

Farmaci utilizzati nel trattamento sintomatico del Morbo di Parkinson



Morbo di Parkinson

Malattia neurodegenerativa cronica causata dalla **DISTRUZIONE** selettiva e progressiva dei neuroni dopaminergici della *substantia nigra* (mesencefalo)

La malattia fu descritta per la prima volta nel 1817 da James Parkinson

Generalmente insorge dopo i 50 anni e ha una progressione piuttosto lenta

I sintomi si manifestano quando la degenerazione dei neuroni dopaminergici striatali è > 80%

I trattamenti terapeutici alleviano i sintomi ma non rimuovono le cause alla base della patologia

Morbo di Parkinson

Incidenza della malattia

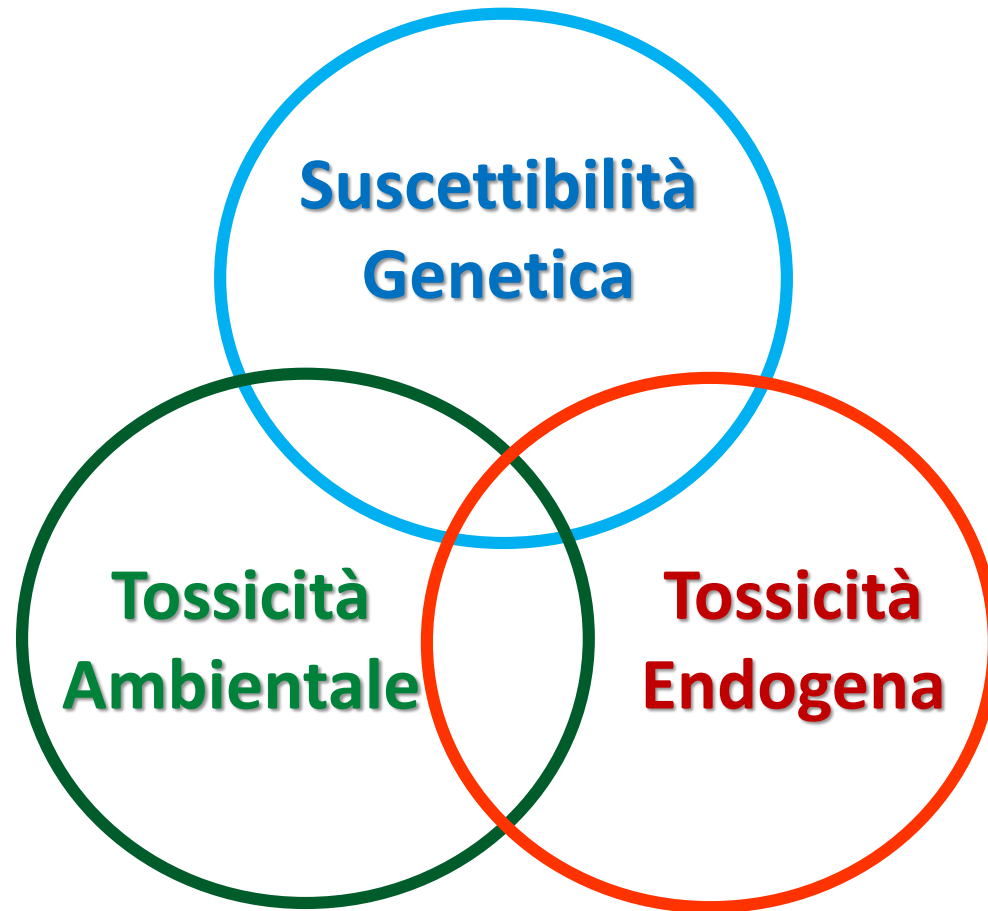
- Nel mondo sono stimati 4 milioni di pazienti
- Ogni anno vengono diagnosticati 50.000 nuovi casi
- Nel 2040 questi numeri dovrebbero raddoppiare

Soggetti a rischio

- 1% della popolazione sopra i 60 anni
- Leggera prevalenza dei maschi sulle donne
- Nessun legame con etnia, stato sociale, area geografica e condizione economica
- Fattori ambientali: pesticidi (agricoltori), MPTP, infezioni (encefalite letargica), dieta.

Morbo di Parkinson

Eziologia



Interazione Genetico/Ambientale

Morbo di Parkinson

Fattori di rischio

- **GENETICA:**

- possibile predisposizione genetica nelle forme sporadiche
- positività della storia familiare
- esistono forme con ereditarietà AD:
 - mutazione α -sinucleina sul cromosoma 4q21-q23, identificata in una famiglia di origine italiana (Contursi) → PARK1
- esistono forme con trasmissione AR:
 - mutazioni parkina (6q25-q27) → PARK2p
- possibile necessità di un concomitante fattore “ambientale”

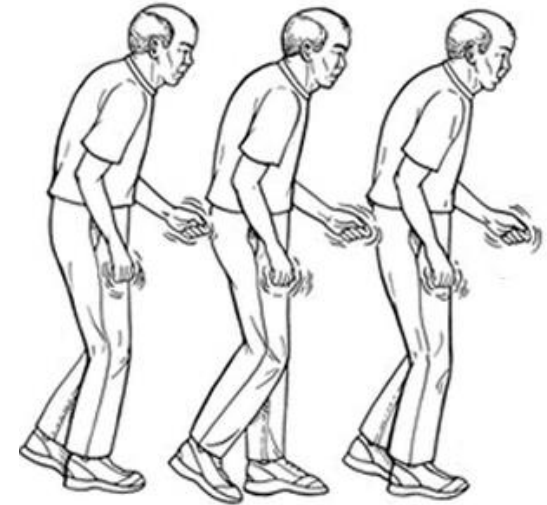
- **AMBIENTE:**

- molti fattori ambientali sono stati sospettati:
 - esposizione a erbicidi/pesticidi o metalli pesanti
 - residenza in zone industriali o rurali (acque di pozzo)
 - traumi ripetuti

Morbo di Parkinson: Sintomatologia

Di tipo motorio

- Tremori a riposo
- Rigidità delle gambe e del tronco
- Bradicinesia (lentezza nei movimenti)
- Instabilità posturale



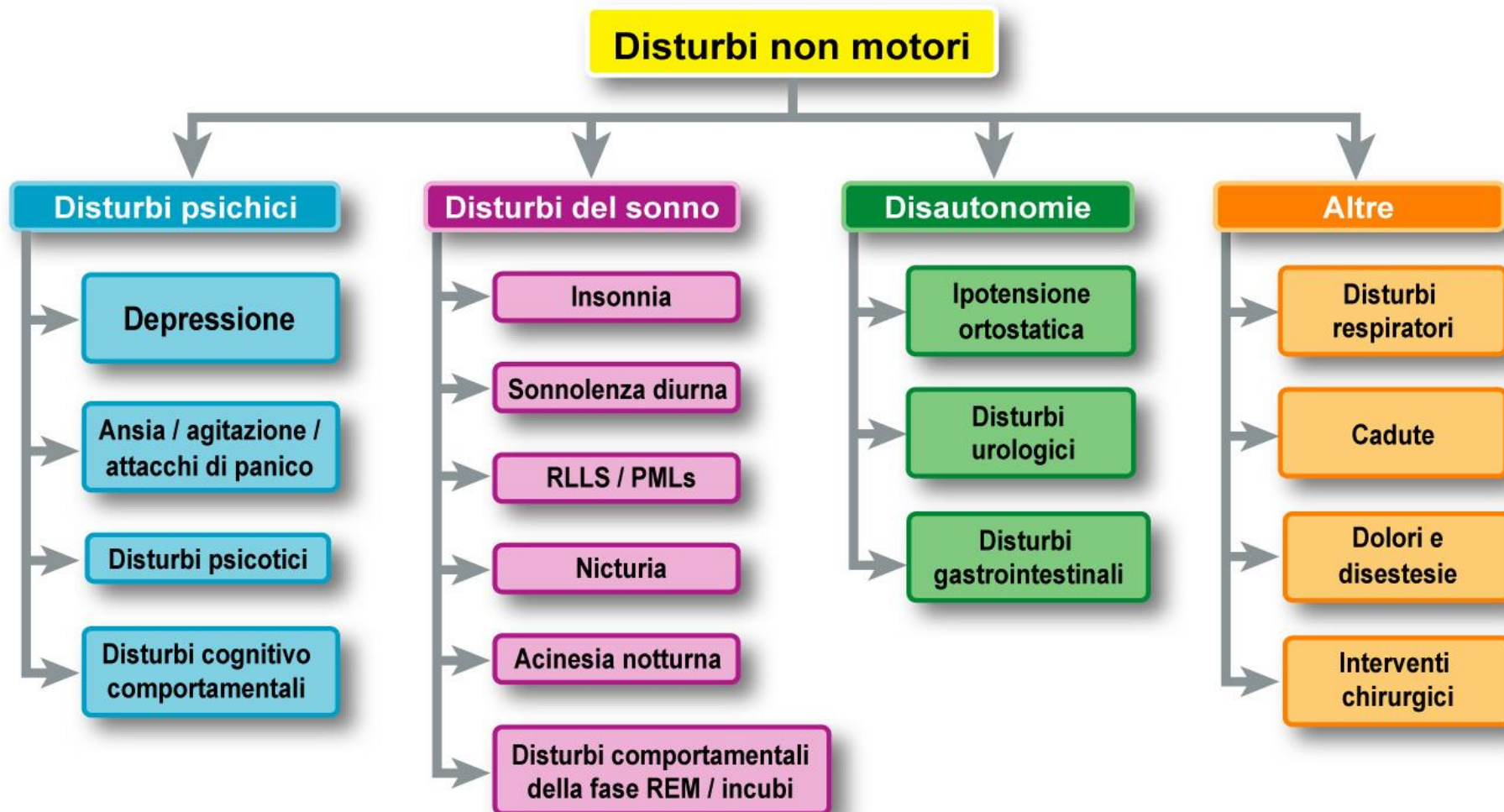
Di tipo non-motorio

- Ipomimia (ridotta espressione facciale)
- Disartria (eloquio difficoltoso)
- Ansietà e Depressione
- Costipazione
- Disturbi del sonno
- Riduzione delle capacità cognitive



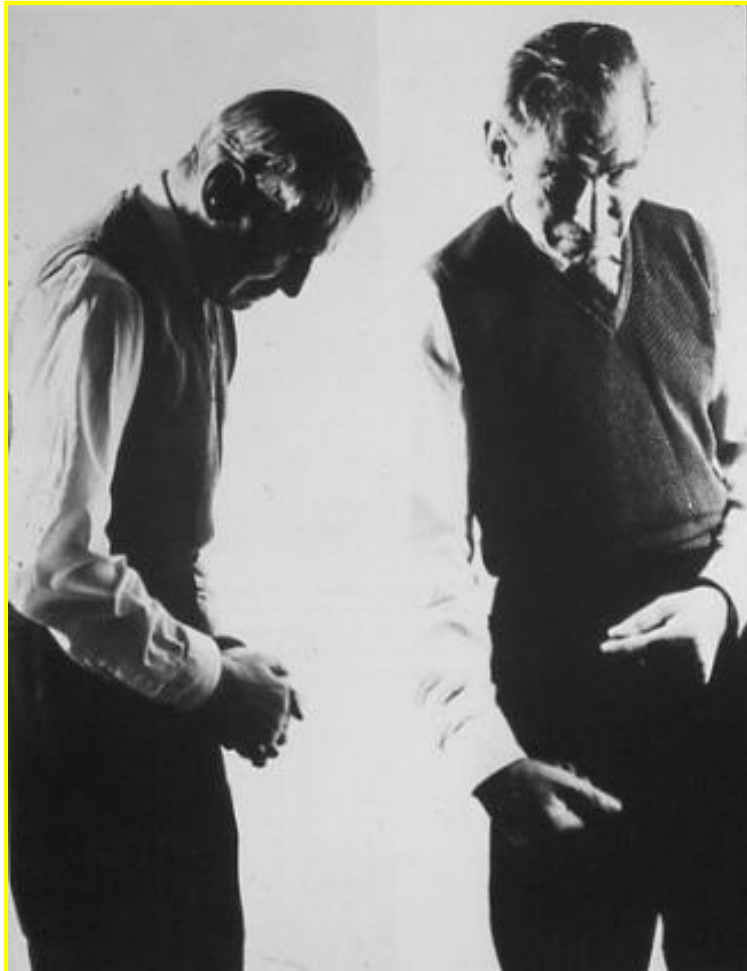
Morbo di Parkinson

Sintomatologia di tipo non motorio



Morbo di Parkinson

Quadro Clinico



Rigidità

Iper tono plastico diffuso,
ma col tempo prevalente
nei muscoli flessori

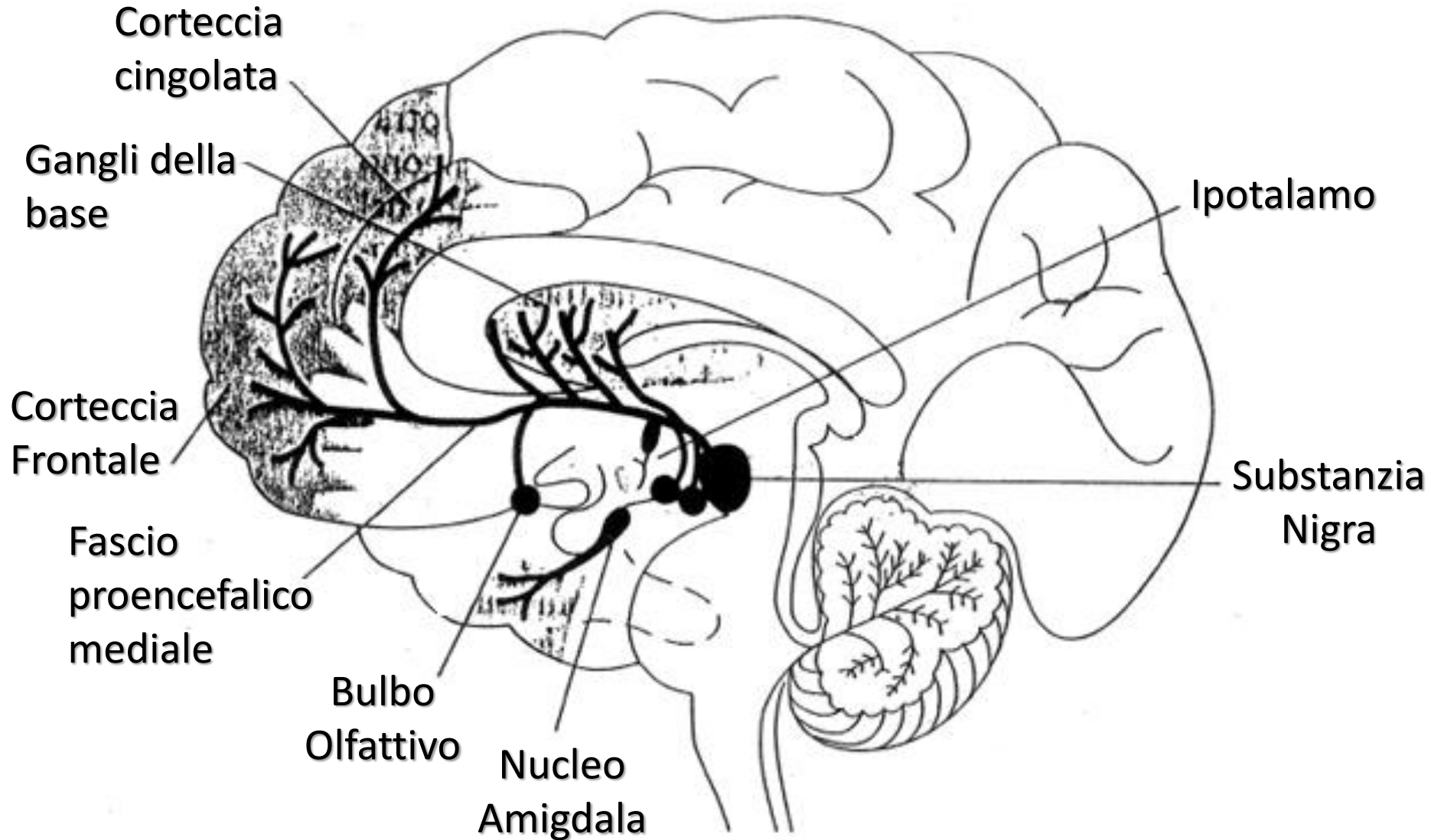


Camptocormia

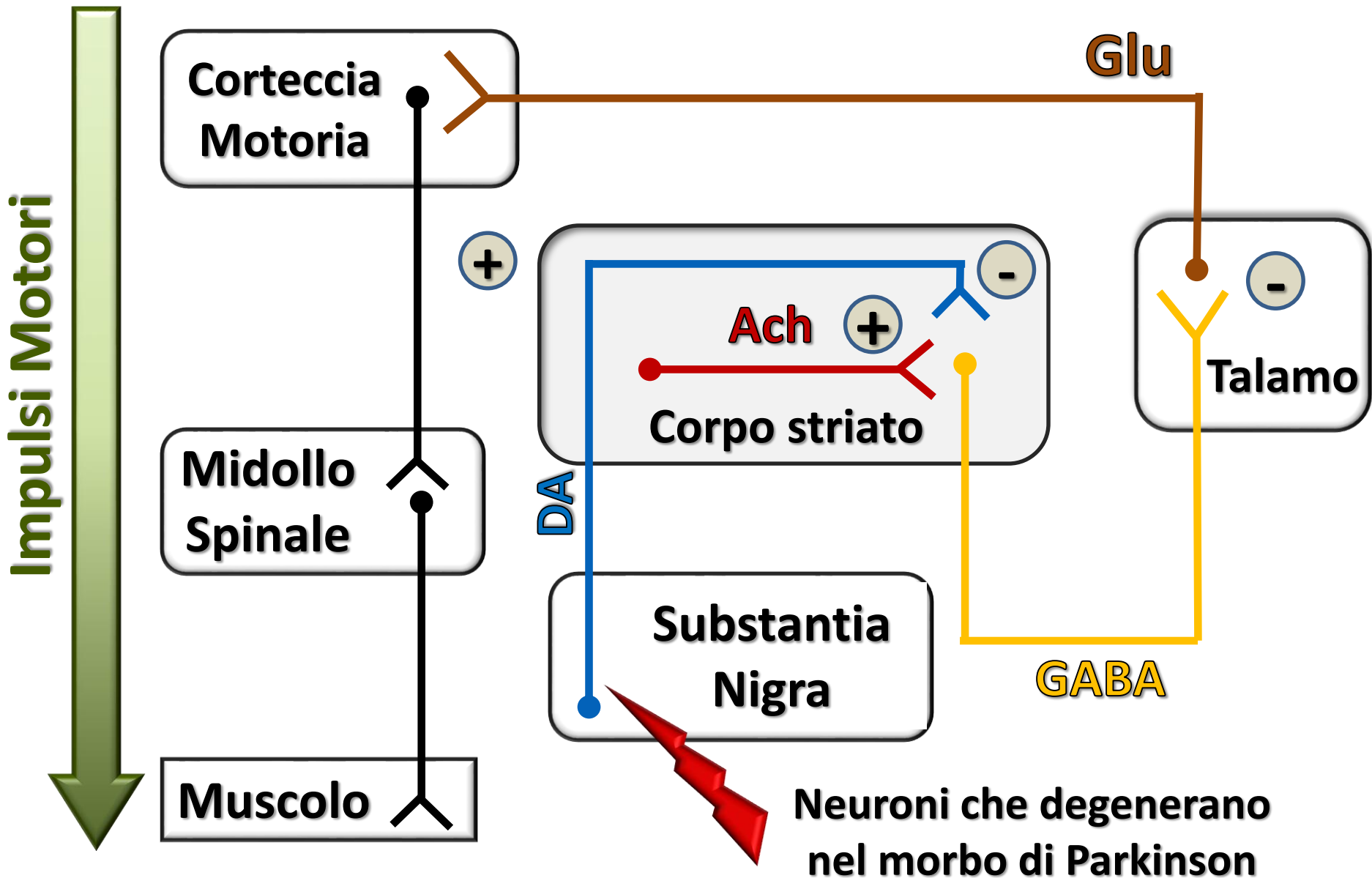


Trasmissione Dopaminergica

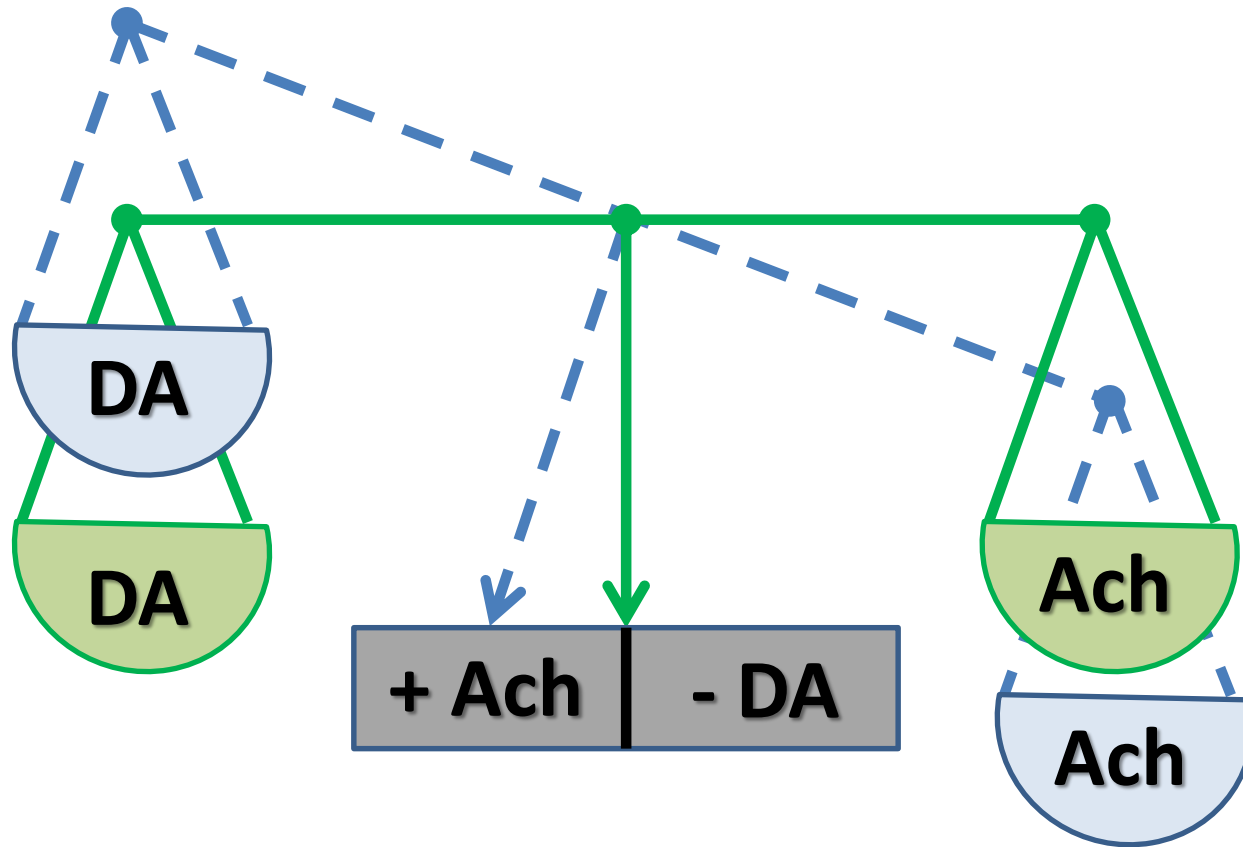
Localizzazione dei recettori dopaminergici nel cervello



Circuiti Motori



Morbo di Parkinson: Eziopatogenesi



Soggetto
Normale

Soggetto
Parkinsoniano

+ DA

- Ach

- GABA

+ Glu

MAGGIOR
ECCITABILITÀ

- DA

+ Ach

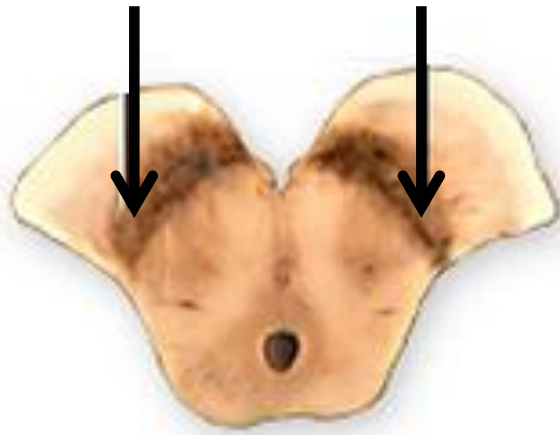
+ GABA

- Glu

MINOR
ECCITABILITÀ

Morbo di Parkinson

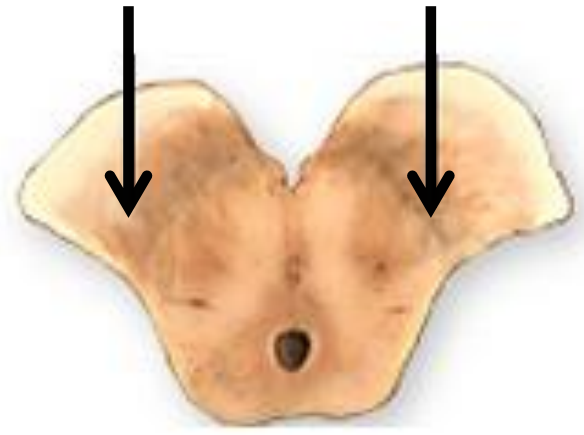
substantia nigra
Soggetto sano



La colorazione nera è dovuta alla presenza di granuli di *melanina*



substantia nigra
Soggetto malato di Parkinson

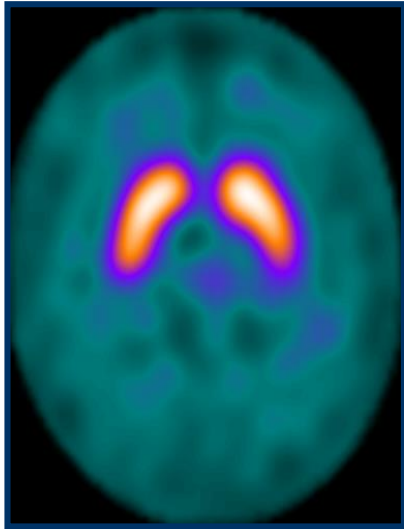


Granuli di melanina scomparsi e sostituiti da tessuto cicatriziale

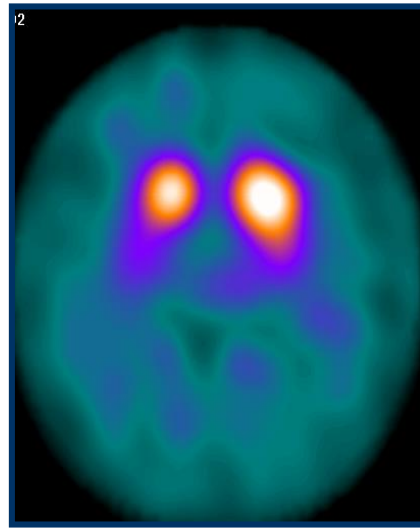
Morbo di Parkinson

Eziopatogenesi

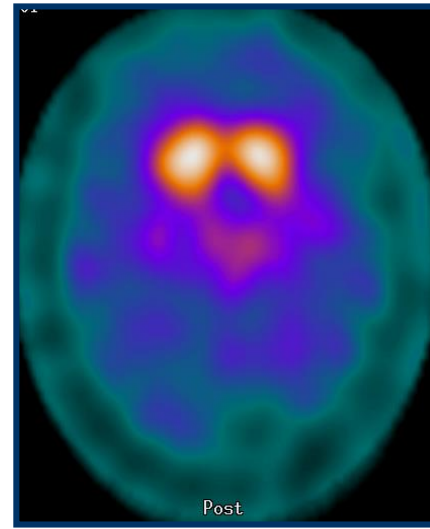
Il trasportatore della dopamina nella malattia di Parkinson



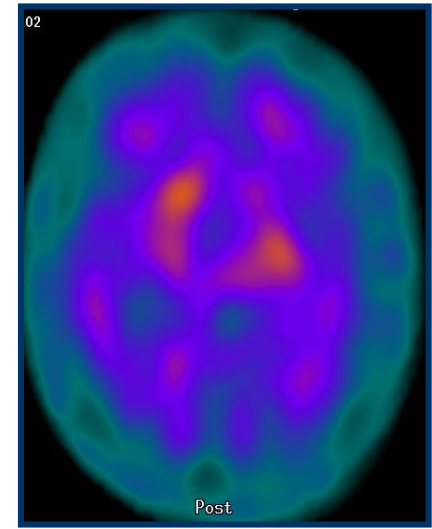
Controllo



PD I stadio



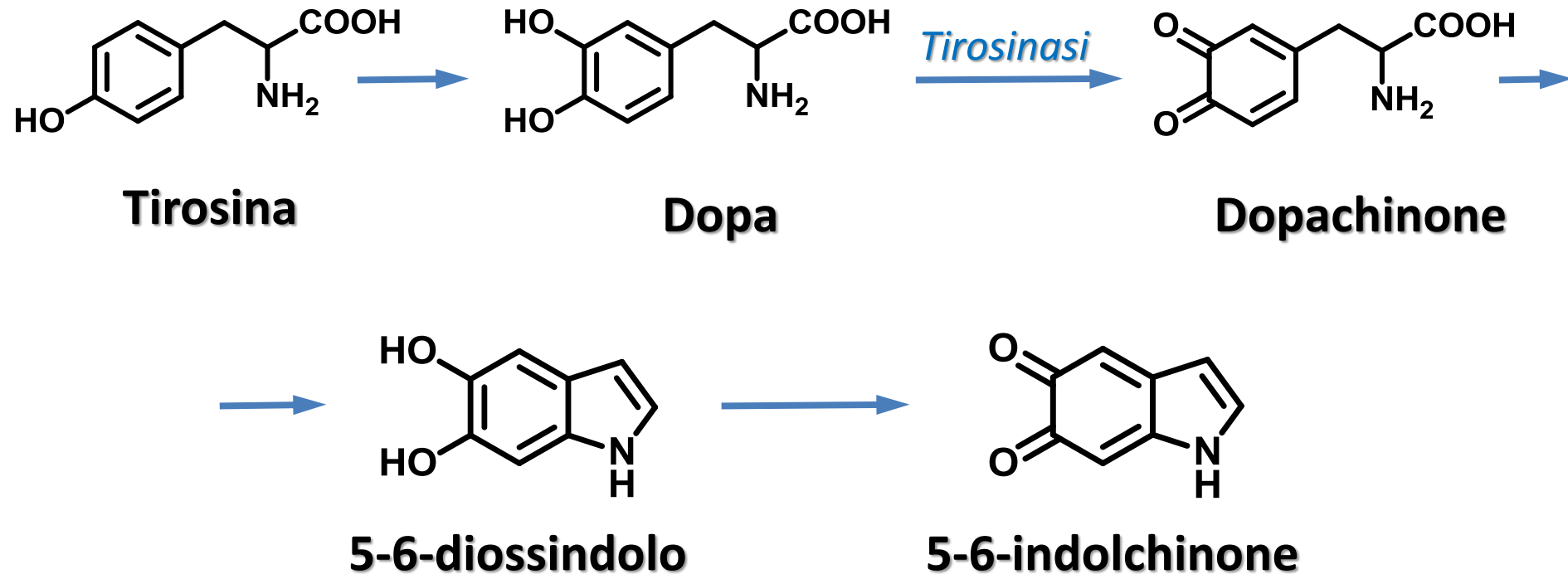
PD II stadio



PD IV stadio

Melanina

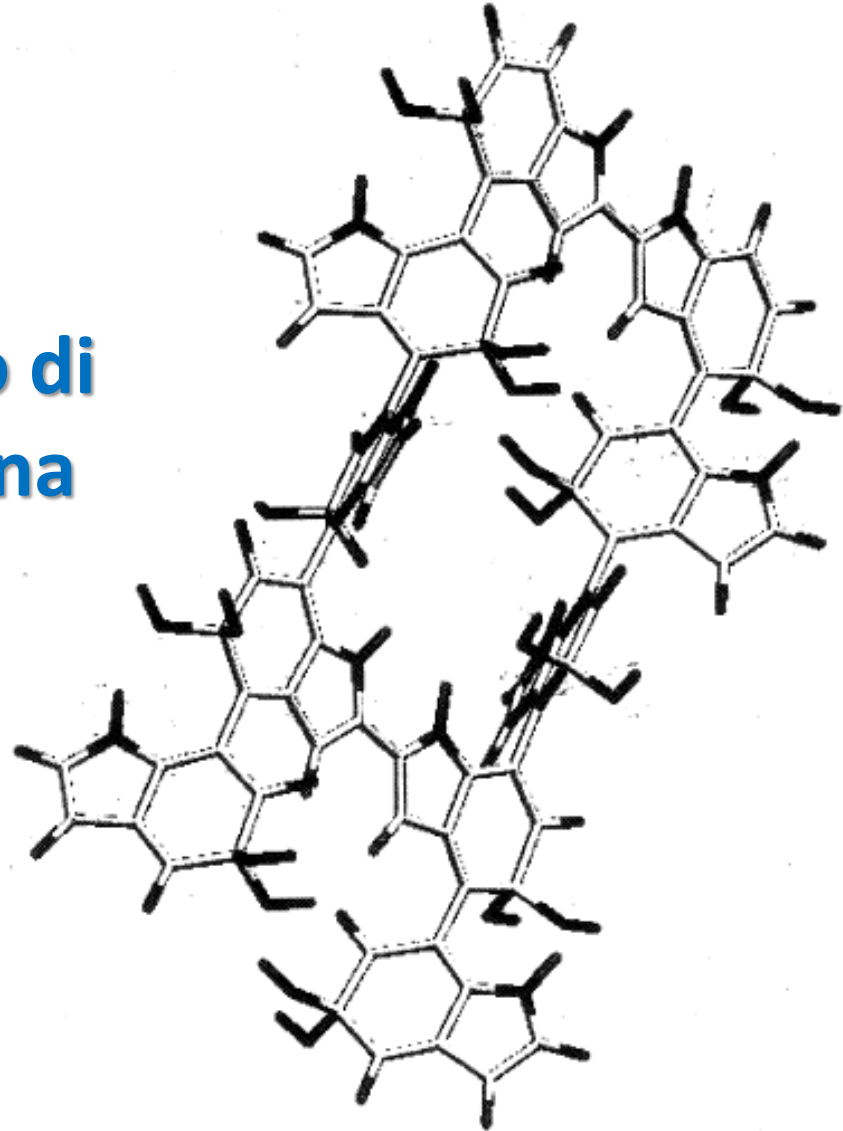
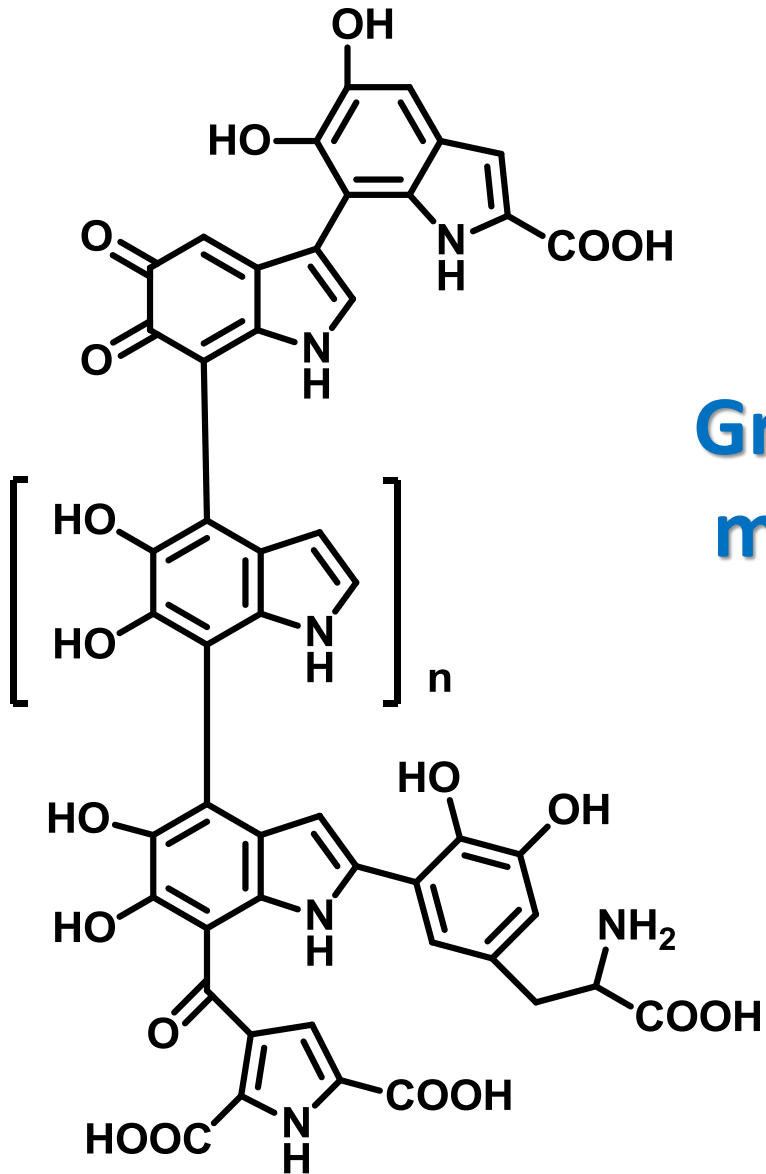
Polimero biologico formato da molecole di monomeri derivati dal metabolismo della tirosina



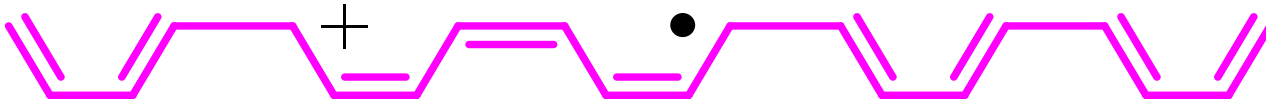
Il **5-6-indolchinone**, in presenza di **5-6-diossindolo** o di **Dopa**, forma il polimero di melanina, di cui il chinone è il punto di allungamento.

Melanina

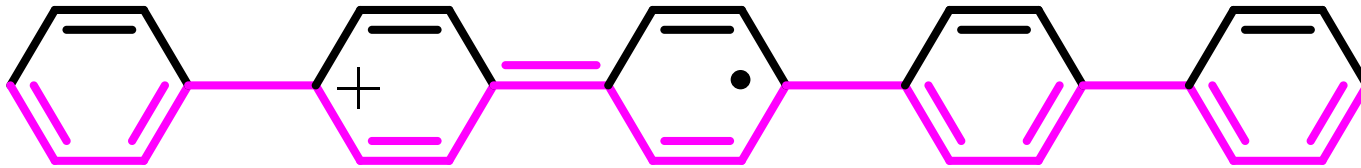
Granulo di melanina



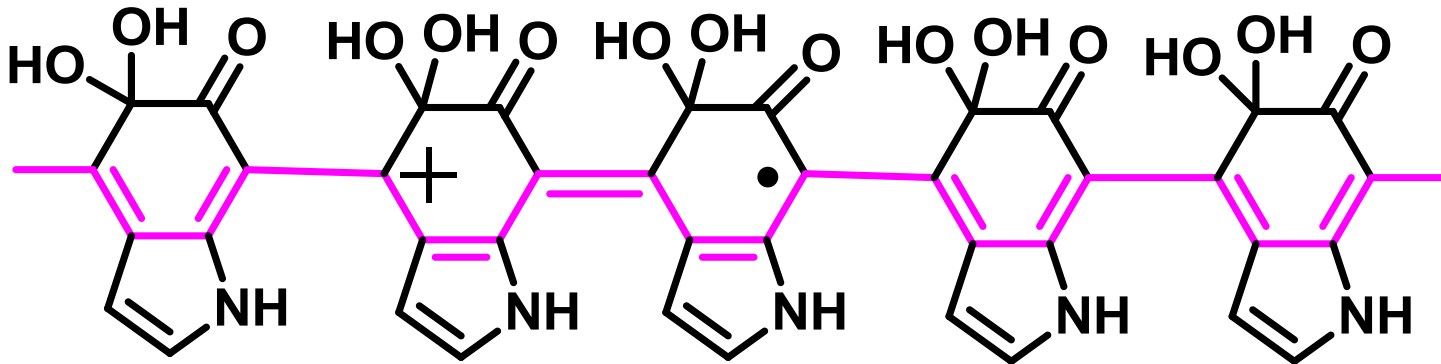
Melanina



Acetylene Black



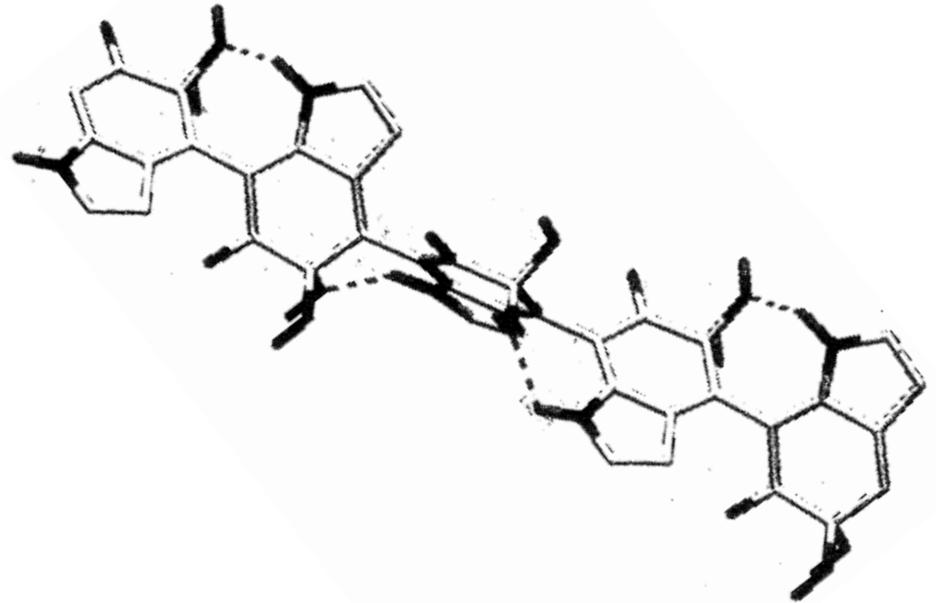
Benzene Black



Melanin Black

Il complesso sistema di coniugazione elettronica assorbe tutto lo spettro del visibile → colorazione nera

Melanina & *substanza nigra*

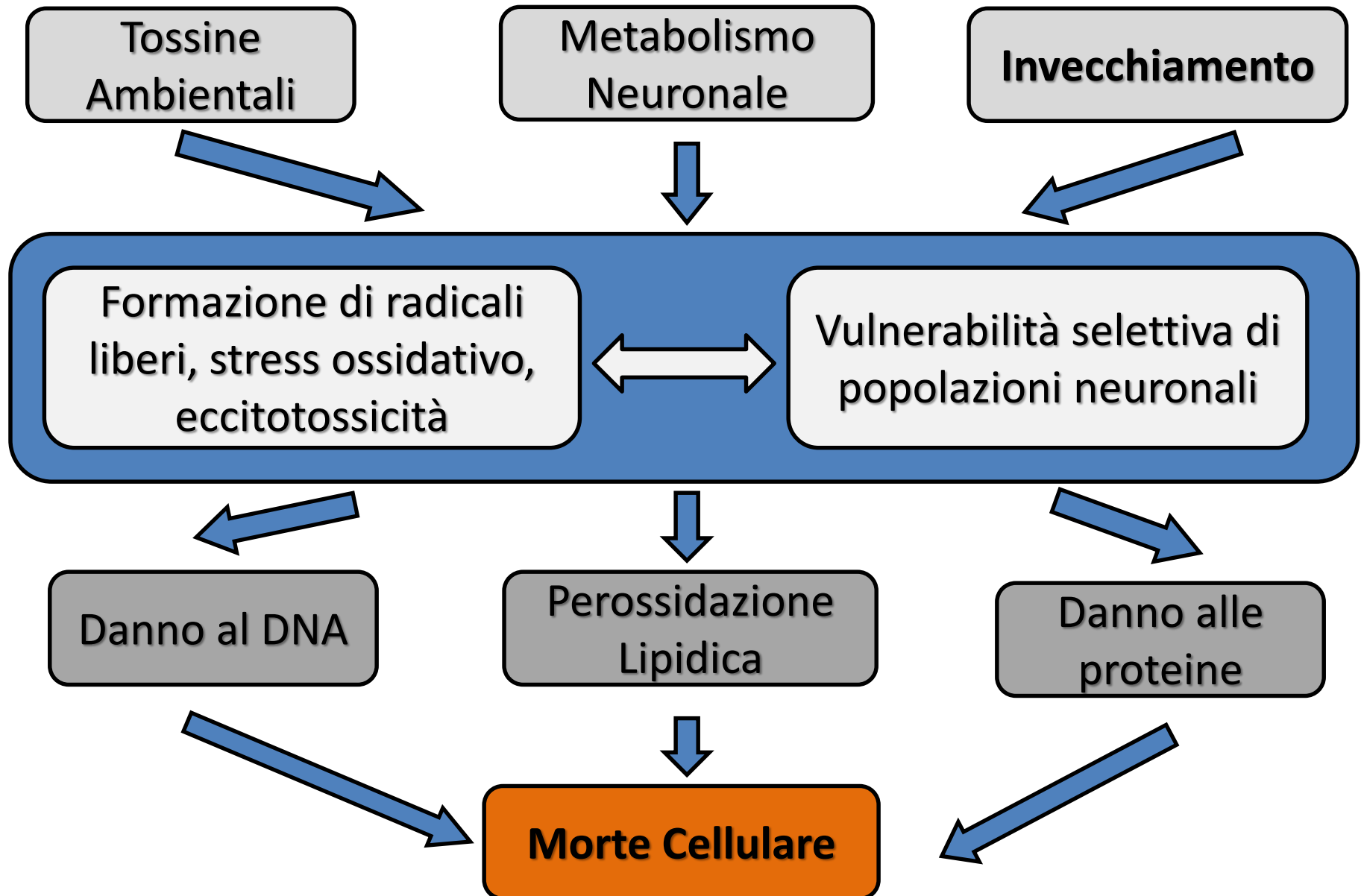


I granuli di melanina assumono una struttura a ***solenoidale***, nella quale la mobilità elettronica nei sistemi coniugati genera un ***campo magnetico***.

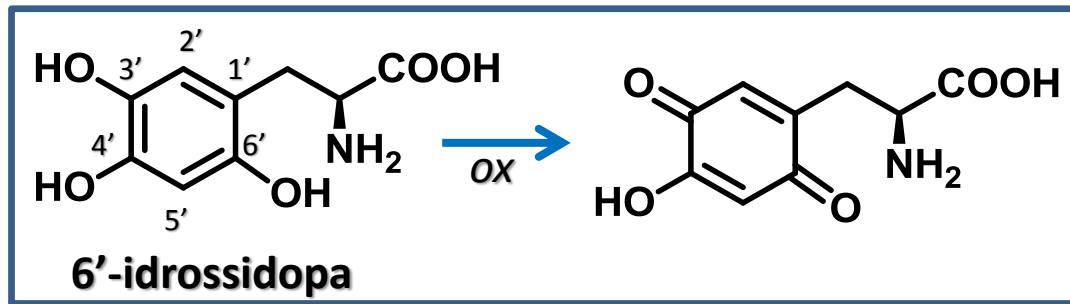
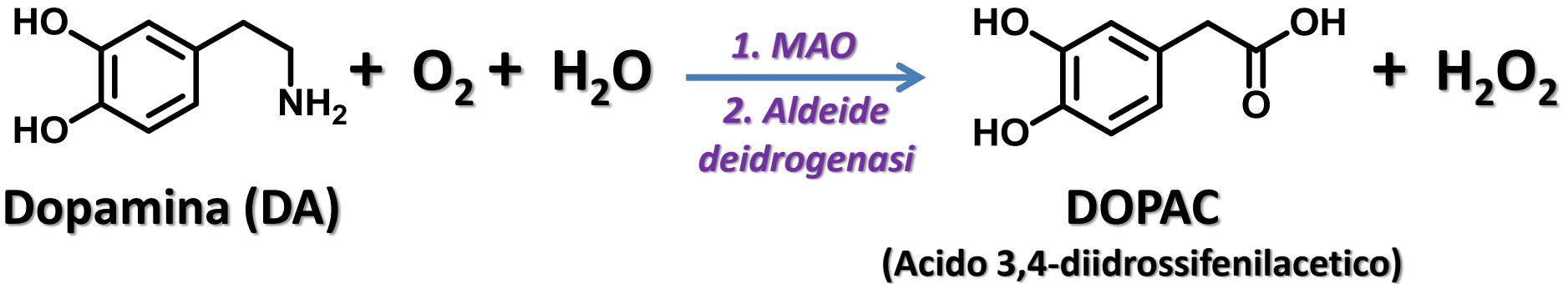


Tale campo magnetico permette il corretto **orientamento** rispetto al campo magnetico terrestre.

Morbo di Parkinson: Possibili Cause



Metabolismo della Dopamina



Presente in grande quantità nella
substantia nigra



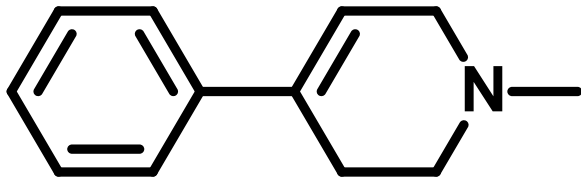
I radicali $\cdot OH$ possono reagire col C-6 del nucleo aromatico della DA, originando un **para-chinone** altamente instabile e reattivo

Morbo di Parkinson: Possibili Concause

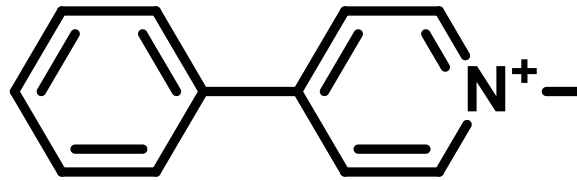
- **Fattori ambientali/occupazionali**: esposizione a tossine esogene come pesticidi, erbicidi, fungicidi (agricoltori – residenze rurali) e metalli pesanti come Mn, Cu, Fe, Al (minatori)
- **Sviluppo patologie infettive**: encefalite letargica
- **Lesioni cerebrali e traumi**, accompagnati da emorragia
- **Abitudini alimentari**: cibi ricchi di grassi animali, saturi o insaturi, e di vitamina D incidono positivamente sullo sviluppo della malattia (*fumo di sigaretta e caffè* giocano un ruolo protettivo!!!)
- **Fattori genetici**: forme ereditarie della malattia sono causate da mutazioni a carico dei geni *α -sinucleina*, *parkina*, *dardarina*, *DJ-1*
- **Esposizione a sostanze neurotossiche** (MPTP)

Morbo di Parkinson: Fattori Ambientali

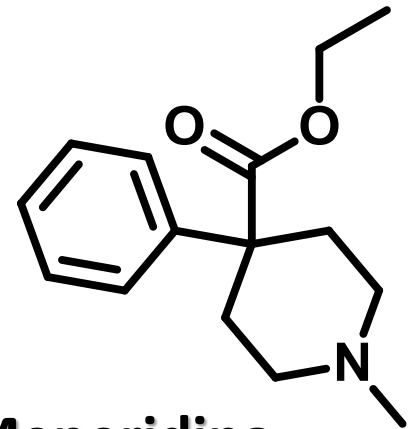
- Negli anni '70 casi di parkinsonismo, clinicamente e patologicamente simili alle forme idiopatiche di Parkinson, furono riscontrati in giovani tossicodipendenti della California
- L'agente che causava l'insorgenza del P. fu individuato nella 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetraidropiridina (**MPTP**), sottoprodotto della sintesi di meperidina (MPPP, "eroina sintetica" - sostanza d'abuso)
- **MPTP** *in vivo* si trasforma in **MPP+** che, come il Rotenone e Paraquat (insetticidi) è un inibitore del «*complesso mitocondriale I*»



MPTP

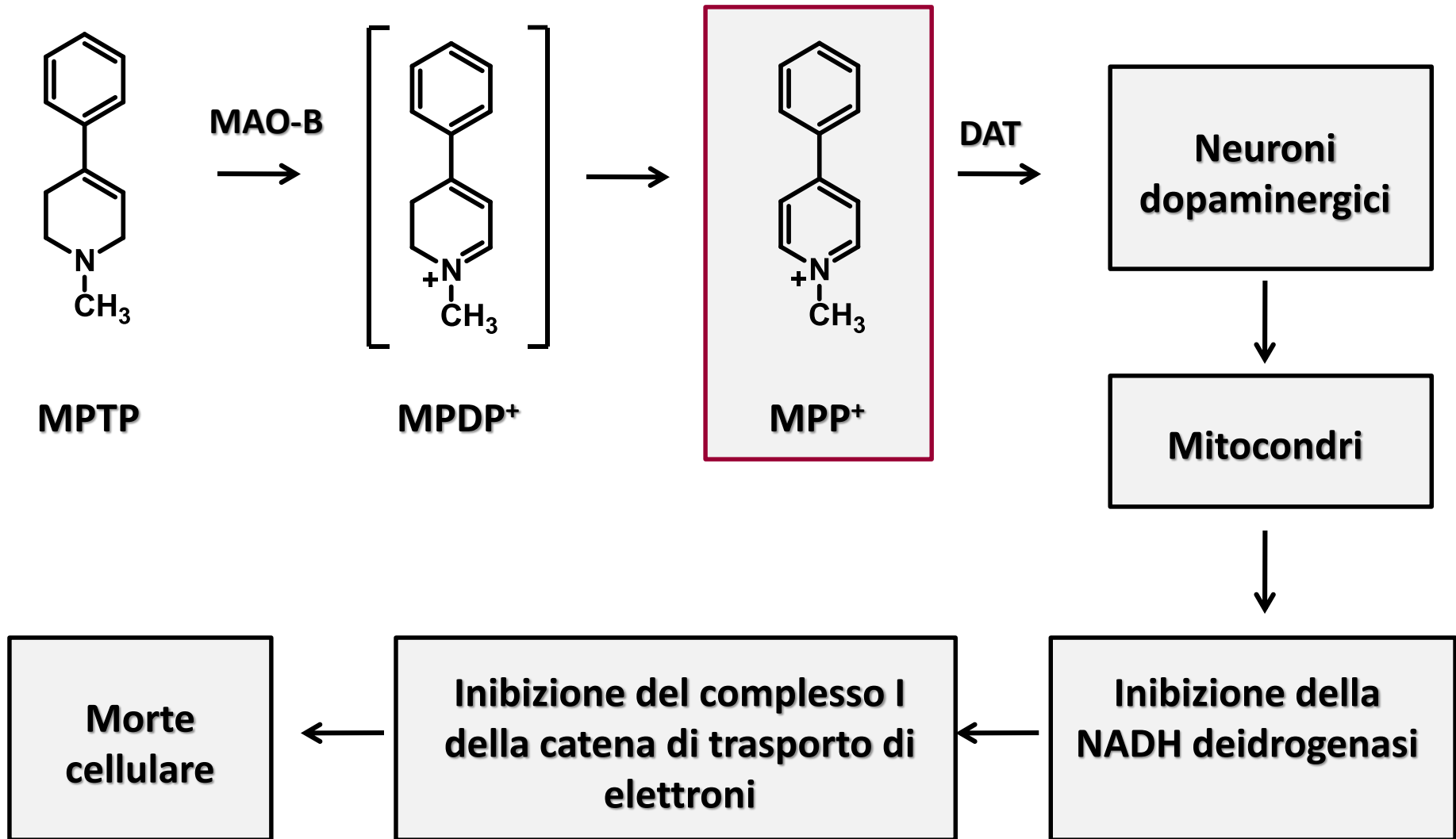


MPP+



Meperidina

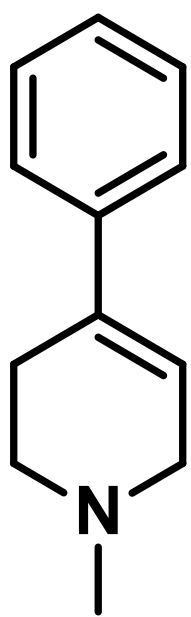
MPTP: Meccanismo di Neurotossicità



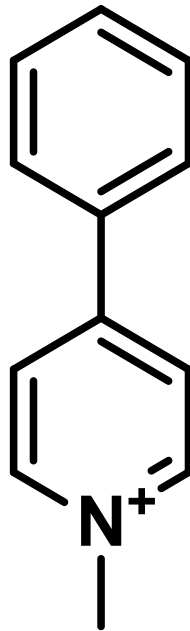
MAO = monoamine oxidase

DAT = dopamine transporter

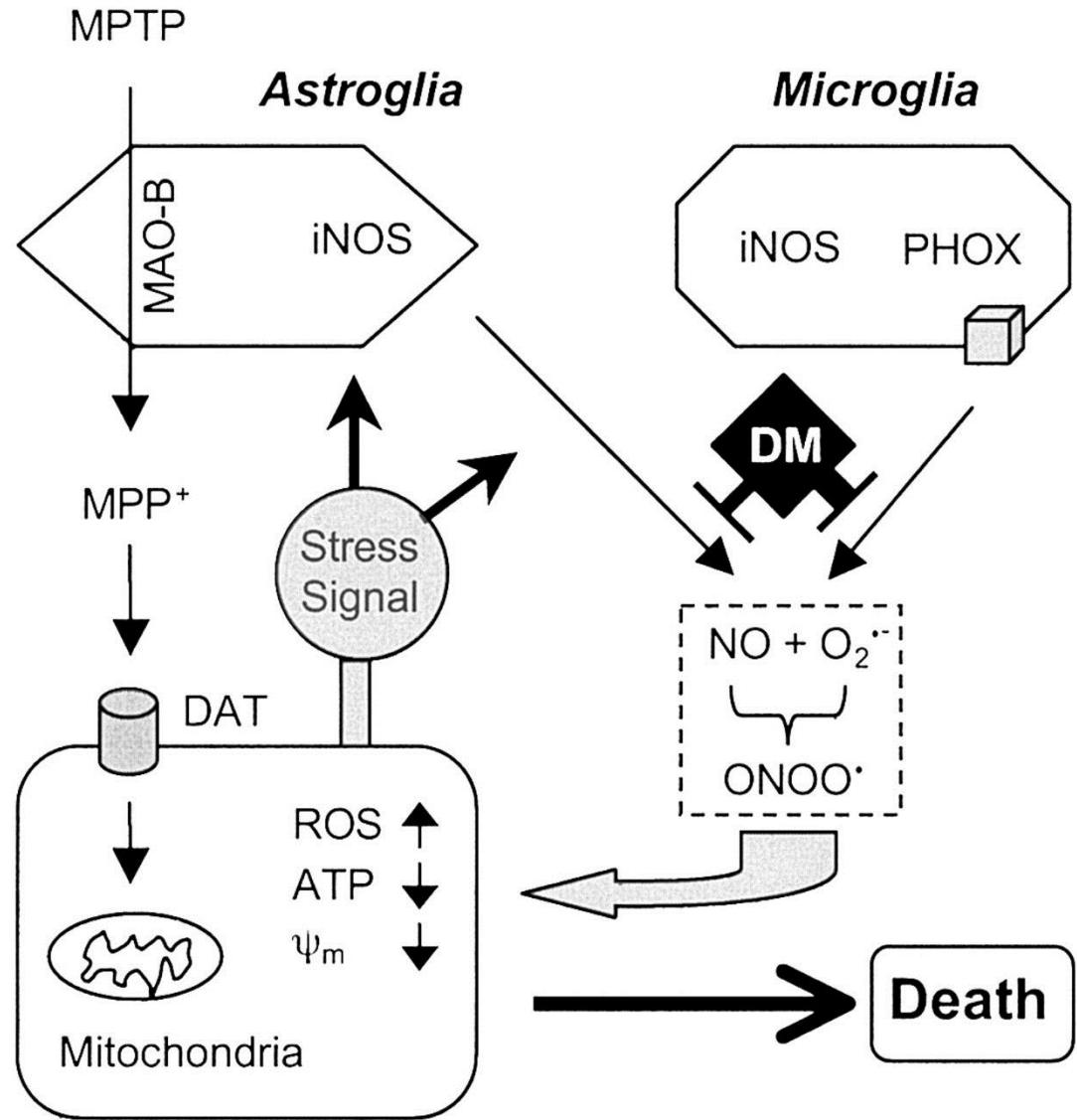
MPTP: Meccanismo di Neurotossicità



MPTP



MPP⁺



Neurone Dopaminergico

Morbo di Parkinson: Approcci Terapeutici

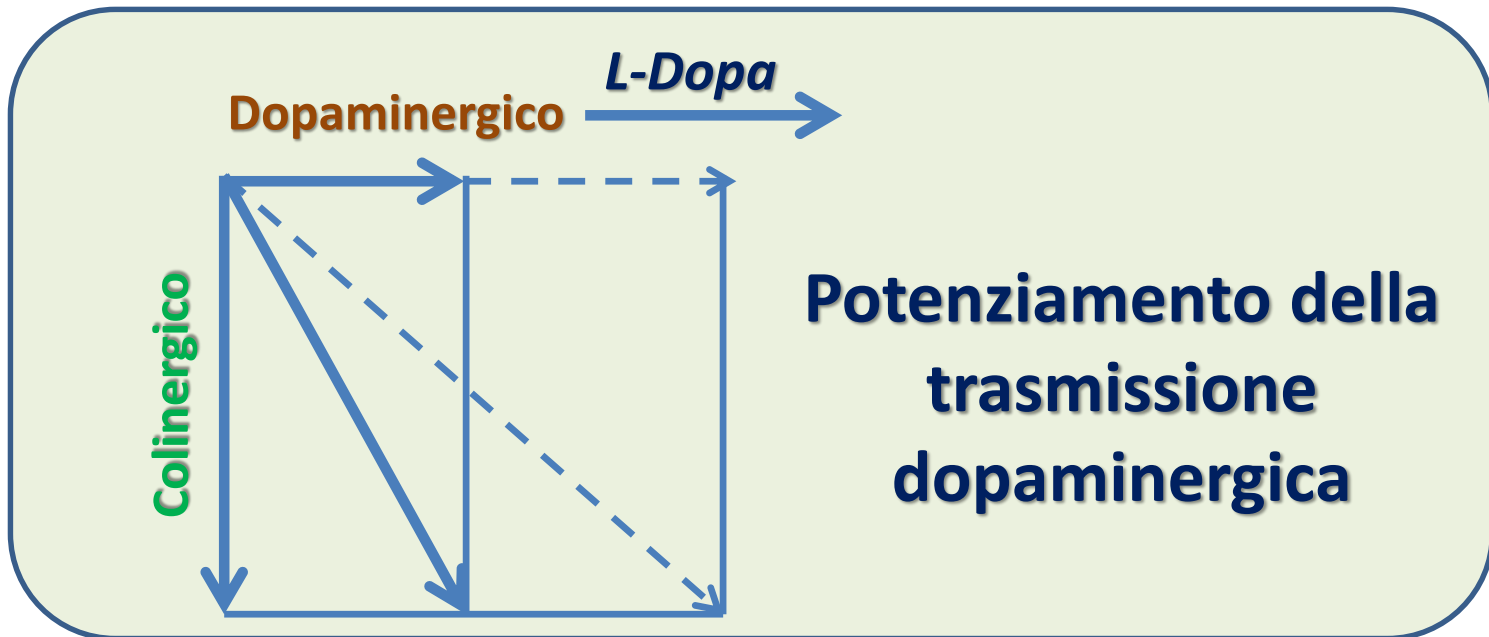
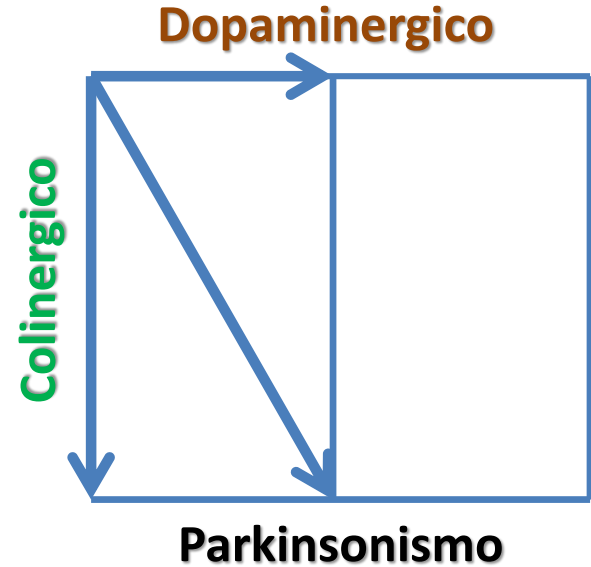
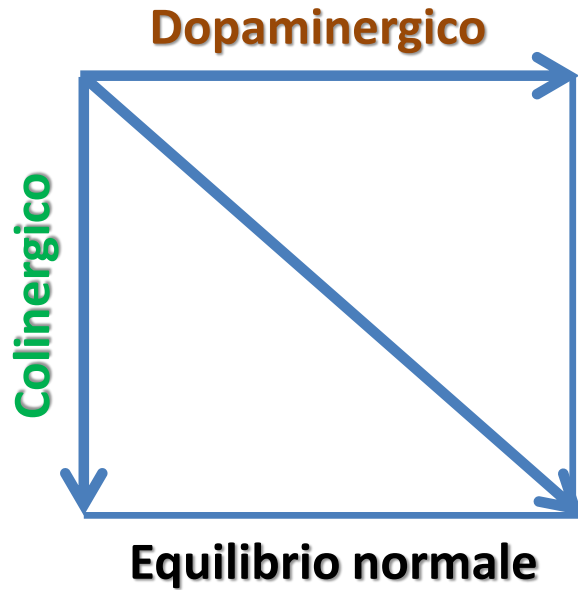
TERAPIA DOPAMINERGICA

- a) ↑ sintesi Dopamina a livello centrale
- b) ↑ rilascio Dopamina dai siti presinaptici
- c) ↓ reuptake Dopamina
- d) ↓ metabolismo Dopamina
- e) Agonisti dopaminergici

TERAPIA NON-DOPAMINERGICA

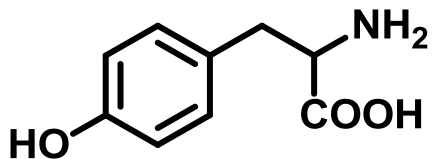
- a) Anticolinergici
- b) Antagonisti Glutammato
- c) Miorilassanti centrali
- d) Trapianto neuronale
- e) Neuroprotezione

Terapia Dopaminergica



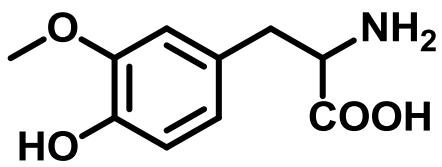
Dopamina: Sintesi e Metabolismo

L-Tirosina



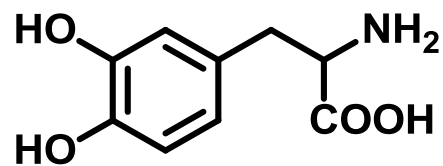
MAO = Monoammino Ossidasi
AD = Aldeide Deidrogenasi
COMT = Catecol-O-Metiltransferasi

Tirosina idrossilasi



3-O-metil-L-Dopa

COMT

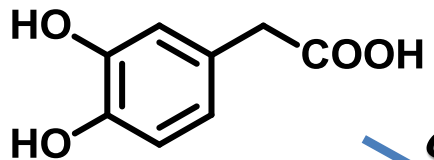


L-Dopa

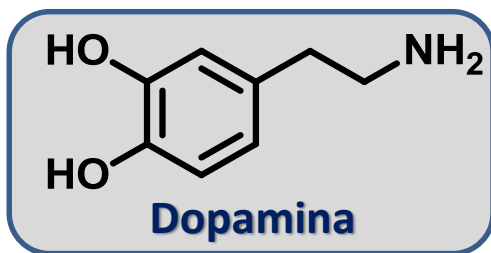
Melanina

Dopa-decarbossilasi

1) MAO
2) AD

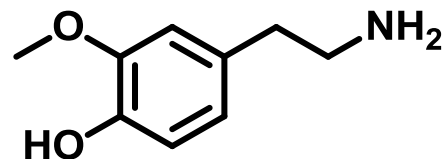


Ac. diidrossifenilacetico



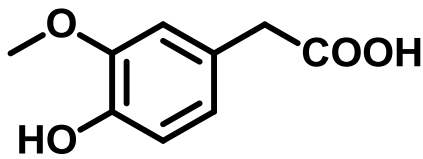
Dopamina

COMT



3-metossitiramina

1) MAO
2) AD



Ac. omovanilico

Terapia Dopaminergica

↑ sintesi Dopamina a livello centrale: Levodopa

- La DA come tale non può essere somministrata in quanto, a causa della sua elevata basicità, **non supera la BEE**
- Il precursore **L-DOPA** attraversa la BEE per trasporto attivo ad opera di specifici *carriers* per gli amminoacidi e viene convertito in DA ad opera dell'enzima DOPA-decarbossilasi

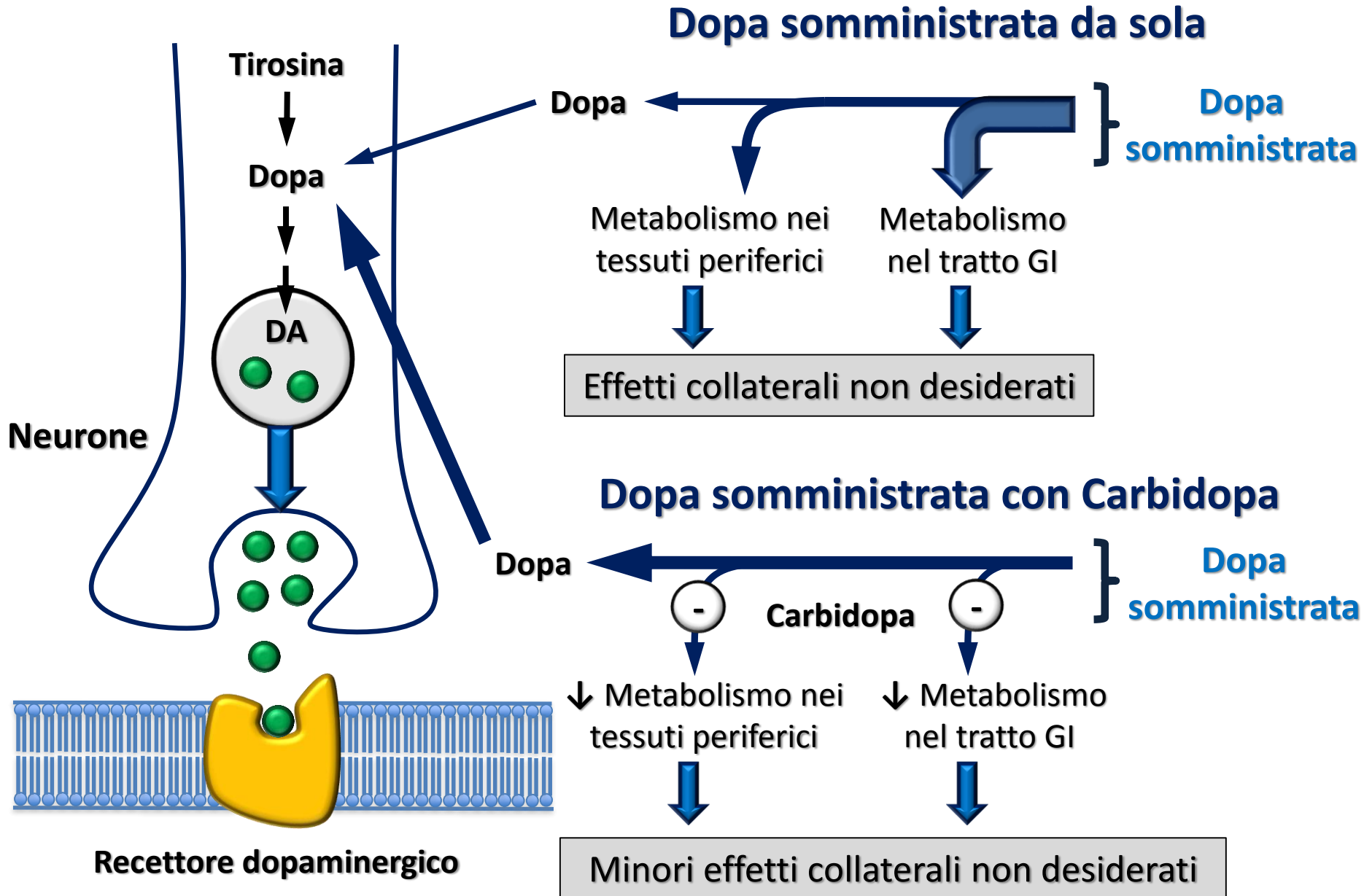
ATTENZIONE! Decarbossilazione L-DOPA a livello periferico (>70%):

- necessità di aumentare la dose fino a 3-6 g/die
- marcati effetti collaterali a livello periferico (ipotensione ortostatica, nausea, vomito)



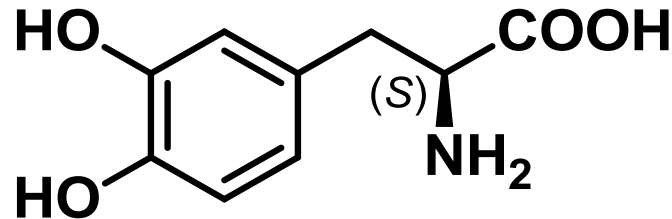
L-DOPA viene somministrata in associazione con un **INIBITORE PERIFERICO della DOPA-decarbossilasi**: Carbidopa o Benserazide

Terapia Dopaminergica: Levodopa

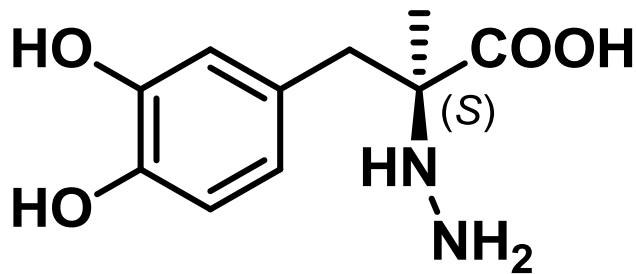


Terapia Dopaminergica

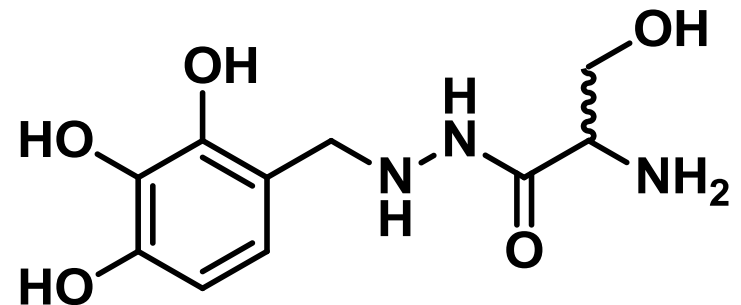
↑ sintesi Dopamina a livello centrale: Levodopa



Levodopa



Carbidopa



Benserazide

SINEMET®

250 mg L-DOPA
25 mg Carbidopa

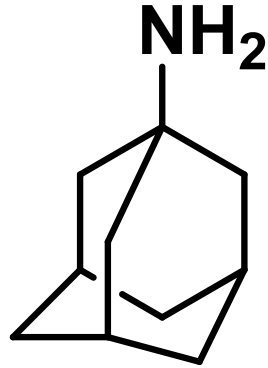
ASSOCIAZIONI

MADOPAR®

100 mg L-DOPA
25 mg Benserazide

Terapia Dopaminergica

↑ rilascio & ↓ *reuptake* Dopamina



Amantadina

Agente Antivirale

- pK_a 10,8
- elevata lipofilia
- escreta immodificata per via urinaria

L'efficacia dell'amantadina nel morbo di Parkinson fu scoperta nel 1969

L'efficacia clinica aumenta in associazione con L-DOPA

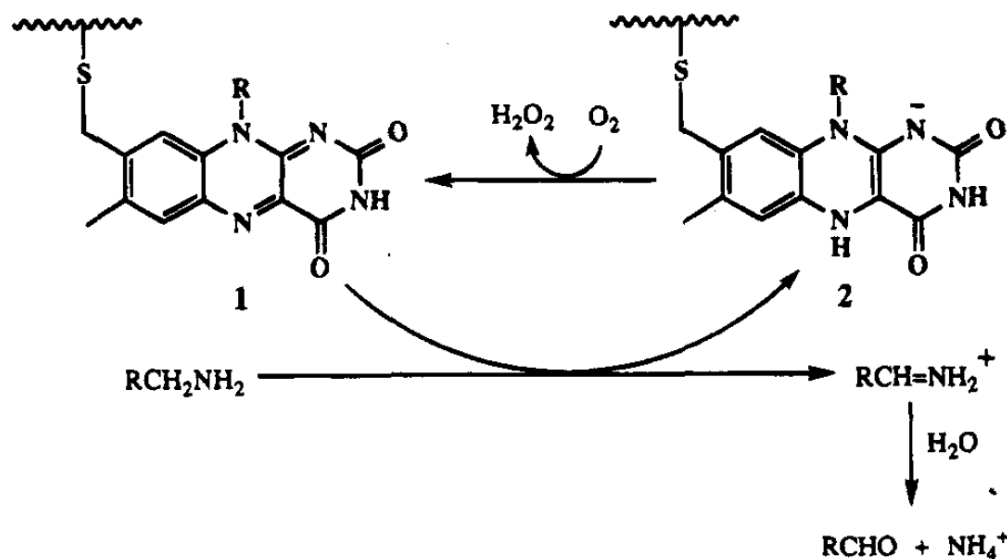
Possiede anche attività **antagonista** sui recettori **NMDA** del glutammato.

Terapia Dopaminergica

↓ metabolismo Dopamina: Inibitori delle MAO (IMAO)

Monoamminossidasi (MAO)

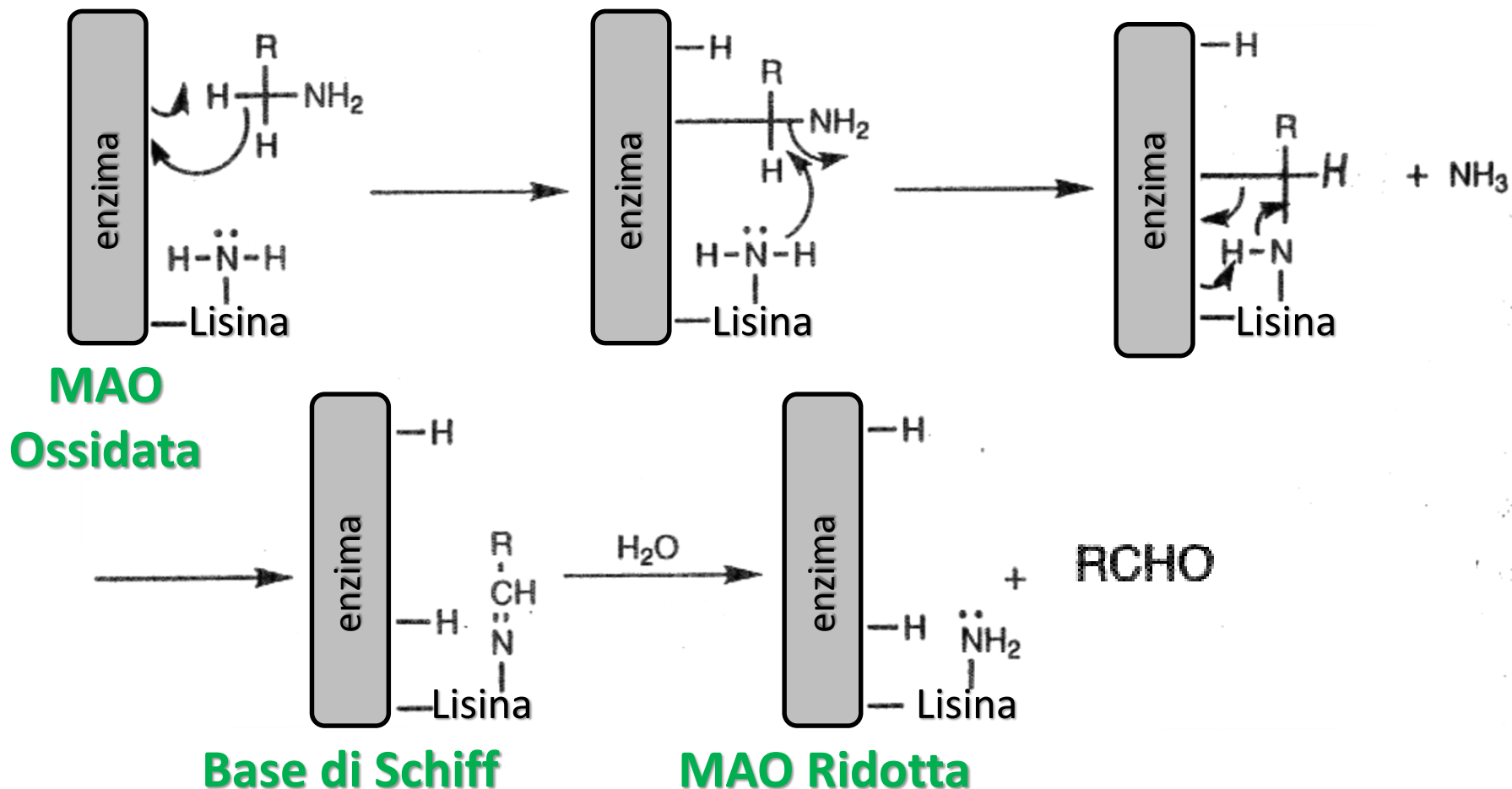
- Flavoenzimi (utilizzano FAD come cofattore) localizzati sul lato esterno della membrana mitocondriale
- Inattivano le ammine biogene ossidandole ad aldeidi.



MAO-A → NA e 5-HT

MAO-B → DA

MAO: Meccanismo di Ossidazione



Il 10% delle ammine biogene rilasciate nelle sinapsi vengono metabolizzate dalle MAO

Terapia Dopaminergica

↓ metabolismo Dopamina: Inibitori delle MAO-B

	Substrati specifici	Substrati non specifici	Inibitori specifici	Uso terapeutico
MAO-A	5-HT A, NA	Tiramina Tryptamina	Clorgillina Meclobemide	Depressione
MAO-B	DA		Selegilina	Morbo di Parkinson

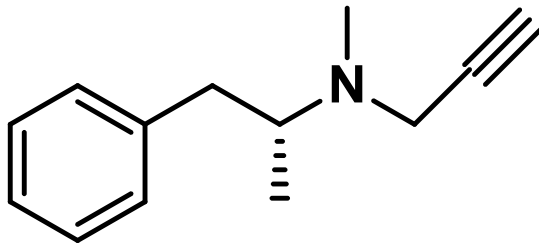
Utilizzo limitato → notevoli effetti collaterali:

- Scarsa selettività a dosi elevate
- Interazioni con cibo (“Cheese effect”)
- Effetti collaterali a livello centrale
- Effetti collaterali cardiovascolari

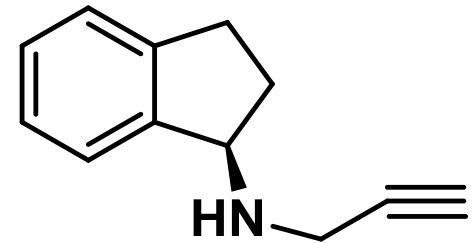
Terapia Dopaminergica

↓ metabolismo Dopamina

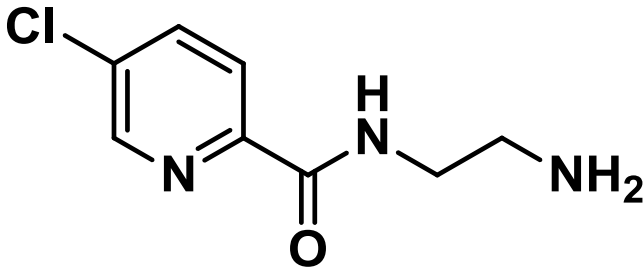
Inibitori delle MAO-B



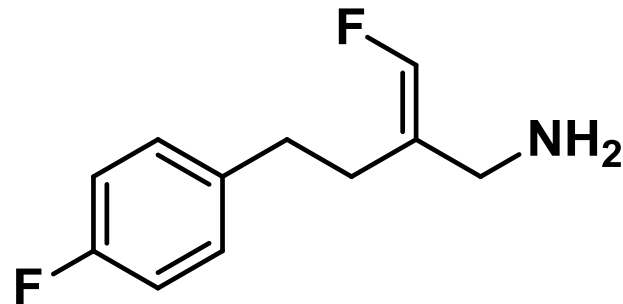
Selegilina Irreversibile



Rasagilina Irreversibile



Lazabemide Substrato MAO-B

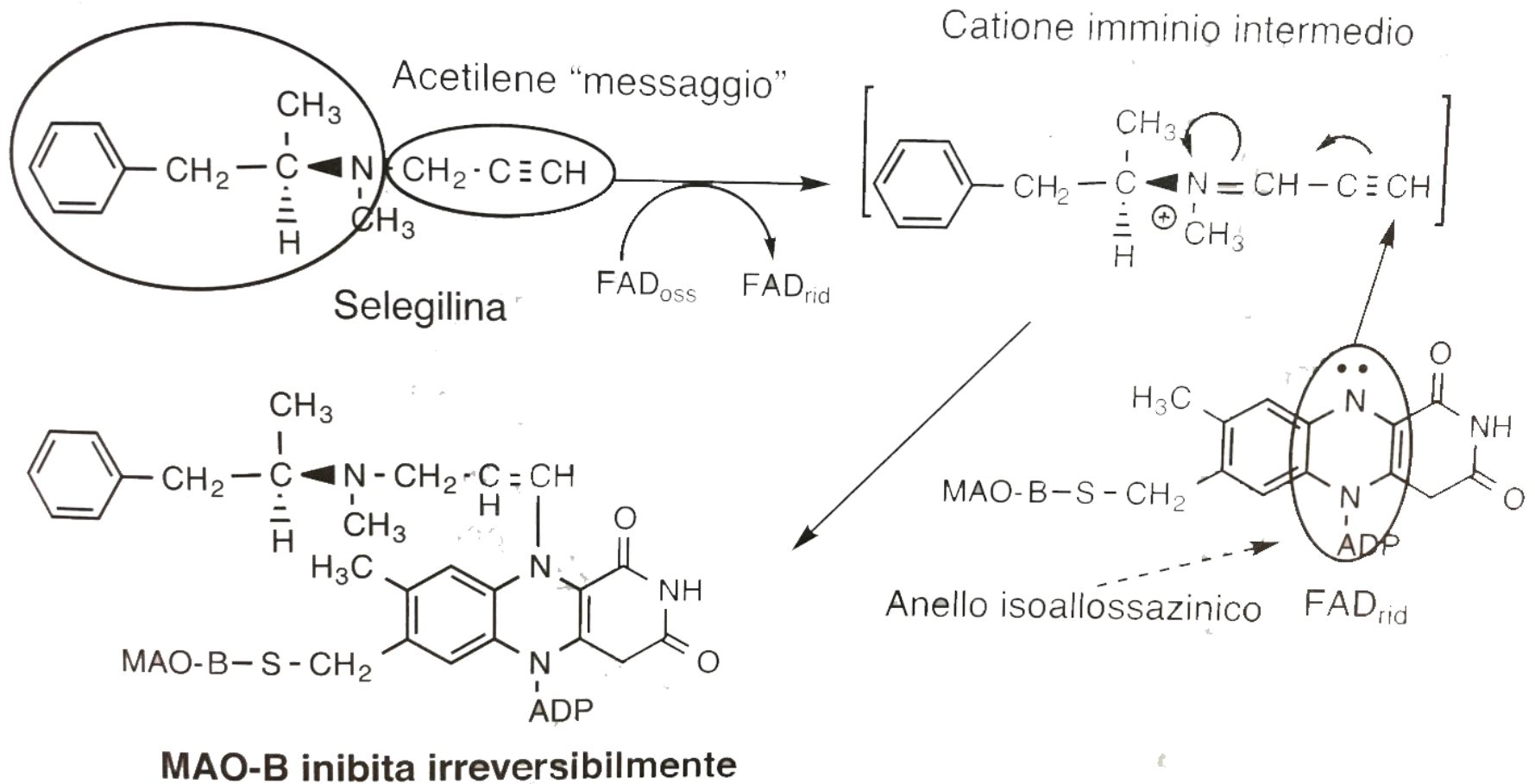


Mofegilina Irreversibile

(10% del neurotrasmettore viene metabolizzato dalle MAO-B)

Terapia Dopaminergica

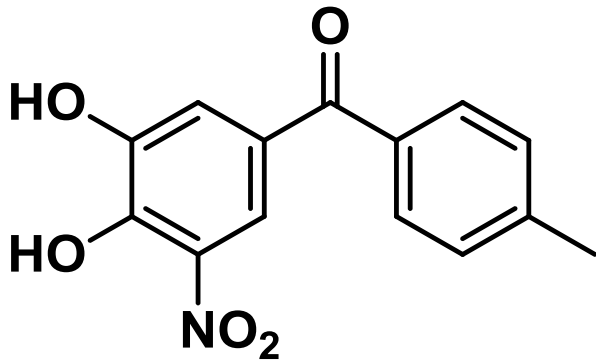
Selegilina: Meccanismo d'azione



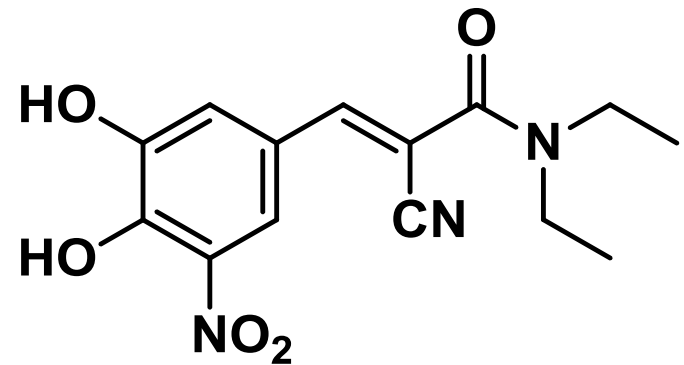
Terapia Dopaminergica

↓ metabolismo Dopamina: Inibitori delle COMT

COMT = Catecol-O-Metil-Transferasi



Tolcapone

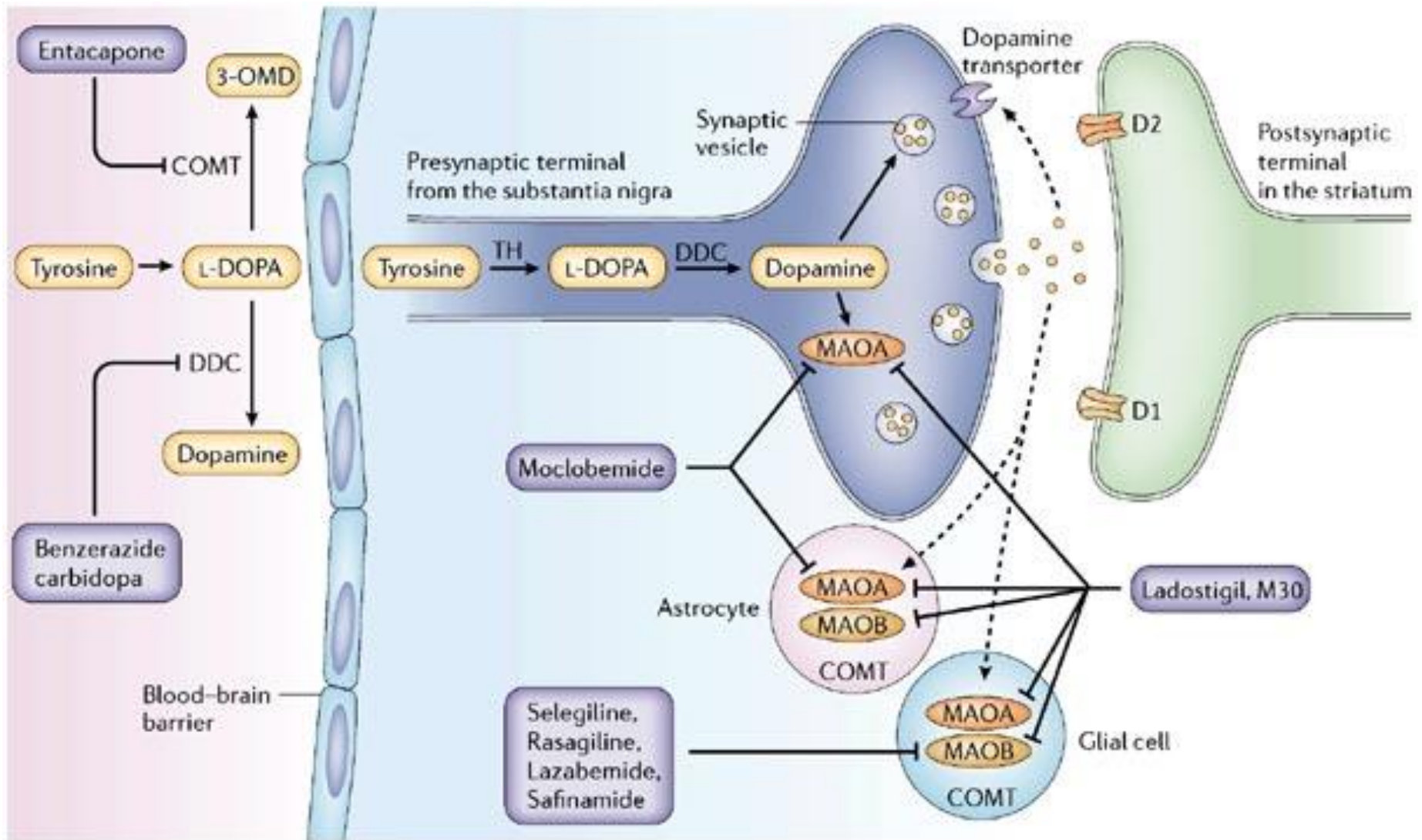


Entacapone

- Azione centrale e periferica
- Ritirato dal commercio perché epatotossico
- Soltanto azione periferica

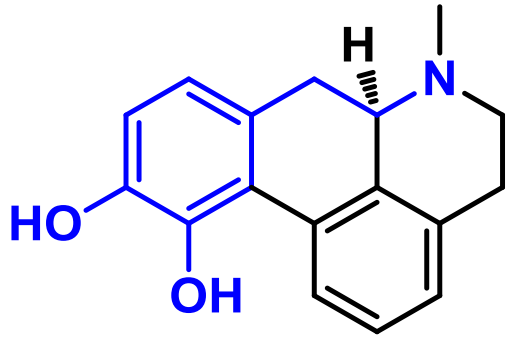
In **associazione** con **L-DOPA**, la proteggono dalla degradazione metabolica

Terapia Dopaminergica



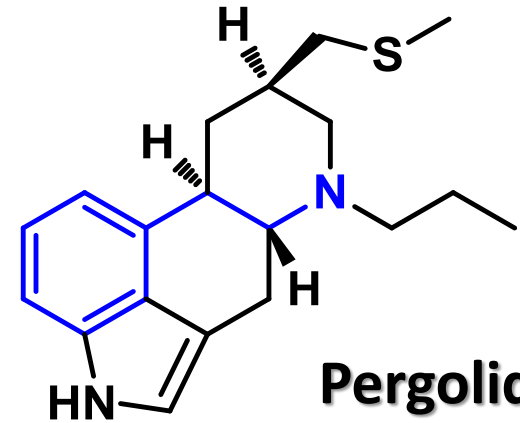
Agonisti Dopaminergici

Agonista D₁ e D₂



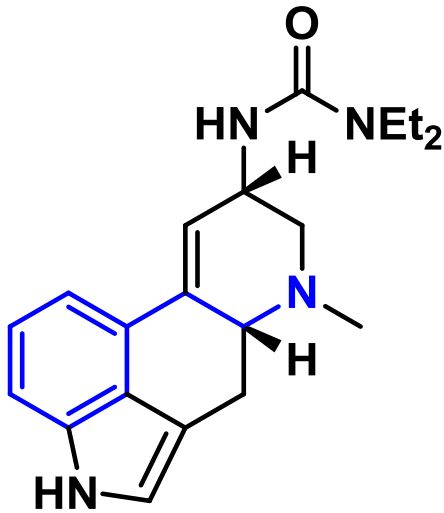
Apomorfina

Agonisti parziali D₂



Pergolide

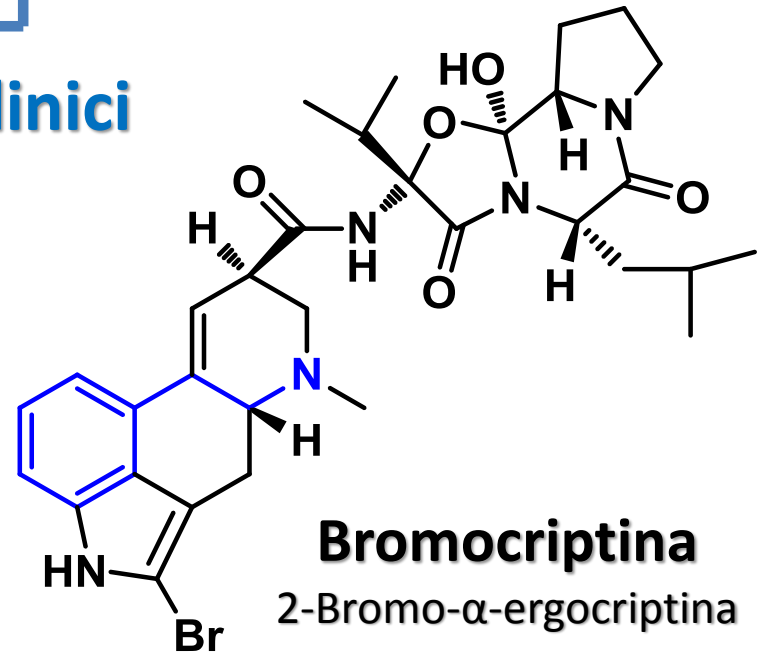
Derivati Ergolinici



Lisuride



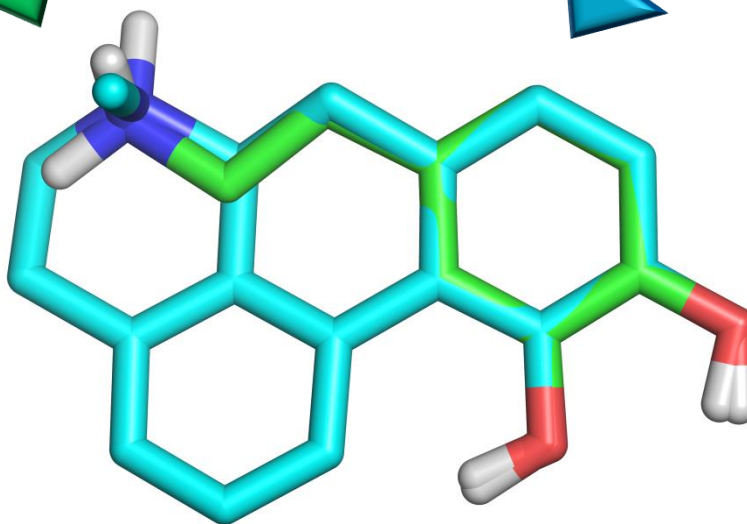
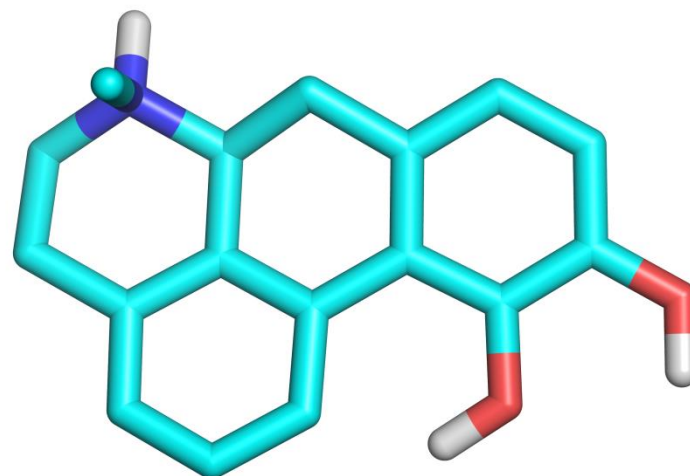
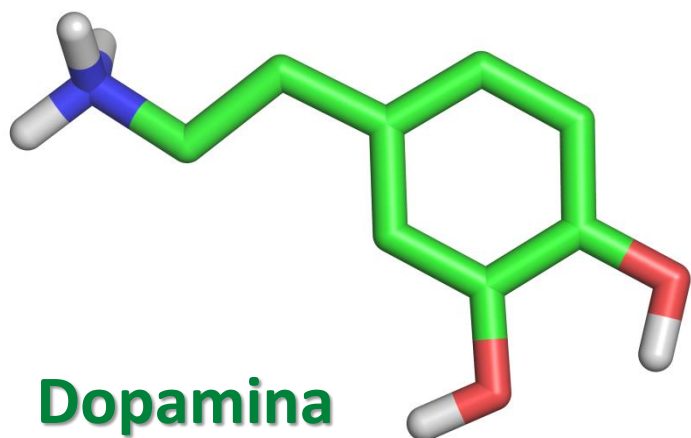
Claviceps purpurea



Bromocriptina

2-Bromo- α -ergocriptina

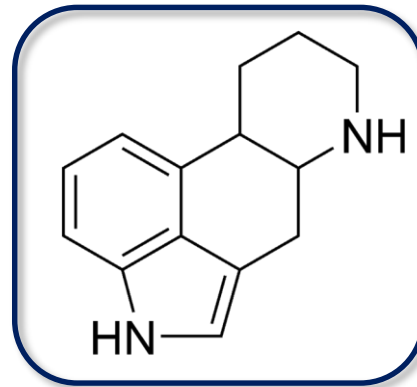
Agonisti Dopaminergici: Strutture 3D



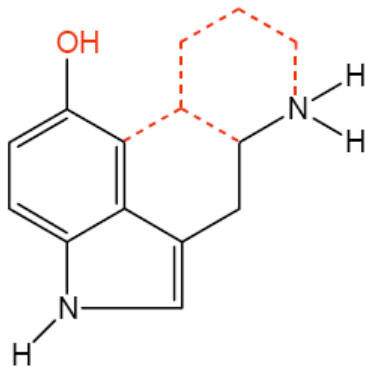
Agonisti Dopaminergici

Derivati Ergolinici

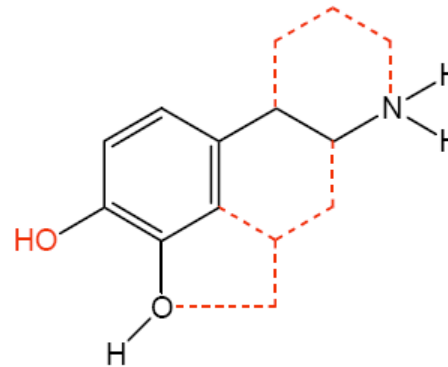
Nucleo base



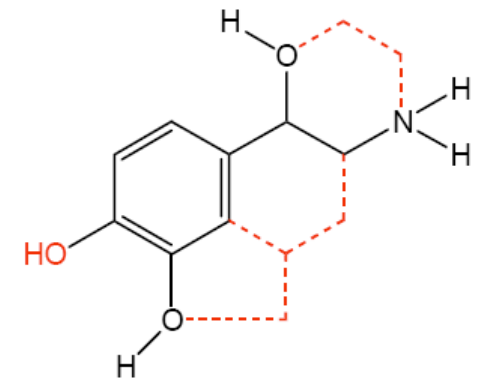
Correlazione strutturale con le ammine biogene



Serotonina



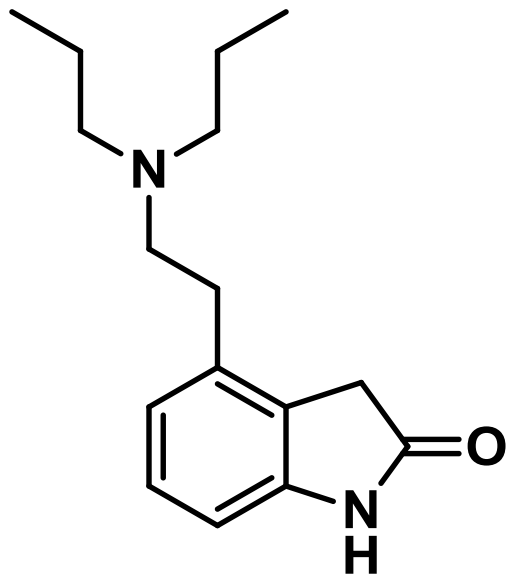
Dopamina



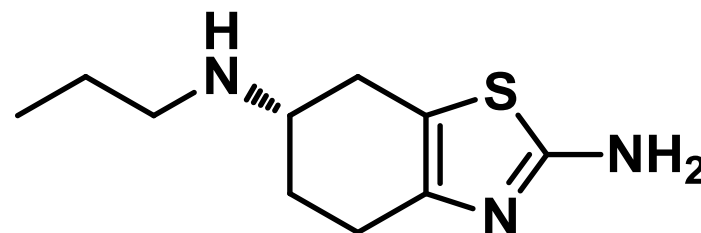
Noradrenalina

Agonisti Dopaminergici

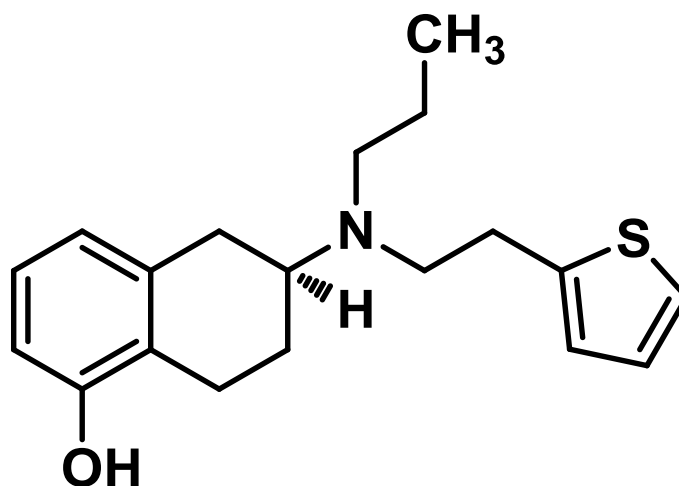
Derivati Non-Ergolinici



Ropinirolo
(Requip®)



Pramipexolo
(Mirapexin®)



Rotigotina
(Neupro®)

Agonisti D2

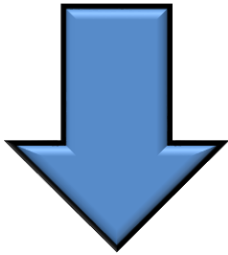
Meglio tollerati dei derivati ergolinici

Terapia Dopaminergica

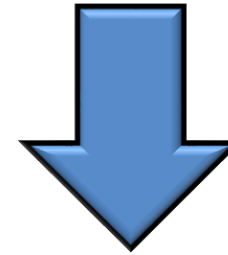
- Il trattamento con **L-Dopa** resta il trattamento d'eccellenza nella sintomatologia del Morbo di Parkinson
- Con la progressione della malattia si assiste ad una riduzione dell'efficacia del trattamento con **L-Dopa** ed alla comparsa di discinesie
- Importante ritardare l'utilizzo di **L-Dopa** utilizzando agonisti dopaminergici nei primi stadi della malattia
- Gli agonisti dopaminergici sono inoltre utili negli ultimi stadi della malattia quando la degenerazione dei neuroni dopaminergici è tale da non esserci più disponibilità di enzima *DOPA-decarbossilasi*

Antagonisti Dopaminergici

- Impiegati per ridurre gli effetti collaterali della *L-Dopa*
- L'aumento dei livelli di DOPAMINA causa:
 - nausea e vomito
 - ipotensione ortostatica
 - disturbi psichici (soprattutto in pazienti anziani)

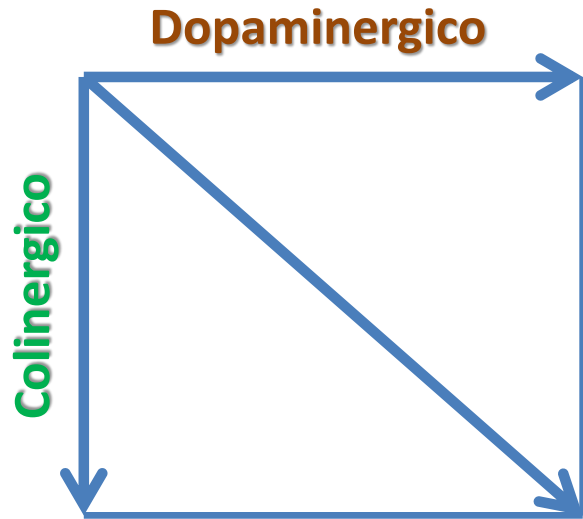


Per ridurre la nausea si impiega un antagonista D_1 ad azione periferica
es. **Domperidone**

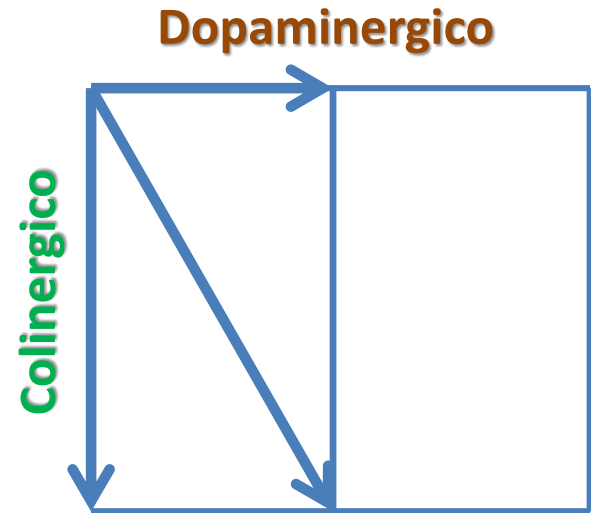


Per ridurre i disturbi psichici si impiega la **Clozapina**, che non interferisce con la regolazione motoria

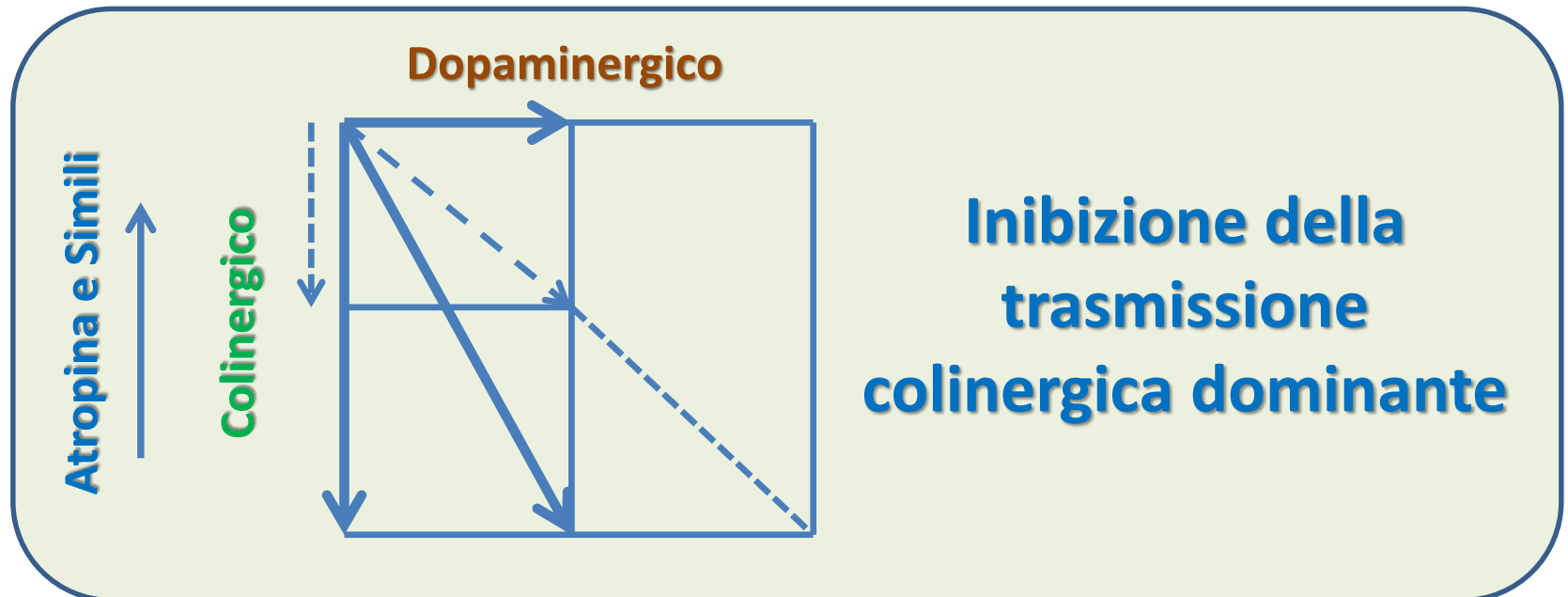
Terapia Anticolinergica

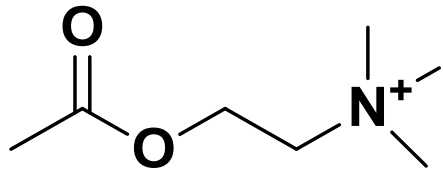


Equilibrio normale



Parkinsonismo

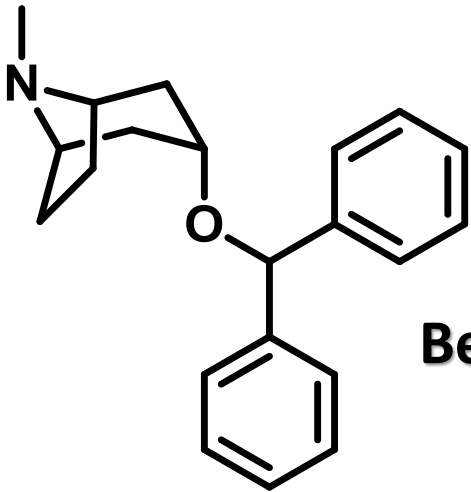




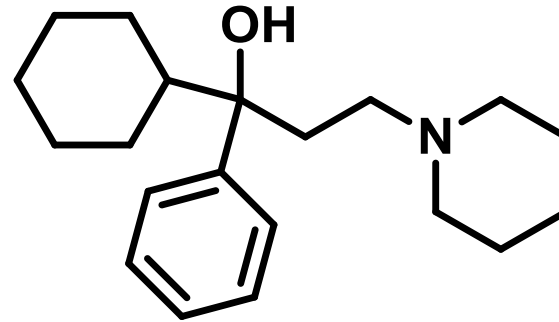
Acetilcolina

Anticolinergici

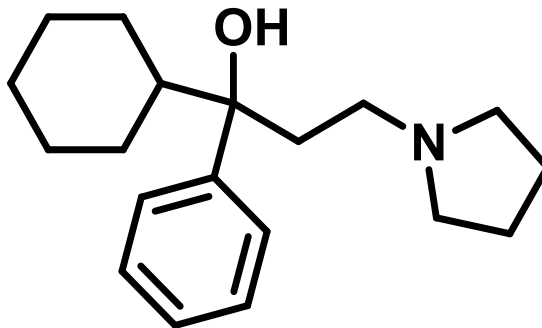
Agenti anticolinergici di sintesi



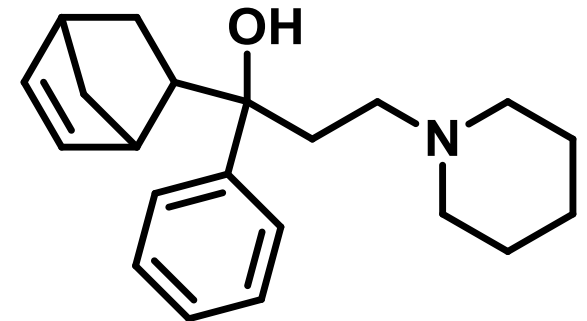
Benztropina



Triesifenidile



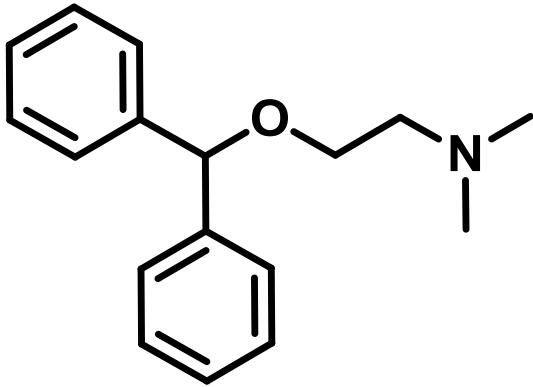
Prociclidina



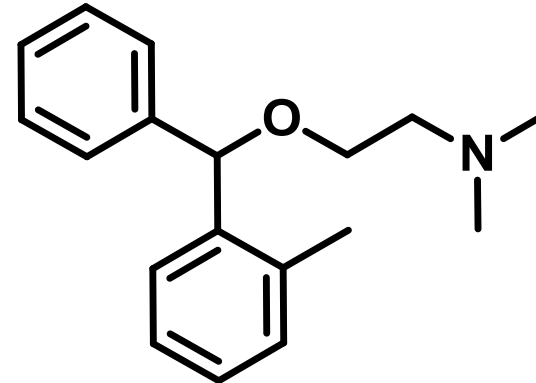
Biperidene

Anticolinergici

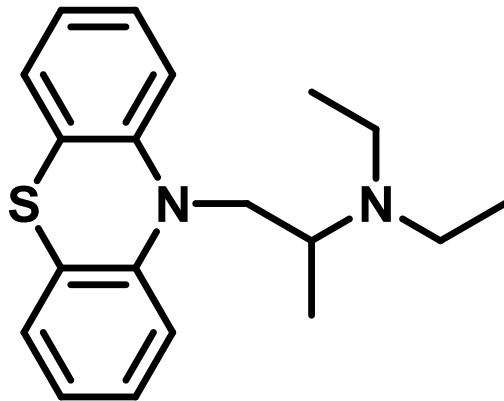
Antistaminici ad azione anticolinergica



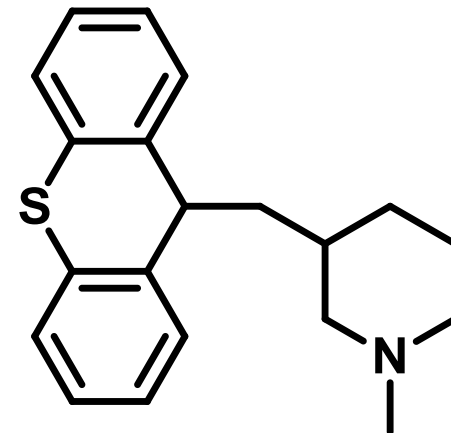
Difenidramina



Orfenadrina



Etopropazina



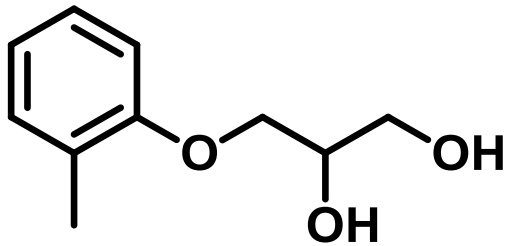
Metixene

Anticolinergici

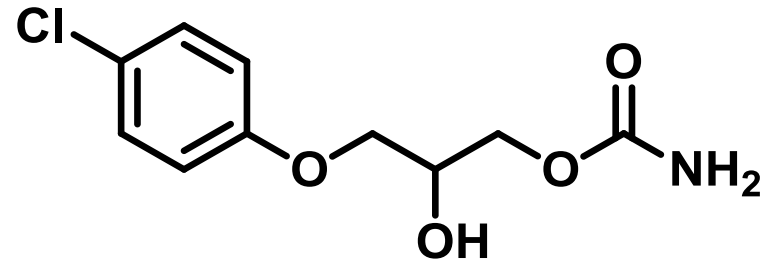
- **Modesta attività antiparkinsoniana**, con effetti collaterali tipici degli antimuscarinici:
 - Secchezza delle fauci
 - Rallentamento transito intestinale, costipazione
 - Tachicardia, vasodilatazione
 - Iporeattività, sonnolenza
 - Frustrazioni, allucinazioni, sintomi simil-Alzheimer
- Utilizzati nei primi stadi della malattia, dove prevalgono sintomi quali il tremore, la scialorrea (ipersalivazione), o nella sindrome parkinsoniana indotta da neurolettici
- È sconsigliato l'uso in pazienti anziani, nei quali il deficit di neuroni colinergici corticali legato all'invecchiamento può essere aggravato con manifestazioni quali stato confusionale, sonnolenza, disturbo dei processi cognitivi e della memoria, allucinazioni

Miorilassanti Centrali

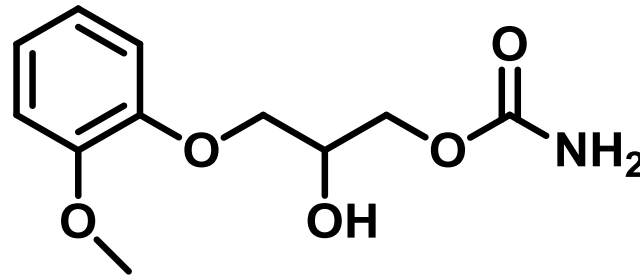
Monoeteri del glicerolo e derivati



Mefenesina



Clorfenesina
carbammato



Metocarbamolo

- Utilizzati nelle prime fasi del Parkinson e come **coadiuvanti** in quanto riducono la rigidità nucale e del tronco
- Farmacologia simile a quella delle BDZ, ma azione più marcata a livello midollare e bulbare

Neuroprotezione

Numerose classi di molecole oggetto di studio come neuroprotettivi nel morbo di Parkinson sono:

- Antiossidanti (vitamine E e C)
- FANS (inibitori COX-2)
- Coenzima Q
- Agenti anti-apoptotici (inibitori delle caspasi)
- **Fattori neurotrofici (GDNF – NT-3)**

L'impiego di **FATTORI NEUROTROFICI** rappresenta l'approccio più promettente → **stimolazione della crescita delle cellule dopaminergiche residue o di cellule fetali trapiantate, con riparo del danno neurodegenerativo**

Sfortunatamente, la maggior parte di questi composti sono peptidi difficili da produrre e che presentano una farmacocinetica sfavorevole