

INCIDENZA DEL MORBO DI PARKINSON NEI PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI TRATTATI CON ANTI-TNF α

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson (*Parkinson disease*, PD) è una malattia multifattoriale neurodegenerativa, caratterizzata da tremore a riposo, bradicinesia, rigidità e instabilità posturale, che si colloca tra le più comuni malattie neurodegenerative tardive, colpendo circa l'1%-2% delle persone con più di 60 anni [1]. Recenti evidenze scientifiche hanno mostrato come diverse mutazioni genetiche possano essere coinvolte nella patogenesi della malattia; in particolare, le mutazioni nel gene che codifica per la protein-chinasi *leucine-rich repeat kinase 2* (LRRK2) sono state individuate come un fattore di rischio per lo sviluppo di PD [2]. Comunque variazioni sul locus di questo stesso gene sono state individuate in altre patologie di natura infiammatoria, tra cui le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) [3, 4]. *Le MICI sono disordini infiammatori di tipo cronico, immuno-mediati, ad eziopatogenesi non ben definita, che comprendono malattia di Crohn (MC) e rettocolite ulcerosa (RCU)*. Sebbene la prima possa interessare tutto il tratto gastro-intestinale, mentre la seconda resta confinata all'intestino crasso, entrambe hanno un andamento cronico-intermittente, che prevede la presenza di periodi di attività di malattia alternati a periodi di remissione. Le manifestazioni tipiche includono dolore addominale, diarrea, sanguinamento, perdita di peso, nonché interessamento infiammatorio a carico di altri organi ed apparati, come quello muscolo-scheletrico, visivo e cutaneo [5]. Dati sperimentali suggeriscono che la proteina LRRK2 sia un modulatore importante del sistema immune, collegando fisiologicamente PD e MICI. In particolare, numerosi studi hanno indagato il ruolo della neuro-infiammazione nella patogenesi e nella progressione della PD ed hanno segnalato livelli elevati di mediatori pro-infiammatori nel liquido cerebrospinale, nello striato e nella sostanza nigra di modelli animali sperimentali e di pazienti affetti da PD [6]. Allo stesso modo, l'infiammazione sistemica e l'alterata autofagia sono state identificate come componenti cruciali della patogenesi delle MICI, e pertanto la necessità di una riduzione dell'infiammazione si è consolidata come uno dei principali bersagli terapeutici [7]. Nonostante tali intriganti presupposti biologici, i dati clinici riguardo ad una associazione tra PD e MICI sono ancora scarsi. Sul numero di aprile 2018 della rivista *Jama Neurology* sono stati pubblicati i risultati di uno studio di coorte retrospettivo, il cui obiettivo è stato quello di valutare l'incidenza di PD tra i pazienti con MICI ed identificare se il trattamento con i farmaci diretti contro il fattore di necrosi tumorale α (anti-TNF α) potesse in qualche modo modificare il rischio di sviluppare la PD [8].

METODI DELLO STUDIO

I dati per la conduzione dello studio sono stati ricavati da due grandi database amministrativi: il database commerciale *Truven Health MarketScan* e il database *Medicare Supplemental*, consultati relativamente al periodo tra gennaio 2000 e marzo 2016. Il primo contiene le prescrizioni ospedaliere ed ambulatoriali dei dipendenti provenienti da tutte le regioni di censimento degli Stati Uniti che sono coperte da una varietà di piani e servizi sanitari a pagamento, mentre il database *Medicare Supplemental* registra l'esperienza di assistenza sanitaria delle persone con assicurazione integrativa. Sono stati quindi selezionati i pazienti affetti da MICI di almeno 18 anni di età, con una storia clinica di almeno 12 mesi ed un follow-up, dopo la prima diagnosi di MICI, di almeno 6 mesi, mentre sono stati esclusi coloro che presentavano una diagnosi di PD precedente alla diagnosi di MICI. La coorte di pazienti affetti da MICI così selezionata è stata affiancata da una coorte di pazienti di controllo, anch'essi senza diagnosi di PD precedente alla data di arruolamento. La diagnosi di PD è stata accertata mediante almeno due schede per ciascun paziente riportante i codici di riferimento per la patologia, nonché di almeno una prescrizione di farmaci legati a tale condizione quali: levodopa, carbidopa (o la combinazione carbidopa-levodopa) ed amantadina; agonisti della dopamina (apomorfina, bromocriptina, rotigotina, ropinirolo e pramipexolo); inibitori della monoammina ossidasi B (selegilina, rasagilina e safinamide); farmaci anticolinergici (benztropina mesilato, triexilfenidil idrocloride, orfenadrina citrato e prociclidina cloridrato); o inibitori di cateco-O-metiltransferasi (entacapone e tolcapone). I partecipanti sono stati seguiti fino all'insorgenza di PD o fino al termine dello studio (marzo 2016).

RISULTATI DELLO STUDIO

Un totale di 657.637 pazienti affetti da MICI sono stati individuati nei database, ma solo 144.018 sono stati inclusi nell'analisi, in quanto rientranti nei criteri di inclusione. Di loro, 84.436 (21.9%) presentavano una diagnosi di RCU, 56.507 (58.6%) di MC e 3075 (2.1%) di colite indeterminata. Una coorte di 720.090 pazienti non affetti da MICI, appaiata per età e sesso, è stata utilizzata come gruppo di controllo. Su un totale di 864.108, lo 0.2% (n = 1796) dei pazienti andava incontro a diagnosi di PD. L'incidenza di PD risultava maggiore del 28% nei pazienti affetti da MICI rispetto ai controlli. In particolare, nei pazienti con MICI sono stati riscontrati 371 casi di PD, mentre nella coorte di controllo 1425, mostrando un tasso di incidenza relativo di PD nel totale dei pazienti affetti da MICI vs i controlli di 1.28 (Intervallo di Confidenza (IC) 1.14-1.44), che era statisticamente significativo ($p < 0.001$). Quando suddivisi per sottotipo di MICI, i dati mostravano 122 casi di PD nella coorte di pazienti con MC e 480 dei loro controllo appaiati, con un tasso d'incidenza relativo di 1.26 (IC 1.03-1.54) e significatività statistica ($p = 0.02$). Nei pazienti con RCU si

sono riscontrate 243 nuovi casi di diagnosi di PD vs 913 nella coorte di controllo, per un tasso di incidenza relativo di 1.31 (IC 1.14-1.51) ed una significatività di $p < 0.001$. Gli Autori hanno quindi valutato il ruolo della terapia con anti-TNF α nei pazienti affetti da MICI e la correlazione con lo sviluppo di PD. Un totale di 13.089 pazienti con MICI è stato sottoposto a terapia con farmaci anti-TNF α , includenti adalimumab, certolizumab, golimumab ed infliximab, ed in questo gruppo sono stati registrati solo 2 casi di PD, rispetto ai 369 casi del gruppo con MICI non trattato con anti-TNF α . Pertanto si individuava una significativa ($p = 0.03$) differenza nel tasso di incidenza di PD, che era 0.08 nei pazienti trattati con anti-TNF α e 0.76 nei non trattati, raggiungendo un tasso di incidenza relativo nel gruppo esposto di 0.22 (IC 0.05-0.88) ed una riduzione della stessa incidenza di PD del 78%.

CONCLUSIONI

Il riscontro di un tasso d'incidenza di PD maggiore del 28% nei pazienti con MICI rispetto alla coorte di controllo è in linea con i risultati presenti in letteratura [9], tuttavia in questo nuovo studio gli Autori hanno voluto analizzare il ruolo degli anti-TNF α nello sviluppo di PD, riscontrando una minore incidenza di tale patologia nei pazienti affetti da MICI trattati con questi farmaci. Il preciso meccanismo per cui i pazienti affetti da MICI risultino più a rischio di sviluppare la PD resta ancora incerto, tuttavia numerosi studi hanno suggerito che l'infiammazione cronica giochi un ruolo fondamentale, andando a contribuire alla neuro-infiammazione ed alla perdita di neuroni dopaminergici [10]. Inoltre, i profili pro-infiammatori di citochine osservati nel fluido cerebrospinale e nel sangue periferico, come pure nello striato e nella sostanza nigra dei modelli animali e nei pazienti con PD, sono notevolmente sovrapponibili a quelli osservati nei pazienti con MICI [11, 12]. Le terapie con anti-TNF α sono attualmente approvate per una serie di disturbi autoimmuni, tra cui le MICI [13]. Le attuali strategie terapeutiche per la PD sono focalizzate sul miglioramento sintomatologico, sebbene la ricerca scientifica abbia come obiettivo la comprensione dei meccanismi molecolari sottostanti, al fine di modificare definitivamente la storia della patologia [14]. Alla luce di tali evidenze, il controllo sui processi infiammatori è stato suggerito come promettente obiettivo terapeutico per il trattamento della PD e di altre malattie neurodegenerative [15, 16]. È interessante notare che molecole di grandi dimensioni come gli anti-TNF α non dovrebbero poter attraversare la barriera ematoencefalica quando la stessa è integra. Da un lato, i risultati di questo studio suggeriscono che il controllo periferico dell'infiammazione sia già sufficiente ad indurre una riduzione nel rischio di PD. Al contempo, lasciano anche ipotizzare che verosimilmente, nei pazienti affetti da MICI, la barriera ematoencefalica sia in qualche modo compromessa e permetta il passaggio degli agenti anti-TNF α ed a supporto di ciò esistono dati provenienti da modelli animali [17]. Restano tuttavia aperti alcuni interrogativi. Infatti, sebbene la teoria del substrato infiammatorio comune suggerisca il razionale biologico per una maggiore suscettibilità al PD nei pazienti

affetti da MICI, non è stato finora evidenziato il contrario, cioè non è stata messa in luce una maggiore suscettibilità alle MICI nei pazienti con PD. Inoltre, considerando che circa il 40% dei pazienti trattati con anti-TNF α non è rispondente alla terapia [18], resta sconosciuta la probabilità di sviluppo di PD in questa evenienza. Infine, è riportato che l'uso di anti-TNF α nei pazienti affetti da MICI può condurre all'insorgenza od all'esacerbazione di condizioni neurologiche [19], e questo mal si concilia con l'ipotesi del controllo dell'infiammazione capace di inibire lo sviluppo di PD.

KEY POINTS

- ✿ *NEI PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI È MAGGIORE L'INCIDENZA DELLA MALATTIA DI PARKINSON, MA L'USO DEGLI ANTI-TNFA NE HA DIMOSTRATO LA RIDUZIONE SIGNIFICATIVA*
- ✿ *MODULARE L'INFIAMMAZIONE SISTEMICA NEGLI INDIVIDUI A RISCHIO POTREBBE RIDURRE L'INCIDENZA DELLA MALATTIA DI PARKINSON*
- ✿ *RESTA DA COMPRENDERE QUALI SIANO GLI "INTERRUTTORI" GIUSTI DA SPEGNERE*

BIBLIOGRAFIA

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):901-905.
2. Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*. 2004;44(4):601-607.
3. Bae JR, Lee BD. Function and dysfunction of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2): Parkinson's disease and beyond. *BMB Rep*. 2015;48(5):243-248
4. Hui KY, Fernandez-Hernandez H, Hu J, et al. Functional variants in the LRRK2 gene confer shared effects on risk for Crohn's disease and Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 2018;10(423): 7795.
5. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2066-78.
6. Olmos G, Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014:861231.
7. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*. 2007;39(5):596-604.
8. Peter I, Dubinsky M, Bressman S, Park A, Lu C, Chen N, Wang A. Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and Incidence of Parkinson Disease Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *JAMA Neurol*. 2018 Apr 23.
9. Lin JC, Lin CS, Hsu CW, Lin CL, Kao CH. Association between Parkinson's disease and inflammatory bowel disease: a nationwide Taiwanese retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1049-1055.
10. Nagatsu T, Mogi M, Ichinose H, Togari A. Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2000;(60):277-290.
11. Mogi M, Harada M, Riederer P, Narabayashi H, Fujita K, Nagatsu T. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients. *Neurosci Lett*. 1994;165(1-2):208-210.
12. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):329-342.
13. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med*. 2013; 11:88.
14. Wang Q, Liu Y, Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl Neurodegener*. 2015; 4:19.
15. Tobinick EL, Gross H. Rapid improvement in verbal fluency and aphasia following perispinal etanercept in Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 2008; 8:27.
16. Tobinick E, Gross H, Weinberger A, Cohen H. TNF-alpha modulation for treatment of Alzheimer's disease: a 6-month pilot study. *Med Gen Med*. 2006;8(2):25.
17. Barnum CJ, Chen X, Chung J, et al. Peripheral administration of the selective inhibitor of soluble tumor necrosis factor (TNF) XPro[®]1595 attenuates nigral cell loss and glial activation in 6-OHDA hemiparkinsonian rats. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(3):349-360.
18. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7: e135.
19. Morís G. Inflammatory bowel disease: an increased risk factor for neurologic complications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(5):1228-1237.