

# Recettori nicotinici e malattie neurodegenerative

## Recettori nicotinici nelle aree corticali dei pazienti dementi

- **Diminuzione notevole e costante dei siti di legame ad alta affinità per la nicotina e più incostantemente per l' $\alpha$ -bungarotossina.**
- **Diminuzione marcata delle subunità  $\alpha 4$  e  $\beta 2$ .**
- **Forse alterazione nella subunità  $\alpha 7$  (neuroni Vs. astrociti)**
- **Inibitori dell'acetilcolinesterasi, modulatori allosterici dei nAChR e, forse, agonisti nicotinici hanno effetti terapeutici nella malattia di Alzheimer.**

# **Recettori nicotinici e malattie neurodegenerative**

## **Effetti cognitivi dei recettori nicotinici**

- Fumo di sigaretta o patch di nicotina migliorano la performance in test cognitivi (in particolare, attenzionali).**
- Inibitori dell'acetilcolinesterasi, modulatori allosterici dei nAChR e agonisti nicotinici migliorano la performance a test cognitivi**
- Antagonisti nicotinici peggiorano la performance a test cognitivi**

## Recettori nicotinici e malattie neurodegenerative nAChR e neuroprotezione

- Studi epidemiologici mostrano una correlazione inversa tra fumo e rischio di sviluppare la malattia di Parkinson e, forse, di Alzheimer.
- Agonisti nicotinici hanno effetti protettivi in modelli animali di neurodegenerazione sia *in vivo* sia *in vitro*.
- La nicotina inibisce la formazione di  $\beta$ -amiloide
- La  $\beta$ -amiloide lega i nAChR

# **Recettori nicotinici e malattie neurodegenerative**

## **Un'ipotesi specifica**

**Tutte le demenze sono caratterizzate da una diminuzione marcata di nAChR eteromerici in regioni cortico-ippocampali.**

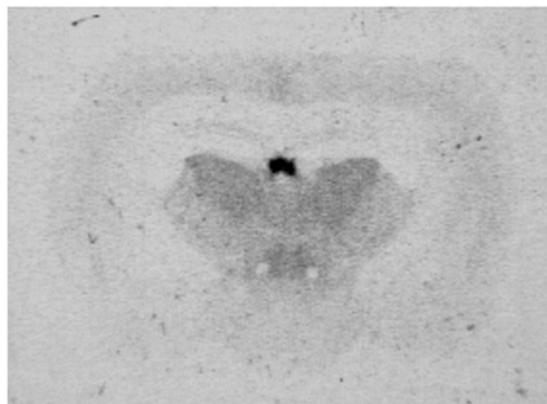
**Ha questa diminuzione in quanto tale conseguenze sulla cognizione ed il trofismo del tessuto nervoso?**

**I Topi knockout per  $\beta 2$  come modello delle alterazioni nei nAChR delle regioni cortico-ippocampali dei pazienti dementi.**

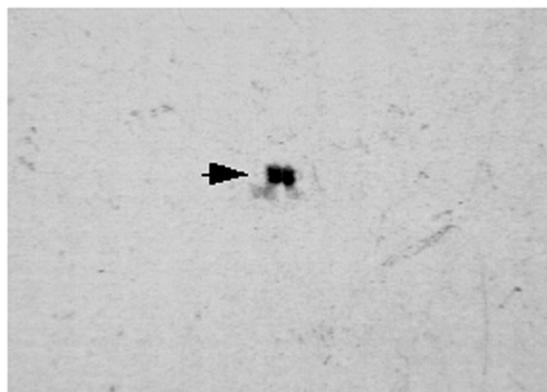
$^3\text{H}$ -Epibatidine



+/+

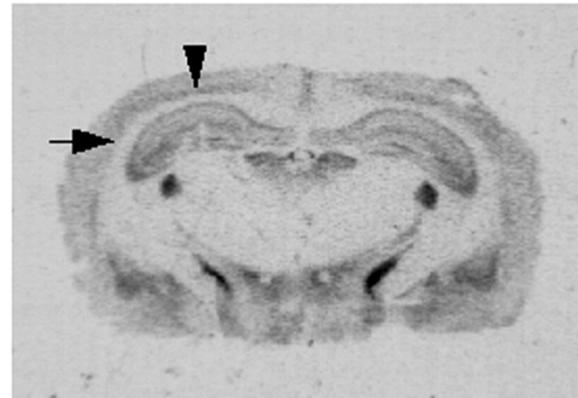
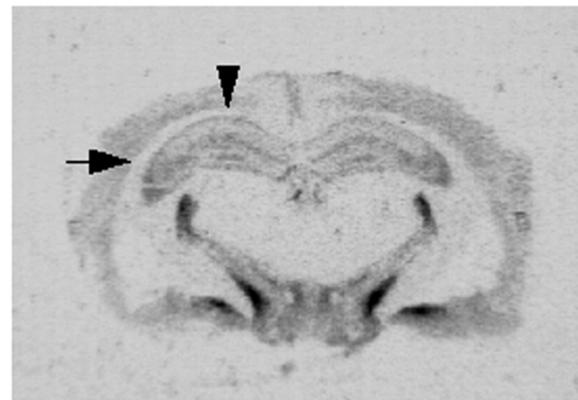


+/-



-/-

$^{125}\text{I}$ - $\alpha$ -bungarotoxin

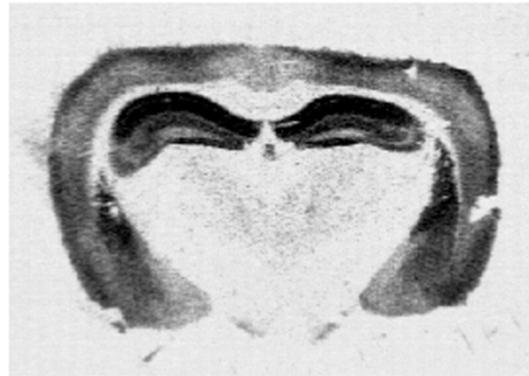


**Recettori muscarinici  
nei topi  $\beta 2^{-/-}$**

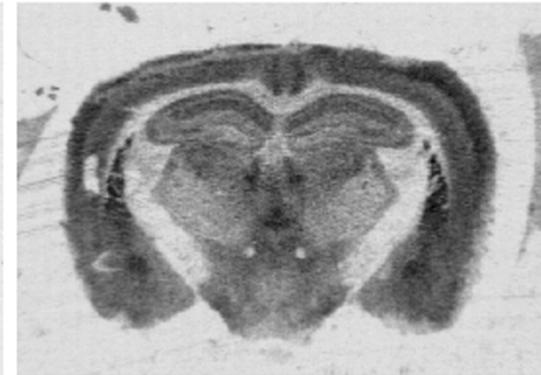
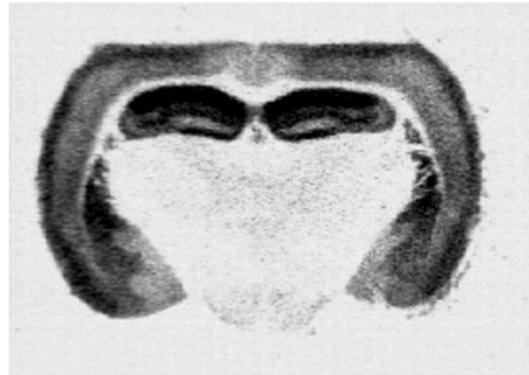
$^3\text{H}$ -pirenzepine

$^3\text{H}$ -AF-DX384

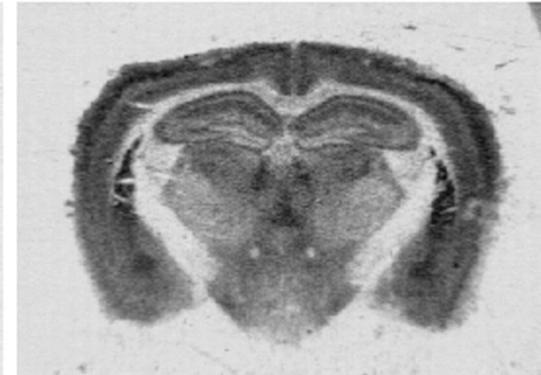
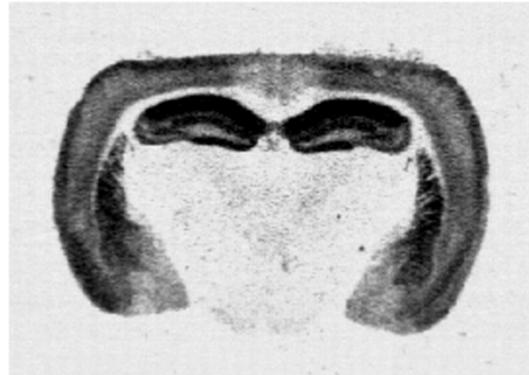
+/+



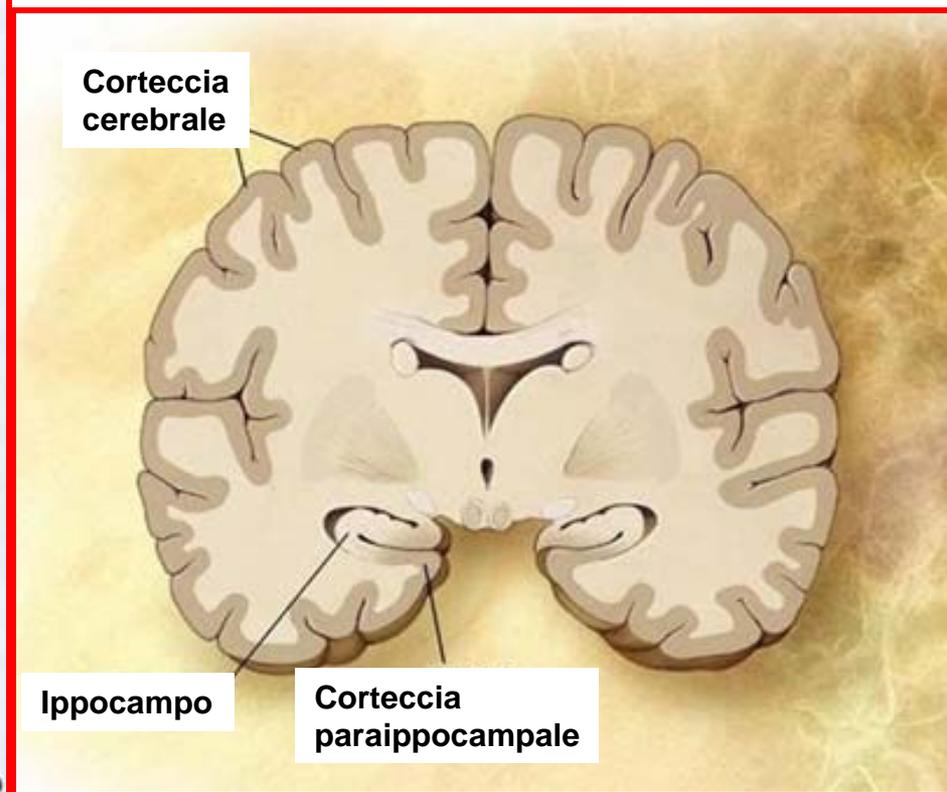
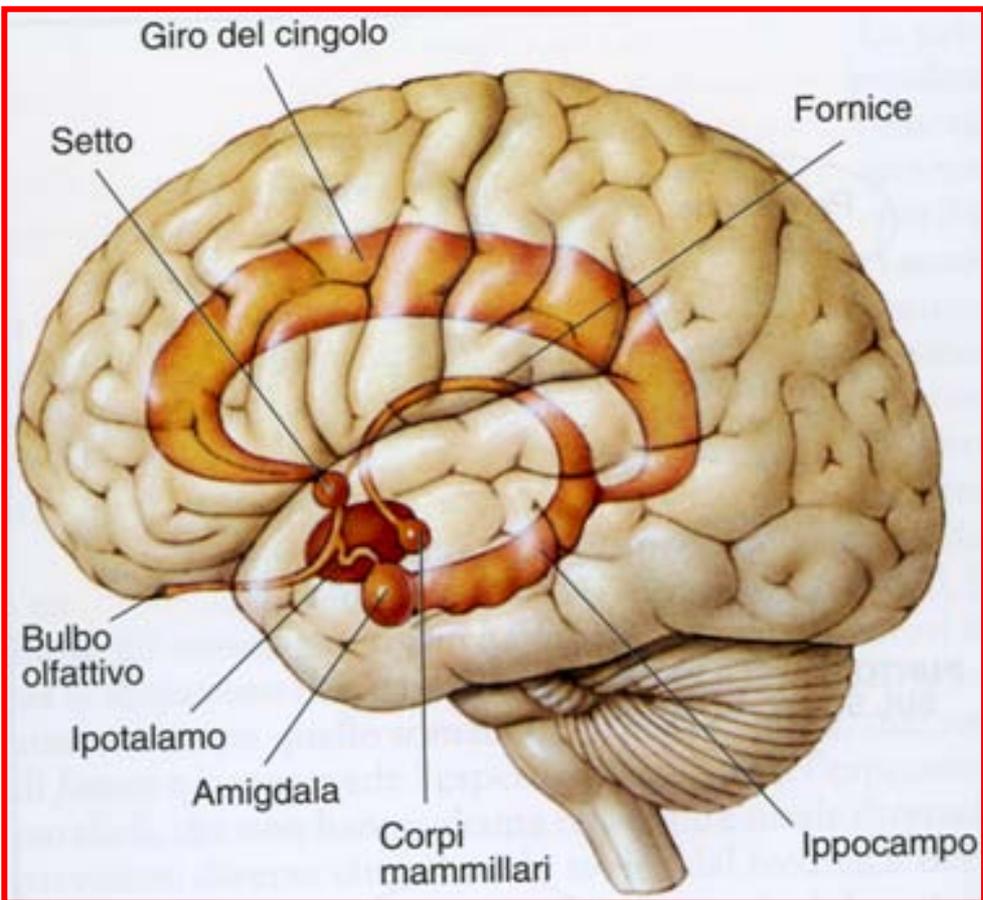
+/-



-/-

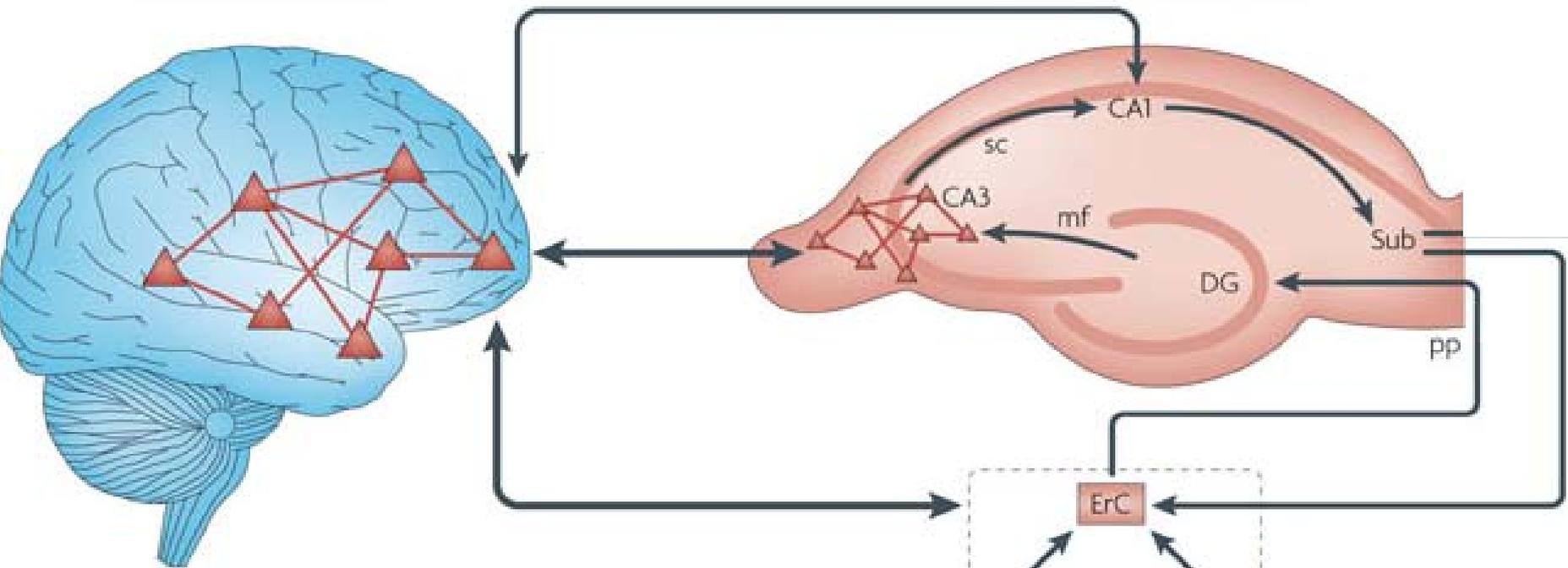


**Alterazioni comportamentali e strutturali nei topi  
 $\beta 2^{-/-}$  anziani**



# Corteccia cerebrale

# Ippocampo



# Corteccia paraippocampale

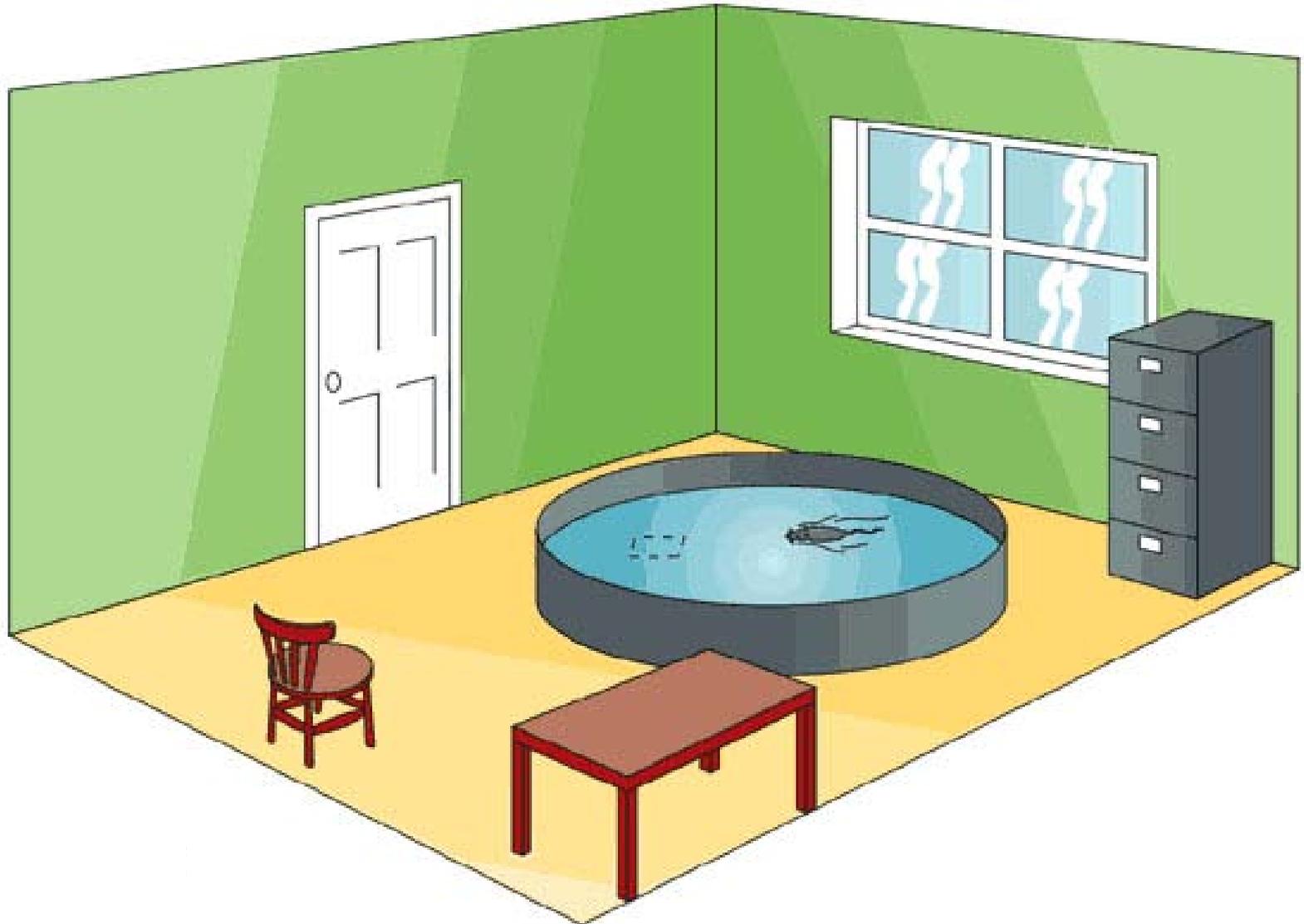
# Funzioni dell'ippocampo

- **Memoria dichiarativa**
- **Orientamento spaziale**
- **Tono dell'umore**

**Codificazione (memorizzazione) e decodificazione (ricordo) dei pattern sensoriali sulla base di processi di specificazione e generalizzazione.**

# Morris water maze

Test sviluppato da Richard GM Morris nel 1981



1st trial



8th trial



# Morris water maze

- **Capacità cognitive**

  - Apprendimento spaziale dipendente dall'ippocampo

  - Modalità test (piattaforma visibile/invisibile, tempo fra le sessioni)

  - Dimensione vasca/strategia di ricerca

- **Motivazione**

  - Temperatura acqua (*floater*, test per motivazione),

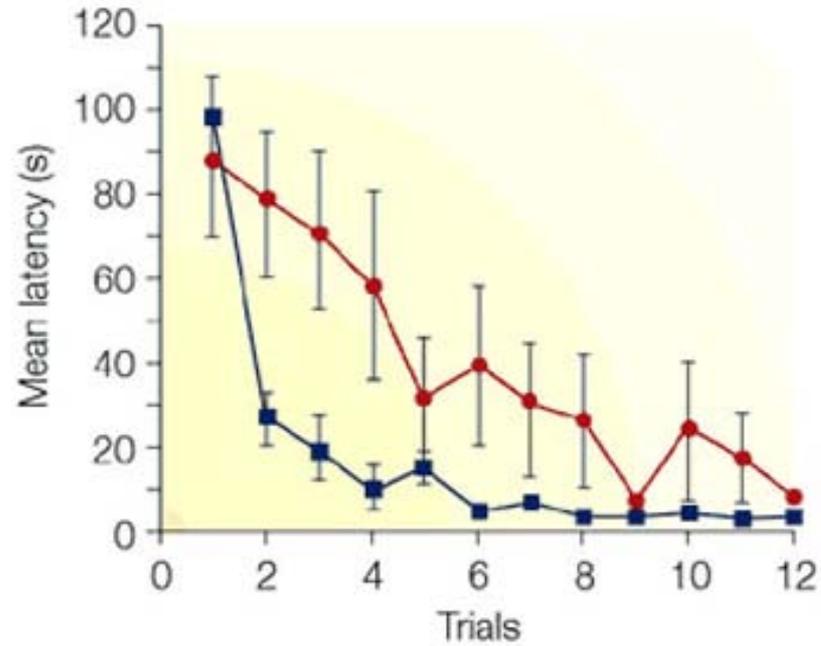
  - Digiuno (labirinti asciutti)

- **Capacità locomotoria**

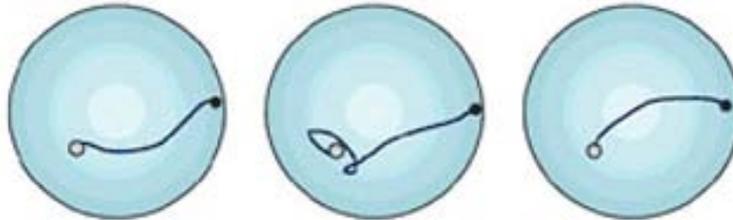
  - Piattaforma visibile, test per locomozione

- **Capacità sensoriali: vista (segnali remoti/prossimi), udito, olfatto**

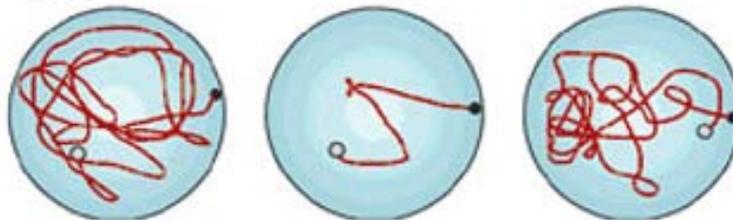
# Curva di apprendimento



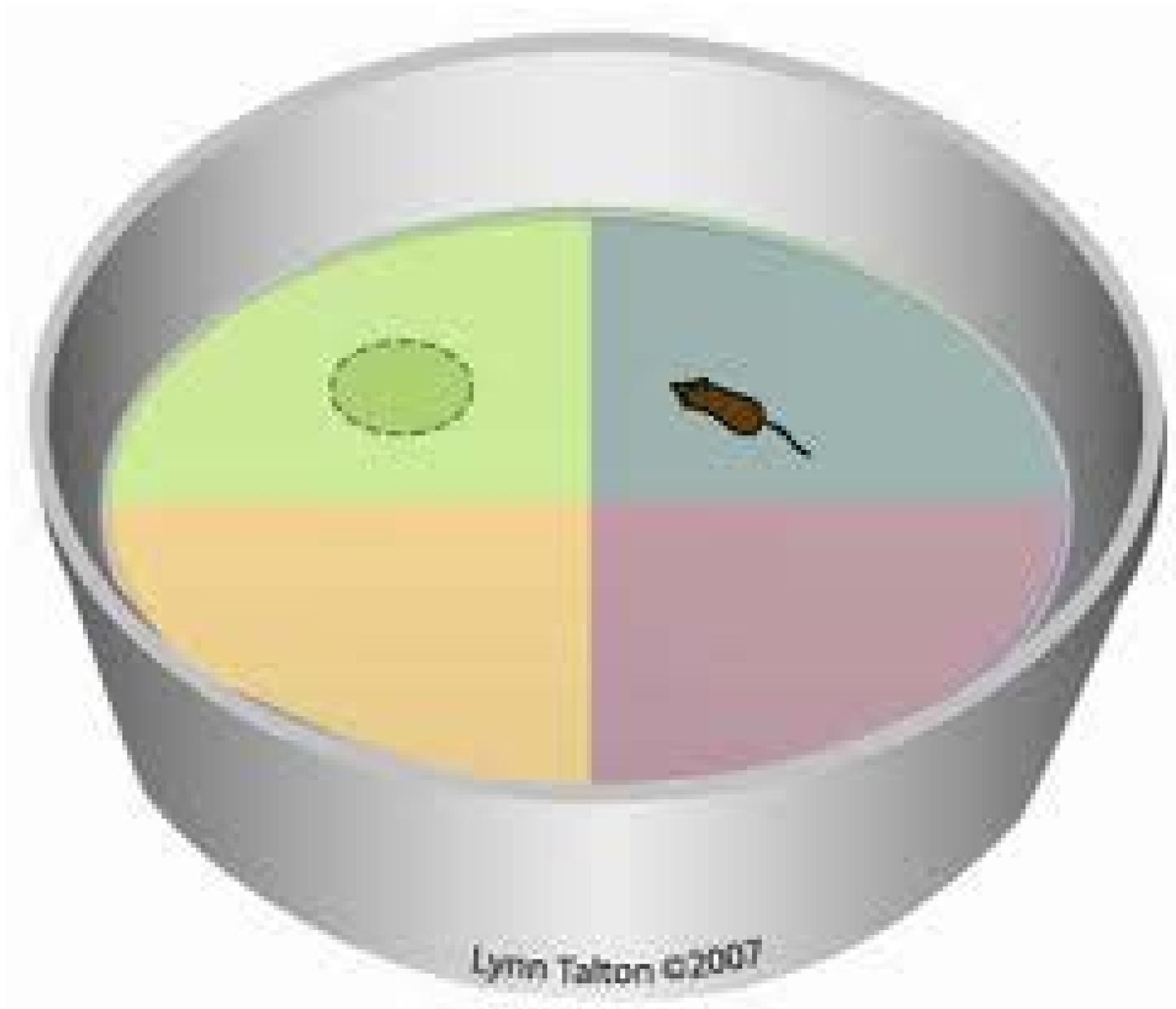
Control



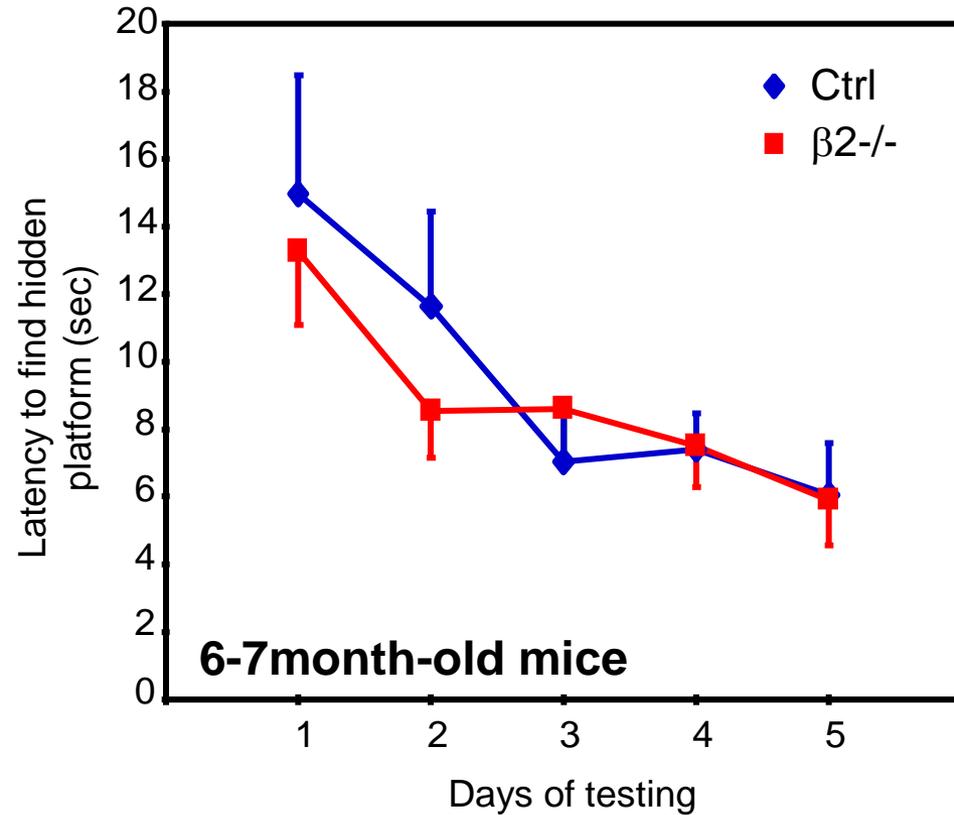
Lesion



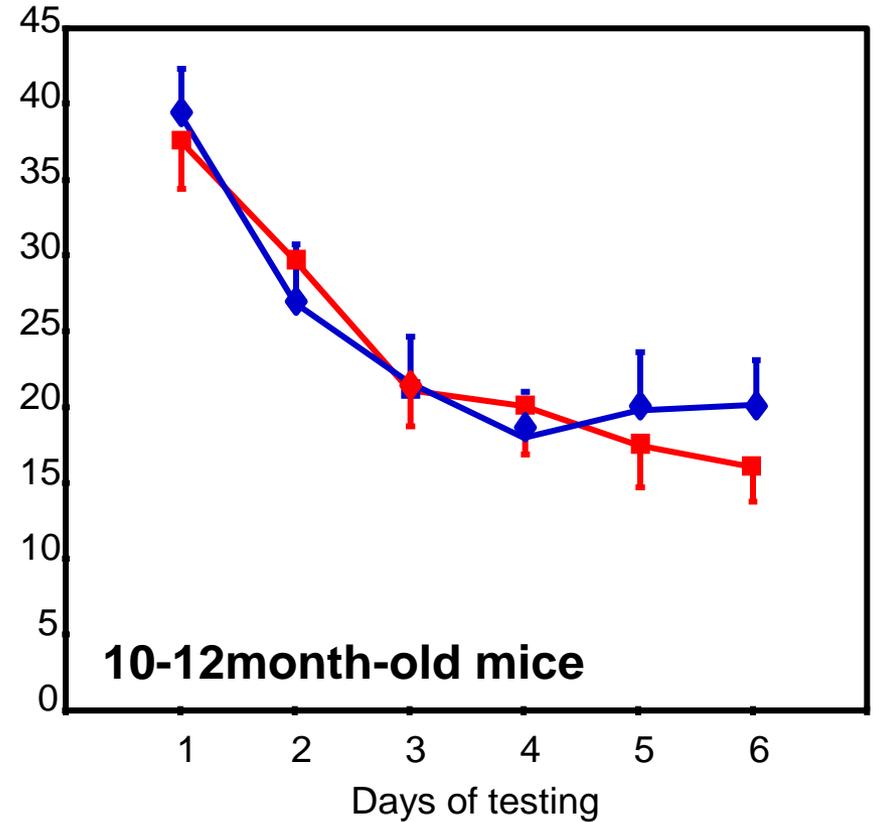
# Curva di apprendimento



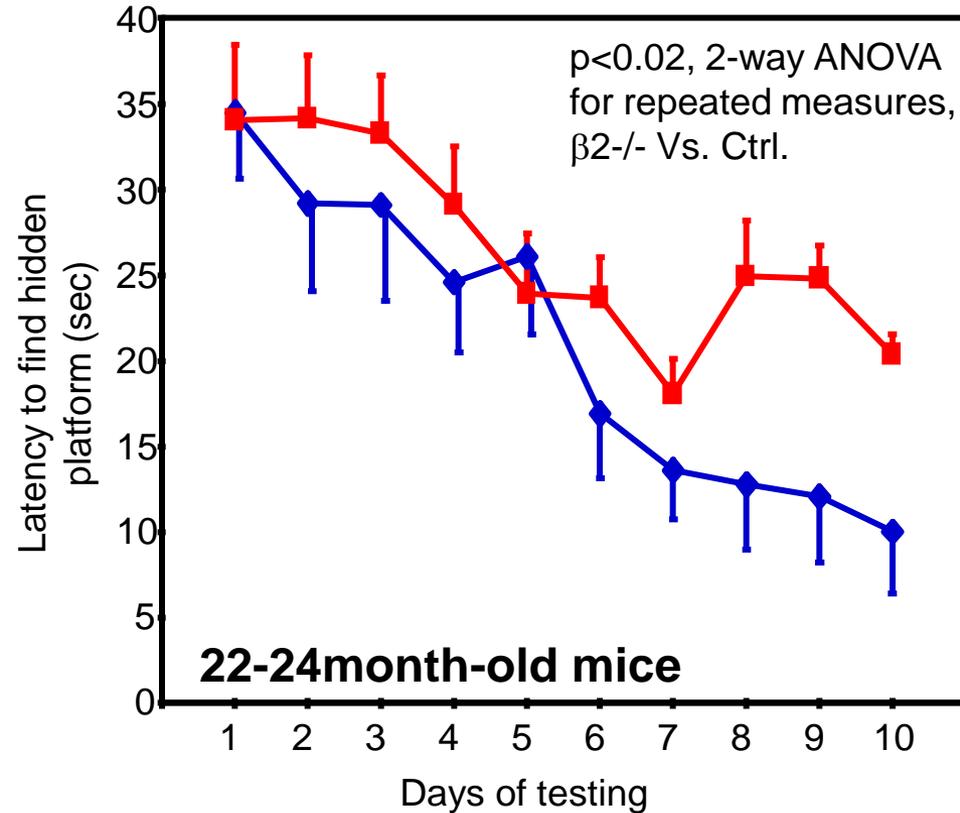
# Piattaforma nascosta



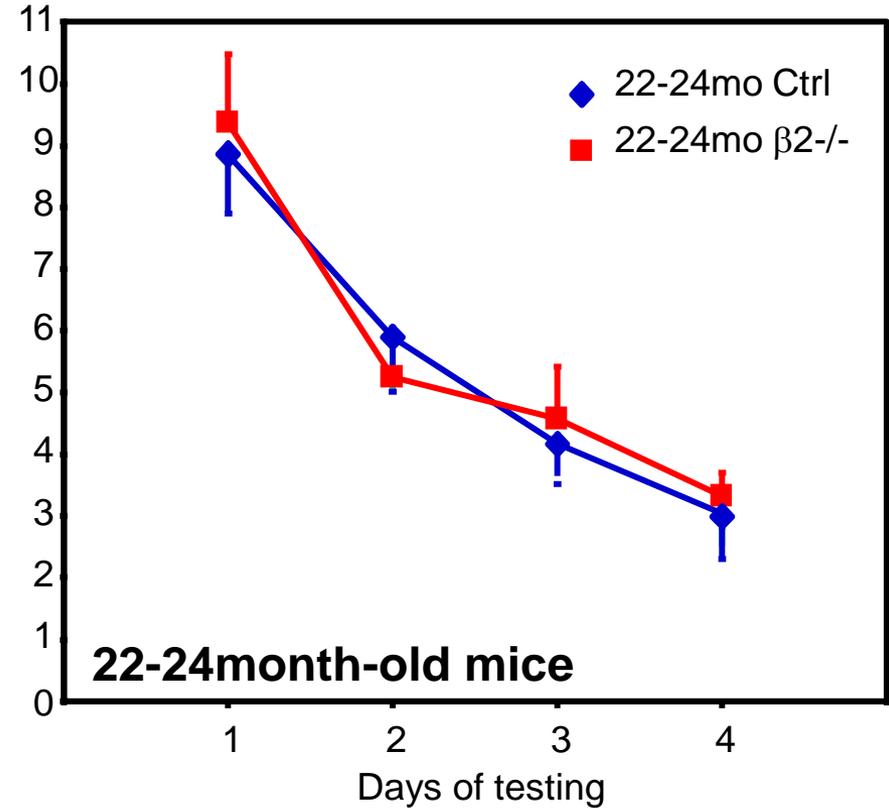
# Piattaforma nascosta



## Piattaforma nascosta



## Piattaforma visibile



# Interpretazione dei dati

- **Ceppi diversi**

  - Inbred/outbred (c57bl6N/J, CD1, SJL, 129, DBA/2)**

  - Background genetico misto**

  - Numero di backcross**

- **Stress**

  - Attuale e durante lo sviluppo (Parigi vs Yale)**

  - Tigmotassi**

# Interpretazione dei dati

## - Statistica

**Test parametrici e non-parametrici**

**ANOVA a 1, 2, 3 vie**

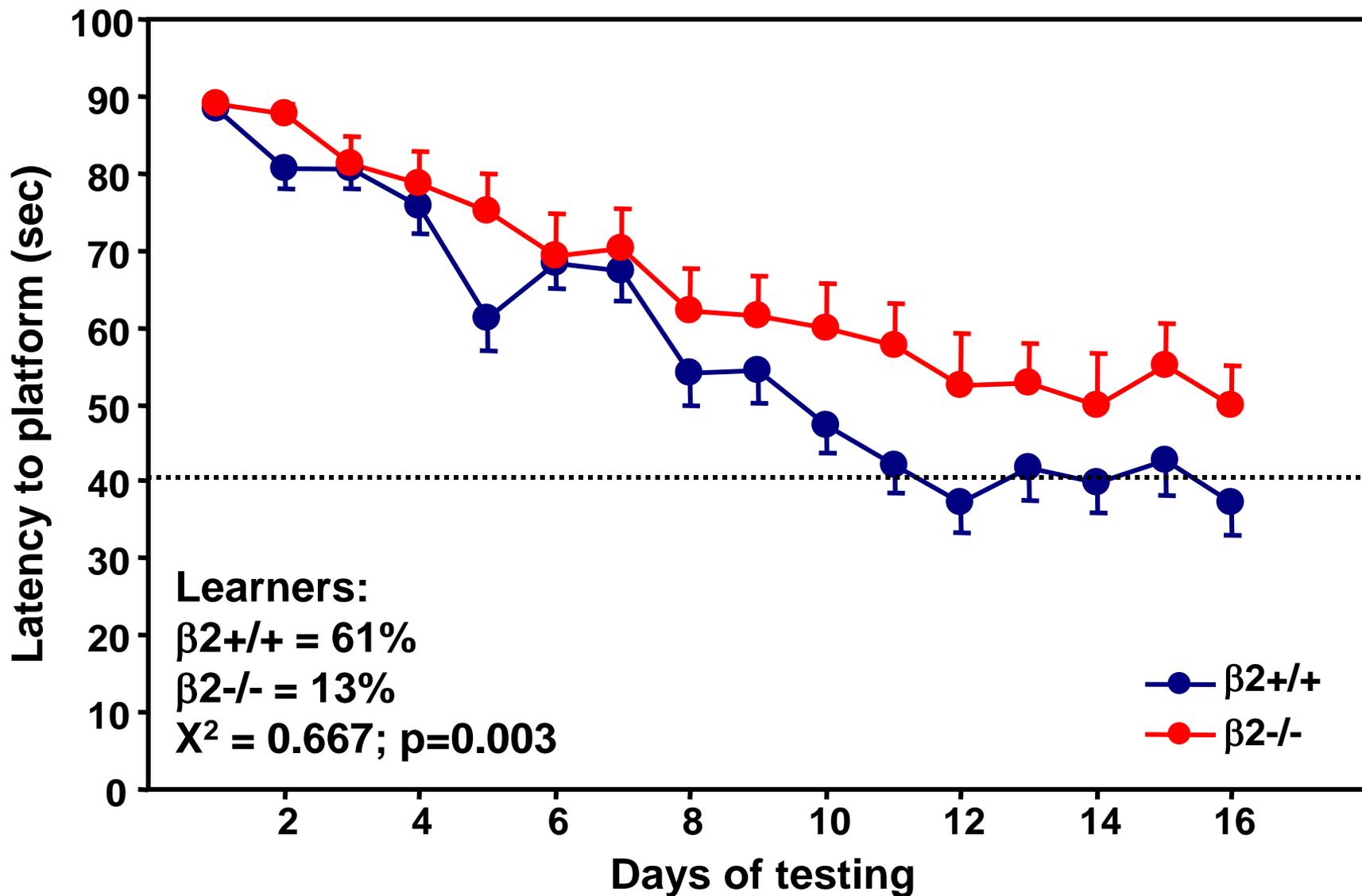
**Test per misure ripetute**

**Correzioni per comparazioni multiple**

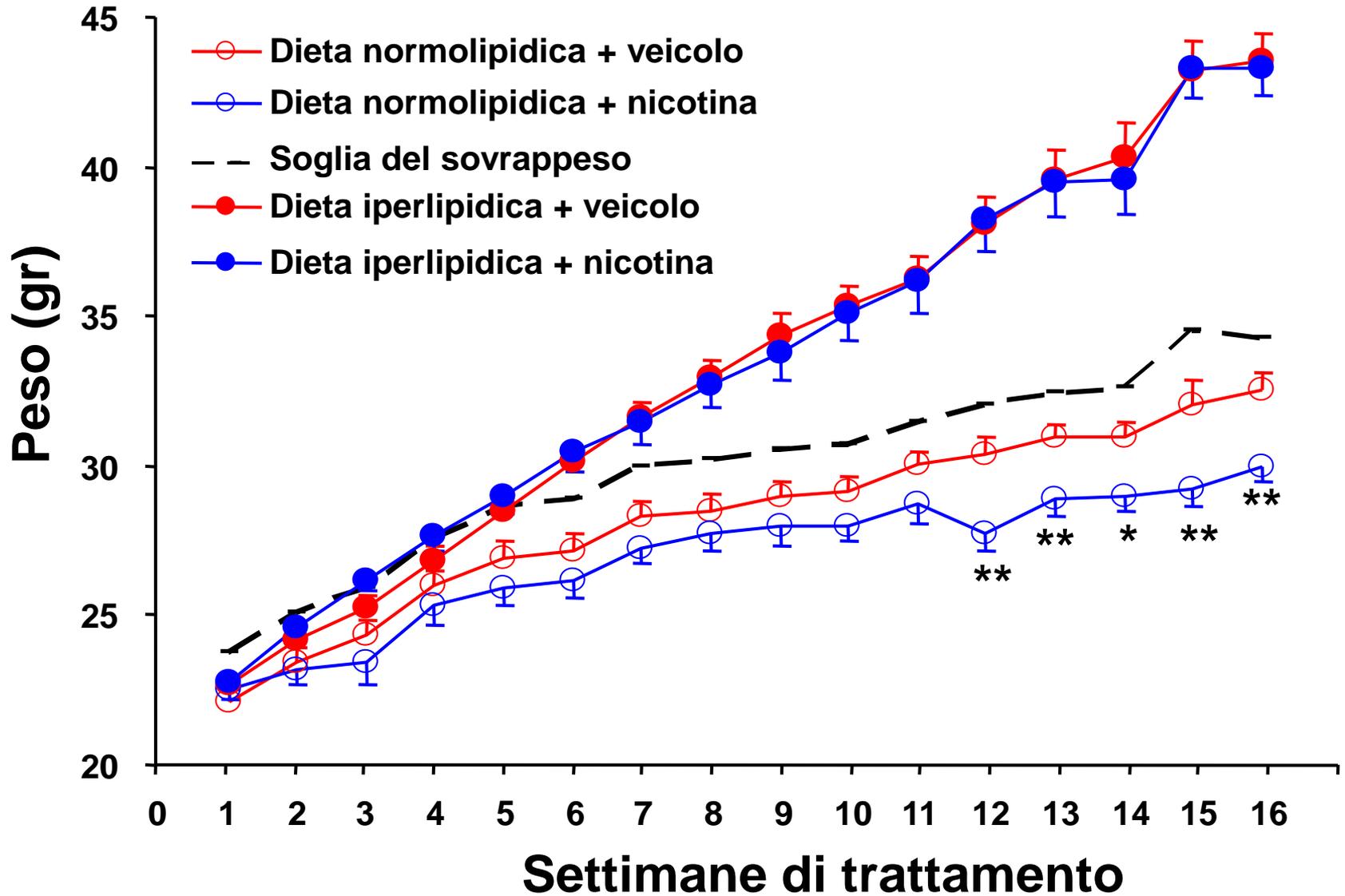
**Covariate**

**Numerosità**

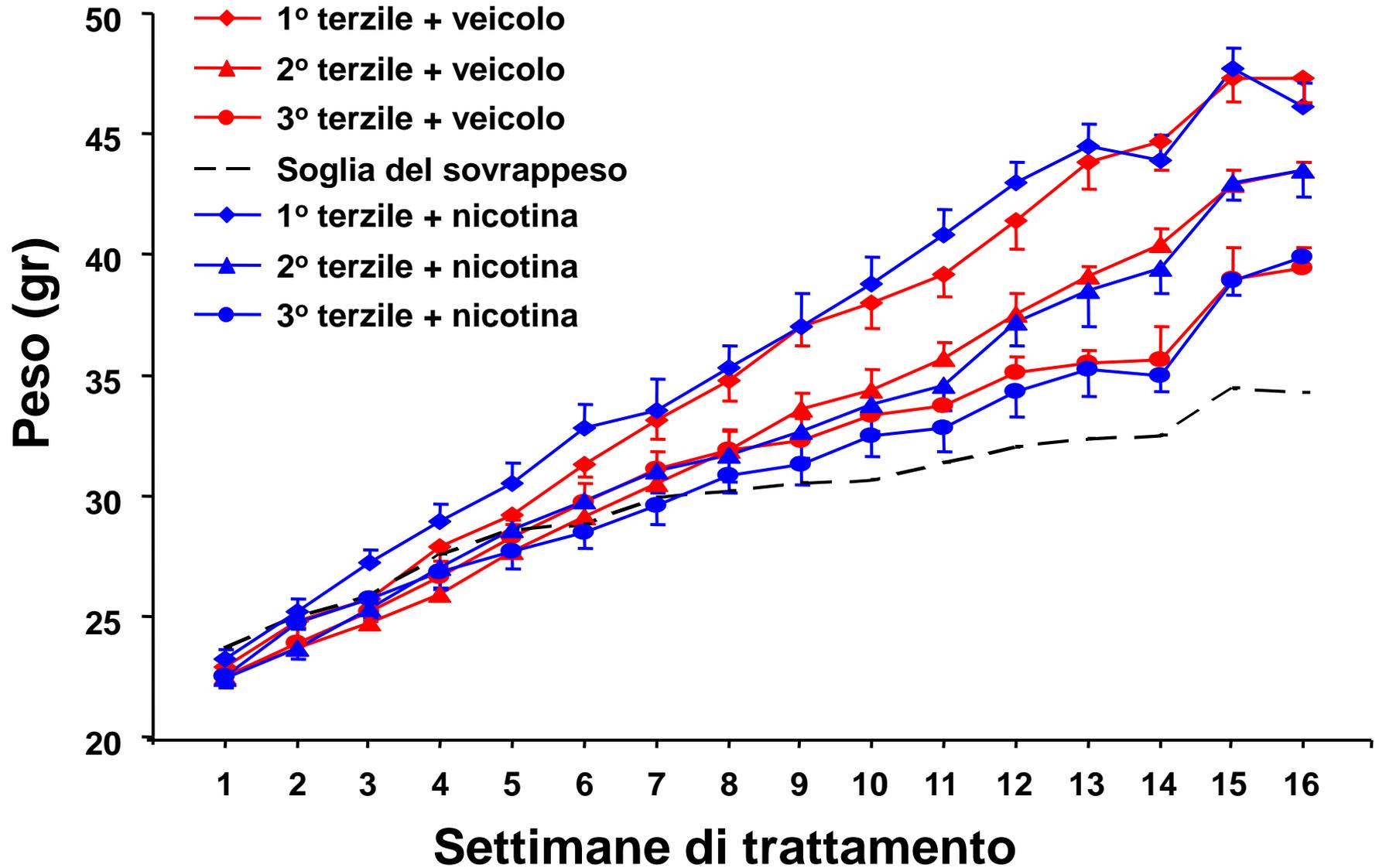
# Morris water maze in 24-month-old $\beta 2^{-/-}$ mice



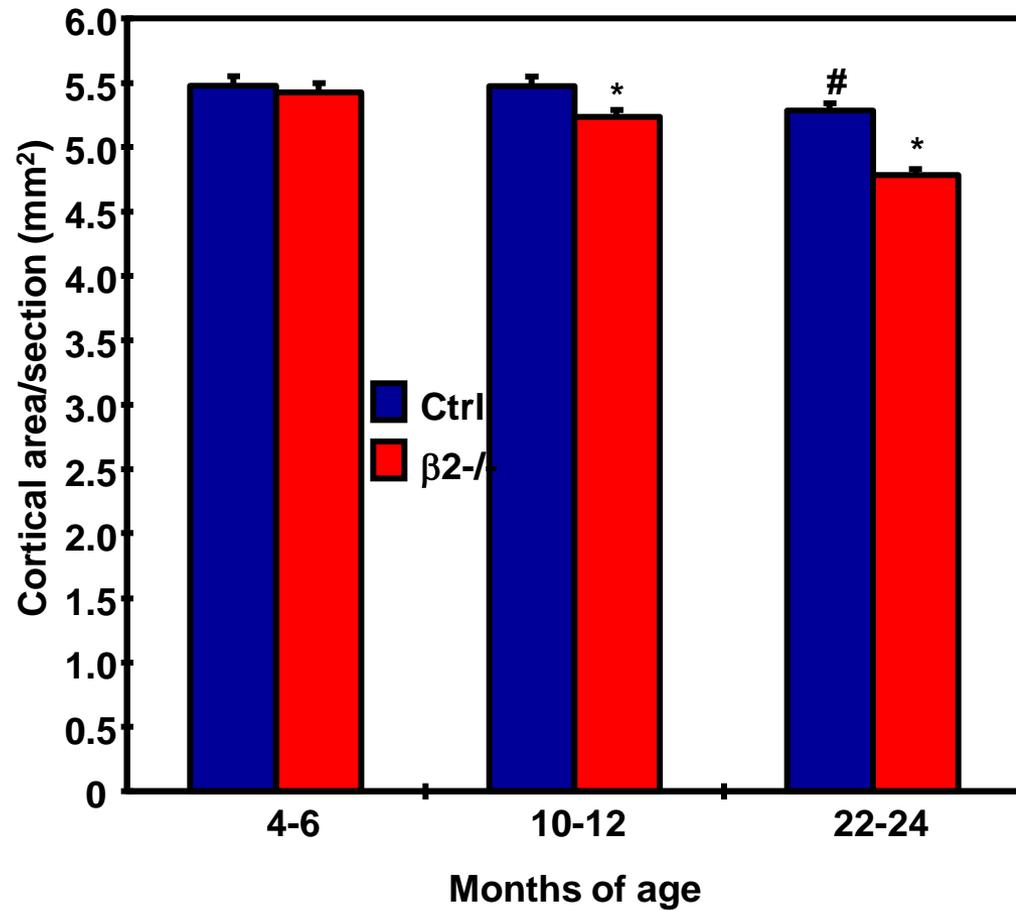
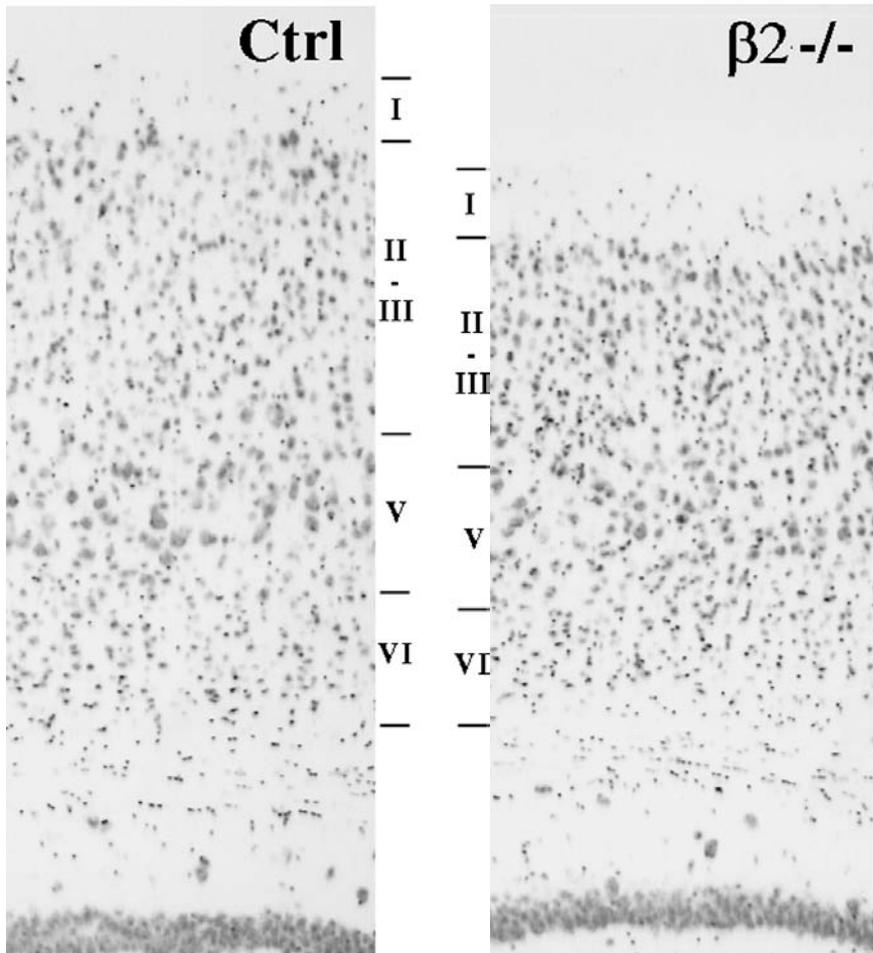
# Curva di accrescimento



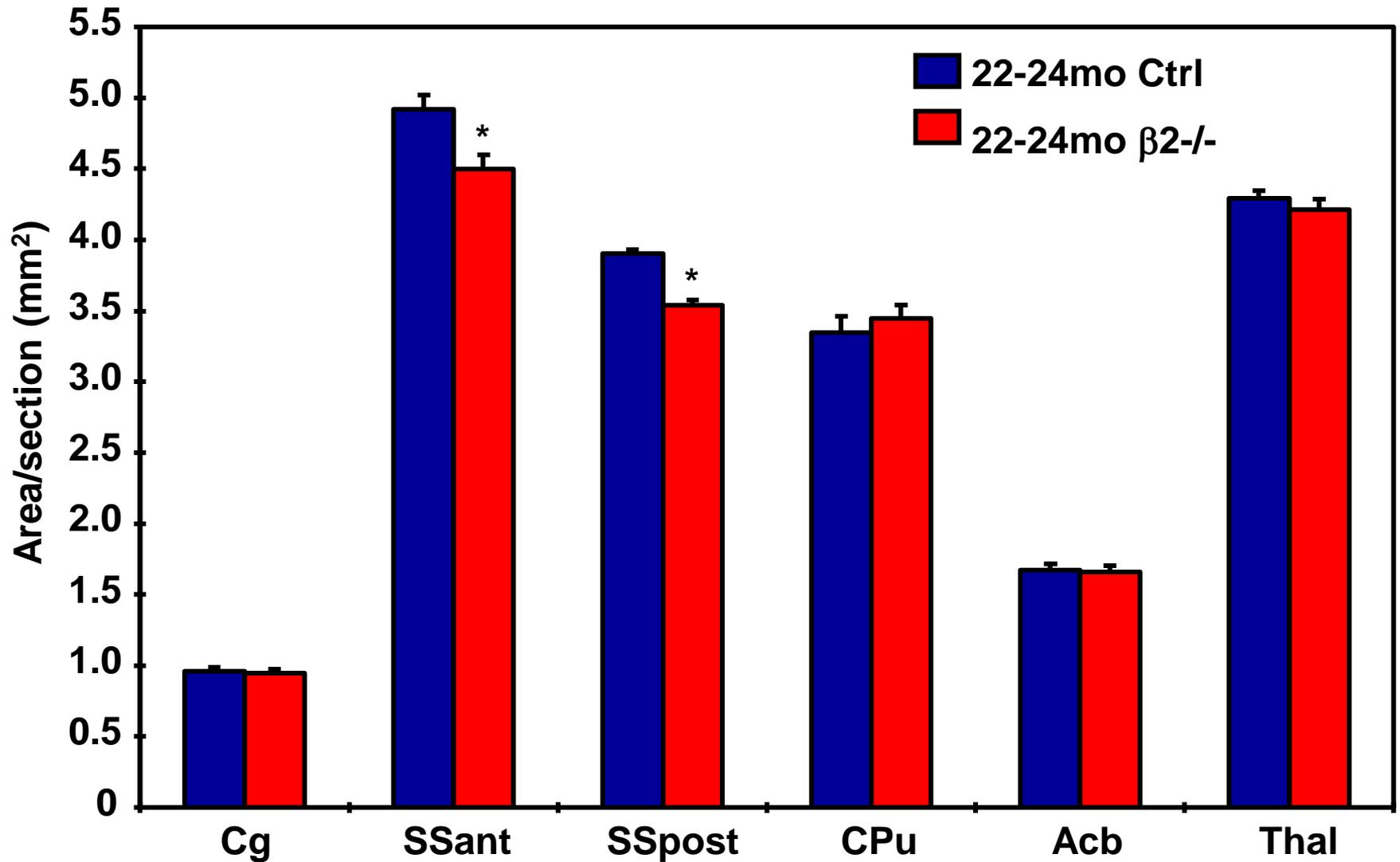
# Curva di accrescimento



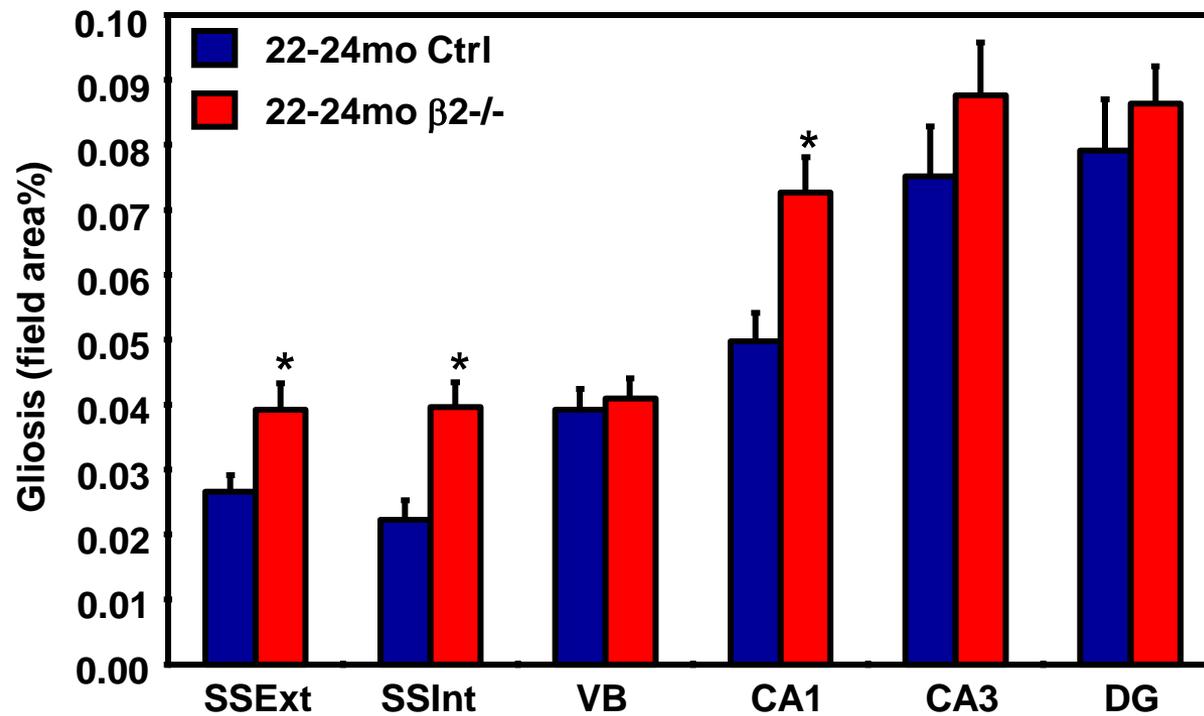
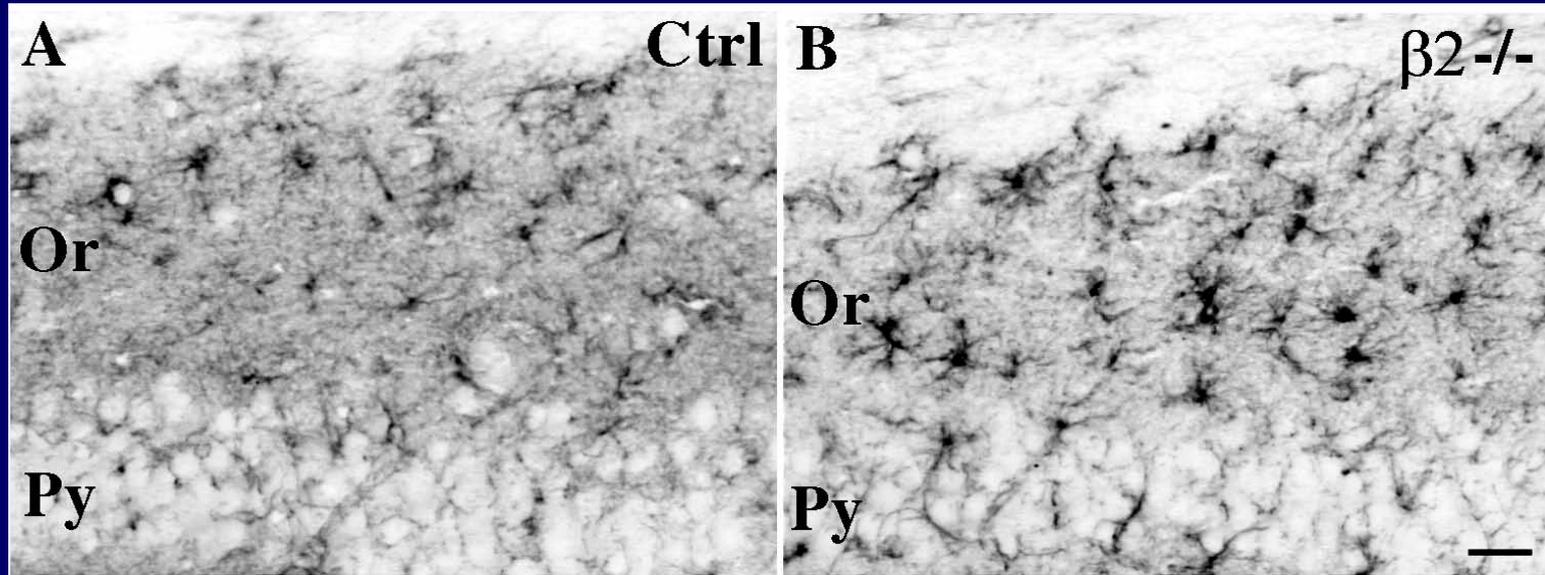
# Age-related cortical atrophy in $\beta 2^{-/-}$ mice



# Age-related regional atrophy in $\beta 2^{-/-}$ mice



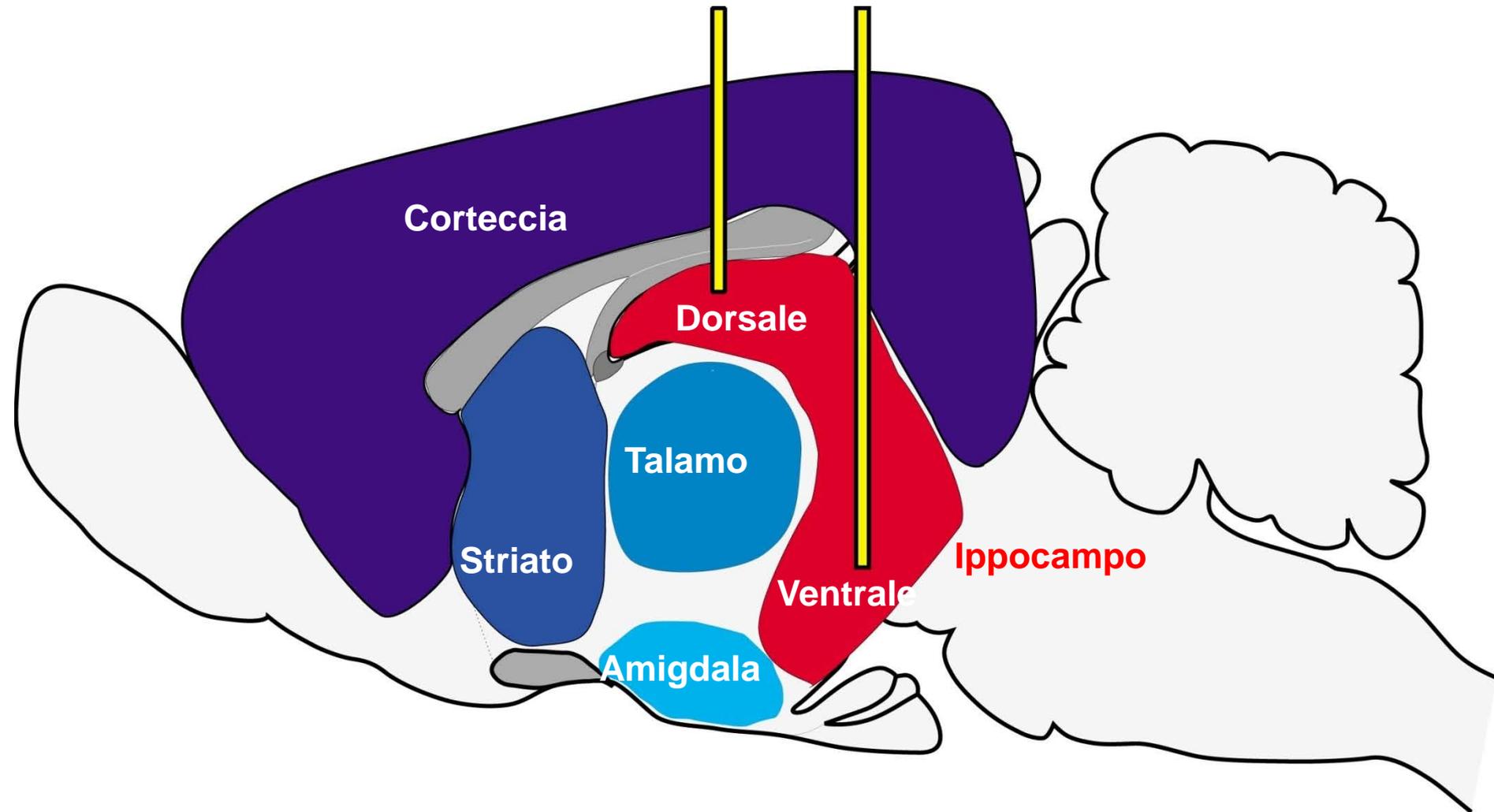
# Gliosis in hippocampus of aged $\beta 2^{-/-}$ mice



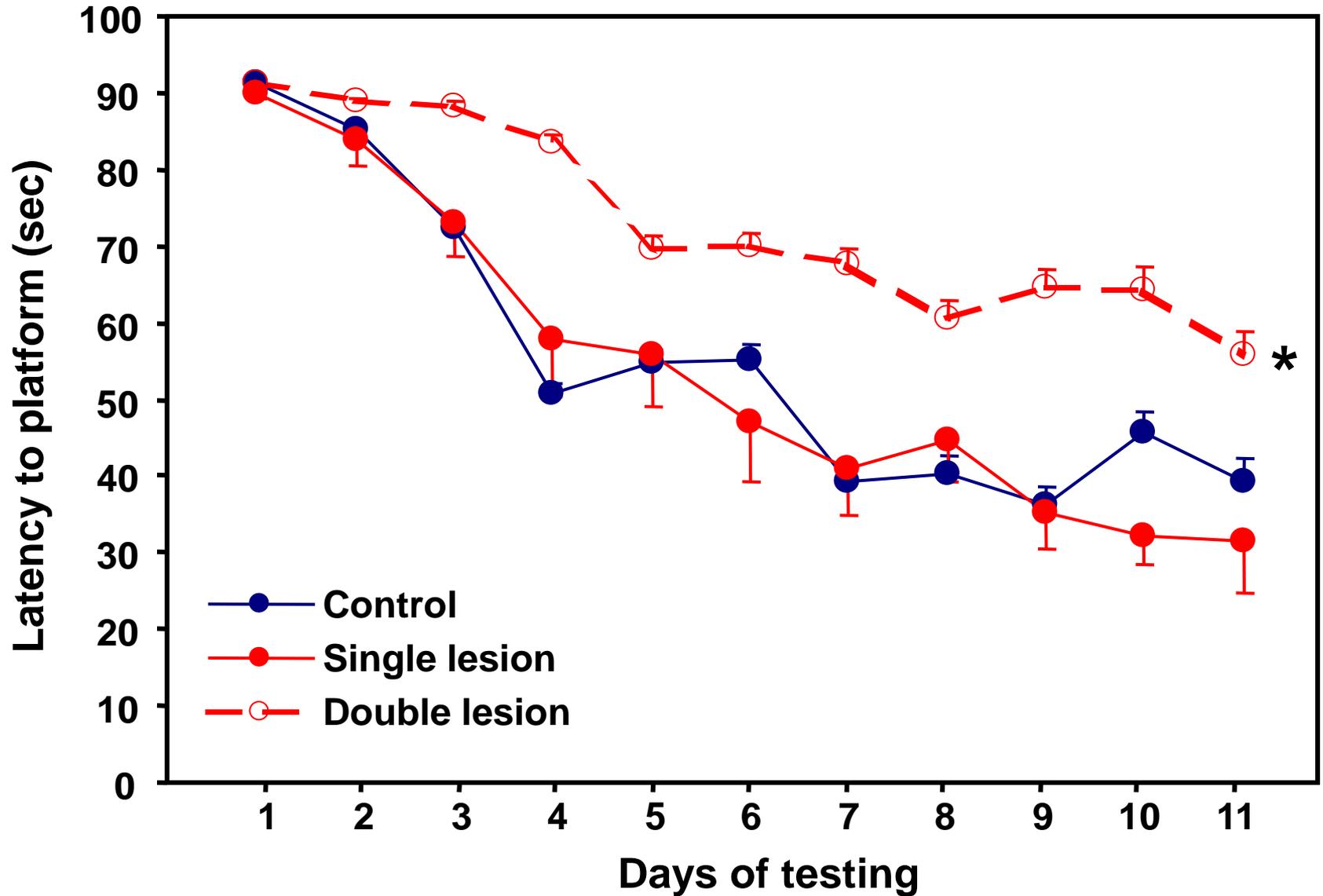
**Modello animale di eccitotossicità:  
Iniezione intraippocampale di acido chinolinico**

# Iniezione intraippocampale di acido chinolinico nei topi

15 nmol Quin/iniezione, bilaterale



# Morris water maze in 12-month-old $\beta 2^{-/-}$ mice with intrahippocampal quinolinic acid single or double lesion



# Condizioni ottimali per rilevare un effetto

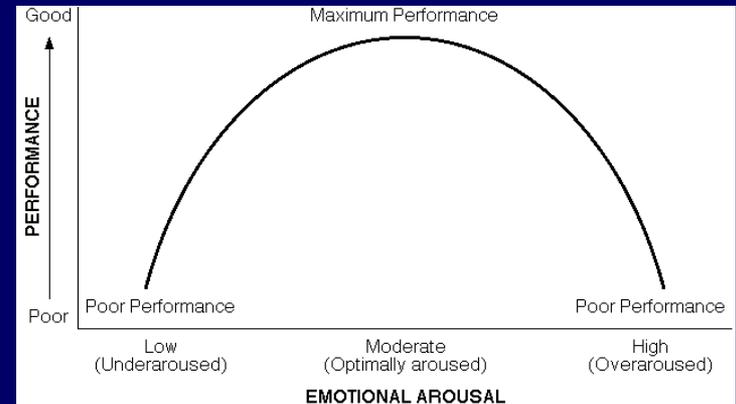
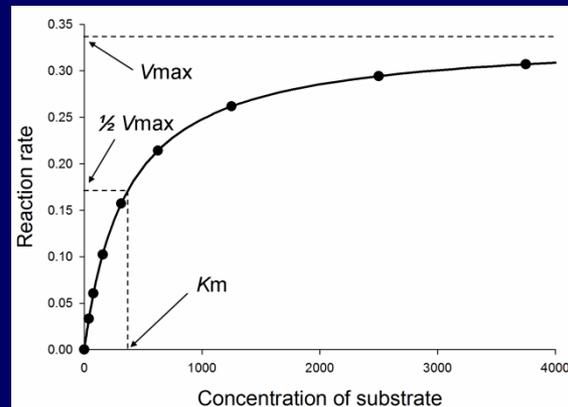
Evidence of absence is not absence of evidence

(L'assenza di un'evidenza non è l'evidenza di un'assenza)

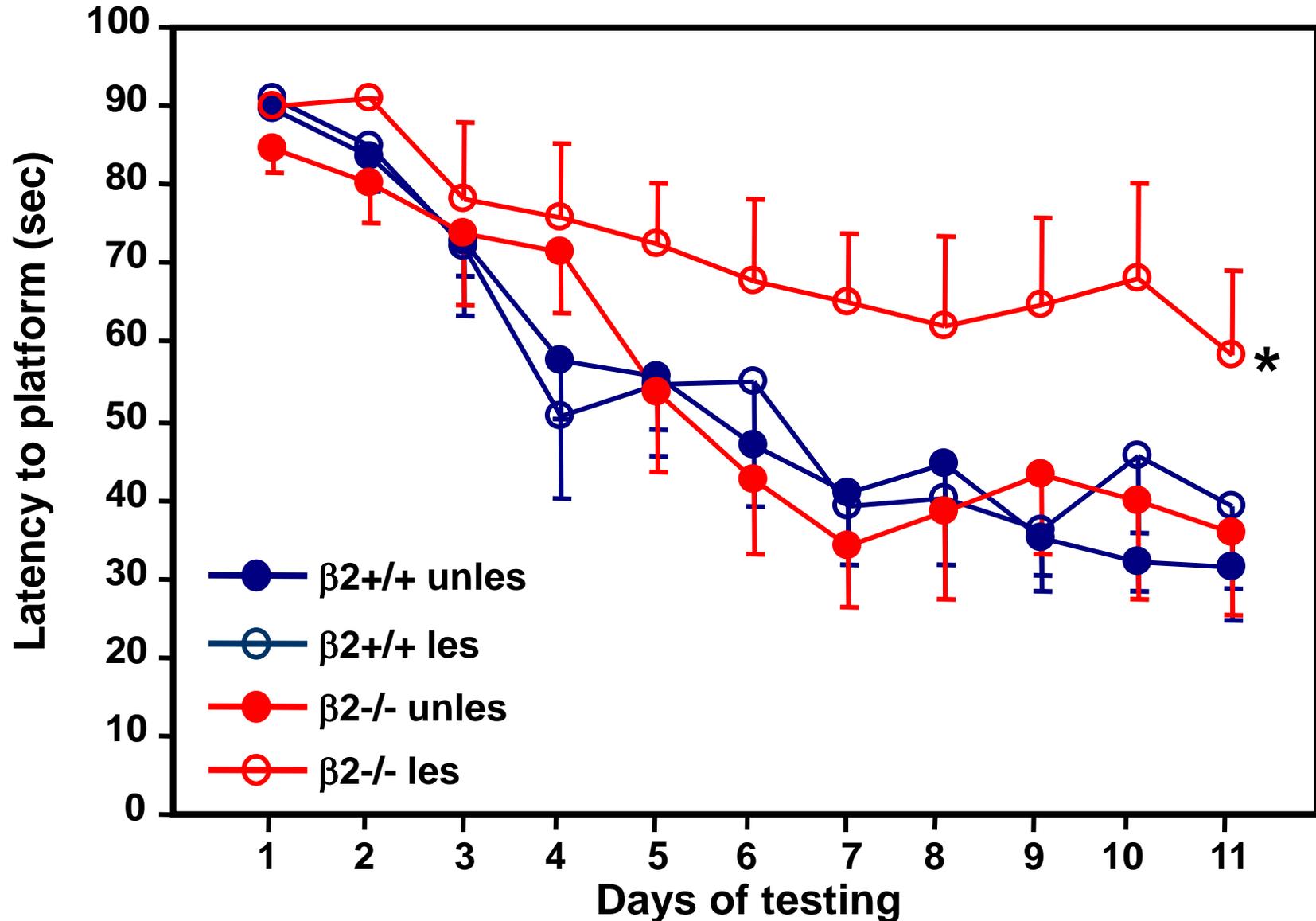
Saturazione

Soglia

U invertita

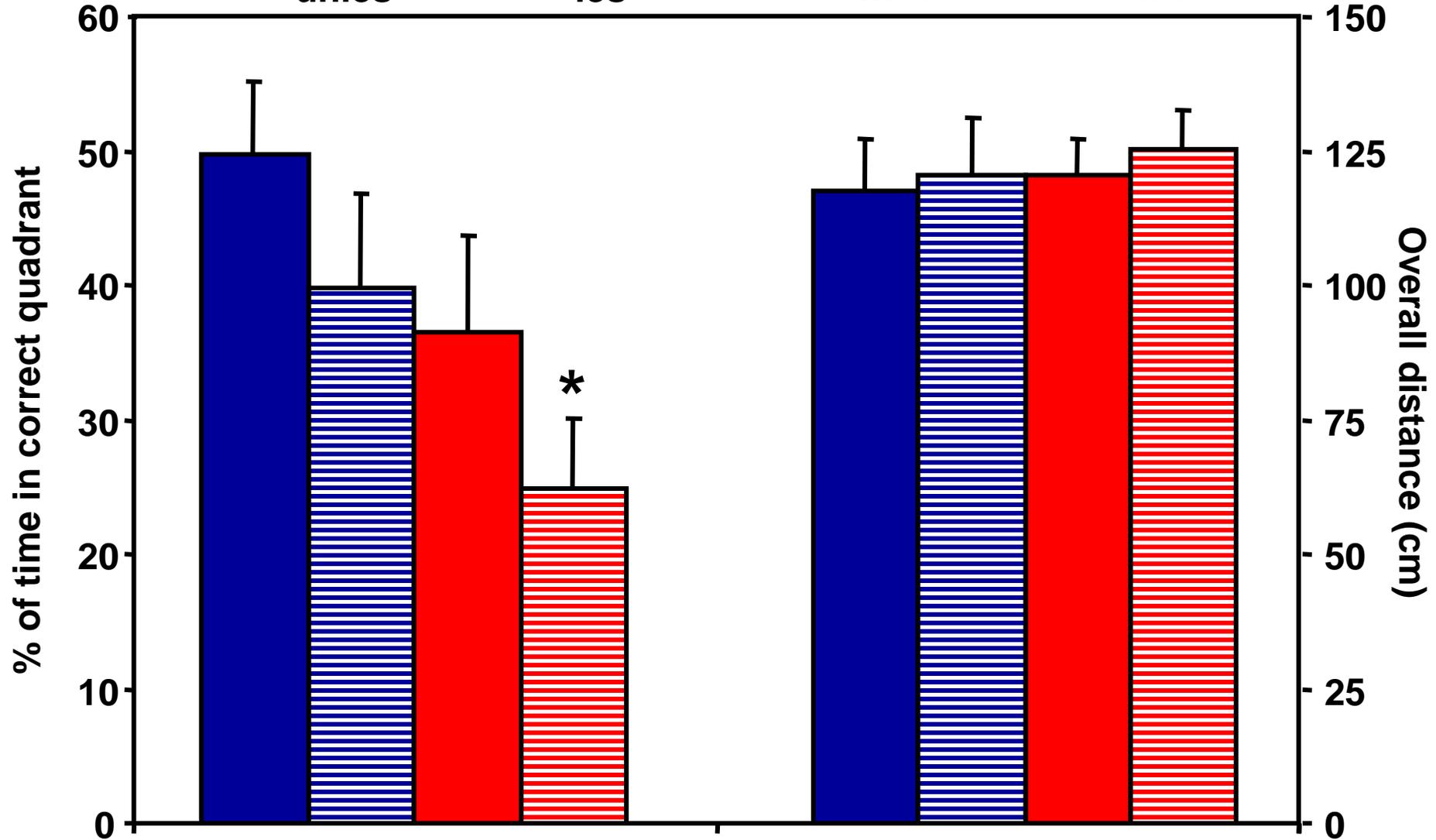


# Morris water maze in 12-month-old $\beta 2^{-/-}$ mice with intrahippocampal quinolinic acid lesion

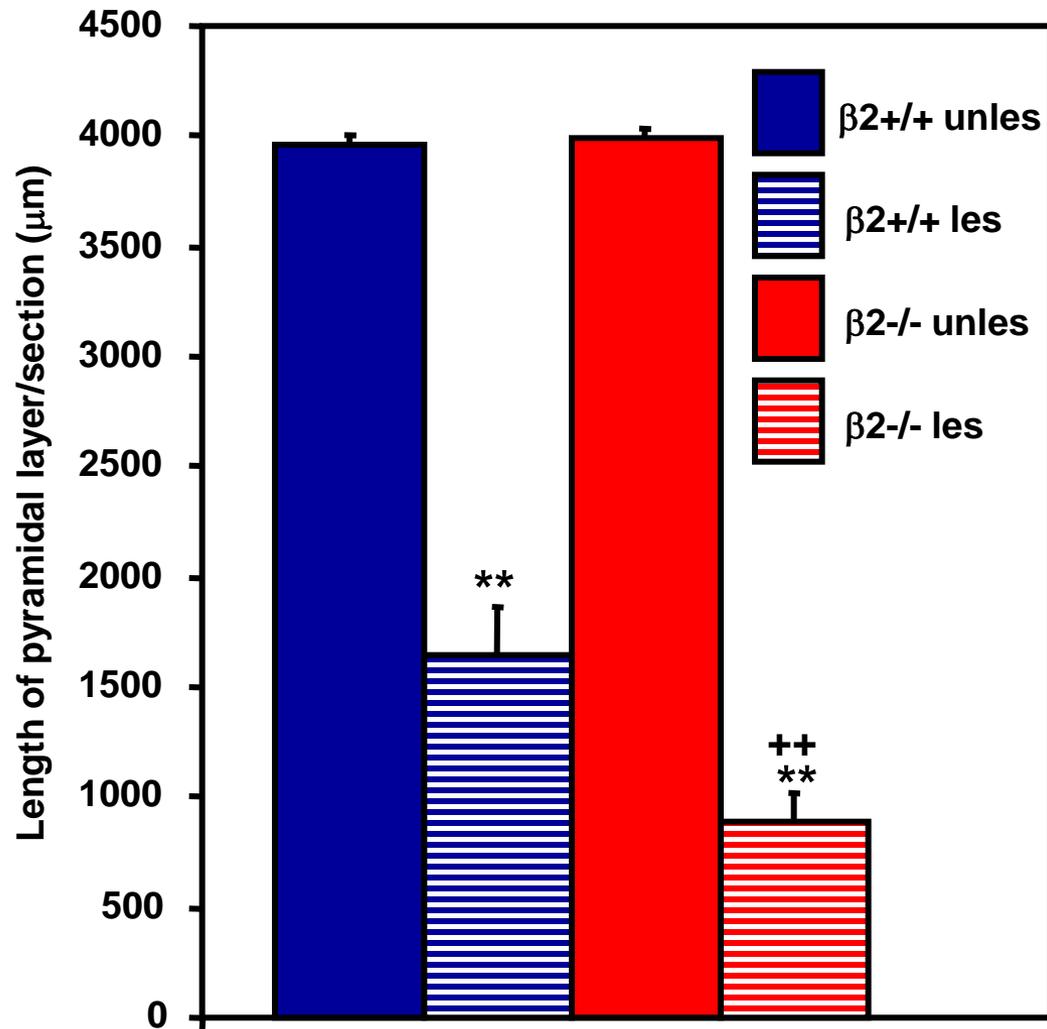
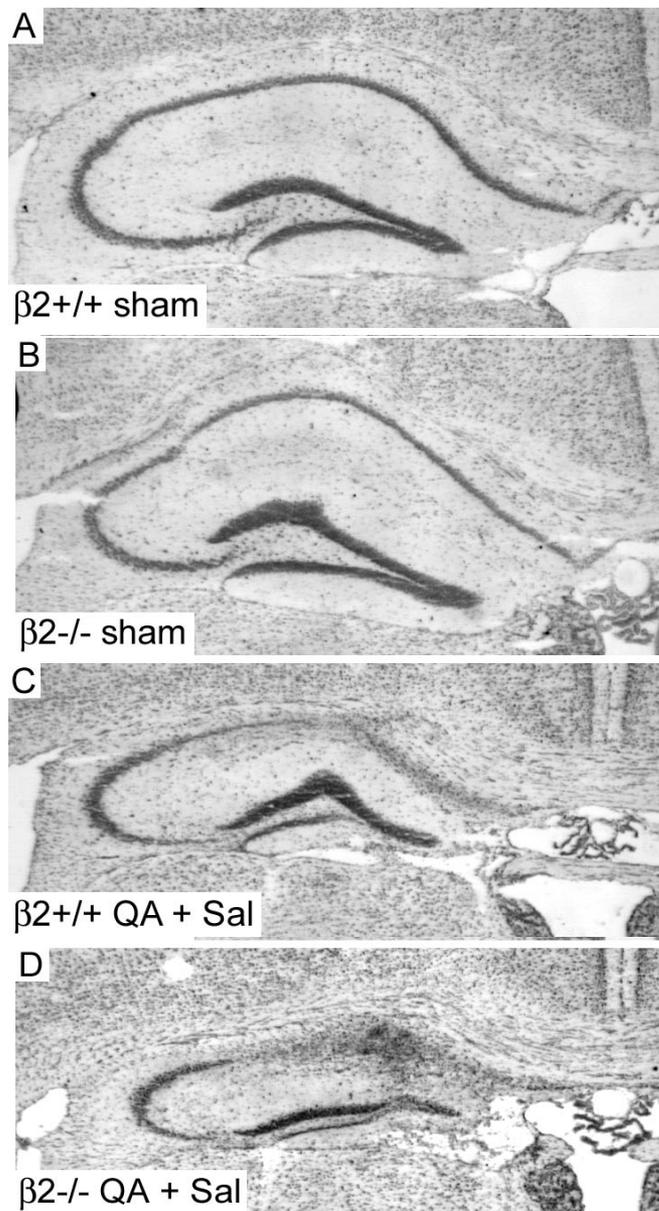


# Morris water maze in 12-month-old $\beta 2^{-/-}$ mice with intrahippocampal quinolinic acid lesion

■  $\beta 2^{+/+}$  unles    ▨  $\beta 2^{+/+}$  les    ■  $\beta 2^{-/-}$  unles    ▨  $\beta 2^{-/-}$  les



# Intrahippocampal quinolinic acid lesion in 12-mo $\beta 2^{-/-}$ mice



**Modello animale di ambiente arricchito**

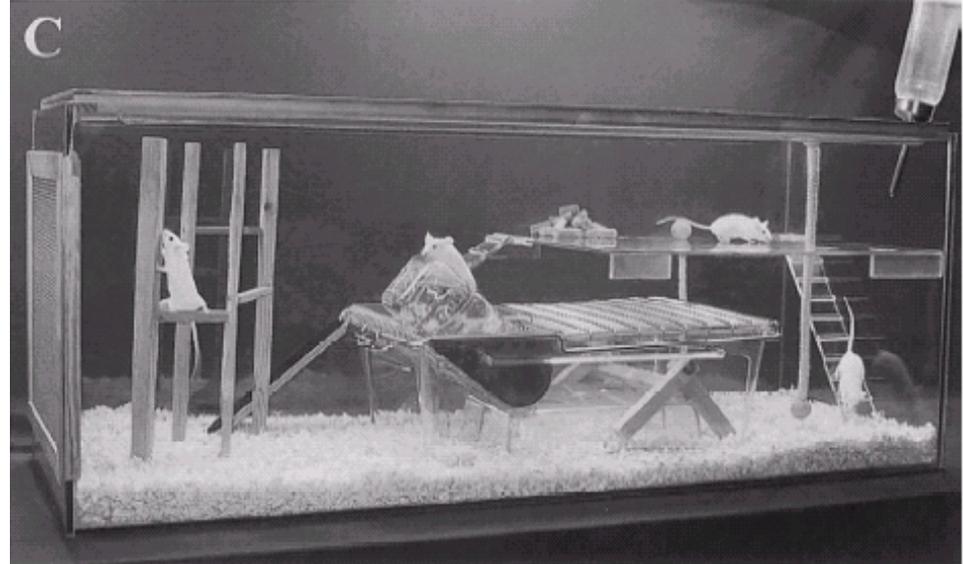
## **Ambiente arricchito e neurodegenerazione**

- Evidenze epidemiologiche mostrano una associazione fra più alto livello educativo e ridotto rischio di demenza di tipo Alzheimer o Parkinson**
- E' stato suggerito che un ambiente stimolante abbia effetti positivi sulla salute cerebrale che possa fornire resistenza agli insulti cerebrali.**
- Nei roditori, l'esposizione ad un ambiente arricchito migliora la performance cognitiva ed aumenta la resistenza ad insulti neurotossici**

**Ambiente standard**



**Ambiente arricchito**



## **Tipi di arricchimento**

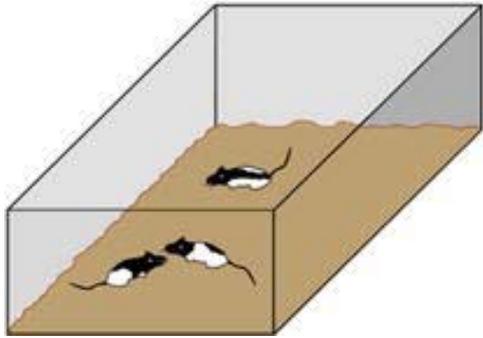
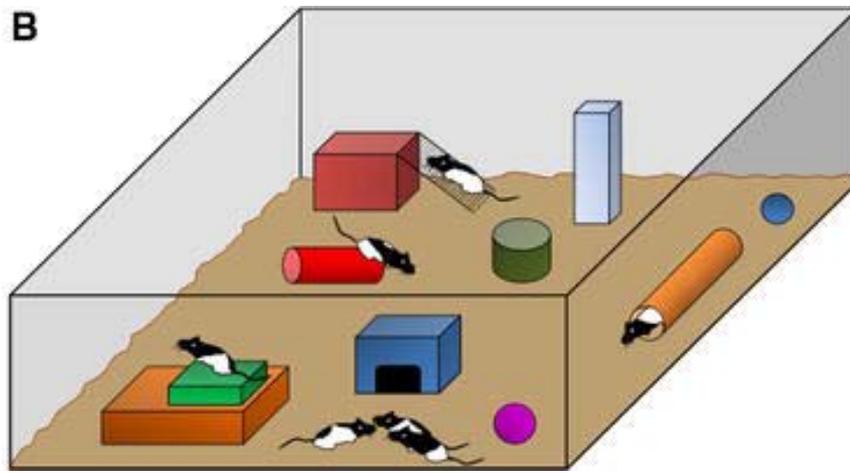
**Esercizio fisico (ruota)**

**A. cognitivo (nuovi oggetti)**

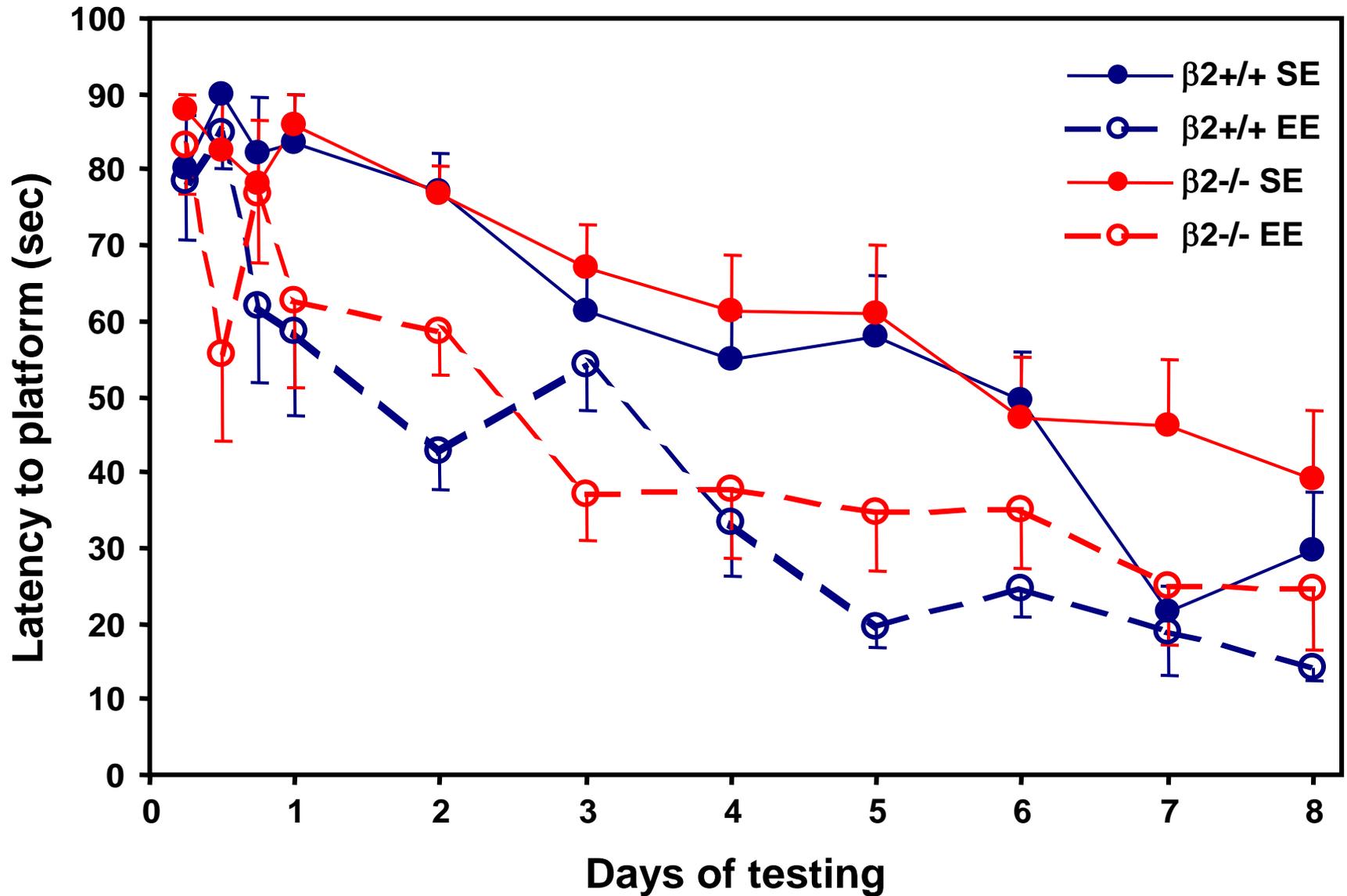
**A. sociale (aumento animali, nido)**

**A. Sensoriale**

**A. nutrizionale**

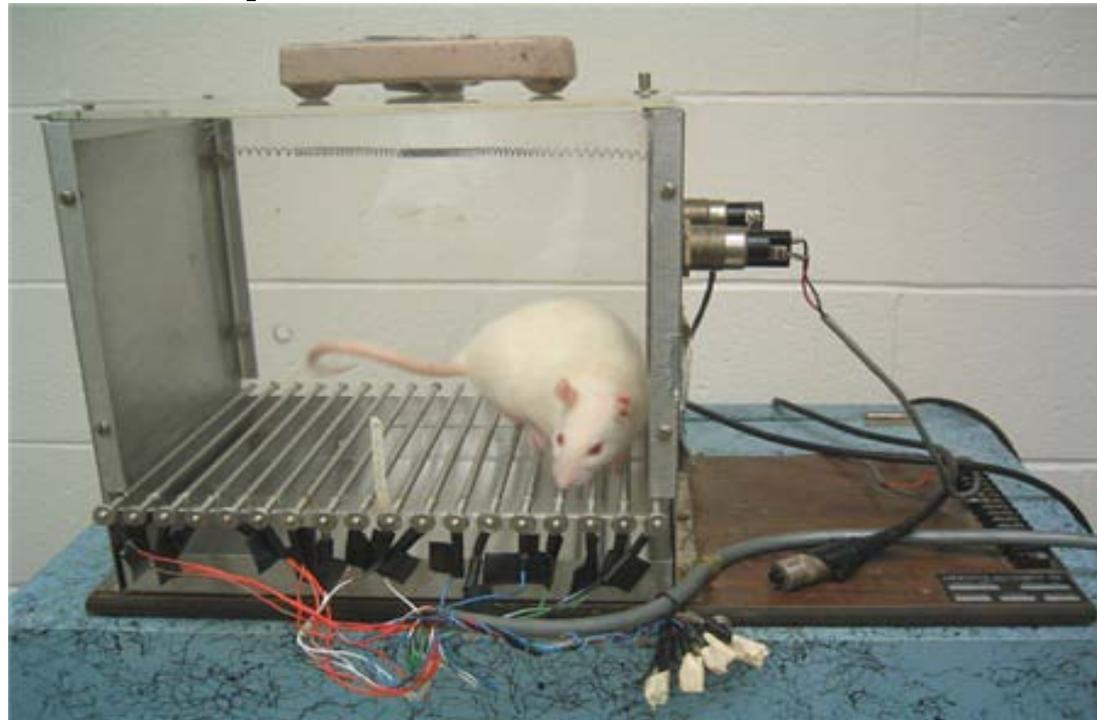
**A****B**

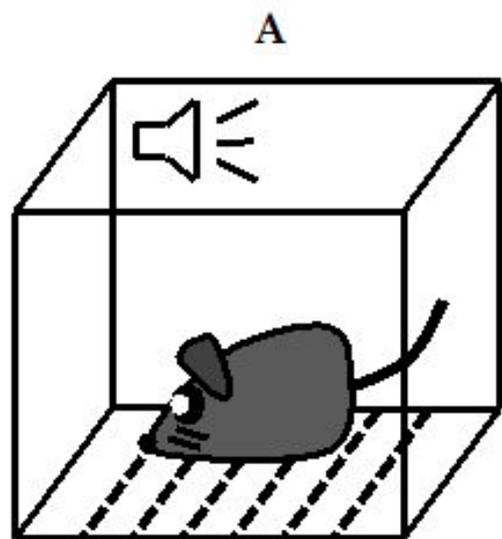
# Morris water maze in $\beta 2^{-/-}$ mice raised in an enriched environment



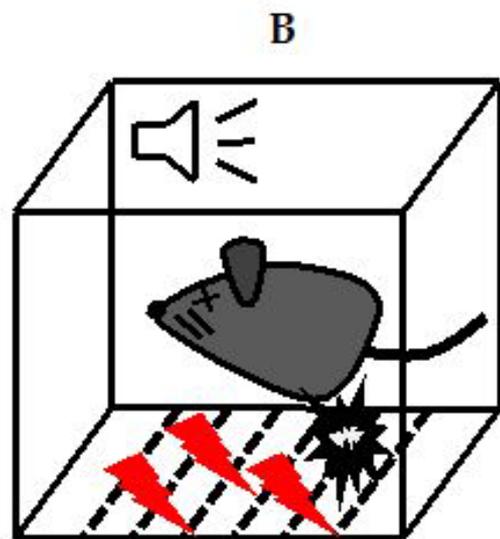
# FEAR CONDITIONING

(association with tone and context)

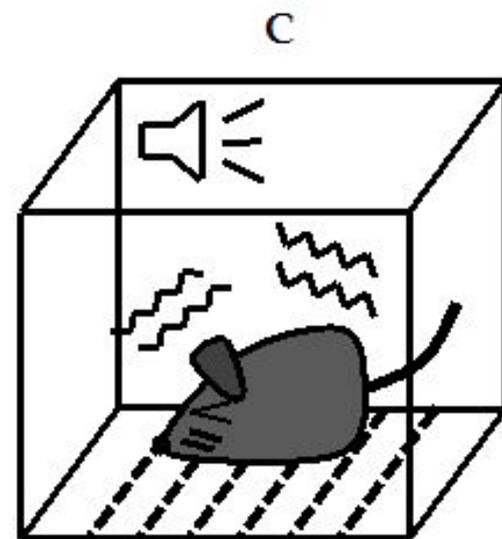




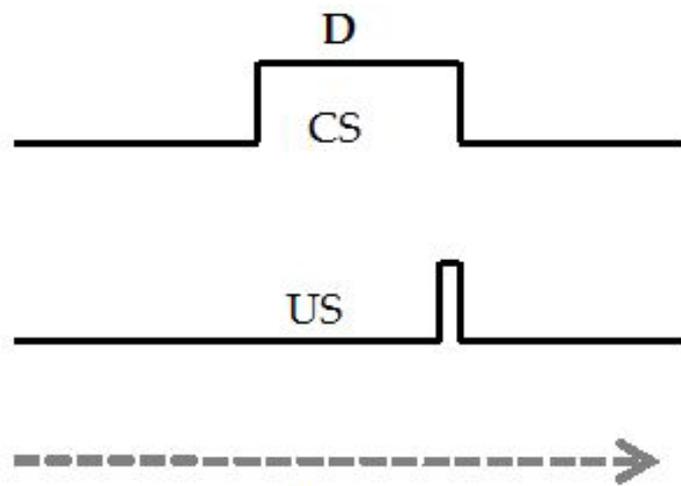
CS



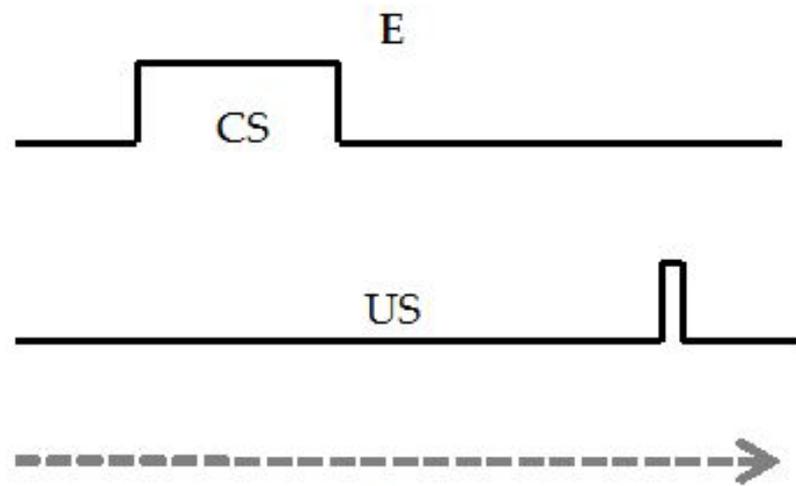
CS+US



CS



Time



Time

# Fear conditioning and extinction in $\beta 2^{-/-}$ mice raised in an enriched environment

