Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2013)

Heft: 109: Diffizile Suche nach der Ursache von Parkinson = La difficile recherche des causes du Parkinson = La difficile ricerca dell'origine del Parkinson

Artikel: Un 'indagine difficile

Autor: Rothweiler, Jörg

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-815486

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 12.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Un'indagine difficile

Nelle cerchie di scienziati impegnati nella ricerca delle cause della malattia di Parkinson si sta facendo largo il sospetto che la patologia abbia origine nel tratto digestivo e che le proteine svolgano un ruolo di primo piano nella sua insorgenza. Una sintesi di Jörg Rothweiler.

«Il Parkinson inizia nello stomaco?»: sotto questo titolo, nel giugno 2010 (PARKINSON n. 98, p. 14) avevamo riportato la scoperta fatta da un team di ricercatori della Technische Universität di Dresda che erano riusciti per la prima volta a simulare la progressione del Parkinson nel modello animale utilizzando il pesticida rotenone: somministrato mediante sonda gastrica, esso aveva scatenato nelle cavie sintomi simili a quelli del Parkinson. Le successive analisi dei tessuti avevano evidenziato che l'avvelenamento con il pesticida aveva provocato la formazione di aggregati della proteina alfa-sinucleina lungo una linea di neuroni uniti da connessioni sinaptiche, linea che si estendeva dal sistema nervoso enterico dell'intestino al cervello, passando dal midollo spinale, per giungere alla sostanza nera, proprio come nelle persone affette dal Parkinson.

Con questa scoperta, i ricercatori tedeschi avevano confermato il sospetto avanzato da vari neuropatologi che ipotizzano una diffusione sistemica dei processi patologici del Parkinson e di altre malattie neurologiche degenerative.

Confermata la tesi dei neuropatologi

Uno di loro è il Prof. Dr. Heiko Braak. Da circa quattro anni il neuropatologo tedesco studia i tessuti di persone decedute alla ricerca di possibili indizi di una migrazione di effetti patogeni tra il tratto gastrointestinale e il cervello, lungo i plessi nervosi. Analizzando accuratamente i cervelli di pazienti deceduti, egli ha messo a punto la cosiddetta «stadiazione di Braak» per il Parkinson, ma anche per l'Alzheimer. In base a questa classificazione, le variazioni patologiche che si verificano nel sistema nervoso nel corso della rispettiva malattia (nel caso del Parkinson la ripartizione degli aggregati di alfa-sinucleina) sono suddivise in stadi della malattia. In aggiunta a ciò, Braak ha però studiato anche i cervelli di persone molto giovani che al momento della morte sembravano «sane» per individuare le prime alterazioni neurodegenerative riconoscibili, ovvero dei marker per la diagnosi precoce. Egli ha così potuto dimostrare che sovente le prime anomalie sono riscontrabili ben prima che i soggetti mostrino i sintomi inaugurali. Particolarmente lampante è apparso il caso di un bambino di sei anni morto in seguito a setticemia, nel cui tronco cerebrale Braak ha trovato alterazioni tipiche dell'Alzheimer, riuscendo anche a dimostrare la presenza della proteina tau mal ripiegata, cioè modificata patologicamente, caratteristica dell'Alzheimer.

Il Parkinson è più di una malattia del cervello

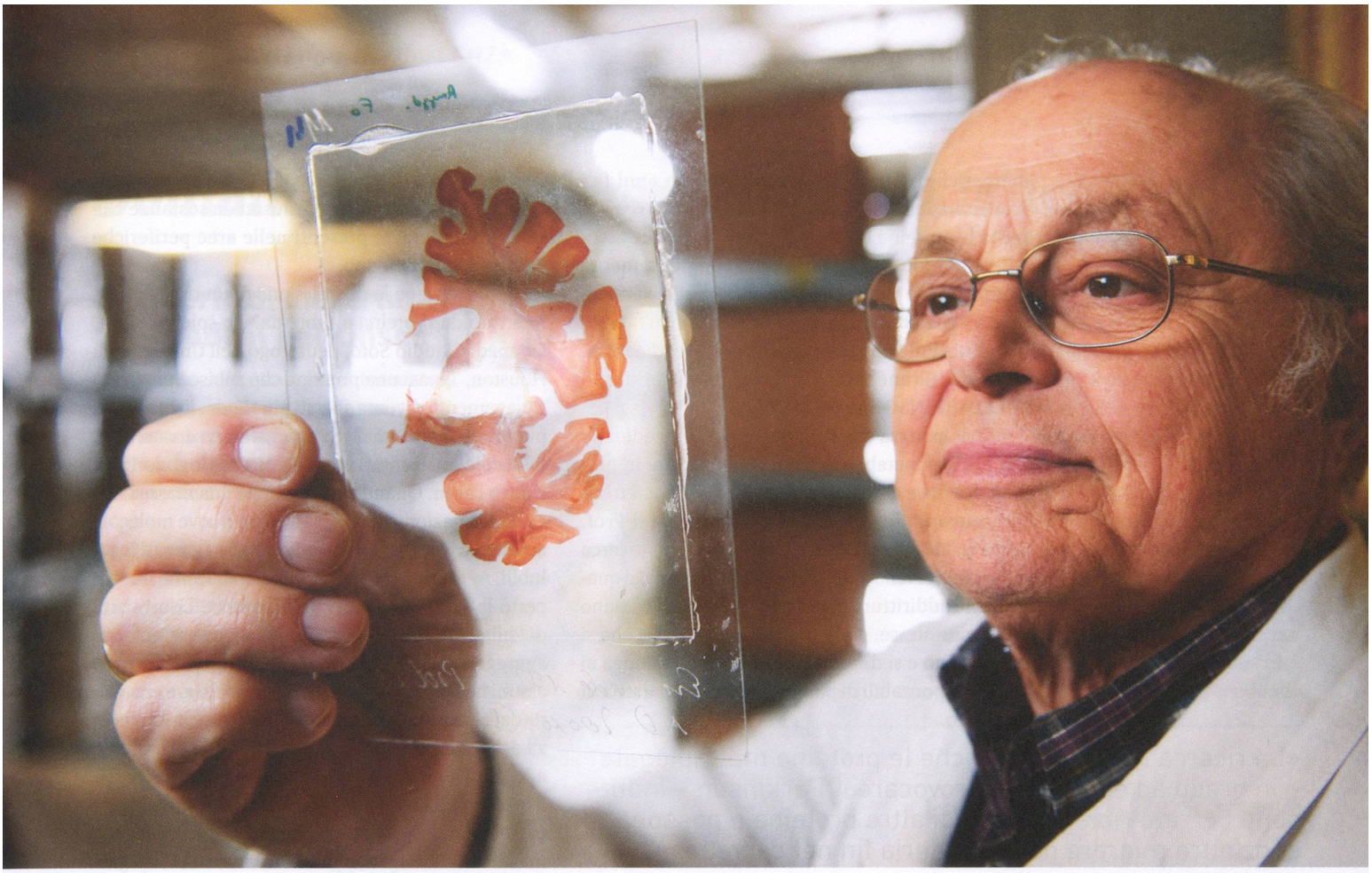
Le ricerche di Braak hanno inoltre provato che il Parkinson è una patologia che va ben oltre la morte delle cellule deputate alla produzione di dopamina nella sostanza nera. La carenza di dopamina è sì responsabile dei sintomi motori della malattia, però il Parkinson è anche all'origine del danneggiamento di altre parti del sistema nervoso, il che spiega la complessità della malattia e l'ampio ventaglio di sintomi non motori.

Braak nutre inoltre il sospetto che il Parkinson abbia origine nel sistema nervoso del tratto gastrointestinale: durante le sue analisi egli ha infatti constatato che gli aggregati di alfa-sinucleina tipici del Parkinson (denominati corpi di Lewy) sono riscontrabili già a uno stadio molto precoce della malattia anche nelle cellule nervose dello stomaco.

La tesi di Braak è ora suffragata dalle scoperte dei ricercatori di Dresda. Anche loro credono che il Parkinson sia causato da un fattore scatenante esterno – nel loro caso il rotenone – che penetra nel sistema nervoso attraverso il tratto gastrointestinale e provoca alterazioni patologiche nel plesso nervoso dello stomaco, mettendo in moto un processo che sull'arco di diversi anni si insinua lungo il sistema nervoso, e una volta giunto nel cervello provoca i primi sintomi motori riconoscibili.

Nuovi risultati rafforzano teorie già note

Basandosi sull'idea della migrazione della malattia lungo le vie nervose, gli scienziati di Dresda hanno affinato il loro metodo e il loro approccio analitico durante gli esperimenti compiuti con i topi e il pesticida rotenone. Con successo, come dimostrano i loro ultimi risultati, pubblicati recentemente sulla rivista specializzata Nature Scientific Reports. Il gruppo di ricercatori della clinica universitaria Carl Gustav Carus di Dresda guidato da Francisco Pan-Montojo ha ad esempio appurato che l'avvelenamento dei topi con il rotenone induce le cellule ner-



vose del tratto gastrointestinale a produrre più alfa-sinucleina, il che a sua volta porta alla formazione di aggregati patologici di proteine che poi migrano fino al cervello passando dalle vie nervose. Quando gli studiosi hanno provato a recidere le vie nervose determinanti nell'area gastrointestinale, arrestando così la migrazione degli aggregati, il danneggiamento del cervello non si è verificato, e i topi sono stati risparmiati dai sintomi parkinsoniani, oppure li hanno sviluppati solo in maniera molto leggera.

Le teorie di Braak e degli scienziati di Dresda trovano conferma anche a Marburgo: presentando un video di risonanze magnetiche, un team di ricercatori della clinica neurologica dell'Università di Marburgo ha infatti mostrato in tempo reale che già a uno stadio molto precoce della malattia, nei pazienti parkinsoniani la contrazione dello stomaco è minore che nelle persone sane.

Lo stomaco come porta d'accesso

Ma perché proprio lo stomaco dovrebbe costituire la porta d'accesso ideale per l'iniziatore di una malattia neurologica? I ricercatori hanno una risposta pronta: nel plesso nervoso del tratto gastrointestinale, singoli assoni attraversano lo strato muscolare della mucosa gastrica penetrando fin nel tessuto connettivo, dove finiscono tra le ghiandole gastriche tubolari, ovvero solo pochi millesimi di millimetro sotto la superficie interna dello stomaco. Dato che la mucosa gastrica è spesso oggetto di lesioni, oppure è attaccata da malattie, per l'iniziatore è piuttosto facile penetrare nelle cellule nervose, per poi farsi strada lentamente fino al cervello passando dalle connessioni sinaptiche dei neuroni. A suo vantaggio gioca il fatto che una volta inghiottito, oppure dopo essere penetrato nella cavità orale attraverso il naso, esso ha molto tempo per sferrare il suo attacco fatale: lo svuotamento del contenuto dello stomaco nell'intestino avviene infatti non in modo continuo, bensì di tanto in tanto, in porzioni per così dire.

La ricerca del fattore scatenante

Fin qui tutto chiaro. Ma chi o cosa è l'iniziatore? Un veleno come il pesticida rotenone impiegato dagli studiosi di Dresda? Un virus? O magari un agente infettivo su base proteica, come ad esempio il prione nel caso della malattia della mucca pazza BSE? A proposito dell'esistenza di questo prione è tra l'altro interessante rilevare che agli inizi degli anni '80 il Prof. Dr. med. Stanley Prusiner dell'Università di California di San Francisco aveva formulato una prima ipotesi che inizialmente era stata accolta con scherno dai suoi colleghi, per poi essere premiata nientemeno che con il Nobel per la medicina nel 1997.

Parliamoci chiaro: all'idea del virus non ci crede (quasi) nessuno. Gli scienziati di Dresda pensano che il rotenone possa essere all'origine di un errato ripiegamento dell'alfa-sinucleina che porterebbe alla formazione dei corpi di Lewy. È noto che simili alterazioni della conformazione di proteine – le proteine tau nell'Alzheimer, l'alfa-sinucleina nel Parkinson – possono essere indotte da agenti ambientali, con il concorso di fattori genetici.

Il sospetto degli studiosi tedeschi combacia con i risultati di altre ricerche. Si sa infatti che il rotenone inibisce la respirazione mitocondriale, danneggiando i mitocondri (minuscoli organelli presenti nelle cellule che fungono da centrali →

Un autentico pioniere della ricerca sul cervello: durante interi decenni di lavoro e con l'ausilio di migliaia di esami anatomici, il Professor Dr. Heiko Braak (75) – ricercatore ospite presso il Centro di ricerca clinica dell'Università di Ulm – ha sviluppato un sistema per suddividere in diversi stadi le alterazioni del cervello osservate nell'Alzheimer e nel Parkinson. Egli è quasi certo che il Parkinson inizi nel sistema nervoso del tratto gastrointestinale e che un ruolo decisivo spetti a processi metabolici patologici, come pure a proteine mal ripiegate.

Foto: Wolfram Scheible per Bild der Wissenschaft

energetiche). A tale proposito, circa tre anni fa i ricercatori dell'Università di Tubinga hanno scoperto che le proteine PINK1 e Parkin – ambedue associate al Parkinson – controllano congiuntamente l'eliminazione dalle cellule dei mitocondri danneggiati. Se questo sistema di smaltimento non funziona nelle cellule dopaminergiche della sostanza nera, queste ultime muoiono e insorge il Parkinson (vedi PARKINSON n. 97, p. 11).

Braak ipotizza che l'iniziatore possa risiedere in un processo metabolico patologico, oppure in proteine difettose che diventano a loro volta infettive. Egli concorda quindi con scienziati come il Prof. Mathias Jucker dello Hertie-Institut per la ricerca clinica sul cervello dell'Università di Tubinga, il quale ritiene addirittura che il fattore scatenante siano le proteine stesse, e più precisamente quelle che si riproducono e si diffondono in maniera analoga ai prioni, responsabili di patologie come la malattia di Creutzfeldt-Jakob, l'insonnia familiare fatale e il Kuru (una malattia che nel 20° secolo colpì in forma epidemica la tribù dei Fore nella Papua-Nuova Guinea, e che era causata dall'endocannibalismo, ovvero dall'usanza di mangiare il cervello dei defunti).

«La ricerca ha dimostrato che le proteine mal ripiegate – in grado ad esempio di provocare il Parkinson – inducono l'errato ripiegamento di altre proteine e possono senz'altro migrare dalla periferia fin nel cervello.»

Tutte le malattie da prioni sono accomunate dal fatto che delle proteine diventano patogene in seguito ad alterazioni della loro struttura secondaria, per poi provocare le stesse alterazioni in proteine adiacenti (riproduzione) e unirsi in aggregati dannosi per le cellule. L'aspetto fatale sta nel fatto che le malattie da prioni sono trasmissibili, in taluni casi – come la BSE – addirittura saltando la barriera della specie, cioè passando dalle mucche agli esseri umani.

Imparare dalle malattie da prioni

Nel caso del Parkinson, questo timore è infondato. Come altre malattie neurodegenerative, il Parkinson è (per ora) considerato non contagioso. I risultati di vari studi compiuti negli ultimi anni alimentano però il sospetto che le proteine responsabili della patogenesi di queste malattie si comportino analogamente ai prioni. Il Prof. Mathias Jucker è ad esempio riuscito a dimostrare che topi sani subiscono alterazioni caratteristiche dell'Alzheimer se si inietta nel loro addome una proteina patogena ricavata dal cervello di animali malati. Anche patologie connesse all'alfa-sinucleina hanno potuto essere trasmesse ad animali prima sani. Tuttavia – e questo tranquillizza – contrariamente a quanto accaduto con la BSE non si è potuto provocare alcun contagio introducendo il complesso proteico patologico attraverso la bocca, il naso, gli occhi o direttamente nel sangue. Ciò nonostante, il Professor Jucker non vuole escludere che depositi patogeni di proteine possano essere causati da sostanze che sono normalmente presenti nelle aree periferiche dell'organismo umano.

Come avviene la trasmissione di un ripiegamento errato da proteina a proteina? Lo spiega il Prof. Dr. med. Claudio Soto, neurologo dell'Università di Houston, Texas: una proteina che subisce un errato ripiegamento diventa spesso più rigida, il che rende più probabile un analogo ripiegamento errato delle molecole adiacenti. Le molecole si stringono l'una contro l'altra. Quando si raggiunge una massa critica, la formazione di un legame con nuove molecole accelera a cascata, dando origine ad aggregati insolubili. Aggregati che però sono mobili, come ha scoperto la Prof. Dr. med. Virginia Lee dell'Università di Philadelphia. Nei modelli animali, ad esempio, gli aggregati di alfa-sinucleina si trovano anzitutto in assoni neurali. Gli aggregati possono essere «raccolti» dai neuroni di topi sani e migrare oltre la lunghezza del neurone e la fessura sinaptica fino alle cellule adiacenti. Essi sono pertanto capaci di spostarsi dalla periferia al cervello. Appare quindi chiaro che le proteine mal ripiegate suscettibili di scatenare una malattia neurologica come il Parkinson sono in grado di indurre proteine formate correttamente a ripiegarsi in maniera errata. Inoltre sono possibili trasmissioni tramite le cellule e – seppure solo in condizioni di laboratorio – da animale ad animale.

Il ruolo decisivo delle proteine

Tutto sembra quindi indicare che le proteine siano decisive per determinare se un giorno qualcuno si ammalerà di Parkinson. In effetti, sono questi composti chimici – presenti a migliaia in ogni cellula del nostro corpo, dove agiscono ogni secondo eseguendo compiti specifici – a decidere se i complicatissimi processi della vita avvengono correttamente, oppure prendono una direzione completamente sbagliata.

Il fatto che il funzionamento delle proteine è decisivo anche ai fini dell'insorgenza di malattie non stupisce il Prof. Dr. Dr. hc Michael Przybylski dell'Università di Costanza. Secondo questo studioso delle proteine, se la colpa di tutto ricadesse solo sui geni l'enigma dell'Alzheimer e del Parkinson sarebbe già stato risolto da tempo. I geni hanno un ruolo importante, conferma il professore, ma non bastano per spiegare perché malattie come l'Alzheimer o il Parkinson solitamente si manifestano solo in età avanzata. Przybylski ricorda inoltre che il bruco e la farfalla hanno un genoma identico, ed è proprio l'opera delle proteine a renderli così diversi. Perciò secondo lui solo l'analisi del «proteoma», cioè dell'insieme di tutte le proteine, potrà fornire indizi decisivi a chi studia le cause delle malattie.

Przybylski stesso lavora alacremente da anni per svelare i segreti delle proteine e ha già fatto diverse scoperte importanti. Per saperne di più, leggete alle pagine 44 e 45. ■

Fonti: *nel presente articolo l'autore ha citato contenuti delle seguenti fonti: www.bio-pro.de, il portale Internet per la biotecnologia e le Life Sciences della BIOPRO Baden-Württemberg GmbH; la rivista della Società tedesca di neurologia DGN 2012; Bild der Wissenschaft compr. edizioni speciali; Deutsches Ärzteblatt; Ärztezeitung; siti web di diverse Università e cliniche universitarie.*