



NEUROVISUAL
SCIENCE
TECHNOLOGY

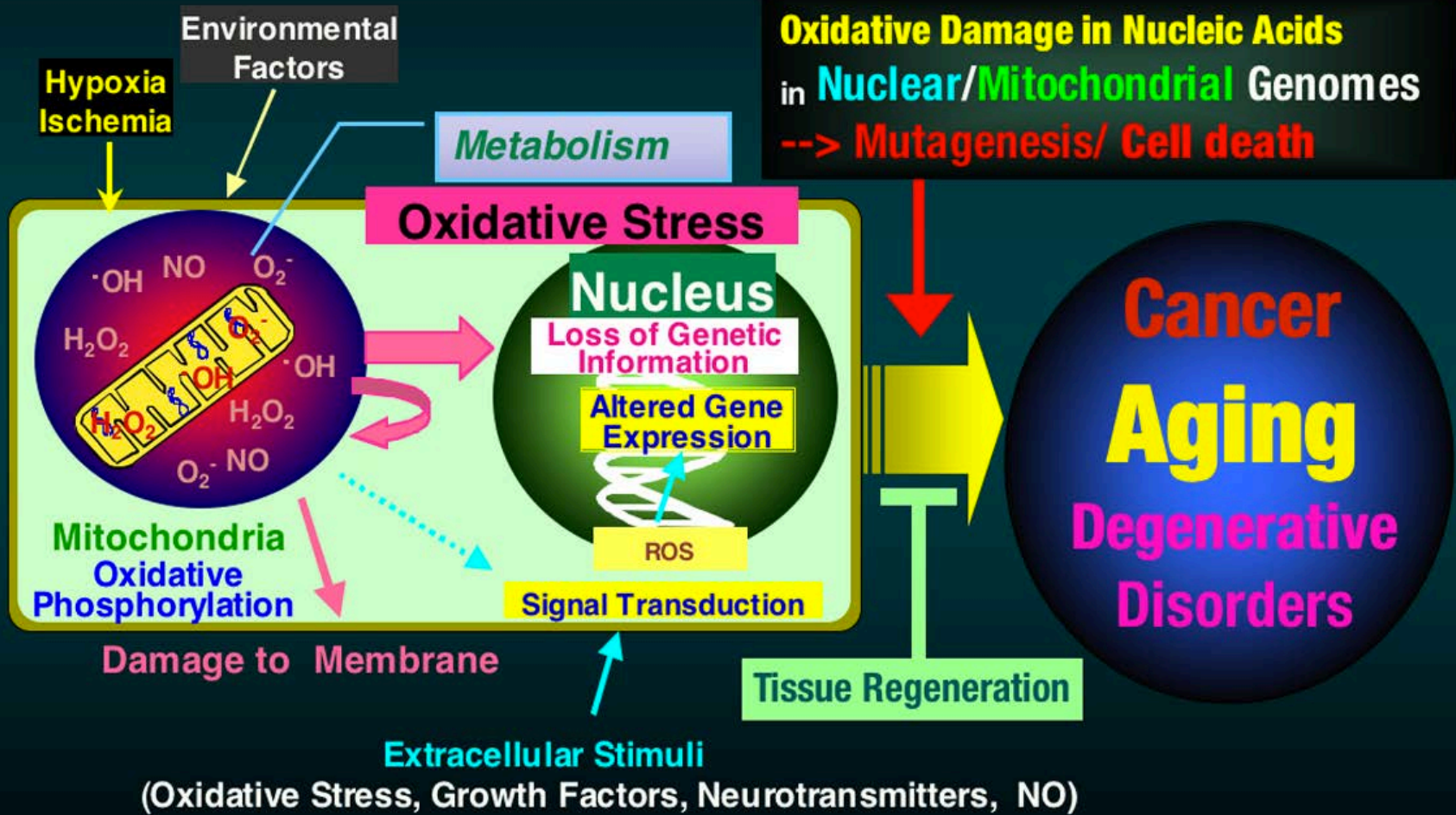


MOLECOLE NEUROTROFICHE IN ASSOCIAZIONE NEL GLAUCOMA: QUALI, PERCHE', QUANDO?

*S. Tripodi, R. Amato, C. Gagliano, M. Toro (Catania)
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico – Vittorio Emanuele
U. O. Oculistica
Direttore Prof. Teresio Avitabile*

**SOSI - 14-16 Aprile 2016
Campofelice di Roccella (PA)**

Oxidative Stress and Cellular Damage During Aging



LA NEURODEGENERAZIONE E' UN EVENTO MULTIFATTORIALE

L'ECCITOTOSSICITA' DA GLUTAMMATO

Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio a livello del sistema nervoso centrale.

Recettori Ionotropici del Glutammato NMDA

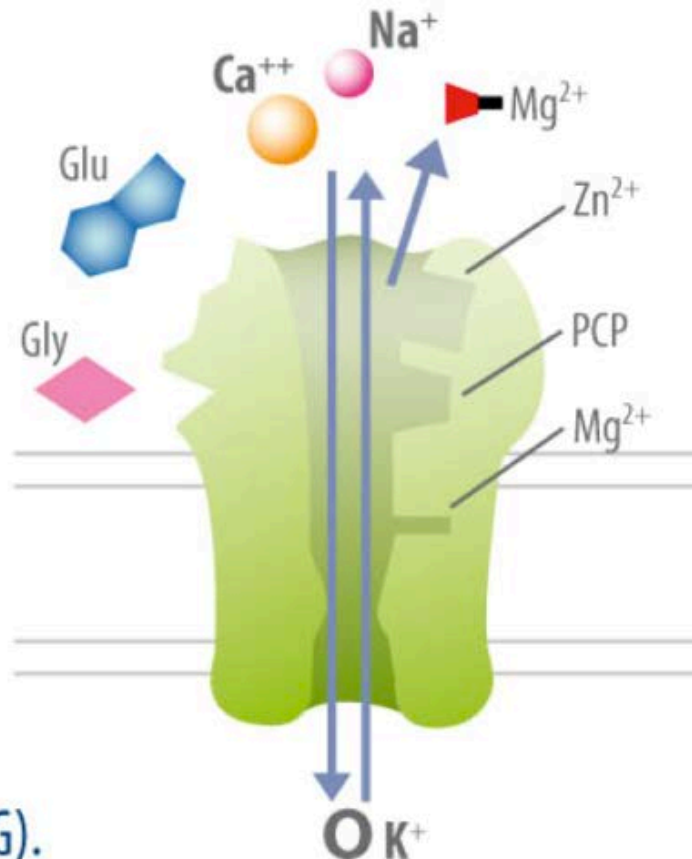
I recettori NMDA

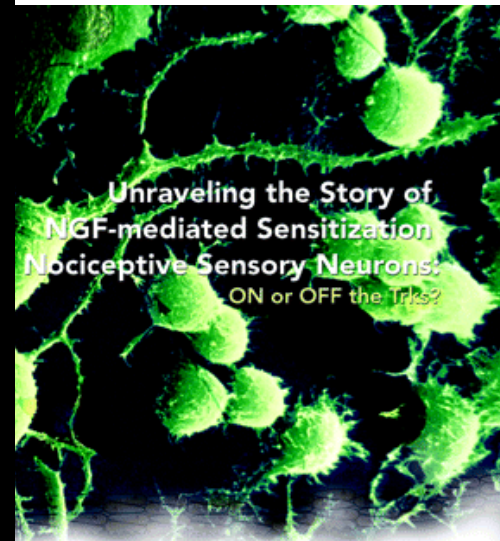
(N-Metil-D-Aspartato)

regolano la permeabilità dei canali del calcio.

Sono detti ionotropici perchè funzionano essi stessi come canali ionici.

L'aumento eccessivo di ioni calcio Ca^{++} causa morte delle cellule ganglionari retiniche (RCG).





Unraveling the Story of
NGF-mediated Sensitization
Nociceptive Sensory Neurons.
ON or OFF the Trks?

NGF

LE NEUROTROFINE SONO DEI FATTORI
DI CRESCITA ESSENZIALI PER I NEURONI.

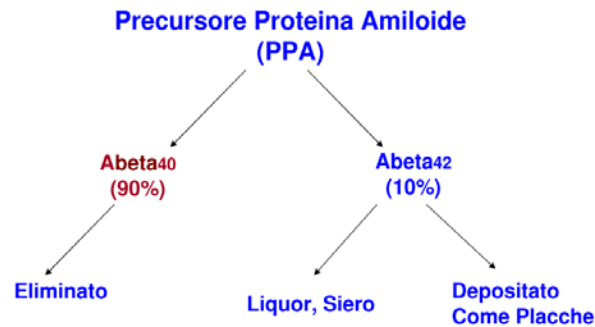
Diversi studi ne hanno dimostrato
un' **ALTERATA PRODUZIONE E SECREZIONE** anche nel **Glaucoma**



BDNF

Lo sviluppo di lesioni neurodegenerative cerebrali nella malattia di Alzheimer è fortemente associato a depositi extracellulari di sostanza β - amiloide con conseguente APOPTOSI neuronale.

Normale Metabolismo del Precursore della Proteina Amiloide



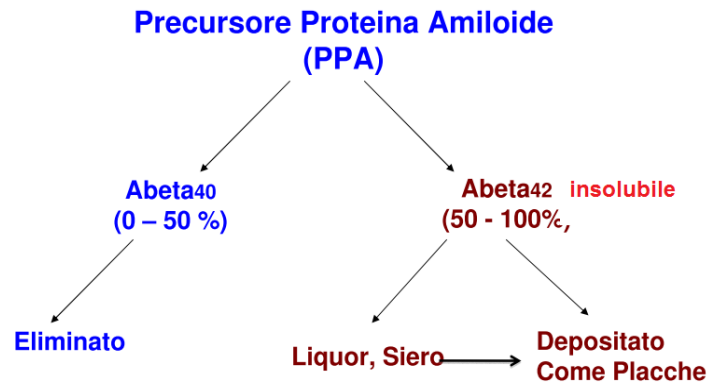
Mol Vis. 2012; 18: 2647-xxx.

PMCID: PMC3501280

Published online 2012 October 29.

Induction of amyloid- β_{1-42} in the retina and optic nerve head of chronic ocular hypertensive monkeys

Anormale Metabolismo del Precursore della Proteina Amiloide



Targeting amyloid- β in glaucoma treatment

Li Guo*, Thomas E. Salt[†], Vy Luong[†], Nicholas Wood*, William Cheung*, Annelie Maass*, Giulio Ferrari^{**}, Françoise Russo-Marie^{§¶}, Adam M. Sillito[†], Michael E. Cheetham^{||}, Stephen E. Moss[§], Frederick W. Fitzke[†], and M. Francesca Cordeiro^{*,**††}

Disfunzione



MORTE

Come possiamo intervenire?

MOLECOLE NATURALI
PER CONTRASTARE
LA NEURODEGENERAZIONE

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

PEA

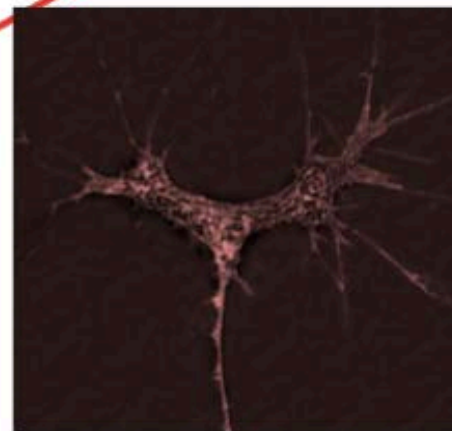
Antinfiammatorio, attività ipotonizzante



CARNOSINA

FORSKOLIN

OMOTAURNA (Tramiprosato)



La Carnosina (L-carnosina) è una molecola composta da due aminoacidi : β -alanina + istidina.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Molecular Aspects of Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mam



Neuroprotective features of carnosine in oxidative driven diseases

Francesco Bellia^a, Graziella Vecchio^a, Salvatore Cuzzocrea^{b,c}, Vittorio Calabrese^a, Enrico Rizzarelli^{a,*}

^a University of Catania, Department of Chemical Sciences, Viale A. Doria 6, 95125 Catania, Italy

^b Department of Clinical and Experimental Medicine and Pharmacology, School of Medicine, University of Messina, via C. Valeria (Gazzi) 98125, Messina, Italy

^c IRCCS Centro Neurolesi "Bonino-Pulejo", Via Palermo Contrada Casazza, 98100 Messina, Italy

AZIONE ANTIOSSIDANTE

- Blocco della formazione di radicali liberi
- Rimozione degli agenti ossidanti
- Trasformazione di un ROS (specie reattiva dell'ossigeno) in un anti-ROS (non più pericoloso)
- Stabilizzazione delle membrane
- Azione indiretta nei confronti della rimozione di sostanze che possano catalizzare i danni da radicali liberi (es. ioni metallici)

• **AZIONE ANTI - GLUTAMMATO**

Original Contribution

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

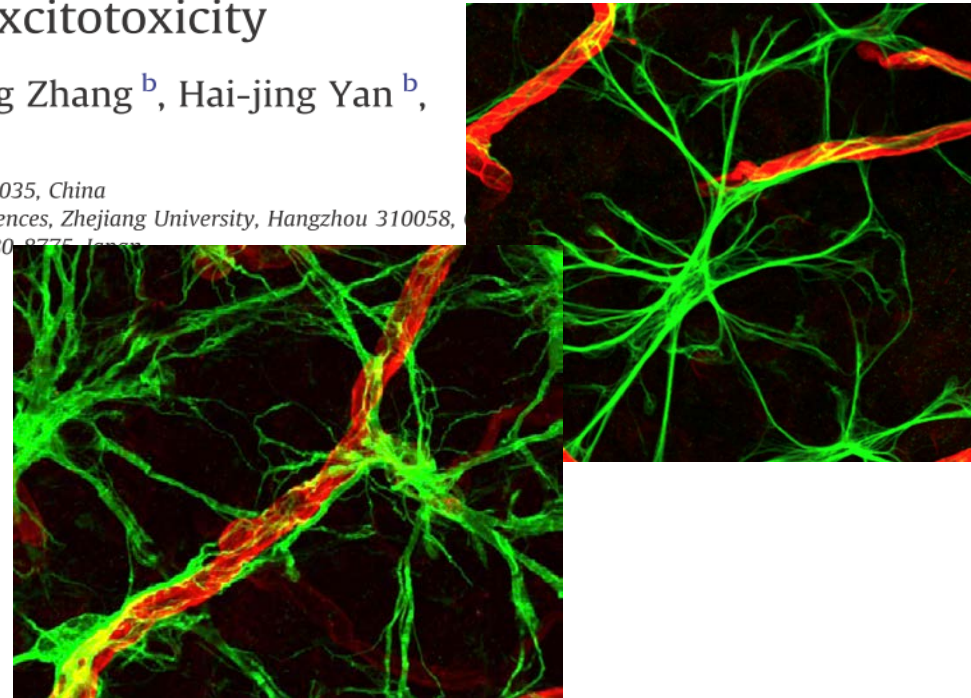
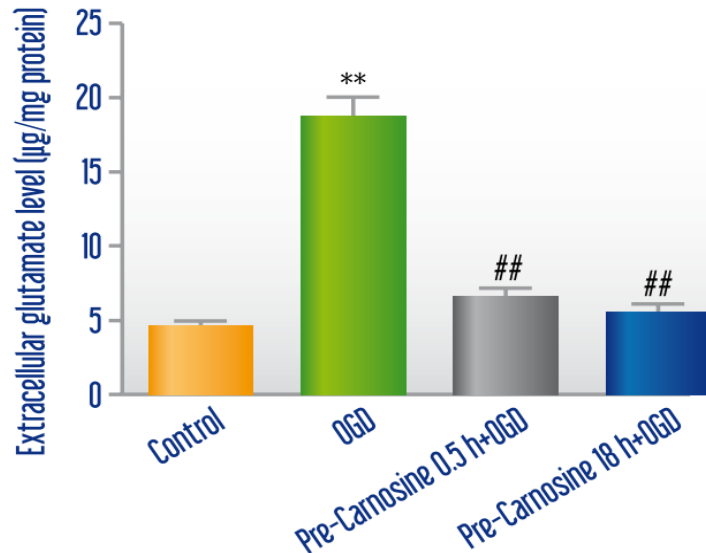
Yao Shen ^{a,b,1}, Ping He ^{b,1}, Yan-ying Fan ^b, Jian-xiang Zhang ^b, Hai-jing Yan ^b, Wei-wei Hu ^b, Hiroshi Ohtsu ^c, Zhong Chen ^{b,*}

^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,

^c Department of Engineering, Tohoku University School of Medicine, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

OXYGEN GLUCOSE DEPRIVATION

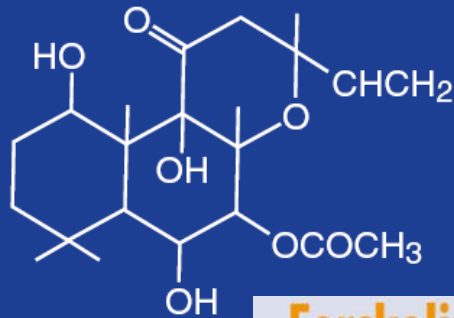


La Carnosina, migliorando la funzione mitocondriale, previene l'innalzamento dei livelli di GLUTAMMATO negli ASTROCI.

Coleus Forskohlii

Forskolin

DIPERTENE



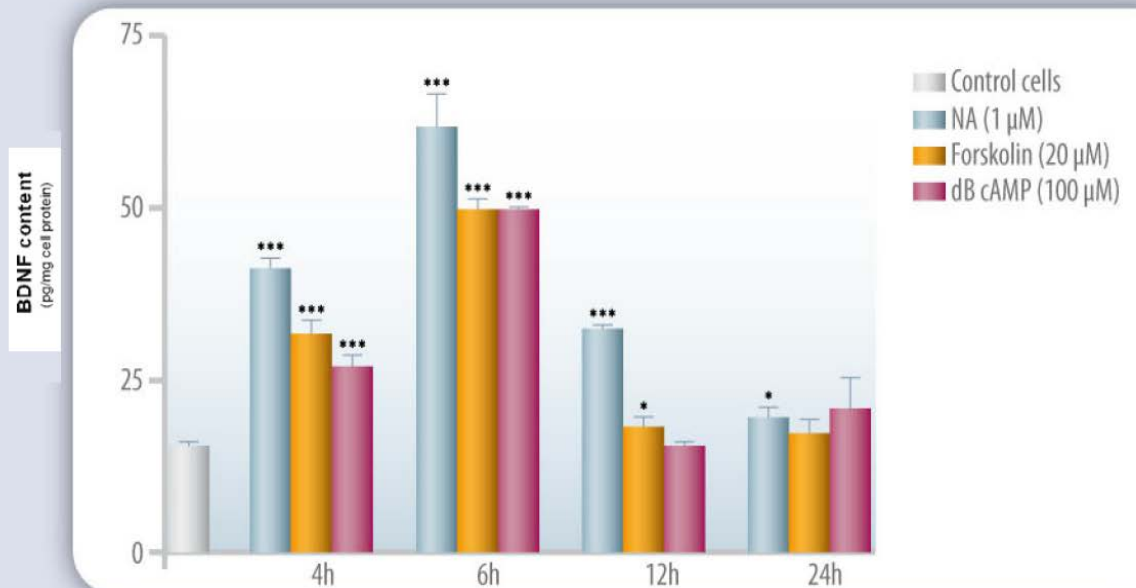
Il Forskolin

↑ livelli di AMP ciclico senza che siano presenti recettori di membrana specifici.

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

Forskolin induce la sintesi del BDNF da parte degli astrociti.

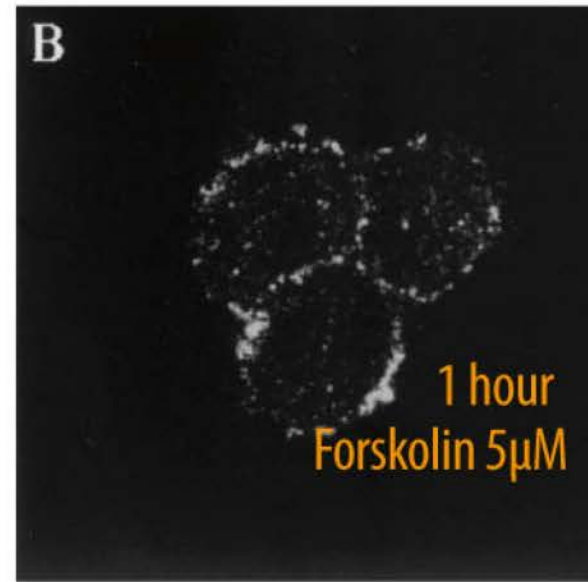
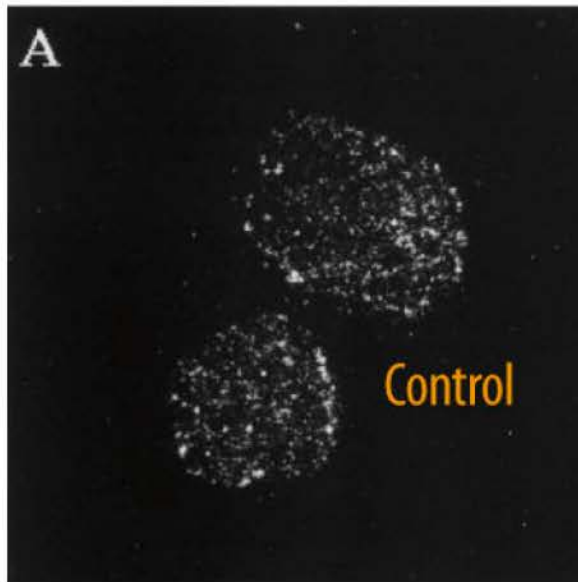
Neurochemistry International 52 (2008) 297 - 306



Affinchè il BDNF esplichi la sua attività deve legarsi ai suoi recettori specifici Trkb.

Forskolin induce la sintesi e l'espressione dei recettori TRKb per il BDNF.

Neuron, Vol. 21, 681 - 693, October, 1998



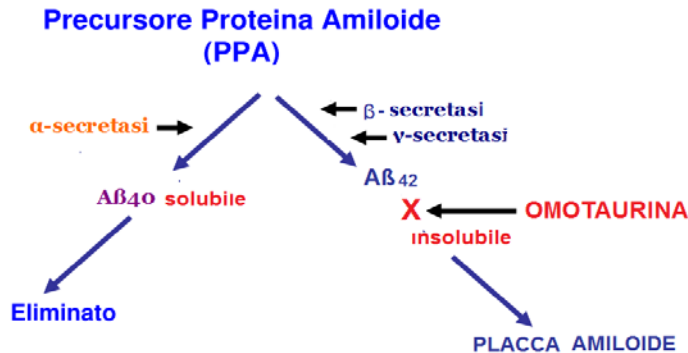
Confocal Micrographs of Retinal Ganglion Cells Stained with Anti-TrkB Antibodies

OMOTOURINA

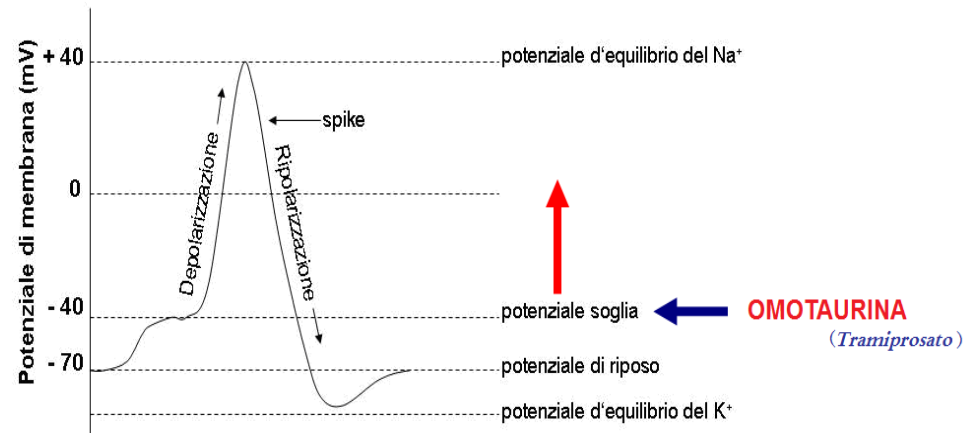
è una molecola naturale, a basso peso molecolare, presente in alcune varietà di **ALGHE MARINE**.

OMOTOURINA può rivelarsi utile nella prevenzione e trattamento delle malattie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer ed il glaucoma, per la sua duplice attività :

1. PREVIENE LA FORMAZIONE DELLE PLACCHE AMILOIDI.

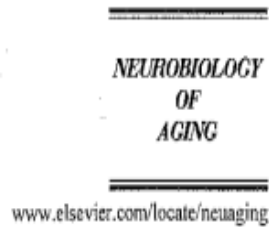


2. RIDUCE LA RISPOSTA AGLI STIMOLI NEUROTOSSICI DEL GLUTAMMATO



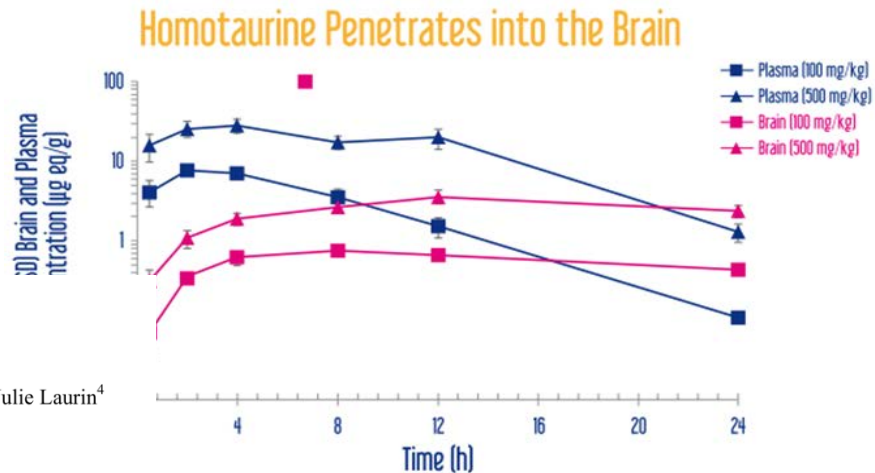
L'innalzamento del potenziale di soglia dei neuroni, riducendo la risposta agli stimoli neurotossici del Glutammato.

L' Omotaurina attraversa la barriera ematoencefalica.



Current Alzheimer Research, 2007, 4, 473-478

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



Alzhemed: A Potential Treatment for Alzheimer's Disease

Paul S. Aisen^{1,*}, Serge Gauthier², Bruno Vellas³, Richard Briand⁴, Daniel Saumier⁴, Julie Laurin⁴ and Denis Garceau⁴

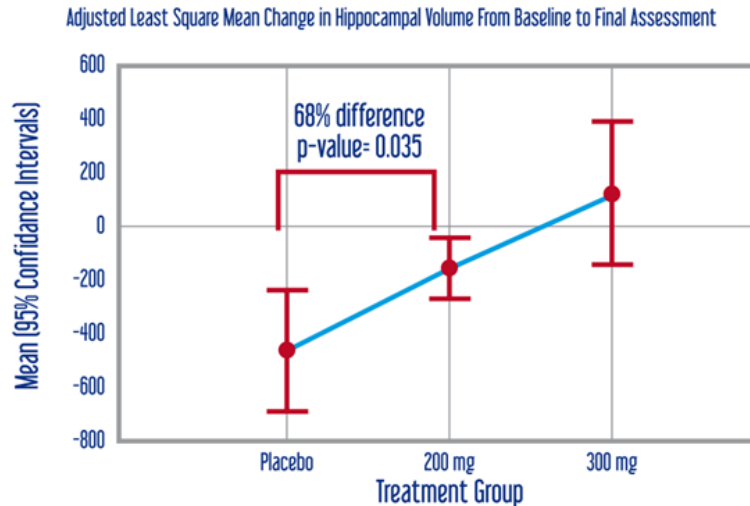
¹Georgetown University, Washington, DC, US. ²McGill University, Montreal, Canada, ³Alzheimer Clinical and Research Center, Toulouse, France, ⁴Neurochem Inc. Laval, Canada

Abstract: As a potential disease-modifying treatment for AD, Alzhemed (tramiprosate) is a compound that binds to soluble amyloid-beta peptide (A β) and inhibits the formation of neurotoxic aggregates that lead to amyloid plaque deposition in the brain. The safety, tolerability, and pharmacodynamic effects of Alzhemed were assessed in a double-blind study in which 58 individuals with mild-to-moderate AD (MMSE 13-25) were randomized to receive placebo or Alzhemed 50, 100 or 150 mg BID for 3 months. At the end of the double-blind phase, 42 of these subjects entered a 36-month open-label (OL) phase in which they received Alzhemed 150 mg BID. Assessments included plasma and cerebrospinal fluid (CSF) Alzhemed concentrations, CSF levels of A β , as well as cognitive (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, Mini-Mental State Examination) and clinical performance (Clinical Dementia Rating scale, Sum-of-Boxes) measures. Alzhemed was safe and well tolerated, crossed the blood-brain barrier, and dose-dependently reduced CSF A β ₄₂ levels after 3 months of treatment. Mild AD subjects (MMSE 19-25 at entry) displayed greater reduction of CSF A β ₄₂ levels than moderate AD participants (MMSE 13-18 at entry). There was no effect of Alzhemed on the cognitive or clinical measures after 3 months of treatment. The OL follow-up suggested a stabilization of cognitive function especially in mild AD subjects over the 36-month study period. Alzhemed thus appears to be well tolerated with long-term exposure and reduces CSF A β ₄₂ levels in mild-to-moderate AD subjects. These findings will be discussed in the context of two large-scale randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III clinical trials that are currently being conducted to test the long-term safety and efficacy of Alzhemed.

Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study).

Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, Haine D, Garceau D, Duong A, Suhy J, O'J, Lau WC, Sampalis J.

1052 pazienti arruolati



L' Omotaurina riduce del 68% la perdita di volume dell' ippocampo.

THE JOURNAL OF NUTRITION, HEALTH & AGING © 2009

DOMAIN-SPECIFIC COGNITIVE EFFECTS OF TRAMIPROSATE IN PATIENTS WITH MILD TO MODERATE ALZHEIMER'S DISEASE: ADAS-COG SUBSCALE RESULTS FROM THE ALPHASE STUDY

D. SAUMIER¹, A. DUONG^{2,5}, D. HAINE², D. GARCEAU³, J. SAMPALIS^{2,4}

Effetti della OMOTAUINA SU TIPOLOGIE SPECIFICHE DI PERFORMANCE COGNITIVE

ADAS-cognitive subtest	Modifica del punteggio in 1 anno (Omotaurina 100mg vs placebo)	Conclusioni
Istruzioni per il Test di Memorizzazione	66.7% migliorati *	Conserva la Memoria
Comprensione del Linguaggio	38.9% migliorati *	Mantiene le abilità verbali e di comprensione
Abilità del Linguaggio parlato	40.0% migliorati *	
Valutazione oggettiva delle capacità ideative	33.0% migliorati *	Supporta la pianificazione e l'esecuzione dei compiti

L' Omotaurina può prevenire il declino cognitivo e la perdita di memoria indotta dal β -amiloide.

AIM

Valutazione dell' effetto neuroprotettivo dell'associazione di omotaurina, carnosina e forskolin: analisi perimetrica ed elettrofunkzionale

Endpoint Primari

1. Valutazione degli indici perimetrici MD e PSD (Humphrey, programma SITA Standard 24-2);
2. Valutazione aumento di ampiezza ≥ 2.00 uV dell'onda P50-N95 nell'elettroretinogramma da pattern;
3. Valutazione dello spessore RNFL generale medio e per singolo settore, mediante SD-OCT.

Endpoint Secondario

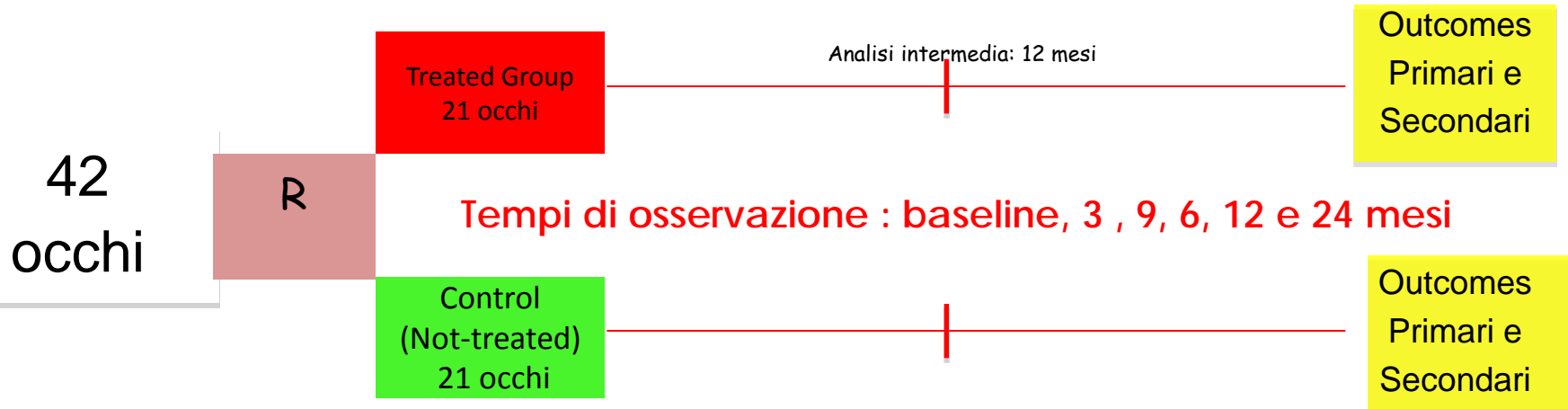
Valutazione valori tonometrici.

Materiali e Metodi

- Clinica Oculistica di Catania
- Clinica Oculistica La Sapienza
- Ospedale Sant'Andrea

*Studio randomizzato,
prospettico, multicentrico*

Marzo 2014 - Giugno 2016



- 1.Valutazione BCVA;
- 2.Registrazione della pressione intraoculare (PIO);
- 3.Esame del fundus (C/D ratio);
- 4.SD-OCT RNFL;
- 5.Perimetria statica computerizzata (Humphrey - **SITA Standard 24-2; Glaucoma Staging System- GSS 2**) con valutazione degli indici perimetrici: MD, PSD
- 6.Valutazione dei pattern elettroretinogramma (PERG) con Retimax® con rispetto dei parametri ISCEV (onda P50-N95). (per valutare cambiamenti della funzionalità delle cellule ganglionari retiniche)

CRITERI DI INCLUSIONE

- diagnosi accertata di POAG (compreso il glaucoma pigmentario e lo pseudoesfoliativo) con almeno 3 esami perimetrici precedenti in progressione;
- progressione del campo visivo rilevata da SAP e danno glaucomatoso disco ottico;
- IOP <18 mmHg con terapia topica;
- BCVA superiore a 0,8 unità di Snellen;
- rifrazione all'interno di 3.00 D di sfera, e 1,00 D di astigmatismo.

CRITERI DI ESCLUSIONE

- qualsiasi malattia oculare concomitante;
- storia di precedente traumi oculare o interventi chirurgici;
- normal tension glaucoma;
- qualsiasi malattie neurologica o sistemica nota in grado di influenzare la progressione del danno al nervo ottico;
- diabete;
- ONH con danno sclerotico o diffuso.

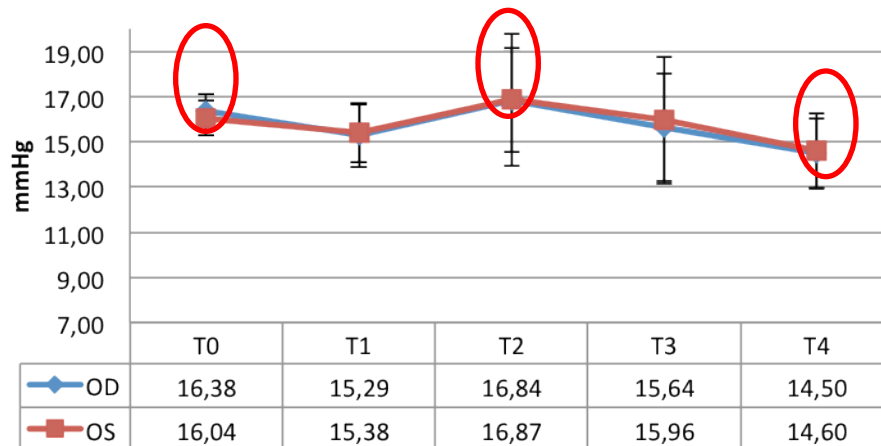
Informazioni nutrizionali (per dose giornaliera)

- Coleus Forskohlii Radice Estratto Secco Tit. al 10% in Forskolina
- Omotaurina 100 mg
- L-carnosina 50 mg
- Vitamina B2 1,4 mg
- Vitamina B6 1,4 mg
- Vitamina B1 1,1 mg
- Acido Folico 0,2 mg
- Magnesio 150 mg

Dosaggio

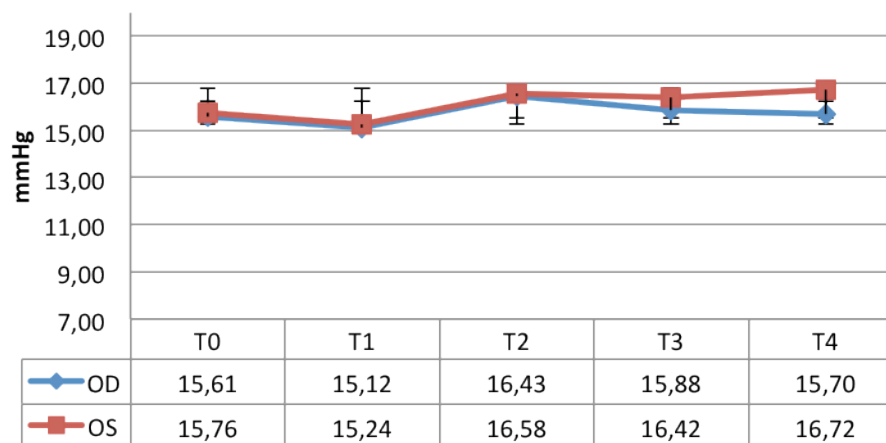
1 compressa due volte al dì per l'intero follow-up

Tonometria Treated



ANOVA
p = NS

Tonometria CTRL



ANOVA
p = NS

Maggiori variazione della SD nel gruppo trattati rispetto ai controlli, con un trend in discesa dal 6 mese di follow-up

Risultati

12 mesi

VISUAL FIELD (MD)

TREATED GROUP

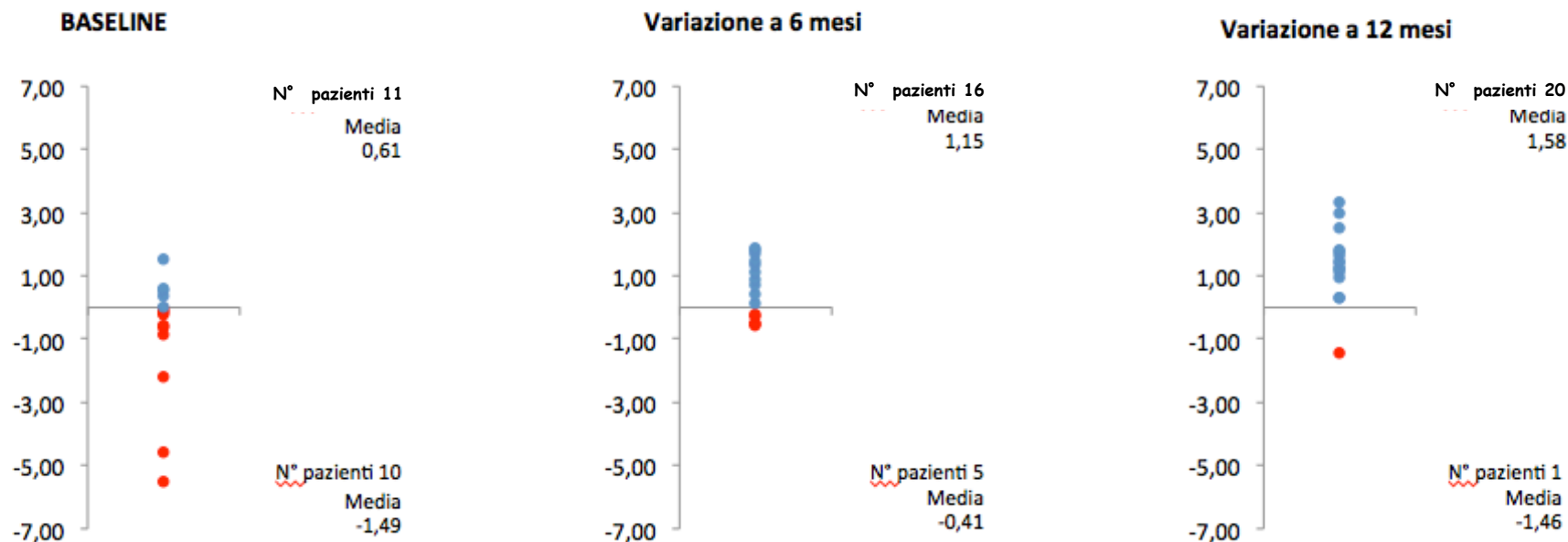
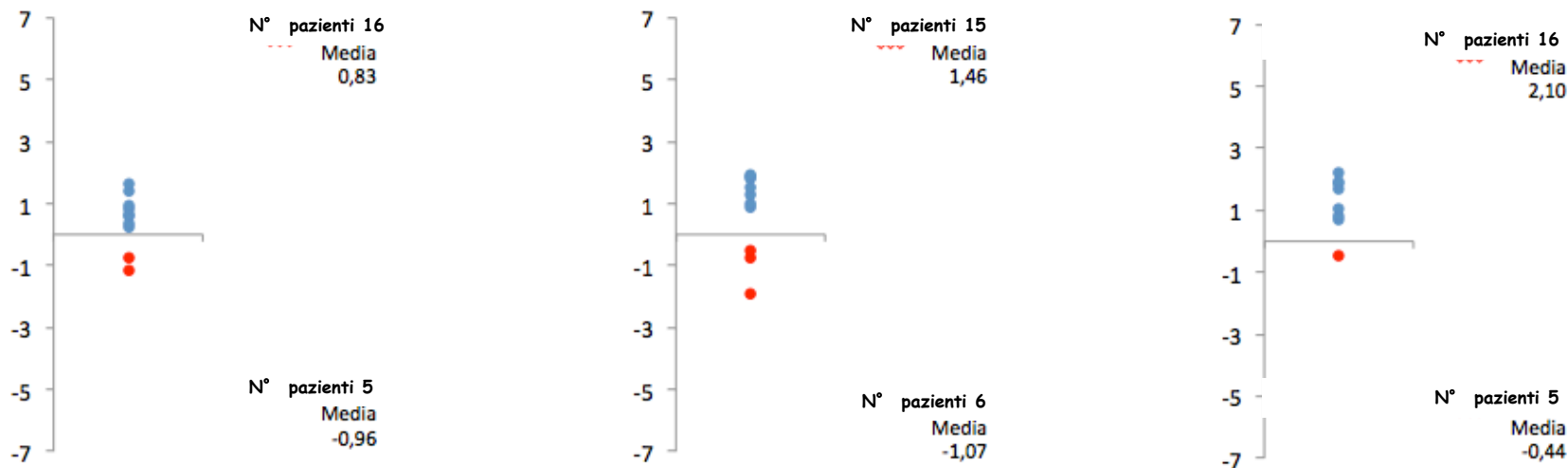


Grafico di dispersione: significativa differenza nella variazione longitudinale della MD nella parte superiore, mentre invariata è la situazione dei controlli

CONTROL GROUP

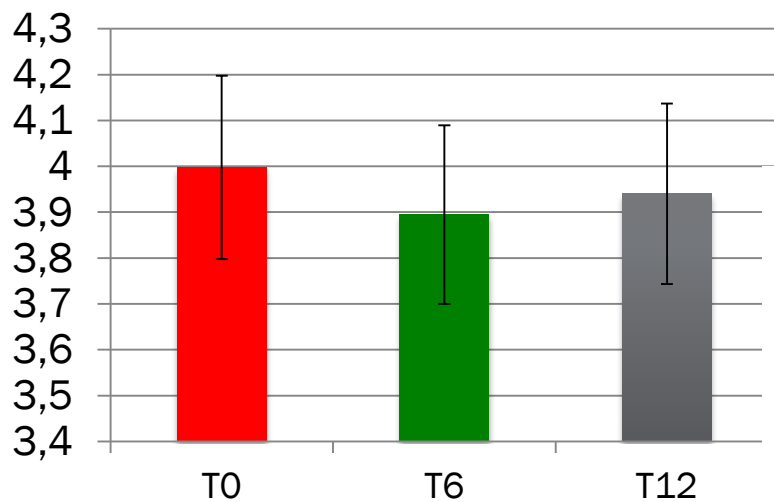


Risultati

12 mesi

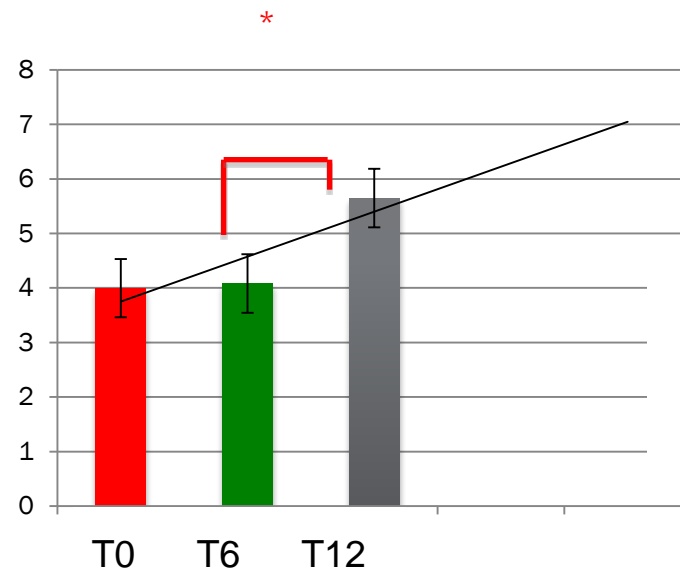
VISUAL FIELD (PSD)

TREATED GROUP



ANOVA $p = NS$

CONTROL GROUP

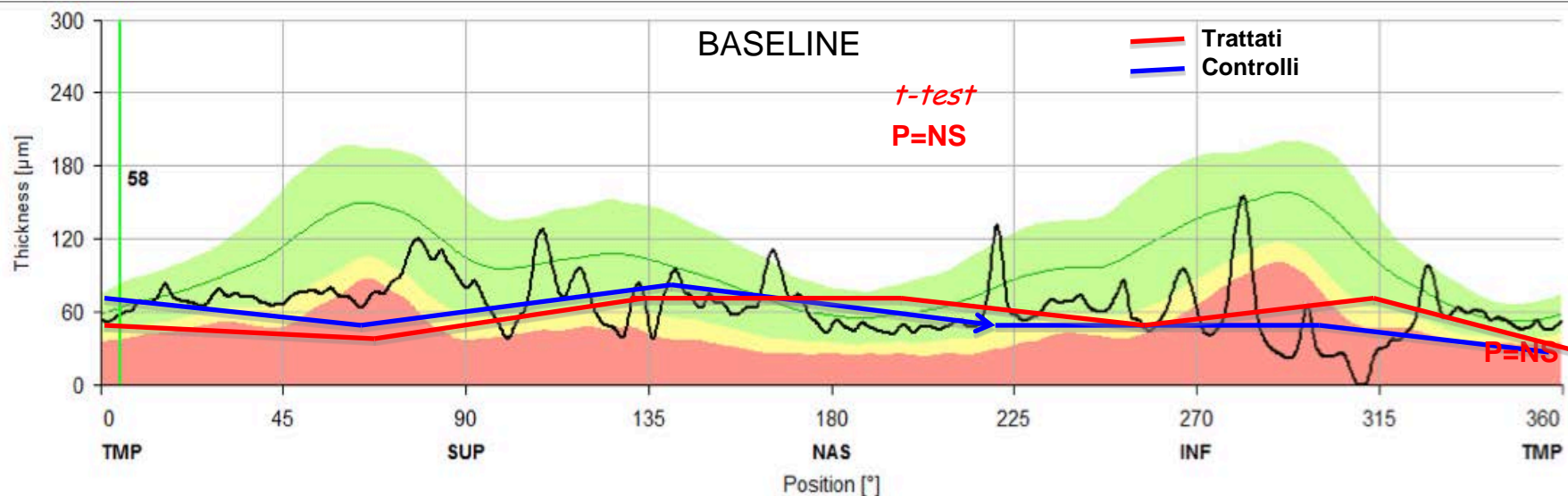


ANOVA $p < 0.05$
• Tukey-Kramer $p = 0.035$

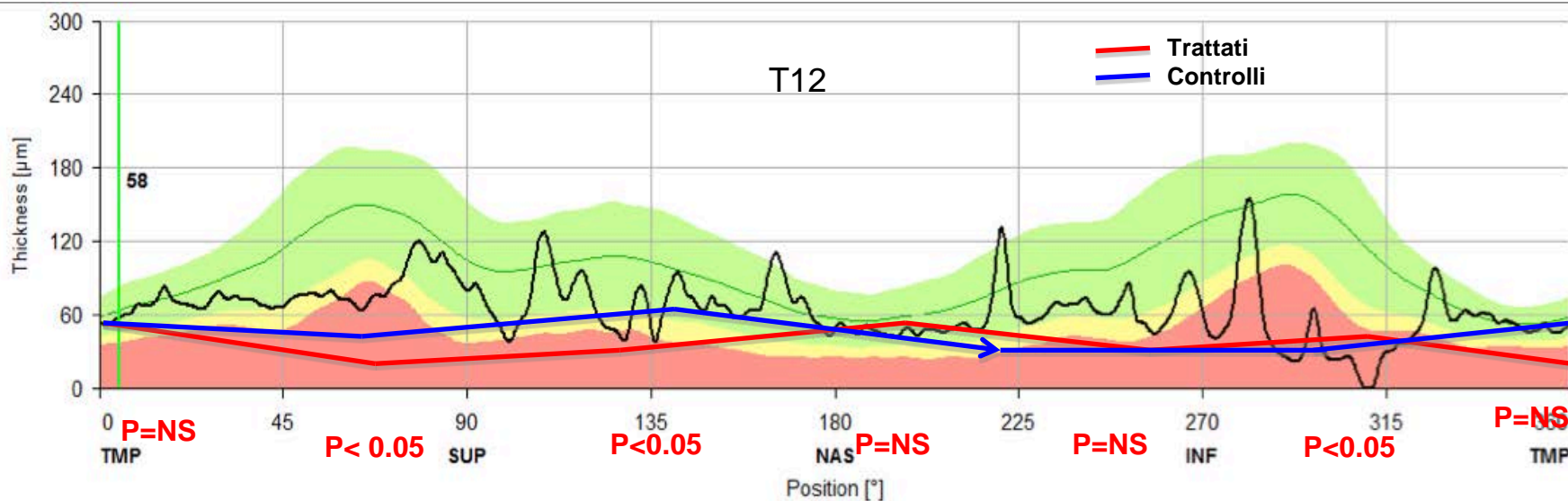
Risultati

12 mesi

RNFL THICKNESS

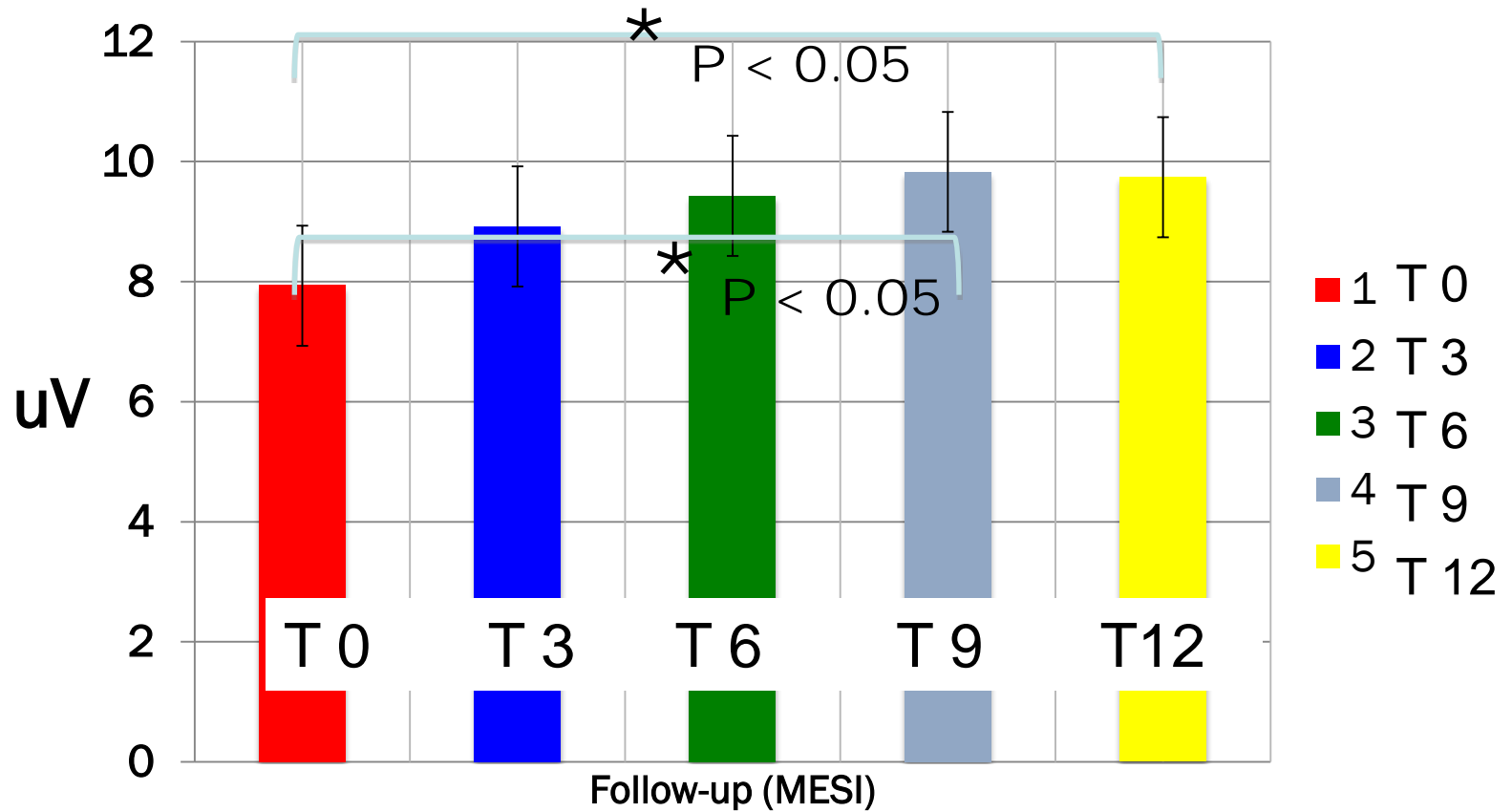


Nessuna differenza statisticamente significativa al baseline, 3, 6, 9 mesi tra le medie di ogni singolo settore; differenze statisticamente significative t -test ($p < 0.05$) a 12 mesi



Risultati

Pattern – ERG (P50 – N95)



ANOVA $p < 0.05$

• Tukey-Kramer $p = 0.035$

Conclusioni

La neurodegenerazione è un processo multifattoriale e pertanto necessita di essere trattata a più livelli contemporaneamente.

L'associazione di molecole naturali ha dimostrato ad un'analisi preliminare (12 mesi) di stabilizzare gli indici perimetrici, rallentare l'assottigliamento del RNFL thickness e migliorare gli indici elettrofunzionali.

Problematiche legate alla scelta dei metodi di indagine

- **Perdita 20-40% delle cc. ganglionari retiniche**
- **Metodo sensibile e accurato?**
- **Lunghi periodi di osservazione**

Endpoint non ben stabiliti per le strategie neuroprotettive nel glaucoma

Studi prospettici più ampi ed a lungo termine sono necessari al fine di poter meglio valutare l'eventuale ruolo neuroprotettivo di associazioni di molecole.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE