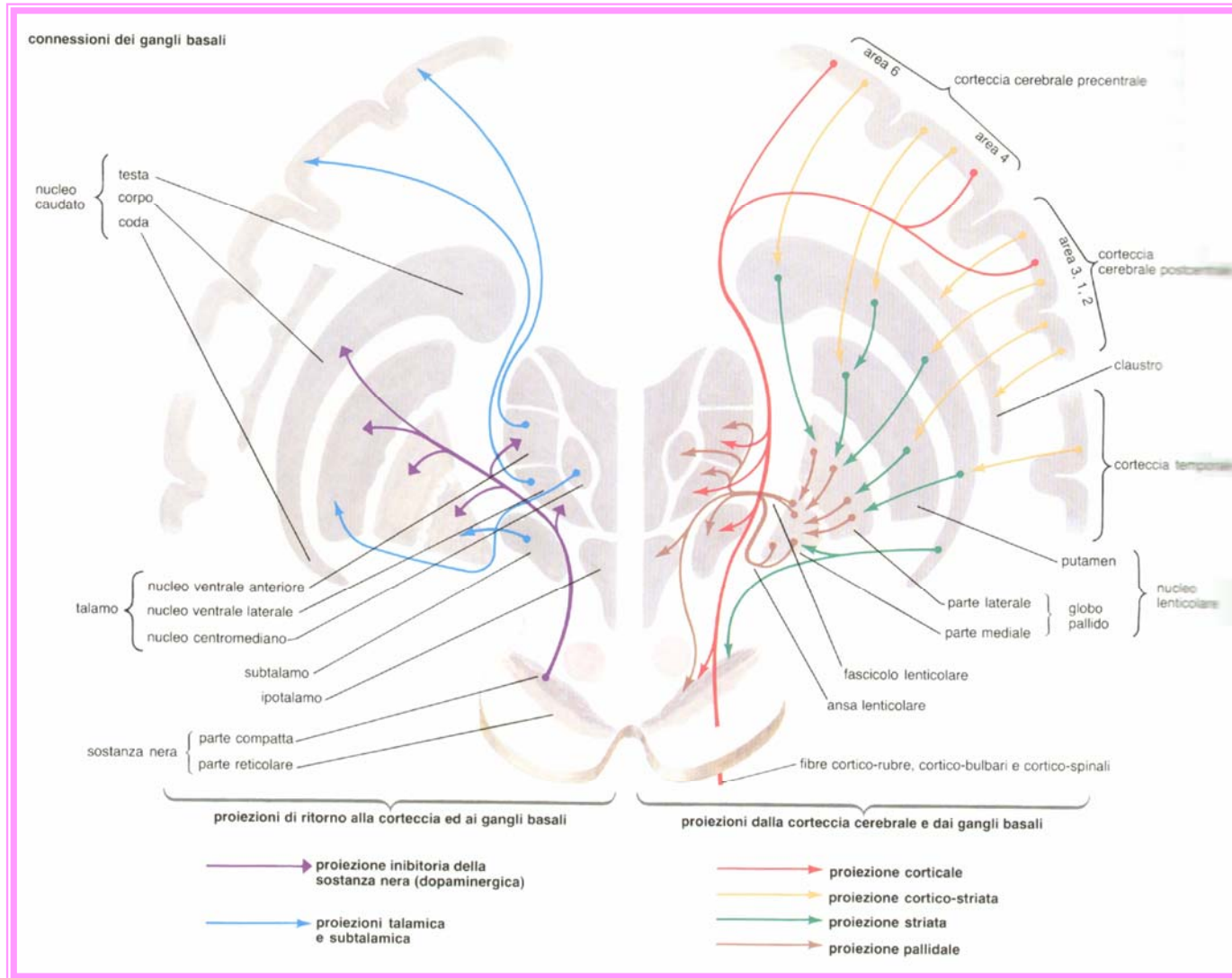


Malattie extrapiramidali

Disordini del Movimento

- Disfunzioni sostanza grigia profonda sottocorticale: **gangli della base** (n. caudato, putamen, pallido, n. subtalamico e sostanza nera)
- **Disordini del Movimento:**
 - 1) Ipocinesie
 - 2) Ipercinesie

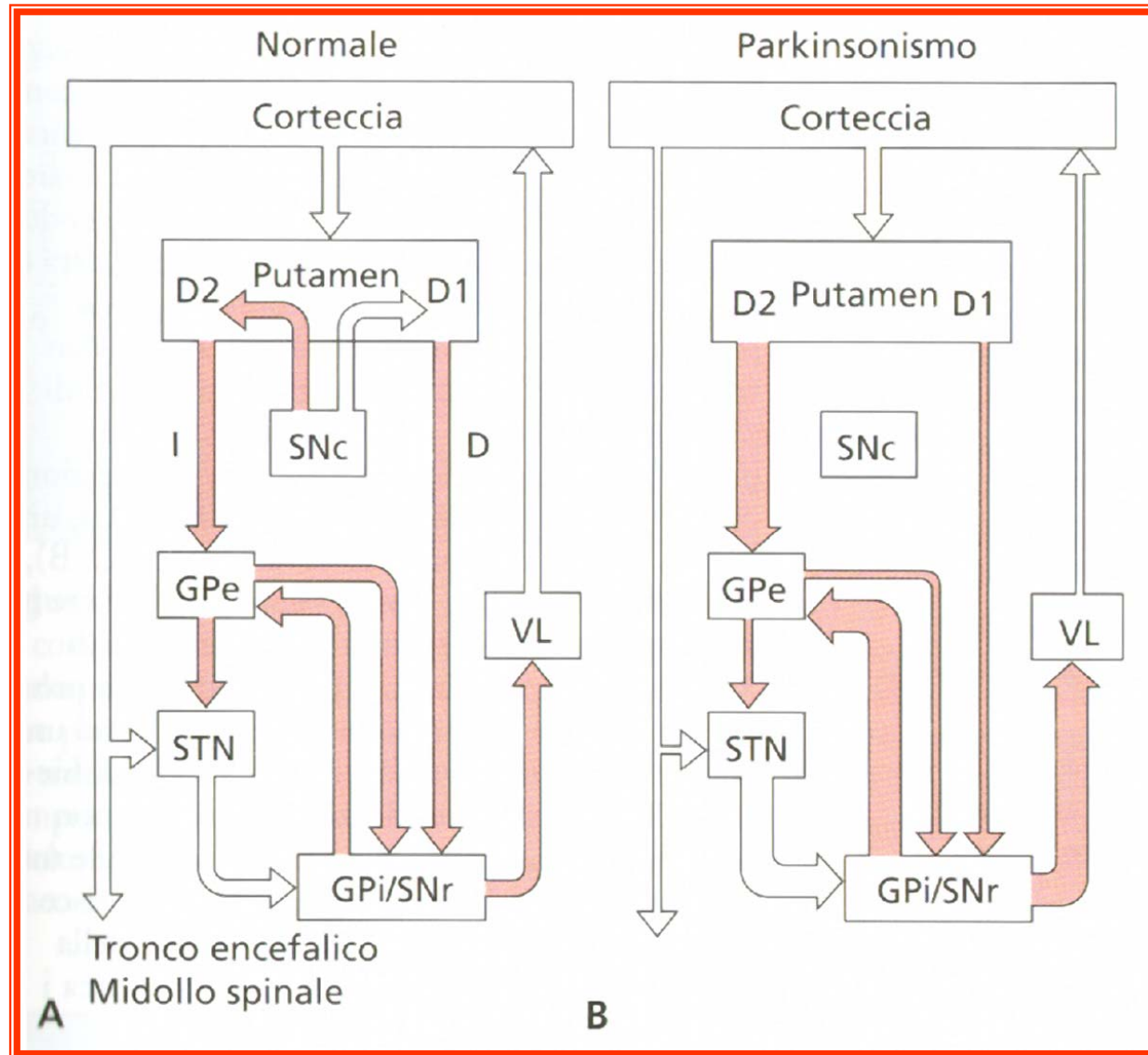
Gangli della base



Principali circuiti e funzioni dei gangli della base

- Non chiari ruolo e funzioni precise dei singoli nuclei
- I gangli della base non interagiscono direttamente con i motoneuroni spinali
- Influenza indiretta
- Regolazione, modulazione dell'attività motoria volontaria
- Importanza delle correlazioni clinico-patologiche (lesioni specifiche, localizzate)

Principali circuiti dei gangli della base



Lesioni gangli della base

Sindromi cliniche

- Parkinsonismi
- Corea
- Ballismo
- Distonia
- Tremore
- Tic
- Mioclono

Localizzazione

- Sostanza Nera c.
- Striato, >N Caudato
- Nucleo subtalamico
- Striato, >Putamen
- Variabile, anche altro
- Sconosciuta
- Variabile, anche altro

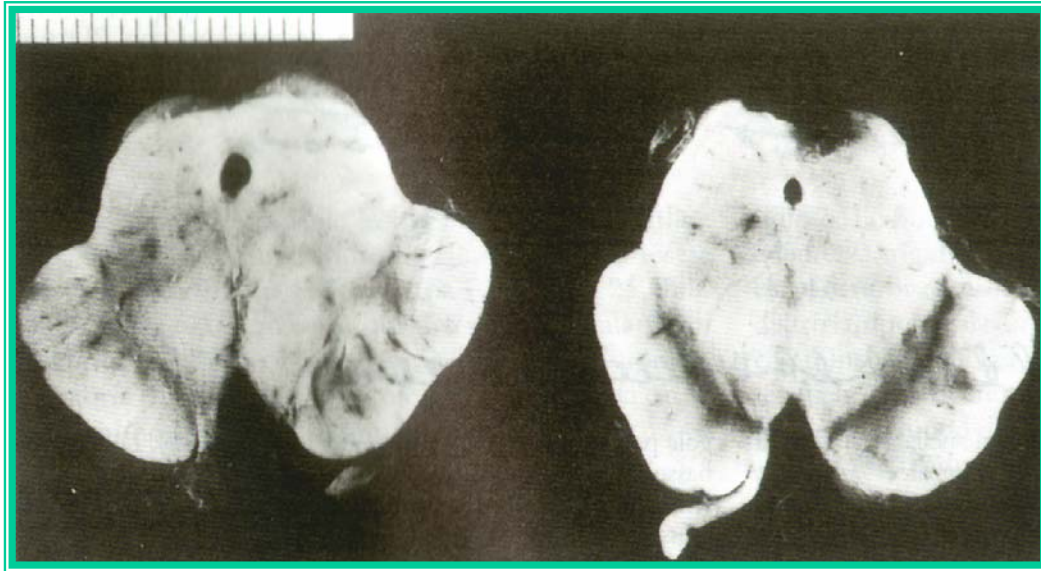
Malattia di Parkinson

James Parkinson 1817: *An Essay on a Shaking Palsy*, sulle caratteristiche cliniche della “paralisi agitante” in 6 pazienti (3 “casually met on the street” o “only seen at distance”)

Malattia di Parkinson

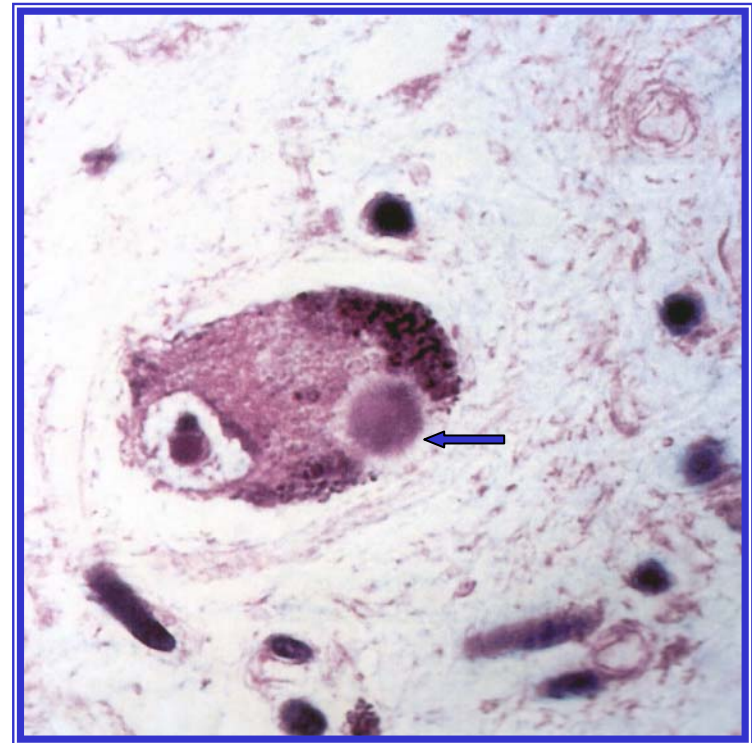
Malattia neurodegenerativa età-correlata, caratterizzata dalla degenerazione selettiva dei neuroni dopaminergici della *pars compacta* della *substantia nigra* e inclusioni intracellulari, *corpi di Lewy*

Degenerazione SNc/corpi di Lewy



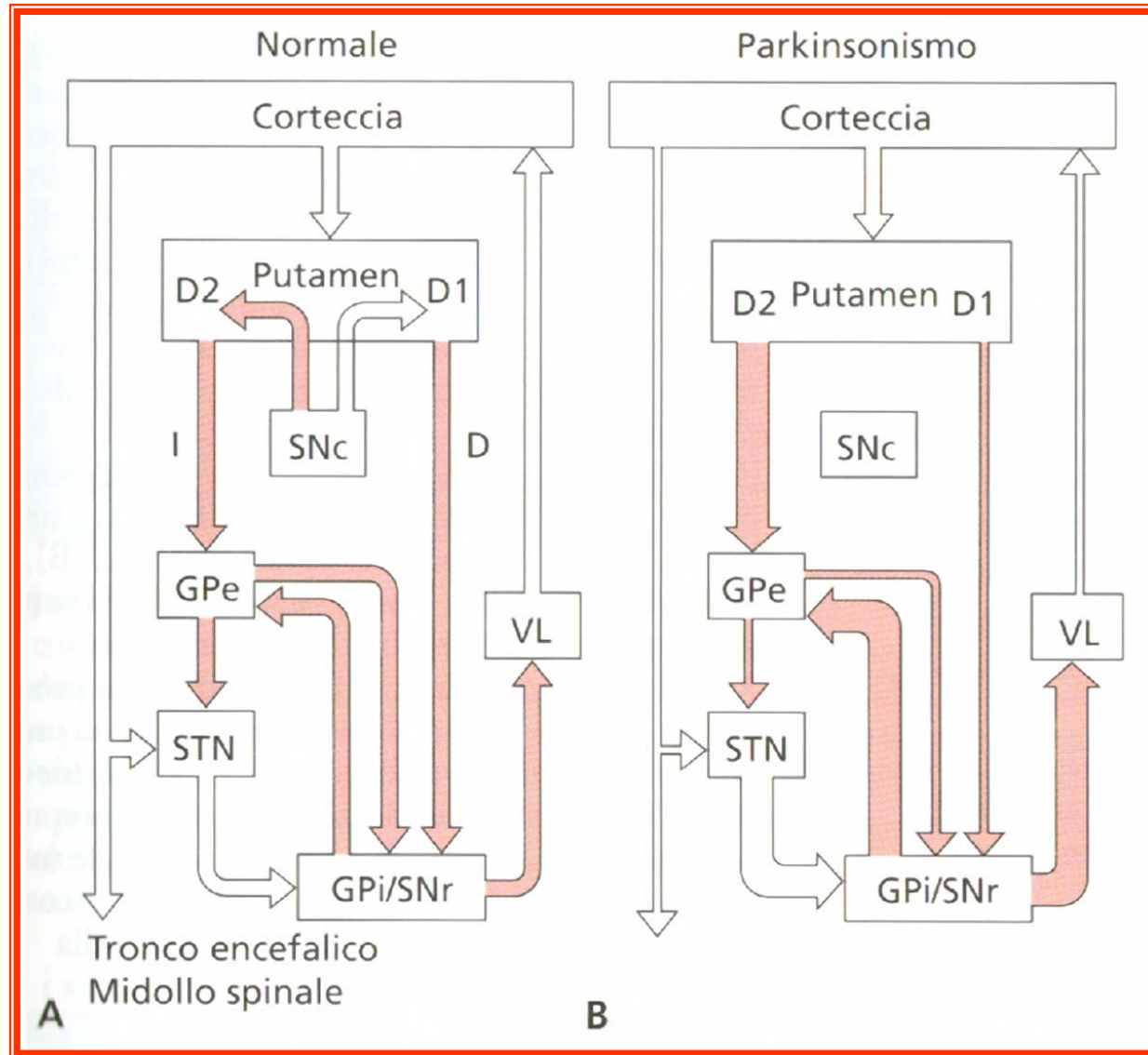
**PD. Depigmentazione
Sostanza nera**

Soggetto normale

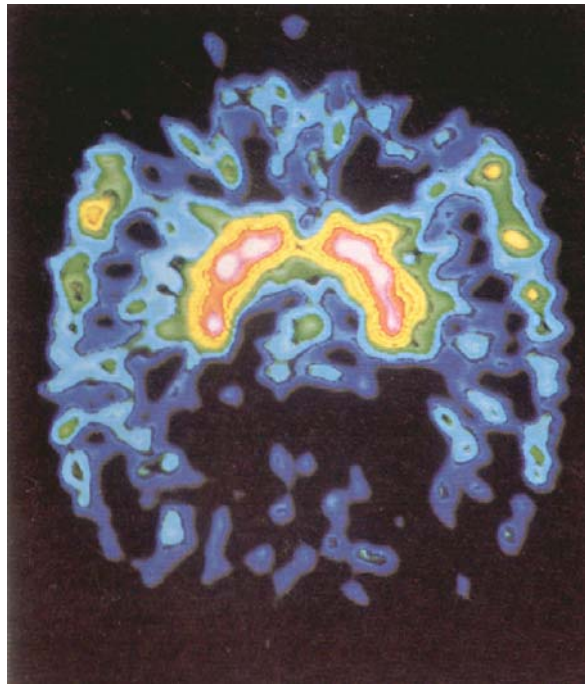


**Corpi di Lewy: inclusioni
intracitoplasmatiche
contenenti α -sinucleina**

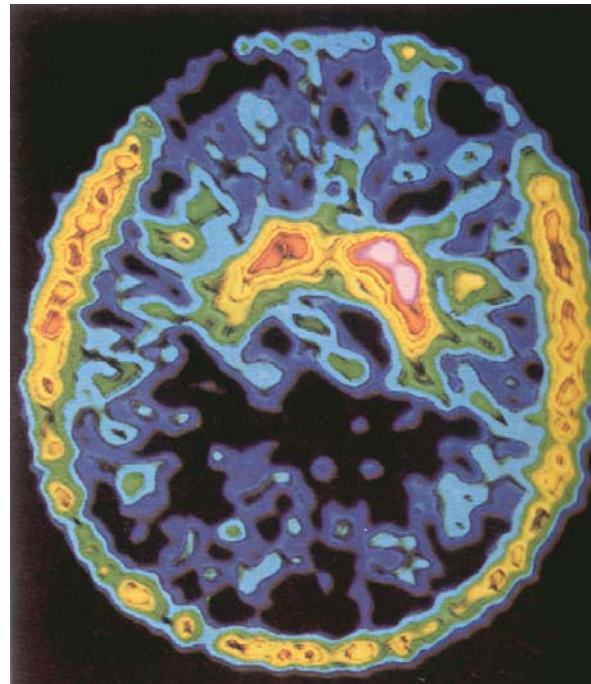
Principali circuiti dei gangli della base



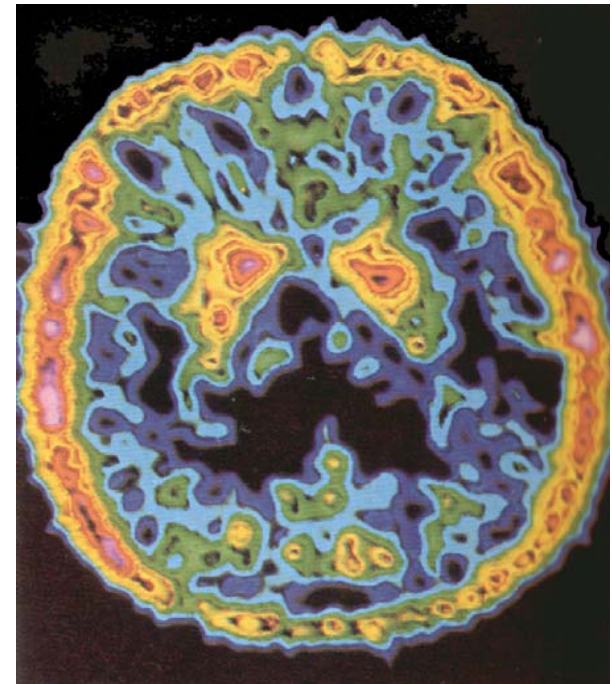
Malattia di Parkinson



A normale



B PD fase precoce



C PD fase avanzata

Tomografia ad emissione di positroni (PET) con 6-fluorolevodopa: B < radioattività Striato dx in emiparkinson sin. C << accumulo di isotopo in entrambi i corpi striati in PD in fase avanzata

Malattia di Parkinson/epidemiologia

- 2° più comune malattia neurodegenerativa
- Prevalenza 1-2/1000
- Rischio di sviluppare PD: 2.0% M, 1.3% F
- Eziologia incerta: combinazione di fattori di suscettibilità genetici e influenze ambientali
- Rischio < fumatori (gemelli monozigoti), ipertesi, consumatori di alcool e caffè
- Rischio > consumatori di vit A e C, stipsi..

Malattia di Parkinson/diagnosi

- **Assenza di markers specifici clinico-laboratoristici o MRI**
- **Diagnosi clinica**
- **15% falsi positivi (non soddisfano i criteri clinici)**
- **20% falsi negativi**
- **Auspicabili *trait markers* preclinici**

Malattia di Parkinson/Parkinsonismi

- **Forma primaria**/idiopatica
- **Forme secondarie**: encefalite letargica, farmaci (antiemetici, antipsicotici), tossici (pesticidi, monossido di carbonio, manganese), MPTP (1-metil-4-fenil-tetraidropiridina), altre malattie neurologiche (PSP, degenerazione corticobasale, idrocefalo normoteso...)

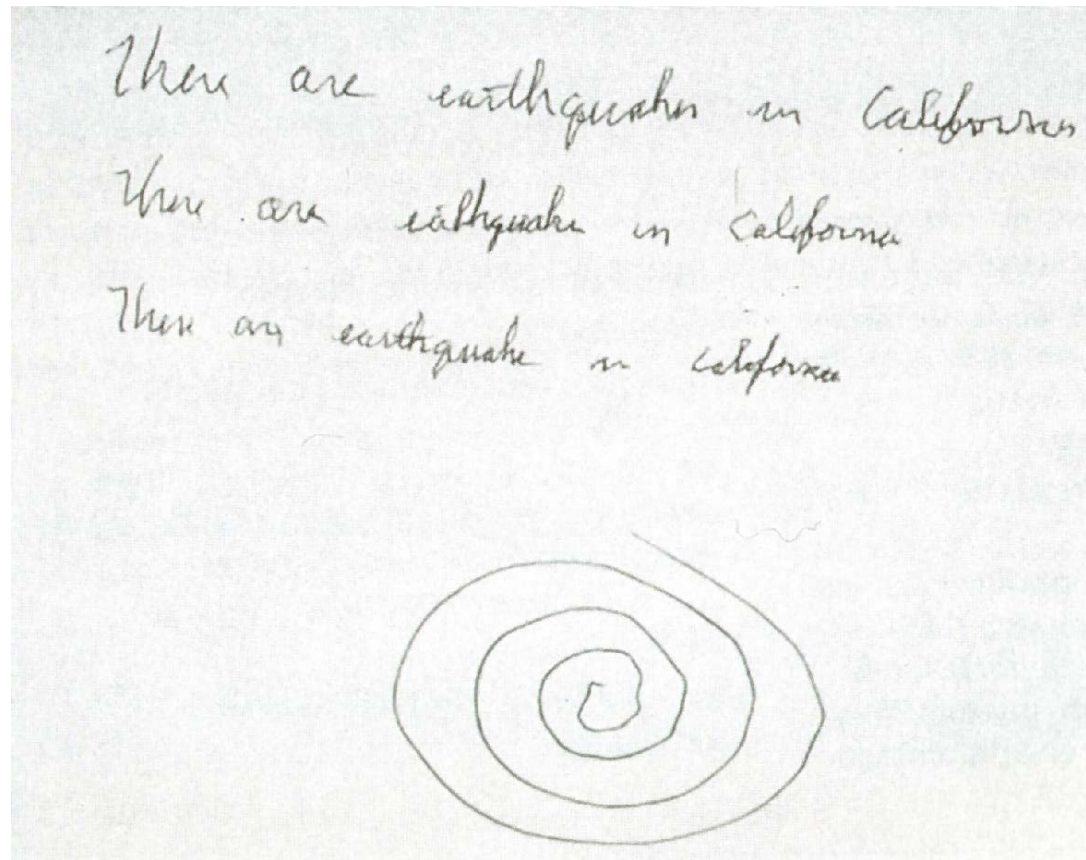
Malattia di Parkinson/clinica

- Esordio insidioso, Unilaterale
- **Tremore, rigidità** → disturbi della postura e equilibrio; **bradicinesia** → lentezza, **ipo/acinesia**, ipomimia (inespressività), ipofonia; disartria, stanchezza, depressione, allucinazioni, micrografia
- *Freezing, festinatio*, difficoltà ad arrestarsi e girarsi, disfagia, disturbi autonomici (ipotensione, stipsi, disfunzioni vescicali)
- Dolori, seborrea, scialorrea (ridotta deglutizione)
- Demenza (se <2a dall'esordio → demenza con corpi di Lewy, allucinazioni, psicosi)

Tremore

- **Posturale** (fisiologico, ansia, ipertiroidismo, farmaci, tossici, tremore essenziale benigno, asterixis nelle encefalopatie metaboliche)
- **Intenzionale** (tronco-cerebellare, alcol..)
- **A riposo** (Parkinson e parkinsonismi)

Malattia di Parkinson/micrografia



Malattia di Parkinson/eziologia e patogenesi??

- PD sporadico → complessa interazione fra fattori genetici e ambientali forse diversi da caso a caso
- Fattori genetici associati a rare forme di PD familiari
- Studi su gemelli → assenza di fattori genetici nel PD sporadico
- Numerosi fattori potenzialmente implicati nella morte cellulare nel PD: stress ossidativo , eccitotossicità, fattori infiammatori, apoptosi, **aggregati proteici**

Malattia di Parkinson/patogenesi

**In analogia con AD, forme rare
di PD come chiave per la
comprensione del processo fondamentale
comune alla base
della morte cellulare nei differenti tipi di PD**



Terapie neuroprotettive

Malattia di Parkinson/patogenesi

FPD: mts genetiche proteine UPS



Alterazione del sistema ubiquitina-proteasomi

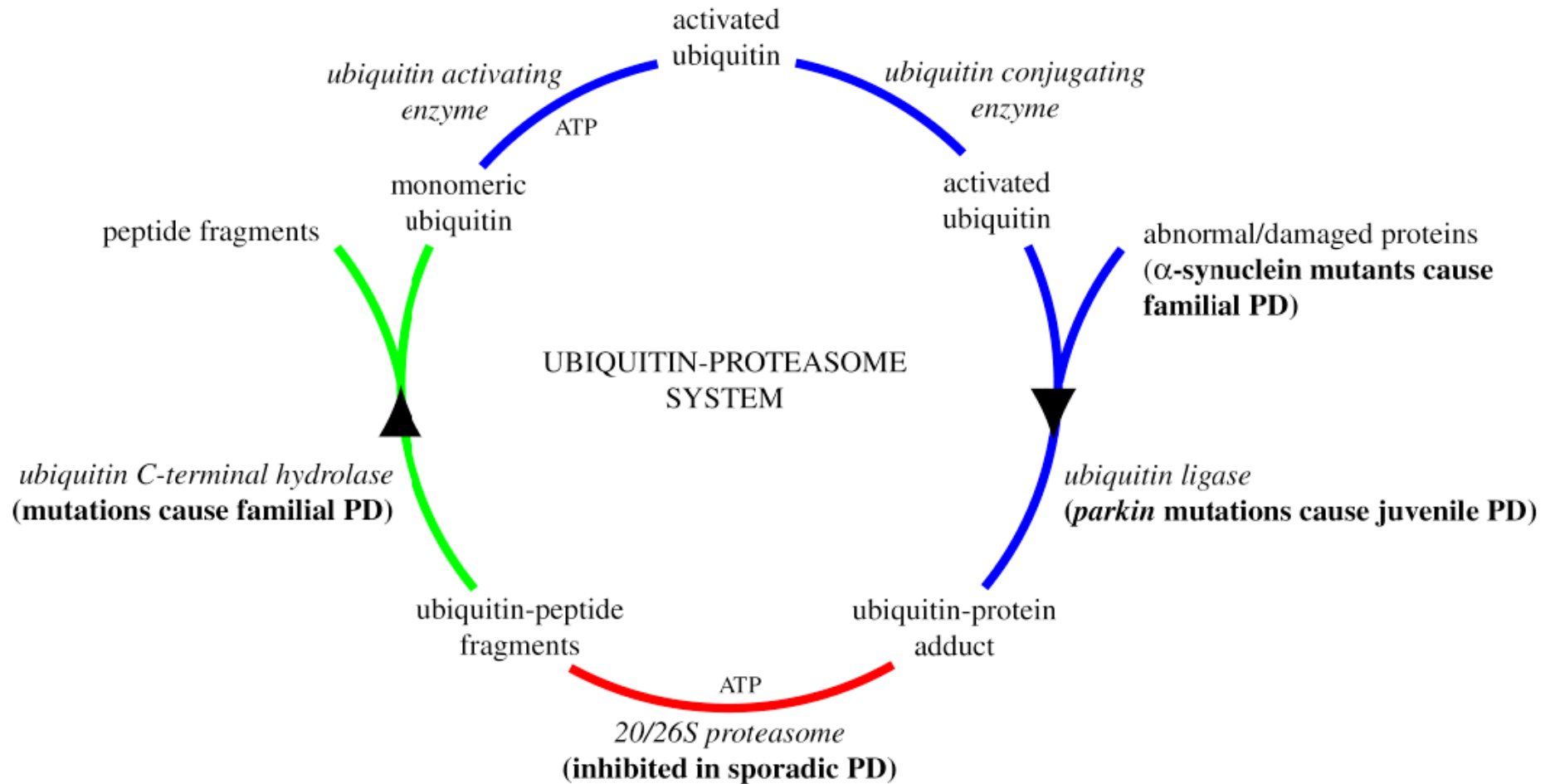


**Accumulo proteine citotossiche con
inizio e/o progressione
degenerazione nigrostriatale**

Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi (UPS)

- Principale sistema (non-lisosomiale) di degradazione e *clearance* di proteine anomale, mutate o danneggiate
- Serie di reazioni → identificazione → “marcatura” delle proteine alterate
- Ubiquitina → segnale di degradazione proteasomica

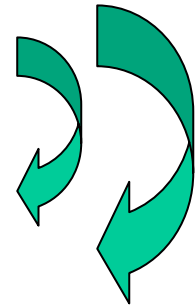
Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi



Degradazione delle proteine anomale o danneggiate da parte dell'UPS e sue alterazioni nella malattia di Parkinson

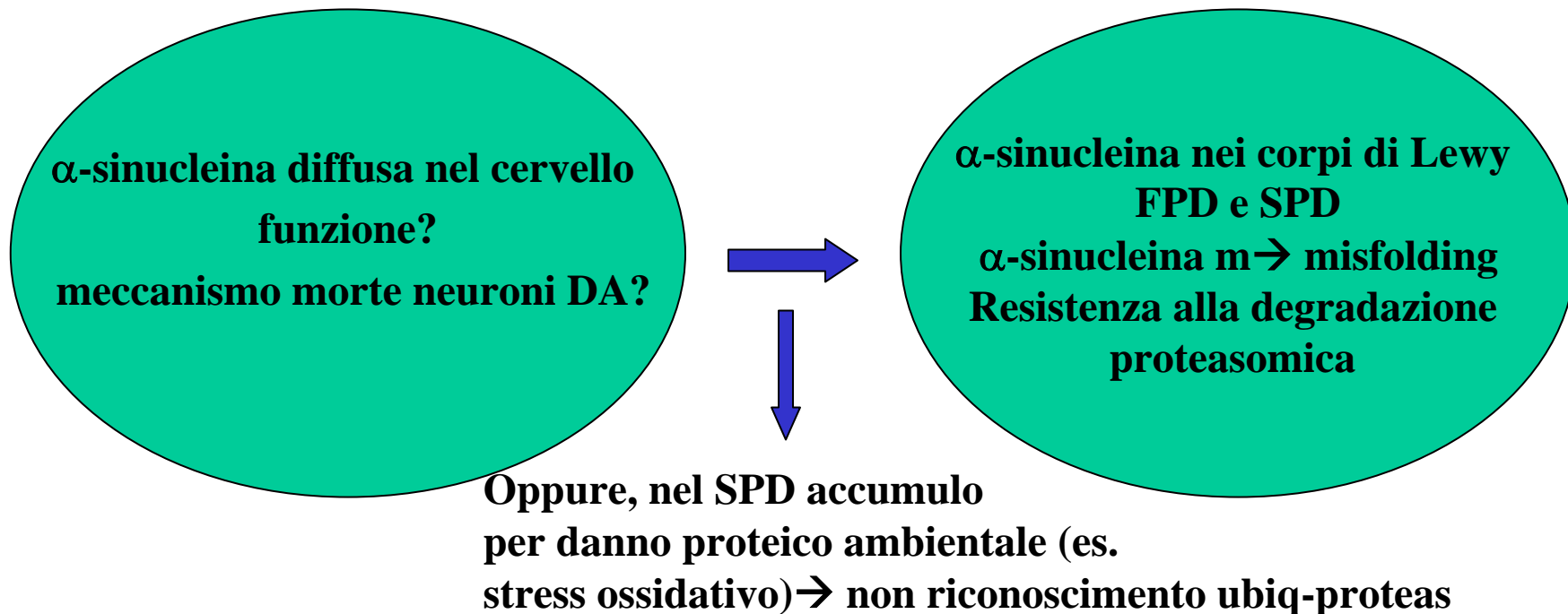
Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi

- Alterazioni sistema di clearance UPS → aggregati proteici intracellulari → morte cellulare
- *Up-regulation* proteine pro-apoptotiche
- Alterazione del trasporto assonale

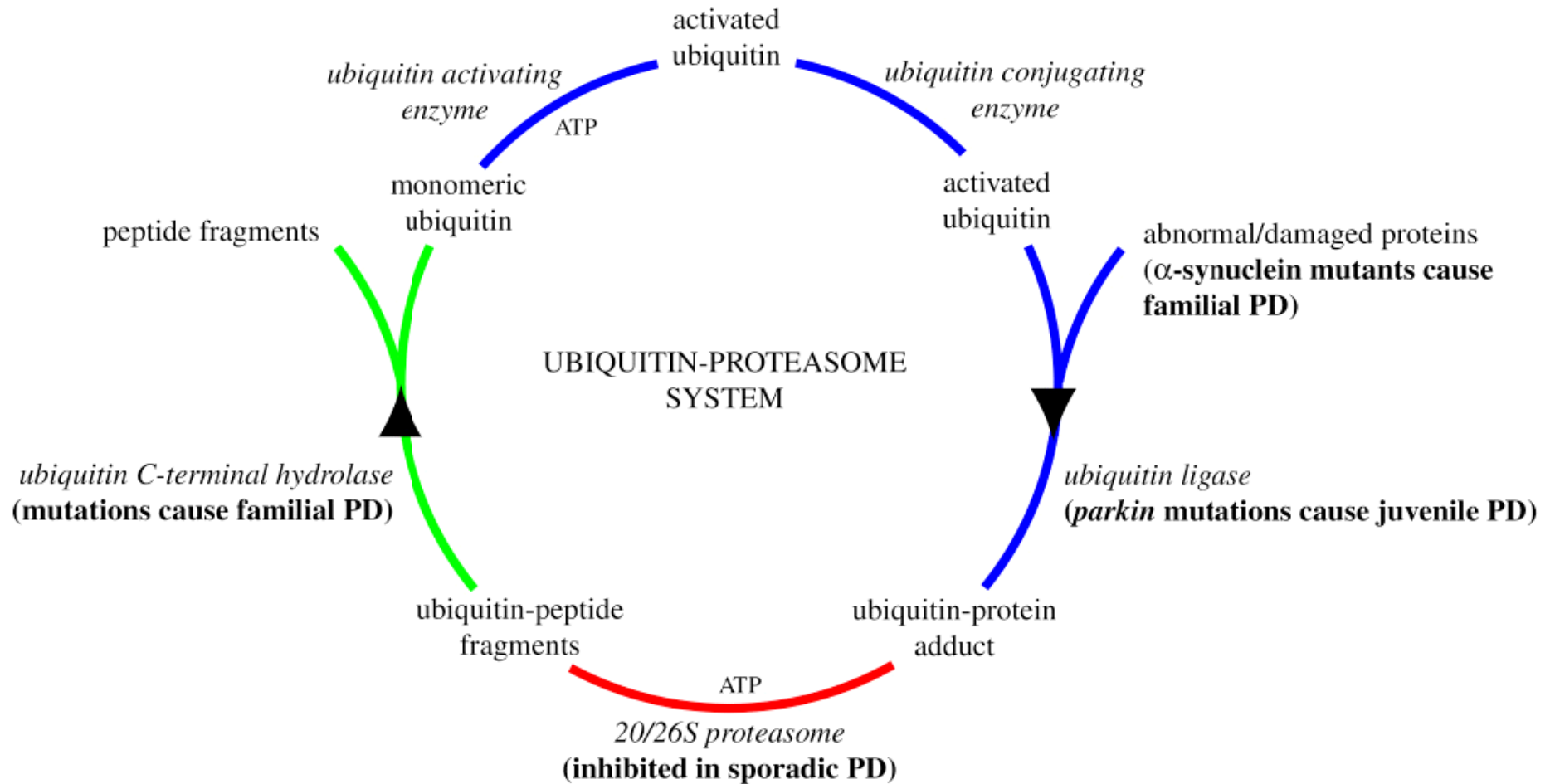


Malattia di Parkinson familiare

- *Contursi family* → PD autos dominante → mt gene alfa-sinucleina (4q21-23)



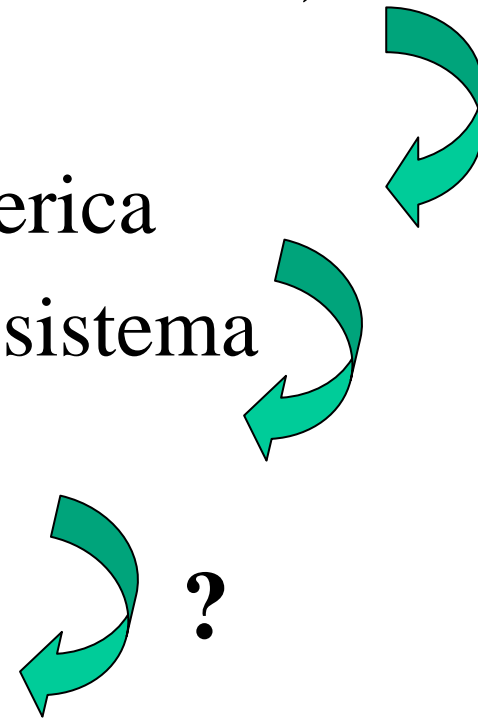
Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi



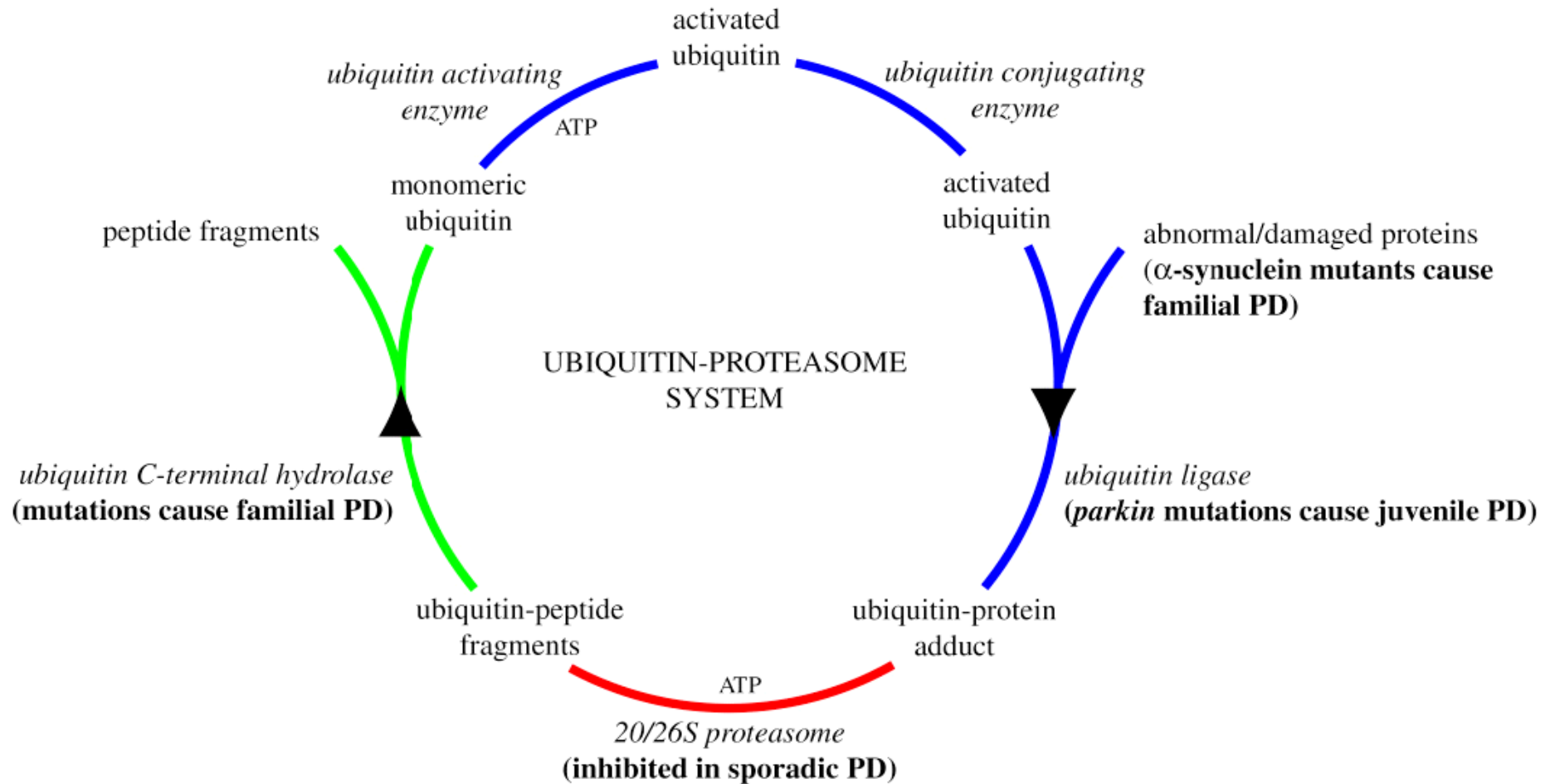
Degradazione delle proteine anomale o danneggiate da parte dell'UPS e sue alterazioni nella malattia di Parkinson

Malattia di Parkinson familiare

- **Mutazioni gene UCH-L1** (in rari casi)
- Riduzione ubiquitina monomerica
- Riduzione attività funzionale sistema ubiquitina-proteasoma
- Degenerazione neuronale



Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi

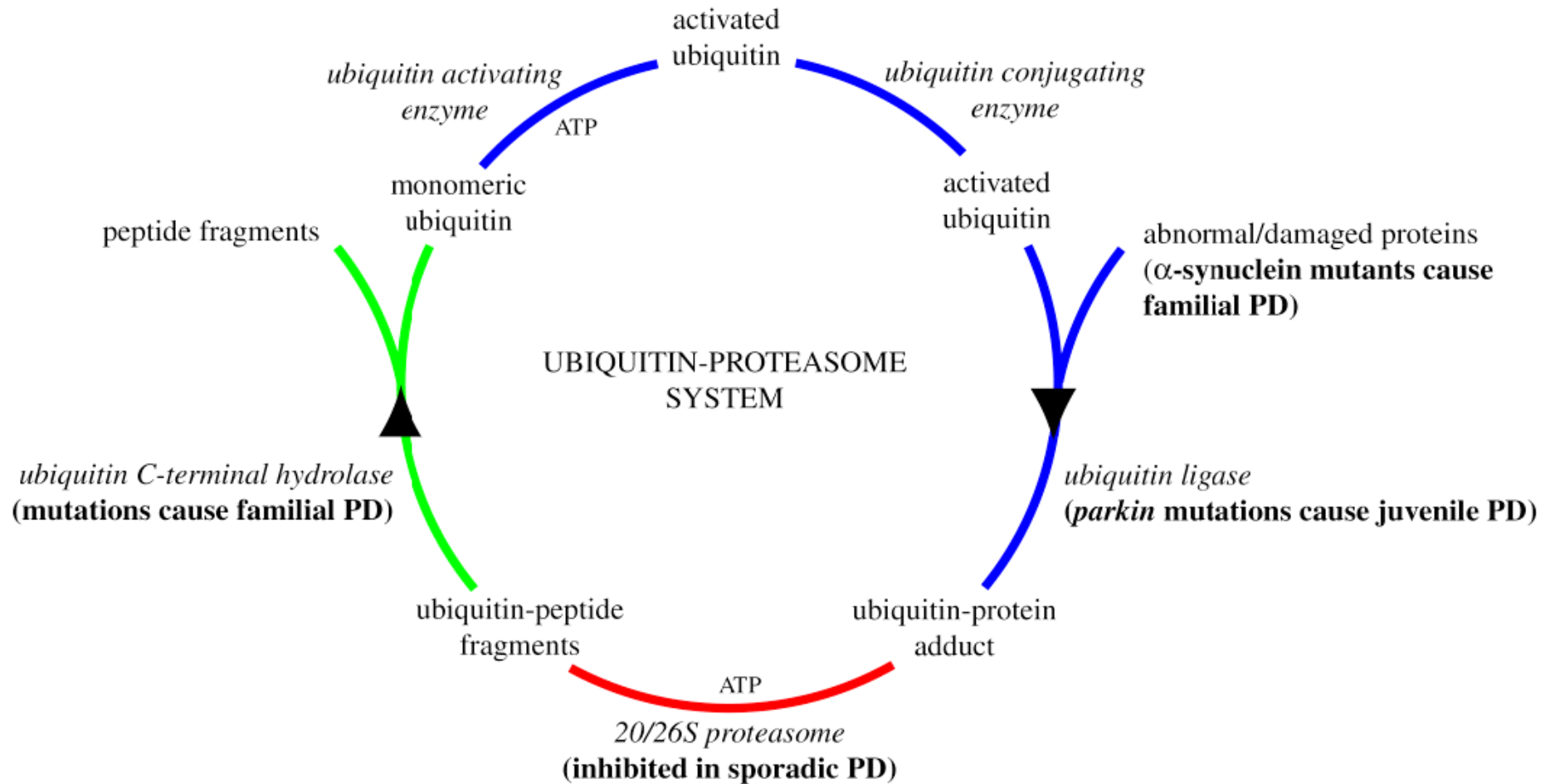


Degradazione delle proteine anomale o danneggiate da parte dell'UPS e sue alterazioni nella malattia di Parkinson

Malattia di Parkinson familiare

- **Mutazioni gene parkina** (6q25.2-q27) in PD AR e in casi di PD giovanile
- Anatomia patologica: degenerazione neuroni DA, **assenza** corpi di Lewy
- Parkina: ubiquitina-ligasi (E3) → preparazione delle prot per la degradazione proteasomica
- Assenza corpi di Lewy → mancata formazione aggregati insolubili?? Azione citoprotettiva LB?

Malattia di Parkinson e Sistema ubiquitina-proteasomi



Degradazione delle proteine anomale o danneggiate da parte dell'UPS e sue alterazioni nella malattia di Parkinson

Malattia di Parkinson tossica

- Ruolo dei tossici nell'eziologia del PD
- **MPTP** (1-metil-4-fenil-tetraidropiridina) e pesticidi (**rotenone**) ↓
- Inibitori **complesso I** catena respiratoria mt



< Produzione ATP?
Aumento stress ossidativo?
➤ Danno proteico?

Disfunzione proteasomica
Alterata *clearance* proteica



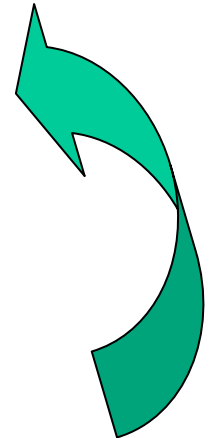
- Morte cellulare

Malattia di Parkinson/patogenesi

- I gangli della base sono fra le strutture più sensibili alle alterazioni del metabolismo energetico
- Studi post-mortem (PD, HD, PSP): presenza di alterazioni del metabolismo mit
- Deficit selettivo complesso I (NADH deidrogenasi) nel PD e PSP

Malattia di Parkinson/forma classica sporadica

- Degenerazione nigrostriatale
 - Accumulo di Corpi di Lewy
 - Assenza di alterazioni genetiche
 - Meccanismi alternativi → alterazione proteolisi
-
- Modelli sperimentali (cell e in vivo): inibizione attività proteasomica (lactacistina) → degenerazione neuronale dose-dipendente → s. parkinsoniana in roditori



Malattia di Parkinson/patogenesi

PD

Alterazione UPS
Degenerazione nigrostriatale

- a) *Misfolding* proteico → formazione di aggregati
- b) Accumulo prot → difetto enz ubiquitin o deubiquit
- c) Riduzione di ATP disponibile per il complesso UPS
- d) Danno mit (invecchiamento, danno ossidat, radicali liberi..) → < degradazione prot anomale
(UPS pathway energia dipendente)
- e) Assenza di turnover neuroni → accumulo continuo prot anomale age-related

Malattia di Parkinson/terapia

- Essenzialmente **Sintomatica**
- Inizio terapia → grado disabilità, evoluzione
- Scelta dei farmaci → tipo di disturbo

Malattia di Parkinson/terapia

| | | |
|--|---|---|
| Anticolinergici muscarinici (benztropina, triesifenidile) | tremore e rigidità | Secchezza, ritenzione, stipsi, deficit memoria, confusione, allucinazioni |
| Amantadina | Acinesia, discinesie | Edemi, livedo, psichici |
| <u>LevoDopa</u> + inibitore carbidopa/benserazide | Tutti i sintomi | Precoci: Nausea. Tardivi: fluttuazioni “ <i>on-off</i> ”, discinesie, allucinazioni |
| Dopaminoagonisti (bromocriptina, pergolide, cabergolina, pramipexolo, ropinirolo, apomorfina) | Spesso in associazione alla L-dopa (fluttuaz, < dose) | Idem, > psichici, < motori |
| Inibitori MAO-B (selegilina) | Fluttuazioni dose correl, “Off” | eff coll L-Dopa |
| Inibitori COMT (entacapone, tolcapone) | Fluttuazioni, “Off”, < dosi L-Dopa | Epatossicità, eff L-Dopa |

Malattia di Parkinson/terapia

- Chirurgia ablativa (talamotomia → tremore; pallidotomia → ipocinesia)
- Trapianto di tessuto autologo surrenalico o fetale o di SN fetale nel putamen o caudato
- Stimolazione cerebrale profonda (**DBS**):
talamica → tremore; pallido e subtalamico → tutti i sintomi e “off”
- Fisioterapia e logopedia
- Ausili e supporti

Malattia di Parkinson/terapia

- Terapia genica: trasferire ed esprimere materiale genetico nelle cell target
- GDNF (vettori virali): fattore di crescita in grado di proteggere i neuroni DA e ripristinare la via nigrostriatale
- Terapia neuroprotettiva (antiossidanti: vit C, E, chelanti il Fe, selegilina, coenzima Q10; antiglutamatergici, bloccanti canali Ca; sostanze interferenti sul *misfolding*: aumento attività proteasica, *heat shock proteins*; fattori trofici:GDNF; antiapoptotici: DA agonisti, inibitori caspasi)

Tremore a riposo nella Malattia di Parkinson



Turbe del Movimento in un caso di M. Parkinson in uno stadio grave



Tremore, acinesia e deambulazione nella malattia di Parkinson



Disordini extrapiramidali/PSP

- **Paralisi Sopranucleare Progressiva** (Steele-Richardson-Olszewsky 1964)
- Malattia progressiva, esordio 6-7° decade, rigidità spiccata, iperestensione collo, cadute, paralisi verticalità sguardo, demenza, paralisi pseudobulbare, disartria, disfonia, disfagia, emotività inappropriata
- Degenerazione neuronale, **aggregati neurofibrillari** contenenti **proteina Tau**
- Sporadica

Disordini extrapiramidali/CBGD

- **Degenerazione Corticobasale**
- Elementi di disfunzione corticale e gangli della base. Placche corticali **proteina Tau**
- Segni di parkinsonismo, distonie, aprassia (s. dell'arto alieno)
- Scarsa risposta alla terapia

Disordini extrapiramidali

Ipercinesie/**Distonia**

- **Generalizzata** (Distonia di Torsione Idiopatica, esordio infantogiov, forme AD→ mut torsina A; AR,X-L. Invalidante. Triesifenidile, talamotonia stereotassica)
- **Segmentale/Focale** (torcicollo, crampo dello scrivano, blefarospasmo, oromandibolare, distonia spasmodica. Terapie sintomatiche, tossina botulinica)
- **Distonia L-Dopa sensibile**
- **Distonie secondarie** (ad altre malattie es. m di Wilson, m. di Hallervorden-Spatz; ischemie; PCI; farmaci: es. discinesia tardiva da neurolettici, distonia acuta da antiemetici)

Disordini extrapiramidali

Ipercinesie/**Tic**

- **Tic motori semplici /multipli**
- **Tic Vocali**
- **Sindrome di Gilles de la Tourette** (esordio infantile, tic complessi vocali e motori, iperattività, disturbo ossessivo-compulsivo. Iperattività DA-ergica? Clozapina, antagonisti recettori DA)

Sindrome di Gill de la Tourette



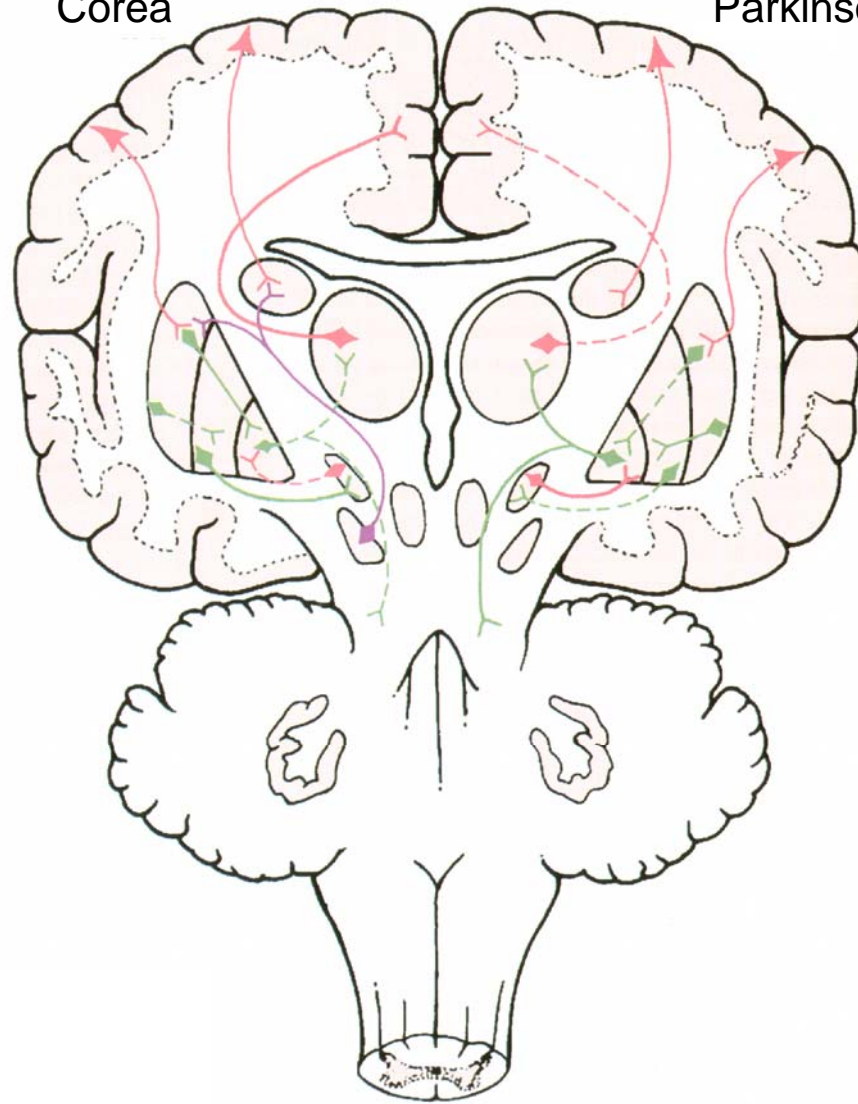
Varie smorfie e tics, ammiccamenti sono evidenti particolarmente quando il paziente parla.

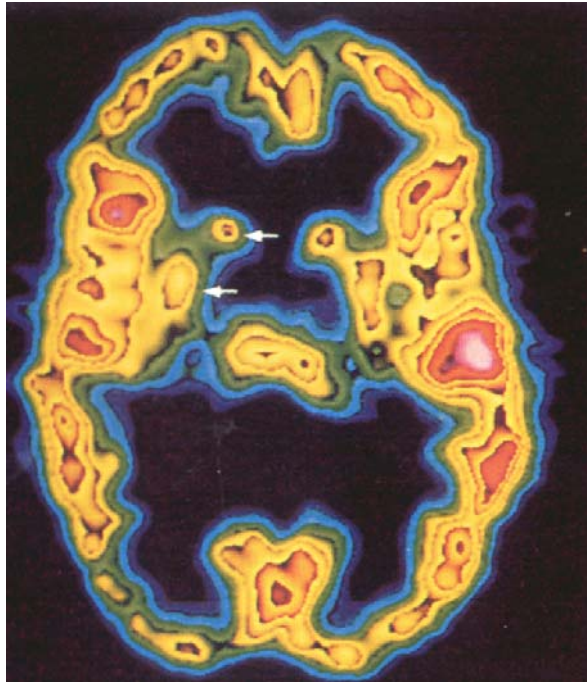
Corea di Huntington

- **Malattia neurodegenerativa familiare AD**, esordio adulto (30-50). Andamento clinico progressivo
- Prevalenza 5/100.000
- Causa di demenza ereditaria
- Discinesie (corea, tic, distonie), disturbi psichiatrici, demenza, alterazione movimenti oculari saccadici, aprassia orolinguale, disfagia. Durata malattia 10-20a.
- Atrofia cerebrale (corteccia, striato > caudato); **inclusioni intranucleari di *huntingtina***
- Alterazioni neurotrasmettitori: <<GABA < ACh >DA

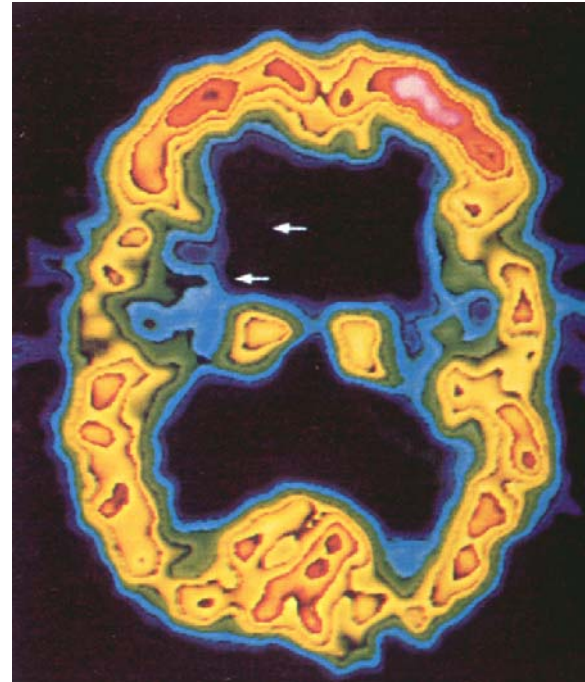
Corea

Parkinsonismo





A normale



B Corea di Huntington

Tomografia ad emissione di positroni (PET) con fluorodeossiglucosio

A. accumulo normale di isotopo nello striato

B. assenza di radioattività nello striato in un paz. con HD

Corea di Huntington

- Mutazioni gene *huntingtina* (*IT15*) (4p16.3)
- Penetranza completa
- Anticipazione (esordio + precoce nei figli, + per via paterna)
- Espansione di una sequenza ripetuta di trinucleotide CAG che codifica per un tratto di poliQ → proteina anomala con tratti + lunghi di poliglutamina → instabilità della proteina → aggregazione → tossicità cellulare
- Normale 11-34 *repeats*, HD >40

Corea di Huntington

- Terapia sintomatica: farmaci bloccanti DA, attivi sui disturbi del movimento, depletori DA (tetrabenazina). Antidepressivi serotoninergici
- Prevenzione: consiglio genetico sul rischio di trasmissione, diagnosi presintomatica (problemi etici)

Corea di Huntington

