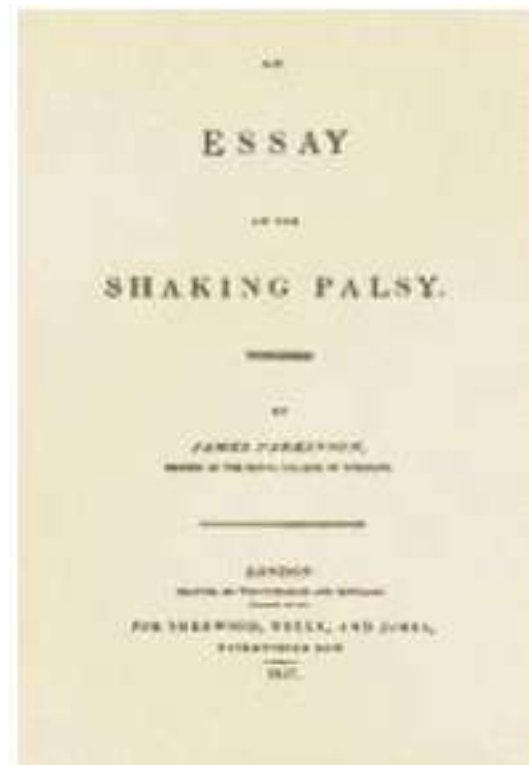


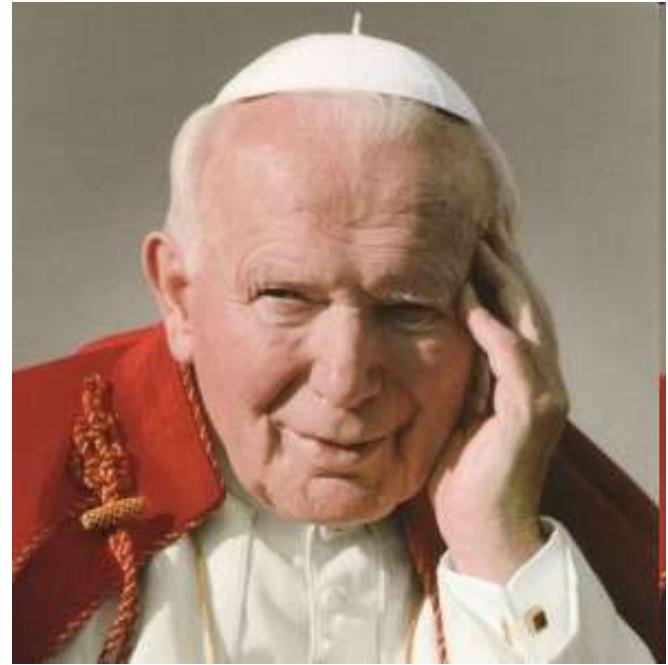


James Parkinson
(1755 –1824)

1817 : Essay on the **Shaking Palsy**

«Cosa guadagni, amico, se invece di quattro scellini ne incassi sei, se quello che hai in più lo devi dare al medico?»





CLINICA

La triade ART

Acinesia, (riduzione della mobilità autonoma e volontaria senza riduzione della forza muscolare);

Rigidità, sovente asimmetrica. Cercando di muovere un arto di un paziente si ha la sensazione di piegare un "tubo di piombo" o di modellare la cera);

Tremore a riposo, con esordio nelle porzioni distali degli arti (il paziente sembra contare le monete).

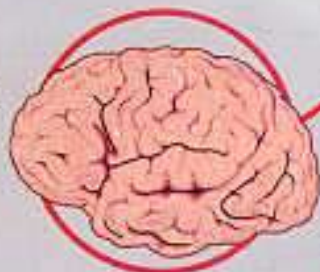
atteggiamento posturale tipico ed instabile, definito camptocormico.

Disturbi della **parola** e della **scrittura**, sintomi ansioso-depressivi. **Demenza** nelle fasi tardive (circa un terzo dei casi).



Disturbi non motori causati dalla malattia di Parkinson

- **Depressione**
- **Disturbi del sonno**
- **Perdita di peso**



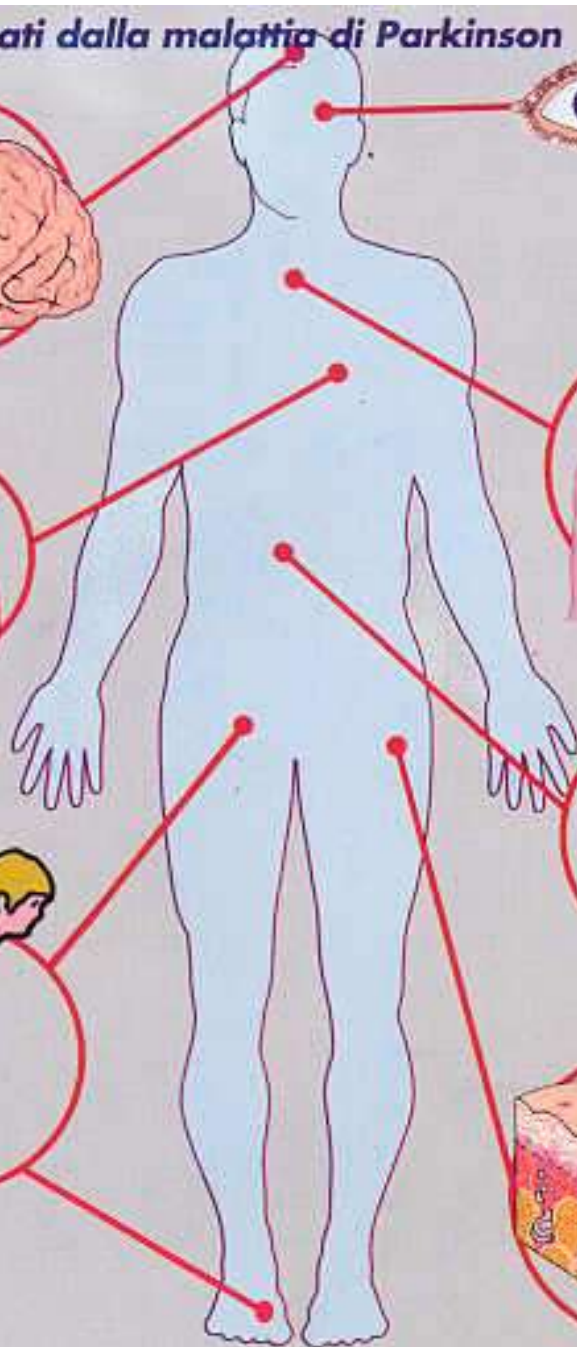
- **Ipotensione ortostatica**



- **Atteggiamento posturale (incurvamento delle spalle)**



- **Gonfiore ai piedi (edema)**



- **Chiusura forzata delle palpebre (blefarospasmo)**



- **Difficoltà nell'eloquio**
- **Eccessiva salivazione (sialorrea)**
- **Difficoltà a deglutire (disfagia)**
- **Problemi respiratori**



- **Stipsi**
- **Disturbi della minzione**
- **Problemi sessuali**



- **Aumento della sudorazione**



Le manifestazioni cliniche dipendono dai sistemi neuronali coinvolti nel corso della malattia

Due tipi principali di sintomi clinici

✓ *DEMENZE:*

disordini cognitivi, associativi, caratteriali e di memoria

✓ *DISORDINI DEL MOVIMENTO:*

Ipercinesia, acinesia, paralisi

Molte delle malattie neurodegenerative presentano entrambe le classi di sintomi in qualche momento nel corso della progressione della malattia

EPIDEMIOLOGIA

Attualmente in Italia ci sono più di 200.000 malati di Parkinson, con circa dagli 8.000 ai 12.000 nuovi casi l'anno.

Incidenza :

20 casi su 100.000 nella popolazione totale

120 casi su 100.000 nella popolazione oltre i 70 anni.

Prevalenza :

2% della popolazione sopra i 65 anni.

La *durata* della malattia è talvolta anche > 20 anni.

FATTORI DI RISCHIO EPIDEMIOLOGICI

- **Età > 50**
- **Sesso maschile** (1,5-2 volte maggiore negli uomini rispetto alle donne)
- **Traumi cranici** (Parkinson secondario)
- **Esposizione a sostanze tossiche** (uso di erbicidi o metalli in ambito professionale)

FATTORI DI RISCHIO EPIDEMIOLOGICI

- **Abitudini alimentari e stile di vita**
grassi animali, saturi o insaturi > sviluppo della malattia.
Associazione **inversa** tra il fumo di sigaretta e l'insorgenza della malattia.
- **Anamnesi familiare positiva per Sindrome di Down**

FATTORI GENETICI DI RISCHIO

- **Familiarità**

- **5-10%** dei casi la malattia è trasmessa in modalità **Aut/Dom** a penetranza completa (tutte le generazioni sono colpite da una forma ad esordio precoce ed aggressiva)
- **50-60%** familiarità debole (polimorfismi genetici che predispongono alla malattia).

Mutazione del gene

1. α -sinucleina
2. Parkina
3. Dardarina
4. DJ-1

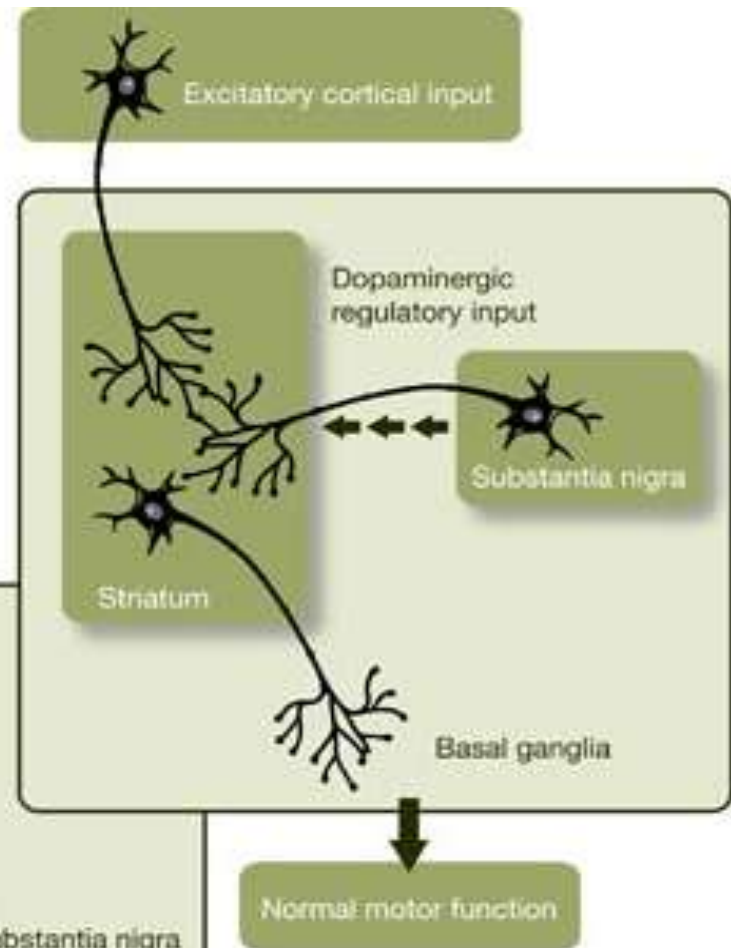
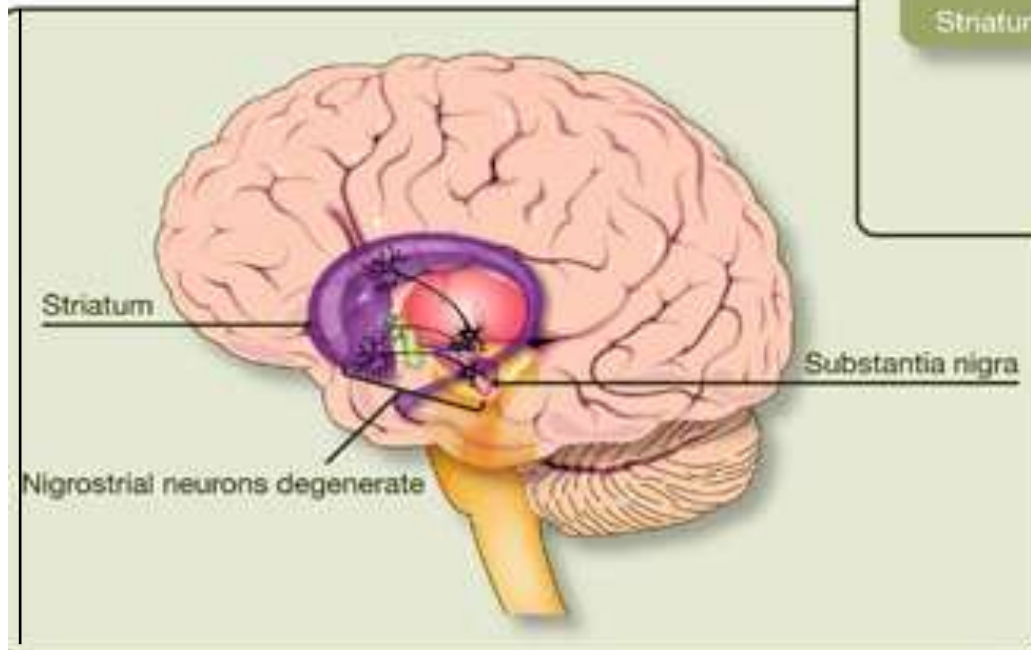
ISTOPATOLOGIA

1. Neurodegenerazione di regioni cerebrali specifiche

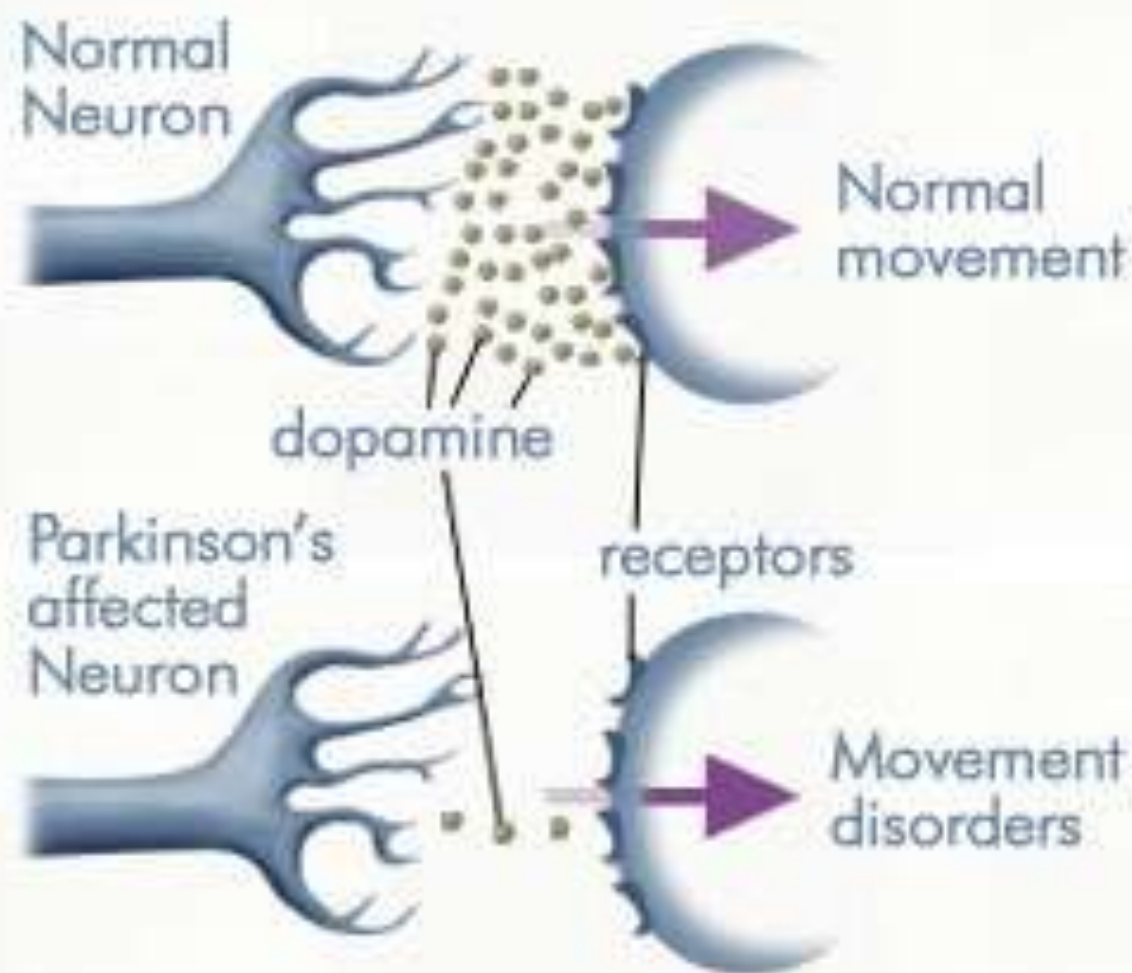
La MP è dovuta alla degenerazione cronica e progressiva di gruppi di neuroni che costituiscono sistema extrapiramidale, particolarmente nella ***substantia nigra*** (mesencefalo).

Qui viene prodotta la **dopamina**, un neurotrasmettitore in grado di facilitare il movimento agendo su recettori presenti nel nucleo striato.

ciruito nigro-striatale (gangli della base)



Dopamine levels in a normal and a Parkinson's affected neuron.



TERAPIA

Non esistono terapie in grado di **arrestare** il decorso della malattia. Si può **controllare** parzialmente i sintomi somministrando **precursori della dopamina** (levodopa), che non può essere somministrata direttamente come farmaco non riuscendo a superare la barriera emato-encefalica, eventualmente insieme ad **inibitori periferici della dopadecarbossilasi** (un enzima la cui funzione è di trasformare la levodopa in dopamina) che impediscono che la levodopa sia trasformata precocemente in dopamina nelle sedi extracerebrali.

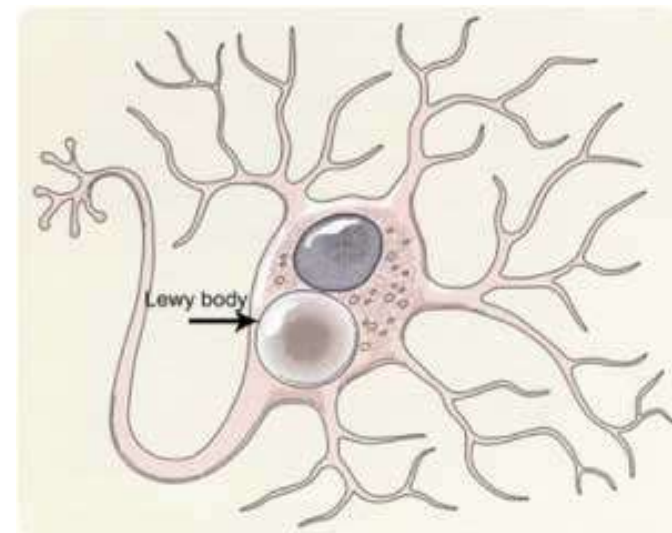
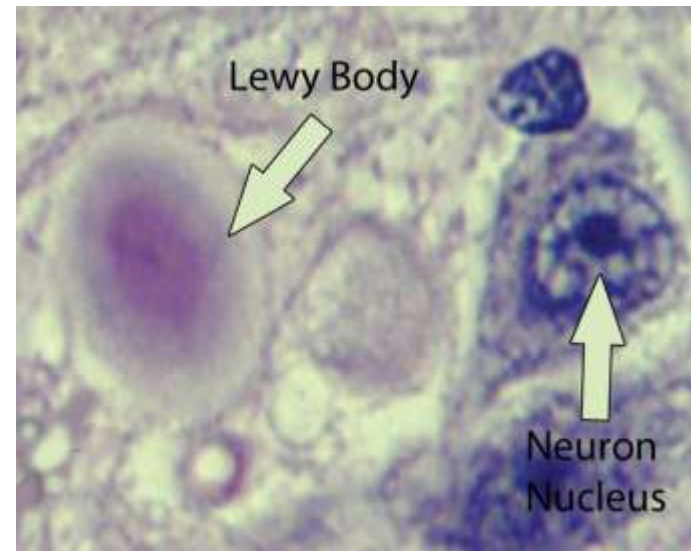
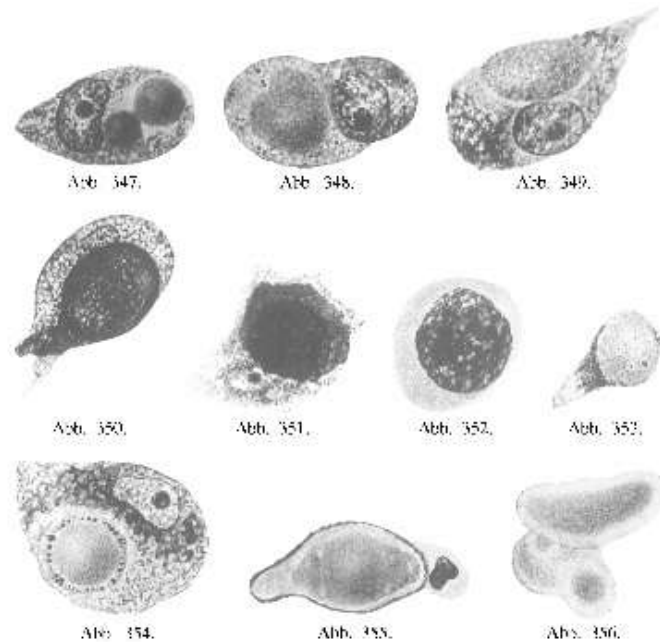
Si usano anche **inibitori delle monoamminoossidasi B** che inibiscono la degradazione della dopamina endogena.

TERAPIA

Alternativamente, viene usata la “**Deep Brain Stimulation**”, una tecnica chirurgica che consiste nel posizionare in un’area specifica due **elettrodi** collegati ad uno stimolatore elettrico (pacemaker), costituito da una scatoletta di modeste dimensioni posta sotto la clavicola.

Ad intervalli di tempo prestabiliti, lo stimolatore “attiva” le aree subtalamiche evitando fenomeni di rapide e importanti fluttuazioni delle prestazioni motorie con passaggi da momenti di intenso blocco (OFF) a movimenti involontari spesso disabilitanti che sono un grosso problema per molti parkinsoniani (sindrome da trattamento a lungo termine con levodopa).

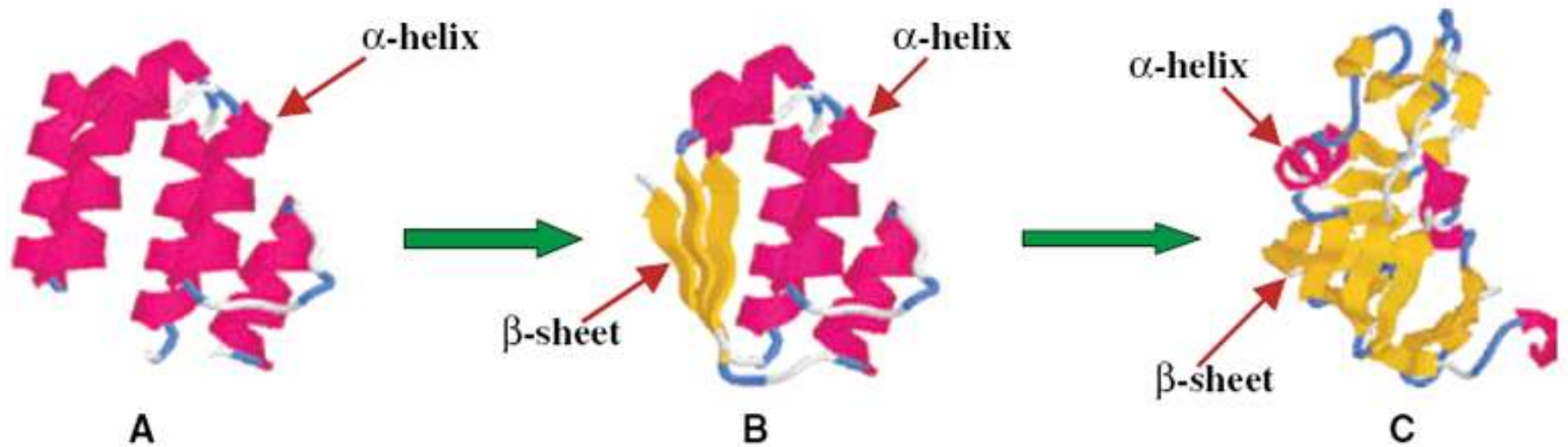
2. Presenza di depositi proteici *intracellulari*



A Lewy body is composed of the protein **alpha-synuclein** associated with other proteins such as ubiquitin, neurofilament protein, and alpha B crystallin. **Tau** proteins may also be present, and Lewy bodies may occasionally be surrounded by **neurofibrillary tangles**.

Formazione delle strutture amiloidi_1

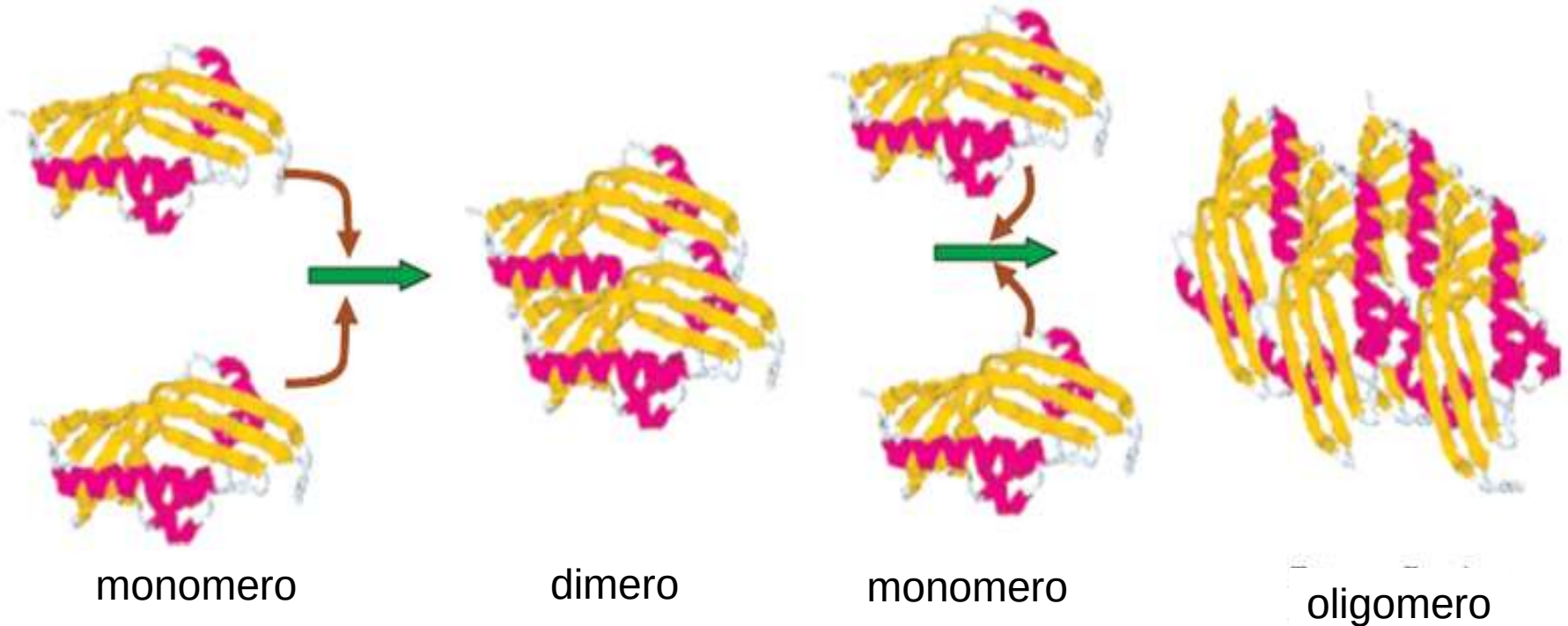
Gli aggregati possono essere **amorfi**



Conversione di α -eliche in β -sheets

Formazione delle strutture amiloidi_2

Gli aggregati possono essere **strutturati**



(legami idrogeno intermolecolari)

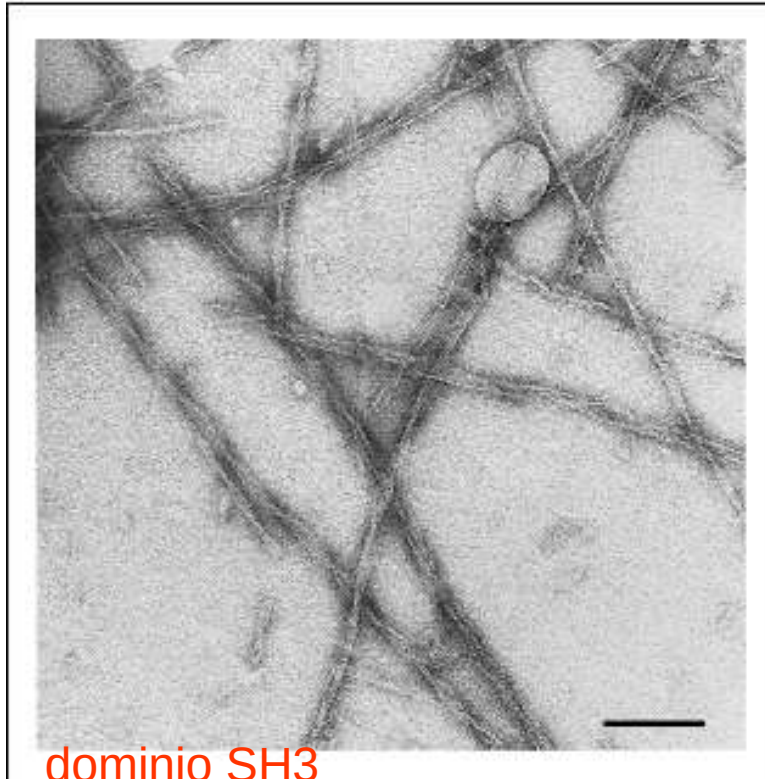
Strutture amiloidi

- ✓ Specifiche caratteristiche di colorazione (Congo Red, TioflavinaS)
- ✓ Specifiche proprietà biofisiche

Dipendono dalla presenza di una struttura centrale comune costituita da

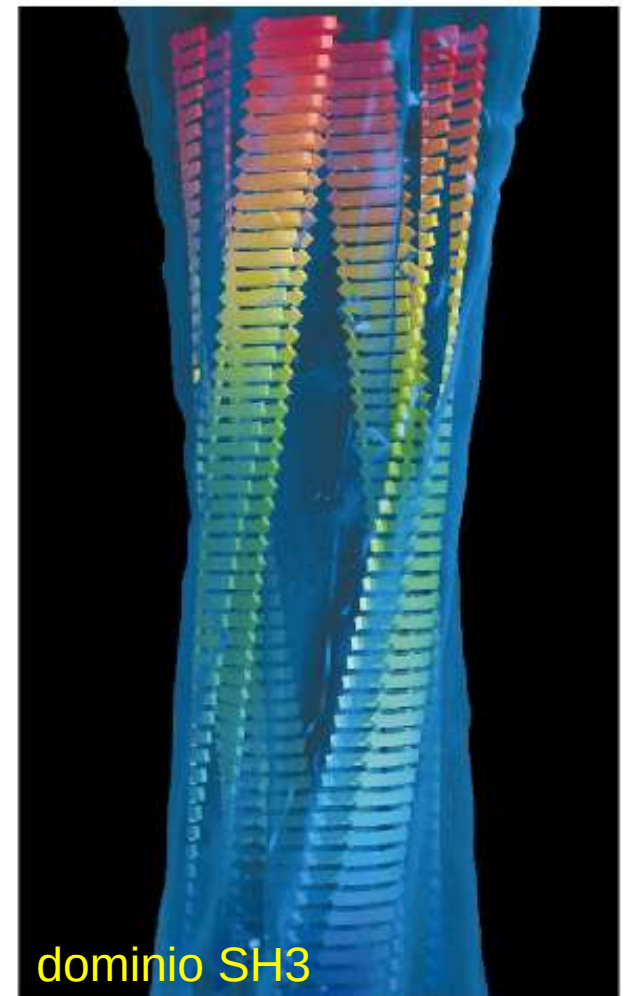
foglietti β altamente organizzati

Formazione delle strutture amiloidi_3



Fibrilla amiloide

6-12 nm diametro
2-6 protofilamenti
avvolti uno sull'altro
Foglietti β perpendicolari all'asse



Formazione delle strutture amiloidi_4

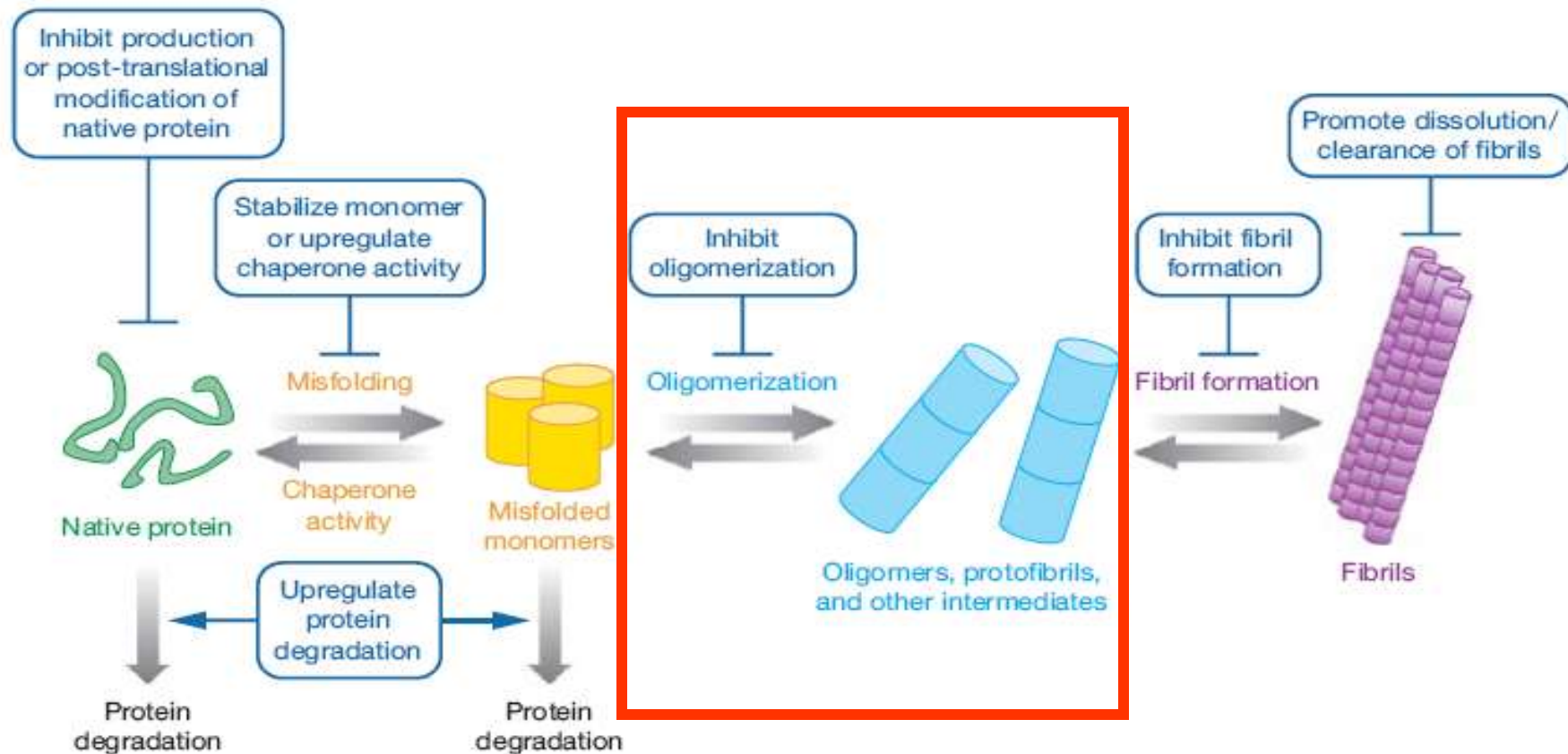
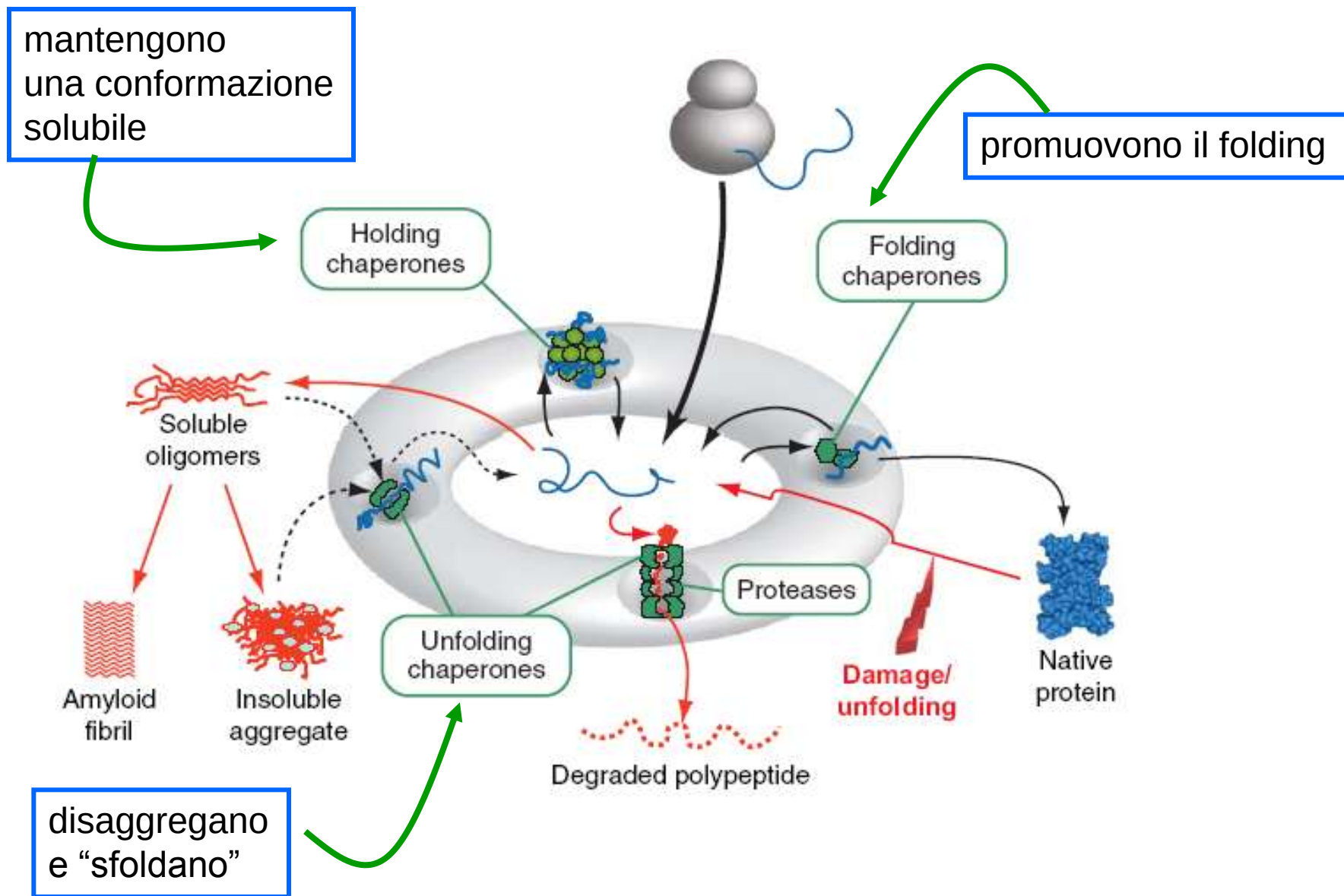


Figure 1

Model for protein misfolding and fibrillization. Soluble native protein is misfolded and associates in the form of oligomers and other intermediates that eventually give rise to fibrils. Potential opportunities for therapeutic intervention are shown in blue boxes.

Controllo di qualità delle proteine_1



Evidenze del coinvolgimento degli **chaperoni** nelle neurodegenerazioni

Alterazioni della risposta heat-shock in modelli

Inclusioni proteiche contengono chaperoni:

Hsp70 inclusioni di huntingtina e **corpi di Lewy**

Hsp70 e Hsp16 beta-amiloide

L'espressione di chaperoni attenua i danni cellulari in modelli di neurodegenerazione da aggregati

Evidenze del coinvolgimento del sistema **ubiquitina/proteasoma** nelle neurodegenerazioni

Inclusioni proteiche contengono proteine poliubiquitinate

Proteine mutate nelle ND sono substrati del sistema Ub/Prot

Inibizione del proteasoma nei ratti induce sindromi **parkinsoniane**

Mutazioni di geni per proteine correlate al sistema Ub/Prot:

Parkin (PD)

UCHL1 (AD, **PD**)

CDC48/p97 (VCP; FTD)

E3-ubiquitina ligasi

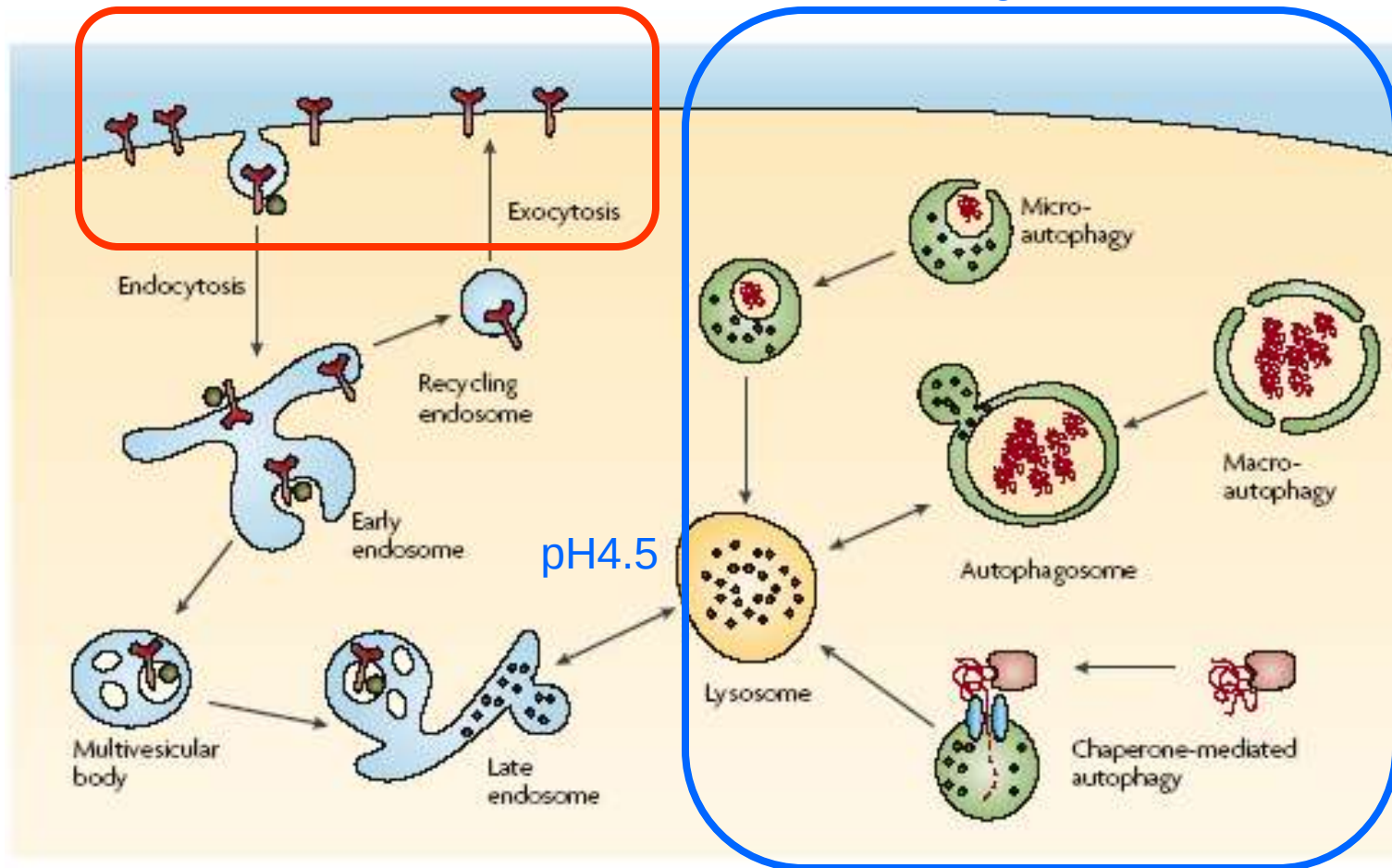
ubiquitina idrolasi

proteina cargo per il Prot

Vie di degradazione lisosomale_1

membrana plasmatica

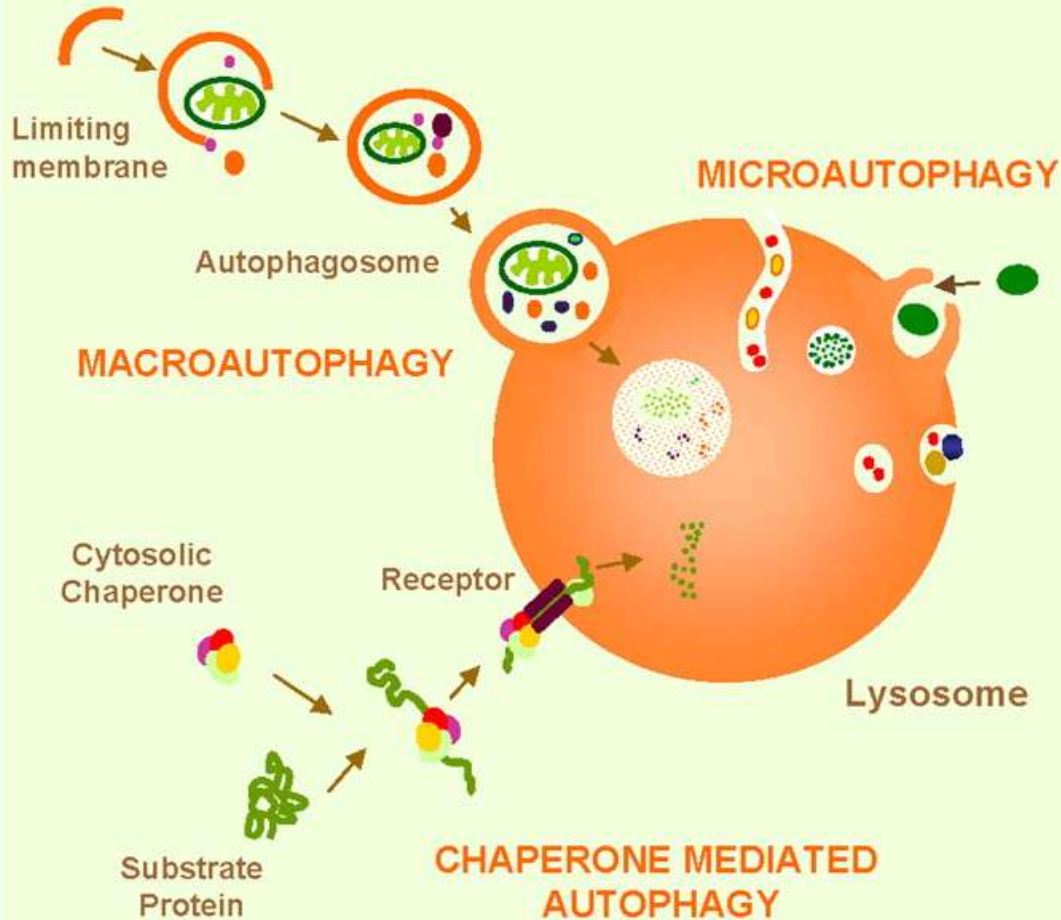
componenti intracellulari
proteine
organelli



Autofagia (3 tipi)

Mediata dagli chaperoni: proteine

TYPES OF AUTOPHAGY IN MAMMALS



Macro: organelli
Micro: proteine

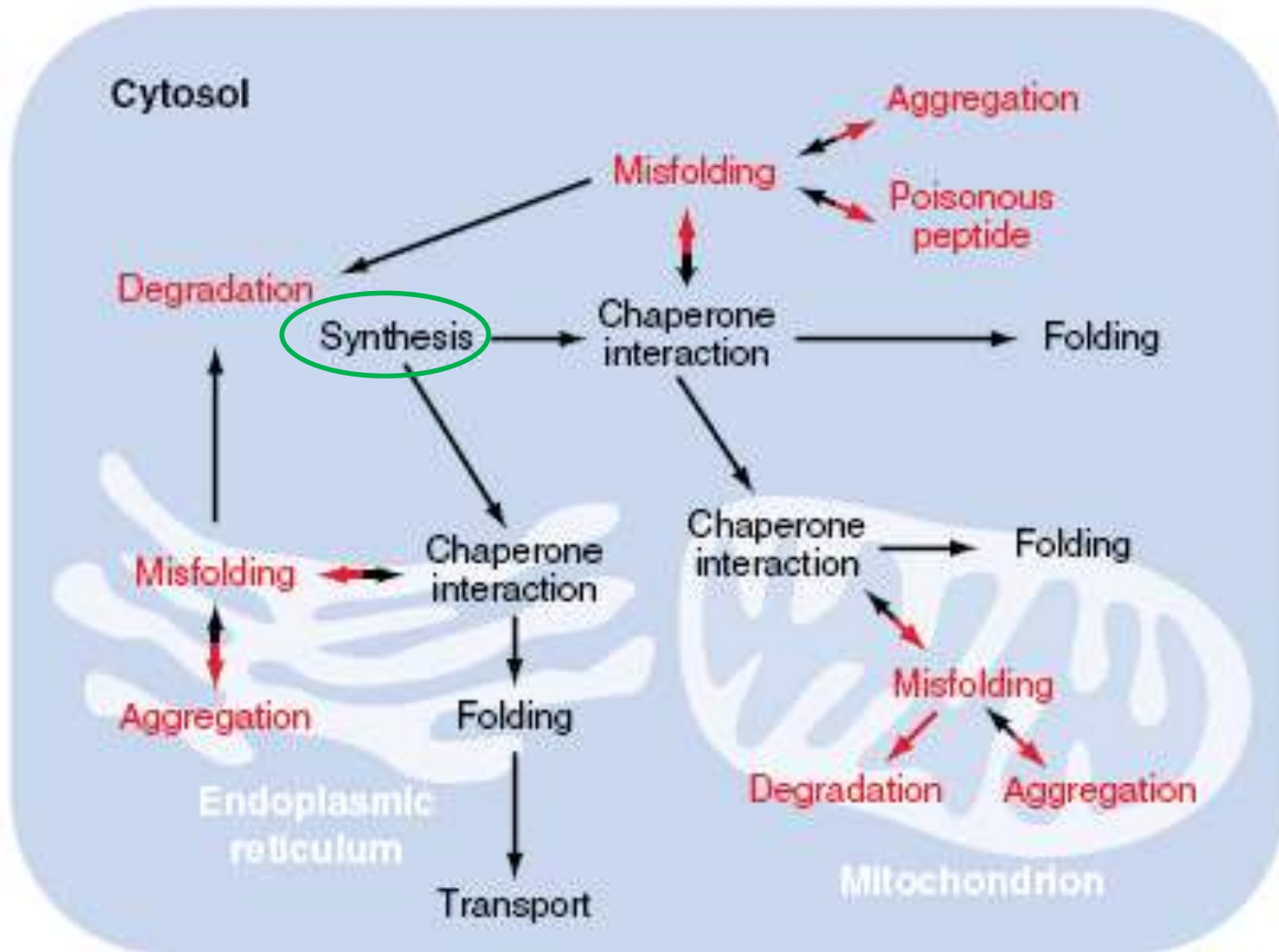
Evidenze del coinvolgimento del sistema **autofagico** nelle neurodegenerazioni

Animali KO per i geni autofagici nel sistema nervoso sviluppano aggregati poliubiquitinati e neurodegenerazione

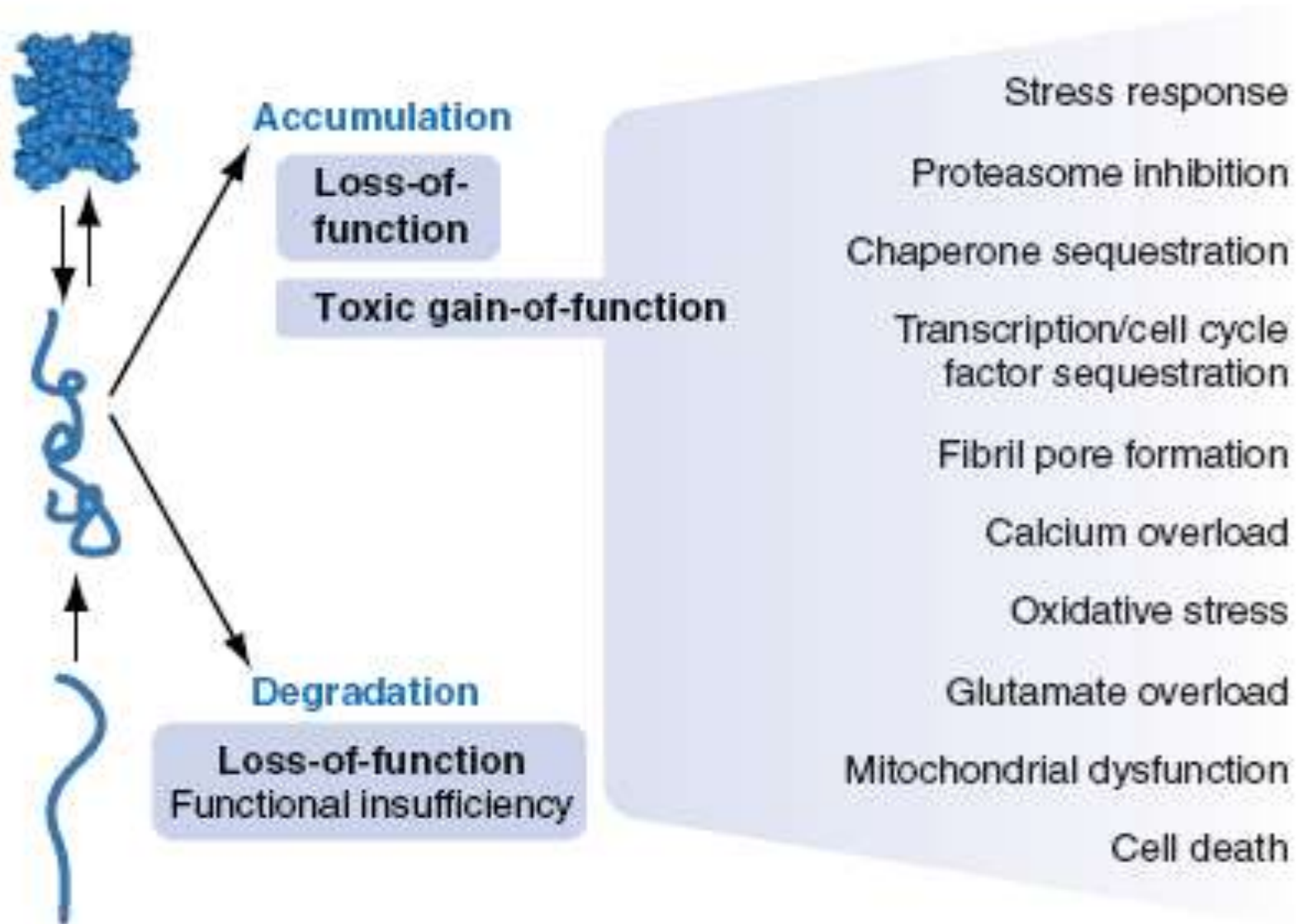
Mutazioni nel gene della dineina (coinvolta nel trasporto delle vescicole autofagiche) sono associate a degenerazioni dei motoneuroni nelle MND (ALS)

α -synucleina è degradata da autofagia; α -syn mutata (**PD**) blocca la propria degradazione per autofagia

Controllo di qualità delle proteine nei compartimenti sub-cellulari



Conseguenze fisiologiche dell'aggregazione proteica_1



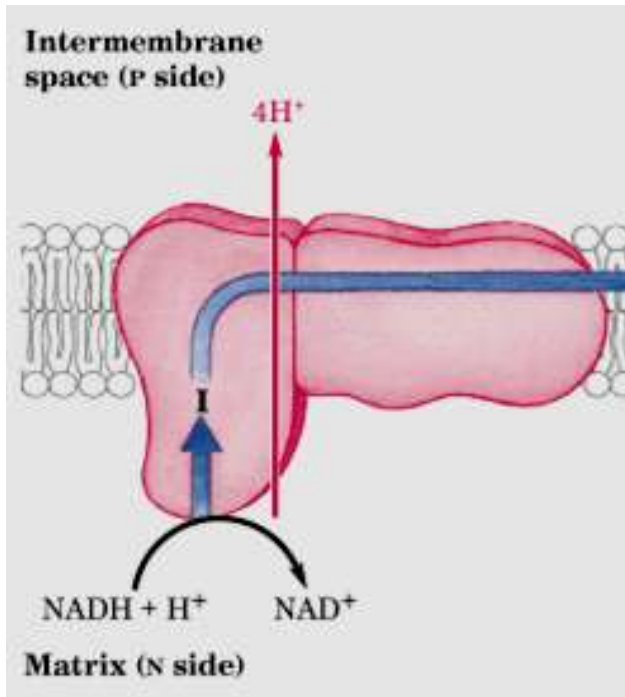
Conseguenze fisiologiche dell'aggregazione proteica_2

Malattie Conformazionali

- Perdita di funzione per **misfolding** o **instabilità** da misfolding
- Perdita di funzione per alterata **localizzazione** dovuta a misfolding
- Aggregazione da misfolding —————> formazione di strutture **amiloidi**
- Nelle malattie neurodegenerative le normali funzioni cellulari sembrano alterate dall'**interazione** delle proteine aggregate con varie componenti cellulari

Parkinson e mitocondri

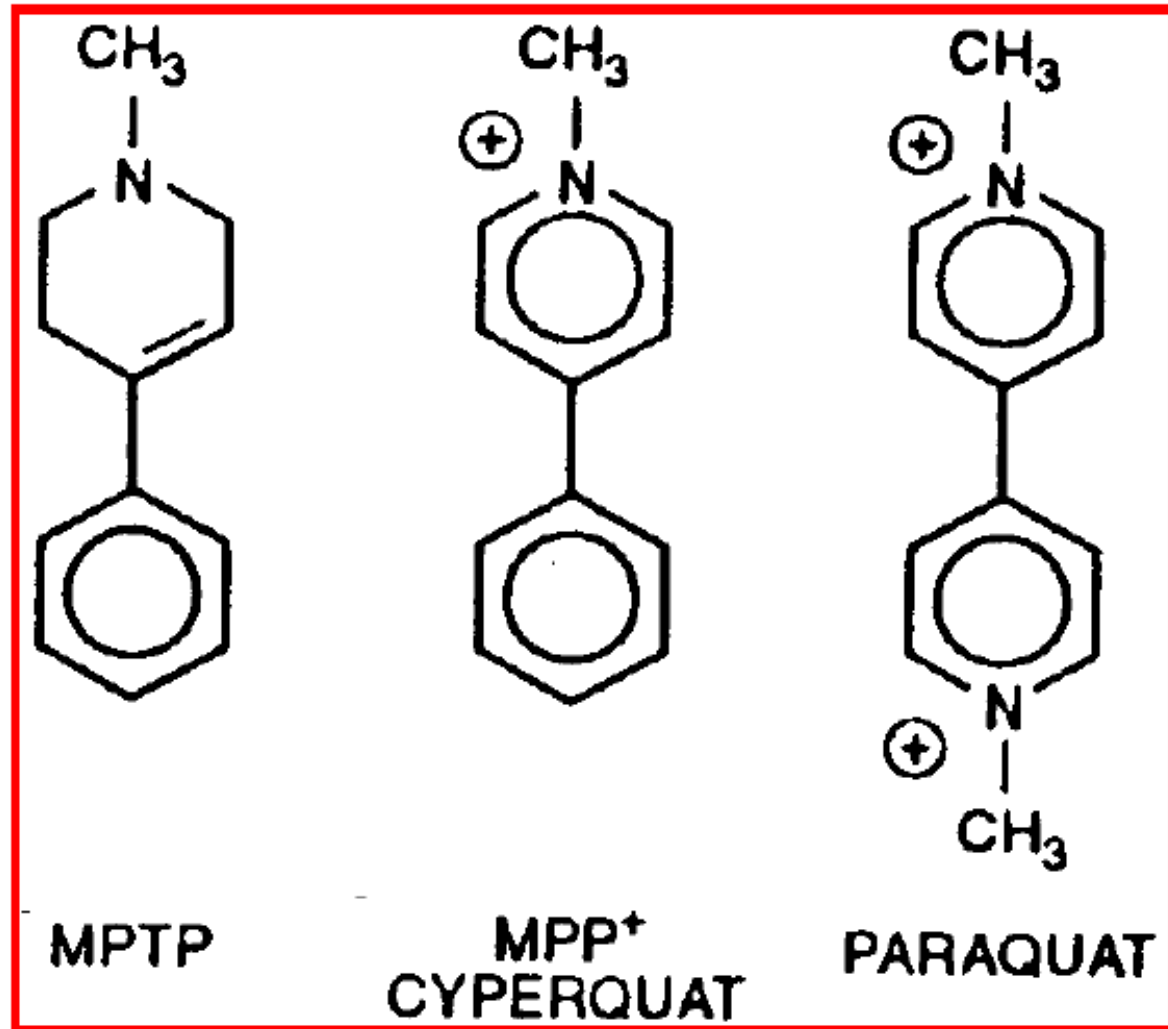
L'inibizione del **Complesso I** produce degenerazione dei neuroni della *substantia nigra* e parkinsonismo



MPTP: metil-fenil-tetraidropiridina (MPP⁺)

Rotenone: inibitore del Complesso I

Molti erbicidi hanno struttura simile alle tossine mitocondriali ed inibiscono il Complesso I $\rightarrow$ PD



Molti erbicidi inducono la formazione di fibrille di α -sinucleina $\rightarrow$ PD

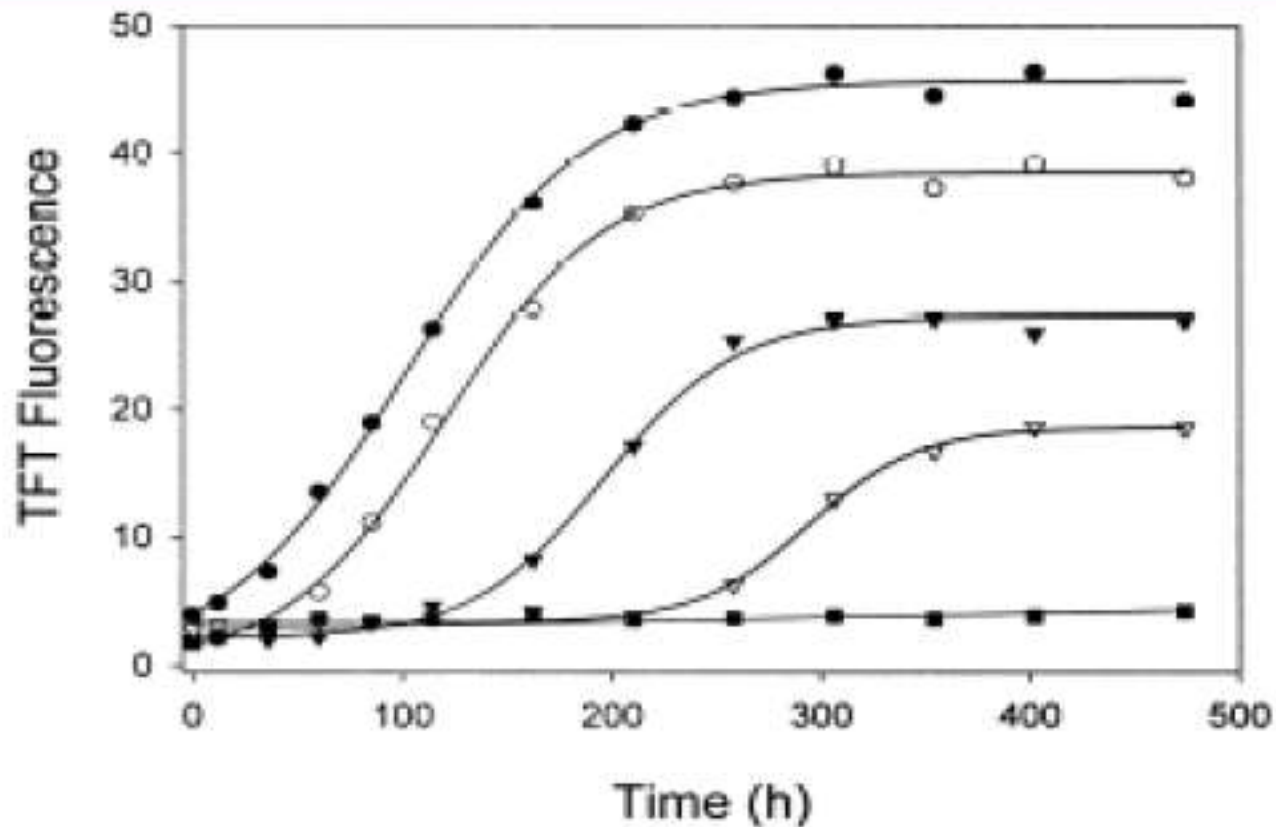


Fig. 1. Kinetics of α -synuclein fibril formation in the presence of pesticides. Solutions of α -synuclein (35 μ M) were incubated with stirring at 37°C, in 10 mM phosphate buffer, pH 7.5, in the presence of the indicated pesticides (100 μ M) as described in the text. Fibril formation was monitored by the increase in TFT fluorescence. Key: control, ■; DDC, ●; dieldrin, ○; paraquat, ▼; rotenone, ▽.

FATTORI GENETICI DI RISCHIO

- **Familiarità**

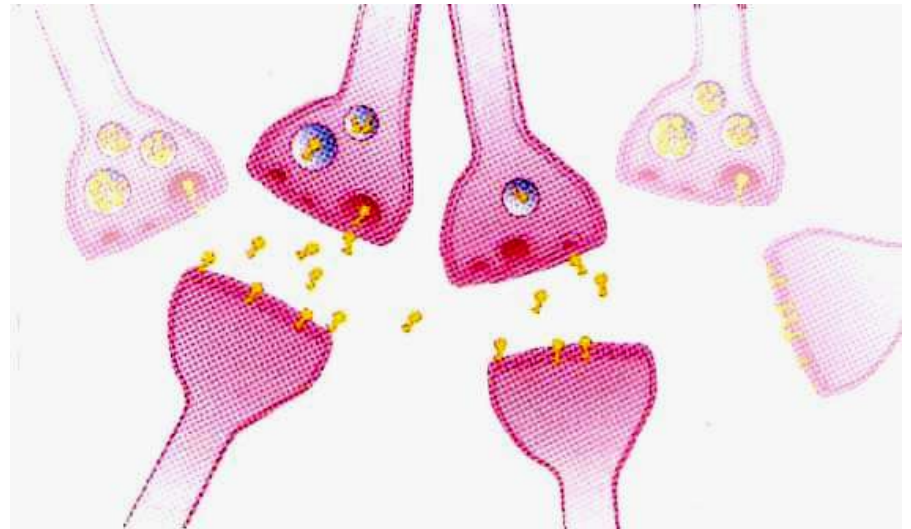
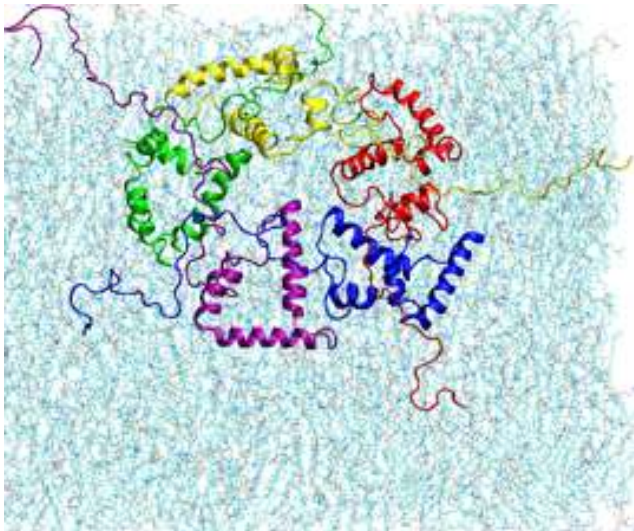
- **5-10%** dei casi la malattia è trasmessa in modalità **Aut/Dom** a penetranza completa (tutte le generazioni sono colpite da una forma ad esordio precoce ed aggressiva)
- **50-60%** familiarità debole (polimorfismi genetici che predispongono alla malattia).

Mutazione del gene

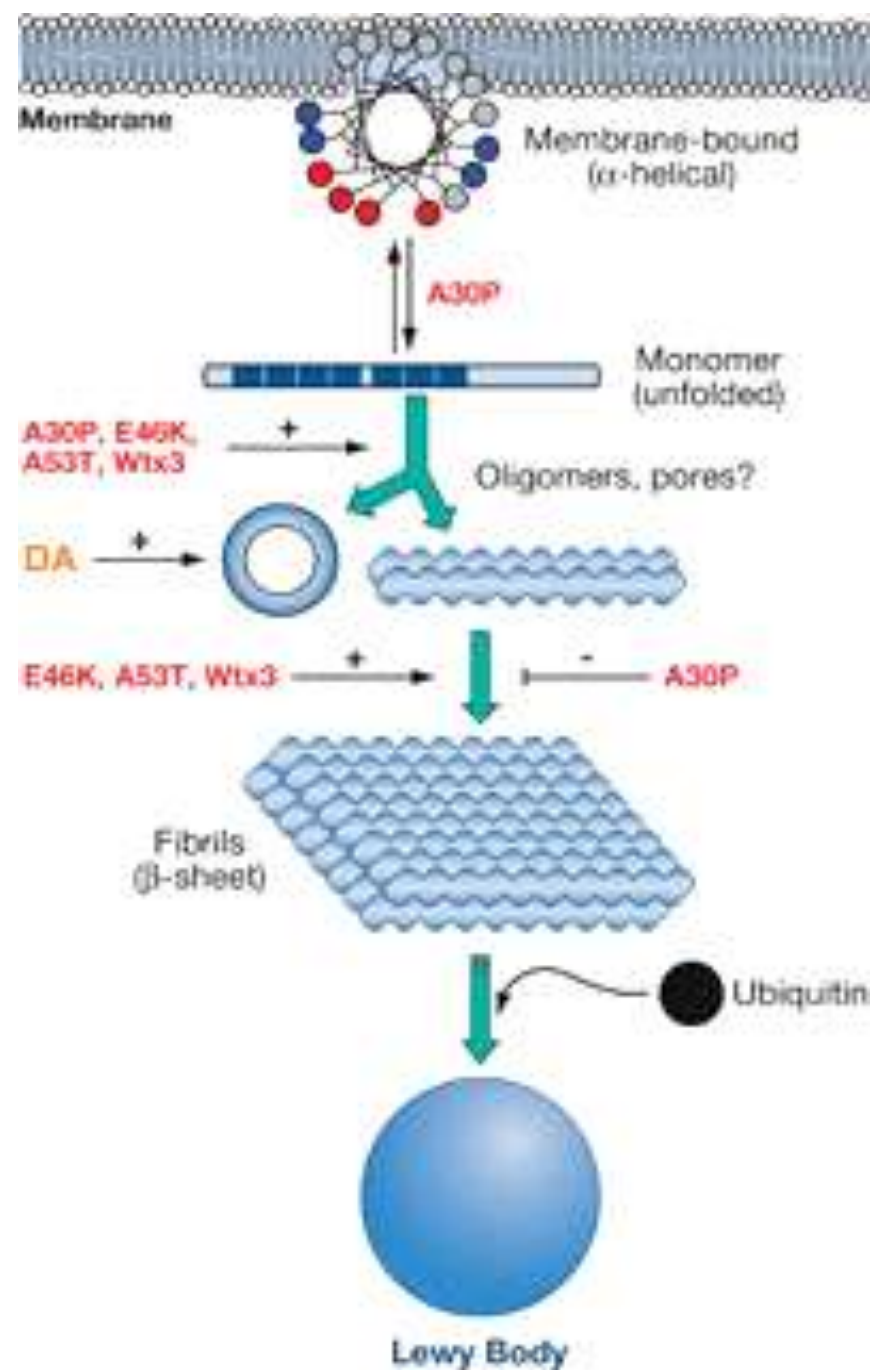
1. α -sinucleina
2. Parkina
3. Dardarina (LRRK2)
4. DJ-1
5. ...

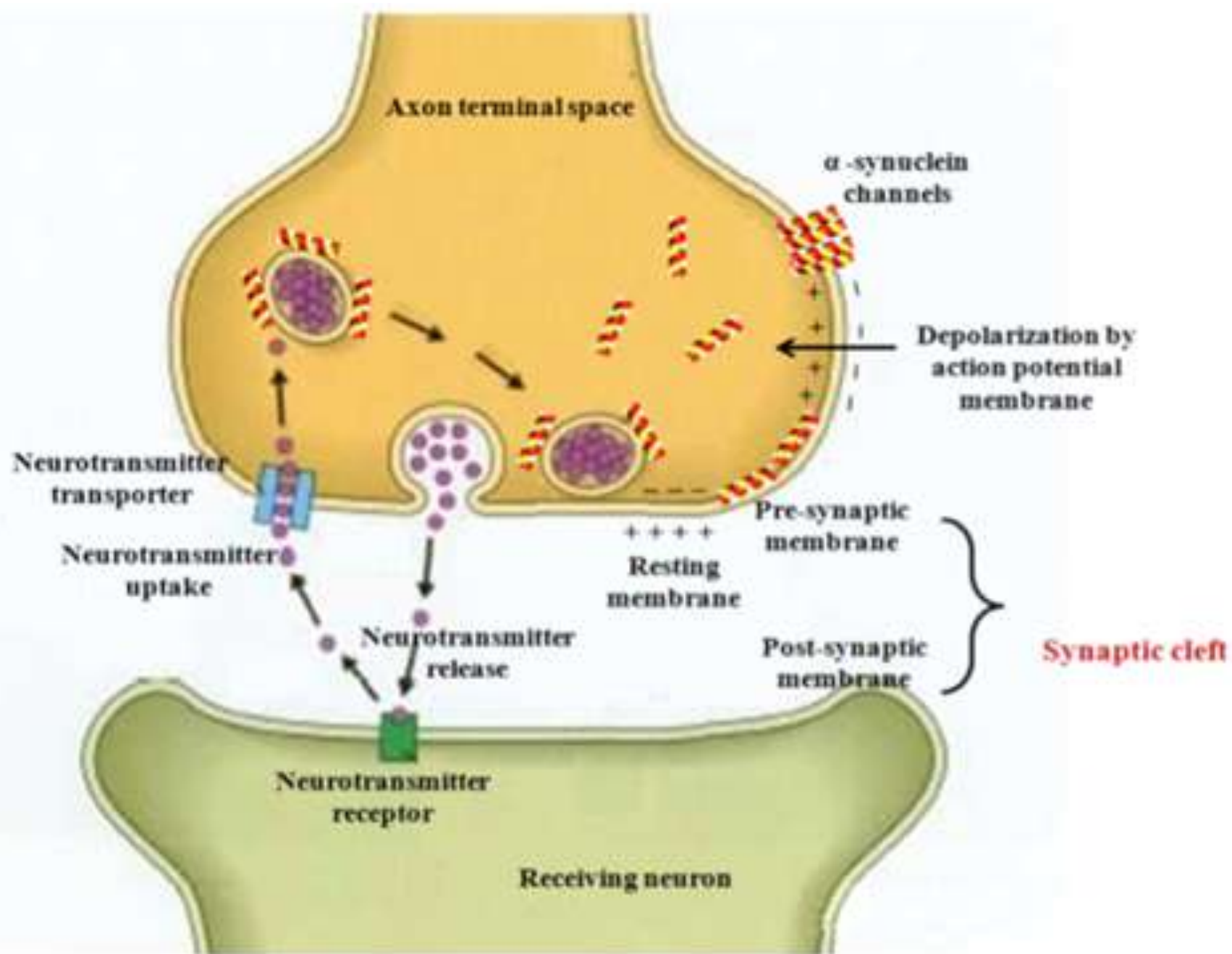
Alpha-synuclein

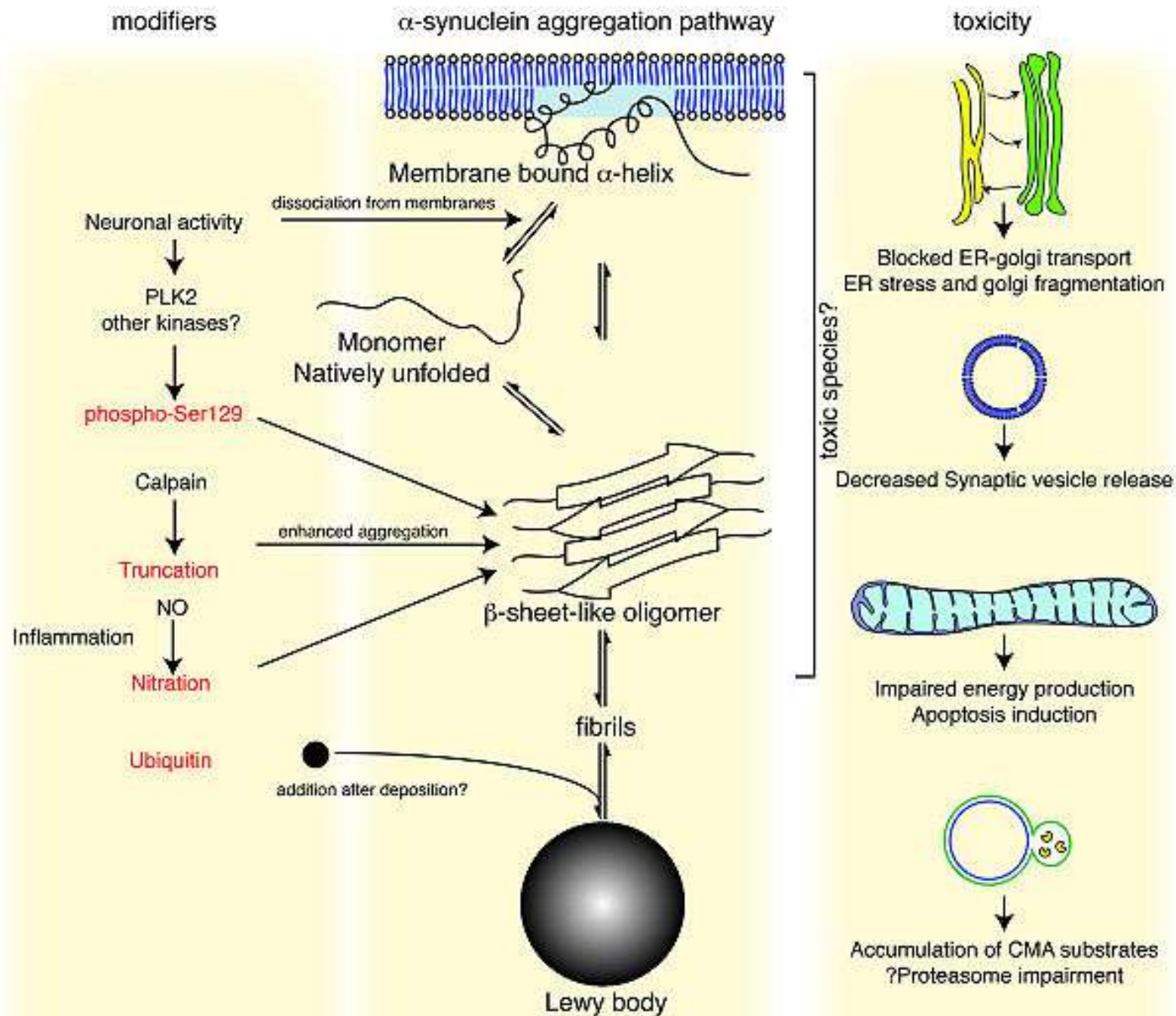
- Unknown function - primarily found in neural tissue (up to 1% of all proteins in the cytosol).
- Predominantly expressed in the neocortex, hippocampus, **substantia nigra**, thalamus, and cerebellum. It is predominantly a neuronal protein, but also found in glial cells.
- Extensively localized in the nucleus of brain neurons, however found **predominantly** in the presynaptic termini, both free or membrane-bound.



Alpha-synuclein



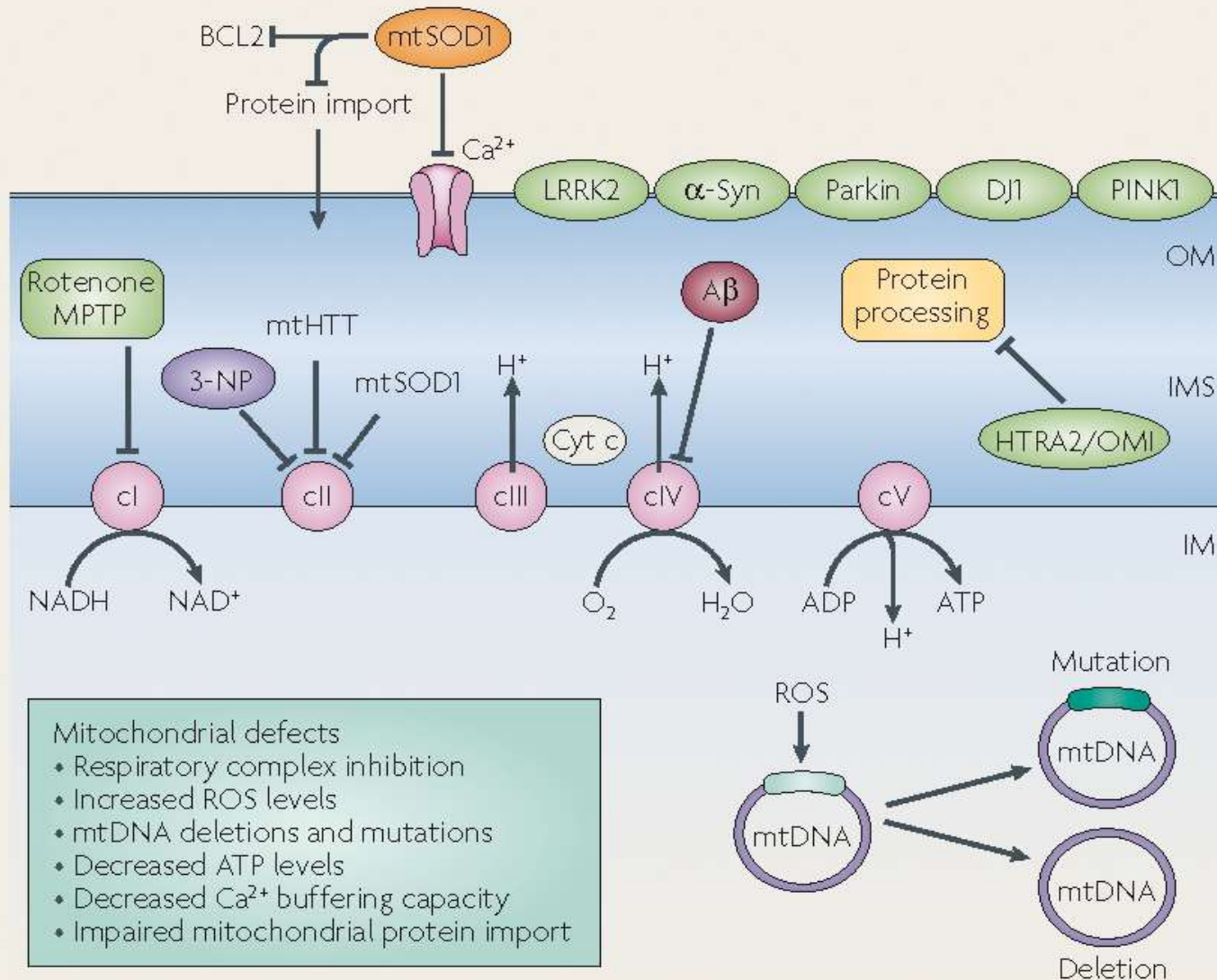




Danno mitocondriale



Box 1 | Mitochondrial dysfunction during neurodegeneration



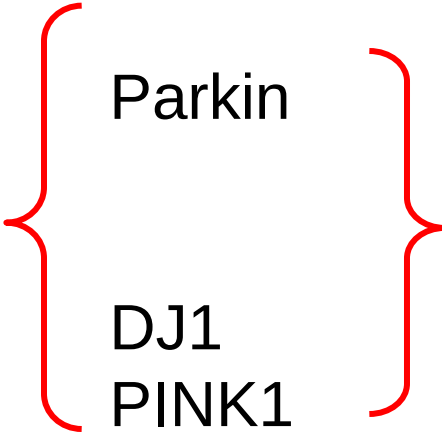
Parkinson e mitocondri

α -synucleina
UCHL1



indirettamente
coinvolte
nel metabolismo
mitocondriale

localizzazione
mitocondriale



Parkin
DJ1
PINK1
LRRK2
HTRA2(Omi)

stress ossidativo
danno mitocondriale

Oxidative damage markers (ROS and NOS) found in Parkinson's Disease brain

- decrease in the levels of the antioxidant glutathione (GSH)
- increased levels of lipid peroxidation :
- decreased levels of polyunsaturated fatty acids (substrates for lipid peroxidation)
- increased levels of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal.
- elevated 8-hydroxyguanosine (nucleic acid oxidation product)
- increased levels of oxidized protein carbonyls
- increase in the nitration of proteins within Lewy bodies

Apoptosi e PD

Topi MPTP: rilascio cit c
attivazione casp3 casp9
attivazione Bax

Topi α -syn: attivazione casp3
TUNEL

Uomo: attivazione casp3 casp9
attivazione Bax

Alterazioni del $[Ca^{2+}]$ e PD

Analisi SNC di pazienti con PD indica un ruolo del $[Ca^{2+}]$ nella morte neuronale:

- ✓ Eccitotossicità
- ✓ Neuroni DA con molta calbindina e calretinina sono resistenti alla degenerazione nel PD

