



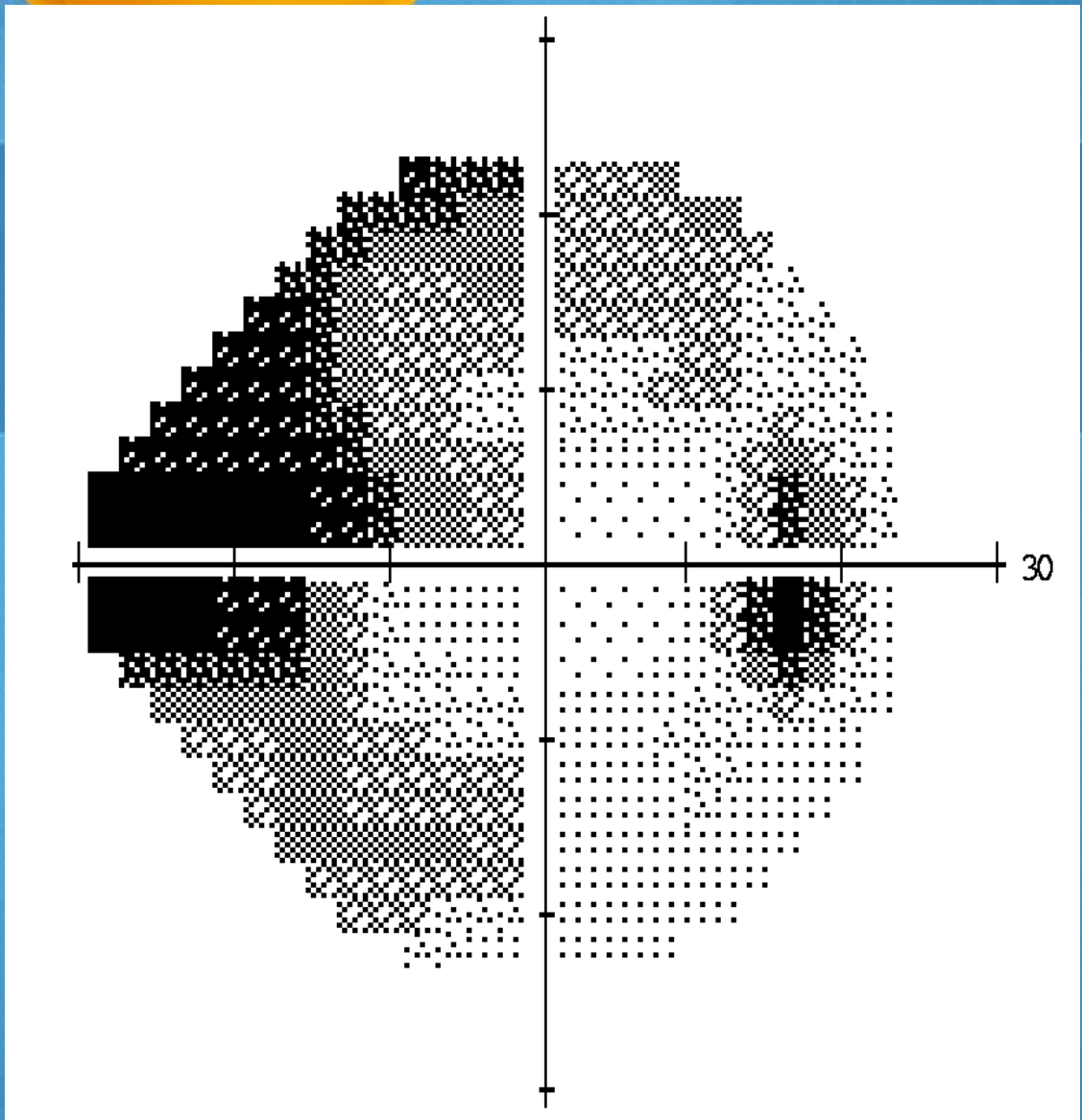
NEUROVISUAL
SCIENCE
TECHNOLOGY



Caterina Gagliano

Timing nella neuroprotezione

S.O.Si. Giardini Naxos 16-18 Aprile 2015



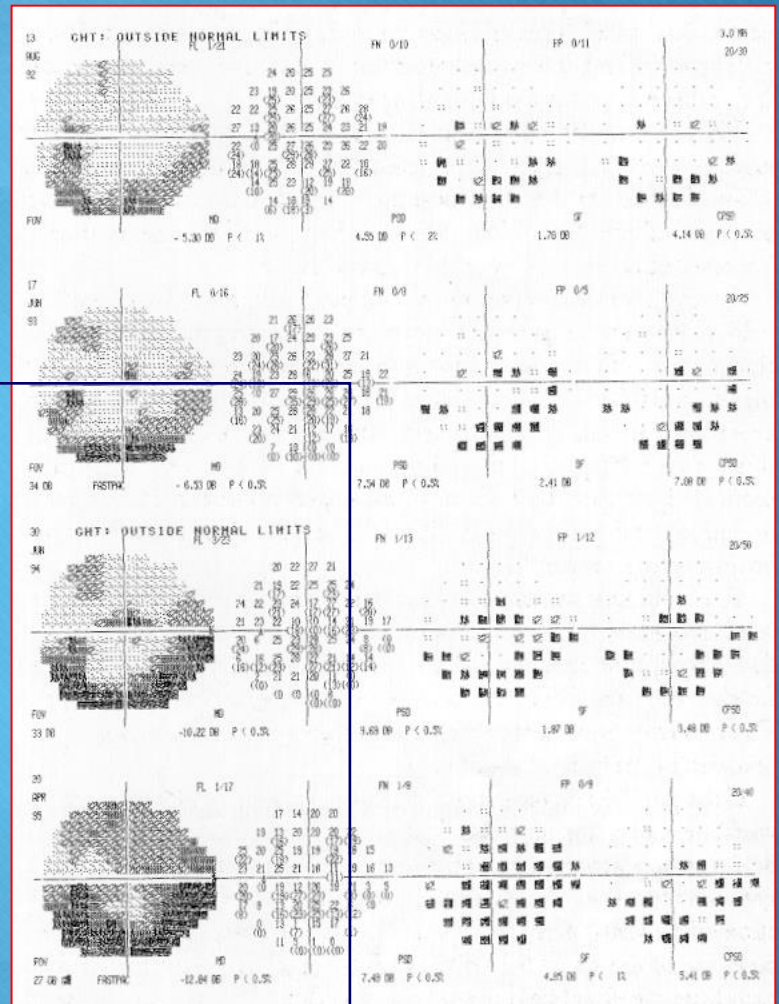
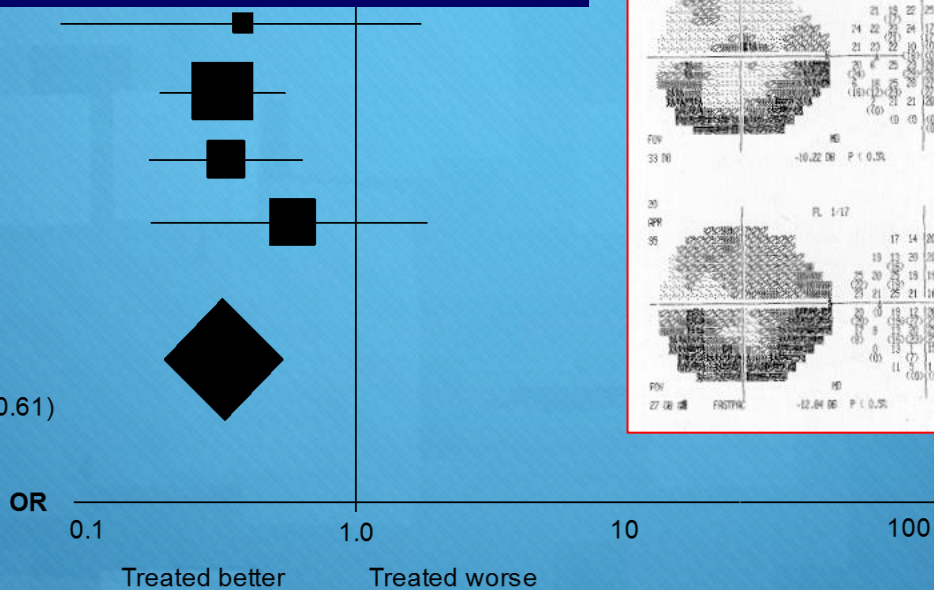
VF progression despite IOP control

- 15% patients with OH
- 45% with early POAG

Heijl, 2000 90
 OHTS, 2002 1,636
 EMGT, 2002 255
 Kamal, 2003 356

All trials 2,788

Summary OR 0.49 (95% CI 0.38-0.61)
 p = 0.00000000

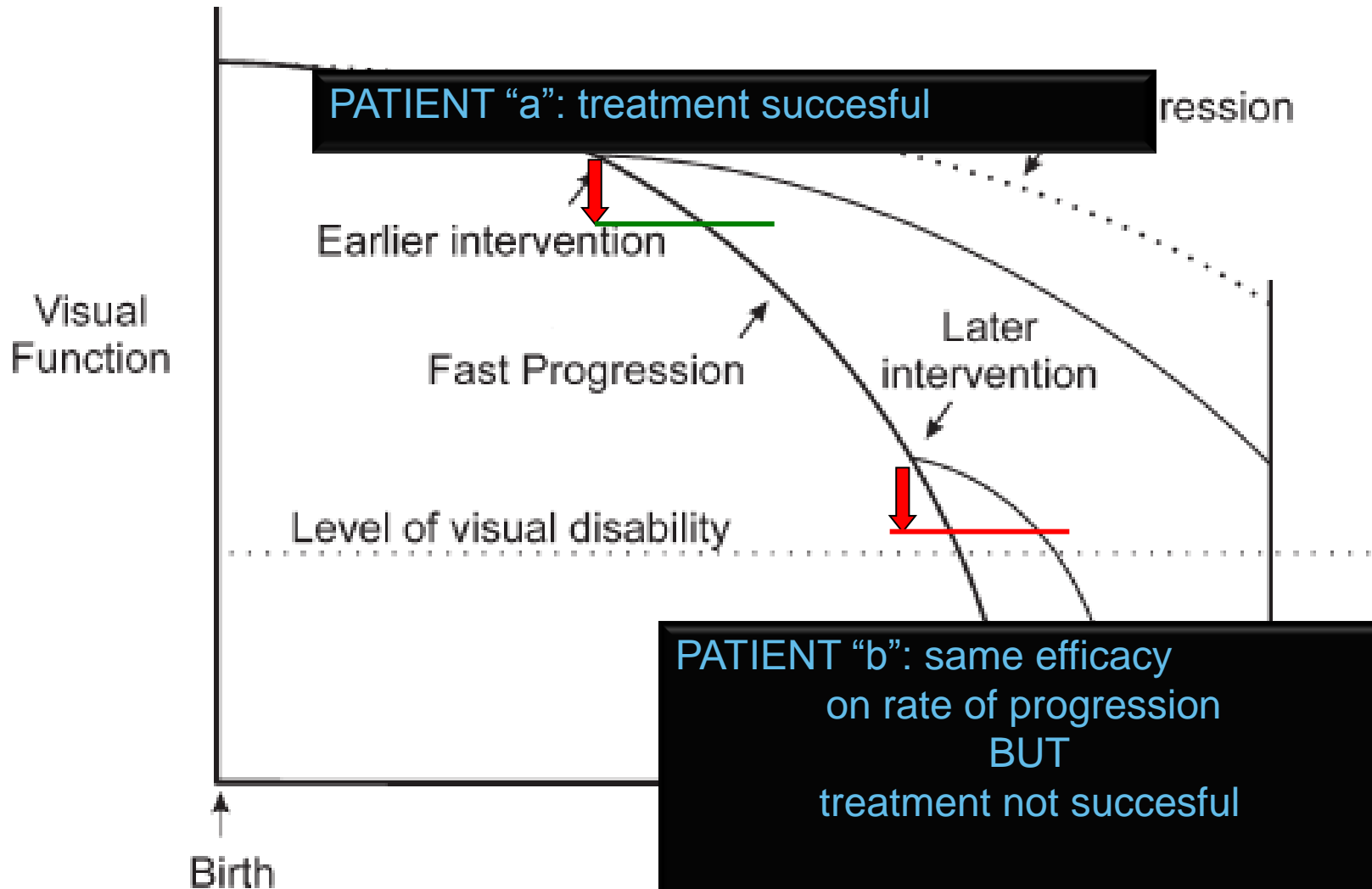


The Importance of Rates in Glaucoma

JOSEPH CAPRIOLI

AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY

FEBRUARY 2008



Assoni e cellule ganglionari ancora non danneggiati, ma “colpiti” da stimoli nocivi di tessuti vicini danneggiati.

PROTEZIONE

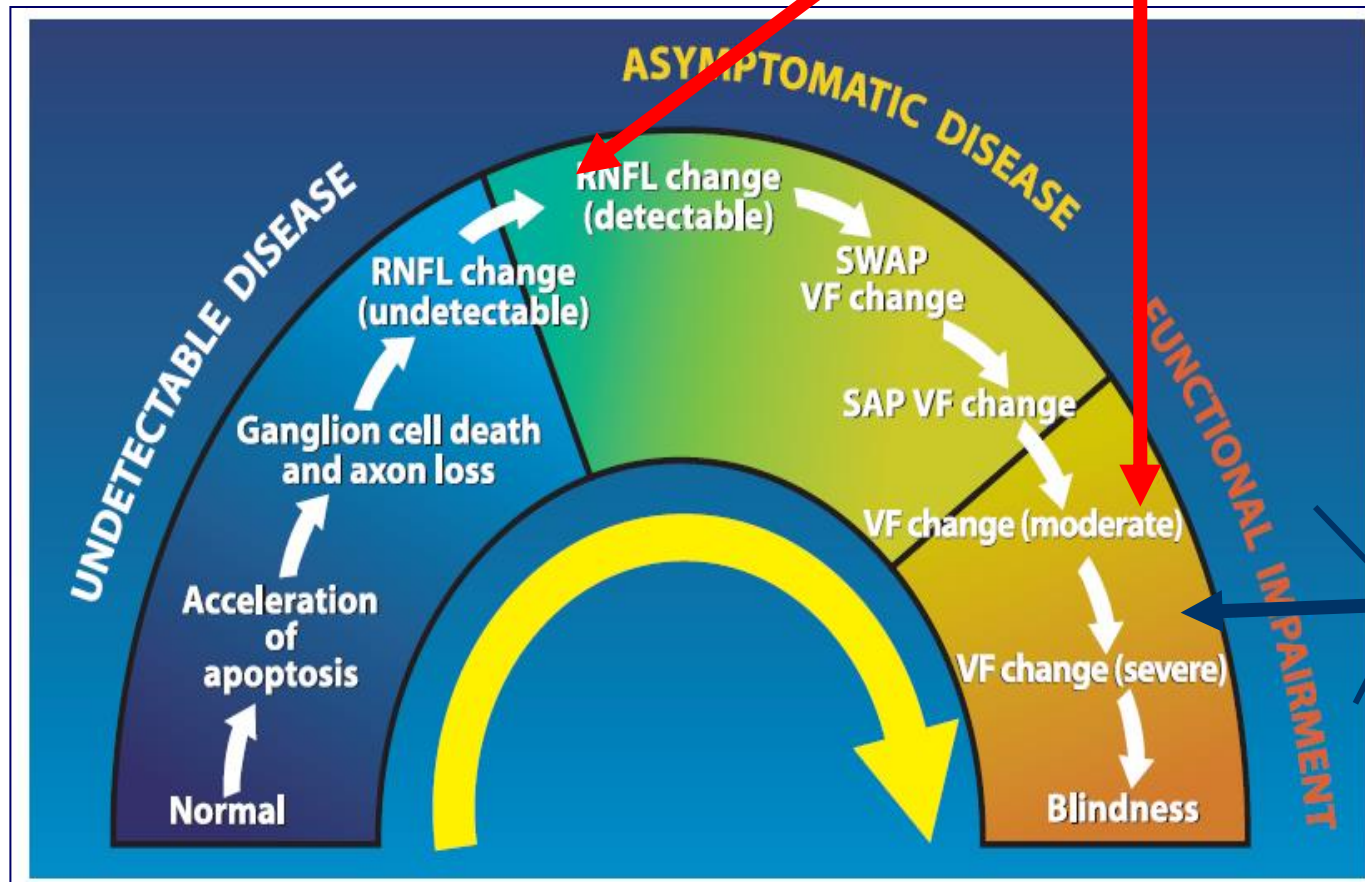


**Assoni e cellule ganglionari
danneggiate marginalmente**

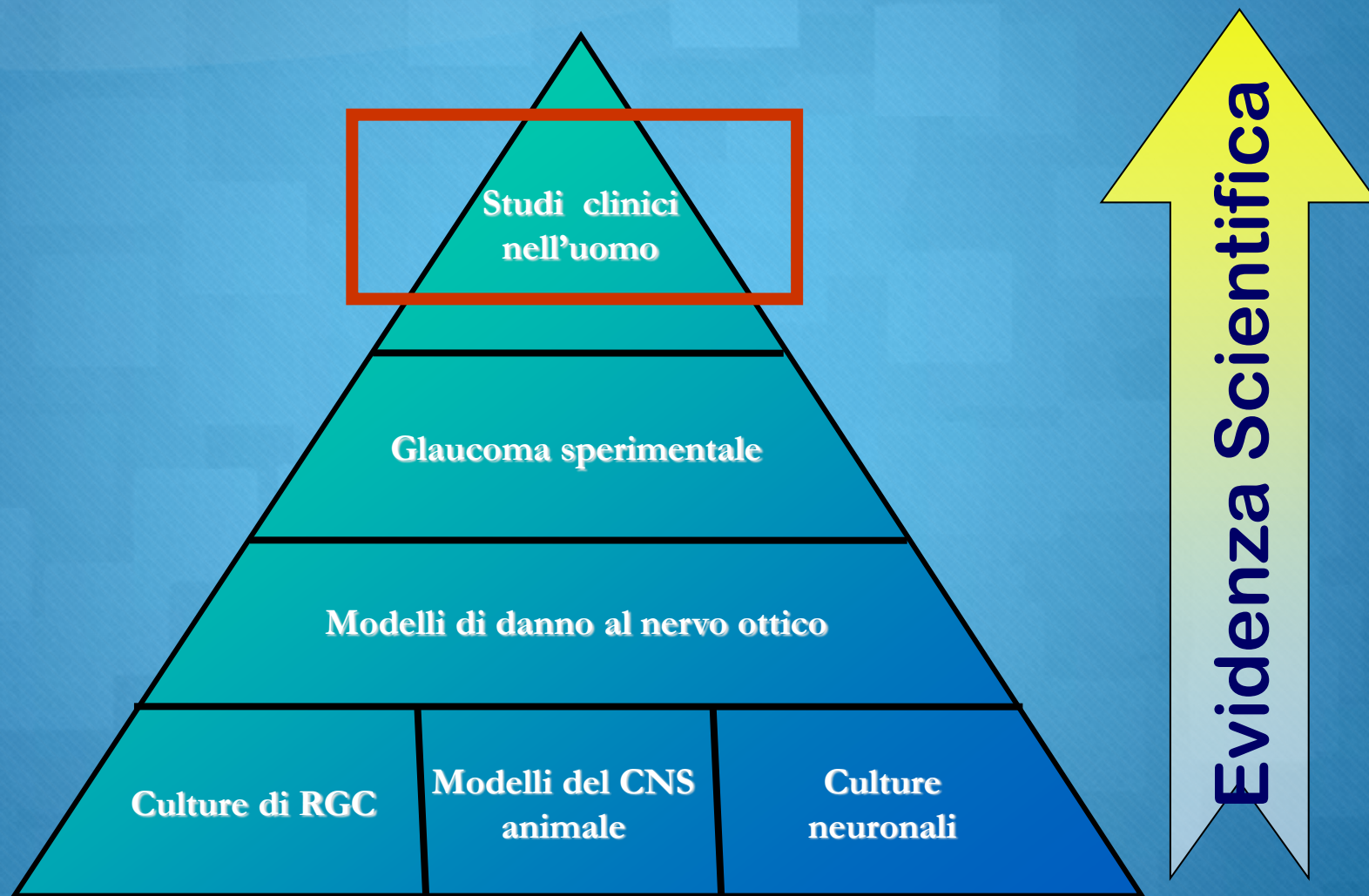
SOCCORSO



Neuroprotezione



PIRAMIDE DELL'EVIDENZA



MECCANISMI DI MORTE CELLULARE NEL GLAUCOMA

Eccitotossicità del Glutammato

**Stress Ossidativo
Accumulo di ioni Ferro**

**Difetti vascolari
Difetti Trofici
Scarsità di neurotrofine**

Destabilizzazione del sistema Ubiquitina - Proteasoma

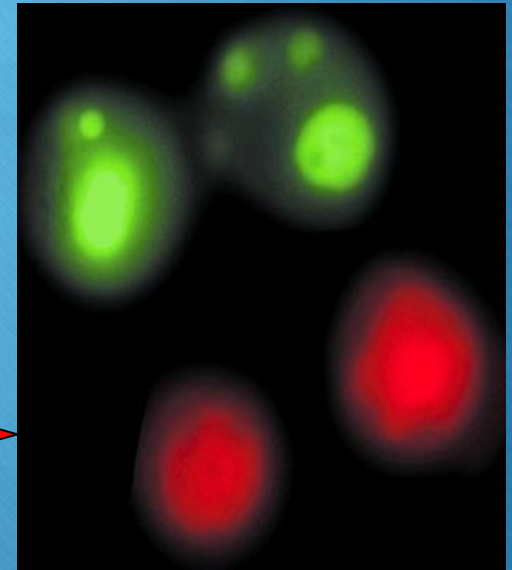
**Destabilizzazione mitocondri
Rilascio di Calcio e Citocroma C**

**Deposito di peptidi insolubili
APP/ α -synuclein**

**Infiammazione
Immunità**

RGC

APOPTOSI



.... perciò una neuroprotezione efficace deve agire su bersagli multipli

AUTOFAGIA: UNA SPADA A DOPPIO TAGLIO



L'autofagia è un processo di **riciclo attivo** **citoplasmatico** che, durante tutta la vita, stabilisce, mediante meccanismi molecolari, lo stato di salute e quello di malattia.

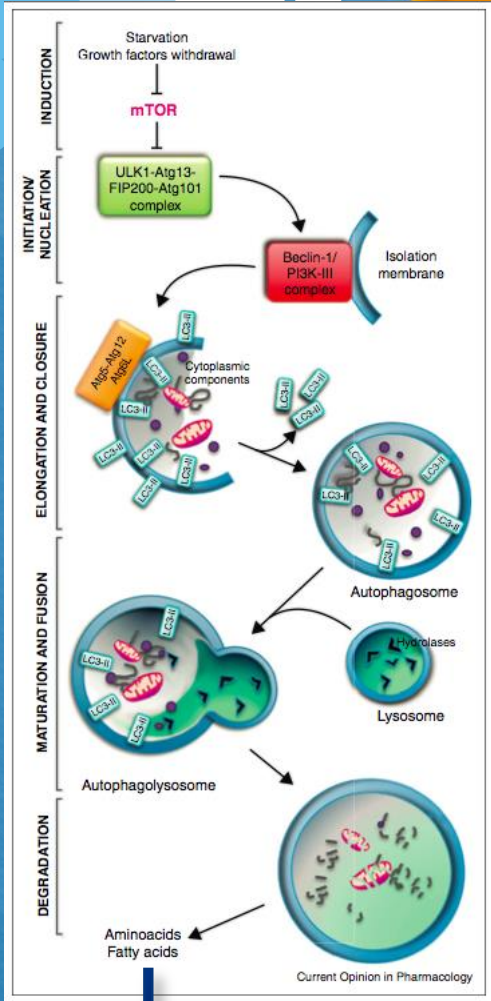
E' una battaglia continua per la vita o per la morte cellulare.



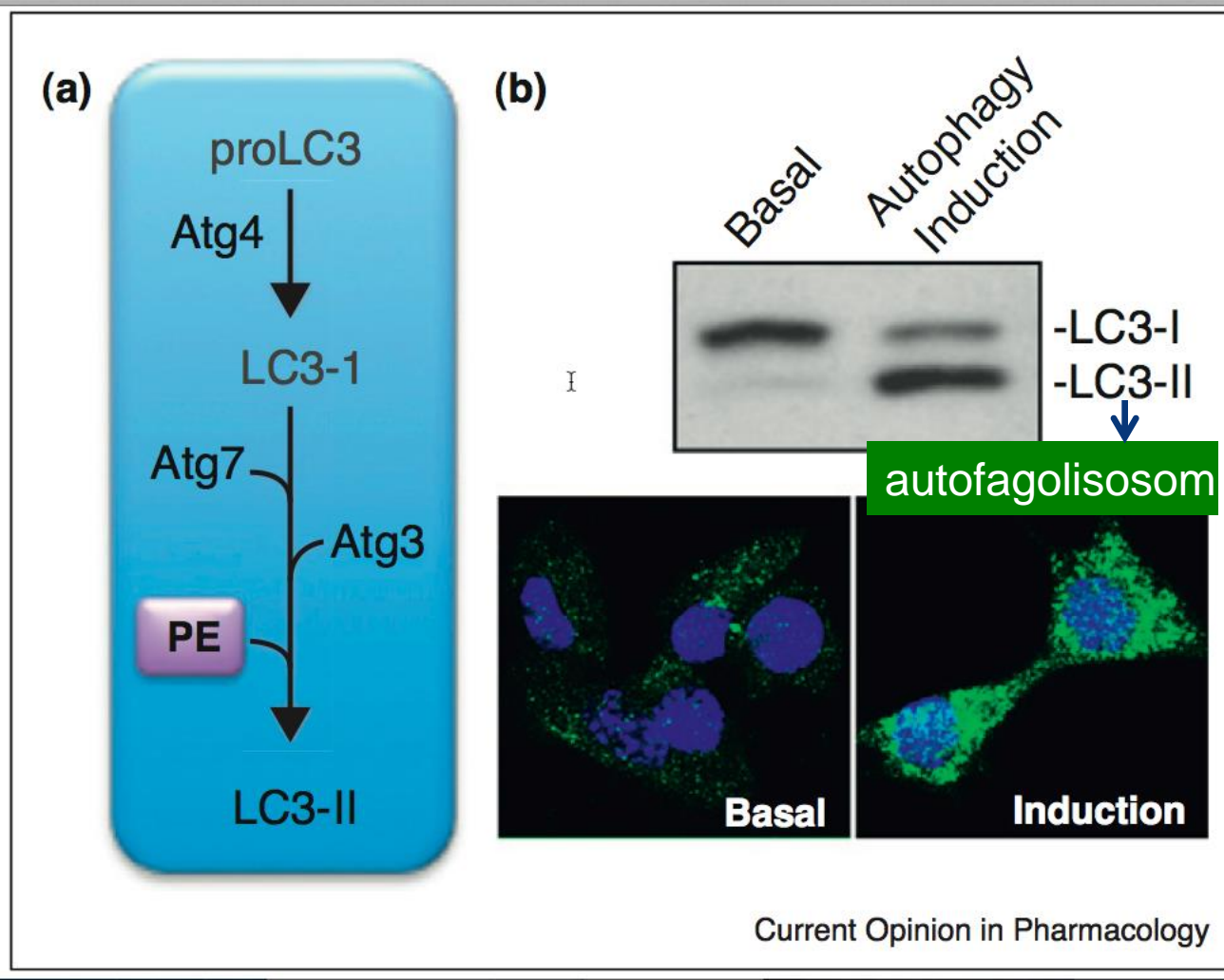
Autophagy modulation occurs in retinal ganglion cells (RGCs) under glaucoma-related stressing conditions

[In search of new targets for retinal neuroprotection: is there a role for autophagy? Russo e coll.; Curr Opin Pharmacol. 2013 Feb; 13\(1\):72-7.](#)

Neuroprotection may be achieved by modulating autophagy.



ATP



Autofagia funzioni e disfunzioni: biomarkers

Neuroprotezione con singole molecole ad attività ristretta

Memantina Inibitore del recettore NMDA del glutammato - AD

Citicolina Stabilizzatore delle membrane fosfolipidiche; inibisce o rallenta la lipoperossidazione

Endocannabinoidi (PEA) Antinfiammatorio, attività ipotonzante

Effetto Ipotensivo Oculare della PEA: Trial Clinico

Ocular Hypotensive Effect of Oral Palmitoyl-ethanolamide: A Clinical Trial

Caterina Gagliano,¹ Ellna Ortisi,¹ Luigi Pulvirenti,² Michele Reibaldi,¹ Davide Scollo,³ Roberta Amato,³ Teresio Avitabile,¹ and Antonio Longo¹

Scopo: Studiare l'effetto della PEA per uso orale sulla pressione intraoculare (PIO) nel glaucoma ad angolo aperto e nell'ipertensione oculare.

Disegno di studio: studio randomizzato in doppio cieco con cross-over. Studio clinico registrato (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index/htm number, UMIN000002833>).

Materiali e metodi: 42 pazienti con POAG ed ipertensione oculare trattati con timololo allo 0,5% hanno ricevuto un trattamento con PEA (300 mg due volte al dì) o placebo (utilizzando lo stesso veicolo) per due mesi (I periodo) e, dopo 1 mese di wash out, un secondo periodo di trattamento di due mesi (II periodo)

(Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:6096-6100) DOI:10.1167/ iovs.10-7057

Meccanismo d'Azione della PEA: Razionale d'impiego nella pratica clinica

Effetto antipertensivo Oculare

La PEA incrementa il flusso di umore acqueo attraverso il trabecolato, in un pathway mediato dai recettori GPR55 e PPAR α , mediante l'attivazione della MAP-chinasi p42/44

Physiology and Pharmacology

Effects of Palmitoylethanolamide on Aqueous Humor Outflow

Akhilesh Kumar, Zhuanhong Qiao, Pritesh Kumar, and Zhao-Hui Song

CONCLUSIONS. Our results demonstrate that PEA increases aqueous humor outflow through the TM pathway and these effects are mediated by GPR55 and PPAR α receptors through activation of p42/44 MAPK. (*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53:4416-4425) DOI:10.1167/iovs.11-9294

Neuroprotezione con singole molecole ad attività pleiotropica

CoQ10

Antiossidante, stabilizzatore delle membrane

EGCG

Antiossidante, antiapoptotico, inibitore della eccitotossicità del glutammato, vasoattivo)

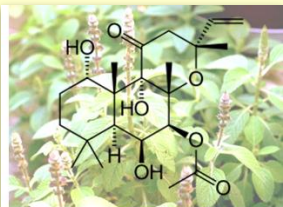
Brimonidina

Alfa2 agonista – Vasoattivo - Previene la eccitotossicità del glutammato - Migliora il metabolismo cellulare - Stimola la produzione di neurotrofine (BDNF) - Previene il rilascio di calcio dai mitocondri – Antiapoptotico - Previene la formazione di placca amiloide)

NOVITÀ NELLA NEUROPROTEZIONE

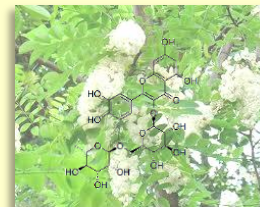
Trattamenti con associazioni di molecole naturali

• Forskolin/Rutina



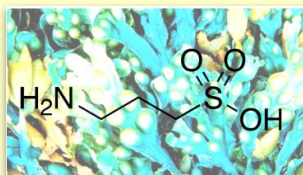
FORSKOLIN

- *miglioramento del deflusso dell'AH*
- *stimolazione neurotrofica*



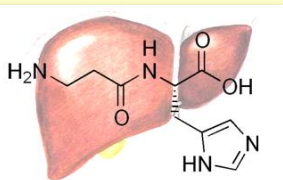
proprietà vasoattive

• Forskolin/Omotaurina/ Carnosina/Ac. Folico



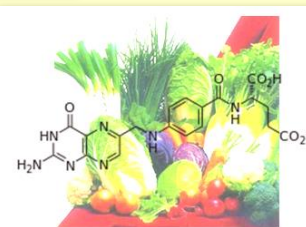
HOMOTAURINE

inibizione della placca amiloide



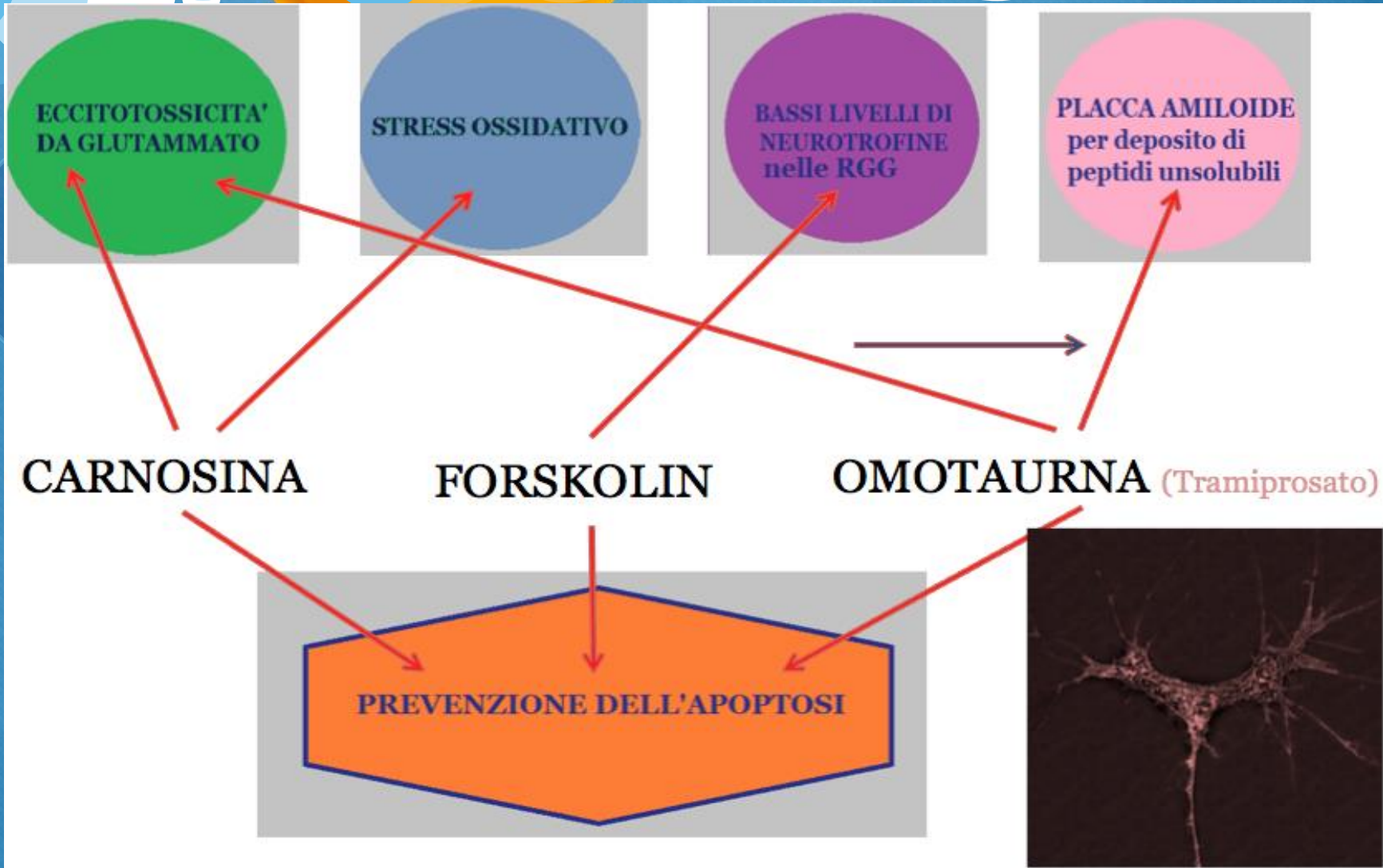
CARNOSINE

antiossidante e pro-metabolico



FOLIC ACID

controllo della omocisteinemia



E quando il danno esiste già ?

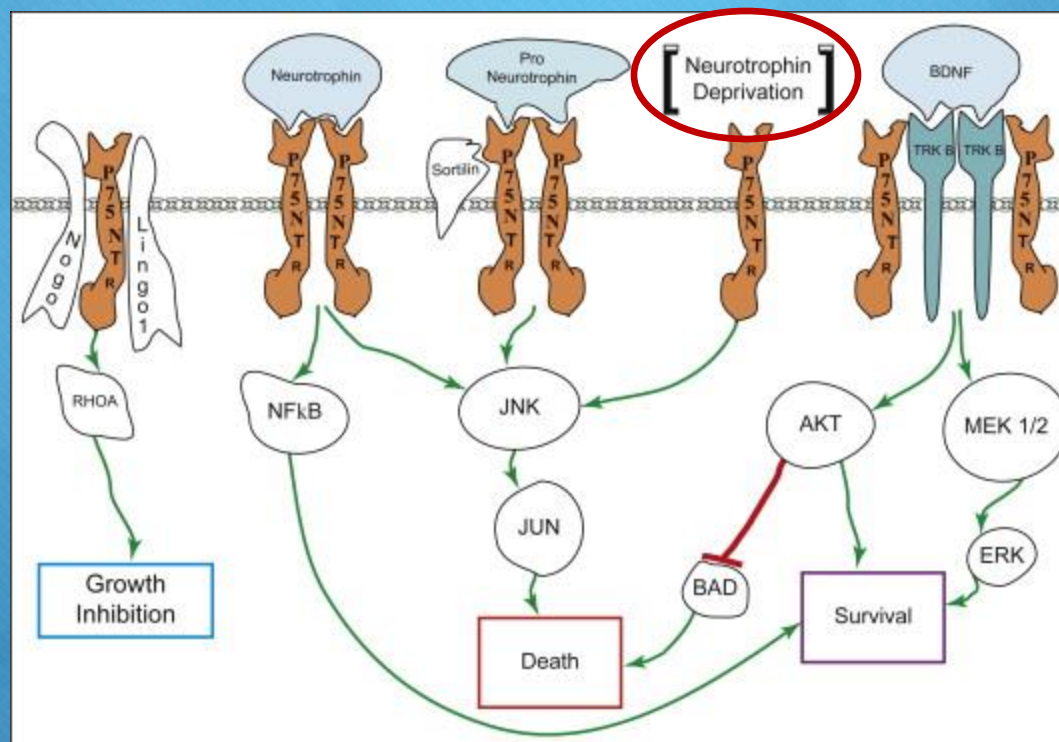


Rigenerazione assonale per ricostruire le
connessioni dall'occhio al cervello:

BDNF – CNTF – GDNF – NGF

cc. staminali

DEPRIVAZIONE DI NEUROTROFINE



The p75 Neurotrophin Receptor Can Induce Autophagy and Death of Cerebellar Purkinje Neurons

Maria L. Florez-McClure,¹ Daniel A. Linseman,¹ Charleen T. Chu,² Phil A. Barker,³ Ron J. Bouchard,¹ Shoshona S. Le,¹ Tracey A. Laessig,¹ and Kim A. Heidenreich¹

¹Department of Pharmacology, University of Colorado Health Sciences Center, and Denver Veterans Affairs Medical Center, Denver, Colorado 80262,

²Department of Pathology, Division of Neuropathology, and Pittsburgh Institute for Neurodegenerative Diseases, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania 15213, and ³Center for Neuronal Survival, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Quebec H3A 2B4, Canada

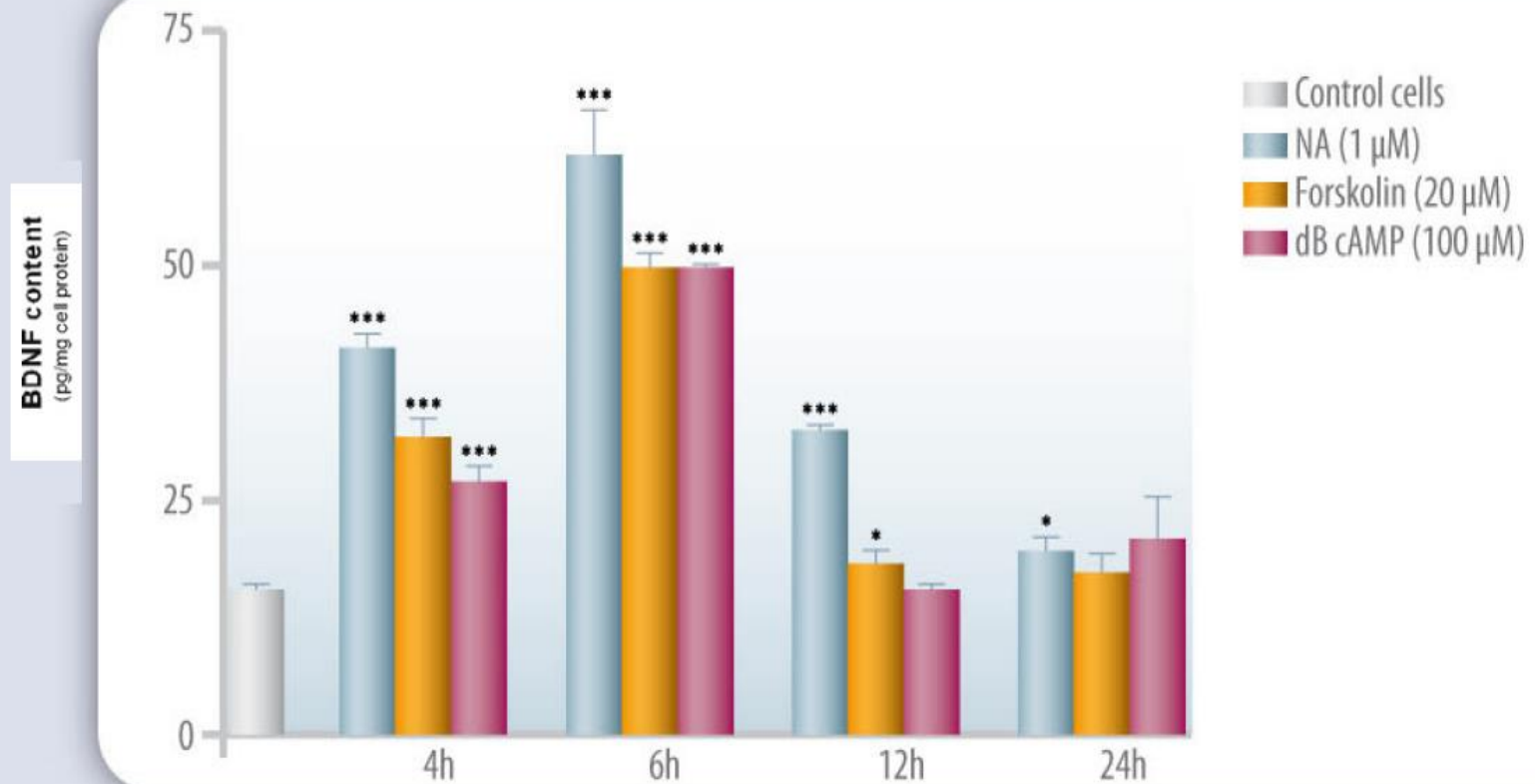
The protective effects of NGF were mediated by the low-affinity p75 neurotrophin receptor (p75^{ntf}). Our data support the hypothesis that p75^{ntf} can regulate autophagy and death in Purkinje neurons.

**Peptidomimetic
NGF - BDNF ?**

La sintesi del **BDNF** nelle cellule neuronali è mediata dall'AMPciclico.

Forskolin induce la sintesi del BDNF da parte degli astrociti.

Neurochemistry International 52 (2008) 297 - 306



Original Contribution

Carnosine protects against permanent cerebral ischemia in histidine decarboxylase knockout mice by reducing glutamate excitotoxicity

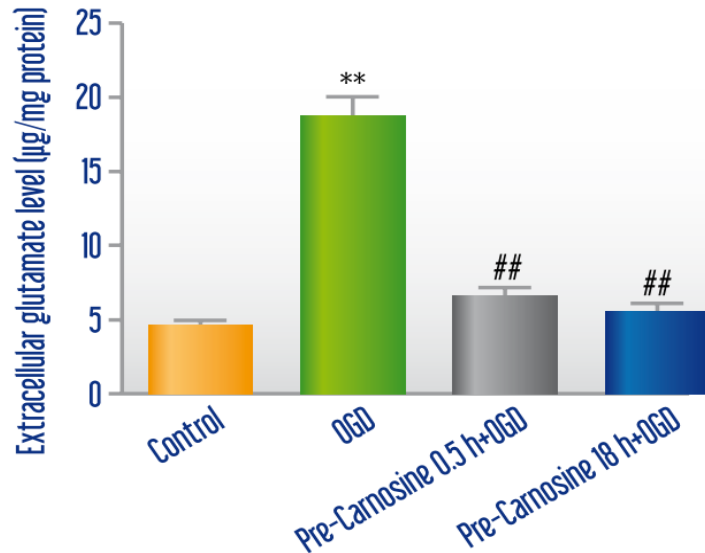
Yao Shen ^{a,b,1}, Ping He ^{b,1}, Yan-ying Fan ^b, Jian-xiang Zhang ^b, Hai-jing Yan ^b, Wei-wei Hu ^b, Hiroshi Ohtsu ^c, Zhong Chen ^{b,*}

^a Institute of Molecular and Cellular Medicine, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China

^b Institute of Neuroscience, Department of Pharmacology, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

^c Department of Engineering, Tohoku University School of Medicine, Aoba-ku, Sendai 980-8775, Japan

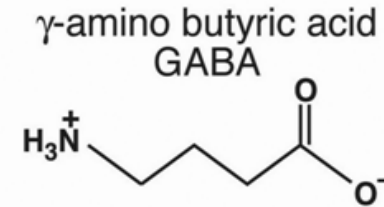
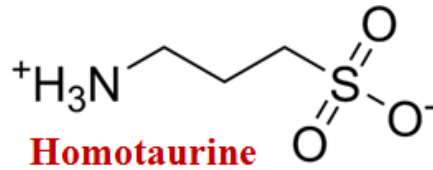
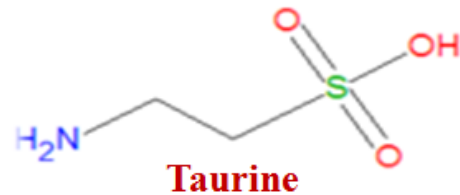
OXYGEN GLUCOSE DEPRIVATION



La Carnosina , migliorando la funzione mitocondriale, previene l'innalzamento dei livelli di GLUTAMMATO.

OMOTAURINA

Tramiprosate (3-amino-1 -propansulphonic acid) 3-APS, un composto naturale a basso peso molecolare, trovato in alcune alghe marine.



L'OMOTAURINA sembra utile nella prevenzione e trattamento di patologie neurodegenerative come Alzheimer e Glaucoma, grazie alla sua duplice attività:

1. Può legarsi alla forma insolubile del β -amiloide ($A\beta_{42}$), evitando così la formazione della PLACCA AMILOIDE.
2. Riduce la risposta agli stimoli neurotossici del glutammato, alzando la soglia di sensibilità delle cellule neuronali.

L'Omotaurina (Tramiprosato) attraverso la BEE

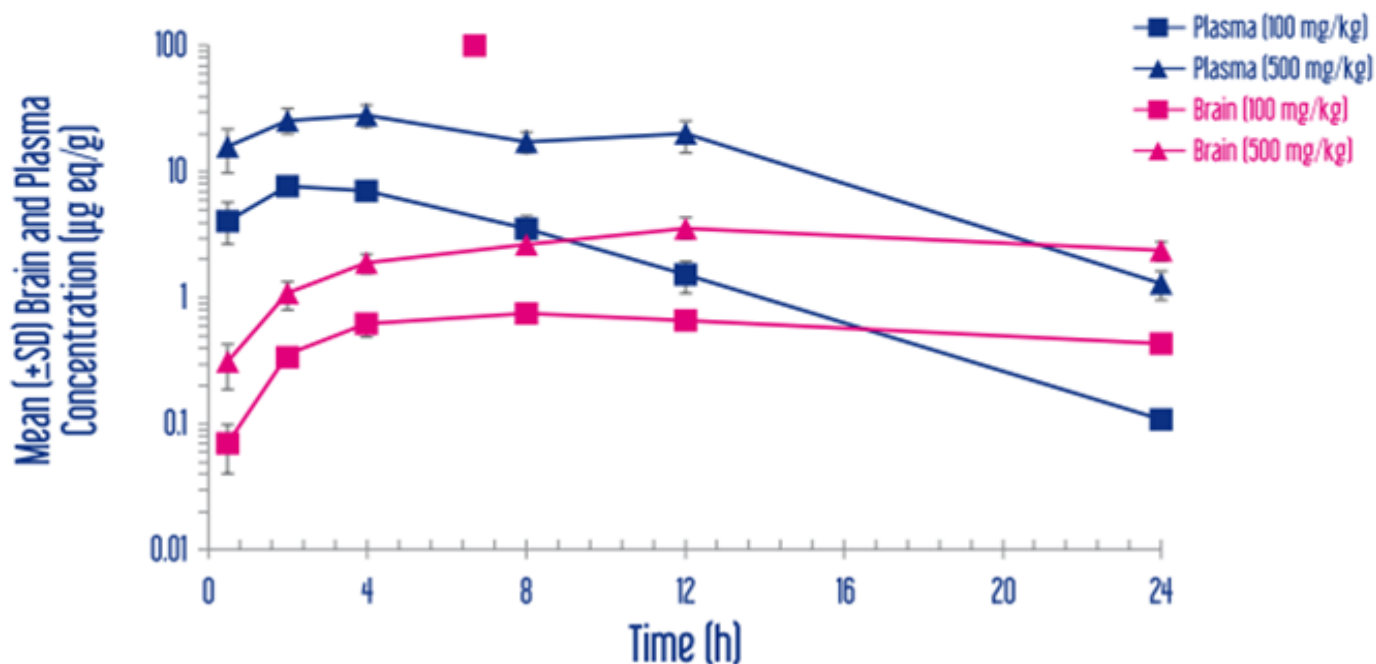
NEUROBIOLOGY
OF
AGING

www.elsevier.com/locate/neuaging

Targeting soluble A β peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis

Francine Gervais^{a,1}, Julie Paquette^a, Céline Morissette^a, Pascale Krzywkowski^a,
Mathilde Yu^a, Mounia Azzi^a, Diane Lacombe^a, Xianqi Kong^{a,*},
Ahmed Aman^a, Julie Laurin^a, Walter A. Szarek^b,
Patrick Tremblay^{a,2}

Homotaurine Penetrates into the Brain





Valutazione degli effetti di omotaurina, carnosina e forskolin come potenziali agenti neuroprotettivi: analisi perimetrica ed elettrofunzionale



Caterina Gagliano

Valutazione neuroprotezione nel nostro protocollo di studio

Endpoint Primario

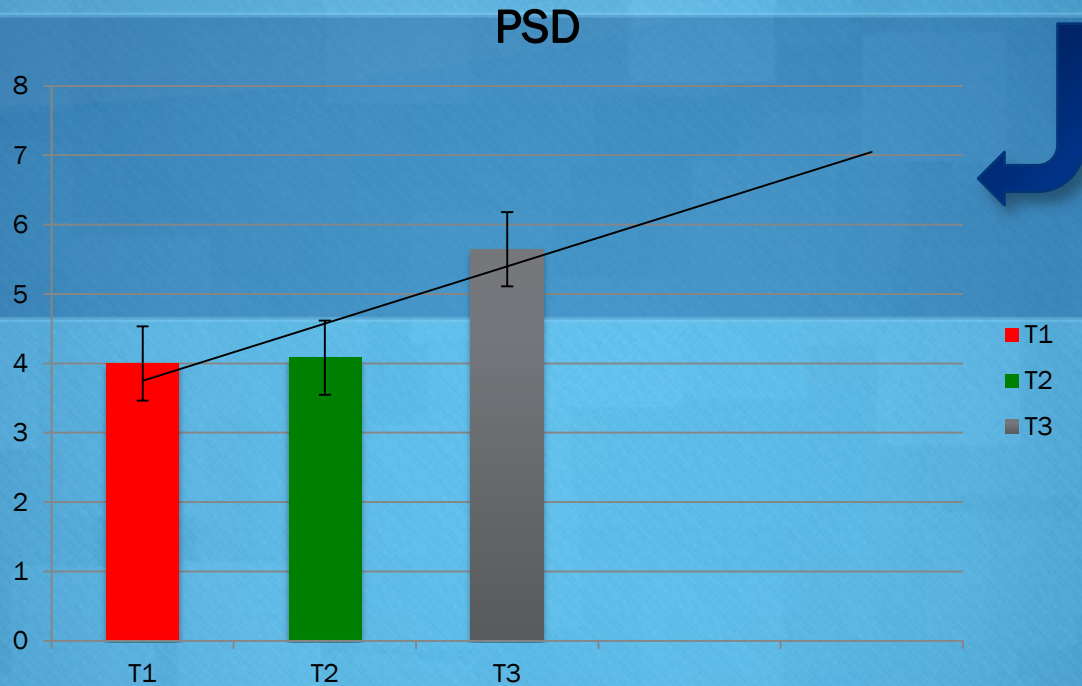
Stabilizzazione degli indici perimetrici (SITA Standard 24-2; Glaucoma Staging System-GSS 2) dopo un periodo di 24 mesi.

Endpoint Secondario

Aumento di ampiezza ≥ 2.00 μ V dell'onda P50-N95 nell'elettroretinogramma da pattern dopo un periodo di 24 mesi.

Analisi perimetrie precedenti

Linea di tendenza lineare di progressione



PSD: T 1 vs T 2 $p > 0.05$

PSD: T 1 vs T 3 $p < 0.05$

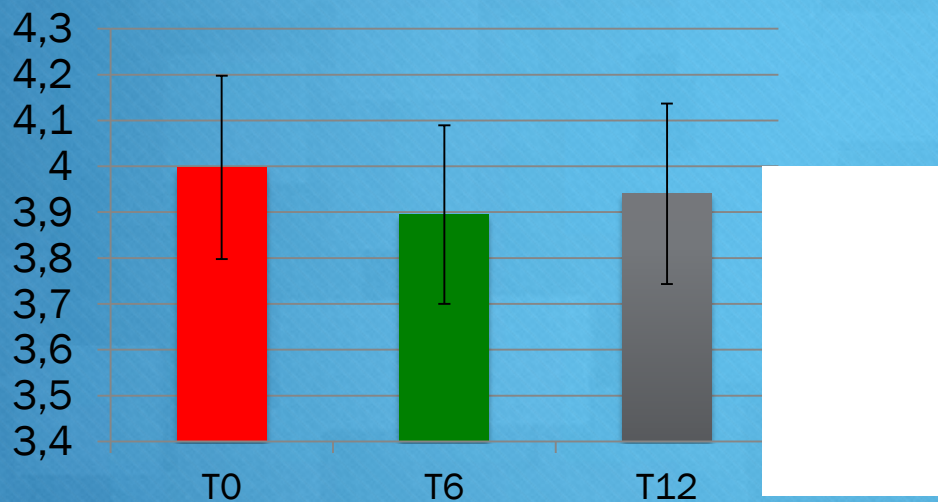
Results

12 mesi

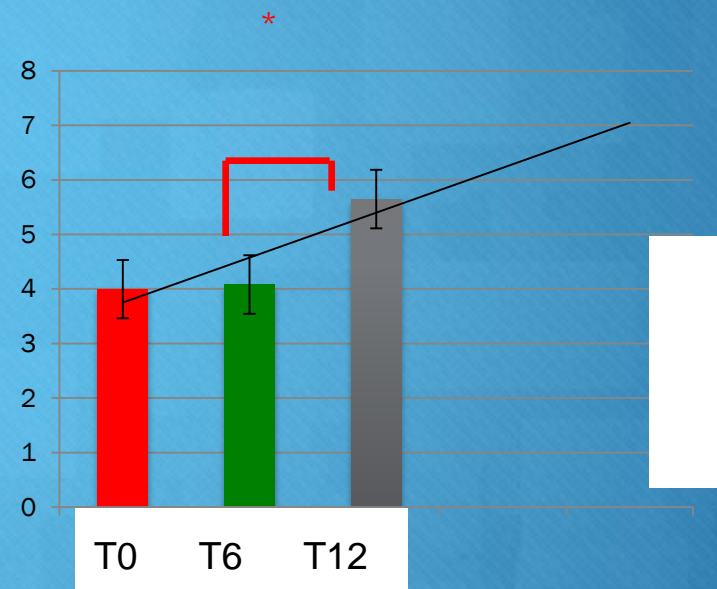
VISUAL FIELD (PSD)

TREATED GROUP

CONTROL GROUP



ANOVA $p = NS$

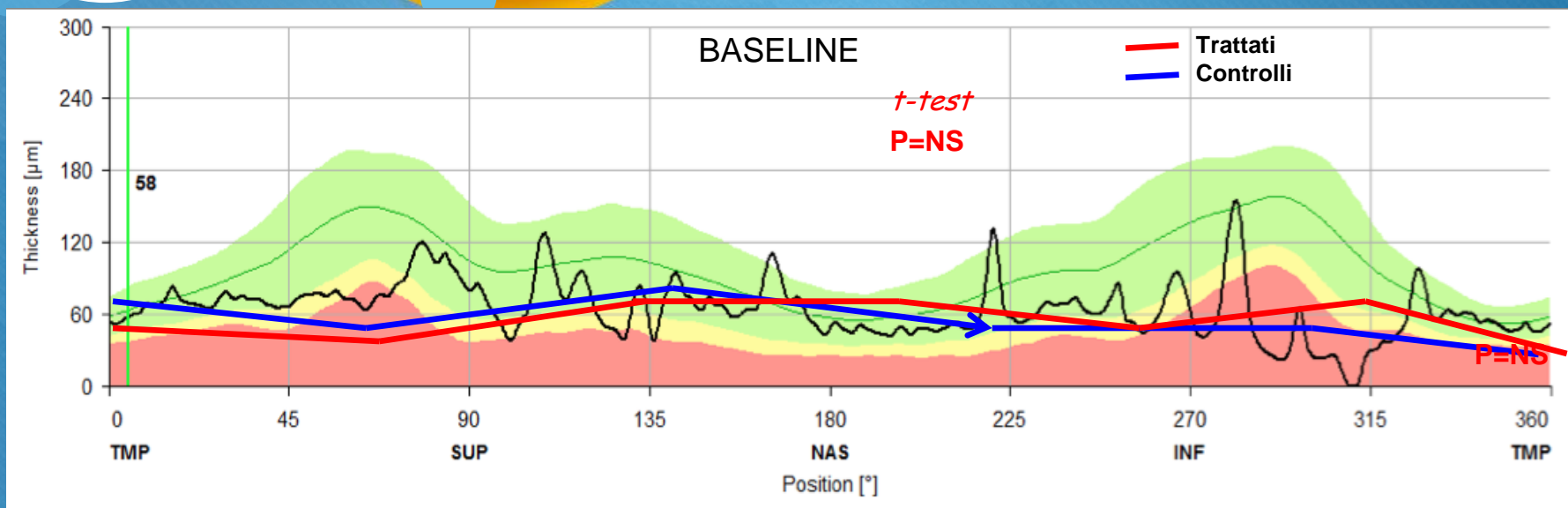


ANOVA $p < 0.05$
• Tukey-Kramer $p = 0.035$

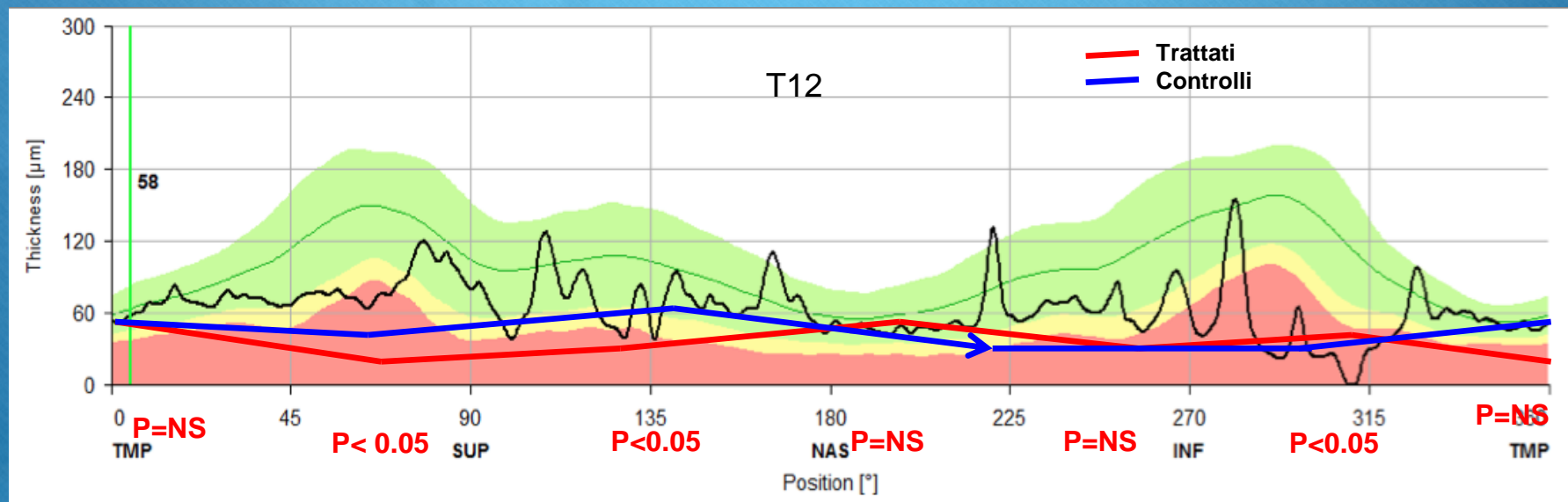
Results

12 mesi

RNFL THICKNESS

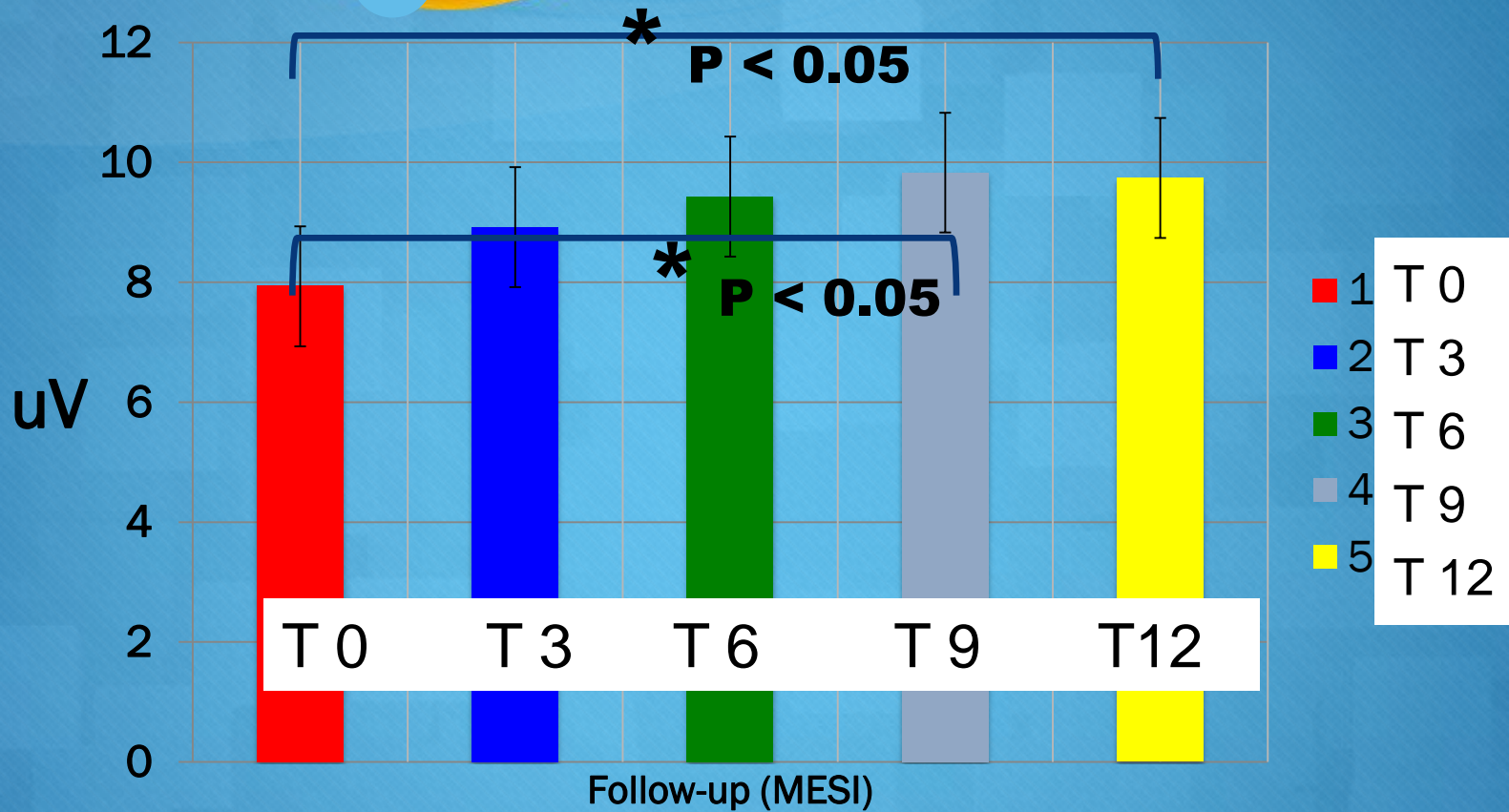


Nessuna differenza statisticamente significativa al baseline, 3, 6, 9 mesi tra le medie di ogni singolo settore; differenze statisticamente significative t -test $p < 0.05$) a 12 mesi



Results

Pattern – ERG (P50 – N95)

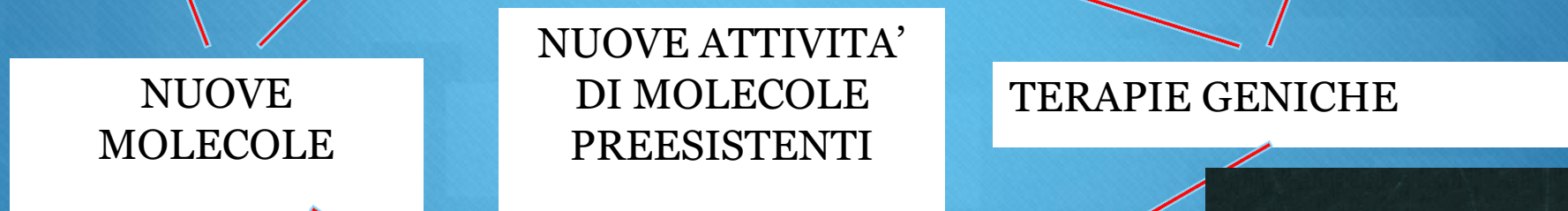


ANOVA $p < 0.05$
• Tukey-Kramer $p = 0.035$

La neuroprotezione nel glaucoma

- E' necessaria **una “modernizzazione”** della strategia terapeutica sulla base delle nuove conoscenze sulla patogenesi della malattia. E' fondamentale che in associazione al controllo tensionale si possa agire direttamente sui fenomeni neurodegenerativi
- La disponibilità di nuove molecole con evidenza scientifica di efficacia neuroprotettiva e/o di neuroenanchment è una grossa opportunità per il paziente, l'oculista e l'industria

LA NEURODEGENERAZIONE DEVE ESSERE TRATTATA A PIU' LIVELLI CONTEMPORANEAMENTE



Agenti modificanti l' **AUTOFAGIA**





upstream

downstream

a monte

a valle



autofagia



apoptosi

... basta che non sia troppo tardi!

Grazie!