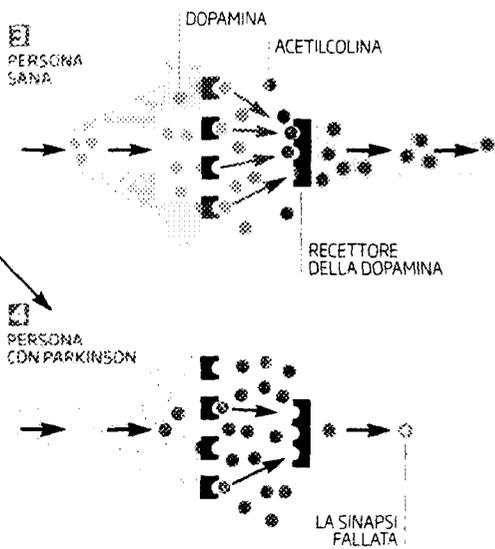
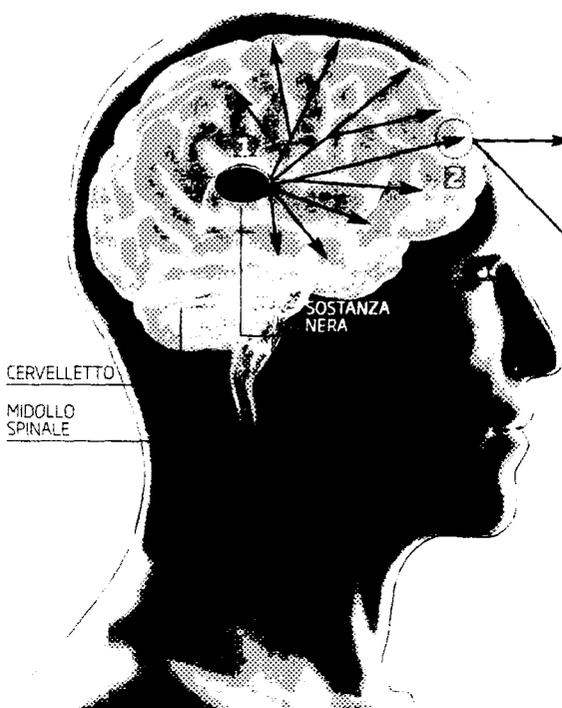


scienze
 NUOVE ALLEANZE



COSA SUCCEDDE NEL CERVELLO
 1 NEL MESENCEFALO SI TROVA LA **SOSTANZA NERA**, COSTITUITA DA 500 MILA NEURONI CHE AIUTANO A CONTROLLARE I MOVIMENTI LIBERANDO **DOPAMINA**
 2 I NEURONI TRASMETTONO LE INFORMAZIONI ATTRAVERSO LE **SINAPSI**
 3 NELLA PERSONA SANA LA DOPAMINA RIEQUILIBRA, NELLE SINAPSI, L'EFFETTO ECCITATORIO DI UN ALTRO NEUROTRASMETTITORE. **L'ACETILCOLINA**
 4 NELLE PERSONE COL MORBO DI PARKINSON I NEURONI DOPAMINERGICI MUOIONO PREMATURAMENTE, E QUINDI L'ACETILCOLINA NON VIENE PIU' TENUTA SOTTO CONTROLLO. SI HANNO COSI' I TREMORI, DOVUTI A **UN ECCESSO DI MOVIMENTI MUSCOLARI**

PARKINSON

PER BATTERLO SI STUDIANO (ANCHE) TABACCO E CAFFE

LA MALATTIA IN ITALIA COLPISCE 200 MILA PERSONE, 40 MILA SOTTO I 40 ANNI. A CAUSARLA È LA MORTE DI UN TIPO DI NEURONI, CHE SEMBRA SIA CONTRASTATA DA ALCUNE SOSTANZE. NASCOSTE DOVE NON CI SI ASPETTEREBBE DI TROVARLE

di **GIULIANO ALUFFI**

Contrordine, salutisti: il caffè e le sigarette fanno bene. Almeno per quanto riguarda il morbo di Parkinson. Lo dice la nuova scienza della neuroprotezione: «Caffè e tabacco sono inversamente correlati al Parkinson: nella foglia del tabacco ci sono circa 700 sostanze e una, o più d'una, di queste - ancora da identificare - inibisce gli enzimi che, nel Parkinson, danneggiano i neuroni» spiega Ubaldo Bonuccelli, professore di neurologia all'Università di Pisa e presidente della Limpe (Lega italia-

na per la lotta contro il Parkinson). I fumatori, dice Bonuccelli, hanno un rischio di Parkinson del 40 per cento inferiore ai non fumatori, percentuale che scende al 30 per cento nei bevitori di caffè. Oggi la frontiera medica è lo sviluppo di farmaci che abbiano lo stesso effetto neuroprotettivo del tabacco, senza passare per la sigaretta, che ha altri evidenti rischi.

«Una molecola con effetti anti-Parkinson simili a quelli del tabacco è la rasagilina. È stata sintetizzata nel 2008 dai ricercatori israeliani dell'istituto Weizmann, ed è la prima dimostrazione >>>



IL PUGILE **MUHAMMAD ALI** (1942). DIVENTATO CAMPIONE MONDIALE DEI PESI MASSIMI A SOLI 22 ANNI. È MALATO DI PARKINSON DAL 1984

scienze
NUOVE ALLEANZE

LA RIABILITAZIONE CON IMPULSI AD ALTA FREQUENZA
**STIMOLARE IL CERVELLO
E RIDURRE I FARMACI**

Ridare ritmo ai movimenti: questa la sfida più grande della riabilitazione del Parkinson. «Ai parkinsoniani manca una sorta di "ritmo interno" nel muoversi» spiega Giovanni Abbruzzese, vicedirettore del Dipartimento di neuroscienze dell'Università di Genova e presidente eletto Limpe (www.limpe.it). «Quindi tentiamo di aiutarli ad assumere questo ritmo sia con stimoli sensoriali esterni (come un metronomo, o la musica, o dei segnali luminosi) che attraverso la *action observation*, ossia l'osservazione di attività motorie tramite video e la simulazione mentale delle azioni che si vorranno compiere». Riabilitazione ancora

più efficace, poi, è quella attraverso la stimolazione cerebrale profonda. «Consiste nell'inserire nel nucleo subtalamico elettrodi collegati, tramite cavo, a una batteria e a un dispositivo simile al pacemaker cardiaco. Tramite impulsi ad alta frequenza (130 Hz) si stimola questa zona del cervello, e ciò (in oltre il 70 per cento dei casi) riduce i tremori e attenua la rigidità. Così il paziente può assumere meno farmaci, e avere meno effetti collaterali. Purtroppo si può applicare solo per una percentuale relativamente piccola di pazienti (circa il 10 per cento) perché il cervello deve essere senza lesioni né altre malattie, e l'età non troppo avanzata».



di neuroprotezione via farmaco» spiega il neurologo. «Ma nuovi studi sulla difesa dei neuroni attraverso caffeina, tabacco e creatina sono già in fase clinica. Entro un anno potremmo avere risultati interessanti». E chissà che non si riesca a fare qualche passo decisivo contro una delle malattie più difficili da diagnosticare in tempo utile e più diffuse, anche nel nostro Paese. Passati i sessant'anni, il 3 per cento degli italiani comincia infatti a tremare di quel terremoto interno che ha osato sfidare perfino il grande Muhammad Ali. I passi si fanno più lenti e strascicati, la postura più rigida, movimenti involontari complicano i gesti e li rendono sfide continue all'autostima. Sono i segni di una malattia a cui, per aver un impatto devastante, basta colpire lo 0,0005 per cento dei nostri neuroni.

«La scoprì il medico James Parkinson nella Londra della rivoluzione industriale, dove si bruciavano - e respiravano -

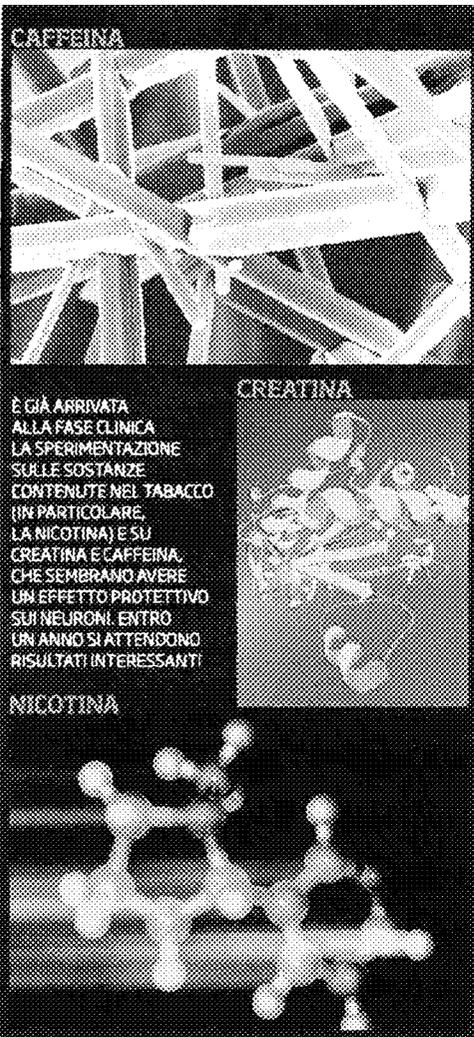
grandi quantità di carbone» spiega Bonuccelli. «Così la si ritenne una malattia degenerativa legata a fattori tossici ambientali. In effetti, anche oggi, chi è a contatto con certi insetticidi e pesticidi ha un maggior rischio di sviluppo del Parkinson, mentre là dove non c'è inquinamento, come in Africa, il Parkinson è molto più raro». L'ambiente sembra quindi influire sul Parkinson, ma sembra non essere determinante, soprattutto nella forma che esordisce sotto i 40 anni e incide per il 15 per cento sui 200 mila parkinsoniani italiani: per il 20 per cento degli under 40 la causa della malattia è genetica, per gli altri è ignota.

Ma che cosa succede nel cervello di chi si ammala di Parkinson? Nella zona più profonda, il mesencefalo, abbiamo due gruppi di 500 mila neuroni, detti nu-

clei della sostanza nera, che liberano il neurotrasmettitore dopamina nel vicino nucleo striato. È il rilascio di dopamina in quest'area che ci fa muovere in maniera sciolta e naturale, perché contrasta l'effetto eccitatorio di un altro neurotrasmettitore, l'acetilcolina. Se l'equilibrio tra le due sostanze salta, come succede nel Parkinson, a causa della morte prematura dei neuroni della sostanza nera, prevale l'acetilcolina e si ha un eccesso di attività muscolare, ossia i tremori. «Questi però si manifestano solo quando il 60 per cento di quei neuroni è anda-

to in necrosi» sottolinea Bonuccelli. «Possono essere quindi già passati anche dieci anni dall'inizio della malattia». Ecco perché per la prevenzione potrebbero rivelarsi importantissime le cure neuroprotettive allo studio oggi. E per chi ha

I sintomi si manifestano solo quando la malattia è ormai in fase molto avanzata



TRA DUE ANNI LA NUOVA TERAPIA IN ANESTESIA LOCALE TORNARE A MUOVERSI GRAZIE A UN GENE

L'introduzione nel cervello di un gene importante per la produzione di dopamina - ottenuta legandolo a un adeno-virus che può farlo integrare nel Dna - per ripristinare l'equilibrio neurochimico delle regioni del cervello che regolano il movimento. L'ha realizzata un team di genetisti della Ohio State University sotto la guida di Matthew During. «Abbiamo dimostrato che la terapia genica migliora significativamente i principali sintomi motori del Parkinson: tremore, rigidità, lentezza di movimento e disturbi nell'andatura» spiega During. «Inserire un singolo gene con una breve procedura, sotto anestesia locale, può

riprogrammare in maniera permanente la funzione dei neuroni dopaminergici, e portare a miglioramenti significativi senza effetti collaterali». La terapia genica si affianca, come opzione alternativa ai farmaci, alla più invasiva tecnica di stimolazione cerebrale profonda. «Il nostro approccio di terapia genica permette miglioramenti potenzialmente sul lungo periodo a un livello comparabile alla stimolazione cerebrale profonda. E non dà luogo a peggioramenti nella fluidità verbale (come avviene invece durante l'elettrostimolazione)». Nel 2012 partirà la fase 3 della sperimentazione. Ancora due anni e si avrà l'approvazione della terapia genica per uso standard.

già il Parkinson in fase conclamata? Le cure odierne riducono i sintomi motori, ma non arrestano la malattia.

Ricorda Bonuccelli: «Il farmaco più usato, in auge dagli anni Sessanta, è la levodopa, aminoacido contenuto nelle fave, che quando arriva nel cervello si trasforma in dopamina. Ma, se all'inizio della terapia una pillola basta per un giorno, dopo dieci anni gli effetti positivi durano solo un'ora». Alternative? I farmaci dopamino-agonisti: simili alla dopamina, ripristinano le funzioni motorie e sono anche antidepressivi. Ma anche questi perdono efficacia col tempo. Così la frontiera più avanzata della lotta al Parkinson è quella che va alla radice del problema e cerca di evitare la morte dei neuroni della sostanza nera.

Chi è il loro killer? Secondo Anumatha Kanthasamy, della Iowa State Uni-

versity, è un enzima chiamato Pkc. E una delle proteine che lo produce, la proteina p300, è oggi un promettente bersaglio da colpire via farmaco per salvare i neuroni. Ma la lista degli altri possibili killer è lunga, anche perché i neuroni dopaminergici sono molto vulnerabili per via di un'altra proteina che regola il loro fabbisogno energetico e che a un certo punto può smettere di funzionare: la proteina Pgc-lalfa. «Il neurone è come un'automobile: i mitocondri, vere e proprie fabbriche di energia cellulare, sono il motore. E la Pgc-lalfa, che regola la

Per i fumatori il rischio di ammalarsi è inferiore del 40 per cento, per i bevitori di caffè del 30

risposta dei mitocondri ai mutevoli bisogni del neurone, è il cambio» spiega Patrick Weydt, neurologo nell'Università tedesca di Ulm. «Se il cambio non funziona, puoi anche viaggiare per un po', ma prima o poi l'auto si rompe».

E quand'è che il «cambio» comincia a scricchiolare? «Molto prima dei sintomi motori, sia nel Parkinson ereditario che in quello sporadico o ambientale» spiega Clemens Scherzer, direttore del laboratorio di neurogenomica alla Harvard Medical School. A minacciare la proteina Pgc-lalfa è un problema di pulizia. «Nelle cellule esistono sostanze che, come spazzini intracellulari, neutralizzano i prodotti nocivi. Quando due di questi "spazzini", la proteina ubiquitina e l'enzima Parkin, non fanno il loro lavoro, nei neuroni della sostanza nera si accumula la proteina Paris, che riduce i livelli di Pgc-lalfa fino alla morte del neurone. Ogni farmaco capace di riparare gli "spazzini", di inibire Paris o di potenziare Pgc-lalfa è un ottimo candidato per fermare il Parkinson» spiega Ted Dawson, della Johns Hopkins University. Lui ne ha già trovato uno, per ora efficace nei topi.

GIULIANO ALUFFI