

Nuovi farmaci

La malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa definita dalla triade sintomatologica di rigidità, bradicinesia e tremore causati da una carenza di dopamina nei nuclei della base. Si tratta di un disturbo neurologico complesso in cui il riconoscimento, relativamente recente, di una serie di sintomi non motori come parte integrante della malattia, trova in parte una spiegazione nel coinvolgimento patologico, accanto a quello della via dopaminergica, di altri sistemi neurotrasmettitoriali (glutammato, adenosina, ecc.).

La dinamicità concettuale del Parkinson va di pari passo con l'interesse sempre vivo sul piano della ricerca terapeutica nei riguardi di questa condizione. Il cardine della terapia è rappresentato da farmaci sintomatici che aumentano la concentrazione di dopamina nel cervello o che vanno a stimolare direttamente i recettori dopaminergici; questi si accompagnano a una serie di possibili effetti collaterali che si intrecciano alla comparsa delle complicanze motorie, rappresentate dalle fluttuazioni on/off (con progressiva prevalenza delle fasi OFF definite dalla presenza di importanti sintomi motori) e dai movimenti involontari o discinesie, entrambi pressoché inevitabili dopo alcuni anni di terapia, anche in relazione all'evoluzione naturale della malattia. Ne consegue un graduale restringimento della finestra terapeutica con necessità di continui aggiustamenti della terapia. I nuovi trattamenti farmacologici e/o le nuove modalità di somministrazione sono stati sviluppati, pertanto, con l'intento di superare i limiti intrinseci dei farmaci attualmente disponibili e di soddisfare le necessità cliniche dei pazienti nelle varie fasi di malattia.

Tra le **nuove molecole**, in una fase più avanzata di sviluppo clinico, vi sono: gli antagonisti del recettore adenosinico quali l'istradefillina (già in commercio in Giappone) e il tozadenant che hanno dimostrato di ridurre le fasi di off motorio dei pazienti con fluttuazioni, andando indirettamente a potenziare il segnale dopaminergico. Analoghi risultati preliminari sono stati ottenuti dall'opicapone, appartenente alla categoria dei farmaci inibitori delle COMT (enzimi coinvolti nel metabolismo della dopamina tra cui l'entacapone), il cui meccanismo d'azione è quello di ridurre la degradazione periferica della levodopa aumentandone l'emivita. Un nuovo farmaco, ormai prossimo al commercio in Italia, è la safinamide, un inibitore altamente selettivo e reversibile delle MAO-B (altro gruppo di enzimi importanti nel catabolismo della dopamina) che ha un'azione anche non-dopaminergica (agisce sul sistema del glutammato) rivelandosi capace di migliorare lo stato motorio del paziente e di esercitare anche un'influenza positiva sulle discinesie. Vi sono, poi, promettenti nuove formulazioni di levodopa che puntano a superarne i limiti farmacocinetici e farmacodinamici, ottimizzandone le potenzialità a livello centrale: è il caso dell'IXP66, che combina la componente sia a rilascio immediato che prolungato della levodopa, così da prospettare un'efficacia maggiore grazie ad un'azione più rapida ed estesa nel tempo.

Alternativamente, si sta esplorando la possibilità che benefici migliori o aggiuntivi possano derivare dalla somministrazione della levodopa attraverso altre vie, come quella inalatoria, sottocutanea o direttamente intestinale. Una delle sfide terapeutiche più importanti della ricerca resta, comunque, quella di perseguire una terapia cosiddetta **disease-modifying**, che possa cioè impattare il processo neurodegenerativo di base, rallentandolo o arrestandolo. Sono stati individuati una serie di potenziali bersagli molecolari, tra cui l' α -sinucleina, il cui accumulo intracellulare rappresenta un "marchio" patologico di malattia. Sono in atto ricerche e strategie di immunoterapia con l'obiettivo di neutralizzarla.

CHIEDILO AL NEUROLOGO

Sarà possibile inviare domande riguardanti la malattia di Parkinson e i disturbi del movimento a:

info@accademialimpedismov.it

Esperti risponderanno alle domande ricevute nell'apposita rubrica.



Ubaldo Bonuccelli

Roberto Ceravolo



Centro Parkinson - Dipartimento di Neuroscienze
AO - Universitaria Pisana