

# Anti-Parkinson

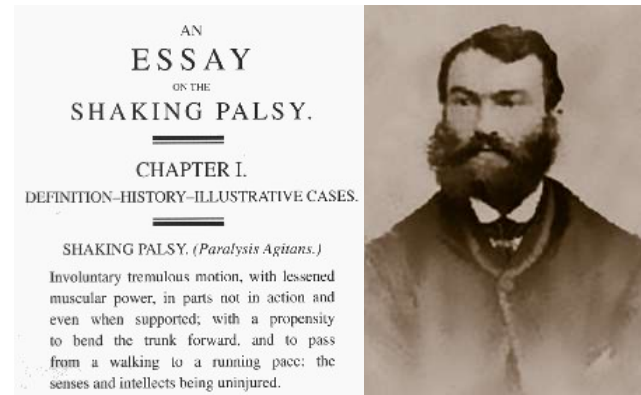


*Muhammad Ali, cerimonia inaugurale delle Olimpiadi di Atlanta, 1996*

# Malattia di Parkinson (PD)

---

Descritta da **James Parkinson**, medico, geologo, politico e paleontologo londinese, nel 1817.



## Prevalenza:

- 300/100.000;
- 4-5% dopo i 65 anni;
- Seconda malattia neurodegenerativa più comune dopo l'Alzheimer.

# Sintomi cardinali

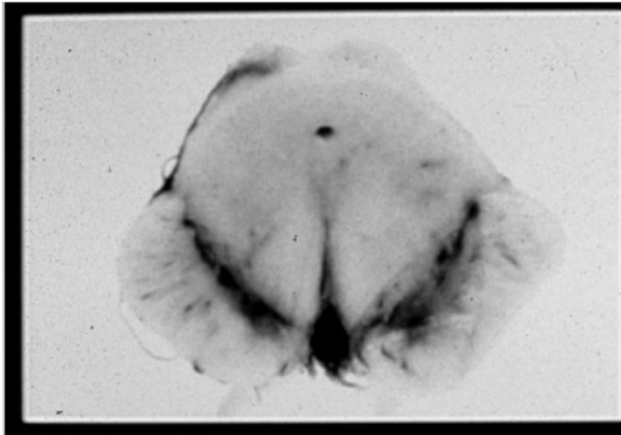
---

- Tremore a riposo
- Rigidità
- Bradicinesia
- Alterazione della postura

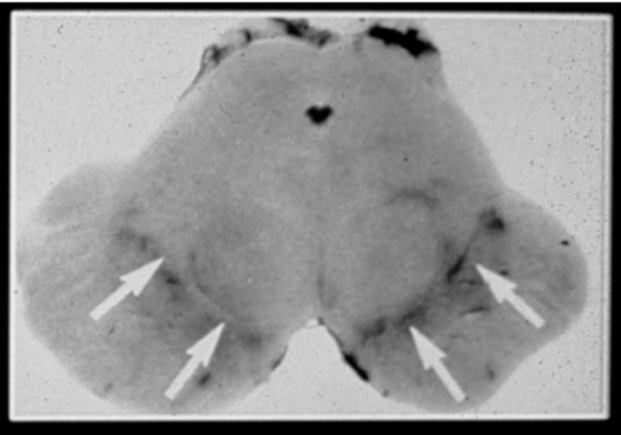
# Neuropatologia

---

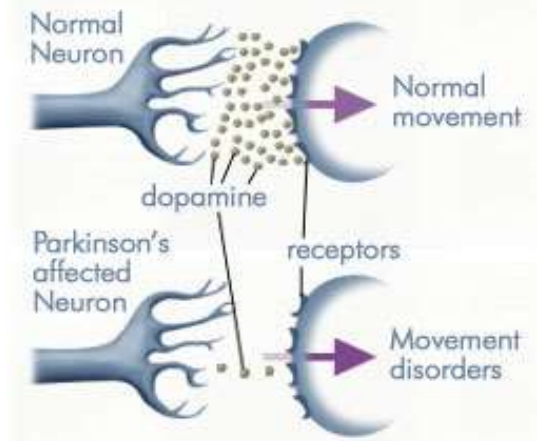
normale



PD

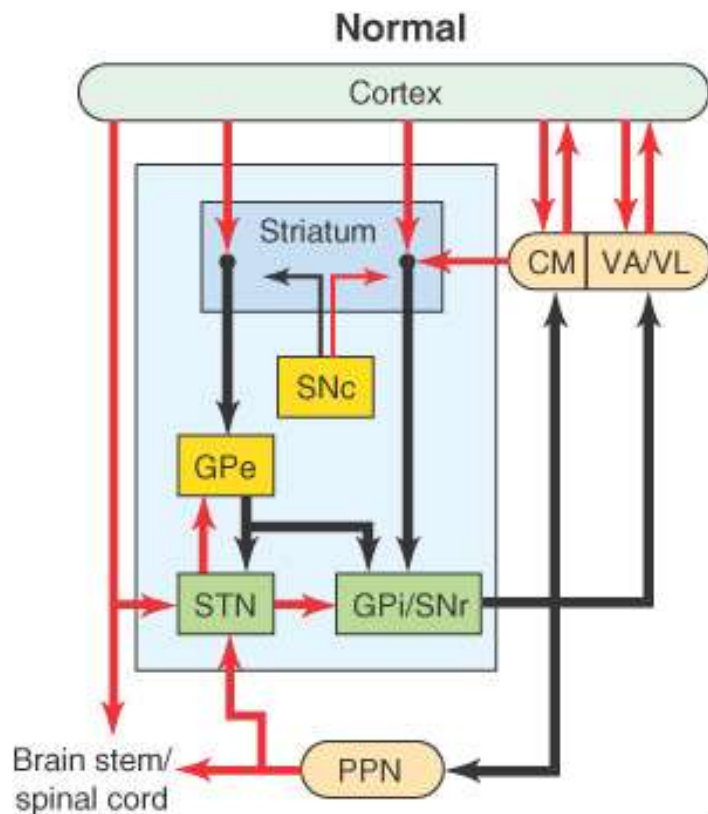


Dopamine levels in a normal and a Parkinson's affected neuron.



- Perdita di neuroni dopaminergici nella substantia nigra (SN) compatta
- Perdita di segnale dopaminergico in striato

# Fisiopatologia



- Dallo striato partono due vie (**diretta e indiretta**) verso la substantia nigra pars reticulata (SNr) e il pallido interno (GPI), regioni di output e trasmissione al talamo e alla corteccia.
- La via diretta va direttamente dallo striato a SNr e GPI e usa il GABA.
- La via indiretta va dallo striato al pallido esterno (GPe), al nucleo subtalamico (STN) e infine alla SNr/ GPI.
- **La substantia nigra pars compacta (SNc) innerva lo striato e regola entrambe le vie.**

**FIGURE.** *GPe* , external pallidal segment; *STN* , subthalamic nucleus; *GPI* , internal pallidal segment; *SNr* , substantia nigra pars reticulata; *SNc* , substantia nigra pars compacta; *PPN* , pedunculopontine nucleus; *CM* , centromedian nucleus of the thalamus; *VA* , ventral anterior nucleus of the thalamus; *VL* , ventrolateral nucleus of the thalamus. **Red arrows denote excitatory connections, black arrows identify inhibitory (GABAergic) connections.** Changes in width of arrows indicate activity changes.



# Cause

---

- Forme genetiche
- Forme sporadiche
- Forme dovute ad esposizione a sostanze tossiche

# Forme genetiche

---

- Park1 SNCA  $\alpha$ -synuclein Autosomal dominant
- Park2 PARK2 Parkin Autosomal recessive
- Park3 Unknown Autosomal dominant
- Park4 SNCA  $\alpha$ -synuclein Autosomal dominant
- Park5 UCHL1 Ubiquitin C-term hydrolase Autosomal dominant
- Park6 PINK1 Pten-induced putative kinase 1 Autosomal recessive
- Park7 PARK7 DJ-1 Autosomal recessive
- Park8 LRRK2 Leucine-rich repeat kinase 2 Autosomal dominant
- Park9 ATP13A2 Lysosomal type 5 ATPase Autosomal recessive
- Park10 Unknown Unknown Risk locus
- Park11 GIGYF2 GRB interacting GYF protein 2 Autosomal dominant
- Park12 Unknown X-linked
- Park13 HTRA2 HTRA serine peptidase 2 Autosomal dominant
- Park14 PLA2G6 Phospholipase A2 Autosomal recessive
- Park15 FBXO7 F-box only protein 7 Autosomal recessive
- Park17 VPS35 Vacuolar protein sorting 35 Autosomal dominant
- Park18 EIF4G1 Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1 Autosomal dominant
- Park19 DNAJC16 DNAJ/HSP40 homolog subfamily C member 6 Autosomal recessive
  - SNCA  $\alpha$ -synuclein Risk locus
  - LRRK2 Leucine-rich repeat kinase 2 Risk locus
  - GBA Glucocerebrosidase Risk locus



# Forme sporadiche

---

- Circa il 90% dei pazienti non ha anamnesi familiare positiva.
- Il PD sarebbe quindi più spesso causato dalla combinazione di fattori genetici e ambientali.

# Forme da esposizione a sostanze tossiche

---

- 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP)
- Paraquat (un erbicida, oggi vietato in EU)
- Rotenone (un insetticida)
- Altre sostanze tossiche: solventi, metalli, inquinanti atmosferici

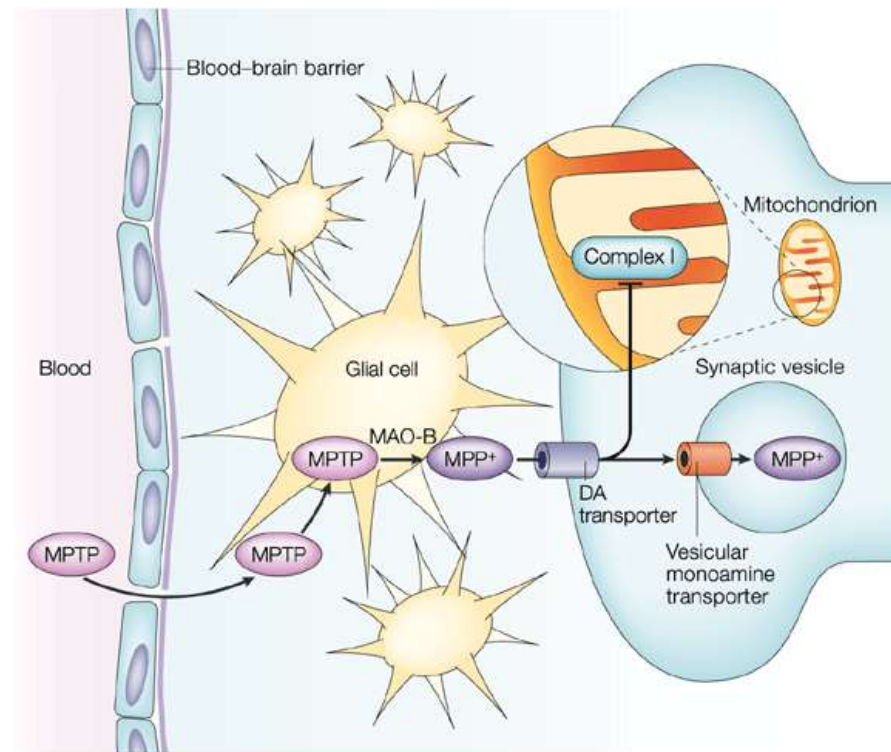
# MPTP

## Chronic Parkinsonism in Humans Due to a Product of Meperidine-Analog Synthesis

Abstract. Four persons developed marked parkinsonism after using an illicit drug intravenously. Analysis of the substance injected by two of these patients revealed primarily 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) with trace amounts of 1-methyl-4-phenyl-4-propionoxy-piperidine (MPPP). On the basis of the striking parkinsonian features observed in our patients, and additional pathological data from one previously reported case, it is proposed that this chemical selectively damages cells in the substantia nigra.



25 FEBRUARY 1983



Nature Reviews | Neuroscience

# Terapia

---

## FARMACI CHE AUMENTANO LA TRASMISSIONE DOPAMINERGICA

- Levodopa (L-DOPA)
- Inibitori delle COMT
- Agonisti dei recettori dopaminergici
- Inibitori delle MAO

## FARMACI AD AZIONE NON-DOPAMINERGICA

- Anticolinergici (antagonisti dei recettori muscarinici)
- Amantadina

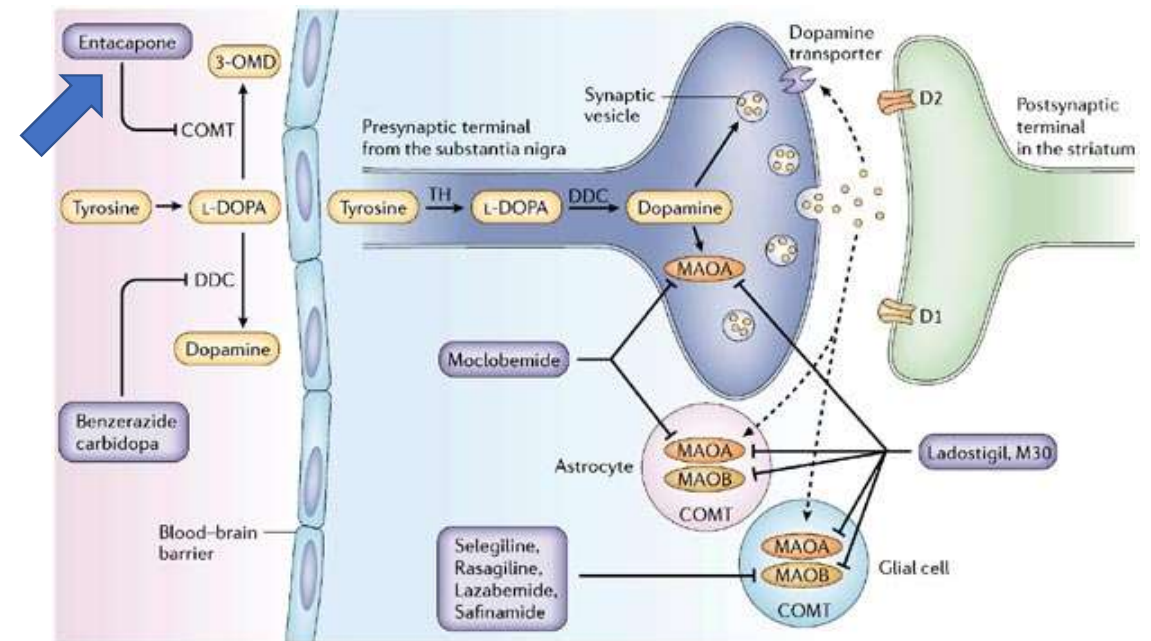
# Levodopa: farmacocinetica

---

- Somministrata per via orale, viene rapidamente assorbita dall'intestine tenue tramite il trasportatore degli AA LNAA (*Large Neutral Amino Acid transport carrier system*) che si trova sulla parete del duodeno.
- Va assunta almeno 30-40 min prima di mangiare perché c'è una competizione con il trasportatore degli AA che potrebbe ridurre assorbimento. Può essere associata a dieta ipoproteica.
- Il picco della concentrazione plasmatica si raggiunge dopo 30 min-2h.
- Supera la barriera emato-encefalica tramite il trasportatore LNAA.
- **Emivita plasmatica: 1-3h.**

# Inibitori della catecol-O-metil-transferasi

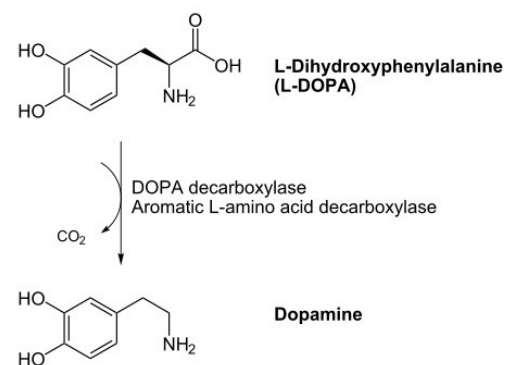
- La levodopa viene convertita dalle COMT a 3-O-metil-DOPA (3oMD).
- Inibitori delle COMT riducono la conversione di levodopa a 3oMD, aumentandone l'emivita plasmatica e aumentando la frazione che raggiunge il SNC.
- L'**entacapone** ha durata di azione breve (2h) e inibisce solo le COMT periferiche.
- Il **tolcapone** ha durata di azione maggiore ma inibisce sia le COMT periferiche che quelle centrali e può causare epatotossicità.
- Esistono in commercio preparazioni composite con levodopa.



# Levodopa: meccanismo d'azione

---

- Pro-farmaco: convertita a dopamina dalla DOPA decarbossilasi nella terminazione presinaptica.
- Risultato: aumento delle concentrazioni sinaptiche di dopamina e attivazione di recettori D2 (e D1) post-sinaptici.

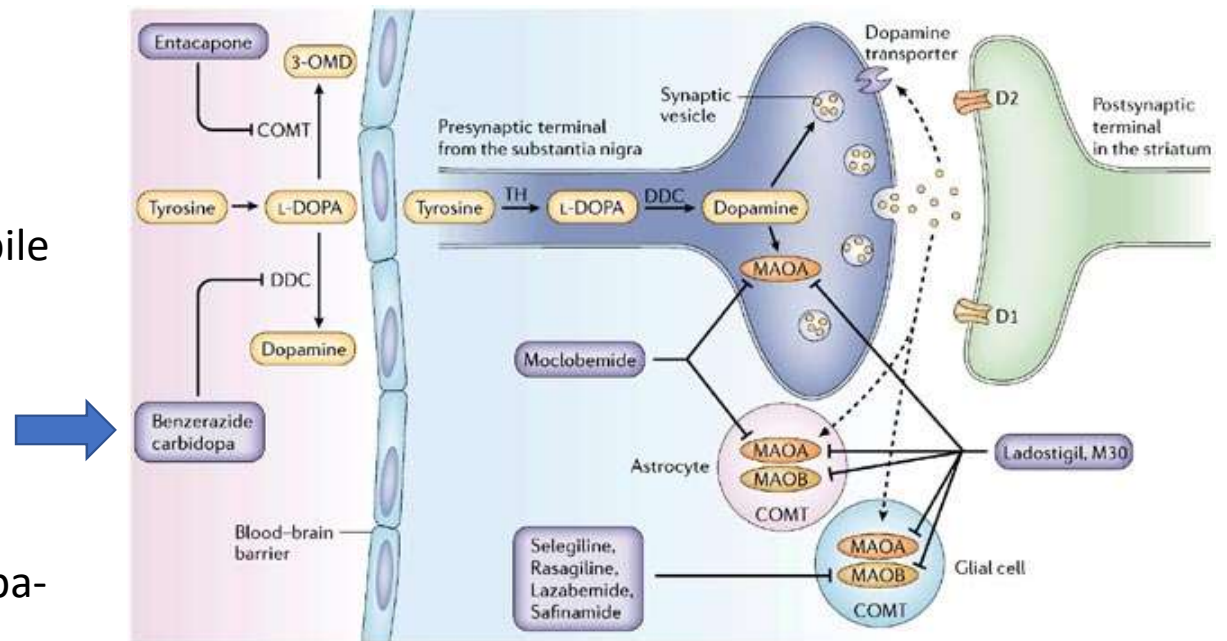


La conversione a DA avviene anche nella mucosa intestinale. Se somministrata da sola, solo l'1-3% raggiunge il SNC.

→ Associazione con inibitori della DOPA decarbossilasi periferica.

# Inibitori della DOPA decarbossilasi periferica

- **Carbidopa** e **benserazide** sono inibitori competitivi e reversibili della DOPA decarbossilasi periferica.
- Prolungano l'emivita plasmatica della levodopa, aumentando la quota disponibile per passare la barriera ematoencefalica.
- Risultato: maggiore ingresso di levodopa nel SNC.
- Esistono in commercio preparazioni composite levodopa-carbidopa e levodopa-benserazide (standard e a lento rilascio).





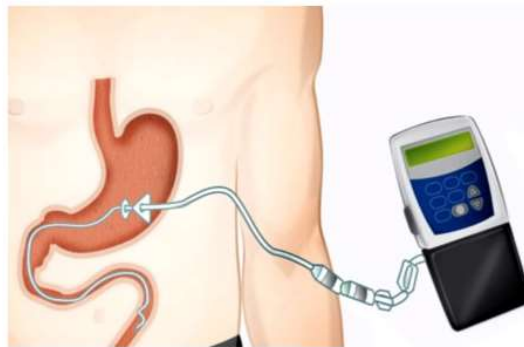
# Levodopa: reazioni avverse motorie

---

- Fase compensata di malattia ("luna di miele" con la levodopa): 2-10 anni.
  - I sintomi parkinsoniani (soprattutto bradicinesia e rigidità muscolare) sono ben controllati.
- Fase scompensata della malattia (sindrome da trattamento cronico con levodopa): >2-10 anni.
  - Si manifesta nell'80-85% dei malati in terapia con levodopa.
  - Fluttuazioni motorie giornaliere prevedibili (**wearing OFF**) o imprevedibili (**effetto ON/OFF**).
  - **Discinesie**.

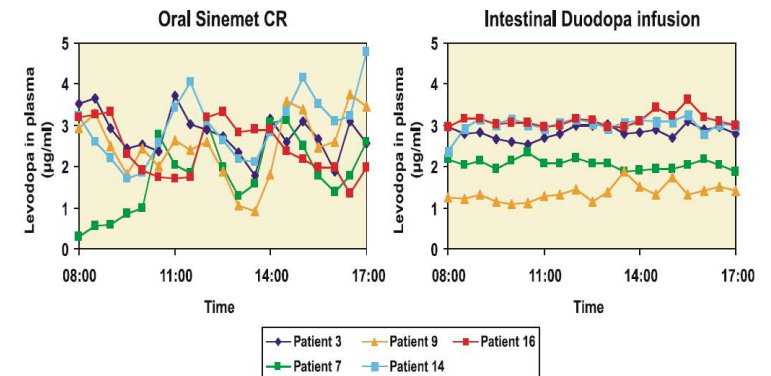
# Wearing OFF (effetto di fine dose)

- Le condizioni motorie del paziente sono strettamente correlate ai livelli plasmatici della levodopa → le fluttuazioni motorie seguono le fluttuazioni plasmatiche della levodopa.
- Occorre aumentare la biodisponibilità e prolungare l'emivita della levodopa:
  - inibitori delle COMT;
  - preparazioni a rilascio prolungato;
  - infusione enterale (pazienti in fasi avanzate).



## Duodopa® contro levodopa orale

Concentrazioni plasmatiche di levodopa



# Fenomeno ON-OFF

---

- Momenti di buona motilità si alternano a momenti di blocco motorio.
- Le fluttuazioni non hanno rapporto con l'orario della somministrazione dei farmaci.
  - Per esempio, una delle dosi di L-DOPA della giornata potrebbe non provocare il suo effetto terapeutico, per cui il malato rimane in "off" per diverse ore.
- Si verifica di solito nelle fasi più avanzate della malattia.
- Incerto il meccanismo:
  - Risponde a farmaci dopamino-mimetici iniettabili → non c'è desensibilizzazione dei recettori.
  - IPOTESI:
    - alterazioni nell'assorbimento gastrico o nel passaggio della levodopa attraverso la barriera emato-encefalica;
    - incapacità di accumulare dopamina nelle vescicole nella fase avanzata della malattia;
    - remodeling delle sinapsi striatali;
    - cambiamenti nello stato di fosforilazione dei recettori NMDA.

# Discinesie

---

- Movimenti involontari anormali: distonia e corea di collo, tronco, faccia.
- Possono avere un impatto negativo sulla qualità della vita anche superiore a quello della sintomatologia PD.
- Il meccanismo non è noto.
- Si ritiene che un ruolo importante sia giocato dall'emivita breve della levodopa, che comporta concentrazioni oscillanti nel plasma e ai siti d'azione (terapia dopaminergica «pulsatile») → la stimolazione continua migliora la sintomatologia (rotigotina transdermica, un dopamino-mimetico).

## The natural history of response to levodopa in PD

<b>Stage</b>	<b>Characteristics</b>	<b>Duration</b>
Initial (levodopa honeymoon)	Excellent, stable and smooth response	2-5 years
Response fluctuations (initial phase)	Feel onset and termination of dose effects, dyskinesias	Months-years
Response fluctuations (final, complex phase)	Wearing off, on-off, severe dyskinesias	Forever

# Levodopa: altre reazioni avverse

---

- Sintomi psichiatrici
  - Allucinazioni (5-30%)
    - Prevalentemente visive.
    - Frequenti nei pazienti molto anziani e con pregresse disfunzioni cognitive.
    - L'incidenza è correlata alla dose e alla durata del trattamento.
    - Effetto presumibilmente legato al sistema dopaminergico mesolimbico e mesocorticale.
  - Dopaminergic dysregulation syndrome
    - Disfunzione del sistema di gratificazione con uso compulsivo di farmaci dopaminergici, iperfagia, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico (gambling).

# Levodopa: altre reazioni avverse

---

- Vomito
  - Dovuto all'attivazione di recettori dopaminergici del centro emetico localizzato a livello del midollo allungato (zona non coperta da BEE) e ad una azione diretta della dopamina sulla mucosa gastrica.
    - Nello stomaco la dopamina non ha origine neuronale ma da cellule epiteliali (incluse le cellule parietali).
    - Antagonisti della dopamina (aloperidolo, metoclopramide, domperidone) sono antiemetici per effetto sul tratto GI e sulla CTZ.
- Ipotensione ortostatica
  - Dovuta all'attivazione di recettori DA periferici e/o ad un coinvolgimento del sistema autonomo nelle fasi avanzate della malattia.

# Agonisti dopaminergici

---

- Efficaci in monoterapia ma soprattutto come terapia aggiuntiva alla levodopa.
- Hanno durata d'azione più prolungata della levodopa.
- Non è chiaro quale recettore dopaminergico sia preferibile attivare.
- **Ropinirolo** e **pramipexolo**:
  - agonisti preferenziali D2 (>D3>D1);
  - durata d'azione 8-24 h → utilità nei pazienti che hanno sviluppato effetto ON-OFF (esistono anche formulazioni a rilascio prolungato);
  - meglio nei pazienti più giovani.
- **Rotigotina**:
  - agonista non selettivo, attiva tutti i recettori DA (D3>D2>D1>D4>D5);
  - non specifico: attiva anche i recettori 5HT2A (effetto anti-ansia e antidepressivo?);
  - somministrabile per via transcutanea (cerotti): concentrazioni ematiche (ed effetto) stabili, migliore compliance.



# Agonisti dopaminergici: reazioni avverse

---

- Nausea.
- Vertigine.
- Ipotensione.
- Attacchi di sonno:
  - non voluti, durante le ore di veglia;
  - in circa il 50% dei pazienti, dose-dipendenti;
  - forse dovuti a stimolazione di autorecettori D2 nella VTA.
- Allucinazioni.
- Alterazioni comportamentali.
- **Pramipexolo:**
  - disturbo del controllo degli impulsi (14-28% dei casi): incapacità del soggetto a resistere ad un impulso o ad una tentazione impellente, che lo induce alla realizzazione di azioni pericolose per sé stesso e/o per gli altri (dipendenza, gioco d'azzardo, iperfagia, shopping compulsivo, desiderio sessuale insolitamente elevato).

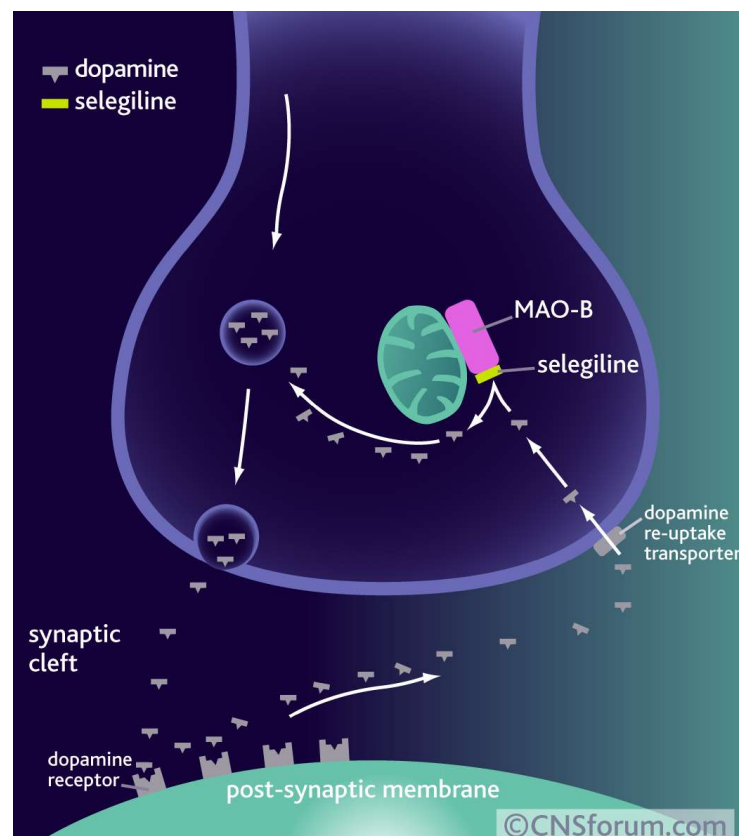
# Agonisti dopaminergici: apomorfina

---

- Meccanismo d'azione:
  - agonista DA non selettivo D4>D5/D2/D3>D1;
  - agonista dei recettori 5HT (5HT1A, 5HT2A, 5HT2B, e 5HT2C) e  $\alpha$  adrenergici ( $\alpha$ 1 e  $\alpha$ 2).
- Farmacocinetica:
  - effetto rapido dopo somministrazione sottocutanea (anche con pompa di infusione);
  - supera rapidamente la BEE;
  - utilizzo in improvvisi fenomeni OFF da levodopa.
- Reazioni avverse:
  - ipotensione ortostatica (D2 periferici) → monitoraggio pressorio;
  - nausea (recettori DA): emetico potente, prima del trattamento sono raccomandati 3 giorni di profilassi con antiemetico;
  - sedazione;
  - *dopaminergic dysregulation syndrome*.
- Collocazione in terapia:
  - pazienti con PD avanzato (costi elevati, somministrazione s.c., necessità di associare altri farmaci a causa degli effetti collaterali).

# Inibitori delle MAO-B: rationale e impiego

- L'80% della dopamina nel SNC umano è degradata dalle MAO-B.
- Gli inibitori delle MAO-B (**selegilina** e **rasagilina**) riducono la degradazione della dopamina.
- Un tempo usati in monoterapia, oggi in associazione con levodopa (ne riducono il dosaggio del 15%).



# Inibitori delle MAO-B: reazioni avverse

---

- A basse dosi: stimolazione psicofisica.
- A dosi relativamente elevate: discinesie, vertigini, insonnia e disturbi del sonno, cefalea, nausea, diarrea, midriasi, tremori.
- Interazioni con farmaci: crisi serotoninergica a dosaggi elevati, con inibizione MAO-A, in associazione con inibitori selettivi del reuptake della serotonina.
- Interazioni con cibi: crisi ipertensiva a dosaggi molto elevati, con inibizione MAO-A, per l'assunzione di cibi contenenti tiramina.

# Inibitori delle MAO-B: safinamide

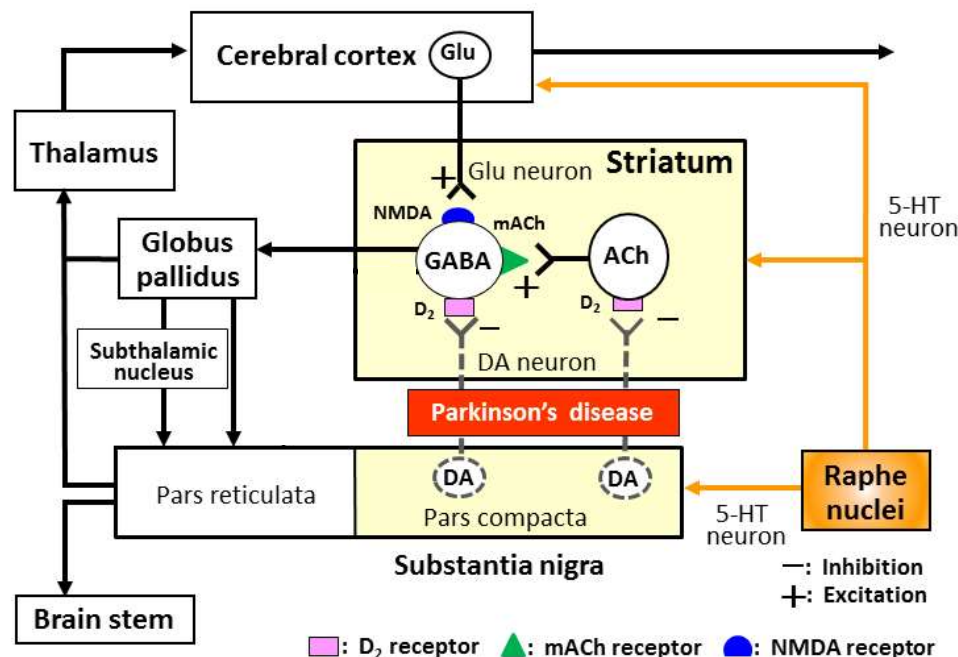
---



- Meccanismo d'azione:
  - inibitore delle MAO-B, molto selettivo e reversibile; sinergia con levodopa;
  - bloccante dei canali del sodio (effetto simile a quello di alcuni antiepilettici)
  - bloccante dei canali del calcio voltaggio dipendenti di tipo N → inibizione del rilascio di glutammato (effetto neuroprotettivo?).
- Farmacocinetica:
  - rapidamente assorbita dopo somministrazione orale, raggiunge il picco delle concentrazioni plasmatiche in circa 2 ore;
  - emivita di circa 24 ore → singola somministrazione giornaliera.
- Indicazioni:
  - terapia add-on a levodopa in PD avanzato (miglioramento della funzione motoria).
- Reazioni avverse (rare):
  - nausea, vertigine, stanchezza, perdita del sonno, ipotensione ortostatica, cefalea.

# Anticolinergici: bengtropina e triesifenidile

- Meccanismo d'azione (incerto)



Striatal GABAergic (GABA) output neurons of the indirect pathway receive glutamatergic (Glu) excitatory inputs from the cerebral cortex and excitatory inputs from acetylcholinergic (ACh) interneurons within the striatum. Dopaminergic (DA) neurons from the substantia nigra pars compacta negatively regulate both striatal output neurons and ACh interneurons. In patients with Parkinson's disease, the nigro-striatal dopaminergic neurons are degenerated, which causes hyperexcitation of both GABA and ACh striatal neurons.

- effetto prevalente sul tremore a riposo.

# Anticolinergici

---

- Indicazioni:
  - terapia add-on a levodopa in PD avanzato.
- Reazioni avverse:
  - secchezza della bocca;
  - offuscamento della vista, aumento della pressione intraoculare (controindicazione in pazienti con glaucoma);
  - stitichezza, nausea e vomito; ritenzione urinaria (controindicazione in pazienti con ipertrofia prostatica);
  - tachicardia;
  - allucinazioni; stato confusionale.

# Amantadina

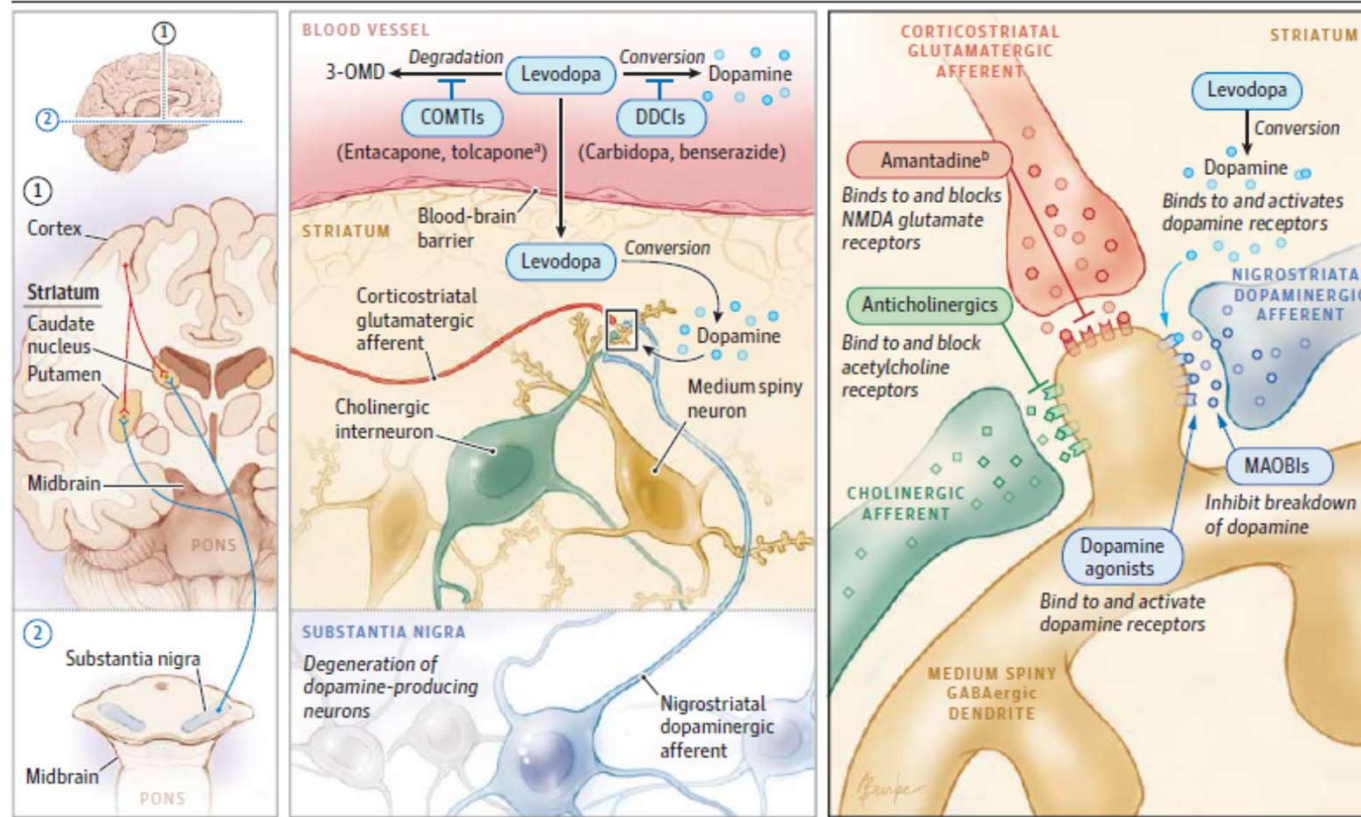
---

- Meccanismo d'azione:
  - Incerto!
  - Potenzia il rilascio di DA .
  - Inoltre: blocca i recettori NMDA (neuroprotezione?) e avrebbe attività anticolinergica.
- Efficacia terapeutica:
  - Riduzione dell'acinesia, della rigidità, (meno) del tremore.
  - Aumenta l'attenzione, migliora il tono dell'umore.
  - Meno efficace della levodopa.
  - Gli effetti terapeutici tendono ad esaurirsi rapidamente.
- Reazioni avverse:
  - SNC: irrequietezza, irritabilità, insonnia, agitazione, allucinazioni, depressione, confusione.
  - Altro: cefalea, ipotensione, disturbi GI.
- Intossicazione: psicosi tossica.



# Available medications to treat PD

Figure 1. Schematic Illustration of Neurologic Pathways Affected in Parkinson Disease and Sites of Action of Medications for the Treatment of Motor Symptoms



- Levodopa is transported from the peripheral circulation across the blood-brain barrier and is converted centrally to dopamine, replacing the neurotransmitter deficient in Parkinson disease.
- Outside the blood-brain barrier, in the peripheral circulation, dopamine decarboxylase inhibitors (DDCIs) block the conversion of levodopa to dopamine, and catechol-O-methyltransferase inhibitors (COMTIs) block its degradation to 3-O-methyldopa (3-OMD).
- In the striatum, levodopa, dopamine agonists, and monoamine oxidase type B inhibitors (MAOBIs) all have dopaminergic effects.
- Anticholinergic drugs and amantadine act on postsynaptic receptors for other neurotransmitters in the striatum.
- Tolcapone, unlike entacapone, is able to cross the blood-brain barrier and block degradation of levodopa and dopamine.
- Amantadine has dopamine releasing effects in addition to affecting NMDA glutamate receptors.