia la conclusione della ricerca di base, ovvero che non è necessario distruggere le cellule nervose malate: è possibile disattivare la loro azione negativa applicando una stimolazione elettrica mirata. Nel corso degli anni Ottanta, scienziati in tutto il mondo, ma soprattutto il neurochirurgo zurighese Jean Siegfried e un gruppo di medici e ricercatori di Grenoble guidati da Alim-Louis Benabid e Pierre Pollak, tentarono di raggiungere con l'applicazione esclusiva della stimolazione elettrica effetti equivalenti se non superiori a quelli ottenibili con l'usuale metodo della pallidotomia.

Oggi sappiamo che la ricerca sul Parkinson in questa branca ha portato buoni frutti. Nell'ultimo trentennio, la stimolazione cerebrale profonda (SCP) è diventata un metodo assai diffuso. Invece di intervenire chirurgicamente sulle vie nervose, si inseriscono elettrodi in profondità nel cervello. Gli elettrodi sono collegati a uno stimolatore posizionato sotto la pelle nella parte superiore del corpo, il quale regola gli impulsi di corrente e di tensione per ottenere un controllo dei sintomi il più efficace possibile.

In futuro: cellule staminali, terapia genica e forse addirittura un vaccino!

La terapia farmacologica e la stimolazione cerebrale profonda consentono di controllare i sintomi, ma non di curare il Parkinson né di rallentarne la progressione. La ricerca sulle cellule staminali e la genetica promettono invece metodi con i quali si potranno sostituire le cellule cerebrali malate con cellule nuove o eliminare i difetti genetici responsabili dell'insorgere della malattia. Sono idee buone, ma finora in nessuno di questi campi si è ancora giunti a una scoperta decisiva.

Le migliori notizie vengono da una disciplina relativamente giovane: la ricerca sulle proteine. Essa si interessa direttamente all'alfa-sinucleina ripiegata incorrettamente e ha già dato risultati promettenti. L'azienda austriaca Affiris ha sviluppato quello che è praticamente un vaccino contro il Parkinson, testato su pazienti dall'inizio del 2012. L'idea è che il vaccino PD01A stimoli il corpo a produrre anticorpi specifici che distruggono le molecole di alfa-sinucleina malripiegate. Si agisce direttamente sulla catena causale del Parkinson e si spera in tal modo di bloccare l'avanzare della malattia.

Un primo studio portato a termine recentemente ha mostrato che l'agente è sicuro e ben tollerato. Presso la metà dei pazienti vaccinati si sono inoltre effettivamente trovate tracce di anticorpi nel siero sanguigno. Nell'autunno 2014 ha preso avvio un secondo studio su questo promettente vaccino e i

Chi fu James Parkinson?

In occasione del 30° anniversario dell'associazione, il nostro padre fondatore Professor Hans-Peter Ludin ci propone una serie di ritratti di persone che hanno dato un contributo determinante alla ricerca sul Parkinson. Prima parte: James Parkinson.

Nel 1817, ossia quasi duecento anni fa, nel suo libro *An Essay on the Shaking Palsy* James Parkinson descrisse il quadro clinico che oggi porta il suo nome. Ci si potrebbe chiedere perché questa malattia, i cui sintomi in mancanza di un trattamento sono così evidenti, non fosse stata identificata prima. Sarà perché non esisteva?

È assai probabile che duecento anni fa questo morbo che colpisce in prevalenza persone anziane fosse più raro rispetto ad oggi, poiché allora la speranza di vita era in media di soli quarant'anni. Disturbi quali il tremore o l'acinesia, disturbi motori tipici del Parkinson erano già stati osservati in resoconti storici. A James Parkinson dobbiamo il fatto di aver capito per primo che il tremore e i disturbi del movimento appartenessero a uno stesso quadro clinico.

Oggi, distinguiamo fra quattro diversi sintomi cardinali a livello motorio: tremore, rigidità muscolare, acinesia (limitazione e rallentamento motori) e instabilità posturale (causa di frequenti cadute). La rigidità non è stata descritta da Parkinson, ma ciò è facilmente spiegabile, poiché all'inizio del XIX secolo non si era in grado di effettuare un esame neurologico standardizzato come quelli praticati comunemente ai giorni nostri. Sembra che James Parkinson non avesse nemmeno esaminato da vicino i pazienti, per cui non gli era stato possibile identificare il sintomo della rigidità.

Nella sua monografia *An Essay on the Shaking Palsy* – una lettura utile ancora oggi – il medico inglese aveva raccolto le sue osservazioni su sei pazienti. Ne aveva incontrati due in strada, mentre un terzo lo conosceva solo da lontano. Dei pazienti che aveva frequentato per più anni, descrisse l'insorgere quasi impercettibile dei primi sintomi e la lenta progressione della malattia.

Come sappiamo oggi, oltre ai sintomi cardinali a livello motorio, ci sono anche sintomi non motori del Parkinson. In tempi recenti, l'importanza di quest'ultimi è stata portata sempre più al centro dell'attenzione. James Parkinson ne aveva già descritti diversi, per esempio i disturbi del sonno, la stitichezza e l'incontinenza urinaria. Non fu invece in grado di identificare i problemi di carattere cognitivo.

Il suo consiglio fu di non intervenire con trattamenti inopportuni finché non si scoprisse la causa della malattia. Evidentemente, non poteva immaginare che questa domanda sarebbe rimasta senza risposta fino ai giorni nostri, duecento anni dopo.

pazienti vaccinati nel 2012 hanno ricevuto un richiamo che consentirà di analizzare altri effetti clinici e immunologici.

Le ricerche dell'azienda farmaceutica Newron sono a un punto similmente avanzato. Un suo studio in fase II effettuato su un campione di venti pazienti con l'agente sNN0031 mira a determinare se tale principio attivo sia in grado di agire sulle cellule staminali e progenitrici del cervello e fungere da trasportatore della dopamina.

Insieme alla Zambon Pharma, la Newron è inoltre in procinto di immettere sul mercato lo Xadago™, un medicinale contenente il principio attivo safinamide. La Zambon ha comunicato che a inizio gennaio il Comitato per i prodotti medicinali per uso umano della Commissione europea ha raccomandato l'approvazione della commercializzazione del farmaco. Lo Xadago™ verrebbe usato come terapia in aggiunta alla levodopa, sola o in combinazione con gli agonisti dopaminergici entacapone, amantadina e/o con anticolinergici. Grazie al suo doppio meccanismo d'azione come inibitore reversibile delle MAO-B e come antiglutammatergico, dovrebbe prolungare e rafforzare l'effetto della levodopa, nonché bloccare il glutammato, che agisce in concorrenza con la dopamina. In diversi studi condotti in doppio cieco, si è rilevato che con la safinamide si può ottenere un prolungamento sensibile della durata dei periodi on. Il farmaco è pensato per pazienti negli stadi intermedio fino ad avanzato della malattia di Parkinson, ossia persone nelle quali la terapia standard, pur avendo un effetto stabilizzante, non riesce a evitare del tutto le fluttuazioni motorie. Il ventaglio di opzioni farmacologiche si allarga, dando un maggior grado di libertà anche in caso di Parkinson avanzato.

Nuovi metodi di applicazione della L-Dopa

Proseguono a ritmo sostenuto anche le ricerche per trovare nuove forme farmaceutiche della L-Dopa che permettano di liberare il principio attivo in modo continuo. Alcuni risultati importanti sono già stati raggiunti. Nel gennaio 2015, il preparato retard Rytary™ (L-Dopa/Carbidopa) è stato approvato dall'ente statunitense preposto alla regolamentazione dei prodotti farmaceutici (FDA). Esso viene quindi già somministrato ai pazienti negli Stati Uniti. Nel frattempo, si sta lavorando a preparati di L-Dopa sotto forma di spray da inalare o somministrabili per via sottocutanea. Altre ricerche mirano a sviluppare inibitori delle COMT perfezionati, che permettano una maggiore biodisponibilità della L-Dopa impedendo in modo ancor più efficace che essa sia già catabolizzata in periferia (mentre viene trasportata verso il cervello).

Sono tutte notizie confortanti, perché ciascuno studio clinico che produce esiti positivi significa un altro passo avanti sul lungo e accidentato cammino verso la scoperta di un farmaco o di un metodo capace di curare definitivamente il Parkinson. ■

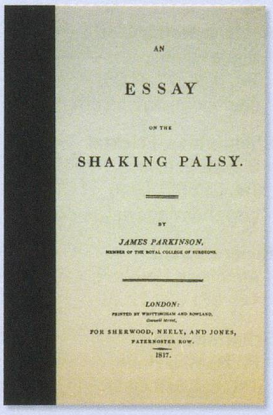
IN BREVE

Un mandato di sostegno alla ricerca

Uno dei principali traguardi a cui mira Parkinson Svizzera è la scoperta di un trattamento per curare se non addirittura prevenire totalmente il Parkinson! Per questo motivo, il sostegno della ricerca scientifica è enunciato negli statuti di Parkinson Svizzera tra gli scopi dell'organizzazione.
Da oltre venticinque anni, sosteniamo progetti specifici in Svizzera, nonché l'operato di ricercatori svizzeri attivi all'estero. Abbiamo quindi istituito un fondo destinato specificamente al finanziamento della ricerca. Esso viene alimentato da generosi legati e donazioni. **Cogliamo questa occasione per ringraziare tutte le persone che ci offrono il loro prezioso sostegno.**
I fondi vengono assegnati su decisione della Commissione della ricerca presieduta dal Prof. Dr. med. Stephan Bohlhalter.
Allo scopo di incoraggiare gli specialisti a dedicarsi alla ricerca sul Parkinson, dal 1999 la nostra organizzazione e l'Annemarie Opprecht Foundation – costituita dalla filantropa Annemarie Opprecht, lei stessa malata di Parkinson – consegnano a intervalli regolari un premio per lavori scientifici che si distinguono in questo campo. La sesta ricorrenza del conferimento del premio si terrà in autunno del 2015.

JAMES PARKINSON (1755-1824)

Purtroppo non disponiamo di nessuna immagine di James Parkinson. Su internet circola un cosiddetto dagherrotipo di un certo Dr. James Parkinson, ma non può trattarsi del medico in questione, dato che egli morì nel 1824, mentre questo procedimento fotografico fu sviluppato da Louis Daguerre soltanto tra il 1835 e il 1844.
James Parkinson visse tutta la vita a Shoreditch, allora un sobborgo di Londra, ma che è diventato da tempo parte dell'agglomerato metropolitano.
Le basi della sua attività professionale gli furono trasmesse dal padre John Parkinson.
All'epoca, non esisteva ancora una formazione universitaria standard per i medici. Nel 1776, James lavorò sei mesi presso il London Hospital e nel 1784 superò l'esame, ottenendo il diploma dell'associazione dei medici (Company of Surgeons) di Londra. Nel 1787 fu eletto membro della Medical Society of London. Rimase attivo nella professione, alla quale offrì propri contributi scientifici, fino alla sua morte. Scrisse anche testi di carattere divulgativo con l'obiettivo di migliorare le condizioni di salute della popolazione.
Nel 1800, pubblicò il *Chemical Text Book*, una sintesi delle conoscenze di allora sulla chimica. Era inoltre famoso per il suo contributo nel campo della paleontologia, in particolare per la sua opera in tre volumi *Organic Remains of a Former World* e per la sua collezione di fossili, che fu purtroppo dispersa in seguito.


AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.
BY
JAMES PARKINSON,
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.
LONDON:
PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Cursitor Street,
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.
1817.

Il saggio ***An Essay on the Shaking Palsy*** pubblicato da James Parkinson nel 1817 è la prima descrizione della malattia di Parkinson.

Il periodo intorno al 1800 fu molto agitato politicamente e socialmente, basti pensare alla Rivoluzione francese e all'illuminismo. Attivo pure in tale ambito, James Parkinson redasse, sotto lo pseudonimo di Old Hubert, diversi scritti polemici contro l'ordine costituito.

Prof. Hans-Peter Ludin