

IL PARKINSON: LA RICERCA - Intervento della Prof.ssa Tiziana Alberio

Comprendere i meccanismi biologici e molecolari alla base della Malattia di Parkinson rappresenta una delle principali sfide della ricerca biomedica contemporanea. Individuare le cause della degenerazione neuronale, riconoscere precocemente i segnali della patologia e sviluppare strategie terapeutiche capaci di modificarne il decorso costituiscono obiettivi strettamente collegati, verso i quali la comunità scientifica sta compiendo progressi significativi.

È questa la prospettiva attraverso cui la professoressa Alberio, biochimica, ha affrontato il tema della Malattia di Parkinson, illustrando i principali processi cellulari coinvolti nella sua insorgenza e le più promettenti linee di ricerca attualmente in corso.

La Malattia di Parkinson è una **patologia neurodegenerativa** caratterizzata dalla **progressiva perdita di neuroni**. Si tratta della seconda malattia neurodegenerativa più diffusa dopo la Malattia di Alzheimer e rappresenta una problematica sanitaria di crescente rilevanza, anche in relazione al progressivo invecchiamento della popolazione. **L'età** costituisce infatti uno dei principali fattori di rischio: l'aumento dell'aspettativa di vita e della quota di popolazione anziana contribuisce a determinare una maggiore diffusione della patologia.

Nell'immaginario collettivo, il Parkinson viene comunemente associato a disturbi motori, quali **tremore, rigidità e rallentamento dei movimenti**. La malattia presenta tuttavia una **complessità clinica molto più ampia**, poiché può manifestarsi anche attraverso numerosi **sintomi non motori**: questi ultimi rivestono un particolare interesse scientifico, dal momento che alcune alterazioni possono precedere di molti anni la comparsa delle manifestazioni motorie caratteristiche, in particolare alcuni specifici **disturbi del sonno**, che risultano associati a un aumento del rischio di sviluppare la Malattia di Parkinson nel corso della vita.

L'identificazione di tali manifestazioni consente ai ricercatori di **selezionare gruppi di persone da seguire nel tempo**, con l'obiettivo di studiare le fasi che precedono la comparsa della malattia clinicamente manifesta. Tuttavia, la presenza di un fattore di rischio **NON** equivale alla certezza di sviluppare la patologia.

Questa distinzione assume un valore fondamentale nella ricerca e nella comunicazione scientifica: individuare una maggiore probabilità di malattia significa riconoscere una condizione meritevole di approfondimento, non formulare una diagnosi anticipata.

La degenerazione dei neuroni dopaminergici e le conseguenze sul movimento

Per comprendere l'origine dei principali sintomi motori è necessario analizzare ciò che avviene all'interno del sistema nervoso centrale.

L'elemento caratteristico della Malattia di Parkinson è la **progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici** localizzati nella **pars compacta** della **substantia nigra**, una regione del mesencefalo strettamente collegata ai circuiti dei **gangli della base**, fondamentali per la regolazione del movimento.

Questi neuroni svolgono un ruolo essenziale attraverso la produzione e il rilascio di **dopamina**, un neurotrasmettitore. Quando i neuroni dopaminergici degenerano, si determina una progressiva riduzione della trasmissione dopaminergica, con conseguenze sul funzionamento dei circuiti deputati alla pianificazione e all'esecuzione dei movimenti.

La professoressa ha evidenziato come una delle difficoltà caratteristiche del Parkinson non riguardi esclusivamente il movimento in sé, ma anche i **meccanismi che ne consentono la preparazione e l'avvio**: l'esecuzione di un gesto apparentemente semplice richiede, infatti, l'integrazione di numerosi processi neurologici, che normalmente avvengono in modo automatico. La compromissione dei circuiti dopaminergici può determinare un rallentamento nell'attivazione di questi processi, rendendo difficoltoso soprattutto l'inizio dell'azione motoria. La comprensione di tali alterazioni costituisce il punto di partenza per individuare strategie capaci di compensare la perdita di dopamina o, in prospettiva, di proteggere e ripristinare la funzionalità dei neuroni coinvolti.

I meccanismi molecolari alla base della neurodegenerazione

La professoressa Alberio ha individuato quattro grandi processi biologici che costituiscono altrettanti ambiti della ricerca contemporanea: **l'aggregazione dell'alfa-sinucleina**, le **alterazioni della funzionalità lisosomiale**, la **disfunzione mitocondriale** e la **neuroinfiammazione**.

Uno dei fenomeni più studiati nella Malattia di Parkinson riguarda proprio **l'alfa-sinucleina**, una proteina presente nelle cellule nervose che, in determinate condizioni, può assumere conformazioni anomale e aggregarsi. L'accumulo di alcune forme alterate di questa proteina è strettamente associato ai processi patologici che caratterizzano la malattia e contribuisce alla compromissione della funzionalità neuronale.

Negli ultimi anni, importanti progressi scientifici hanno permesso di approfondire i meccanismi attraverso i quali l'alfa-sinucleina modifica la propria struttura, forma aggregati e partecipa ai processi degenerativi. Queste conoscenze hanno aperto nuove prospettive terapeutiche, orientate a impedire la formazione degli aggregati, limitarne l'accumulo o favorirne l'eliminazione.

L'obiettivo è **intervenire sui processi patologici prima che la degenerazione neuronale raggiunga uno stadio avanzato**, preservando il maggior numero possibile di cellule nervose ancora funzionanti.

Un secondo ambito di ricerca riguarda i **lisosomi**, strutture intracellulari che svolgono un ruolo essenziale nei processi di degradazione e riciclo dei materiali cellulari.

In condizioni fisiologiche, i lisosomi contribuiscono all'eliminazione di componenti danneggiati o non più necessari, garantendo il mantenimento dell'equilibrio cellulare. Quando questi meccanismi risultano compromessi, la cellula può accumulare materiali che non riesce a degradare correttamente, con potenziali conseguenze sulla sua **funzionalità e sopravvivenza**.

Lo studio delle alterazioni lisosomiali rappresenta pertanto un importante filone di ricerca, anche in relazione alla possibilità di sviluppare interventi capaci di **ripristinare l'efficienza dei sistemi di degradazione intracellulare**.

I **mitocondri** costituiscono un ulteriore elemento centrale nella comprensione dei processi neurodegenerativi: questi organelli cellulari svolgono la funzione fondamentale di produrre l'energia necessaria al funzionamento delle cellule. I neuroni presentano esigenze energetiche particolarmente elevate, poiché devono sostenere continuamente numerose attività, dalla trasmissione dei segnali nervosi al mantenimento delle proprie strutture. Una compromissione della funzionalità mitocondriale può quindi avere **conseguenze importanti** sulla capacità dei neuroni di svolgere le proprie funzioni e di sopravvivere.

La ricerca sta approfondendo i meccanismi responsabili del deterioramento dell'attività mitocondriale e le possibili strategie per proteggerla, nella prospettiva di contrastare alcuni dei processi che contribuiscono alla degenerazione neuronale.

Il quarto grande ambito riguarda la **neuroinfiammazione**, un processo che coinvolge le cellule immunitarie presenti nel sistema nervoso centrale. In condizioni fisiologiche, queste cellule contribuiscono a proteggere il tessuto nervoso e a rispondere a eventuali danni. Il problema emerge quando la loro attivazione diventa eccessiva o persistente, determinando una risposta infiammatoria che può contribuire ad aggravare la sofferenza neuronale.

La relazione tra neuroinfiammazione e neurodegenerazione è particolarmente complessa: da un lato, la morte dei neuroni può provocare l'attivazione delle cellule immunitarie, dando origine a una risposta infiammatoria. Dall'altro, una condizione infiammatoria preesistente o persistente potrebbe contribuire, in determinate circostanze, ad amplificare i meccanismi che favoriscono il danno neuronale.

Si pone pertanto una questione fondamentale, comune anche ad altre patologie neurodegenerative: *la neuroinfiammazione rappresenta una conseguenza della degenerazione oppure può contribuire alla sua origine e progressione?*

Comprendere la direzione e la natura di queste interazioni è essenziale per stabilire se e come intervenire sui meccanismi infiammatori attraverso nuove strategie terapeutiche.

Le principali direzioni della ricerca biomedica

La ricerca sulla Malattia di Parkinson può essere ricondotta a due grandi obiettivi, strettamente collegati tra loro: il primo consiste nell'**approfondire i meccanismi biologici responsabili della patologia**, analizzando ciò che avviene a livello molecolare, cellulare, cerebrale e, infine, nell'intero organismo. L'interrogativo di fondo è comprendere perché determinate popolazioni neuronali degenerino e quali processi determinino l'insorgenza e la progressione della malattia.

L'identificazione di questi meccanismi rappresenta il presupposto per sviluppare interventi capaci di modificarli, con l'obiettivo di rallentare la neurodegenerazione e, in prospettiva, impedirne o limitarne le conseguenze.

Il secondo grande obiettivo riguarda l'**individuazione di biomarcatori**, ossia indicatori biologici che consentano di rilevare la presenza o l'evoluzione di determinati processi patologici. Lo studio delle malattie del sistema nervoso centrale presenta infatti una difficoltà particolare: l'organo interessato, il cervello, non è facilmente accessibile per effettuare analisi dirette e ripetute. Per questa ragione, una delle principali sfide della ricerca consiste nell'individuare segnali misurabili in campioni biologici periferici o in tessuti più facilmente accessibili, che permettano di ricavare informazioni su quanto sta avvenendo a livello cerebrale. Tra le possibili fonti di biomarcatori rientrano il sangue, le urine, la cute e altri campioni biologici. La disponibilità di test affidabili, relativamente semplici, rapidi e sostenibili dal punto di vista economico potrebbe rendere possibile lo studio di popolazioni numerose, migliorando sia le prospettive di identificazione precoce della malattia sia la valutazione della risposta ai trattamenti. Un biomarcatore potrebbe infatti risultare utile non soltanto per riconoscere un processo patologico, ma anche per seguirne l'evoluzione nel tempo e verificare se una determinata terapia stia producendo gli effetti biologici attesi.

L'importanza della diagnosi precoce e delle fasi precliniche

Uno degli aspetti maggiormente sottolineati dalla professoressa riguarda la lunga evoluzione biologica che può precedere la diagnosi clinica della Malattia di Parkinson. Quando una persona si rivolge al neurologo e riceve una diagnosi, i processi patologici possono essere iniziati molti anni prima, talvolta anche decenni prima della comparsa delle manifestazioni motorie più evidenti. Questa caratteristica costituisce una delle principali difficoltà nello sviluppo di terapie neuroprotettive.

Quando il danno neuronale ha già raggiunto uno stadio avanzato, infatti, può essere particolarmente difficile dimostrare l'efficacia di un trattamento progettato per proteggere cellule che risultano ormai in larga parte compromesse: l'identificazione di biomarcatori associati alle fasi iniziali o precliniche della patologia potrebbe quindi aprire la strada a strategie di intervento più tempestive.

Il problema, tuttavia, non riguarda soltanto la possibilità di individuare anticipatamente una condizione patologica, ma anche la capacità di utilizzare questa informazione in modo clinicamente significativo: sapere che una persona presenta un rischio maggiore di sviluppare una determinata malattia solleva infatti interrogativi importanti, soprattutto quando non sono ancora disponibili terapie in grado di prevenirla con certezza l'insorgenza.

Per questo motivo, la ricerca sui biomarcatori procede parallelamente allo sviluppo di **nuove strategie terapeutiche**: individuare precocemente i processi neurodegenerativi acquista un valore ancora maggiore nella prospettiva di poter intervenire prima che producano danni irreversibili.

L'asse intestino-cervello e il ruolo del microbiota

Tra i filoni di ricerca che hanno suscitato crescente interesse negli ultimi anni rientra lo studio delle interazioni tra intestino e sistema nervoso centrale.

L'intestino viene talvolta definito **secondo cervello**, un'espressione divulgativa che richiama la complessità delle sue connessioni con il sistema nervoso e il suo possibile ruolo in numerosi processi fisiologici.

Particolare attenzione è rivolta al microbiota intestinale, ossia all'insieme dei microrganismi che popolano l'intestino e partecipano al mantenimento dell'equilibrio dell'organismo. Numerosi studi stanno esaminando le possibili relazioni tra composizione del microbiota, processi infiammatori, salute cerebrale e sviluppo delle malattie neurodegenerative. Nell'ambito della Malattia di Parkinson, l'interesse è rivolto soprattutto alla possibilità che determinate popolazioni microbiche o alcuni loro prodotti metabolici possano esercitare effetti favorevoli oppure contribuire a condizioni biologiche associate alla patologia.

Dalle terapie sintomatiche alle strategie capaci di modificare la malattia

Uno dei cambiamenti più significativi nelle prospettive della ricerca sul Parkinson riguarda gli obiettivi dello sviluppo terapeutico.

Per molti anni, gli interventi farmacologici si sono concentrati principalmente sul **controllo dei sintomi**, attraverso strategie finalizzate a compensare gli effetti della ridotta disponibilità di dopamina. Questi trattamenti rappresentano tuttora una componente fondamentale dell'assistenza alle persone con Parkinson e possono determinare miglioramenti importanti nella funzionalità motoria e nella qualità della vita.

La ricerca contemporanea, tuttavia, mira anche a un obiettivo ulteriore: sviluppare terapie capaci di **agire sui meccanismi biologici responsabili della progressione della malattia**. Si parla, in questo caso, di *disease-modifying therapies*, ovvero trattamenti progettati per modificare il decorso della patologia. L'obiettivo non è quindi soltanto alleviare le manifestazioni cliniche, ma rallentare i processi degenerativi e preservare il più a lungo possibile la funzionalità neuronale.

Tra le strategie attualmente oggetto di ricerca rientrano gli **interventi diretti contro l'aggregazione dell'alfa-sinucleina**.

Sono stati sviluppati, ad esempio, approcci che impiegano anticorpi progettati per riconoscere determinate forme della proteina e favorire la riduzione del loro accumulo patologico. Queste strategie sono oggetto di sperimentazione clinica, ma la loro effettiva capacità di modificare in modo significativo il decorso della malattia deve ancora essere dimostrata in maniera conclusiva.

Accanto a questi approcci, la ricerca sta sviluppando interventi diretti a proteggere i mitocondri, sostenere la funzionalità cellulare e modulare altri meccanismi implicati nella neurodegenerazione.

L'insieme di queste attività testimonia un cambiamento progressivo di prospettiva: dalla compensazione delle conseguenze della malattia alla possibilità di intervenire, sempre più precocemente, sui processi che la determinano.

La terapia genica: nuove possibilità attraverso la modificazione dell'attività cellulare

Tra le strategie innovative illustrate dalla professoressa figura la terapia genica, un approccio che mira a introdurre materiale genetico nelle cellule per modificarne specifiche funzioni biologiche.

Nella Malattia di Parkinson, alcune linee di ricerca stanno sperimentando la possibilità di trasferire geni in determinate aree cerebrali per favorire la produzione di dopamina o migliorare il funzionamento dei circuiti coinvolti nel controllo motorio.

L'obiettivo consiste nel compensare, almeno parzialmente, le conseguenze della progressiva perdita dei neuroni dopaminergici, sostenendo la funzionalità dei sistemi ancora conservati.

Si tratta di una strategia concettualmente collegata alle terapie sintomatiche che cercano di ristabilire una trasmissione dopaminergica più efficace, pur utilizzando strumenti biologici differenti.

La terapia cellulare e le cellule staminali: una delle frontiere più innovative

Particolare attenzione è stata dedicata alla terapia cellulare, considerata dalla professoressa una delle prospettive più innovative per il trattamento della Malattia di Parkinson. Il principio alla base di questo approccio consiste nella possibilità di ottenere cellule capaci di differenziarsi in neuroni dopaminergici e di trapiantarle nelle aree cerebrali interessate dalla perdita neuronale.

A differenza dei trattamenti che cercano di compensare la carenza di dopamina, la terapia cellulare si propone di introdurre nuove cellule in grado di produrla, con l'obiettivo di contribuire al ripristino della funzionalità dei circuiti nervosi compromessi.

Le principali linee di ricerca si basano sull'utilizzo di **cellule staminali pluripotenti**, ottenute attraverso metodologie differenti: un primo approccio prevede l'impiego di cellule staminali embrionali, mentre un secondo si fonda sulle cosiddette cellule staminali pluripotenti indotte. Queste ultime possono essere ottenute attraverso la riprogrammazione di cellule adulte, riportandole a uno stato che consente loro di differenziarsi successivamente in diversi tipi cellulari.

La possibilità di ricavare cellule staminali pluripotenti senza partire da embrioni ha rappresentato un progresso di grande rilevanza per la medicina rigenerativa, aprendo nuove prospettive di ricerca e applicazione clinica, come testimonia **l'esperienza giapponese dell'Università di Kyoto**, che ha portato alla sperimentazione clinica di cellule dopaminergiche derivate da cellule staminali pluripotenti indotte.

La stimolazione cerebrale profonda e l'evoluzione delle tecnologie intelligenti

Accanto alle strategie farmacologiche, genetiche e cellulari, la ricerca sta contribuendo all'evoluzione di tecnologie progettate per migliorare il controllo dei sintomi motori.

Tra queste rientra la stimolazione cerebrale profonda, conosciuta come *Deep Brain Stimulation* (DBS), una procedura utilizzata da diversi anni in pazienti selezionati con Malattia di Parkinson.

La tecnica prevede l'impiego di elettrodi impiantati in specifiche aree cerebrali, collegati a un sistema di stimolazione elettrica che contribuisce a modulare l'attività dei circuiti nervosi coinvolti nel movimento.

L'obiettivo è **migliorare il controllo di alcuni sintomi motori**, soprattutto nelle situazioni in cui il trattamento farmacologico non consente più una gestione sufficientemente stabile delle manifestazioni della malattia.

L'attività fisica come componente fondamentale del percorso terapeutico

Un altro aspetto di grande importanza è quello che riguarda **l'attività fisica**. Quest'ultima rappresenta, infatti, una componente essenziale della gestione della patologia e può contribuire al mantenimento delle capacità motorie, dell'autonomia funzionale e della qualità della vita.

Non si tratta di promuovere genericamente il movimento, ma di individuare attività strutturate e programmi di esercizio adeguati alle caratteristiche e alle necessità delle singole persone.

Mentre l'effettiva capacità dell'attività fisica di modificare direttamente i processi neurodegenerativi rimane tuttavia un ambito di studio e richiede ulteriori conferme, il valore dell'esercizio fisico come parte integrante dell'assistenza è già ampiamente riconosciuto.

Conclusioni

Nonostante i progressi compiuti, la Malattia di Parkinson non dispone ancora di una cura definitiva e i risultati delle sperimentazioni più innovative non devono essere interpretati come la dimostrazione che esista già una soluzione terapeutica risolutiva.

La fiducia nel futuro della ricerca deve quindi fondarsi sul metodo scientifico, sulla valutazione rigorosa dei risultati e sulla consapevolezza dei limiti delle evidenze attualmente disponibili.