

INDICE

Capitolo I Neurobiologia del Covid

Capitolo II Covid, Parkinsonismo e Parkinson

Capitolo III Biologia del Parkinson

Capitolo IV Precocità di diagnosi e precocità d'intervento

Capitolo V Terapia naturale

COVID E PARKINSON

INTRODUZIONE

CAPITOLO PRIMO :

NEUROBIOLOGIA DEL COVID

SINDROME LONG COVID:DEFINIZIONE

**CON QUESTO TERMINE SI CONSIDERANO
UNA SERIE DI SINTOMI CARATTERIZZATI DA
STANCHEZZA CRONICA ,SUSCETTIBILITA'
ALLE INFEZIONI , DEPRESSIONE
IMMUNITARIA E PSICOLOGICA .**

**NEL 2023 E' STATA FATTA UNA
CLASSIFICAZIONE ED INTRODOLTA UNA
TERMINOLOGIA UNIFICATA A LIVELLO
INTERNAZIONALE .**

1)SINDROME COVID19 POST ACUTA (PACS)

**2) SINDROME DA VACCINAZIONE
POSTCOVID (PVCS) CHE A SUA VOLTA VIENE
DISTINTA IN**

**ACVS =SINDROME DA
VACCINAZIONE COVID19 ACUTA**

**PAVCS =SINDROME DA VACCINAZIONE
COVID 19 POST ACUTA**

**3)FORME MISTE :SINDROME LONG COVID
CAUSATA SIA DALLA INFEZIONE NATURALE
CHE DALLA VACCINAZIONE**

**CIRCA LA ESISTENZA DI QUESTA MALATTIA
E' NECESSARIO SENSIBILIZZARE I
PROFESSIONISTI DEL SETTORE MEDICO .**

**IL GRADO DI GRAVITA' DELLA MALATTIA
DIPENDE DA :**

**ETA' AVANZATA , DIABETE , IPERTENSIONE,
OBESITA',FATTORI AMBIENTALI COME
INQUINAMENTO E CLIMA .**

**ATTUALMENTE SI E' ARRIVATI AD UNA
DEFINIZIONE PRECISA : SI DEFINISCE
SINDROME LONG COVID LA PERSISTENZA
PER SETTIMANAE, MESI ED ANNI DI :**

**STANCHEZZA GENERALE, DOLORE
MUSCOLARE, DIFFICOLTA' RESPIRATORIE
, FORMICOLIO ALLE ESTREMITA' , DOLORE
TORACICO, SENSAZIONE DI NODO IN GOLA.**

**TUTTO COMINCIA CON LA PACS O
SINDROME ACUTA POST COVID CHE E' UNA
MALATTIA MULTISTISTEMICA CHE
COMPRENDE : ENCEFALOMIELITE MIALGICA
, SINDROME DA COMPRENDE :
ENCEFALOMIELITE MIALGICA , SINDROME
DA STANCHEZZA CRONICA ,
DISAUTONOMIA , IMPATTO SU PIU' SISTEMI
ED ORGANI , ANOMALIE CARDIOVASCOLARI
E DELLA COAGULAZIONE .**

SICURAMENTE BISOGNA INTERVENIRE IN QUESTA FASE POTENZIANDO LA RISPOSTA IMMUNITARIA ED ELIMINANDO L'ECCESSO DI RADICALI E DI MICROVESCICOLE CON LA TERAPIA VITAMINOLOGICA IN MODO DA EVITARE L'INSTAURARSI DELLE SINDROMI CRONICHE .

IN QUESTO LAVORO CI OCCUPEREMO IN PARTICOLARE DELLE PROBLEMATICHE NEUROLOGICHE E PSICHIATRICHE CHE SI PRESENTANO SIA NELLA POPOLAZIONE VACCINATA CHE NON VACCINATA .

IN QUESTO LAVORO CI OCCUPEREMO IN PARTICOLARE DELLE PROBLEMATICHE NEUROLOGICHE E PSICHIATRICHE .

SI PUO' PARLARE DI UNA CRISI DI SALUTE NEUROLOGICA EMERGENTE DAL MOMENTO CHE LE PROBLEMATICHE SI POSSONO

MANIFESTARE ANCHE DOPO CASI DI COVID LIEVE

I MECCANISMI CHE ENTRANO IN GIOCO NEL CONTRIBUIRE AL DETERIORAMENTO COGNITIVO CORRELATO ALLA INFEZIONE DA COVID SONO :

A- LA INFIAMMAZIONE DEL SISTEMA RESPIRATORIO PROVOCA NEUROINFIAMMAZIONE ATTRAVERSO UNA TEMPESTA DI CITOCHINE PROPRIE DEL SISTEMA NERVOSO , CHEMOCHINE E MICROGLIA REATTIVA .

LA NEUROINFIAMMAZIONE CONSISTE IN :

- 1-INTERRUZIONE NELLA OMEOSTASI E NELLA PLASTICITA' DELLA MIELINA**
- 2-COMPROMISSIONE DELLA NEUROGENESI A LIVELLO DELL'IPPOCAMPO**

**3-NEUROTOSSICITA' DEGLI ASTROCITI CON
COMPROMISSIONE DELLA FUNZIONE DEL
CIRCUITO NEURALE CORRISPONDENTE**

**B- ENCEFALITE AUTOIMMUNE PRODOTTA
DA CELLULE T E DA AUTOANTICORPI .**

C- NEUROINFEZIONE DIRETTA

**D- RIATTIVAZIONE DI HERPES LATENTI
GENERANTI ULTERIORE INFIAMMAZIONE**

**E- ROTTURA DELLA BARRIERA
EMATOENCEFALICA E RELATIVA PERDITA DI
FIBRINOGENO E TROMBOSI**

F- IPOSSIA

**NEUROINFIAMMAZIONE E
FUNZIONE COGNITIVA**

**LA FUNZIONE COGNITIVA SI BASA SULLA
ATTIVITA' DEI CIRCUITI NEURALI, CHE A SUA
VOLTA DIPENDE DALLE INTERAZIONI**

REGOLATE DEI NEURONI CON LE CELLULE GLIALI.

NELLA OMEOSTASI SANA , GLI ASTROCITI CONTROLLANO LA FORMAZIONE E LA FUNZIONE DELLE SINAPSI E PROMUOVONO LA NEUROGENESI IPPOCAMPALE E LE MICROGLIA REGOLA LA ECCITABILITA' NEURONALE ED INSIEME SCOLPISCONO LA CONNETTIVITA' DEL CIRCUITO E GLI OLIGODENDROCITI MYELINIZZATI REGOLANO LA DINAMICA DEI CIRCUITI MODULANDO LA VELOCITA' DI CONDUZIONE DEL POTENZIALE DI AZIONE E FORNISCONO SUPPORTO METABOLICO AGLI ASSONI .

LE INTERAZIONI NEURONE –GLIA SONO DINAMICHE E CONSENTONO LA PLASTICITA' ADATTATIVA DELLA FORZA SINAPTICA, LA CONNETTIVITA' SINAPTICA E LA

**MIELINIZZAZIONE ATTRAVERSO
MECCANISMI IMMUNOLOGICI(
INGHIOTTIMENTO MEDIATO DAL
COMPLEMENTO DELLE SINAPSI DA PARTE
DELLA MICROGLIA E CAMBIAMENTI
MEDIATI DALLE CITOCHINE NELLA FORZA
SINAPTICA .**

**CON QUESTO DESCRIVIAMO LA PLASTICITA'
NEURONALE CHE E' CENTRALE PER
APPRENDIMENTO E MEMORIA .**

**LA PLASTICITA' DEL CIRCUITO NEURALE
DIPENDE DAL MANTENIMENTO DI CELLULE
GLIALI SANE .**

**LA SALUTE DI QUESTE DIPENDE DALLA
QUALITA' DELLA INTERAZIONE FRA DI LORO
E CON IL SISTEMA IMMUNE .**

**LA MICROGLIA E' COSTITUITA DA UNA
LINEA DI CELLULE MIELOIDI CHE**

COLONIZZANO IL CERVELLO DURANTE LO SVILUPPO EMBRIONALE ED ESPRIMONO STATI TRASCRIZIONALI E FUNZIONALI DIVERSI DURANTE LA VITA PROMUOVENDO LA NEUROGENESI IPPOCAMPALE E LA RIGENERAZIONE MIELINICA .

QUESTA PREMessa DI FISILOGIA DELLA MICROGLIA E' IMPORTANTE PERCHE' ESSA PUO' PERDERE QUESTE SUE PROPRIETA' IN RISPOSTA A SEGNALI IMMUNOLOGICI DI NEUROINFIAMMAZIONE PERDENDO LE FUNZIONI OMEOSTATICHE E PLASTICHE .

QUESTA E' LA CONDIZIONE IN CUI SI PARLA DI REATTIVITA' MICROGLIALE CHE PORTA ALLA SECREZIONE DI CITOCHINE ED AUMENTATA FAGOCITOSI CON IL RISCHIO DI DISTRUGGERE PROFONDAMENTE I CIRCUITI DI REGOLAZIONE CONTRIBUENDO

A DANNI COGNITIVI E PATOLOGIE NEUROPISCHIATRICHE

**I SINTOMI COGNITIVI ,IN UNA
METANALISI DI 45 STUDI COINVOLGENTI
10000 SOGGETTI, SONO PRESENTI NEL 70%
DELLA POPOLAZIONE ANCHE IN CHI HA
AVUTO UNA FORMA BLANDA DI COVID
IN UNO STUDIO RELATIVO ALL'ITALIA
EFFETTUATO NEL 2020 A TRE MESI DALLA
INFEZIONE DIMOSTRAVANO ANCORA
NEL 57 % DEI CASI DISTURBI NELLA
COORDINAZIONE PSICOMOTORIA
NEL 50 % DISTURBI NELLE FUNZIONI
ESECUTIVE
33% DIFFICOLTA' NELLA ATTENZIONE E
NELLA VELOCITA' DI PROCESSING DELLE
INFORMAZIONI
24 % MEMORIA DI LAVORO**

10% MEMORIA VERBALE .

I DISTURBI SONO PRESENTI FINO A DUE ANNI DOPO LA INFEZIONE .

NEI BAMBINI C'E' UN AUMENTATO STATO DI DEFICIT COGNITIVI E DI INSONNIA FINO A UNA ANNO E MEZZO DOPO LA INFEZIONE .

UN CONFRONTO FRA LE PERSONE CHE HANNO CONTRATTO UN COVID GRAVE E QUELLE CHE HANNO CONTRATTO UNA FORMA LIEVE DIMOSTRA CHE LE PRIME MANIFESTANO DEFICIT COGNITIVI SUBITO DOPO LA INFEZIONE , MENTRE LE SECONDE SVILUPPANO I DISTURBI PIU' TARDI COME SE COMUNQUE DOPO LA INFEZIONE QUALCOSA LAVORASSE PER DISTURBARE I CIRCUITI NEURALI .

LA INCIDENZA E LA GRAVITA' DEL DETERIORAMENTO COGNITIVO CAUSATO

**DA NUOVE VARIANTI O IN SOGGETTI
VACCINATI NON E' STATA PIENAMENTE
COMPRESA .**

**SEMBREREBBE CHE I VACCINATI HANNO
MENO RISCHI MA LA DIMINUZIONE DEI CASI
E' PICCOLA .**

**LA RIDUZIONE DEL RISCHIO DI LONG
COVID E' RIDOTTO SOLO DEL 15% NEL
GRUPPO DEI VACCINATI .**

**SU QUESTI DATI INFLUISCONO ANCHE LE
VARIANTI .**

**AL MOMENTO SI PUO' DIRE CHE CON 600
MILIONI DI INFEZIONI RISCONTRATE IN
TUTTO IL MONDO LA ENTITA' DELLE
SEQUELE NEUROLOGICHE DEL LONG COVID
COSTITUISCE UNA CRISI DI SALUTE
NEUROLOGICA E RICHIEDE UNO SFORZO
URGENTE PER COMPRENDERE E**

**SVILUPPARE INTERVENTI PER MITIGARE O
PREVENIRE IL DETERIORAMENTO
COGNITIVO ASSOCIATO AL COVID .**

**STUDI DI NEUROIMAGING A TRE MESI
DALLA INFEZIONE**

**QUESTI STUDI HANNO DIMOSTRATO
ANOMALIE STRUTTURALI DIFFUSE NEL
LUNGO COVID**

**1-DIMINUZIONE GLOBALE DEL VOLUME
CEREBRALE**

2-CAMBIAMENTI NEL SISTEMA OLFATTIVO

**3-ANOMALIE DEL SISTEMA LIMBICO ,
CERVELLETTO,SOSTANZA BIANCA (FIMBRIA
E FASCICOLO FRONTO-OCCIPITALE
SUPERIORE)**

CORRELATE A DEFICIT DI MEMORIA

**4-AUMENTO DELL'ACQUA LIBERA SEGNO DI
UNA INFIAMMAZIONE PROLUNGATA
COINVOLGENTE MICROGLIA ED ASTROCITI
CHE PRODUCONO CITOCHINE ED
INDUCONO OSMOSI DELL'ACQUA DAL
SANGUENELLO SPAZIO EXTRACELLULARE
INFIAMMAZIONE RESPIRATORIA –
NEUROINFIAMMAZIONE-DISREGOLAZIONE
NEURALE (PRIMO MECCANISMO)**

**PER STUDIARE IL RUOLO DELLA INFEZIONE
RESPIRATORIA NEL DANNO CEREBRALE
NELLA SINDROME LONG COVID SI E' CREATO
UN MODELLO MURINO IN CUI L'ANIMALE SI
E' INFETTATO LIEVEMENTE ,SICURAMENTE
NON C'ERA STATO UN INGRESSO DIRETTO
DEL VIRUS NEL SNC ED AVEVA ELIMINATO IL
VIRUS MA CERTAMENTE C'ERA STATA UNA
PRODUZIONE DI INTERLEUCINE NEL
LIQUIDO CEREBROSPINALE.**

La MICOGLIA REATTIVA PUO' INIBIRE LA NEUROGENESI ATTRAVERSO LA SECREZIONE DI INTERLEUCHINE COME LA INTERLEUCHINA 16 E PUO' INFLUENZARE NEGATIVAMENTE GLI OLIGODENDROCITI MIELINIZZATI IN DIVERSI MODI ANCHE INDIRETTAMENTE INCITANDO LA REATTIVITA' NEUROTOSSICA GLI STATI E SULLA FUNZIONE DELLE CELLULE NEURALI .

SI TENGA PRESENTE ANCHE LO STATO DELLE CELLULE T GAMMA -DELTA CHE SVOLGONO FUNZIONI DI SUPPORTO NEUROLOGICO E DI PROMOZIONE DELLA NEUROPLASTICITA'

IL PLESSO COROIDEO CHE E' IL CONFINE CEREBRALE E' UN RELE' IMPORTANTE DELLA INFIAMMAZIONE E DELLA

DISGREGOLAZIONE GLIALE VERSO TUTTA LA CORTECCIA CEREBRALE

ESISTE ANCHE UN REAZIONE INFIAMMATORIA A LIVELLO DI GLIA DELLA SOSTANZA BIANCA .QUI ESISTE UNA SOTTOPOPOLAZIONE DISTINTA MICROGLIALE CHIAMATA MICROGLIA DEL TRATTO ASSONALE CHE SONO PIU' SENSIBILI AGLI STIMOLI INFIAMMATORI E DIVENTANO REATTIVE IN RISPOSTA ALLA RISPOSTA INFIAMMATORIA AD UNA INFEZIONE RESPIRATORIA ANCHE LIEVE .

QUESTA MICROGLIA NON RISPONDE ALLO STESSO MODO ALLA SOMMINISTRAZIONE PER VIA SISTEMICA DI CCL11 DIMOSTRANDO COSI' UN FATTO IMPORTANTE : LA ETEROGENEITA' DI RISPOSTA .

RIEPILOGANDO LA INFIAMMAZIONE DEL PLESSO COROIDEO E' IL PUNTO DI PARTENZA DELLA TRASMISSIONE AL SNC MA NON E' IL SOLO MEZZO ATTRAVERSO IL QUALE PUO' INNESCARSI LA INFIAMMAZIONE DEL CERVELLO IN TOTO , VANNO CONSIDERATE ALTRE VIE O MODALITA':

1- EFFETTO DELLE CITOCINE E CHEMOCHINE CIRCOLANTI

2- IL PASSAGGIO DI CELLULE IMMUNITARIE AL PARENCHIMA CEREBRALE ATTRAVERSO LA VASCOLARIZZAZIONE O ATTRAVERSO I BORDI MENINGEI

3- SEGNALAZIONE NEURALE AFFERENTE ATTRAVERSO IL VAGO

TUTTI QUESTI DETTAGLI NON SONO SOLO UN INTERESSANTE CAMPO DI RICERCA MA

SERVONO PER SVILUPPARE INTERVENTI TERAPEUTICI

NOTA SULLA MICROGLIA

Cellule della microglia, la prima e la principale linea di difesa del sistema nervoso centrale.

Le cellule della microglia sono un tipo di cellule della glia che si occupano della prima e principale difesa immunitaria attiva nel sistema nervoso centrale (SNC). Le microglia costituiscono il 20% della popolazione totale di cellule gliali all'interno del cervello. A differenza degli astrociti, le singole cellule della microglia sono distribuite, nel cervello e nel midollo spinale, in larghe regioni che non si sovrappongono tra di loro.[1] Le microglia si muovono costantemente e analizzano il SNC in cerca di neuroni

danneggiati, placche e agenti infettivi.[2] Il cervello e il midollo spinale sono considerati organi “immuno-privilegiati” in quanto sono separati dal resto del corpo da una serie di cellule endoteliali conosciute come la Barriera Emato-Encefalica. Questa barriera impedisce alla maggior parte delle infezioni di raggiungere il vulnerabile tessuto nervoso. Quando gli agenti infettivi sono introdotti direttamente nel cervello o riescono ad attraversare la barriera emato-encefalica, spetta alle cellule della microglia reagire rapidamente per incrementare l'infiammazione e distruggere gli agenti infettivi prima che danneggino il tessuto. A causa della mancanza di anticorpi (sono troppo larghi per passare attraverso la barriera), le microglia devono essere in grado di riconoscere corpi estranei,

fagocitarli, e fungere da cellule APC, cioè da cellule che presentano gli antigeni ai linfociti T attivandoli. Dato che questo processo deve necessariamente svolgersi rapidamente, per prevenire un danno potenzialmente fatale, le cellule della microglia sono estremamente sensibili anche ai più piccoli cambiamenti patologici che hanno luogo nel SNC.[3] Esse ottengono questa sensibilità in parte possedendo dei canali del potassio unici che rispondono anche alla più piccola variazione nella concentrazione extracellulare del potassio

MECCANISMI AUTOIMMUNI

**IL COVID PUO' DANNEGGIARE IL SNC
ATTRAVERSO LA AUTOIMMUNITA'**

**E' STATA EFFETTUATA LA ANALISI DELLE
CELLULE T E B SIA NEL SANGUE CHE NEL**

LIQUIDO CEREBROSPINALE SI E' TROVATO CHE ESISTONO SIA CELLULE T CHE ANTICORPI COMPARTIMENTIZZATI VERSO UN ANTIGENE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE SIA A LIVELLO NEURALE CHE NEURONALE IN PARTICOLARE VERSO IL RECETTORE HCRTR2 UN RECETTORE ALLA OREXINA CHE SI TROVA NELL'IPOTALAMO .

AL MOMENTO NON SI PUO' DIRE CON PRECISIONE CHE TIPO DI DANNO AUTOIMMUNE PUO' PROVOCARE IL COVID , CERTO E' CHE SI DETERMINA UNO STATO DI AUTOIMMUNITA' SUBCLINICA DURATURO .

SONO NECESSARI STUDI DI FOLLOW UP A LUNGO TERMINE , POICHE' GLI ESITI AUTOIMMUNI SI POSSONO MANIFESTARE IN UN MOMENTO MOLTO TARDIVO

NOTA SU TRASCRIPTOMA ED ANALISI TRASCRIPTOMICA ;

ANALISI TRASCRIPTOMICA =

Viene definito trascrittoma la totalità degli RNA trascritti a partire da un genoma. Da questo concetto deriva la trascrittomica, una delle branche che si sono evolute dopo i primi sequenziamenti di interi genomi, quando ci si rese conto del limite imposto dalle analisi di espressione genica usate tipicamente fino a quel momento (analisi single gene, come northern blotting e RT-PCR), in grado di quantificare in modo relativo (cioè utilizzando come riferimento l'espressione di un gene che mantiene un'espressione costante, detto housekeeping) o in modo assoluto (numero di copie di un dato mRNA presente nella cellula) l'espressione di solo uno o pochi

geni. La trascrittomica mira all'analisi di interi profili d'espressione, cioè a quantificare l'espressione di un gran numero o di tutti i trascritti, il trascrittoma appunto. Un tipico esempio di strumento per l'analisi del trascrittoma è il microarray, che permette di confrontare l'espressione di un intero genoma in diverse condizioni di crescita cellulare.)

**IMPORTANZA DELLA RISPOSTA
IMMUNITARIA COMPARTIMENTALIZZATA
INFEZIONE CEREBRALE DIRETTA
RICORDIAMO CHE L'INGRESSO DEL VIRUS
DEL COVID IN UNA CELLULA OSPITE
DIPENDE DAL LEGAME DELLA PROTEINA
SPIKE VIRALE CON IL RECETTORE ACE2
SEGUITO DALLA ATTIVAZIONE
PROTEOLITICA DELLA SPIKE DA PARTE DELLA**

**CATEPSINA PRODOTTA DAL VIRUS INDICATA
CON LA SIGLA TMPRSS2.**

**IL TROPISMO IN VITRO E' DIMOSTRATO
IL CHE VUOL DIRE CHE IL VIRUS PUO'
ENTRARE NE SNC E A LIVELLO AUTOPTICO ,
IN ALCUNI LE PARTICELLE VIRALI ENTRANO
NEL CERVELLO SUPERANDO IL CONFINE
STABILITO DAL PLESSO CORIDEO CHE SI
TROVA ALL'INTERNO DEI VENTRICOLI
CEREBRALI E NEI PERICITI PASSANDO IN
TUTTA LA MICROVASCOLARIZZAZIONE
CEREBRALE ESSENDOCI UNA ESPRESSIONE
MOLTO BASSA DI RECETTORI ACE NEL
CERVELLO PAZIENTI , SONO STATE RILEVATE
PARTICELLE VIRALI SIA NEL CERVELLO CHE
NELL'EPITELIO OLFATTIVO .**

**A QUESTO PUNTO POSSIAMO DIRE CHE IN
FASE ACUTA E' POSSIBILE LA INFEZIONE**

**DIRETTA MA QUELLA DURATURA SEMBRA
ESSERE RARA.**

**NEL PLESSO COROIDEO IN VITRO SONO
STATI INDIVIDUATI IMPORTANTI
CAMBIAMENTI INFIAMMATORI TRA CUI LA
ESPRESSIONE DEL GENE IFITM3 CHE
PRODUCE INTERFERONE E DEI GENI DELLA
CASCATA DEL COMPLEMENTO .**

**QUESTE RISPOSTE INFIAMMATORIE AI
BORDI DEL CERVELLO POSSONO
PROTEGGERE LE CELLULE DEL PLESSO ACE
SENSIBILI NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI E
QUINDI ANCHE SE RARAMENTE
PUO' VERIFICARSI ALLO STESSO TEMPO NON
E' RESPONSABILE DELLE SEQUELE
NEUROLOGICHE SIA IN FASE ACUTA CHE A
LUNGO TERMINE**

RIATTIVAZIONE DI HERPES VIRUS LATENTI

GLI ESSERI UMANI ADULTI SANO OSPITANO PIU' VIRUS , IN PARTICOLARE I MEMBRI DEGLI HERPESVIRIDAE NEL LORO STATO LATENTE .

QUESTI VIRUS LATENTI NON CAUSANO ALCUNA MALATTIA CLINICA ALLO STATO STAZIONARIO .

UNA INFEZIONE CAUTA VIRALE PUO' INnescare LA RIATTIVAZIONE DI VIRUS LATENTI CON PRODUZIONE DI NUOVE PARTICELLE VIRALI

DUE DI QUESTI VIRUS SONO STATI IDENTIFICATI NEL LONG COVID : IL VIRUS DI EPSTEIN BARR O VIRUS DELLA VARICELLA ZOSTER

MONONUCLEOSI INFETTIVA CHE E' UN VIRUS GAMMA HERPES ED IL VIRUS DELL'HERPES ZOSTER.

NEGLI STUDI STATISTICI EFFETTUATI DOPO LO SCOPPIO DELLA PANDEMIA SONO RISULTATI POSITIVI AL VIRUS DELLA MONONUCLEOSI 66,7 % DEI PAZIENTI LONG COVID .

A QUESTO PUNTO SI PUO' RITENERE CHE LA RIATTIVAZIONE DELLA MONONUCLEOSI SIA UN FATTORE PER LO SVILUPPO DEL LONG COVID . SI E' VISTO NEL SANGUE UN ALTO LIVELLO DI ANTICORPI DELLA CLASSE IGG E TASSI ELEVATI DI INTERLEUCHINA 4 ED INTERLEUCHINA 6 .

L'ANTIGENE NUCLEARE EBNA-2 DEL VIRUS DELLA MONONUCLEOSI MOSTRA LA OCCUPAZIONE DELL'INTERO GENOMA DEI LOCI ASSOCIATI A MALATTIE AUTOIMMUNI : LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO , SCLEROSI MULTIPLA, ARTRITE

**REUMATOIDE, MALATTIA INFIAMMATORIA
INTESTINALE , DIABETE DI PRIMO TIPO.**

**L'ALTRO TIPO DI VIRUS CHE SI ATTIVA A
SEGUITO DELLA INFEZIONE DA COVID ED E'
SEGNO E ALLO STESSO COFATTORE NELLO
SVILUPPO DEL LONG COVID E' IL VIRUS
HERPETICO DI TIPO 1 E 2.**

**LA STRUTTURA ANATOMICA CHE VIENE
ATTACCATA E' L'IPPOCAMPO**

**LA NEUROINFIAMMAZIONE CHE SI VERIFICA
A QUESTO LIVELLO PUO' PORTARE A :
CAMBIAMENTI COMPORTAMENTALI ,
ALTERAZIONI DI COSCIENZA .**

**RILIEVI AUTOPTICI HANNO DIMOSTRATO
ANCHE CASI IN CUI LA
NEUROINFIAMMAZIONE PUO' ESSERE
GENERALIZZATA A TUTTO IL CERVELLO .**

IL DATO SIEROLOGICO ANCHE IN QUESTO CASO E' QUELLO DI ALTI LIVELLI DI ANTICORPI DELLA CLASSE IGG .

COAGULOPATIA E VASCULOPATIA DURANTE IL COVID E NEUROINFIAMMAZIONE .

IL COVID 19 AUMENTA IL RISCHIO DI ICTUS ISCHMEICO E DI COMPLICANZE TROMBOTICHE INDICATO DA UN AULMETO DEL FIBRINOGENO .

ESISTE IL RISCHIO DELLA CORRELAZIONE FRA MALATTIE RESPIRATORIE COME IL COVID 19 E RISCHIO DI SVILUPPO DI MALATTIE MEUROLOGICHE .IN UNO STUDIO DEL 2022 HA RIGUARDATO 43000 PERSONE RISULTATE POSITOVE AL COVID DUE ANNI PRIMA

IN QUESTE PERSONE SI E' DIMOSTRATO PIU' FREQUENTE LA DIAGNOSI DI MORBO DI ALZHEIMER , DI PARKINSON , ICTUS ISCHEMICO ED EMORAGGIA CEREBRALE (ZARIFKAR 2022) .

LE SQUELE NEUROLOGICHE SONO VASCOLARI – DIPENDENTE , PERCHE' VIENE INTERROTTA LA BARRIERA EMATOENCEFALICA LA CUI DISFUNZIONE E' INDICATA DA UN AUMENTO DEL FINRINOGENO CON UN INTERESSAMENTO DEL ROMBOENCEFALO CIOE' DEL CERVELLETTO E DEL TRONCO ENCEFALICO .

IL DANNO DELLA BARRIERA E' MEDIATA DALLA INFIAMMAZIONE DEGLI ASTROCITI COMPOSTA DA MICROGLIA –MACROFAGI-CELLULE T CD8 .NE CONSEGUO DISTRUZIONE DI NEURONI O NEURONOFAGIA CON FOMAZIONED I NODULI MICROGLIALI .

**NELLA NEURONOFAGIA ENTRA IN GIOCO
ANCHE LA LIBERAZIONE DI LIPIDI TOSSICI
PRODOTTI DAGLI ASTROCITI (GUTTENPLAN
2021)**

CAPITOLO 2

COVID, PARKINSONISMO E PARKINSON

Il morbo di Parkinson (MP) è la malattia neurodegenerativa più comune al mondo dopo il morbo di Alzheimer, caratterizzata da una precoce e drammatica perdita di neuroni dopaminergici nella substantia nigra , che porta a sintomi motori e non motori . Ad oggi, la patogenesi del MP non è completamente compresa e si pensa che sia basata su una sottile interazione tra fattori di rischio genetici e ambientali

L'età rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo del MP e, a causa dell'invecchiamento della popolazione e della maggiore aspettativa di vita, la prevalenza del MP è in rapido aumento; è stato stimato che il numero di persone con MP raddoppierà al 50% nel 2030, fino a una prevalenza compresa tra 8,7 e 9,3 milioni di individui affetti . Sebbene i fattori demografici e genetici nella patogenesi del MP siano ben caratterizzati, il ruolo delle esposizioni ambientali e in particolare quello delle malattie infettive non è chiaro.

Tra gli altri, le infezioni sono state suggerite come possibile fattore di rischio per il MP idiopatico e il parkinsonismo secondario. Questa ipotesi deriva sia dalla descrizione del

parkinsonismo post-encefalitico verificatosi dopo la pandemia influenzale del 1918, sia dall'osservazione del fenomeno del cluster parkinsoniano . Secondo questa ipotesi, il rischio di sviluppare il MP è maggiore nelle persone che condividono spazi ristretti come medici, insegnanti, infermieri indicando così un fattore di rischio comune e ambientale come le infezioni virali.

Infatti, alcuni ricercatori suggeriscono un contributo diretto dell'infezione virale o dell'instaurarsi di meccanismi post-infettivi a seguito di un'infezione virale nella neuro-degenerazione

Il ruolo delle infezioni nella patogenesi del PD potrebbe essere supportato dall'ipotesi di Braak che identifica i bulbi olfattivi e i nervi periferici del tratto gastrointestinale come punti di partenza della malattia e porta d'ingresso per tossine e agenti infettivi

Tuttavia, si dovrebbe fare una distinzione tra PD primario (cioè idiopatico) e parkinsonismo e parkinson secondario (cioè postinfettivo) dovuto a malattia infettiva. Infatti, è stato riportato che l'infezione da virus influenzale è l'infezione virale più comune associata al rischio di sviluppare parkinsonismo, mentre l'epatite C sembra essere associata a un aumentato rischio di sviluppare PD, ma non è stato trovato alcun rischio per l'epatite B (14).

Inoltre, sebbene il parkinsonismo sia ben documentato nei pazienti con infezione cronica da virus dell'immunodeficienza

umana (HIV) e disturbi neurocognitivi associati all'HIV, diverse prove non supportano l'HIV come fattore di rischio per lo sviluppo di PD (15). Alcune infezioni virali acute possono coinvolgere direttamente i gangli della base come il virus dell'encefalite giapponese, il virus Coxsackie, il virus encefalitico equino occidentale e il virus del Nilo occidentale che portano al parkinsonismo, ma la loro associazione con il PD non è mai stata stabilita (9). Recentemente, una meta-analisi ha dimostrato che lo sviluppo del parkinsonismo potrebbe essere una complicanza sottodiagnosticata dell'infezione da virus Dengue

Tuttavia, anche in questo caso, come per gli altri virus sopra menzionati, non sembrano esserci dati che dimostrino un'associazione tra un aumentato rischio di sviluppare MP idiopatico e una precedente. È stato ipotizzato che il mimetismo antigenico spieghi l'aumentato rischio di MP dopo l'infezione da virus herpes simplex 1 (HSV-1). Infatti, gli anticorpi contro HSV-1 sono in grado di reagire in modo crociato contro alcuni epitopi dell' α -sinucleina, suggerendo la possibilità di promuovere l'aggregazione dell' α -sinucleina (17). La persistenza di disturbi del movimento circa 3-5 anni dopo l'infezione acuta da encefalite giapponese B è stata associata a lesioni della

substantia nigra rilevate da studi di neuroimaging

. Nonostante l'elevata quantità di letteratura pubblicata, la relazione tra malattie infettive e patogenesi della malattia di Parkinson è ancora controversa. Questo punto deve essere chiarito al fine di prevenire e trattare i fattori potenzialmente curabili che causano la malattia di Parkinson. La rilevanza dell'associazione tra malattie infettive e malattia di Parkinson raggiunge grande interesse alla luce dell'epidemia di Sindrome Respiratoria Acuta Grave Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), che ha portato alla Malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19). Nonostante il COVID-19 si presenti solitamente con febbre, tosse e dispnea, attualmente viene segnalata un'ampia gamma di manifestazioni neurologiche .

Da notare che Rao et al. hanno recentemente segnalato tre casi di insorgenza di parkinsonismo dopo infezione da SARS-CoV-2 caratterizzati da ipotensione ortostatica, bradicinesia e rigidità pochi giorni dopo COVID-19 sintomatico, sebbene questi siano stati riconosciuti come parkinsonismo post-encefalitico, ben lontano dalla diagnosi di MP (23

Pertanto, dovrebbe essere fatta una netta distinzione tra parkinsonismo post-infettivo e MP degenerativo come conseguenza dell'infezione da SARS-CoV-2. Se il primo è ben descritto in letteratura, il secondo è in realtà ipotetico e si basa quasi esclusivamente sull'ipotesi del doppio

colpo . In quest'ottica, è stato ipotizzato che il patogeno neurotrofico (ad esempio, virale) entri nel cervello attraverso il bulbo olfattivo o il plesso di Meissner, venendo trasportato anterogradamente o retrogradamente nel lobo temporale e nel tronco encefalico, rispettivamente attraverso i nervi olfattivo e vago.

Quando il patogeno raggiunge il mesencefalo fino alla substantia nigra, l'aspetto tipico del PD verrà smascherato.

Il termine "doppio colpo" deriva dall'accesso patogenetico bidirezionale del patogeno al cervello (cioè, nasale e gastrointestinale) e può anche spiegare i sintomi prodromici e non motori del PD come l'iposmia e la disfunzione autonoma.

A risolvere il problema del rapporto fra COVID 19 ,sindrome long covid e sviluppo di parkinson , pur rimanendo esso aperto , vengono i seguenti dati clinici

IL 18 FEBBRAIO DEL 2023 E' STATO PUBBLICATO UN LAVORO SU EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY A CURA DI ALESSANDRA CALCULLI ED ALTRI RICERCATORI DAL TITOLO

"MALATTIA DI PARKINSON DOPO COVID : SEGNALAZIONE DI SEI CASI

FINO AD ORA ERA NOTO CHE IL MORBO DI PARKINSON RAPPRESENTASSE UNA CONDIZIONE PARTICOLARMENTE

PERICOLOSA NEL CASO DI INFEZIONE DA COVID PER I PAZIENTI CHE NE ERANO AFFETTI ,IN SECONDO LUOGO CHE CI FOSSERO SOMIGLIANZE FRA LE PROBLEMATICHE BIOLOGICHE E CLINICHE DEL COVID E DEL PARKINSON E CHE DOPO IL COVID FOSSERO PRESENTI FENOMENI DI PARKINSONISMO . RISPETTO AL RAPPORTO CAUSALE FRA INFEZIONE DA COVID E SVILUPPO DI MORBO DI PARKINSON C'ERA SOLO UNA IPOTESI .

OGGI SI COMINCIA AD AVERE LE PRIME DOCUMENTATE PROVE CLINICHE DI UNA CORRELAZIONE

I pazienti sono stati osservati presso l'Istituto Scientifico di Ricerca e

Assistenza Sanitaria Fondazione Mondino di Pavia (Italia) e l'Azienda

Ospedaliero-Universitaria San Paolo di Milano (Italia) tra marzo 2021 e

giugno 2022. In tutti i soggetti, l'infezione da SARS-CoV-2 è stata confermata mediante reazione a catena della polimerasi con trascrittasi

inversa (PCR) da tampone nasofaringeo. I soggetti sono stati sottoposti a

un'accurata valutazione neurologica e sono stati eseguiti studi di neuroimaging.

LA FINESTRA TEMPORALE TRA LA INFEZIONE E LE MANIFESTAZIONI CLINICHE E' STATA DI 4 -7 SETTIMANE

Apparentemente, non è emersa alcuna correlazione con la gravità del COVID-19 e non sono state riscontrate anomalie strutturali cerebrali evidenti. Tutti i soggetti hanno manifestato tremore monolaterale a riposo all'esordio e hanno mostrato una risposta soddisfacente al trattamento dopaminergico.

Ipotizziamo che, in questi soggetti, il COVID-19 abbia smascherato un processo neurodegenerativo latente.

C'è una suscettibilità individuale a sviluppare conseguenze a lungo termine

,E' più complesso capire se SARS-CoV-2 abbia un ruolo causale/scatenante per le malattie neurologiche diagnosticate nei mesi successivi alla guarigione dal COVID-19.

Ad oggi, sono stati descritti 11 soggetti infetti da COVID-19 a cui è stata diagnosticata la malattia di Parkinson (MP), sollevando la possibilità di una connessione tra l'infezione e il processo neurodegenerativo. La neuroinfiammazione è stata riportata nei pazienti infetti da COVID-19 così come nei campioni post-mortem e rappresenta un elemento chiave nella fisiopatologia della MP [12 , 13]. Inoltre, è stato dimostrato che SARSCoV-2 presenta un tropismo peculiare per la mucosa olfattiva, che è anche uno dei primi siti interessati dall'accumulo di alfa-sinucleina (α -syn) nella MP.

In questo articolo, descriviamo una serie di casi di sei soggetti che hanno sviluppato PD dopo l'infezione da COVID-19. Una caratteristica comune sorprendente condivisa dai nostri pazienti è la stretta finestra temporale tra l'infezione e l'insorgenza dei

sintomi (4-7 settimane). Non emerge alcuna apparente correlazione con la gravità del COVID-19 e non sono state riscontrate anomalie strutturali cerebrali evidenti. Inoltre, tutti i pazienti presentavano un lieve tremore monolaterale come sintomo all'esordio e hanno mostrato una risposta soddisfacente al trattamento dopaminergico.

Sono necessari ulteriori sforzi per comprendere meglio i meccanismi di regolazione immunitaria mediati dall'ospite e la loro relazione con i processi neurodegenerativi.

. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un ciclo completo di vaccinazione anti-SARS-CoV-2 (tre dosi). All'esordio della manifestazione neurologica, in quattro casi, non avevano ancora iniziato il ciclo vaccinale (Casi 1, 4, 5 e 6); in due casi lo avevano già completato (Casi 2 e 3).

Tutte le valutazioni neurologiche sono state condotte utilizzando la scala Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)-III. La malattia di Parkinson è stata diagnosticata per tutti i pazienti attraverso i criteri diagnostici MDS . Tutti i pazienti sono stati sottoposti a risonanza magnetica cerebrale (RM); quattro pazienti sono stati sottoposti a tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo del trasportatore della dopamina con iniezione di ioflupanel-123 (DaTscan). Sono stati eseguiti test genetici su due soggetti, con il paziente

1 risultato negativo per una mutazione della glucocerebrosidasi (GBA) e il paziente 3 risultato negativo per un pannello che

includeva i geni parkin (PARK2) e leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2).

. È emersa una crescente letteratura che descrive questo stato neuroinfiammatorio post-infettivo come una potenziale condizione in grado di innescare o accelerare malattie neurodegenerative latenti

Il che suggerisce che l'infezione ha scoperto un substrato neurodegenerativo latente nei soggetti vulnerabili e lo ha reso clinicamente manifesto.

In linea di principio, non c'è bisogno di sospettare meccanismi patofisiologici diversi da quelli già ben descritti, che includono sia uno squilibrio nella neurochimica dei gangli della base sia un'attività oscillatoria sincrona nei circuiti cerebello-talamo-corticali e gangli basalicorticali

. Una delle possibili interpretazioni risiede nel ruolo dello stress nei pazienti che hanno sperimentato il COVID-19. Un aumento dei livelli sierici di cortisolo è stato costantemente mostrato nell'infezione da SARS-CoV-2, un'osservazione che corrisponde all'evidenza di una risposta alterata allo stress e della relativa modulazione dei livelli di cortisolo nei pazienti con PD. Come previsto, lo stress tende ad aggravare i sintomi motori nel PD, in particolare il tremore a riposo .

. Una spiegazione alternativa è legata alla potenziale invasione virale diretta dei nuclei del tronco encefalico. Recentemente, è stata ipotizzata una trasmissione colinergica/noradrenergica

aberrante tra il nucleo paraventricolare ipotalamico e diversi nuclei del tronco encefalico (tra cui la formazione reticolare, il locus coeruleus, il nucleo del rafe dorsale e il nucleo motore del vago) e indicata come possibile fonte di tremore nella fase iniziale prodromica del PD. Infine, resta da determinare il contributo dell'isolamento derivante dal lockdown durante la pandemia e i conseguenti cambiamenti neurochimici causati da uno stato depressivo.

L'infiammazione è un fattore chiave nell'inizio e nella propagazione degli aggregati di α -sin e il contributo dell'attivazione microgliale alla patologia di α -sin è stato avanzato. Inoltre, un'elevata risposta delle cellule T specifiche per α -sin può essere presente anni prima della diagnosi di PD motorio. Inoltre, le citochine, che vengono rilasciate durante l'infezione, riducono l'espressione dei trasportatori vescicolari monoamino-2, suggerendo che l'infezione da SARS-CoV-2, di per sé, può svolgere un ruolo nella disregolazione dopaminergica. Inoltre, studi recenti dimostrano che il sistema olfattivo presenta delle firme infiammatorie, che potrebbero diffondersi al SNC e innescare processi degenerativi.

Per stabilire una possibile connessione eziologica tra infezioni virali e PD, sono necessari sia un'accurata anamnesi nella PD de novo sia una più ampia sorveglianza dei pazienti post-COVID-19, incluso un esame neurologico dettagliato. Ciò evidenzerebbe possibili infezioni pregresse e la loro relazione temporale con l'insorgenza del disturbo del movimento e rappresenterebbe

strumenti utili e potenti per chiarire il legame tra infezione da SARS-CoV-2, neuroinfiammazione e PD. A questo proposito, gli studi di neuroimaging e tomografia a emissione di positroni contribuiranno certamente a una migliore comprensione delle PASC e delle loro possibili conseguenze a lungo termine .

COVID E PARKINSON

CAPITOLO CINQUE

BIOLOGIA DEL PARKINSON

DAL PUNTO DI VISTA BIOLOGICO IL PARKINSON E' CARATTERIZZATO DA UNA DEGENERAZIONE DELLA SOSTANZA NIGRA PROVOCATA DA UNA IMPORTANTE REAZIONE TRA MICROGLIA , ASTROCITI E CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO CON AVVIO DI UN PROCESSO INFIAMMATORIO.

L'ALTRO ELEMENTO E' RAPPRESENTATO DALL'ACCUMULO DI INCULSIONI NEURALI DI ALFA SINUCLEINA CHIAMATE CORPI DI LEWY CHE COMPAIONO PRIMA NEL BULBO OLFATTIVO POI NEI NEURONI ENTERICI , DA QUI , ATTRAVERSO LE VIE NERVOSE ASCENDENTI , FINO ALLA SOSTANZA NIGRA.

LA DIFFUSIONE DEI CORPI DI LEWY DIPENDE DALLA PROPAGAZIONE DA CELLULA A CELLULA

DI ALFA SINUCLEINA FINO ALLA FORMAZIONE DI AGGREGATI : SI PARTE DA UN OLIGOMERO DI ALFA SINUCLEINA PER ARRIVARE ALLA FORMAZIONE DI AGGREGATI .

OGGI SI CONOSCE IN MANIERA DETTAGLIATA LA COMPOSIZIONE DI QUESTI OLIGOMERI E QUINDI LA MECCANICA DI FORMAZIONE DEI CORPI DI LEWY .

DI CONSEGUENZA SI CONOSCONO ANCHE MECCANISMI COI I QUALI ANTAGONIZZARNE LA FORMAZIONE .

UNO E' LA AZIONE DELLA PROTEINA MODULINA 3 CHE LEGANDOSI AI RESIDUI 61 E 36 DELLA CATENA DEGLI OLIGOMERI BLOCCA LA SEQUENZA E L'ALTRO E' LA REAZIONE DI TRANSFLURAZIONE CIOE' DI TRASPORTO DI ZOLFO DALLA OMOCISTENINA ALLA CISTEINA E FORMAZIONE DI GLUTATIONE CHE E' UN ANTIOSSIDANTE ENDOGENO .

UN RUOLO FAVOREVOLE ALLA NON
ACCUMULAZIONE DI ALFANUCLEINA LO SVOLGE
UN FATTORE DI CRESCITA ENDOGENO
CHIAMATO IGF2 .

SI SA ANCHE DI PROTEINE CHE FAVORISCONO
LA FORMAZIONE DEI CORPI DI LEWY . E' IL CASO
DELLE CASPASI MA NEL LORO AMBITO SI E'
VISTO CHE CI SONO ANCHE CASPASI CAPACI DI
OSTACOLARE IL PROCESSO .

QUELLO CHE SAPPIAMO DELLA BIOLOGIA DEL
PARKINSON LO RICAVIAMO DA MODELLI
SPERIMENTALI CHE VENGONO USATI ANCHE
PER CAPIRE COME INTERVENIRE
FARMACOLOGICAMENTE NELLA TERAPIA E
PREVENZIONE DI QUESTA GRAVE E SEMPRE PIU'
DIFFUSA PATOLOGIA .

E' UTILE CHE A QUESTO PUNTO VENGA
CHIARITO IL SIGNIFICATO DEI SEGUENTI TERMINI
AUTOFAGIA : SI TRATTA DI UN PROCESSO
FISIOLOGICO CHE CONSENTE ALLE CELLULE DI

RIGENERARSI RICICLANDO LE LORO
COMPONENTI DANNEGGIATE .

PIROPTOSI : PROCESSO DI AUTODISTRUZIONE O
SUICIDIO CELLULARE PROGRAMMATA CONTRO
CELLULE CHE SONO STATE DANNEGGIATE IN
MANIERA IRREVERSIBILE

APOPTOSI : PROCESSO DI DISTRUZIONE
CELLULARE PROGRAMMATA VERSO CELLULE
INDESIDERATE

CAPITOLO IV

PRECOCITA' DI DIAGNOSI E PRECOCITA' DI INTERVENTO

UNA DIAGNOSI ACCURATA DELLE MALATTIA DI PARKINSON E' COSA IMPEGNATIVA ANCOR PIU' LO E' LA IDENTIFICAZIONE DELLE PRIME FASI DELLA MALATTIA .

IN QUESTO CAPITOLO RIFERIAMO DI COME LA MALATTIA SI STIA EVOLVENDO DA ENTITA' DIAGNOSTICA CLINICA AD ENTITA' SUPPORTATA DA BIOMARCATORI CHE PERMETTONO UNA DIAGNOSI PRECOCE .

QUESTO E' DI GRANDE IMPORTANZA TENENDO CONTO DEL FATTO CHE NEL MONDO CI SONO ALMENO 6 MILIONI DI INDIVIDUI AFFETTI DA QUESTA PATOLOGIA .

NEL CAPITOLO PRECEDENTE ABBIAMO SPIEGATO LA BIOLOGIA DEL PARKINSON DICENDO CHE LA SUA CARATTERISTICA E' LA PRESENZA DI CORPI DI LEWY FORMATI DA ACCUMULO DI ALFA-SINUCLEINA.

IL MODELLO DI DIFFUSIONE DELLA MALATTIA PORTA IL NOME DI UNO STUDIOSO BRAK SECONDO IL QUALE LA DEPOSIZIONE DI ALFA SINUCLEINA AVVIENE NELLA REGIONE CAUDALE DEL TRONCO ENCEFALICO E PROGREDISCE ATTRAVERSO IL TRONCO ENCEFALICO SUPERIORE FINO AD ARRIVARE ALLE REGIONI LIMBICHE ED ALLA NEOCORTECCIA .

RECENTEMENTE E' RICONOSCIUTA ANCHE UNA TRASMISSIONE DA UNA CELLULA ALL'ALTRA CIMILMENTE AD UNA INFEZIONE DA PRIONI .

LA DIAGNOSI RIMANE UNA SFIDA PERCHE' LE CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA MALATTIA SI SOVRAPPONGONO AD ALTRE CONDIZIONI NEURODEGENERATIVE ED I TEST DIAGNOSTICI O I BIOMARCATORI NON CONSENTONO ANCORA UNA DIAGNOSI DEFINITIVA FIN DALLE PRIME FASI .

D'ALTRA PARTE LA IDENTIFICAZIONE DELLA MALATTIA PRODROMICA E' UNA ESIGENZA DATO CHE LE FUTURE TERAPIE MODIFICANTI LA MALATTIA AVRANNO LE LORO MAGGIORI POSSIBILITA' DI SUCCESSO SE SI INTERVIENE IN QUESTA FASE .

I SEGNI CLINICI DISTINTIVI DELLA MALATTIA SONO BRADICINESIA, TREMORE A RIPOSO, RIGIDITA', CAMBIAMENTI DELLA POSTURA E DELLA ANDATURA , DISFAGIA , DISATRIA CHE GUIDANO LA PROGRESSIONE VERSO LA DISABILITA' MOTORIA.

ESSI SONO CAUSATI ALLA DEGERAZIONE DELLA SOSTANZA NIGRA ED ALLA PERDITA DI DOPAMINA .

PER LA PRECOCITA' DELLA DIAGNOSI E' MOLTO UTILE FARE RIFERIMENTO A SINTOMI NON MOTORI :IPOSMIA, COSTIPAZIONE, DISFUNZIONE URINARIA, IPOTENSIONE ORTOSTATICA ,PERDITA DI MEMORIA , DEPRESSIONE, DLORE DISTURBI DEL SONNO .

ESSI SONO CORRELATI ALLA DEGENERAZIONE DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO PERIFERICO E SONO FREQUENTI NREGLI ANNI INIZIALI E POSSONO COMPARIRE ANCHE DIECI ANNI PRIMA DELLA INSORGENZA DELLE CARATTERISTICHE MOTORIE .

AD ESEMPIO SI E' VISTO CHE IL 90 % DELLE PERSONE CHE MANIFESTANO DISTURBI DEL SONNO IN FASE REM DOPO DIECI ANNI SVILUPPANO I SINTOMI MOTORI DEL PARKINSON .

ESSI VANNO RACCOLTI CON ATTENZIONE NELLO STUDIO DI UN PAZIENTE .

DI GRANDE AIUTO SONO LE TECNICHE DI RISONANZA MAGNETICA : IMAGING ALLA NEUROMIELINA , MAPPATURA QUANTITATIVA DELLA SUSCETTIBILITA' ,VALUTAZIONE VISIVA DELL'IPERDENSITA' NIGRALE DORSALE INSIEME ALLA DISPONIBILITA' DI RADIONUCLIDI PER ESAMINARE LA FUNZIONE DOPAMINERGICA STRIATALE PRE SINAPTICA E POST SINAPTICA .

INFINE SONO DISPONIBILI TECNICHE DI MAPPATURA GENETICA .

DAL GIUGNO 2023 E' DISPONIBILE ED E' IN FASE DI SPERIMENTAZIONE UN TEST SALIVARE PER IL DOSAGGIO DELLA ALFA SINUCLEINA . A SECONDA DEL TIPO DI ALFA SINUCLEINA CHE SI TROVA SI PUO' DISCRIMINARE FRA MALATTI DI PARKINSON , DEMENZA A CORPI DI LEWY , ATROFIA MULTISISTEMICA .

COVID E PARKINSON

CAPITOLO V : TERAPIA NATURALE

PURTROPPO SAPPIAMO CHE LA TERAPIA MEDICA ATTUALMENTE DISPONIBILE E' SOLO PALLIATIVA PERCHE' VA A SOSTITUIRE LA CARENZA DI DOPAMINA CON UN APPORTO ESTERNO CHE VA OPPORTUNAMENTE DOSATO IN BASE ALLA VALUTAZIONE CLINICA .

DI CONSEGUENZA NESSUNA TERAPIA ATTUALE PUO' ARRESTARE O INVERTIRE IL DANNO NEUROLOGICO DE MORBO DI PARKINSON .

NEGLI ULTIMI VENTI ANNI LA RICERCA HA DIMOSTRATO IN VITRO ED IN VIVO LA IMPORTANZA DELLA TERAPIA CON FUNGHI MEDICINALI .

ESSI SONO COMPOSTI DA PROTEINE, COMPOSTI FENOLICI ,MELATONINA,ERGOSTEROLO,TERPENOIDI .

QUESTE COMPONENTI HANNO UNA AZIONE : ANTIOSSIDANTE, ANTINFIAMMATORIA, IMMUNOMODULANTE, ANTIMICROBICA, ANTITUMORALE .

(LEGGERE AL-OBAIDI JR PROTEOMICA DEI FUNGHI COMMESTIBILI UNA MINI RECENSIONE .ELECTROPHORESIS VOL 37 ,N 10 PP1257-63 2016)

RISPETTO ALLE PATOLOGIE NEUROVEGETATIVE SI SA ATTUALMENTE CHE I FUNGHI GRIFOLA FRONDOSA, HERICIUM ERINACEUS, E GANODERMA LUCIDUM SONO UTILI INFLUENZANO LE FUNZIONI COGNITIVE NELLA'ALZHEIMER .

PER IL NOSTRO DISCORSO SAPPIAMO CHE GANODERMA LUCIDUM DETTO ANCHE REISCHI RECUPERA LA DISFUNZIONE SINAPTICA E RIDUCE LA ATTIVAZIONE MICROGLIALERIDUCENDO LA MORTE DEI NEURONI CHE PRODUCONO DOPAMINA (ZHANG R , XU S ET AL)

IN QUESTO CASO DIVENTANO PIU' DI UNA TERAPIA SOSTITUTIVA , QUALE E' QUELLA FARMACOLOGICA .

MAGGIORI RISULTATI SI SONO OTTENUTI E SI OTTERRANNO DALLA CONOSCENZA DELLA COMPOSIZIONE IN PROTEINE IN QUANTO SONO QUESTE ULTIME CHE SVOLGONO LE FUNZIONI TERAPEUTICHE PIU' AD AMPIO SPETTRO RELATIVAMENTE AL CONTRASTO DELLA DEGENERAZIONE NERVOSA .

LE PROTEINE CONTENUTE NEI FUNGI AGARICUS (LARICIFOMES OFFICINALIS) E MAITAKE (GRIFOLA FRONDOSA).

LE PROTEINE SONO STATE ESTRATTE CON IL METODO DI PRECIPOTAZIONE IN ACIDO TRICLOROACETICO , DAGLI ESTRATTI LE PROTEINE SONO STATE IDENTIFICATE MEDIANTE RICERCA DI DATI SU DATABASE DELLE PROTEINE SWISS-PROT HOMO SAPIENSUTILIZZANDO IL MOTORE DI RICERCA PEAKS X + DB .

LO SCOPO E' DI TROVARE NEI FUNGHI PROTEINE AVENTI STRUTTURA E FUNZIONI SIMILI A QUELLE PRESENTI NELL'UOMO

IL PROTEOMA DI AGARIKON CONTIENE 117 PROTEINE MENTRE QUELLO DI MAITAKE CONTIENE 97 PROTEINE .

TRA AGARIKON E MAITAKE CI SONO 134 PROTEINE COMUNI E 58 MODIFICATE TRA I DUE FUNGHI .

QUESTE PROTEINE SONO SIMILI A QUELLE UMANE CHE INTERVENGONO COME NEUROPROTETTIVE, QUINDI USARLE IN TERAPIA SIGNIFICA SUPPLEMENTARE UN DEFICIT E QUINDI FARE TERAPIA SPECIFICA NON MERAMENTE SOSTITUTIVA .

LE PROTEINE CHE SI TROVANO NEI FUNGHI STUDIATI INTERVENGONO A SOSTEGNO DEI SEGUENTI MECCANISMI NEUROPROTETTIVI:

1-GLICOLISI – IL cervello dipende principalmente dal glucosio come fonte di energia per mantenere le normali funzioni. L'invecchiamento

compromette il metabolismo del glucosio riducendo i livelli di ATP, si verifica una riduzione del flusso di energia .Si deve realizzare una upregulation della glicolisi cioè del flusso di energia .Le proteine contenute in agaricus e maitake sovra-regolano la glicolisi e quindi svolgono un ruolo protettivo .

2-UBIQUITINAZIONE DI PROTEINE

L'ubiquitinazione delle proteine è un processo regolatorio che si verifica all'interno di una cellula per degradare le molecole proteiche. Durante il processo, piccole proteine note come ubiquitine si attaccano alle molecole proteiche che devono essere degradate. Queste molecole di ubiquitina segnalano efficacemente la proteina per la degradazione da parte di un proteosoma o degradatore di proteine.

3-AUTOFAGIA MEDIATA DA CHAPERON O MICROAUTOFAGIA

L'autofagia mediata da chaperone (CMA) si riferisce alla selezione chaperone-dipendente di proteine citosoliche solubili che vengono poi indirizzate ai lisosomi e traslocate direttamente attraverso la membrana del lisosoma per la degradazione. Le caratteristiche uniche di questo tipo di autofagia sono la selettività sulle proteine che vengono degradate da questa via e il passaggio diretto di queste proteine attraverso la membrana lisosomiale senza la necessità di formazione di vescicole aggiuntive

4-UNFOLDED PROTEIN –RISPOSTA PROTEICA NON RIPIEGATA

Sistema di Risposta alle Proteine non ripiegate (UPR)

Il Reticolo Endoplasmatico (RE) è responsabile della sintesi proteica, della trasformazione post-traduzionale, del ripiegamento delle proteine appena sintetizzate e, infine, del trasporto delle proteine biologicamente attive verso i propri siti target.

Normalmente il corretto ripiegamento proteico è garantito da chaperoni molecolari (chaperonine), foldasi e lectine.

Le alterazioni intracellulari causate da una varietà di fattori stressanti, come la carenza del glucosio, l'anomala regolazione del calcio, l'infezione virale e l'ipossia, possono modificare il ripiegamento proteico portando all'accumulo di proteine mal-ripiegate e, di conseguenza, indurre lo stress del RE.

Quindi il RE, per conservare il suo normale equilibrio fisiologico, richiede l'attivazione del "Sistema di risposta alle proteine mal-ripiegate" (UPR – Unfolded protein response) che mira a ripristinare il RE e l'omeostasi cellulare.

Se l'UPR non riesce a ripristinare l'integrità cellulare, vengono attivati i segnali a cascata della morte cellulare e la cellula va incontro ad apoptosi (172). In particolare, quando il corretto ripiegamento non può essere ripristinato, le proteine ripiegate in modo errato

sono destinate alle vie di degradazione associate al RE (ERAD – Endoplasmic Reticulum Associated Degradation) per il loro processamento e, se le proteine non ripiegate o mal-ripiegate continuano ad accumularsi, negli eucarioti viene attivato l'UPR.

Esso svolge tre funzioni: adattamento, allarme e apoptosi. Durante l'adattamento, l'UPR cerca di ristabilire il corretto ripiegamento

proteico, inducendo l'espressione di chaperonine, che migliorano il ripiegamento stesso

5-SNARE (Recettore snap) sono proteine di circa 100-300 aminoacidi che mediano la fusione delle membrane biologiche localizzandosi sia sulle membrane vescicolare che sulla membrana bersaglio.

Hanno un ruolo fondamentale nelle funzioni neuronali :inizio e crescita di neuriti , specificazione degli assoni , estensione degli assoni , sinaptogenesi , trasmissione sinaptica.

Il complesso fra snare e membrane delle vescicole e' fondamentale per la pulizia della cellula nervosa ed il rilascio di neurotrasmettitori un ostacolo alla formazione di questi complessi porta neuro-degenerazione .Le proteine contenute in agaricus e maitake supportano questo meccanismo.

6-MORTE CELLULARE IMMUNOGENICA E REGOLAZIONE DELLA APOPTOSI : consiste nella attivazione del processo di apoptosi a livello di neuroni da parte di cellule del sistema immunitario .

Il mantenimento di una omeostasi cellulare è assicurato dall'equilibrio controllato fra proliferazione ed eliminazione cellulare per tutta la vita di un organismo .

Il sistema nervoso è diverso in questo dalle altre parti di un organismo perche' la divisione e la proliferazione delle cellule neuronali sono principalmente limitate allo stadio embrionale . La soglia richiesta per indurre la apoptosi diventa molto più grande quando il sistema nervoso maturo è stabilito , con una conseguente morte cellulare notevolmente inferiore .

Infatti i neuroni maturi restringono notevolmente la via della apoptosi dopo lo sviluppo per garantire la sopravvivenza ed il mantenimento a lungo termine per tutta la vita .

Le proteine in agaricus e maitake sono legate alla regolazione della morte cellulare immunogenica (cioè prodotta dalla azione di sorveglianza del sistema immunitario) ed alla apoptosi

7- IMPORTAZIONE DI PROTEINE MITOCONDRIALI

Questo è un processo fisiologico attraverso il quale il 90 % delle proteine del mitocondrio viene sintetizzato sulla base delle informazioni contenute nel genoma e poi importate nel mitocondrio .

La sequenza di aminoacidi che costituisce la proteina mitocondriale è fondamentale per indirizzare la proteina verso l'interno del mitocondrio

Essa viene raccolta da proteine dette chaperon che mantengono la proteina che deve entrare in uno stato non ripiegato .

La proteina chaperon sfrutta la energia dell'ATP e la differenza di potenziale elettrico fra l'interno e l'esterno delle membrane mitocondriali .

LA ALFA SINUCLEINA , LA AMILOIDE ALFA BETA E LA TAU SI POSSONO COMPORTARE COME DEI PRIONI

Un prione (dall'inglese prion, acronimo di Proteinaceous infective-only particle, particella proteica puramente infettiva) è una molecola di natura proteica, un isomero conformazionale di una glicoproteina, con la capacità di trasmettere la propria forma mal ripiegata a varianti normali della stessa proteina

LE PROTEINE CONTENUTE IN AGARICUS E MAITAKE INTERVENGONO NELLA PREVENZIONE DELLA AGGREGAZIONE E NELLA NEUROTOSSICITA' DI AMILOIDE (alfa E BETA) NELL'ALZHAIMER E DI ALFA SINUCLEINA NEL PARKINSON .

**LO FANNO ESERCITANDO UNA SPECIE DI CONTROLLO DI QUALITA' DI
CHE CONSISTE NEL MANTENERE UNA OMEOSTASI PROTEICA IN MODO
CHE I PROTEOSOMI CHE SI FORMANO VENGANO ELIMINATI .**