

L. Milani



DALLA NEUROINFIAMMAZIONE ALLA NEURODEGENERAZIONE

RECENTI EVIDENZE DECONSTRUISCONO I DOGMI DELLE NEUROSCIENZE

PRIMA PARTE – NEURO-IMMUNOPATOLOGIA E TERAPIA CONVENZIONALE

Ma vivere pienamente, ad ogni modo, significa partecipare con l'azione fisica e così pure con i sensi, nonchè, al tempo stesso, con quella parte d'intelligenza che l'uomo è riuscito a sviluppare.

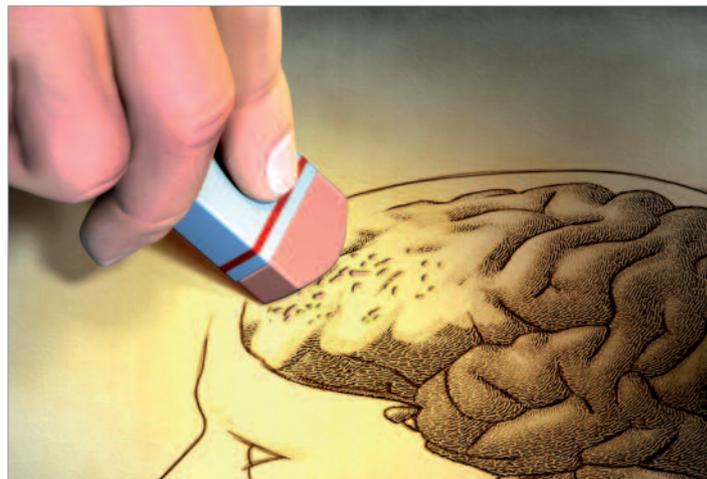
Sir Francis Chichister. Gipsy Moth - Il giro del mondo a vela, 1967.

VANNO DOVE SERVE ... FANNO QUELLO CHE DEVONO

Uno dei dogmi centrali dell'Immunologia Generale sostiene che il cervello è "immunologicamente privilegiato" e che non possa promuovere immunità endogena.

– Questo *ipse dixit* ha ostacolato o frenato le ricerche sull'autonomia immunitaria del SNC, nonostante le prime evidenze risalgano a 25 anni fa (Ader, 1990).

Numerosi studi di Biologia molecolare e di Immunostochimica degli ultimi anni dimostrano che il cervello non solo è capace di reazioni immunitarie proprie, ma che – soprattutto – è molto vulnerabile dal punto di vista immunitario, poiché i neuroni sono post-mitotici, incapaci di autorigenerazione.



Se l'Infiammazione Cronica Sistemica di Basso Grado (ICSBG) è "silente" (*the silent killer*), la Neuro Infiammazione Cronica di Basso Grado (NICBG) è "muta", poiché il cervello non contiene fibre nocicettive.

– La questione se le alterazioni immunitarie coinvolgenti il Sistema nervoso siano causa o effetto della neurodegenerazione è ancora controversa, anche se, semplicemente ragionando in termini di evoluzione patologica, una Fase che non abbia oltrepassato la Divisione Biologica (come l'Infiammazione acuta e cronica) deve necessariamente precedere lo *status* degenerativo, essere la causa, il *primum movens*.

– La questione se le alterazioni immunitarie coinvolgenti il Sistema nervoso siano causa o effetto della neurodegenerazione è ancora controversa, anche se, semplicemente ragionando in termini di evoluzione patologica, una Fase che non abbia oltrepassato la Divisione Biologica (come l'Infiammazione acuta e cronica) deve necessariamente precedere lo *status* degenerativo, essere la causa, il *primum movens*.

Come evidenziato da Kreutzberg (1995) e più in dettaglio da Aloisi (1999), gli astrociti (astroglia) ed i microglia (microglia) vengono attivati da tutte le patologie organiche che colpiscono direttamente o indirettamente la massa encefalica.

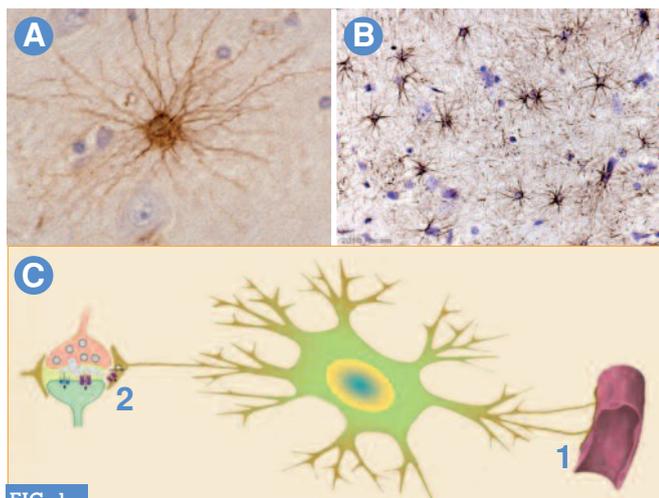


FIG. 1

- A** Astrocita fibroso della sostanza bianca del nevrasse.
– La caratteristica morfologica saliente di questa *cellula stellata* è la presenza di fibrille nel corpo cellulare e nei prolungamenti.
- B** Nell'uomo la *ratio* astrociti : neuroni è 10 : 1. Gli astrociti umani esprimono dal 10% al 15% di geni in più rispetto a qualunque altro modello animale.
- C** Sinapsi tripartita.
– Grazie all'*ancoraggio* dei suoi prolungamenti filiformi all'endotelio capillare (1) e al *link* sinaptico neuronale (2), l'astrocita controlla direttamente il metabolismo del neurone e l'*up-take* dei neurotrasmettitori.

Gli astrociti – nell'adulto – hanno funzione prevalentemente riparativa, ma anche immunitaria; quest'ultima è più amplificata e specifica nei microglia, rappresentando – così – la seconda linea di sbarramento difensivo del SNC. La prima, anche fileticamente, è la Barriera emato-encefalica.

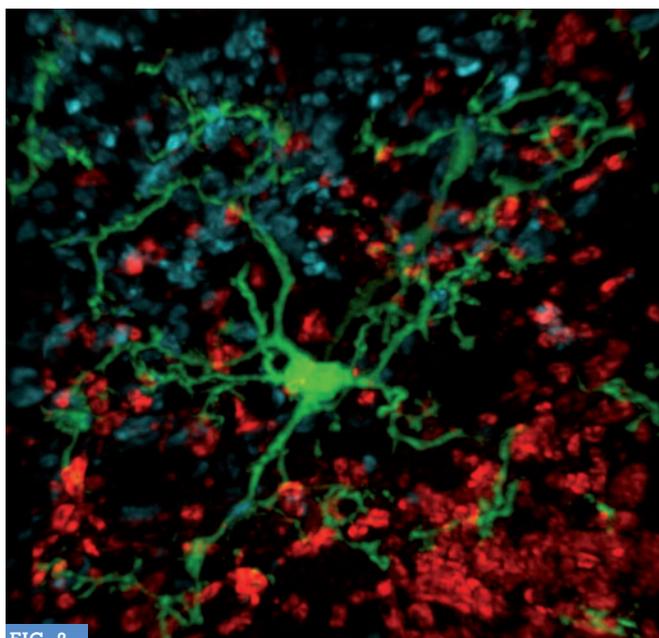


FIG. 2

- Microglia.**
Differente dalle cellule della astroglia, le cellule della microglia (verde) sono distribuite in ampie regioni cerebrali che non si sovrappongono tra loro.
– I microglia sono i monociti/macrofagi del nevrasse.

– Le cellule dell'astroglia e della microglia hanno azione monitorante **simil-macrofagica** (Felter and Amigorena, 2005).

Entrambi i citotipi sono caratterizzati da elevata mobilità: vanno dove serve, fanno quello che devono.

– Gli **astrociti** sono le cellule nervose deputate all'allostasi cerebrale, cooperano con i neuroni al "traffico" e al "riciclo" dei neurotrasmettitori, all'omeostasi dei canali ionici, all'energia metabolica, alla difesa contro lo stress ossidativo. Sono i *blocchi di costruzione* della Barriera emato-encefalica.

Un loro danneggiamento si converte in danno neurale diretto. I dendriti degli astrociti sono *ancorati* da un lato all'endotelio del capillare arterioso e dall'altro prevalentemente alla sinapsi tra 2 neuroni (*sinapsi tripartita*) (FIG. 1). Gli astrociti sono – così – il *trait d'union* tra la microcircolazione endocranica ed il Tessuto neuronale propriamente detto. Il rapporto astrociti/neuroni è di 10:1.

Gli astrociti sono anche un *reservoir* di glicogeno ed i guardiani della protezione contro i radicali liberi endocerebrali (Maragakis et Al., 2006; Blackburn et Al., 2009).

– Come tutti gli elementi della nevroglia, gli astrociti derivano dall'Ectoderma del tubo neurale.

– Le **cellule della microglia** (FIG. 2) esprimono la principale difesa immunitaria del SNC: quando gli agenti infettivi (soprattutto virali) si localizzano nel cervello o agenti perturbanti *in extenso* oltrepassano la Barriera emato-encefalica, spetta alle cellule della microglia il compito di promuovere infiammazione, fungendo da cellule presentanti l'antigene ai linfociti T (Dissing-Olesen et Al., 2007).

Le cellule della microglia – i *macrofagi* residenti nell'encefalo –, dopo insulti cerebrali di vario tipo, mutano la propria morfologia, si *upregolano*, si esprimono *de novo* ed espongono numerosi antigeni mieloidi (Perry, 2012).

– I microglia derivano dal Mesoderma.

Con molta probabilità anche il pato-stress, reiterato e vissuto in solitudine (Milani, 1994), i pensieri, le azioni ed il *mood* negativi (Milani, 2014), la tendenza alla rinuncia, la propensione alla scarsa *joie de vivre* e la resilienza debole, modificando profondamente l'assetto neurochimico, possono alterare le funzioni neuroimmunitarie della microglia.

Sicuramente la depressione maggiore (*Major depressive disorder - MDD*) provoca aumento del 30% di neuroinfiammazione rispetto ai controlli (Setiawan et Al., 2015).

– Il componente è indivisibile ed una è la risposta di immuno-sorveglianza.

In una personale pubblicazione (Milani, 2014) ho indicato nei macrofagi classicamente attivati (**M1**) il *primus movens* della ICSBG.

L'attivazione della microglia non è unicamente pro-infiammatoria (*upregolazione* di citochine pro-infiammatorie, radicali liberi, ossido nitrico, proteasi, etc.), ma anche anti-infiammatoria (IL-4, IL-10) (Schwartz *and* Kipnis, 2004), come i macrofagi sistemici attivati per via alternativa (M2).

I microglia sono a tutti gli effetti macrofagi (Mengoni, 2014) e come tali si comportano in modalità bipolare: la prevalenza pro-/anti- dipende solo dal contesto.

Una volta scattata la molla, i *pathway* pro-/anti- sono autoriverberanti e – così – automantenenti:

neuroprotezione o neurotossicità.

– Se neurotossicità, la **NICBG** si avvia, si sostiene e si diffonde fino alla neurodegenerazione.

Le esperienze di *Time Lapse Video* (Motori, 2012) indicano nei mitocondri i primissimi attori a rispondere alla neuroinfiammazione (alterazione della morfologia, formazione di *cluster* perinucleari, autofagocitosi).

Questi fenomeni incrementano la produzione di ROS.

Esiste una correlazione definita – impensabile fino a pochissimi anni fa – tra ICSBG e NICBG → neurodegenerazione (Rogers *et al.*, 1988; Biessels *et al.*, 2006a; Biessels *et al.*, 2006b; Granic *et al.*, 2009).

Oggi è ampiamente accettato che quando la neuroinfiammazione non sia prontamente e radicalmente controllata, essa evolva fatalmente in neurodegenerazione.

– È la neuroinfiammazione, a propria volta indotta da un danno tissutale sistemico ma – più spesso – da un danno diretto a carico del SNC, ad avviare la progressione della Malattia di Alzheimer-Perusini, del Morbo di Parkinson, della Sclerosi Laterale Amiotrofica, della Sclerosi Multipla e di altre malattie neurodegenerative rare, ma non per questo meno devastanti.

– Tutte queste gravi malattie hanno un comune denominatore capostipite: **sono caratterizzate dalla *up-regulation* in senso neurotossico della microglia e della astroglia.**

Nei Paragrafi seguenti esporrò nei dati aggiornati gli aspetti fisiopatologici-immunitari e terapeutici convenzionali che caratterizzano le quattro malattie.

MALATTIA DI ALZHEIMER-PERUSINI

Descritta da Aloysius Alzheimer (Alzheimer, 1907), la malattia di Alzheimer-Perusini [il Dr. Alzheimer affidò al Dr. Gaetano Perusini (1878-1915) la valutazione dettagliata degli aspetti clinici e dei reperti istopatologici del caso di Augusta

D., la paziente di 51 anni oggetto di studio e di descrizione del *typus* Alzheimer] è la più diffusa malattia neurodegenerativa al mondo.

– Si stima che ne siano colpiti **25-30 milioni di persone** (Wimo *et al.*, 2006; Qiu *and* Fratiglioni, 2011) e che nel 2050 il numero sarà destinato a triplicarsi (Wyss-Coray, 2006).

Nella comunità scientifica non sempre vi è chiarezza diagnostica tra Malattia di Alzheimer-Perusini (**MA-P**) classica, Demenza a corpi di Lewy (**DCL** - alfa sinucleina) e Demenza microvascolare, anche se le 3 forme cliniche sono ben distinte, definite ed aventi reperti istopatologici patognomonici.

La DCL, che interessa il 25% di tutti i casi di demenza *over* 65 anni, è caratterizzata clinicamente da abbassamento delle capacità cognitive, disturbi del sonno, allucinazioni visive, depressione e Parkinsonismo.

– Nei pazienti DCL l'incremento di IL-6 e di TNF- α attiva una risposta conosciuta come *sickness behaviour* che include aumento dello stato d'ansia, depressione del tono neuropsichico, apatia, disturbi del sonno e diminuzione dell'appetito. Clough *et al.* (2015) hanno rilevato che modesti aumenti sierici delle citochine (**CKs**) pro-infiammatorie sono associati a magnificazione di un vasto *range* di sintomi neuropsichiatrici, soprattutto di quelli inquadrabili nel *sickness behaviour* e nelle allucinazioni.

Circa ¼ dei casi diagnosticati come MA-P sono – di fatto – casi di DCL. Il dato è fondamentale negli studi epidemiologici.

La MA-P è una malattia progressiva del cervello che distrugge le aree deputate al controllo delle funzioni logico-cognitive, mnesiche, di apprendimento, di comunicazione e che compromette gravemente le capacità di adeguamento allo svolgimento delle usuali attività quotidiane.

– Malattia devastante per la persona colpita, la famiglia di appartenenza e la società, la MA-P è caratterizzata da 5 “marchi” neuropatologici definiti.

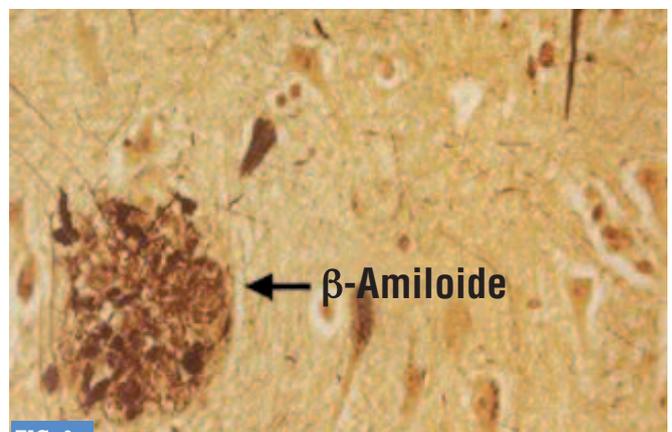
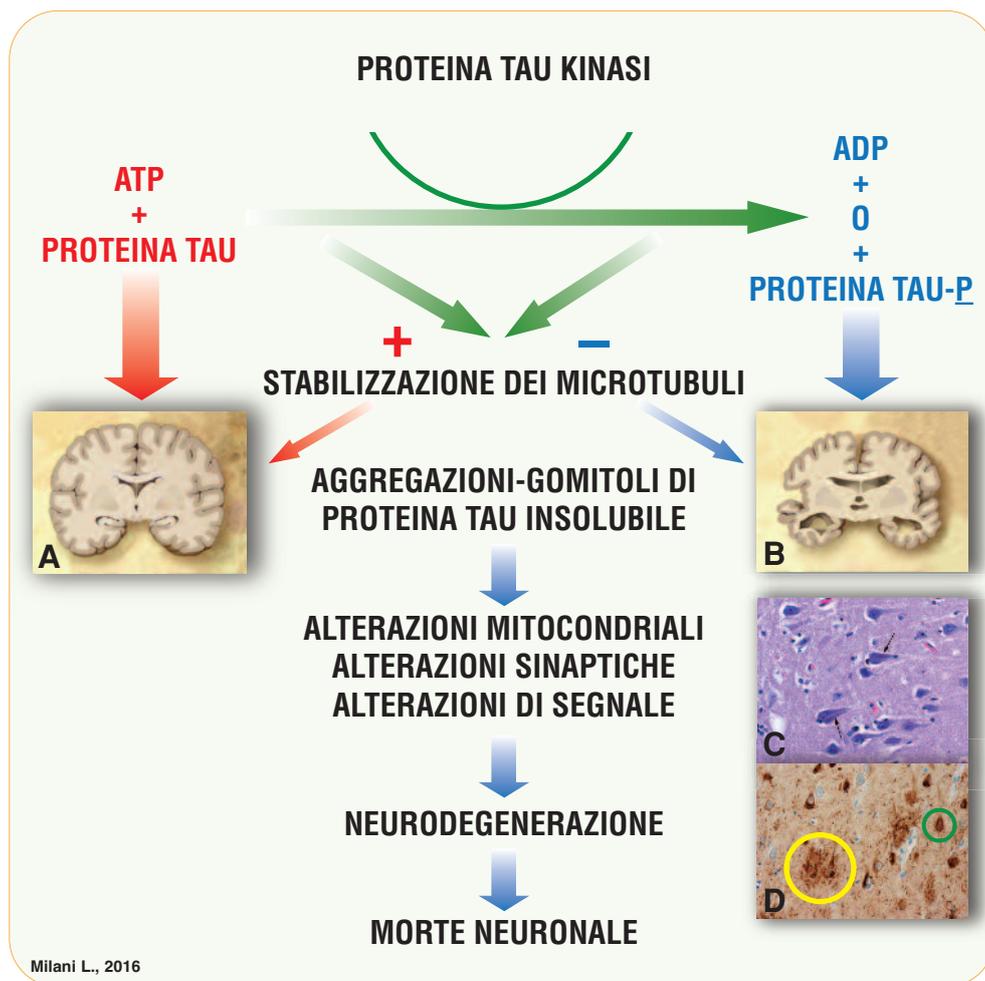


FIG. 3

Malattia di Alzheimer-Perusini.
Deposito-impregnazione di sostanza β-Amiloide nella matrice extracellulare cerebrale e nella parete vascolare.



TAB. 1

Le alterazioni della Proteina Tau kinasi portano ad accumulo della Proteina Tau iperfosforilata (TAU-P) che si deposita in aggregazioni fibrillari all'interno del corpo neuronale, sovvertendone struttura e funzione (Taupatia).

A - Sezione encefalica normale.
B - Sezione encefalica Alzheimer-Perusini.
C - Depositi intraneuronali (viola scuro) di ammassi fibrillari Tau.
D - Caratteristiche microscopiche della malattia di Alzheimer-Perusini: deposizione-impregnazione di β -Amiloide extracellulare (cerchio giallo) + ammassi fibrillari Tau intraneuronali (cerchio verde).

1) Formazione extra-neuronale di placche/ammassi costituite/i dal peptide **beta-Amiloide (A- β)** (review in Dickson et Al., 1988) (FIG. 3) che origina dalla **APP (Amyloid Precursor Protein)** (Joachim and Selkoe, 1992).

- Questa proteina transmembrana è codificata da un gene localizzato sul cromosoma 21 con funzione di promozione della crescita neuronale.

Terminata la propria funzione, la APP viene "segmentata" da 2 proteasi (α - e β -secretasi) ed avviata al clivaggio.

Se la β -secretasi è inibita o insufficientemente sintetizzata, vengono prodotti 2 frammenti proteici, di cui quello a 42 aminoacidi è amiloidogenico: si produce - così - deposito-impregnazione di A- β nella matrice extracellulare cerebrale.

- L'alterata sequenza delle cascate enzimatiche che porta al non clivaggio della A- β dà ragione delle forme di MA-P a trasmissione familiare.

2) Aggregazioni fibrillari insolubili intraneuronali composte dalla **Proteina Tau (PT) iperfosforilata (PT-P)**.

Fisiologicamente la PT è una componente cruciale per l'energia metabolica del neurone: stabilizza i microtubuli.

- La PT-P si aggrega spontaneamente (Tau complex; Tau *tangles*) ed intossica, "soffoca" i neuroni dall'interno (TAB. 1).

3) Attivazione di molecole pro-infiammatorie (Ho et Al., 1999; Akiyama et Al., 2000).

4) Alterazioni sinaptiche, alterazione del *signaling*, disfunzioni mitocondriali.

5) Perdita neuronale severa.

Tutte queste occorrenze sono state confermate da Iba et Al., 2013.

La A- β e l'aggregazione fibrillare Tau (da cui il termine in uso "Taupatia") contengono neuriti distrofici, microglia attivata ed astrociti reattivi (Akiyama et Al., 1993; Crystal et Al., 1993; Rogers et Al., 1996) che promuovono la chemotassi di astrociti e di microglia con sintesi di molecole segnale pro-infiammatorie (Tuppo and Arias, 2005) (TAB. 2).

La NICBG è la risposta per eliminare sia la causa iniziale dell'insulto cellulare sia i neuroni necrotici e conduce a deterioramento tissutale severo (Mitchell and Cotran, 2003).

- Nello stadio prodromico della malattia, che può precedere di molti anni le prime avvisaglie aspecifiche, il sistema del

Complemento è attivato (Emmerling *et Al.*, 2000; Tenner, 2001; Shen *and* Meri, 2003; Bonifati *and* Kishore, 2007).

Esistono evidenze statisticamente significative sulle differenze di valori delle CKs pro-infiammatorie **IL-1 β** , **IL-13**, **IL-18**, **IL-33**, **TNF- α enzima di conversione (TACE)** e **TGF- β 1** tra individui sani e MA-P (Morimoto *et Al.*, 2011; Gholamreza *and* Abbas, 2012).

Queste producono alterazioni importanti a livello sinaptico (Khairova *et Al.*, 2009).

Alcune CKs possono essere considerate indicatori di rischio del passaggio da Disturbo Cognitivo Minore (*Mild Cognitive Impairment-MCI*) a MA-P.

– Alcuni ricercatori (Heppner *et Al.*, 2015) mantengono – tuttavia – un atteggiamento prudentiale sull’argomento [cito: “*the concept of neuroinflammation in AD (nota d’autore: Alzheimer Disease) may need refinement*”].

Wyss-Coray (2006) sostiene che alcune CKs pro-infiammatorie siano addirittura neuroprotettive nei pazienti MA-P. Inoltre gli anticorpi anti p40 sono più elevati nel sangue e nel liquido cefalo-rachidiano dei pazienti MA-P (Heppner *and* Becher, 2015).

La meta-analisi di Swardfager *et Al.*, 2010 ha considerato 40 studi condotti sulle concentrazioni di CKs nel sangue periferico e 14 studi nel liquor di pazienti MA-P (TAB. 3).

Più recentemente, un’altra meta-analisi estesa su 118 articoli

di ricerca pubblicati dal 1989 al 2013 sui livelli sierici, plasmatici e sul liquido cerebro-spinale di pazienti MA-P (Brosseron *et Al.*, 2014) ha evidenziato una chiara neuroinfiammazione associata a disturbi neurodegenerativi.

– I valori di IL-6 e di TNF- α restano controversi.

Terrando *et Al.* (2010) e Khemka *et Al.* (2014) hanno – tuttavia – reperito in 55 pazienti MA-P livelli sierici di IL-6 e di TNF- α statisticamente più elevati rispetto ai controlli.

– Le conoscenze sul ruolo complesso delle CKs pro-infiammatorie nel MA-P sono lungi dall’essere complete e possono portare ad *outcome* variabili ed inaspettati.

TERAPIA

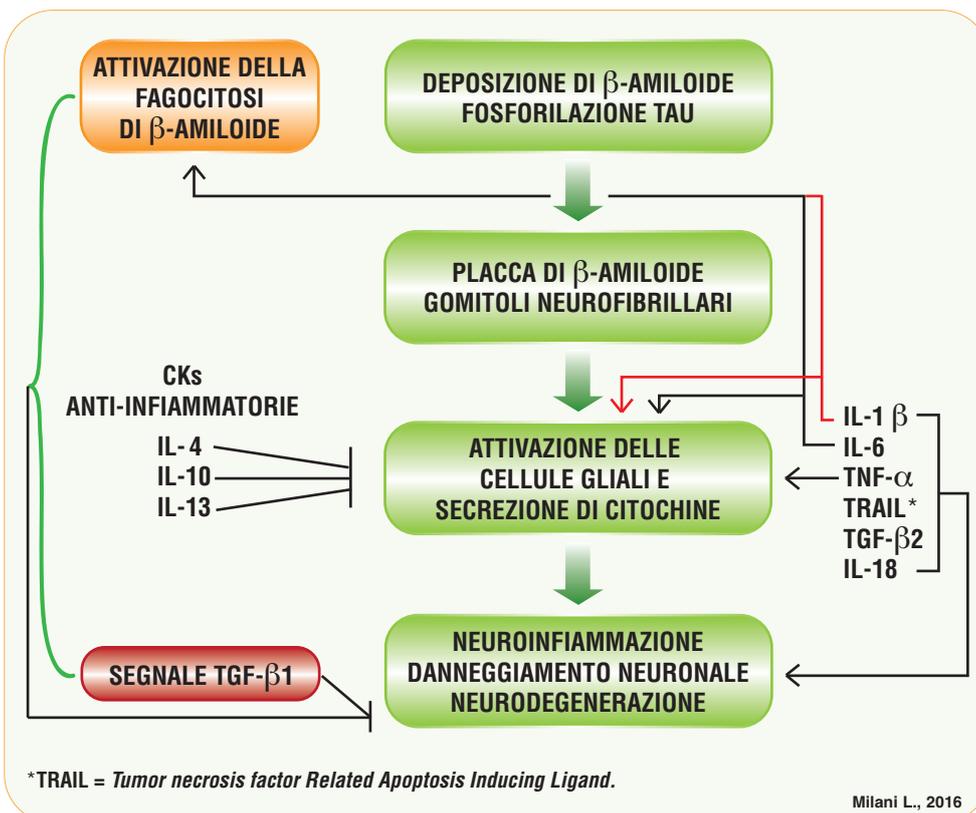
FANS

Possibile ruolo dei FANS nell’abbassamento della COX-2, classicamente *upregolata* nel cervello MA-P (Ho *et Al.*, 1999; Trepanier *and* Milgram, 2010).

I *trial* clinici sull’efficacia dei FANS nella MA-P non hanno – tuttavia – evidenziato alcun effetto (Aisen, 2002).

STEROIDI GLICO-CORTICOIDI

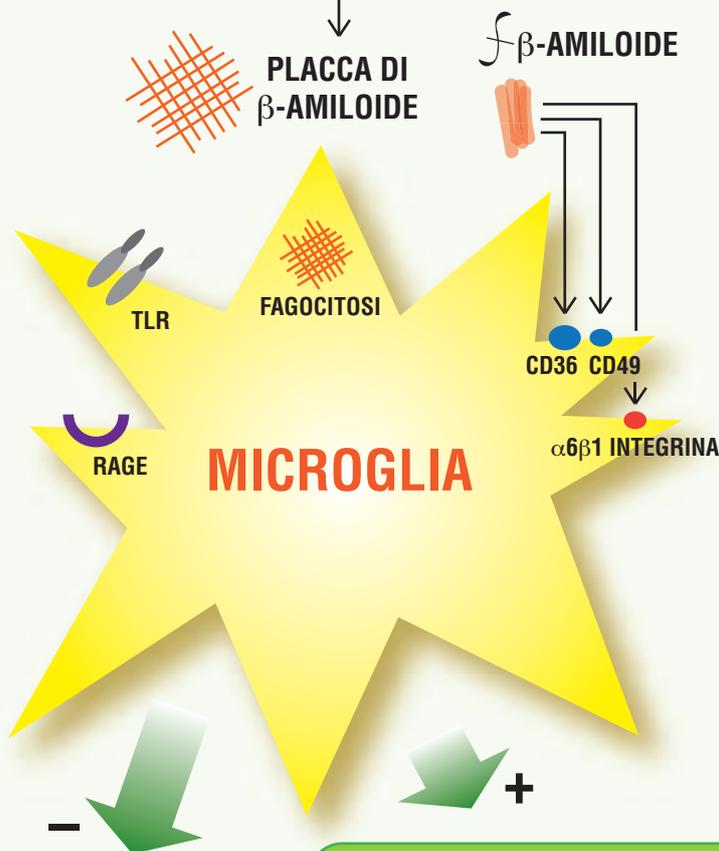
Nonostante gli steroidi glico-corticoidi siano potenti anti-infiammatori, questi producono effetti molto deboli nei pazienti MA-P (Hüll *et Al.*, 2002).



TAB. 2

Vita e morte neuronale dipendono dalle citochine, fortemente sbilanciate in senso pro-infiammatorio nella Malattia di Alzheimer-Perusini.

STRESS OSSIDATIVO, INFIAMMAZIONE CRONICA SISTEMICA DI BASSO GRADO [IPERTENSIONE ARTERIOSA, DIABETE, TRAUMATISMI CRANIO-ENCEFALICI, ETC.]



- ATTIVITÀ ANTI-INFIAMMATOIA**
- 1 CLEARANCE DI β-AMILOIDE
 - 2 IL-10 ↑
 - 3 TNF-α ↓

ATTIVITÀ PRO-INFIAMMATOIA

- 1 ATTIVAZIONE CRONICA DELLA MICROGLIA
- 2 SECREZIONE DI MEDIATORI INFIAMMATOIA

SANGUE PERIFERICO		LIQUOR
↑	TNF-α (14 studi)	↑ TGF-β
↑	IL-6 (14 studi)	↑ IL-6
↑	IL-1 β (10 studi)	↑ TNF-α
↑	TGF-β (5 studi)	↑ OSSIDO NITRICO
↑	IL-12 (5 studi)	
↑	IL-18 (4 studi)	
↑	OSSIDO NITRICO (NO)	
↑	ROS (Specie reattive O ₂)	

DANNO NEURONALE

Milani L., 2016

TAB. 3

La meta-analisi di Swardfager et Al. (A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry, 2010 Nov 15; 68 [10]: 930-41) ha considerato 40 studi condotti sulle concentrazioni di CKs nel sangue periferico e 14 nel liquor in malati Alzheimer-Perusini.

- Gli Autori non hanno riportato aumenti della concentrazione di IL-4, IL-8, IL-10, INF-γ e PCR.

• RAGE = Receptor for Advanced Glycosylation End-product.

- L'attivazione del recettore transmembrana RAGE e dei suoi ligandi determina l'attivazione di geni pro-infiammatori.

• TLR = Toll-Like Receptors.

- I TLR sono una classe di recettori espressi su molti tipi cellulari, tra cui le cellule della microglia, in grado di riconoscere determinate strutture tipiche di patogeni e microbi, oltre che sostanze prodotte e depositate nei tessuti.

• CD36 = Il Cluster of Differentiation 36, conosciuto anche come FAT (Fatty Acid Translocase) 36, oltre a cooperare nel meccanismo della fagocitosi, è implicato nel remodeling dei frammenti di β-Amiiloide.

• CD49 = Unità alfa dell'Integrina.

- L'attivazione delle cellule della microglia produce altissima pro-infiammazione (neuroinfiammazione) → neurodegenerazione.

• α6β1 Integrina = Proteina di membrana delle cellule della microglia legante le proteine (fibronectina) della matrice extra-cellulare (ECM).
- Svolge un ruolo importante di collegamento della microglia con la ECM del Tessuto Nervoso.

FLAVONOIDI

Studi di coorte retrospettivi si sono dimostrati inconsistenti circa l'uso dei Flavonoidi nella demenza e nel rischio di demenza Alzheimer in umani (Engelhart et Al., 2002).

MELATONINA

La Melatonina riduce la risposta pro-infiammatoria, abbassando del 50% i livelli di IL-1β e di TNF-α (Rosales-Corral et Al., 2012). Viene prescritta come adiuvante nella terapia della

MA-P (Cardinali *et Al.*, 2010; Srinivasan *et Al.*, 2011).

MINOCICLINA

Derivato semisintetico della tetraciclina.

La minociclina abbassa i livelli di IL-6 e di TNF- α .

Non ha effetto terapeutico consistente nella MA-P (Noble *et Al.*, 2009; Garwood *et Al.*, 2010).

INFLIXIMAB

Anticorpo monoclonale anti TNF- α (Shi *et Al.*, 2011).

INIBITORI DELLA ACETILCOLINESTERASI

– Effetto anti-infiammatorio (Richardson *et Al.*, 2013).

MORBO DI PARKINSON

Il Morbo di Parkinson (**MP**) (James Parkinson, 1817 - *An Essay on shaking palsy*) è una malattia motoria caratterizzata dalla progressiva **degenerazione** dei **neuroni dopaminergici** soprattutto del tronco-encefalo, con caratteristiche turbe della marcia e dell'eloquio.

Il MP è caratterizzato anatomico-patologicamente soprattutto dalla perdita di pigmentazione della Sostanza nera di Sömering, localizzata nel mesencefalo del tronco cerebrale (si spinge anche in profondità nel subtalamo), da degenerazione

e perdita neuronale, da gliosi (microglia) reattiva e da corpi di Lewy intraneuronali (FIG. 4).

– La NICBG si applica anche alla patofisiologia del MP con degenerazione progressiva dei neuroni nigro-striatali, caratteristicamente deputati al fine controllo motorio extra-piramidale.

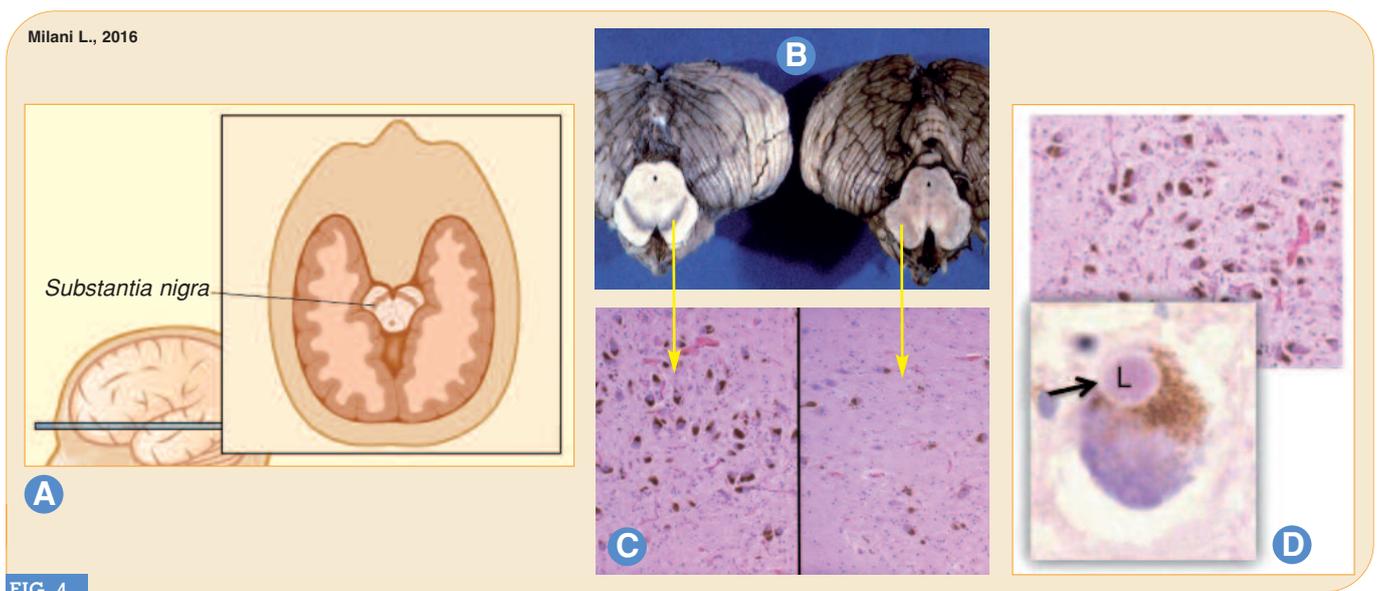
Studi *post-mortem* confermano l'interessamento sia dell'immunità innata sia di quella adattativa nelle aree cerebrali coinvolte nel MP (Hirsch *et Al.*, 2012).

– Nei pazienti MP sono stati riscontrati **livelli elevati** di **IL-1 β** (Katsarou *et Al.*, 2007), **IL-2**, **IL-4**, **IL-6**, **TNF- α** , **TGF- α** , **- β 1** (Chao *et Al.*, 2014) e **- β 2** (Rocha *et Al.*, 2014) sia nel liquor sia nel cervello (Hunot *et Al.*, 1997; Nagatsu *et Al.*, 2000), oltre a *upregolazione* dei fattori infiammatori associati come **COX-2** e **ossido nitrico sintetasi-inducibile** (i NOS) (Hunot and Hirsch, 2003).

Si ricorda che la IL-1 non solo è altamente pro-infiammatoria, ma che stimola anche l'attività della ossido nitrico sintetasi isoforma inducibile e la produzione di MCSF (*Macrophage Colony-Stimulating Factor*) \rightarrow macrofagi classicamente attivati (M1).

Nel paziente MP è stata dimostrata anche un'elevata attivazione della microglia nei Gangli della Base e nella corteccia fronto-temporale.

– È interessante segnalare che la degenerazione nigro (*Substantia nigra, pars compacta*)-striatale indotta nell'animale da



A Sezione tronco-encefalica, mesencefalica di riferimento. **B** Sezioni mesencefaliche. Sn: Sostanza nera in individuo normale; Dx: Sostanza nera in paziente Parkinsoniano. **C** Sn: Reperto istologico normale; Dx: Impoverimento del 60% delle cellule pigmentate; **D** Corpo di Lewy (L) contenente alfa sinucleina in una cellula della Sostanza nera residua.

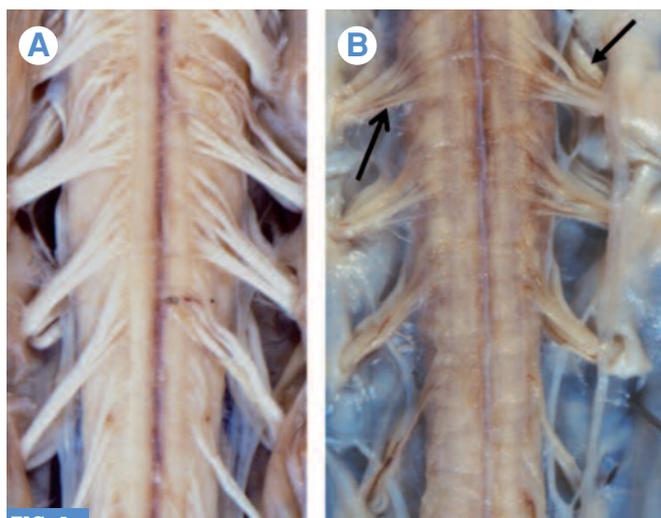


FIG. 5

Midollo spinale di individuo normale (A) e di paziente SLA (B).
– Si notino in B: atrofia midollare, atrofia radicolare e discromia.

esperimento con la neurotossina 6-idrossidopamina ed altre riduce notevolmente gli effetti della somministrazione s.c. di un'emulsione di olio contenente microbatteri tubercolari inattivati + acqua (potente pro-infiammatorio) (Hald and Lotharius, 2005).

– Questo stimolo immunogenetico aspecifico sembra interferire con le tipiche lesioni anatomopatologiche Parkinsoniane.

A conferma della genesi infiammatoria del MP – infine – osservazioni epidemiologiche confermano che l'uso protratto di FANS è inversamente correlato al rischio di contrarre la malattia (Chen et Al., 2003).

– Anche i dati preliminari di Blandini (*in* Ruolo Patogenetico della Neuroinfiammazione e Nuove strategie Neuroprotettive. IRCCS Istituto Neurologico C. Mondino – Pavia, anno di pubblicazione non reperito) sembrano confermare i dati su esposti.

Russo (2014) riporta che la recente letteratura espone come la *leucine-rich repeat kinase 2* (LRRK2), una kinasi mutata sia in carattere autosomico dominante sia in casi sporadici di MP, modula la NICBG in risposta a stimoli diversi.

– L'Autore ipotizza che la LRRK2 sensibilizzi le cellule della microglia nella direzione pro-infiammatoria.

TERAPIA

Da 50 anni la Levodopa costituisce il *gold standard* del controllo dei sintomi del MP (tremore a riposo, rigidità, ipertono, etc.).

Se nella fase iniziale della malattia i sintomi sono ben controllati nella maggior parte dei pazienti, dopo \approx 5 anni, il 40-50% manifesta fluttuazioni motorie e discinesie.

Dopo \approx 10 anni la percentuale sale all'80%.

Queste complicanze comportano importante disabilità e

notevole riduzione della qualità di vita dei pazienti.

Attualmente la terapia del MP prevede l'uso di farmaci combinati in diversi schemi: dopaminergici, dopamino-antagonisti, inibitori MAO-B, anticolinergici, bromocriptina, amantadina.

– L'associazione Levodopa-Carbidopa è molto utilizzata negli USA.

Per la gestione delle complicanze motorie negli stadi avanzati di malattia, allo scopo di evitare la stimolazione pulsatile dei recettori dopaminergici, si applica la stimolazione dopaminergica continua e – tra le altre – l'infusione duodenale di Levodopa-Carbidopa.

– In casi selezionati è prospettata la terapia chirurgica stereotassica per la riduzione delle discinesie (intervento sul Globo pallido) e del tremore [interventi sul Nucleo subtalamico (Corpo di Luys) e sul Talamo].

– Recentemente è stata applicata l'innovativa *Deep Brain Stimulation* (DBS) con apomorfina. Alcuni A.A. sostengono che la DBS possa riguardare solo il 5-10% di tutti i pazienti MP, altri che si debba iniziare il trattamento anche nei pazienti presentanti malattia da meno di 7 anni (*early* DBS).

Neuroni dopaminergici fetali trapiantati in pazienti MP possono sopravvivere nel cervello senza provocare immunosoppressione (Freed, 2011).

– L'inibizione delle CKs pro-infiammatorie può essere una terapia per sovvertire il decorso della malattia (Koziorowski et Al., 2012; Wang et Al., 2015).

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) (malattia di Charcot e non malattia di Lou Gehring come erroneamente riportato in sinonimia in letteratura scientifica statunitense) è malattia degenerativa ad esito infausto in pochi anni (esistono anche forme fulminanti in pochi mesi), caratterizzata da progressivo deterioramento dei motoneuroni corticali, tronco-encefalici e midollari (FIG. 5).

– Hortobágy and Cairns (2014) riportano che la SLA interessi anche numerose aree cerebrali non motorie.

Il processo patologico si manifesta clinicamente in progressiva debolezza, atrofia muscolare, spasticità e deficit respiratorio fino all'*exitus*.

Il paziente SLA è drammaticamente vigile e consapevole per tutto il decorso della malattia.

L'incidenza in Italia è di **1-3 casi/anno** ogni **100.000 abitanti**.

I sintomi/segni da neuroinfiammazione/neurodegenerazione del I motoneurone (cortico-spinale) sono: debolezza, incoordinazione motoria, spasticità, iperreflessia, segno di Babinski+; i sintomi/segni del II motoneurone (α) sono: miastenia ingravescente, atrofia e fascicolazioni muscolari.

L'età media di esordio è 55-65 anni; rari i casi descritti prima dei 20 anni.

– Nel 5-10% dei casi la SLA è ereditaria (SLA eredo-famigliare) (Cole and Siddique, 1999; Al-Chalabi et Al., 2012).

Nei casi di SLA familiare vige la "legge dell'anticipazione", ovvero l'esordio della malattia precede di molti anni quella del congiunto malato.

Anche nei casi sporadici di SLA sono stati identificati numerosi geni responsabili della malattia localizzati su più cromosomi.

– Nella SLA le molecole alterate coinvolte più frequentemente sono nell'ordine:

1) la superossidodismutasi 1 (SOD1) (Redler and Dokholyan, 2012) con multiple ripetizioni dell'esanucleotide G (Guanina) GGGC (Citosina) C.

– La SOD1 è neurotossica solo se attivata dai linfociti T CD4. I linfociti T giocano un ruolo importante nei meccanismi SLA inducenti.

In reperti autoptici umani SLA si registra un significativo accumulo di linfociti T CD4+ e CD8+ nel midollo spinale, oltre a microglia attivata, astrociti e depositi di IgG (Engelhardt, 1993).

La SOD1 upregolata è riconosciuta come "allarmante" e stimolante l'attacco degli immunociti, tra cui anche dei linfociti B → plasmacellule (IgG) e proteine aggrovigliate (*misfolded*) che si depositano, aggrovigliando – così – il carico tossico.

Alti livelli di SOD1 mutante portano ad aumento dello stress ossidativo, della sensibilità alla tossicità da glutammato, del Ca intracellulare e mitocondriale, al rallentamento del trasporto assonale (*slow and fast axonal flow*) ed alla apoptosi.

2) la TAR proteina 43 DNA-legante (Chen-Plotkin et Al., 2010).

– Questa proteina si accumula dovunque nel cervello SLA. Ciò significa che la SLA ha effetti neurologici più ampi di quelli ad oggi conosciuti.

3) l'ATPasi transizionale del reticolo endoplasmatico.

4) la ubiqualina 2 (proteina simil ubiquitina) (Deng et Al., 2011).

5) la profilina, proteina legante l'actina (Rosen et Al., 1993).

6) la optineurina (Johnson et Al., 2010).

7) l'angiogenina (*in Vrabec and Ravnik-Glavač, 2015*).

– Anche nella SLA è stato riscontrato il ruolo pivotale della astroglia/microglia attivate, configurando la malattia come a genesi sicuramente neuroinfiammatoria: segnali neurotossici dal motoneurone lo stimolano alla produzione di ROS e di CKs pro-infiammatorie, avviando un *loop* che conduce alla progressiva neurodegenerazione (Boillée et Al., 2006; Thonhoff, 2009; Philips and Robberecht, 2011) e all'*exitus*.

TERAPIA

Allo stato attuale sono disponibili solo terapie palliative per i malati SLA, anche perché il fenomeno della degenerazione selettiva del I e del II motoneurone è largamente sconosciuto.

– In futuro "una terapia cellulare ideale potrebbe includere il trapianto di una combinazione di subtipi cellulari, motoneuroni, immunociti, o astrociti per una efficace terapia contro la SLA" (Rizzo, 2014).

Un immunoregolatore che abbassa i livelli dei macrofagi citotossici attivati (NP001 - inibitore della IL-1 β) è il più recente approccio terapeutico nei pazienti SLA con marcata neuroinfiammazione.

Il farmaco è sicuro e ben tollerato (Miller et Al., 2015).

Il riluzolo (inibitore del *release* di glutammato), in cui erano state poste molte speranze (Bensimon, 1994), aumenta la sopravvivenza di soli 2-3 mesi.

SCLEROSI MULTIPLA

La Sclerosi Multipla (**SM**) è una malattia cronica autoimmune infiammatoria demielizzante del SNC (**FIG. 6**) causata dall'autoattivazione dei linfociti T specifici del cervello.

– Si stima che al mondo vi sia \approx **1 milione** di malati SM. La SM non colpisce elettivamente la sostanza bianca, come classicamente si riteneva, ma coinvolge anche la sostanza grigia.

Nella SM il Sistema Immunitario (**S.I.**) si rivolge contro la proteina basica della mielina (soprattutto), letta ed interpretata come antigene/i.

– Se per quanto riguarda la MA-P, il MP e la SLA la neuroinfiammazione come *primus movens* patogenetico è paradigma di recente acquisizione, la SM ha evidenziato la propria natura infiammatoria già da alcuni decenni.

Nella SM il liquor è positivo per la presenza di bande oligoclonali, immunoglobuline molto simili tra loro (Andersson *et Al.*, 1994).

Queste non si reperiscono nel sangue, diversamente dalle concentrazioni di albumina e di IgG (indice di Link) reperibili sia a livello plasmatico sia liquorale.

La presenza di bande oligoclonali non è – tuttavia – patognomonica di SM.

Negli ultimi anni la ricerca neuroimmunologica si è focalizzata sulle citochine della famiglia p40: la **IL-12** (Th1 favorente) che svolge un ruolo cruciale nelle malattie autoimmuni Th-1 mediate e la **IL-23** (Th17 favorente).

Recentemente è stato scoperto il ruolo pro-infiammatorio della IL-12 e della IL-23 (Brahmachari *and* Pahan, 2008) che sembrano essere molecole pivotali nella genesi della SM.

Anche le cellule mieloidi, i *Natural Killer* e le cellule T CD8 sono fortemente implicati nella malattia (De Jager, 2014).

Il **microbiota intestinale** è in grado di provocare e controllare la SM e di attivare i linfociti T autoreattivi (Berer *et Al.*, 2011; Hohfield *and* Wekerle, 2015).

– Tra le sottopopolazioni linfocitarie deputate al controllo del microbiota intestinale vi sono le MAIT (*Innate Mucosal Associated Invariant T Cells*) che possono determinare la distruzione di tessuti, anche lontani dall'intestino.

Il trapianto di staminali emopoietiche che azzerano il S.I., ricostruito in seguito *de novo* con le cellule midollari autologhe, produce notevole diminuzione delle MAIT.

Alcuni fattori svolgono un ruolo prevalente nell'insorgenza

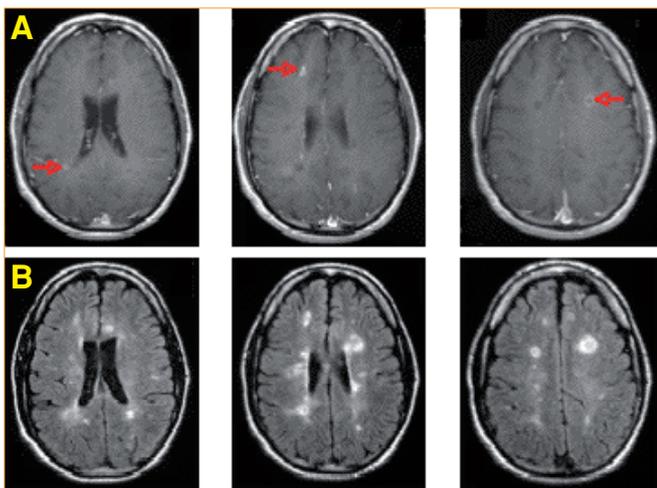


FIG. 6

Sclerosi Multipla. RMN della stessa paziente.

Sezioni alte (A) e più profonde (B). Si notino le placche di demielinizzazione più grandi e più numerose nelle sezioni più profonde. – Caratteristica della malattia avanzata è l'affastellamento delle placche indurite e cicatrizzate attorno ai ventricoli laterali (I e II).

della malattia: razza caucasica, genere femminile (ratio: F:M = 3:2), esposizioni a virus e batteri nei primi anni di vita, predisposizione genetica e – non ultimo – **alterazioni del microbiota intestinale**.

– In particolare la **Tossina Epsilon** sintetizzata dai comuni batteri alimentari (soprattutto *Clostridium perfringens*) sarebbe la causa scatenante l'esordio della SM in individui predisposti.

La malattia è caratterizzata anatomopatologicamente da placche indurite o cicatrizzate di tessuti danneggiati, localizzate prevalentemente nella sostanza bianca periventricolare, il tronco encefalico, il cervelletto, il midollo e il nervo ottico.

Le alterazioni sensitivo-motorie possono compromettere anche gli aspetti comportamentali e cognitivi.

– Nella maggioranza dei casi la malattia procede a *poussées*.

TERAPIA

La terapia della fase acuta della malattia è costituita da bolo corticosteroideo, pochi giorni ad alto dosaggio (questo riduce la durata e la gravità dell'attacco), immunosoppressori e – recentemente – da INF- β che sembra ridurre il numero delle *poussées* e la progressione della malattia (Airas *et Al.*, 2007; Weinstock-Guttman, 2008).

Un altro farmaco rivalutato e riproposto, in cui – attualmente – si ripone molta speranza di efficacia, è il cosiddetto Copolimero 1, costituito dai 4 aminoacidi (L. acido glutammico, L. alanina, L. tirosina, L. lisina) (Johnson *et Al.*, 1995).

Le terapie “nuove” della SM come il Dimetil fumarato, il Glatiramer, il Teriflunomide, l'Alemtuzumab, il Laquinimod, il Fingolimod, il Natalizumab, il Daclizumab, hanno evidenziato effetti collaterali minori (reazioni cutanee, disturbi gastrointestinali) e maggiori (immunopatie tiroidee, complicanze ematologiche ed oculari, epato-, nefro- e cardio-tossicità).

Gli immunosoppressori (ciclofosfamida, metotrexate, azatioprina), prescritti prevalentemente nella chemioterapia dei tumori, sono da destinarsi ai soli casi di SM a rapida progressione, non sufficientemente rispondenti agli immunomodulatori.

CONSIDERAZIONI

I geni umani responsabili delle risposte immunitarie innate ed – in parte – adattative sono gli stessi di quelli di almeno 2 milioni di anni fa (Milani, 2014). Al contempo il *life-style* moderno è antipodico rispetto a quello di soli 50 anni fa.

La storia dell'evoluzione di una specie, altro non è se non la *storia* dell'evoluzione dei Sistemi Immunitario e Nervoso di quella specie, delle mutazioni adattative che ogni specie vivente ha potuto e dovuto mettere in atto per adeguarsi con successo all'ambiente e suoi cambiamenti in cui è originata, si è sviluppata e migrata.

L'Epigenetica ha un carattere modulante sulla Genetica: è – ancora – *terra sconosciuta* che – sicuramente – verrà definita nei dettagli nei prossimi decenni, ma che per il momento non può – nè deve – essere considerata il *ricettacolo* di tutto quello che ancora non è conosciuto.

– La scienza medica è ancora alla... Preistoria del Futuro.

Il S.I. umano, impreparato a fronteggiare l'infiammazione cronica, soprattutto di basso grado (Milani, 2014), deve "inventarsi" continue soluzioni per adattarsi.

– Attualmente il carico tossico *sensu lato* è tale per cui lo *hiatus* tra attacco e difesa è fortemente sbilanciato: da qui le complicazioni da disfunzioni metaboliche, la Sindrome da Infiammazione Cronica Sistemica di Basso Grado, le patologie cardiovascolari, le patologie muscolo-scheletriche, il cancro, la neurodegenerazione.

Inoltre la vita umana media nei paesi industrializzati è passata dai ≈ 45 aa all'inizio del XX secolo ai ≈ 70 aa all'inizio di questo secolo (nel confrontare i dati è doveroso – tuttavia – tener conto che 100 anni fa vi era altissima mortalità infantile, morte da parto, scarsa igiene e scarsa alimentazione di qualità, altissima incidenza di mortalità per malattie batteriche, nessuna vaccinazione, guerre, etc.), per cui nell'anziano/vecchio gli organi e gli Apparati sono inevitabilmente usurati anche per *overuse* ed *abuse* (*inflammaging*).

Le malattie neurodegenerative sono inesorabilmente in continuo aumento in tutto il mondo, ovviamente.

► Ho considerato le 4 principali malattie neurodegenerative (Malattia di Alzheimer-Perusini, Morbo di Parkinson, Sclerosi Laterale Amiotrofica, Sclerosi Multipla), ma ne esistono altre meno incidenti, ugualmente drammatiche, ugualmente devastanti ed umilianti, come la Paralisi sopranucleare progressiva, la Demenza frontotemporale, la Demenza da corpi di Lewy, la Malattia di Creutzfeldt-Jakob, la Corea di Huntington, etc. che riconoscono una forte impronta neuroinfiammatoria.

La NeuroDegenerazione è la Vicariazione Progressiva della NeuroInfiammazione Cronica di Basso Grado, uno dei *volti* dell'Infiammazione Cronica Sistemica di Basso Grado, la *vera madre* di tutte le malattie a decorso cronico, il *killer* silenzioso, muto ed – in parte – ancora segreto, sfuggente.

– Le ricerche sulla neuroinfiammazione e sul Sistema Immu-

nitario endocranico hanno infranto alcuni dogmi:

– le cellule cerebrali non sono perenni, come fissate all'impregnazione argentea dei vetrini di Santiago Ramón y Cajal e di Camillo Golgi.

– Il S.I. endocranico endogeno – pur autonomo – non è funzionalmente sganciato dal S.I. generale.

Approfondire queste realtà porterà sicuramente ad avanzamenti, anche importanti, nella terapia delle diverse forme in cui la neurodegenerazione si manifesta.

Resta ancora insoluta la questione perché uno *status* neuroinfiammatorio prediliga quasi esclusivamente una parte del SNC, caratterizzando – così – l'anatomopatologia e la sintomatologia delle diverse forme cliniche di neurodegenerazione.

Esistono – tuttavia – forme multiple, come il Complesso Parkinson-Demenza-SLA, il Complesso Parkinson-Demenza, la Corea-Demenza (come nella malattia di Guam), il che apre nuovi scenari sulla neuroinfiammazione e sua diffusione.

Attualmente le proposte terapeutiche convenzionali, a parte – forse – quelle relative al Morbo di Parkinson ed alla Sclerosi Multipla, sono scarsamente impattanti/non esistenti e non modificano sostanzialmente il decorso clinico della malattia. Lo intaccano di poco o non lo intaccano affatto.

– Nella Seconda Parte dell'elaborato verranno trattati i principali approcci *low dose*, nutraceutici e dietetici alle malattie neurodegenerative e – soprattutto – quelli proposti dalla Medicina Fisiologica di Regolazione. □



– Dedico questo elaborato alla memoria di mio padre, rubato alla vita 30 anni fa da una SLA fulminante.

– La Seconda Parte verrà pubblicata in *La Med. Biol.*, 2016/2.

Bibliografia

- A** – Ader R. – Interactions between the brain and the immunesystem. *Annual Rev Pharmacol Toxicol*, **1990**; 30: 561-602.
- Airas L. *et Al.* – Meccanismo d'azione di INF-beta nel trattamento della sclerosi multipla: particolare riferimento a CDY3 e adenosina. *Ann NY Acad Sci*, **2007** Sett; 1110: 641-8.
- Aisen P.S. – The potential of anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. **2002** Sep;1(5):279-84.
- Akiyama H. *et Al.* – Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 by a subset of astrocytes in Alzheimer disease and some other degenerative neurological disorders. *Acta Neuropathol*. **1993**;85(6):628-34.
- Akiyama H. *et Al.* – Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. **2000** May-Jun;21(3):383-421.

- Al-Chalabi A. *et al.* – The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* **2012** Sep;124(3):339-52.
- Aloisi F. – The role of microglia and astrocytes in CNS immune surveillance and immunopathology. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1999**; 468, 123-133.
- Alzheimer A. – Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin.* **1907** Jan;64:146-8.
- Andersson M. *et al.* – Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **1994** Aug; 57(8): 897-902.
- B** –Bensimon G. – A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med.* **1994** Mar 3;330(9):585-91.
- Berer K. *et al.* – Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature.* **2011** Oct 26;479(7374):538-41.
- Biessels G.J. *et al.* (a) – Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2006** Mar;77(3):304-7.
- Biessels G.J. *et al.* (b) – Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* **2006** Jan;5(1):64-74.
- Blackburn D. *et al.* – Astrocyte function and role in motor neuron disease: a future therapeutic target? *Glia.* **2009** Sep;57(12):1251-64.
- Boillée S. *et al.* – ASL: a disease of motor neuron and their nonneuronal neighbors. *Neuron*, 5 Oct **2006**, Vol 52(1):39-59.
- Bonifati D.M., Kishore U. – Role of complement in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mol Immunol.* **2007** Feb;44(5):999-1010.
- Brahmachari S., Pahan K. – Ruolo delle citochine della famiglia p40 nella sclerosi multipla. *Min. Med.* **2008** Aprile; 99(2): 105-18.
- Brosseron F., Krauthausen M., Kummer M., Heneka M.T. – Body fluid cytokine levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a comparative overview. *Mol Neurobiol.* **2014** Oct;50(2):534-44.
- C** –Cardinali D.P. *et al.* – Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Curr Neuropharmacol.* **2010** Sep;8(3):218-27.
- Chao Y. *et al.* – Evidence of Inflammatory System Involvement in Parkinson's Disease. *BioMed Research International* Vol **2014** (2014), Article ID 308654, 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/308654>.
- Chen H. *et al.* – Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.* **2003** Aug;60(8):1059-64.
- Chen-Plotkin A.S. *et al.* – TAR DNA-binding protein 43 in neurovegetative disease. *Nature Reviews Neurology* 6, 211-20 (April **2010**).
- Clough Z. *et al.* – Proinflammatory Cytokines and the Clinical Features of Dementia With Lewy Bodies. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* **2015** Jan-Mar;29(1):97-9.
- Cole N., Siddique T. – Genetic disorders of motor neurons. *Semin Neurol.* **1999**;19(4):407-18.
- Crystal H.A. *et al.* – Pathological markers associated with normal aging and dementia in the elderly. *Ann Neurol.* **1993** Oct;34(4):566-73.
- D** –Deng H.X. *et al.* – Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature.* **2011** Aug 21;477(7363):211-5.
- De Jager P. – The genomic map of multiple sclerosis: over 45 novel susceptibility variants and translation of genetics to biology. *International MS Genomics Consortium. ACTRIMS-ECTRIMS (American and European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) 2014 - Poster Session.*
- Dickson D.W., Farlo J., Davies P., Crystal H., Fuld P. and Yen S.H. – Alzheimer's disease. A double-labeling immunohistochemical study of senile plaques. *Am J Pathol.* **1988** Jul; 132(1): 86–101.
- Dissing-Olesen L. *et al.* – Axonal lesion-induced microglial proliferation and microglial cluster formation in the mouse. *Neuroscience.* **2007** Oct 12;149(1):112-22.
- E** –Emmerling M.R., Watson M.D., Raby C.A. and Spiegel K. – The role of complement in Alzheimer's disease pathology. *Biochim Biophys Acta.* **2000** Jul 26;1502(1):158-71.
- Engelhardt J.I. – Lymphocytic infiltrates in the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* **1993** Jan;50(1):30-6.
- Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenberga A., van Swieten J.C., Hofman A., Witterman J.C., Breteler M.M. – Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* **2002** Jun 26;287(24):3223-9.
- F** –Felter L., Amigorena S. – Neuroscience. Brain under surveillance: the microglia patrol. *Science.* **2005** Jul 15;309(5733):392-3.
- Freed C.R. – Dopamine cell transplantation for Parkinson's disease: the importance of controlled clinical trials. *Neurotherapeutics.* **2011** Oct;8(4):549-61.
- G** –Garwood C.J. *et al.* – Anti-inflammatory impact of minocycline in a mouse model of tauopathy. *Front. Psychiatry.* **2010**; 1:136.
- Gholamreza A., Abbas M. – The potential role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in Alzheimer disease pathogenesis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology.* **2012**, 34 (6): 881-95.
- Granic I.A.M. *et al.* – Inflammation and NF-kappaB in Alzheimer's disease and diabetes. *J Alzheimers Dis.* **2009**;16(4):809-21.
- H** –Hald A. Lotherius J. – Oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease: is there a causal link? *Exp Neurol.* **2005** Jun;193(2):279-90.
- Heppner F., Becher B. – Turning off particular reduction of typical amyloid deposits in mice. *New Medical Life Sciences & Medicine (online).* Nov 9, **2015**.
- Heppner F.L., Ransohoff R.M., Becher B. – Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience* 16, 358-372; **2015**.
- Hirsch E.C. *et al.* – Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* **2012** Jan;18 Suppl 1:S210-2.
- Ho L., Pieroni C., Winger D., Purohit D.P., Aisen P.S., Pasinetti G.M. – Regional distribution of cyclooxygenase-2 in the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* **1999** Aug 1;57(3):295-303.
- Hohfeld R., Wekerle H. – Multiple Sklerose und Mikrobiota. *Der Nervenarzt*, vol. 86, Issue 8; 925-933; **2015**.
- Hortobágy T., Cairns N.J. – *Neuropathology of Neurodegenerative Diseases. A practical guide.* Cambridge University Press, Dec. **2014**.
- Hüll M., Lieb K., Fiebich B.L. – Pathways of inflammatory activation in Alzheimer's disease: potential targets for disease modifying drugs. *Curr Med Chem.* **2002** Jan;9(1):83-8.
- Hunot S. *et al.* – Nuclear translocation of NF-kappaB is increased in dopaminergic neurons of patients with Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1997** Jul 8;94(14):7531-6.
- Hunot S., Hirsch E.C. – Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* **2003**;53 Suppl 3:S49-58; discussion S58-60.
- I** –Iba M. *et al.* – Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. *J Neurosci.* **2013** Jan 16;33(3):1024-37.
- J** –Joachim C.L., Selkoe D.J. – The seminal role of beta-amyloid in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* **1992**; 6(1):7-34.
- Johnson J.O. *et al.* – Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron.* **2010** Dec 9;68(5):857-64.
- Johnson K.P. *et al.* – Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology.* **1995** Jul; 45(7): 1268-76.
- K** –Katsarou Z. *et al.* – Immune factors or depression? Fatigue correlates in Parkinson's disease - *Revista de Neurologia.* **2007**; vol 45 n°12, pp.725-28.
- Khairova R.A. *et al.* – A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* **2009** May;12(4):561-78.
- Khemka V.K. *et al.* – Raised Serum Proinflammatory Cytokines in Alzheimer's Disease with Depression. *Aging Dis.* **2014** Jun; 5(3): 170–176.
- Koziorowski D. *et al.* – Inflammatory cytokines and NT-proCNP in Parkinson's disease patients. *Cytokine* **2012**; Vol 60,3; (762-766).
- Kreutzberg G.W. – The first line of defense in brain pathology. *In Drug Research*, Vol 45, n. 1, **1995**, pp 357-360.
- M** –Maragakis N.J. *et al.* – Mechanisms of Disease: astrocytes in neurodegenerative disease. *Nat Clin Pract Neurol.* **2006** Dec;2(12):679-89.
- Mengoni I. – Microglial involvement in brain physiopathology: in vitro studies using rat primary cultures. *Dottorato di ricerca in Biologia cellulare e molecolare. Ciclo XXVI.* **2014.** Alma Mater Studiorum - Università di Bologna.
- Milani L. – I tre cerebrotipi umani: riflessioni sulla loro funzione neurobiologica. *La Med. Biol.*, **1994**/3; 35-41.
- Milani L. – Dall'infiammazione cronica *low-grade* all'infiammazione acuta. – *La cronobiologia del processo infiammatorio.* *La Med. Biol.*, **2014**/4; 3-15.
- Miller R.G. *et al.* – Randomized phase 2 trial of NP001-a novel immune regulator: Safety and early efficacy in ALS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* **2015** Apr 9;2(3).
- Mitchell R., Cotran R. – Acute and chronic inflammation. *In Robbins Basic Pathology*, pp.33-59. Saunders, Philadelphia, Pa USA, **2003**.
- Morimoto K., Horio J., Satoh H., Sue L., Beach T., Arita S., Tooyama I., Koinishi Y. – Expression profiles of cytokines in the brains of Alzheimer's disease (AD) patients compared to the brains of non-demented patients with and without increasing AD pathology. *J Alzheimer's Dis.* **2011**;25(1):59-76.
- Motori E. – Neuroinflammation and the role of glia: relevance for neurodegenerative and neurosuppressive roles. *Dottorato di ricerca in Biochimica. Ciclo XXIV.* Alma Mater Studiorum - Università di Bologna. *Esame finale anno 2012.*

