

Bergamo, 9 marzo 2006

CORRELATI ELETTROFISIOLOGICI DEL DANNO NEURODEGENERATIVO

Diego Centonze

**Clinica Neurologica, Università Tor Vergata, Roma
Fondazione Santa Lucia/CERC, Roma**



concezione classica di necrosi e di apoptosi

Necrosi:

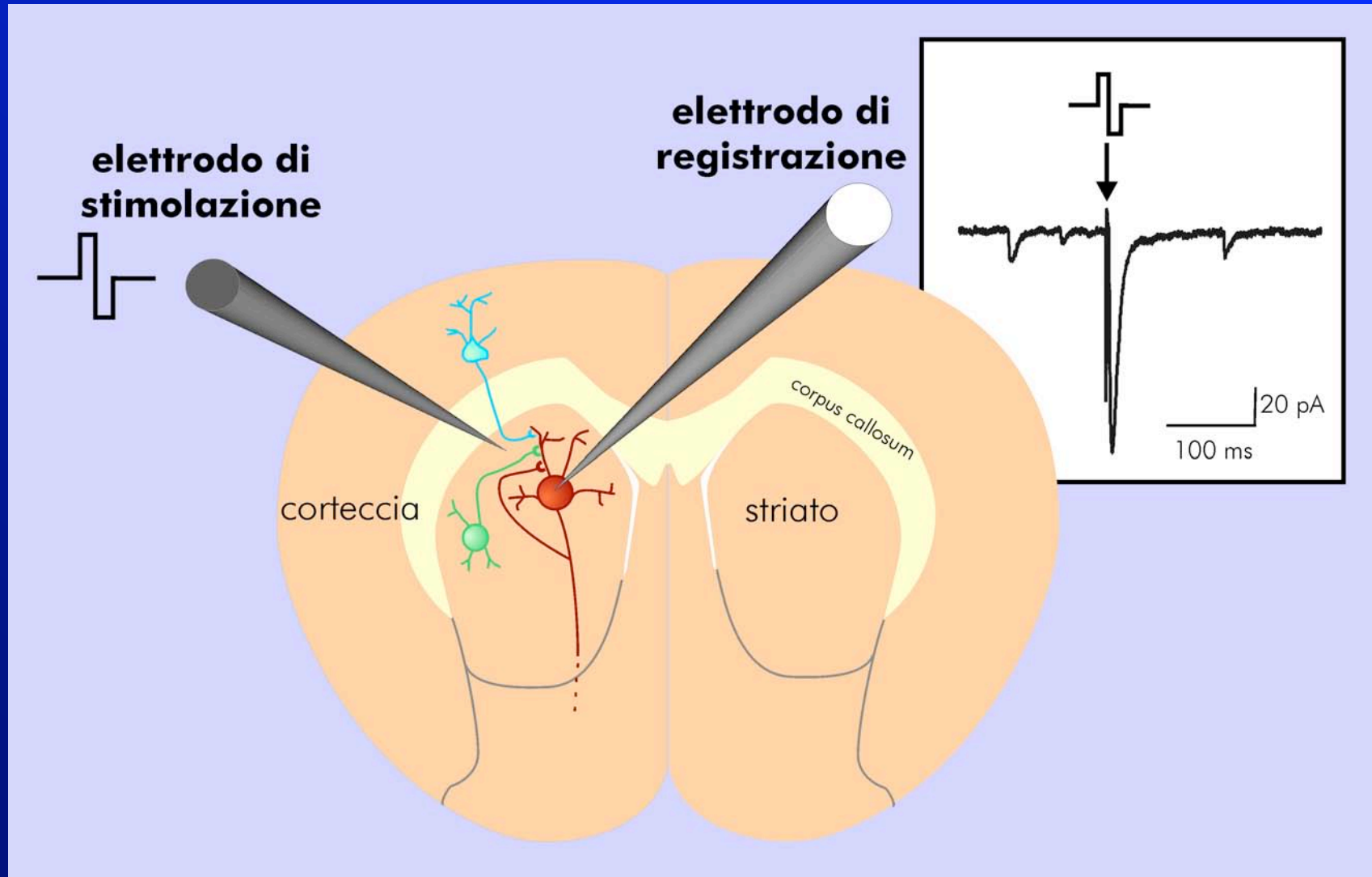
**rigonfiamento cellulare passivo,
danno mitocondriale acuto,
lisi della membrana, infiammazione, edema**

Apoptosi:

**distruzione cellulare attiva, shrinkage cellulare,
aggregazione cromatinica, non infiammazione**

2- possibili correlati fisiologici del danno neuronale in corso di sclerosi multipla sperimentale

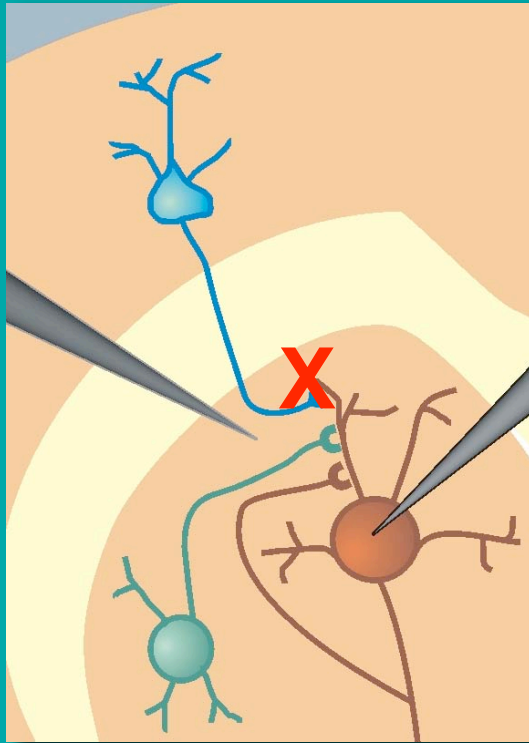
registrazione elettrofisiologica di singoli neuroni in fettine corticostriatali



isolamento farmacologico della trasmissione GABAergica e glutammatergica

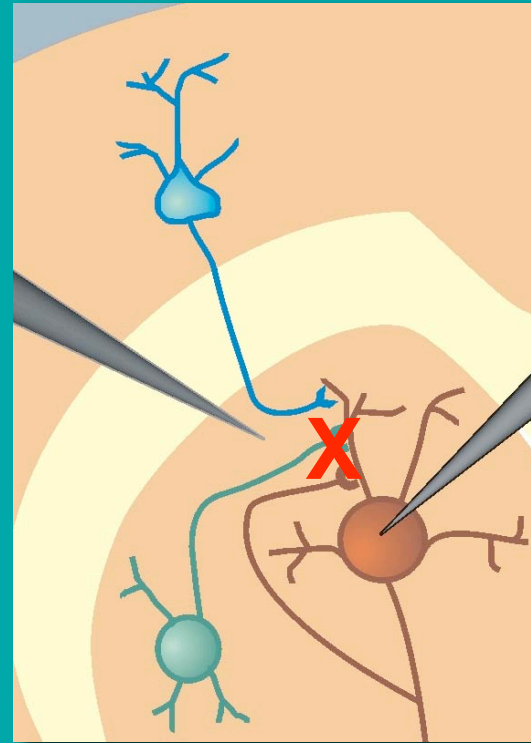
GABA

in 30 μ M APV
+ 10 μ M CNQX

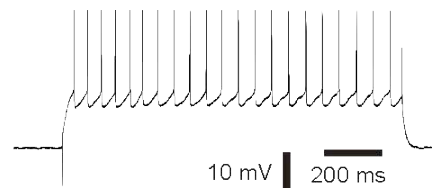
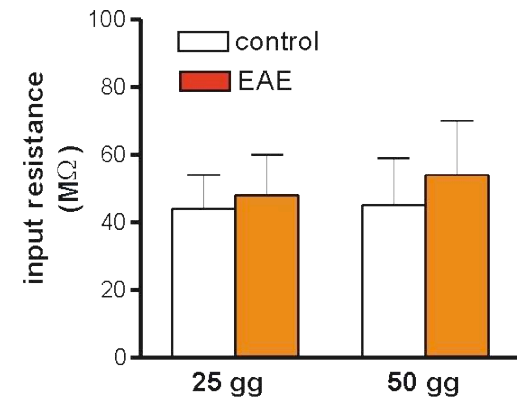
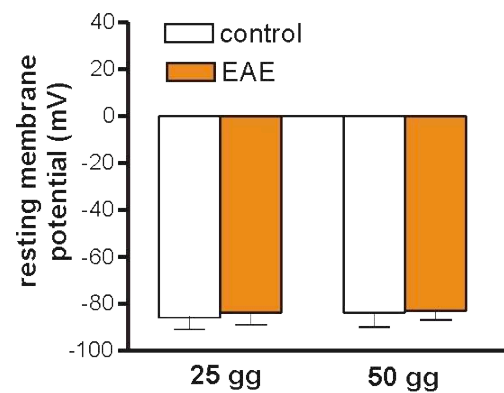


Glutammato

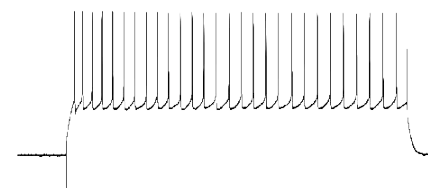
in 10 μ M bicucullina



l'induzione della EAE non modifica le proprietà di membrana dei neuroni striatali



control



EAE 25gg

indizi a favore di un rimaneggiamento della trasmissione sinaptica glutammatergica nella SM e nella EAE

SM

- Vallejo-Illarramendi A et al (2005). Increased expression and function of glutamate transporters in MS. Neurobiol Dis. 101:233-242
- Srinivasan R et al (2005). Evidence of elevated glutamate in MS using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. Brain 128:1016-25
- Sarchielli P et al (2003). Excitatory amino acids and MS: evidence from cerebrospinal fluid. Arch Neurol. 60:1082-8

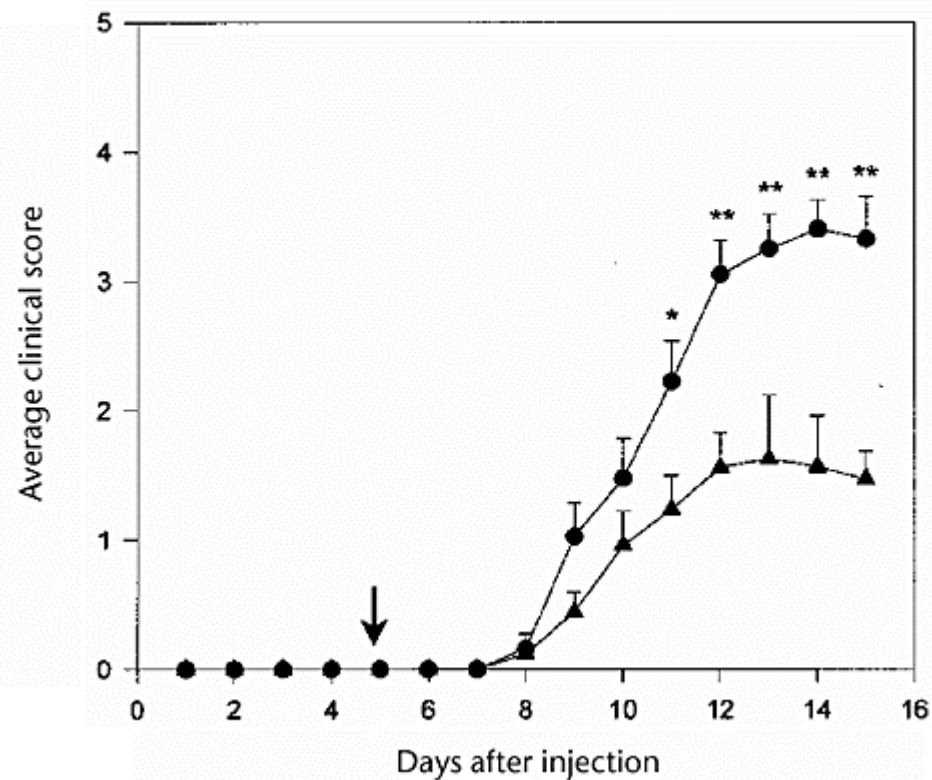
EAE

- Ohgoh M et al (2002). Altered expression of glutamate transporters in EAE. J Neuroimmunol. 125:170-8
- Hardin-Pouzet H et al (1997). Glutamate metabolism is down-regulated in astrocytes during EAE. Glia. 20:79-85

Glutamate excitotoxicity in a model of multiple sclerosis

Pitt et al., Nature Medicine 2000

Clinical course of
adoptive transfer EAE:
effect of treatment with
NBQX

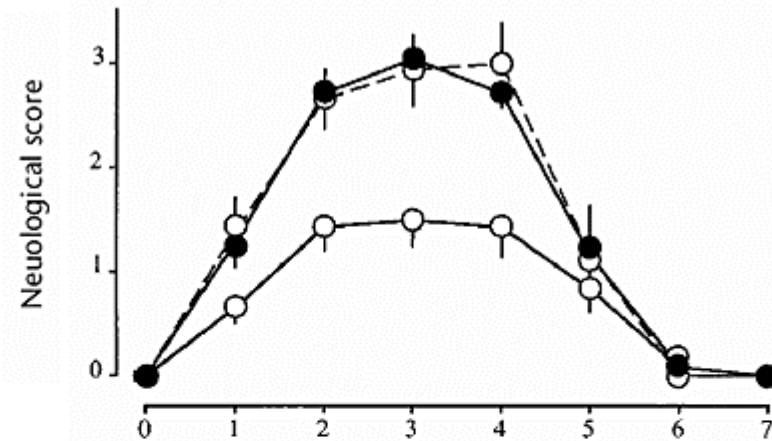


Autoimmune encephalomyelitis ameliorated by AMPA antagonists

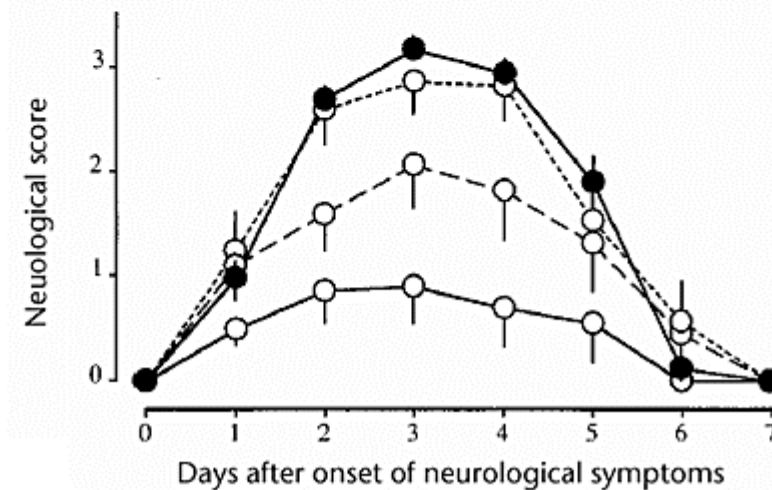
Smith et al.,
Nature Medicine 2000

Dose-response
relationship of
AMPA/kainate
antagonists on motor
disability induced by
autoimmune
encephalomyelitis in
rats

a



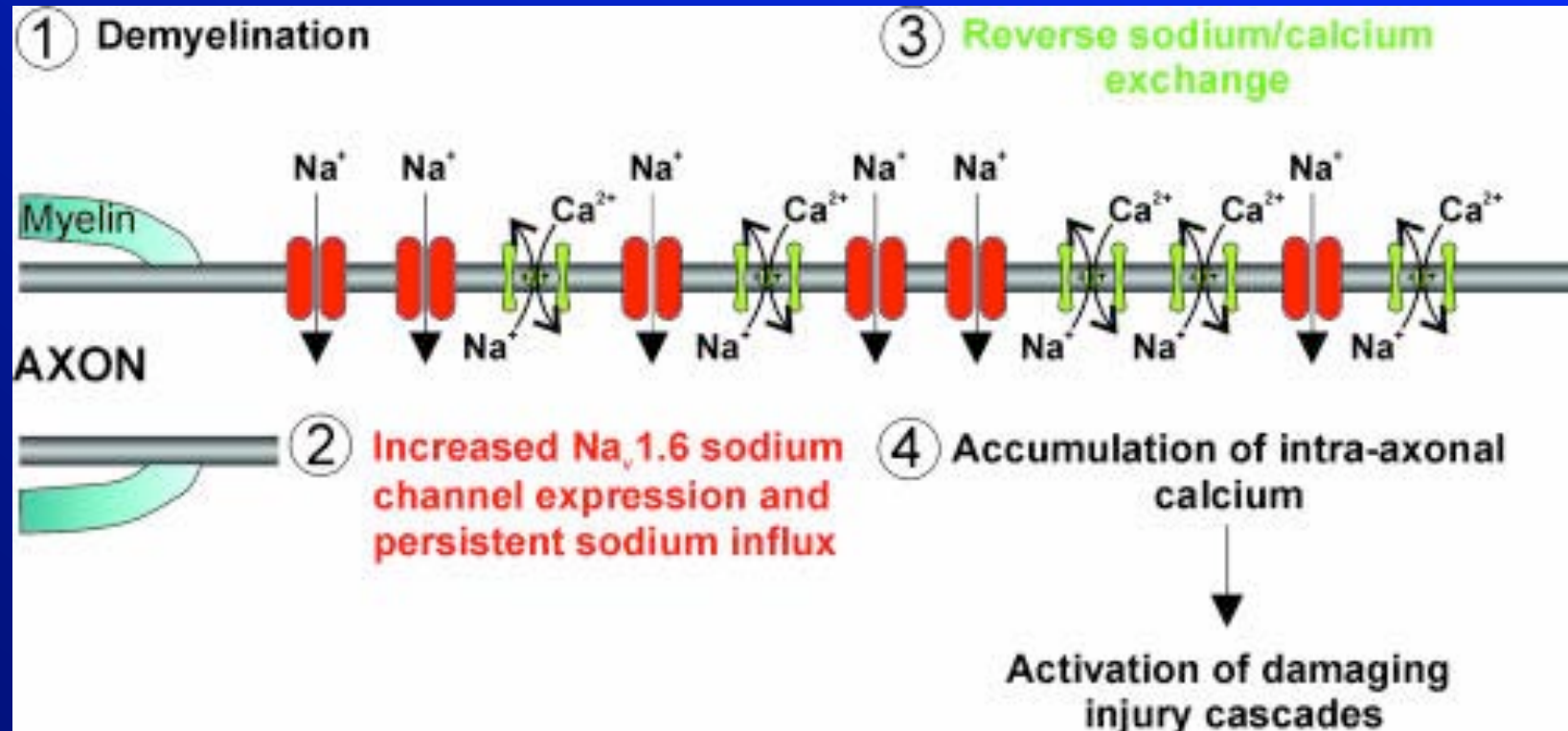
b



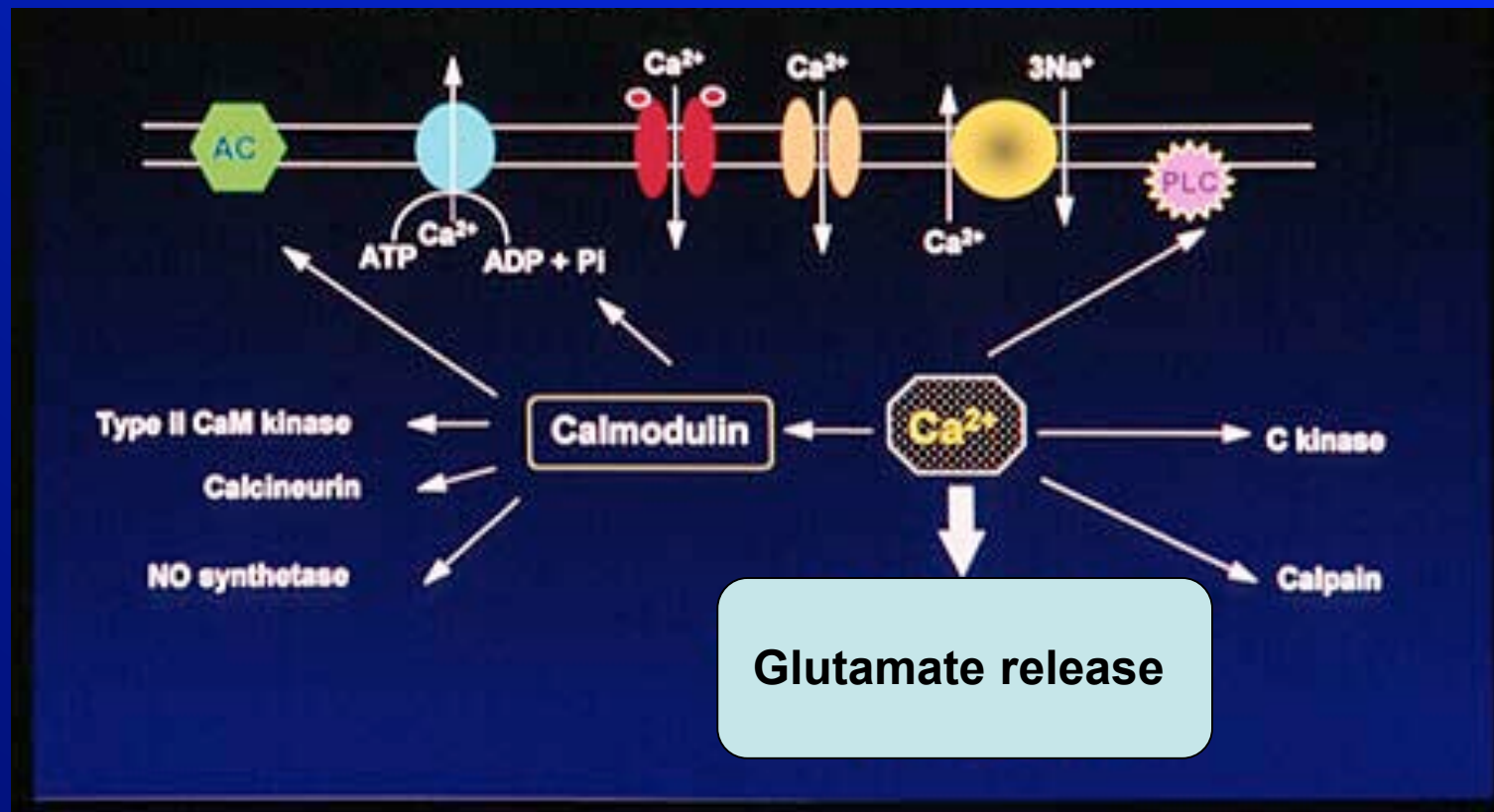
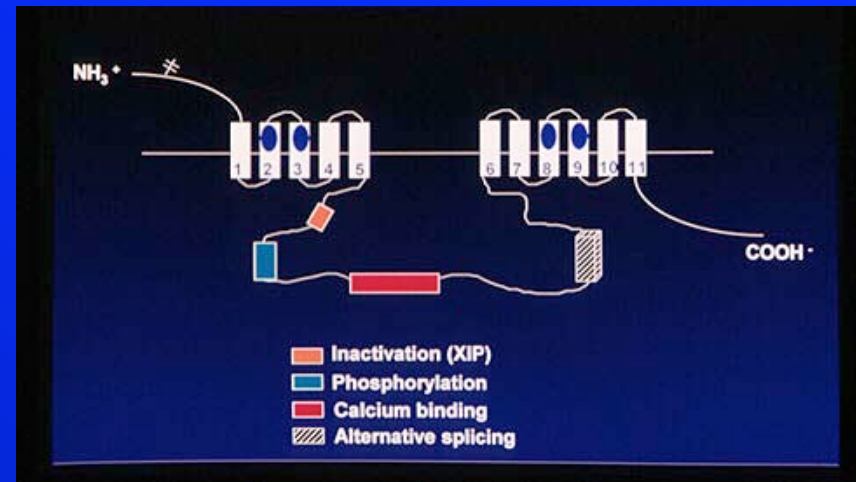
Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: Altered axonal expression of $\text{Na}_v1.2$ and $\text{Na}_v1.6$ sodium channels and $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger

Matthew J. Craner^{1*}, Jia Narcombe², Joel A. Black^{1*}, Caroline Hartle², M. Louise Cuzner², and Stephen G. Waxman^{1,3}

¹Department of Neurology and Paralyzed Veterans of America/Eastern Paralyzed Veterans Association Neuroscience Research Center, Yale School of Medicine, New Haven, CT 06510; ²Rehabilitation Research Center, Veterans Affairs Medical Center, West Haven, CT 06516; and ³Department of Neuroinflammation, Institute of Neurology, University College London, London WC1N 3BG, United Kingdom



SCAMBIATORE SODIO/CALCIO



indizi a favore di un rimaneggiamento della trasmissione sinaptica GABAergica in corso di SM

Brain excitability changes in the relapsing and remitting phases of multiple sclerosis: a study with transcranial magnetic stimulation

M. Donatella Caramia^{a,b,*}, M. Giuseppina Palmieri^{a,b}, M. Teresa Desiato^{a,b}, Laura Boffa^{a,b}, Pierluigi Galizia^{a,b}, Paolo M. Rossini^{c,d}, Diego Centonze^{a,b}, Giorgio Bernardi^{a,b}

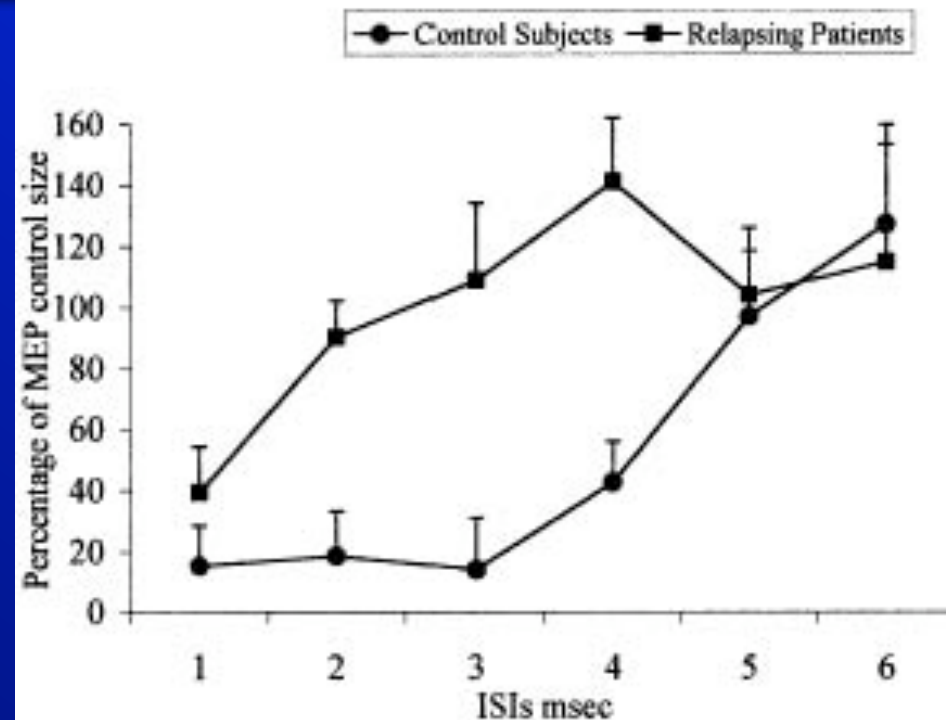
^aDipartimento di Neuroscienze, Clinica Neurologica, Università di Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Rome, Italy

^bFondazione S. Lucia, Rome, Italy

^cDivisione di Neurologia, Ospedale Fatebenefratelli, AfaR, Rome, Italy

^dClinica Neurologica, Università Campus Biomedico, Rome, Italy

Clinical Neurophysiology 115 (2004) 956–965



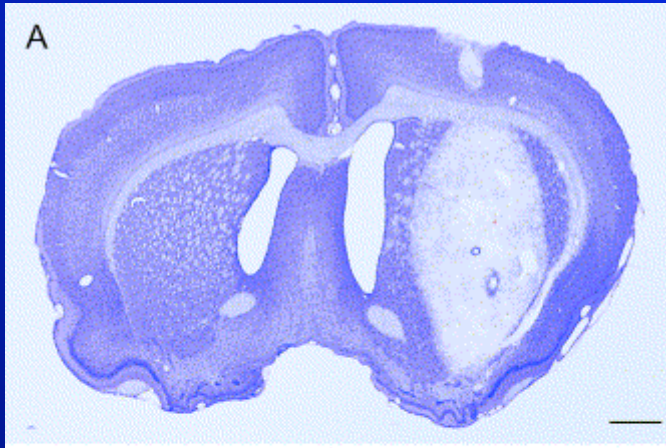
indizi a favore di un coinvolgimento del sistema degli endocannabinoidi nella SM sperimentale

- Jackson SJ et al (2005) Cannabinoid-receptor 1 null mice are susceptible to neurofilament damage and caspase 3 activation. *Neuroscience*. 134:261-8.
- Mestre L et al (2005) Pharmacological modulation of the endocannabinoid system in a viral model of multiple sclerosis. *J Neurochem*. 92:1327-39.
- Pryce G et al (2003) Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain* 126:2191-202.
- Berrendero F et al (2001) Changes in cannabinoid CB(1) receptors in striatal and cortical regions of rats with experimental allergic encephalomyelitis, an animal model of multiple sclerosis. *Synapse*. 41:195-202.

3 - possibili correlati fisiologici del danno neuronale in corso di malattia di Huntington

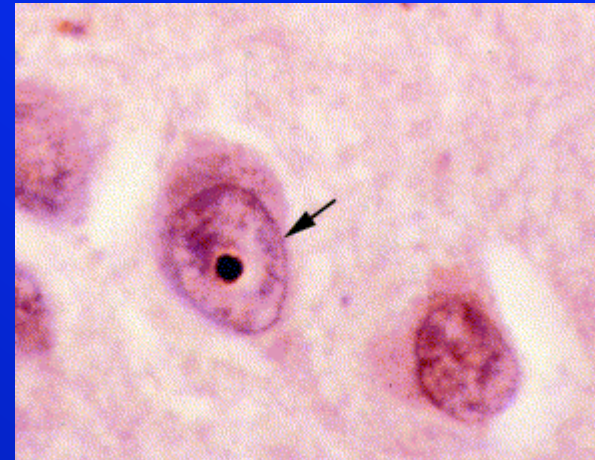
Modelli sperimentali di malattia di Huntington

Modello patogenetico in ratti:
acido 3-Nitropropionico (3NP)



1. I pazienti con HD presentano alterata attività della SD
2. Il 3NP mima il quadro patologico della HD nei roditori e nei primati
3. Nei soggetti intossicati con 3NP compaiono sintomi simili alla HD

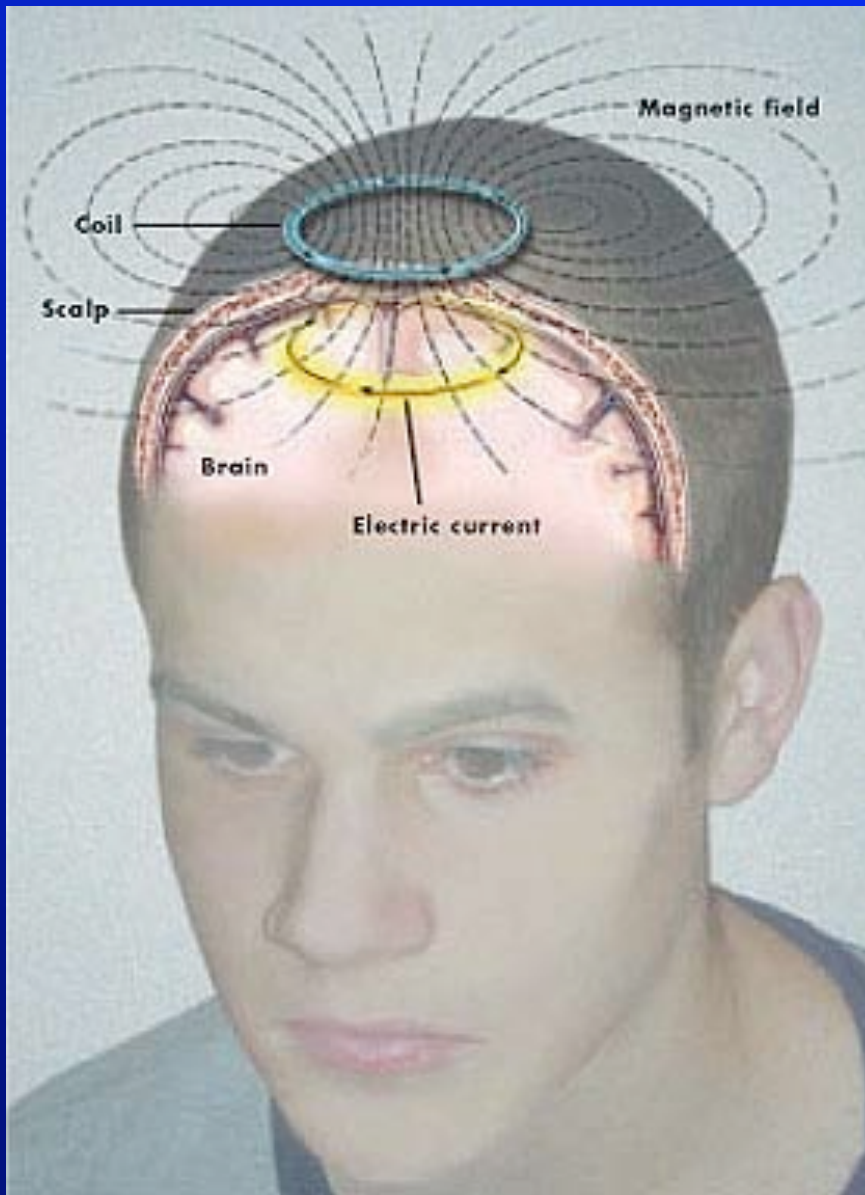
Modello genetico in topi:
topi R6/2



1. Espansione della tripletta CAG
2. Inclusioni intranucleari
3. Deficit neurologici

STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA RIPETITIVA (rTMS)

- La rTMS è in grado di indurre facilitazione (ad alte frequenze) o inibizione (a basse frequenze) della attività neuronale
- In particolare, la stimolazione a bassa frequenza (1-2 Hz) sembra facilitare il **depotenziamento sinaptico** (Hoffman *et al.*, 2002)



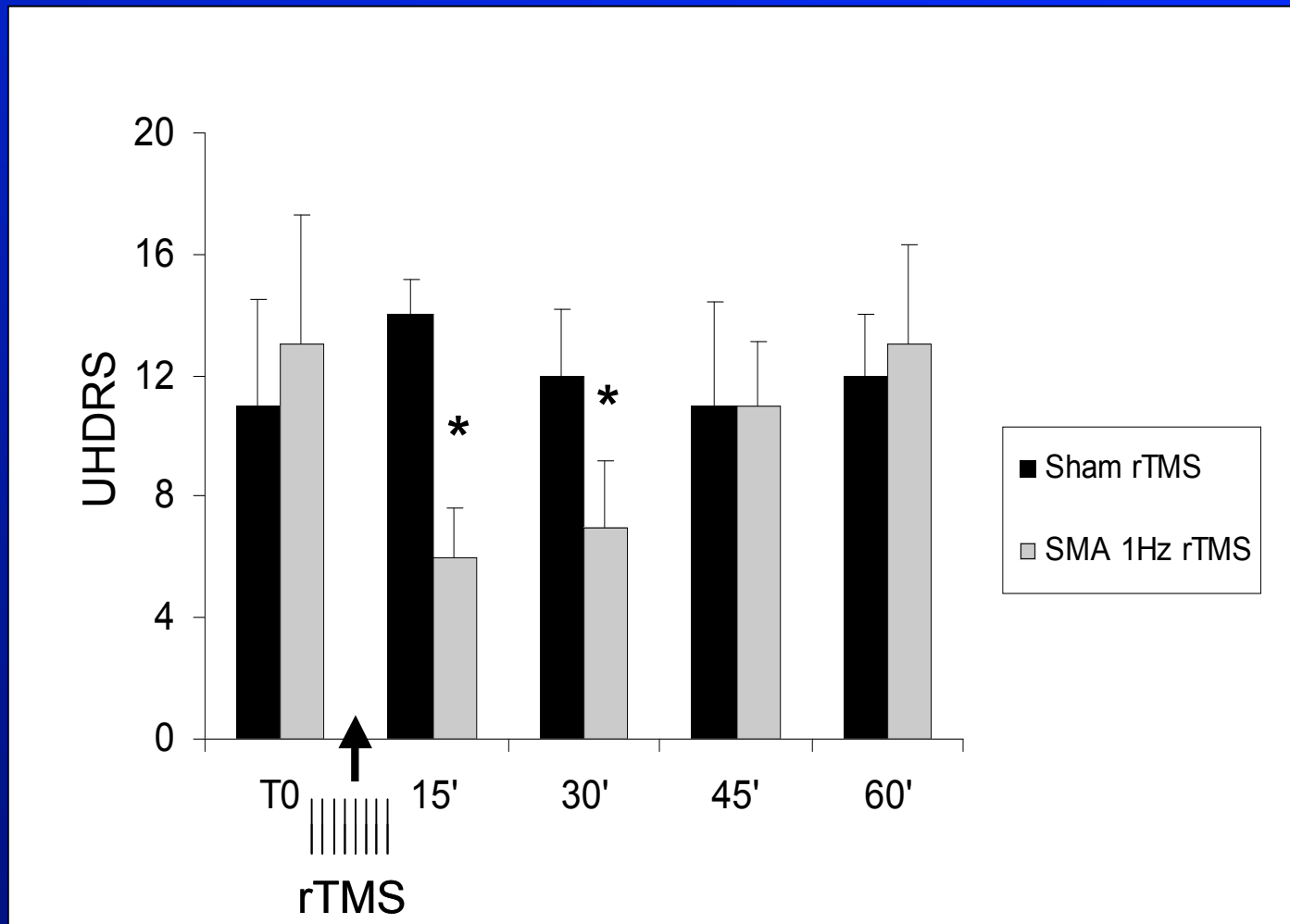
- **Creando un campo magnetico si può stimolare a livello focale la corteccia cerebrale di un individuo sveglio. Tramite il principio dell' "induzione magnetica", il campo magnetico indotto localmente sulla superficie del cranio genera una corrente elettrica in grado di depolarizzare direttamente i neuroni superficiali sottostanti**



Effetti della rTMS nei pazienti con malattia di Huntington

- Pazienti con diagnosi geneticamente confermata di HD e manifestazioni coreiche
- 1 Hz rTMS sulla SMA e su Pz (90% RMT, 900 puls, durata totale 15 min).
- 5 Hz rTMS sulla SMA (110% RMT, 900 puls, durata totale 15 min).
- 1 Hz rTMS sham stimulation sulla SMA (90% RMT, 900 puls, durata totale 15 min).

La stimolazione a 1 Hz della SMA riduce i sintomi coreici nei pazienti con HD



CONCLUSIONI - 3



Gli effetti benefici della rTMS a bassa frequenza nei pazienti con HD potrebbero dipendere dal facilitamento del depotenziamento a carico della via corticostriatale