DOTTORATO INTERNAZIONALE
IN NEUROSCIENZE

Anno IX Numero 4
Ottobre-Dicembre 2014
Rivista trimestrale on-line

IL PROMETEO

Bollettino di Dottorato

Direttore: Prof. Filippo Drago

La luce della scienza cerco e 'l beneficio

LUX SCIENTIAE

DOTTORATO
INTERNAZIONALE
IN
NEUROSCIENZE

Università degli Studi di Catania

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnlogiche

Viale Andrea Doria, 6 - Catania

Tel.: +39 095 7384237
Tel.: +39 095.7384238

il_prometeo@email.it
http://www.unict.it/dfsc

Sintomi cognitivi nel Disturbo Bipolare

Il disturbo bipolare è una malattia mentale caratterizzata dall'alternanza di episodi maniacali e depressivi che compromettono il normale funzionamento nelle attività quotidiane. L'eziologia non è ancora chiara, sebbene sembrerebbero coinvolti diversi sistemi neurotrasmettitoriali quali il sistema dopaminergico e glutammatergico e fattori sia genetici sia epigenetici.
All'interno di questa patologia si distinguono il disturbo bipolare I, nel caso in cui si sia manifestato almeno un episodio maniacale, e il disturbo bipolare II nel caso in cui si siano manifestati almeno un episodio di tipo ipomaniacale ed un episodio depressivo maggiore.
Se consideriamo l'intero spettro bipolare questa patologia colpisce circa il 4,4% della popolazione generale (Sole et al., 2012).
I trattamenti più utilizzati includono la psicoterapia e la terapia farmacologica mediante stabilizzanti dell'umore e antipsicotici di seconda generazione. Il litio è il farmaco più efficace nel trattamento di episodi maniacali, nella prevenzione delle recidive e nel ridurre il rischio di suicidio e autolesionismo (Cipriani et al., 2013).
I deficit cognitivi persistenti nel Disturbo Bipolare rappresentano i principali ostacoli alla terapia, ma la

loro natura statica o progressiva resta da accertare.
Secondo Olvet et al. (2013) i deficit in specifici domini neurocognitivi, tra cui la memoria verbale e le funzioni esecutive, sembrano essere potenziali predittori del disturbo bipolare. Tuttavia, ci sono pochi dati riguardanti il corso longitudinale della performance cognitiva in questo disturbo.

Studi recenti, finalizzati ad esaminare la traiettoria del deterioramento cognitivo nel disturbo bipolare, hanno messo in evidenza che la progressione del deficit cognitivo in questi pazienti non è diversa da quella dei soggetti sani (Santos et al., 2014; Samamé et al., 2014), eccezione fatta per un più marcato deterioramento della memoria verbale. Altri autori, tuttavia, suggeriscono che i deficit cognitivi che riguardano l'attenzione, le funzioni esecutive e la memoria verbale sono evidenti in tutte le fasi del disturbo bipolare (Goldberg et al., 2009).

Solo pochi studi, tuttavia, si sono concentrati sul deficit cognitivo nel disturbo bipolare II.
A questo proposito, alcuni autori hanno messo in evidenza che i principali deficit cognitivi nel disturbo bipolare II riguardano la memoria verbale e le funzioni esecutive e che i deficit sono presenti in tutto lo spettro bipolare ma sembrano più gravi nel disturbo bipolare I (Sole et al., 2011; Sole et al., 2012).
I pazienti con depressione bipolare, dunque, mostrano una vasta gamma di disturbi neurocognitivi (Ha et al., 2014) e il che si manifestano anche durante la fase eutimica. Il 40-60% dei pazienti eutimici, infatti, presenta disturbi neurocognitivi (Martino et al., 2008).

Grazie al dottorato internazionale in Neurofarmacologia dell'Università di Catania ho avuto l'importante possibilità di svolgere uno stage presso il Programma di Disturbo Bipolare dell'Hospital Clinic dell'Università di Barcellona (Spagna), diretto dal Prof. Eduard Vieta, uno dei massimi esperti mondiali di disturbo bipolare. In particolare, presso l'unità diretta dal Prof. Vieta è in corso di svolgimento un progetto di ricerca dal titolo "Disfunzioni cognitive nel disturbo bipolare", al quale ho potuto partecipare attivamente, apprendendo, con mio grande interesse, la rilevanza clinica dei sintomi cognitivi nella storia naturale di questo disturbo. Nell'ambito del suddetto progetto ho collaborato con l'equipe del Prof. Vieta alle attività di raccolta ed elaborazione statistica dei dati e di valutazione neuropsicologica dei pazienti. Inoltre, ho potuto concordare una batteria di test psicometrici che saranno utilizzati nell'ambito di un futuro progetto di ricerca che prevede la valutazione delle funzioni cognitive e del funzionamento nelle abilità di vita quotidiana in soggetti con depressione unipolare e bipolare in uno studio longitudinale prospettico ad un anno dall'inizio della terapia farmacologica.

Infine, nei giorni 2 e 3 Ottobre 2014, ho partecipato ad un seminario di studi sul disturbo bipolare, all'interno del quale, il prof. Vieta e la sua equipe hanno trattato con estrema competenza argomenti che riguardavano le manifestazioni cliniche e neuropsicologiche del disturbo, gli strumenti di assessment e, soprattutto, la terapia basata sulla psicoeducazione finalizzata a ridurre nei pazienti bipolari il numero di ricadute mediante una migliore gestione della propria patologia.

Bibliografia

Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. 2013. "Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis". BMJ, 346: f3646.

Goldberg JF, Chengappa KNR. 2009. Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. Bipolar Disord., 11 (Suppl. 2): 123–137.

Ha TH, Chang JS, Oh SH, Kim JS, Cho HS, Ha K. 2014. Differential Patterns of Neuropsychological Performance in the Euthymic and Depressive Phases of Bipolar Disorders. Psychiatry Clin Neurosci., 68(7):515-23.

Martino DJ, Strejilevich SA, Scapola M, Igoa A, Marengo E, Ais ED, Perinot L. 2008. Heterogeneity in cognitive functioning among patients with bipolar disorder. J Affect Disord., 109:149–156.

Olvet DM, Burdick KE, Cornblatt BA. 2013. Assessing the potential to use neurocognition to predict who is at risk for developing bipolar disorder: a review of the literature. Cogn Neuropsychiatry, 18(1-2): 129–145.
Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. 2014. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. J Affect Disord., 164:130-8.
Santos JL, Aparicio A, Bagney A, Sánchez-Morla EM, Rodríguez-Jiménez R, Mateo J, Jiménez-Arriero MA. 2014. A five-year follow-up study of neurocognitive functioning in bipolar disorder. Bipolar Disord., 16(7):722-31.

Sole´B, Bonnin CM, Torrent C, Mart□´nez-Aràn A, Popovic D, Tabarès-Seisdedos R, Vieta E. 2012. Neurocognitive Impairment Across the Bipolar Spectrum. CNS Neuroscience & Therapeutics, 18 194–200.

Sole´B, Martìnez-Aràn A, Torrent C, Bonnin CM., Reinares M, Popovic D, Sànchez-Moreno J, Vieta E. 2011. Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review. Psychological Medicine, 41, 1791–1803.

Abstract

Retinitis Pigmentosa: a paradigm for translational research

Enrica Strettoi
Istituto di Neuroscienze del CNR, Pisa

Inherited forms of retinal degeneration, such as Retinitis Pigmentosa (RP), are characterized by mutations in photoreceptor-specific genes that cause the progressive demise of these cells and consequent blindness, so far with limited possibilities of therapeutic intervention. Genetic heterogeneity, variability in both time of onset and severity of the phenotypes, as well as influence of environmental factors, make RP very hard to treat despite intense research efforts worldwide.

Particularly of high impact, and yet intriguing from a biological perspective, is the secondary degeneration of retinal photoreceptors (typically cones) that do not express the primary mutation but rather dye out for a non cell-autonomous process consequent to the primary death of rods. Given the high impact of daylight vision on human life, cone loss represents the most severe aspect of inherited retinal degenerations. Preventing or delaying cone degeneration is the most actively pursued therapeutic target in RP translational research.

The last decade has seen the slowly increasing success of gene therapy, electronic prosthesis and employment of rescue molecules, first in animal models of RP and later in clinical trials. This talk will review the fundamental biology of the RP disease also illustrating the state of the art of available therapeutic options. Two experimental strategies recently devised in our laboratory through collaborative studies will be briefly illustrated. The first is based upon pharmacological inhibition of the sphingolipid pathway leading to the synthesis of ceramide (a known pro-apoptotic messenger). In vivo targeting of retinal ceramide synthesis is capable of prolonging the lifespan of photoreceptors in a mouse model of RP.

The second approach is instead based upon environmental enrichment as a tool to protect photoreceptors from death, also prolonging their capability to respond to light. This strategy is also effective in slowing down RP symptoms in the same animal model.

The pros and cons of both approaches will be discussed in view of possible translation to human RP patients, also highlighting new and common molecular effects which might become future therapeutic targets for this disease.

Role Of Beta-Amyloid In The Pathogenesis Of Alzheimer's Disease: Implications For Drug Development

Gennaro Schettini
Professore Ordinario di Farmacologia
Università degli Studi di Genova

In recent decades, the study of the amyloid precursor protein (APP) and of its proteolytic products carboxy terminal fragment (CTF), APP intracellular C-terminal domain (AICD) and beta-amyloid (A□) has been mostly focussed on the role of APP as a producer of the toxic amyloid beta peptide. In my presentation I will reconsider the role of APP and of its proteolytic products suggesting, in a provocative way, the protein as a central player in a putative signalling pathway. It will be highlighted the presence in the cytosolic tail of APP of the YENPTY motif which is typical of tyrosine kinase receptors, the phosphorylation of the tyrosine residues, the kinases involved and the interaction with intracellular adaptor proteins. In particular, it will be discussed the interaction of APP-CTFs with Shc and Grb2 regulators, which through the activation of Ras proteins elicit downstream signalling events such as the MAPK pathway. It will also be addressed the interaction of APP, CTFs and AICD with other adaptor proteins and in particular with Fe65 for nuclear transcriptional activity and the importance of phosphorylation for sorting the secretases involved in

the amyloidogenic or non-amyloidogenic pathways.
This Lecture will provide a novel insight on Alzheimer's disease pathogenesis, focussing on the perturbation of the physiological activities of APP-CTFs-A□□as an alternative perspective different from that which normally focuses on the production and accumulation of neurotoxic A□ proteolytic fragments.

Immunological Treatment Strategies for Psychiatric Disorders

Norbert Müller
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München

A persistent (chronic) infection as aetiological factor an inflammatory process in psychiatric disorders is discussed since many years. A prenatal immune challenge during the second trimenon of pregnancy seems to be crucial in schizophrenia, research points out that not one single pathogen but the immune response of the mother is related to the increased risk. Several reports described increased serum IL-6 levels in schizophrenia. IL-6 is a product of activated monocytes and of the activation of the type-2 immune response. Moreover, several markers of the type-1 immune response are decreased in the majority of schizophrenic patients, while signs of activation of the type-2 immune response are described accordingly in schizophrenia. Mechanisms involved in the inflammatory process in schizophrenia will be outlined focussing on the role of microglia cells, the macrophages of the brain. Microglia activation in schizophrenia was shown by studies using positron emission tomography (PET).

Due to the imbalance of the immune system in schizophrenia, signs of inflammation including microglia activation, antiinflammatory treatment would be expected to show advantagous effects in schizophrenia. COX-2 inhibition reduces not only the levels of proinflammatory cytokines, COX-2 inhibition has also an impact to the glutamatergic neurotransmission and influences the tryptophan/kynurenine metabolism: all three components seem to be involved in the pathophysiology of schizophrenia. In the meantime, several studies with the COX-2 inhibitor celecoxib have been performed in schizophrenia. Short term studies of the COX-2 inhibitor celecoxib show a therapeutic effect mainly in early stages of schizophrenia, the pertaining studies will be discussed. However, other immune-based therapeutic approaches including the use of antibiotics and antiviral agents have been studied and will be outlined. Further emphasis is brought to the role of monocyte activation and the phenomenon of 'endotoxin tolerance' that also seem to take place in schizophrenia.

Proinflammatory cytokines, such as IL-6, IL-1 and TNF-□ appear to be elevated at least in the peripheral blood of depressed patients. Thus IDO activity may be enhanced in depressed patients through these cytokines. Although IL-6 does not directly act on IDO, its elevated levels in serum may contribute to IDO activation within the CNS by the stimulatory effect on PGE2, which acts as cofactor in the activation of IDO. This fits with a report on the correlation of increased in vitro IL-6 production with decreased tryptophan levels in depressed patients. Further inflammatory markers showing evidence for a possible role in depression, such as C reactive protein (CRP) or quinolinic acid, a neurotoxic molecule of the tryptophan/kynurenine metabolism are highlighted including the discussion of biomarkers as markers of therapy response.

We were able to demonstrate a statistically significant therapeutic effect of the COX-2 inhibitor on depressive symptoms in a study using the selective COX-2 inhibitor celecoxib in major depression (MD). Another study in fifty depressed patients suffering from MD also showed a statistically significant better outcome of the COX-2 inhibitor celecoxib. Further therapeutic strategies based on immune-modulatory effects will be discussed, too.