

NOVITÀ CONGRESSUALI SULLA MALATTIA DI PARKINSON

Prof. Alberto Priori, Professore Associato di Neurologia presso l'Università di Milano e Direttore Clinica Neurologica III Università degli Studi di Milano, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

Una rassegna effettuata su **The Lancet Neurology** descrive le più recenti prove sui *fattori ambientali* che possono modificare il rischio di ammalarsi di malattia di Parkinson dall'esposizione ai pesticidi (che aumenta il rischio), al consumo di caffeina (che potrebbe ridurlo). La conoscenza dei fattori di rischio modificabili è essenziale per progettare interventi di prevenzione primaria in grado di ritardare l'insorgere della patologia. **La malattia di Parkinson tuttavia ha una genesi multifattoriale e, anche se solo circa il 10% dei pazienti riferisce una storia familiare positiva, almeno il 30% del rischio di sviluppare questo disturbo può essere direttamente attribuita a fattori genetici.** Studi di associazione sull'intero genoma umano hanno identificato l'esistenza di almeno 28 loci genetici di rischio indipendenti associati alla malattia, l'ultimo dei quali (TMEM230) è stato recentemente descritto in pazienti del Nord America e dell'Asia in uno studio pubblicato su Nature Genetics. Tra i geni descritti, risulta di particolare interesse LRRK2 che gioca effetti pleomorfi, mostra un'elevata variabilità fenotipica tra i soggetti ed è coinvolto anche in forme sporadiche di malattia, oltre a rappresentare la causa genetica più comune di malattia Parkinson nel mondo. Una recente scoperta apparsa sull'ultimo numero di Lancet Neurology ha identificato il **gene DNM3 come modificatore dell'età di insorgenza di malattia nei portatori della mutazione più frequente di LRRK2 (Gly2019Ser)**; l'espressione di DNM3 rappresenterebbe quindi un target di neuroprotezione su cui potenzialmente si potrebbe agire per modificare il decorso di malattia nei portatori della mutazione.

La ricerca di un comune *meccanismo patogenetico* che sottenda forme genetiche e sporadiche ha recentemente portato ad identificare la disfunzione di una proteina (Miro) presente nella membrana esterna dei mitocondri (organelli "energetici" delle cellule): in un recente studio pubblicato su Cell Stem Cell, i ricercatori spiegano come LRRK2 formi degli aggregati con Miro promuovendone la rimozione; se LRRK2 non funziona correttamente perché mutato, Miro si accumula portando ad una disfunzione mitocondriale che potrebbe costituire un processo centrale nella patogenesi della malattia. Una parziale riduzione dei livelli di Miro attuata su

culture cellulari e modelli animali (*Drosophila*) con LRRK2 mutato ha dimostrato apportare un significativo miglioramento dei difetti di funzionalità neuronale, limitando quindi la neurodegenerazione.

Nell'ultimo anno sono state proposte **nuovi possibili biomarker per la diagnosi precoce di malattia**. Ad agosto è stato pubblicato un lavoro su *Acta Neuropathologica Communications* in cui i ricercatori dell'University College di Londra hanno identificato **sul ratto un test della retina** capace di identificare i segni di neurodegenerazione legati alla malattia di Parkinson prima che questa si manifesti clinicamente.

Un altro test non invasivo proposto per la diagnosi precoce di malattia, recentemente pubblicato da ricercatori italiani su *PLOS One*, consiste nel dosare due forme di alfa sinucleina (monomerica e aggregata in oligomeri) nella **saliva**, il cui rapporto è abitualmente in equilibrio; nei pazienti con malattia di Parkinson hanno invece dimostrato un aumento della forma aggregata. Ovviamente sono necessarie ulteriori ricerche al fine di standardizzare la procedura.

Mahlknecht e collaboratori hanno poi evidenziato che applicando i nuovi criteri di ricerca clinica proposti dalla Società per i Disordini del Movimento è possibile prevedere in modo attendibile la comparsa della malattia di Parkinson nella popolazione di adulti non affetti.

Per quanto riguarda la ricerca di biomarker più "invasivi", a luglio scorso è stato pubblicato su *Annals of Clinical and Translational Neurology* uno studio in cui è stato effettuato il **dosaggio, attraverso un metodo di real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC), della proteina alfa-sinucleina aggregata presente nel liquido cerebrospinale**, che sarebbe in grado di individuare le alfasinucleinopatie (malattia di Parkinson e Demenza a Corpi di Lewy) con elevata specificità, permettendo quindi di distinguerle dalle taupatie (paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione corticobasale, malattia di Alzheimer).

Sul versante della *terapia farmacologica*, ad aprile l'FDA ha approvato l'uso di Pimavenserin (agonista inverso del sottotipo recettoriale della serotonina 5-HT_{2A}) per trattare i disturbi psicotici associati al Parkinson, senza influire negativamente sui sintomi motori della malattia.

Sempre da un punto di vista terapeutico, **notevoli avanzamenti sono stati compiuti nel campo delle neurotecnologie correlate alla stimolazione cerebrale profonda (DBS)**. L'uso di elettrodi direzionali e di dispositivi che consentono di "modellare" il campo elettrico generato all'interno del cervello potranno essere utili in pazienti difficili. Da ultimo, lo sviluppo delle tecnologie adattative (frutto della ricerca italiana) per le DBS che consentono appunto

l'adattamento automatico della stimolazione alle necessità del paziente consentirà una notevole riduzione degli effetti collaterali e dell'energia consumata dai dispositivi di nuova generazione, con un notevole incremento del controllo terapeutico delle fluttuazioni motorie.

Per quanto riguarda la *prevenzione*, Shih ha osservato che molta attività sportiva in gioventù è protettiva per la comparsa di malattia di Parkinson.