

U. Bonuccelli • C. Berti • C. Logi

Importanza del trattamento precoce nella malattia di Parkinson

Riassunto Come e quando iniziare il trattamento farmacologico nel paziente con malattia di Parkinson (MP) è materia controversa. La sfida che i ricercatori sono chiamati a sostenere è quella di trovare un rimedio farmacologico che, agendo precocemente sui meccanismi patogenetici della malattia, possa portare alla sua completa risoluzione oppure rallentarne la progressione. I dati sperimentali fino ad oggi ottenuti non danno la certezza di un effetto neuroprotettivo *in vivo*, tuttavia, l'uso precoce dei dopaminoagonisti consente di associare un sicuro effetto sintomatico ad un possibile effetto sulla progressione della malattia. Pertanto, il trattamento precoce con dopaminoagonisti appare come una strategia terapeutica convincente.

Parole chiave Neuroprotezione • Malattia di Parkinson • Dopaminoagonisti

U. Bonuccelli (✉) • C. Berti • C. Logi
Dipartimento di Neuroscienze
Università degli Studi di Pisa
Via Roma 67, I-56100 Pisa, Italia
e-mail: u.bonuccelli@med.unipi.it

U. Bonuccelli
UOC Neurologia, USL12 di Viareggio, Italia

Le linee guida per il trattamento della malattia di Parkinson (MP), redatte da un gruppo di lavoro *ad hoc* della Lega Italiana per la lotta contro la Malattia di Parkinson e le sindromi Extrapiramidali (LIMPE), indicano che il trattamento sintomatico dovrebbe iniziare non appena i segni clinici diventano evidenti e che i dopaminoagonisti, visto il ridotto rischio di complicazioni motorie tardive, dovrebbero essere preferiti alla levodopa nei pazienti sotto i 70 anni. Tuttavia, recenti dati indicano che la terapia con dopaminoagonisti fino ad oggi considerata solamente “sintomatica”, e dunque da intraprendere solo in base alle richieste “funzionali” del paziente, potrebbe rallentare la degenerazione neuronale.

La neuroprotezione nella MP non è necessariamente una strategia volta a rimuovere le cause della malattia, piuttosto ad intervenire sui meccanismi patogenetici della morte dei neuroni dopaminergici della Sostanza Nera, modificando pertanto la storia naturale della malattia. Nella letteratura dei primi anni '90 numerosi dati suggeriscono un effetto neuroprotettivo dei dopaminoagonisti: fra questi, per esempio, il pergolide preserva l'integrità neuronale nigro-striatale nei ratti anziani [1], il pramipexolo e gli altri dopaminoagonisti mostrano effetto neuroprotettivo in esperimenti *in vitro*, riducendo lo stress ossidativo, uno dei meccanismi di base della neurodegenerazione, direttamente, agendo come *scavengers* dei radicali liberi e, indirettamente, riducendo il *turn-over* neuronale della dopamina [2].

I risultati di studi randomizzati e controllati [3, 4] che hanno comparato levodopa e dopaminoagonisti nel Parkinson iniziale, mediante l'uso dell'*imaging* funzionale della via nigro-striatale dopaminergica (PET con fluorodopa e SPECT con beta-CIT), hanno suggerito una più lenta perdita dei neuroni dopaminergici nei pazienti trattati con dopaminoagonista. Tuttavia, l'interpretazione dei risultati in questi studi è molto discussa e controversa: le tecniche di *imaging* utilizzate, da un lato, offrono il vantaggio di poter visualizzare i terminali dopaminergici attraverso la marcatura di poche molecole caratteristiche dei terminali stessi, dall'altro, utilizzano marcatori che

possono essi stessi subire modificazioni indotte dalla terapia dopaminergica e, quindi, non essere accurati nel presentare la reale situazione neuropatologica.

Tra le molecole valutate come potenziali neuroprotettori si annoverano inoltre: selegilina, rasagilina, riluzolo, GDNF, Coenzima Q10 e minociclina. Il primo studio clinico controllato che ha valutato l'efficacia di agenti neuroprotettivi nella MP, quali la selegilina, inibitore MAOB, e la vitamina E, è stato il DATATOP (*Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of parkinsonism*); tale studio, tuttavia, per un errore nel disegno sperimentale, ovvero un *wash-out* troppo breve, non eliminava il possibile effetto sintomatico di selegilina e, quindi, non consentiva di valutare il potenziale neuroprotettivo del farmaco [5].

Uno studio clinico controllato con rasagilina della durata di 12 mesi, disegnato in modo che il braccio placebo inizi il trattamento 6 mesi dopo le altre 2 braccia (uno con rasagilina alla dose di 1 mg/die e l'altro con rasagilina alla dose di 2 mg/die), presuppone che, in caso di un reale effetto neuroprotettivo del farmaco, il braccio *delayed-start* dovrebbe mantenere una differenza rispetto agli altri. Attraverso il confronto dei valori medi di UPDRS totale tra il basale la visita finale su 371 pazienti si evince che il braccio *delayed-start* mantiene un valore di UPDRS peggiore rispetto agli altri, suggerendo così un potenziale effetto neuroprotettivo della rasagilina. È stato dimostrato, infatti, che i soggetti trattati con rasagilina, alla dose di 1 o 2 mg/die per l'intera durata dello studio, hanno presentato maggiore beneficio clinico rispetto a coloro che hanno assunto placebo per i primi 6 mesi e questa differenza non può essere spiegata solo da un effetto sintomatico del farmaco.

In considerazione di un possibile ruolo del sistema glutamatergico nella degenerazione dei neuroni dopaminergici nella MP [6], l'interesse dei ricercatori si è concentrato su una molecola come il riluzolo che contrasta la neurotrasmissione glutammatergica e sembra esercitare un effetto neuroprotettivo in modelli animali di MP [7]. Tuttavia, uno studio clinico controllato in pazienti con MP iniziale non ha confermato questa ipotesi e ha non ha dimostrato alcun effetto protettivo del farmaco [8].

Recenti studi hanno dimostrato che il GDNF promuove la sopravvivenza dei neuroni dopaminergici della sostanza nera e che l'utilizzo di tale molecola migliora i sintomi parkinsoniani nei modelli animali di MP [9]. Uno studio in aperto ha valutato l'infusione continua di GDNF di pazienti con MP e ha dimostrato una significativa riduzione dell'UPDRS motoria [10]; tale dato non è stato, però, ancora confermato dal successivo studio in doppio cieco.

La presenza di ridotti livelli di Coenzima Q10 nel siero di pazienti con MP ha stimolato uno studio clinico controllato verso placebo della durata di 16 mesi in cui 80 pazienti con MP iniziale hanno assunto Coenzima Q10 a differenti dosaggi: 300 mg/die, 600 mg/die, 1200 mg/die. I risultati, suggestivi di un effetto neuroprotettivo alle dosi più elevate di Coenzima Q10 [11], non sono stati successivamente confermati.

Dall'ipotesi di un possibile ruolo del processo infiammatorio nella cascata neurodegenerativa, sono stati intrapresi studi su modelli animali di MP utilizzando l'antibiotico minociclina. Sulla base dei risultati ottenuti, e cioè una riduzione dei livelli di degenerazione da MPTP [12], sarà pianificato, a breve termine, uno studio clinico controllato per un'eventuale conferma dei dati su un piccolo numero di pazienti.

Infine, l'uso di un cocktail di farmaci neuroprotettivi e, eventualmente, sintomatici rappresenta un problema ancora mai affrontato scientificamente e, tuttavia, ricco di implicazioni pratiche. Infatti, l'impiego contemporaneo di dopaminoagonisti, antiossidanti e nuovi farmaci capaci di contrastare la cascata neurodegenerativa, attraverso un meccanismo sinergico, potrebbe rendere più incisiva quella neuroprotezione che probabilmente è già presente nei farmaci in uso, ma a livelli clinicamente poco significativi.

Bibliografia

1. Felten DL, Felten SY, Fuller RW et al (1992) Chronic dietary pergolide preserves nigrostriatal neuronal integrity in aged-Fisher-344 rats. *Neurobiol Aging* 13:339–351
2. Yamamoto M (1998) Do dopamine agonists provide neuroprotection? *Neurology* 51[Suppl]:S10–S12
3. Parkinson's Study Group (2002) Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson's disease progression. *JAMA* 287:1653–1661
4. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ et al (2003) Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 54:93–101
5. Parkinson's Study Group (1989) Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 321:1364–1371
6. Beal MF (1998) Excitotoxicity and nitric oxide in Parkinson's disease pathogenesis. *Ann Neurol* 44:S110–S114
7. Obinu MC, Reibaud M, Blanchard V, Moussaoui S (2002) The protective effect of riluzole in a primate model of Parkinson's disease: behavioural and histological evidence. *Mov Disord* 17:13–19
8. Rascol O, Olanow W, Brooks D et al (2003) Effect of riluzole on Parkinson's disease progression: a double blind placebo controlled study. *Neurology* 60[Suppl 1]:A288
9. Gash DM, Zhang Z, Ovadia A et al (1996) Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature* 21:252–255
10. Gill SS, Patel NK, O'Sullivan K et al (2002) Intraparenchymal putaminal administration of glial-derived neurotrophic factor in the treatment of advanced Parkinson's Disease. *Neurology* 58[Suppl3]:A241
11. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K et al (2002) Effects of Coenzyme Q10 in early Parkinson disease. Evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 59:1541–1550
12. Wu D, Jackson-Lewis V, Vila M et al (2002) Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 22:1763–1771