

Neuroinfiammazione e cellule della glia nelle demenze: quali ruoli e quali potenzialità terapeutiche

Cinzia Coppola

«Alois Alzheimer per primo scoprì che la microglia è associata con le pacche di A β nei cervelli di pazienti AD»

Wegiel evidenziò che il numero delle cellule della microglia nei cervelli AD correlava positivamente con la dimensione delle placche di A β e che l'attivazione della microglia clusterizzava intorno ad esse



L'attivazione microgliale è un caratteristica chiave dell'AD

Placche amiloidi: extracellulari, composte da A β 40 e A β 42 mal conformate (A β 42 > A β 40), coinvolge la neocortex

Grovigli neurofibrillari: composti da filamenti elicoidali appaiati di tau iperfosforilata, coinvolge primariamente l'allocortex del lobo temporale mediale (corteccia entorinale ed ippocampo)



In passato...

...si riteneva che l'amiloide in forma fibrillare all'interno del core delle placche fosse critico per lo sviluppo della Malattia di Alzheimer

Oggi...

...sappiamo gli **oligomeri A β solubili** possono essere le principali forme patologiche. Oligomeri purificati da cervelli MA e applicati a colture neuronali...



Inibiscono
l'LTP



Disfunzione
sinaptica



Danno delle spine
dendritiche



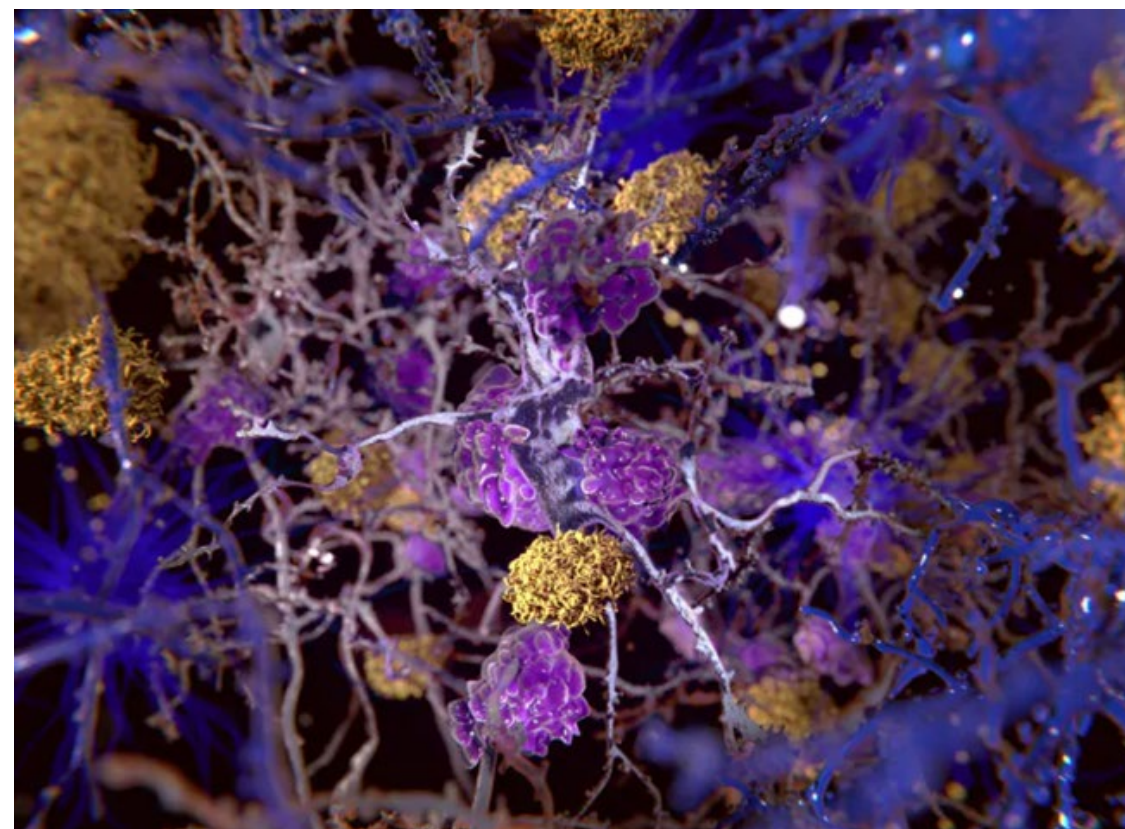
Morte
neuronale



Gli **oligomeri A β solubili** umani, in colture neuronali, possono anche indurre l'iperfosforilazione della tau e causano distrofia dei neuriti



La **placche** possono rappresentare un «*reservoir*» da cui gli oligomeri diffondono o possono agire con un meccanismo protettivo sequestrando le specie di A β tossiche fino al raggiungimento di un fisiologico punto di saturazione



Forme ereditarie

Mutazioni in APP, PSEN1 e PSEN2

Aumentata produzione di A β 42

Forme sporadiche

Alterata clearance di A β

Graduale aumento di A β 42 nel cervello

Accumulo ed oligomerizzazione A β 42 nel sistema limbico e nelle cortecce associative

Lievi effetti degli oligomeri sull'efficienza sinaptica

Graduale deposizione di oligomeri A β 42 come placche

Attivazione di astroglia e microglia

Alterata omeostasi ionica neuronale, danno ossidativo

Alterata attività di chinasi/fosfatasi portano alla formazione dei grovigli

Diffusa disfunzione neuronale/sinaptica e selettiva perdita neuronale

DEMENZA

Ramon y Cajal in 1909

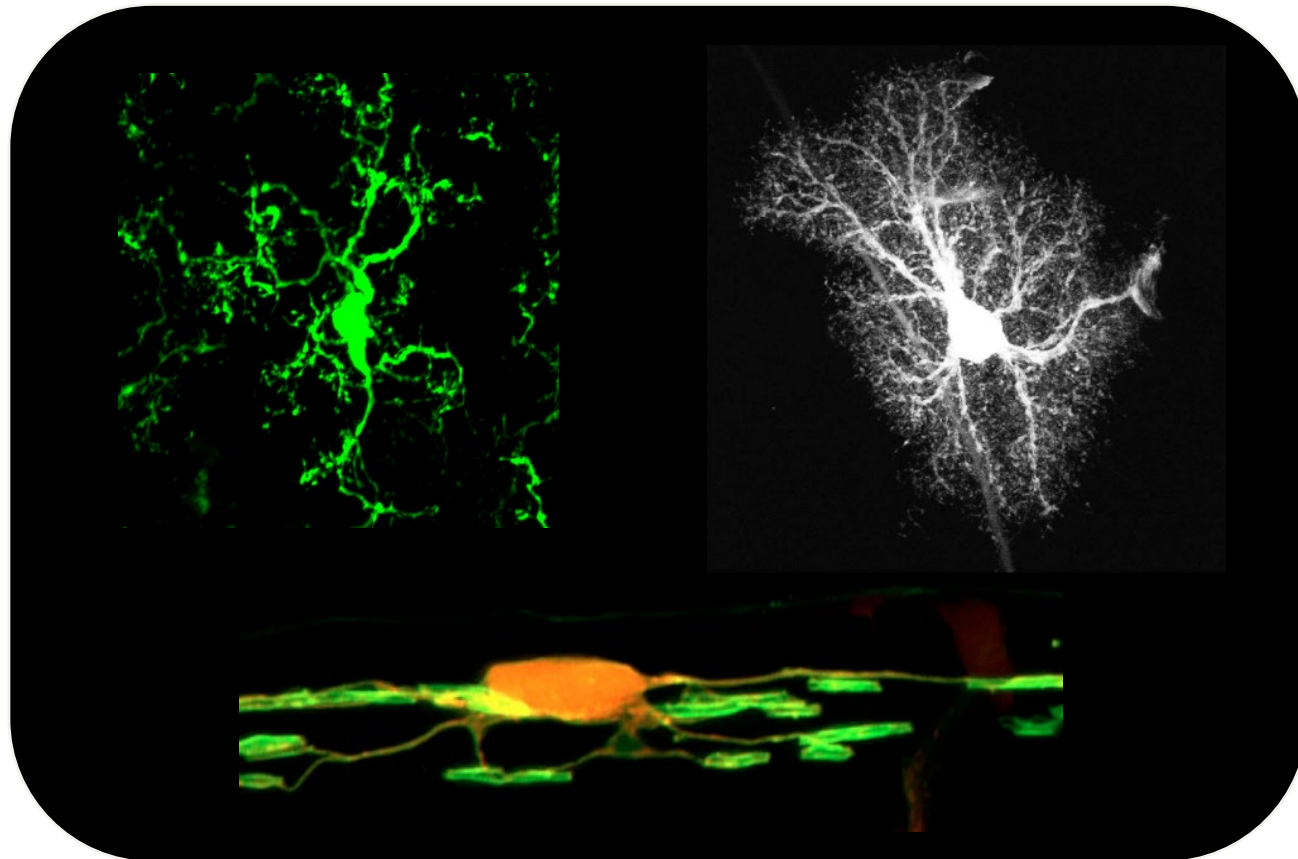
“What is the function of glia?”

Glia as Architects of Central Nervous System Formation and Function*

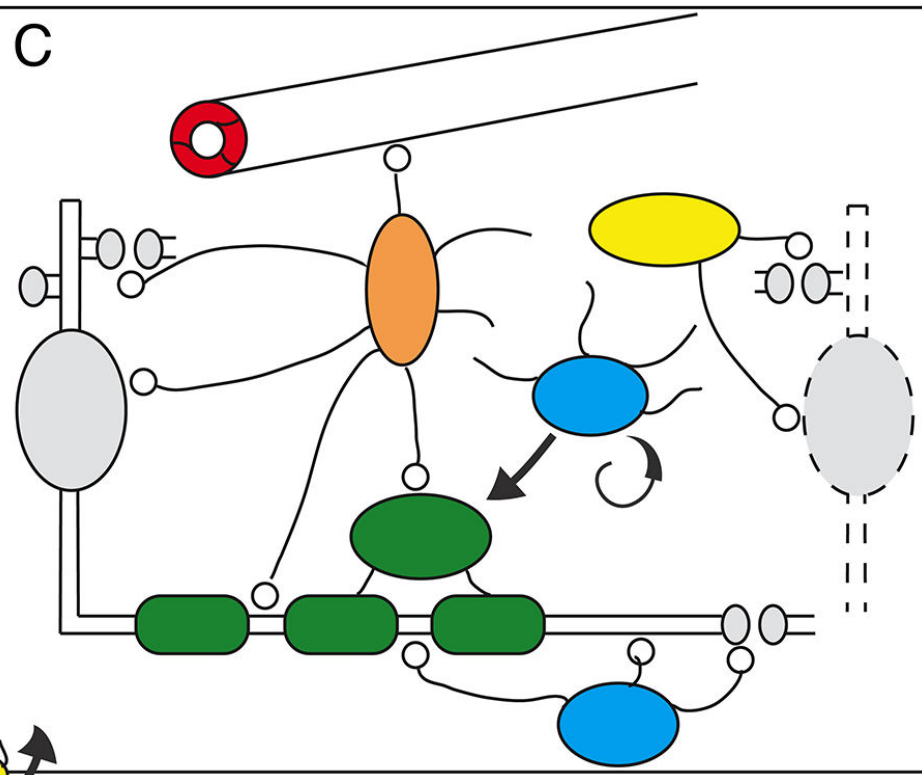
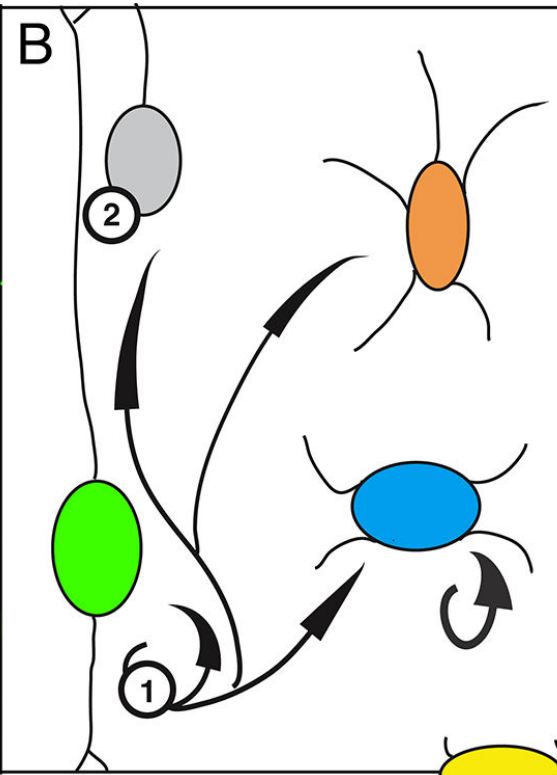
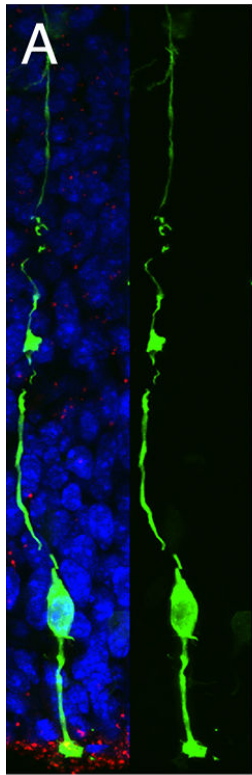
Nicola J. Allen^{1,*} and David A. Lyons^{2,*}

Science. 2018 October 12; 362(6411): 181–185. doi:10.1126/science.aat0473.

Science
JOURNALS AAAS



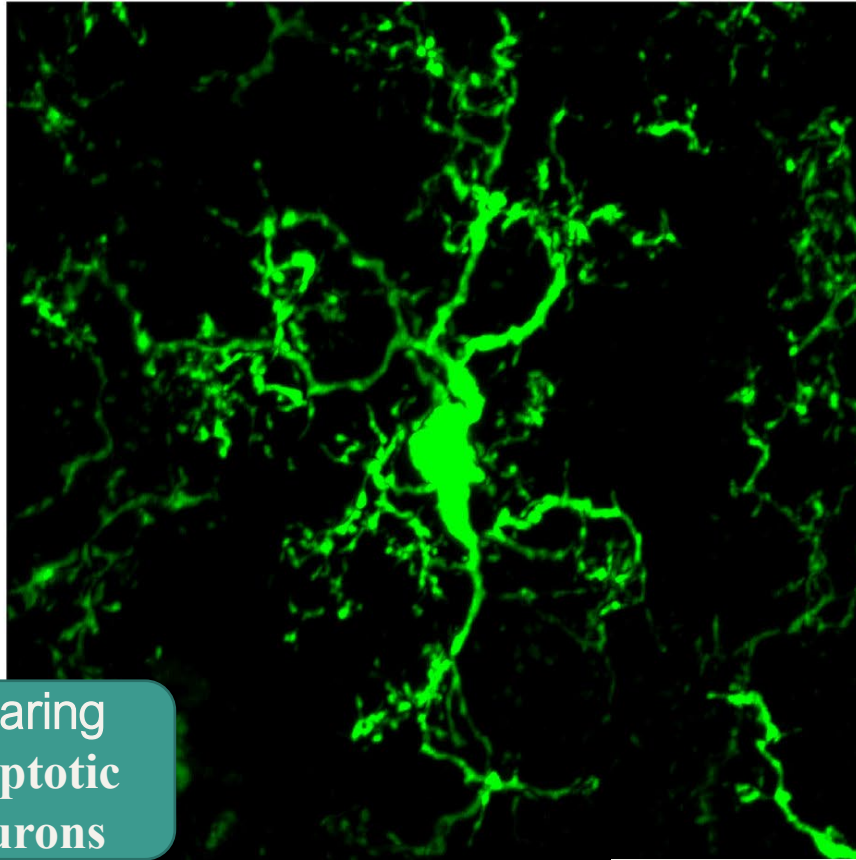
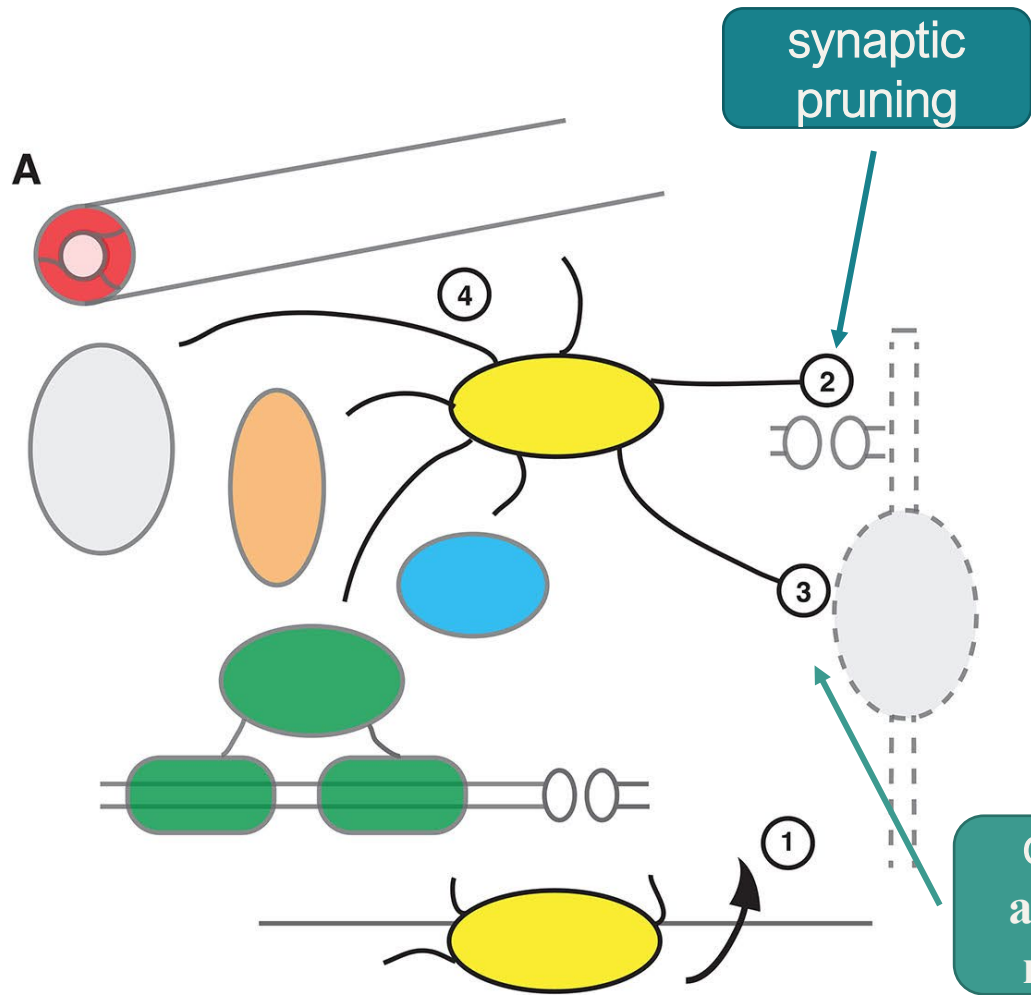
Le cellule della neuroglia favoriscono la plasticità neuronale



- Radial Glial Cell
- Astrocyte
- OPC
- Oligodendrocyte
- Microglial cell
- Neuron
- Blood vessel

Allen and Lyons

Un ruolo della glia nella regolazione dello sviluppo delle sinapsi appare ampiamente conservato attraverso l'evoluzione




Verso la fine del processo sinaptogenetico, *le sinapsi deboli ed inappropriate* vengono eliminate dalle cellule della glia, lasciando i neuroni con la loro connettività adulta

La glia regola la comunicazione sinaptica e la plasticità

- La disregolazione del segnale microgliale altera la funzione sinaptica e circuitale
- La deplezione della microglia da topi giovani inibisce l'apprendimento motorio ed il meccanismo ipotizzato è quello mediata dal BDNF microgliale

- Gli astrociti regolano *l'uptake dei neurotrasmettitori*, e.g. attraverso i trasportatori del glutammato, presenti sui processi degli astrociti, e quest'ultimo è dinamicamente regolato con una upregulation da alta attività ed una downregulation durante prolungati periodi di bassa attività fornendo una via per modulare la concentrazione di neurotrasmettitore disponibile a livello delle sinapsi
- *L'incrementata attività sinaptica* può anche portare ad un ispessimento della guaina delle sinapsi tramite i processi degli astrociti riducendo la possibilità di diffusione del neurotrasmettitore e l'attivazione di sinapsi vicine
- Gli astrociti *esprimono recettori* per multipli neurotrasmettitori e neuromodulatori

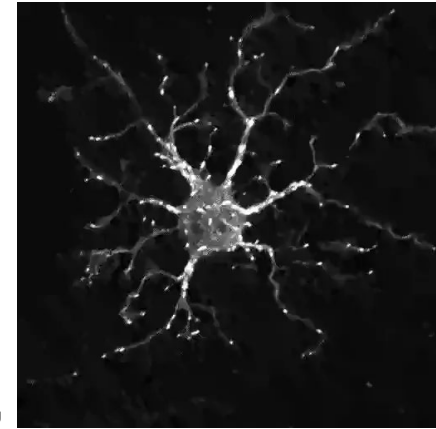
Plasticity of microglia

Marcus Augusto-Oliveira^{1*}, Gabriela P. Arrifano¹, Charlotte Isabelle Delage²,
Marie-Ève Tremblay^{2,3,4,5,6}, Maria Elena Crespo-Lopez¹ and Alexei Verkhratsky^{7,8,9*} 

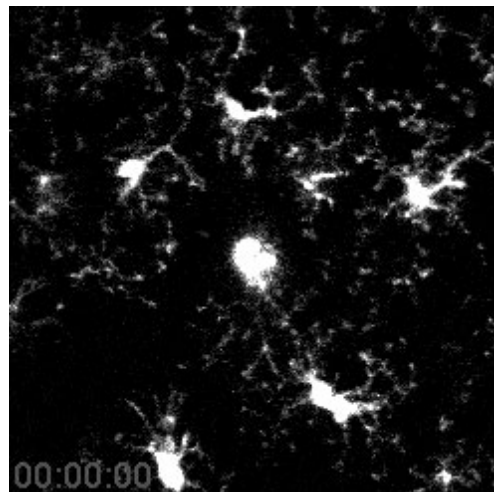
BIOLOGICAL
REVIEWS

Le cellule della microglia furono scoperte e caratterizzate da Pio del Rio-Hortega

La microglia dimostra *il più alto grado di plasticità morfologica* descritta nel SN maturo



I processi delle cellule microgliali sono costantemente in movimento, rendendo queste cellule *le più dinamiche* di tutte le cellule nel sistema nervoso centrale

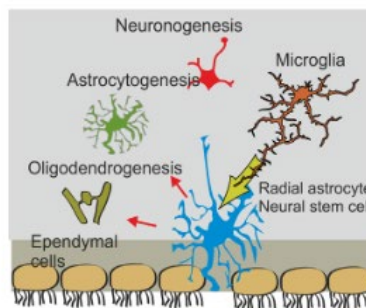


Le cellule della microglia sono abbondantemente presenti in tutto il SNC e sostengono, la **prima difesa** contro le noxae di vario genere nel distretto centrale

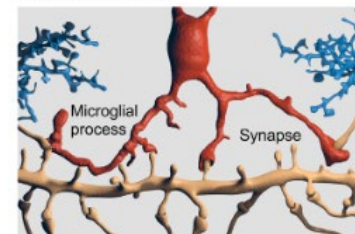
Attività fisiologica cellule Microgliali

- Sinaptogenesi
- Plasticità sinaptica
- Secrezione di fattori trofici neuronali
- Regolazione neurogenesi
- Regolazione angiogenesi
- Modulazione trasmissione sinaptica
- Partecipazione alla risposta immunitaria

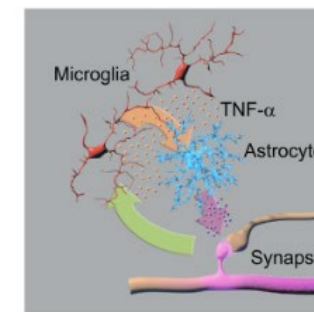
Regulation of neurogenesis



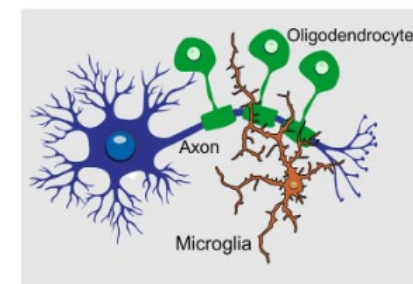
Synaptic pruning



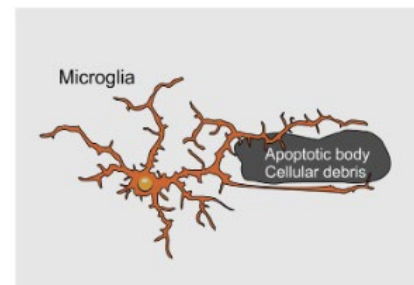
Regulation of synaptic transmission



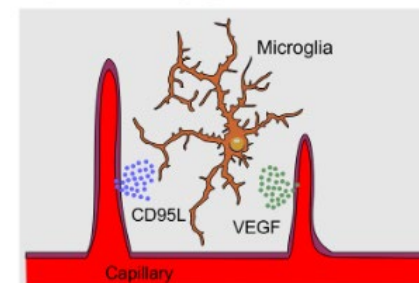
Regulation of myelination



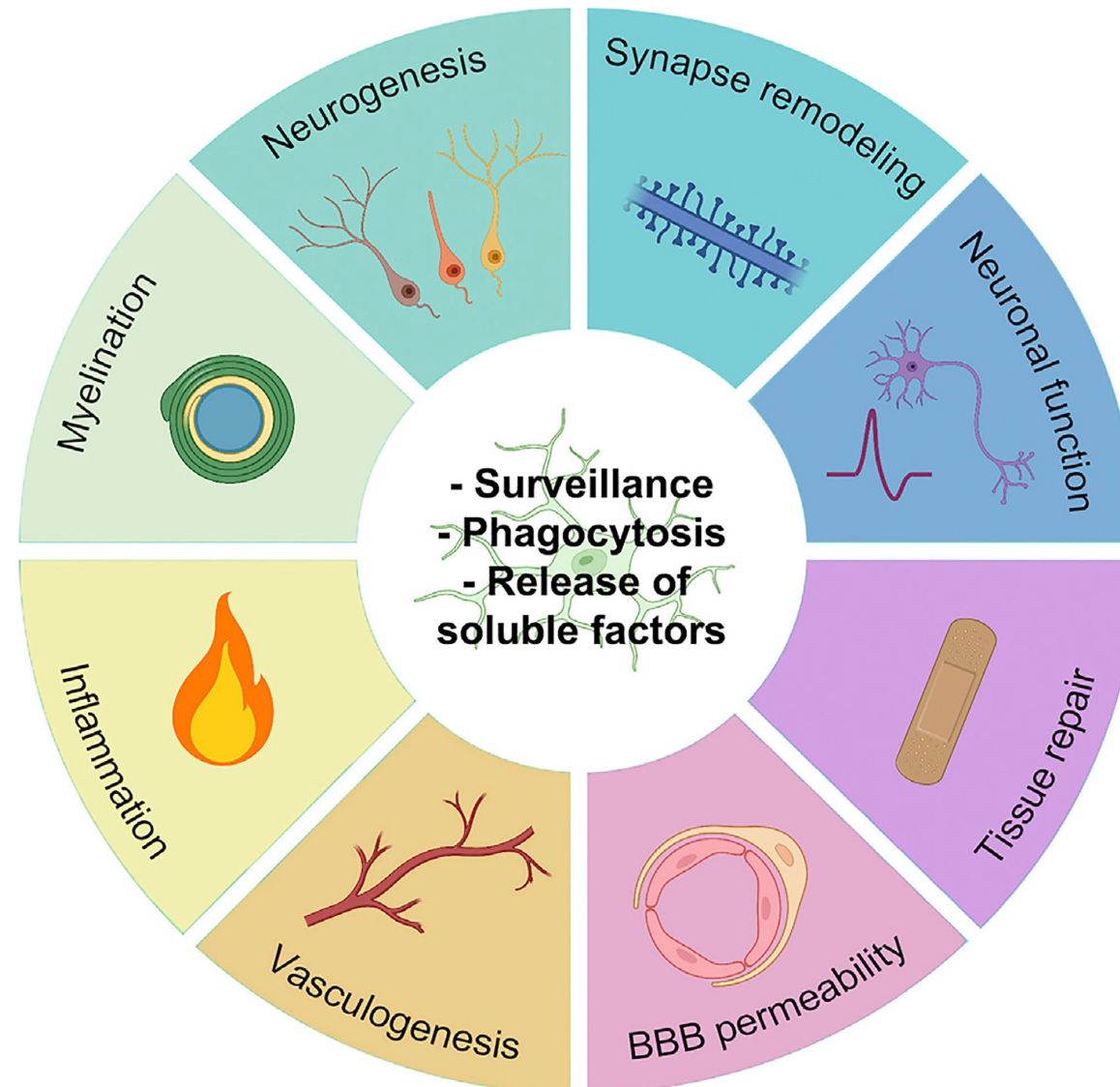
Clearance of apoptotic neurones and cellular debris

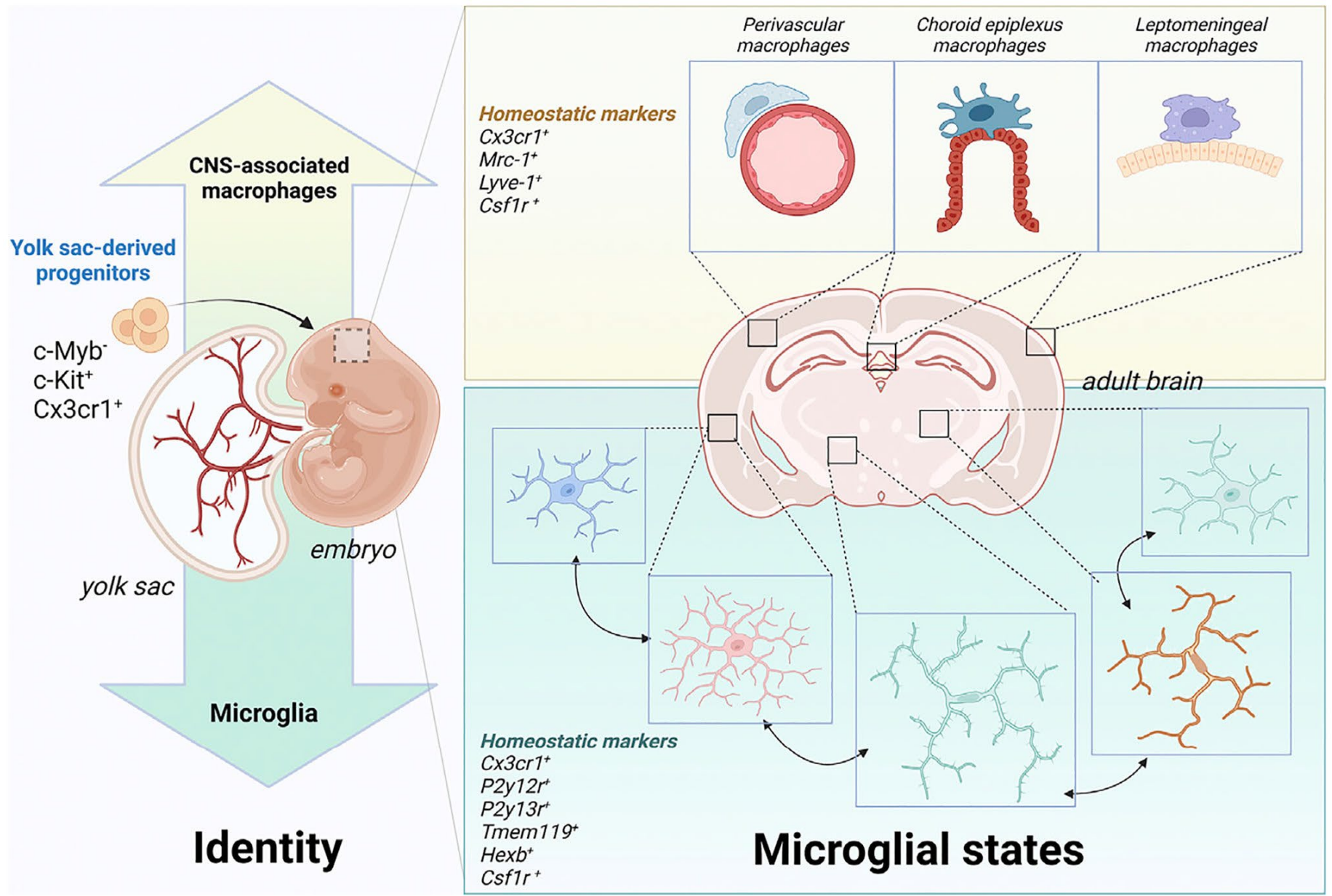


Regulation of angiogenesis

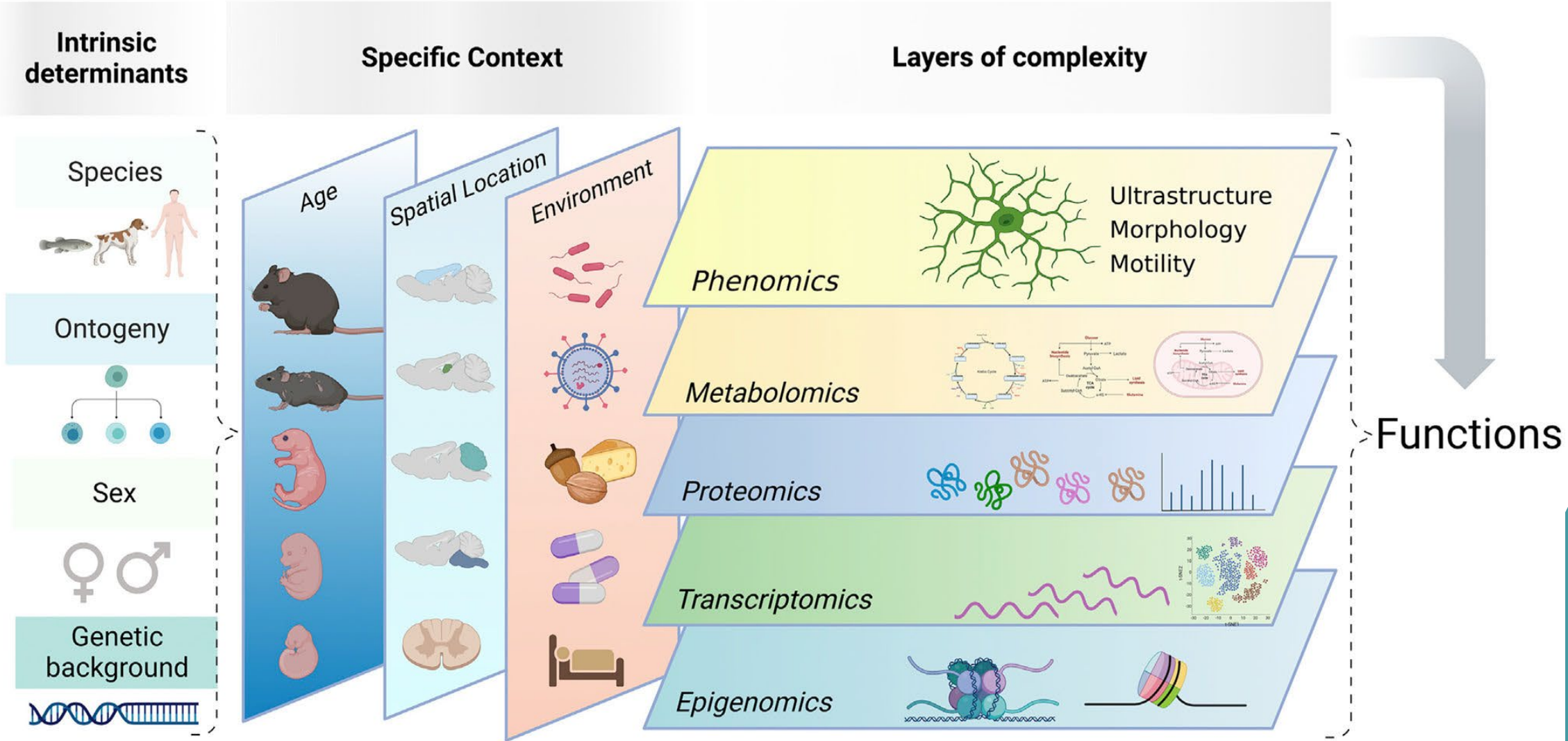


Microglia states and nomenclature: A field at its crossroads





Da cosa possono dipendere gli stati della microglia?





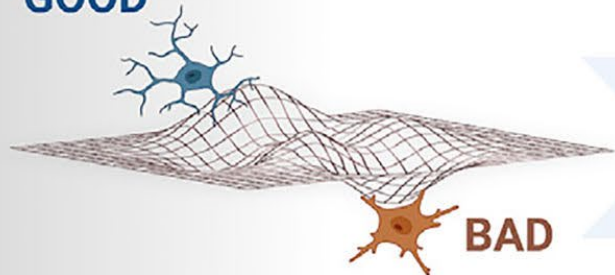
Old view:

rigid, dichotomic categorization

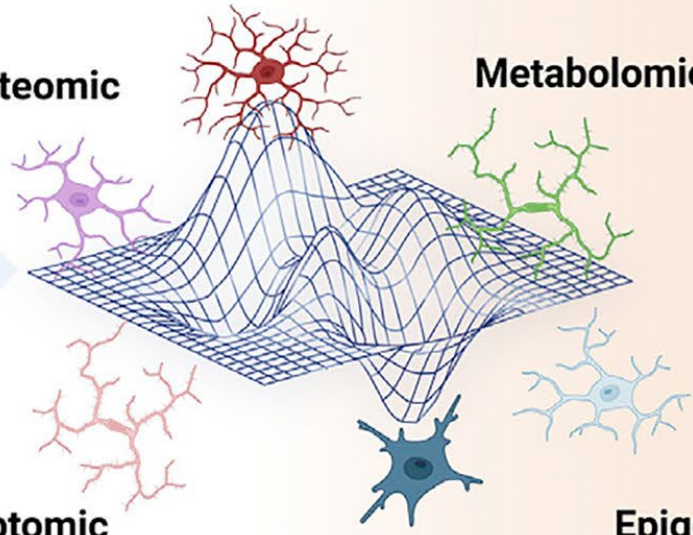
New view:

based on coexistence of multiple states

GOOD

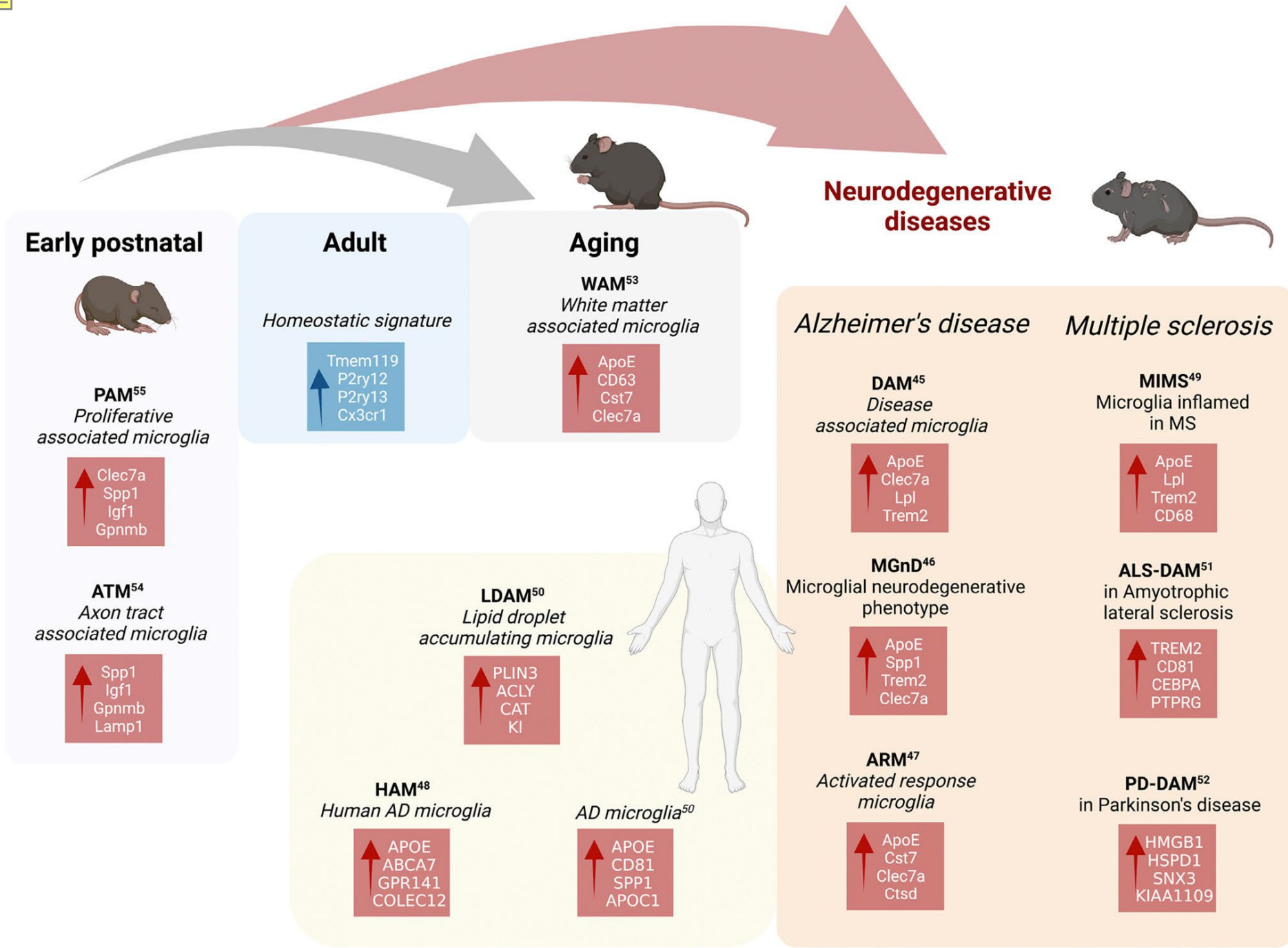


multidimensional integration



M2 versus M1
Resting versus Activated
Ramified versus Ameboid
Anti-inflammatory versus Pro-inflammatory

Proteomic
Metabolomic
Transcriptomic
Morphological
Epigenetic



L'espressione dei marcatori microgliali core è alterata nel corso della malattia includendo la downregulation della «signature» omeostatica microgliale

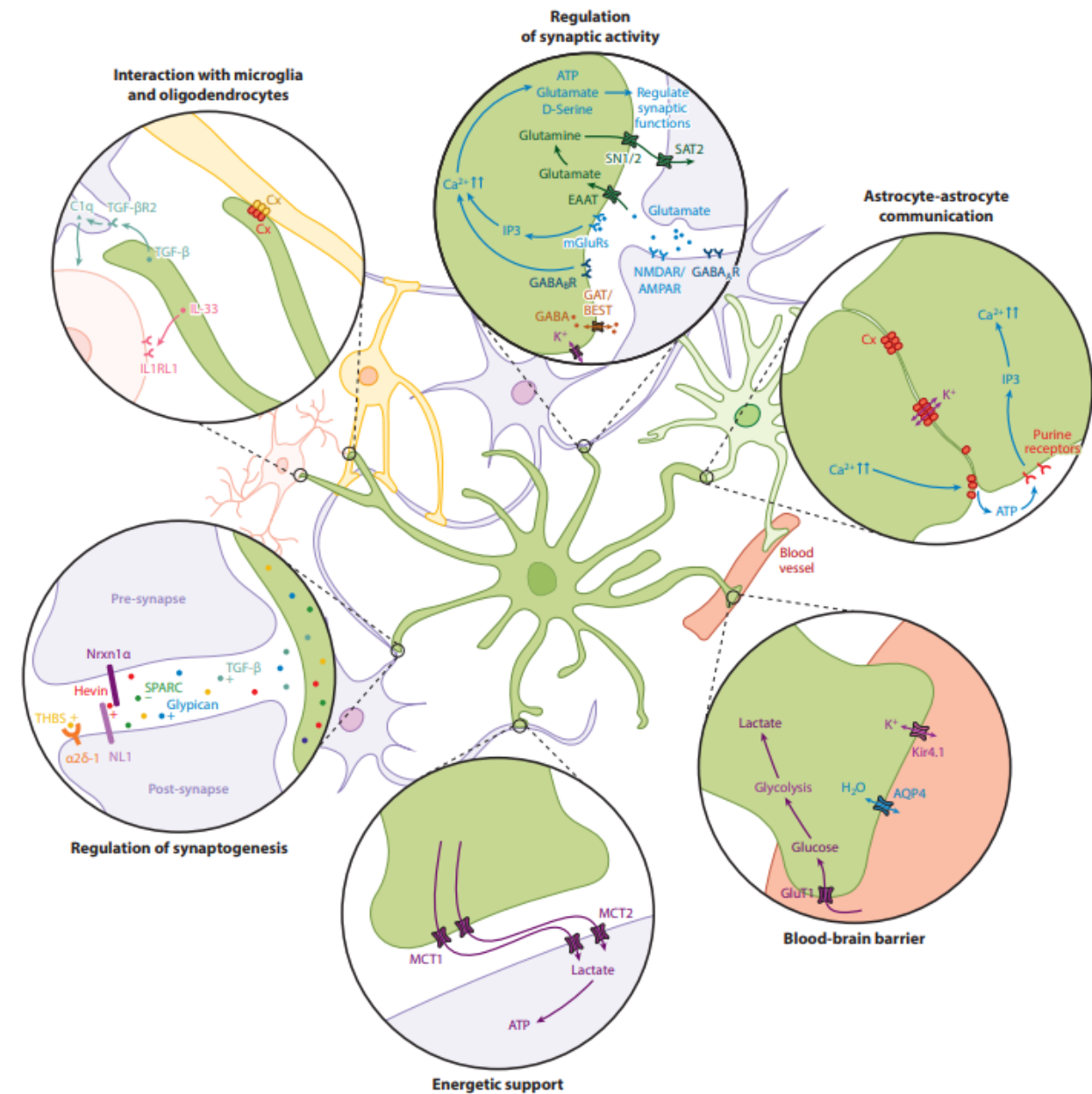
The Emerging Nature of Astrocyte Diversity

Baljit S. Khakh¹ and Benjamin Deneen²

Sono le **cellule della glia** predominanti del SNC che regolano le funzioni fisiologiche, trofiche e il passaggio dell'informazione nei neuroni

Attività fisiologica degli Astrociti

- Sinaptogenesi
- Plasticità sinaptica
- Supporto trofico neuronale
- Interazione con Microglia e Oligodendrociti
- Omeostasi neurotrasmettitoriale
- Regolazione neurogenesi
- Partecipazione alla risposta immunitaria

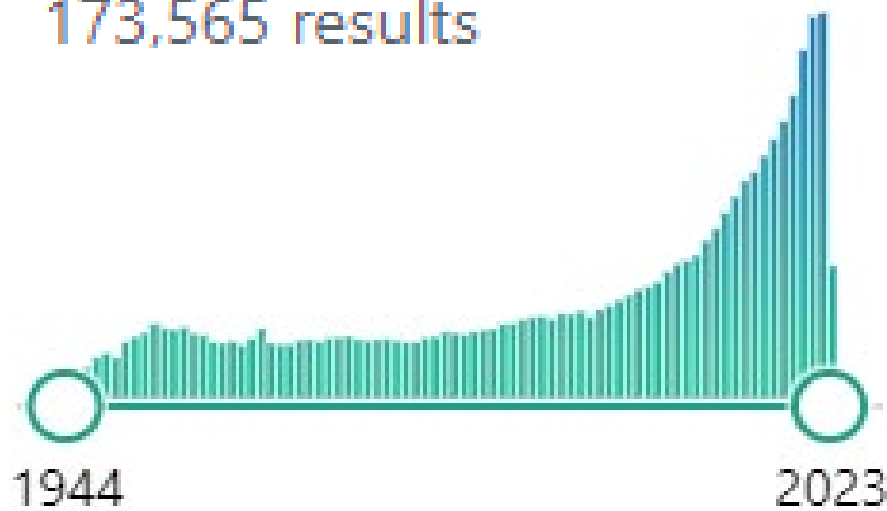


Neuroinflammation — a common thread in neurological disorders

Nils Erik Gilhus^{1,2} and Günther Deuschl^{3,4}*

Inflammatory processes contribute to neurological disorders, and many therapeutic breakthroughs in neurological disease have been immune-targeted. The choice of neuroinflammation as the theme for the 5th European Academy of Neurology Congress in 2019 and of this Focus issue highlights its importance to neurologists across the discipline.

173,565 results



NATURE REVIEWS | NEUROLOGY

<https://doi.org/10.1038/s41582-019-0227-8>

La neuroinfiammazione è un «tema caldo» nell'ambito della neurologia

neuroinflammation



Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

Neuroinfiammazione e Decadimento Cognitivo



Save

Email

Send to

Sorted by: Best match

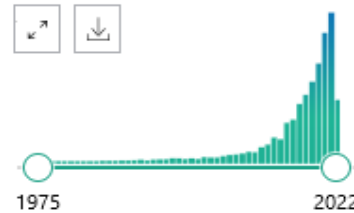
Display options

MY NCBI FILTERS

4,778 results

Page 1 of 478

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

- Associated data

ARTICLE TYPE

- Books and Documents
- Clinical Trial
- Meta-Analysis
- Randomized Controlled Trial
- Review

1 Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment.

Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D.

Cite EBioMedicine. 2018 Nov;37:547-556. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.10.021. Epub 2018 Oct 19.

Share PMID: 30348620 Free PMC article. Review.

Various pro-inflammatory cytokines, such as TNFalpha, maintain a state of chronic neuroinflammation, manifesting as post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium. Furthermore, elderly patients with post-operative cognitive dysfunction ...

2 Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice.

Zhao J, Bi W, Xiao S, Lan X, Cheng X, Zhang J, Lu D, Wei W, Wang Y, Li H, Fu Y, Zhu L.

Cite Sci Rep. 2019 Apr 8;9(1):5790. doi: 10.1038/s41598-019-42286-8.

Share PMID: 30962497 Free PMC article.

In this study, we investigated lipopolysaccharide (LPS)-induced cognitive impairment and neuroinflammation in C57BL/6J mice by using behavioral tests, immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and Western blot. ...Furthermore, VIPER, which ...

3 Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis.

Bradburn S, Murgatroyd C, Ray N.

Cite Ageing Res Rev. 2019 Mar;50:1-8. doi: 10.1016/j.arr.2019.01.002. Epub 2019 Jan 2.

Share PMID: 30610927 Review.

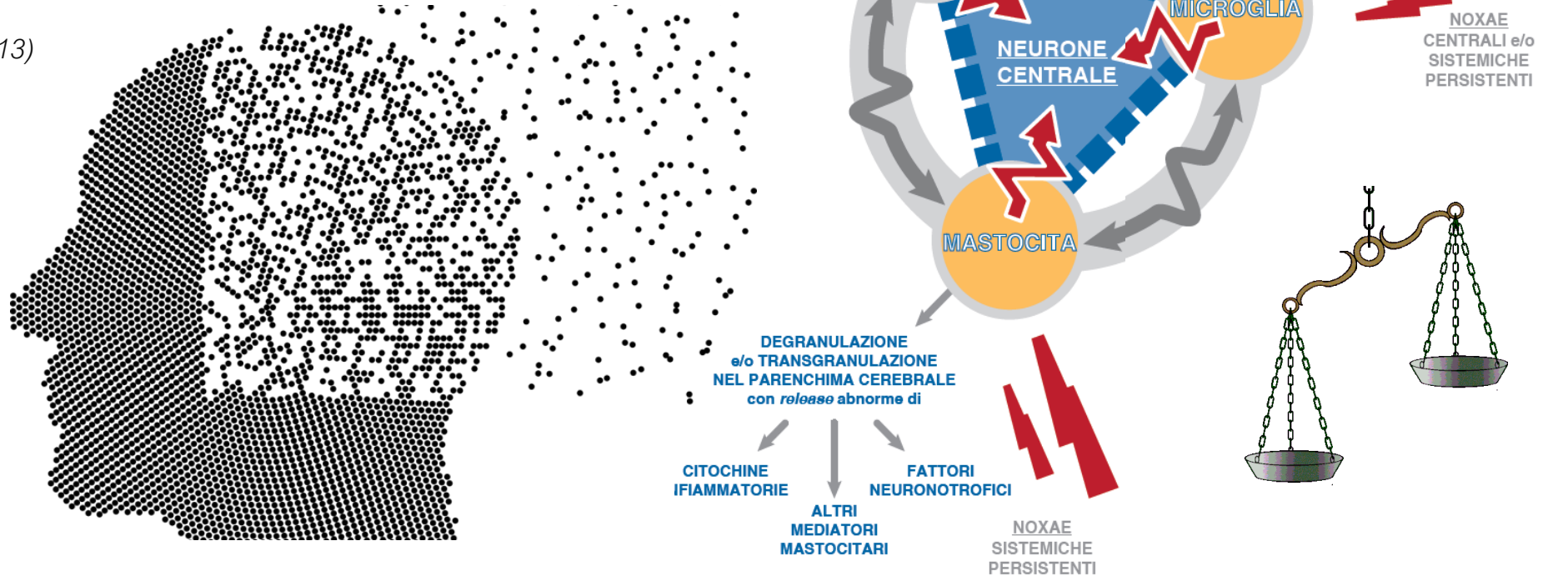
BACKGROUND: Increasingly, evidence from brain imaging supports the role of neuroinflammation in dementia progression. Yet, it is not clear if there are patterns of spatial and temporal susceptibility to neuroinflammatory processes in the brain that may correspond to ...

Neuroinfiammazione CENTRALE

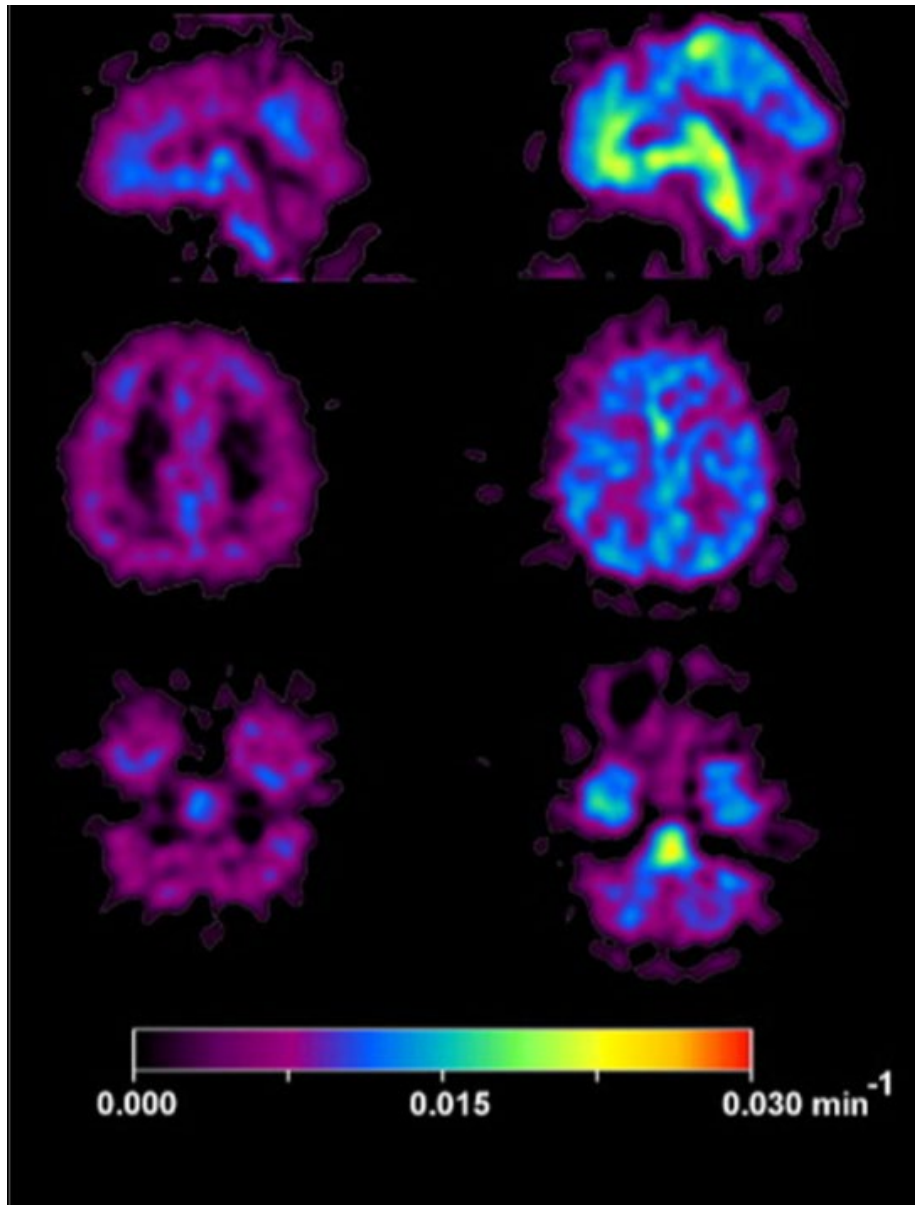
(meccanismo generico)

“ I disturbi neuroinfiammatori sono condizioni in cui la risposta immunitaria danneggia le componenti del sistema nervoso , si inducono nel contempo fenomeni negativi complementari e fortemente sinergici come lo stress ossidativo ”

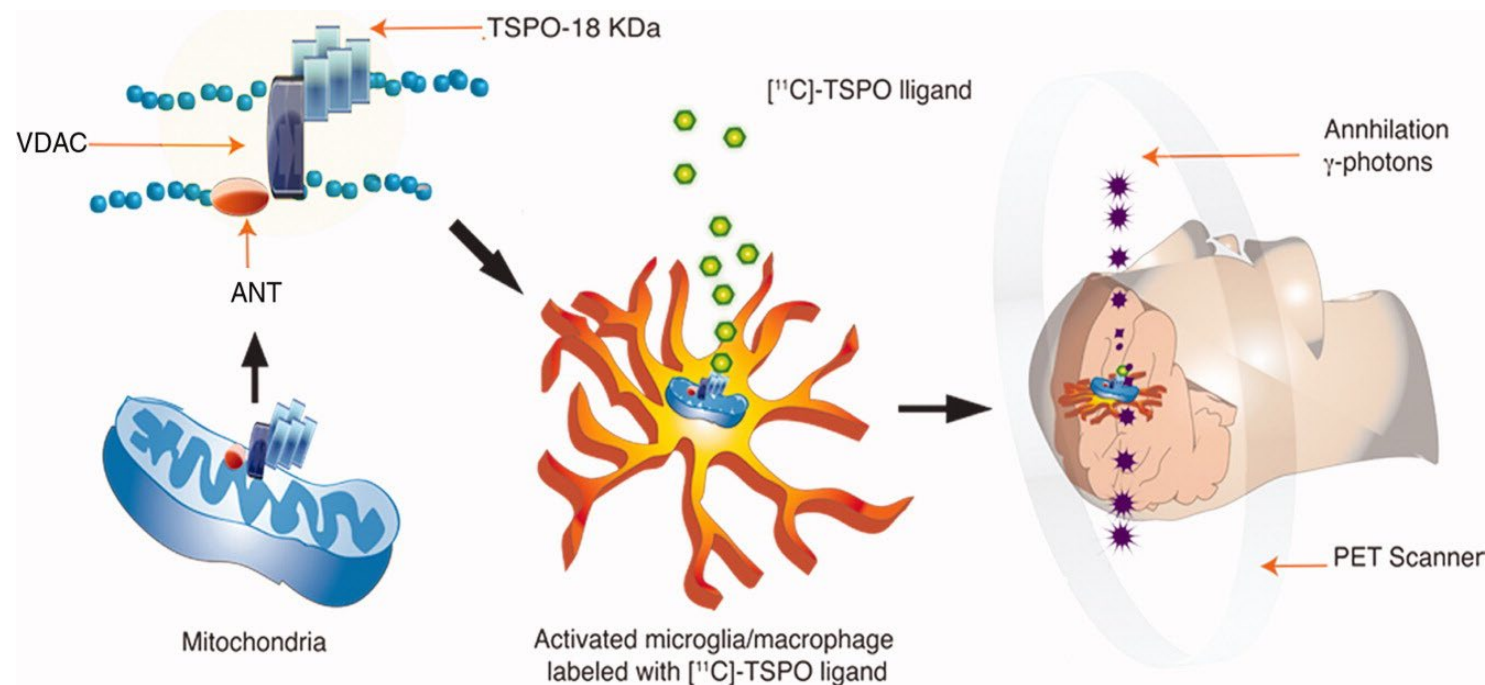
(Karolinska Institute 2013 ;Taylor JM et al., 2013)



LA NEUROINFIAMMAZIONE NEI DISORDINI COGNITIVI SI PUÒ VEDERE CON LA PET



La Microglia, in fase di iperattivazione patologica, esprime il recettore TSPO il quale viene legato da specifici radioligandi (es. ¹¹C-PBR28) utili a visualizzare la Neuroinfiammazione





Parametric mapping using spectral analysis for ^{11}C -PBR28 PET reveals neuroinflammation in mild cognitive impairment subjects

Zhen Fan¹ • Melanie Dani¹ • Grazia D. Femminella¹ • Melanie Wood¹ • Valeria Calsolaro¹ • Mattia Veronese² • Federico Turkheimer² • Steve Gentleman¹ • David J. Brooks^{1,3} • Rainer Hinz⁴ • Paul Edison¹

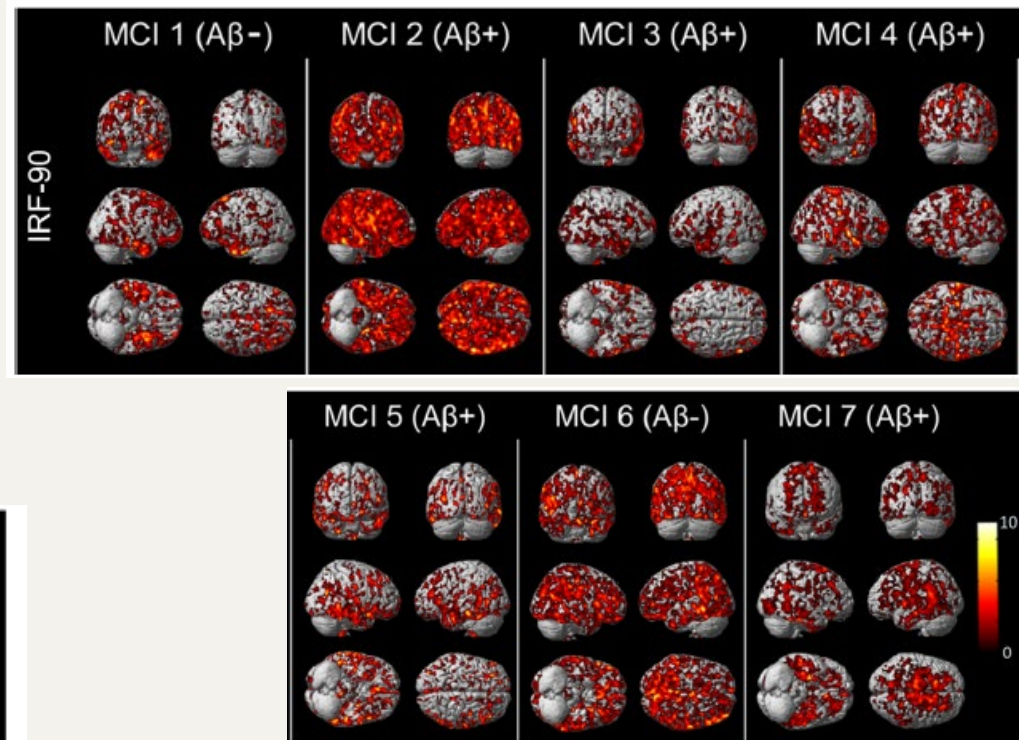
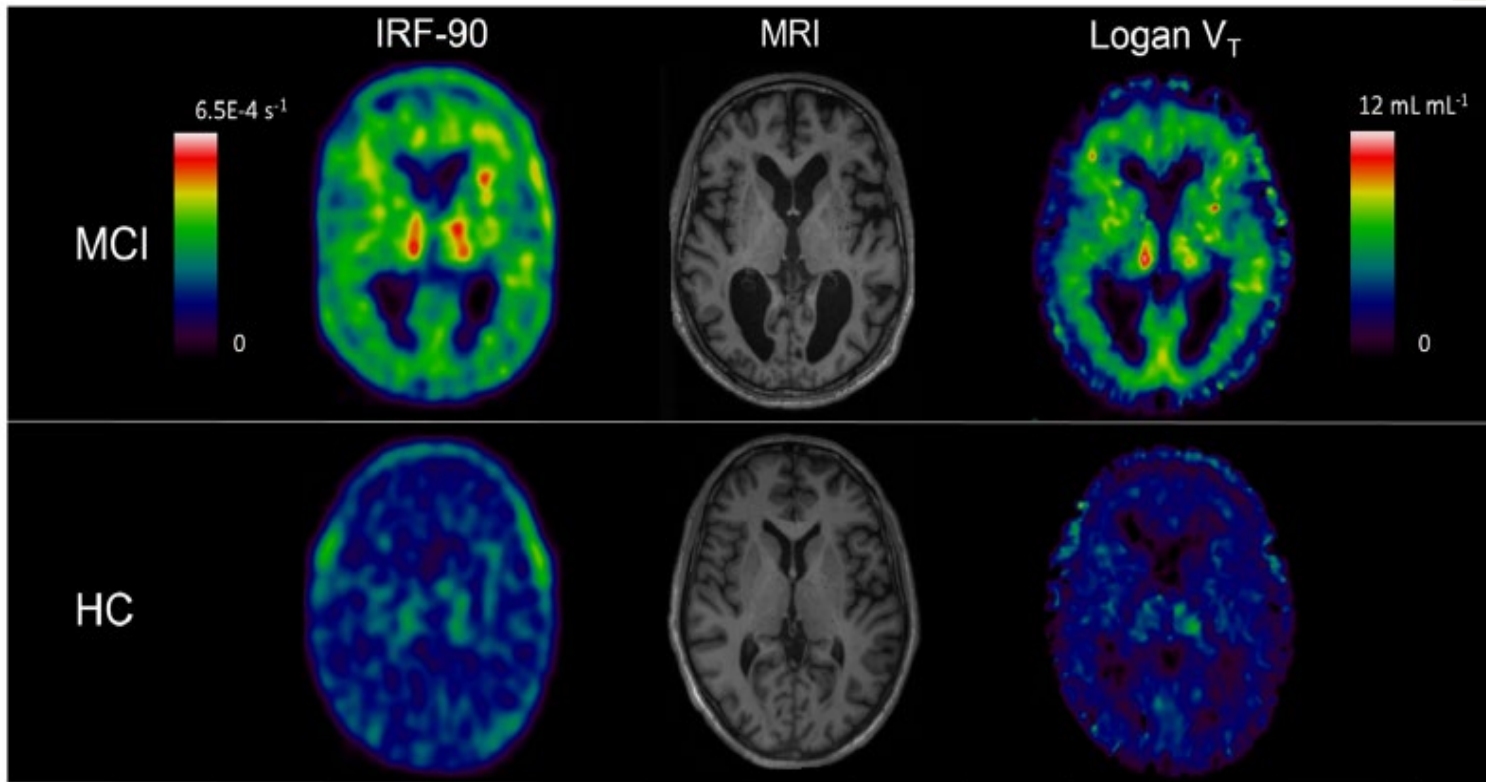


Fig. 3 Single-subject VOI analysis of IRF. The colour map represents the significant clusters of increased ^{11}C -PBR28 binding for each MCI patient compared to healthy control cohort. $A\beta+$ and $A\beta-$ represent amyloid-positive MCI and amyloid-negative MCI subjects respectively. The colour bar indicates the significant Z-score which was used for the colour-coded map



Neuronfiammazione nel cervello di soggetti affetti da **Decadimento Cognitivo**

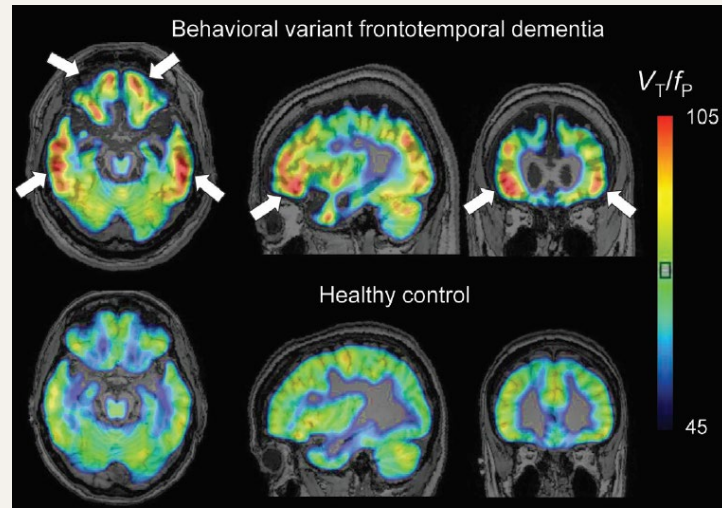
Imaging Translocator Protein as a Biomarker of Neuroinflammation in Dementia

William C. Kreisl^{*,1}, Ioline D. Henter[†], Robert B. Innis[‡]

^{*}Taub Institute, Columbia University Medical Center, New York, NY, United States

[†]Molecular Imaging Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, United States

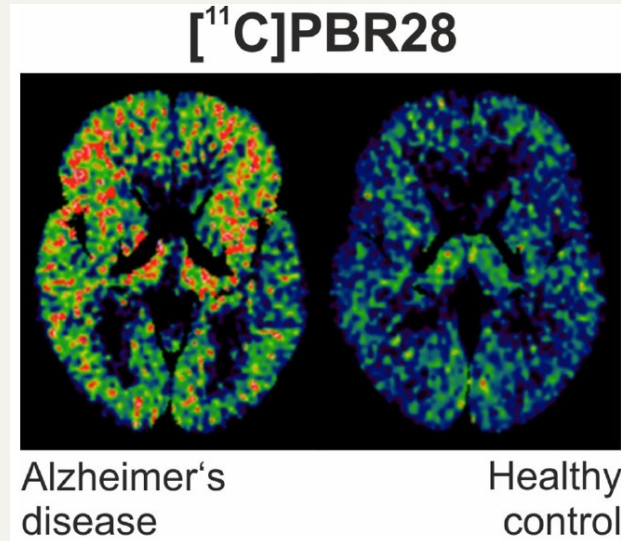
[‡]Corresponding author: e-mail address: wck2107@cumc.columbia.edu



In vivo Imaging of Glial Activation in Alzheimer's Disease

Paul Edison, Cornelius K. Donat and Magdalena Sastre^{*}

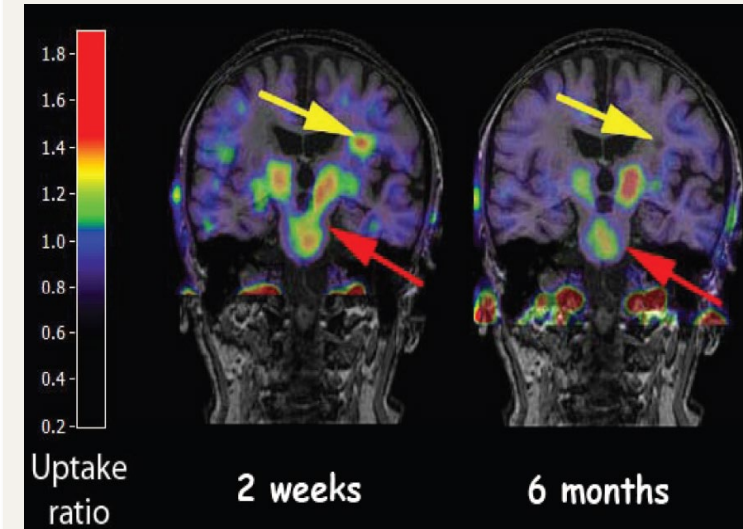
Division of Brain Sciences, Department of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom



Imaging of Microglia Activation in Stroke

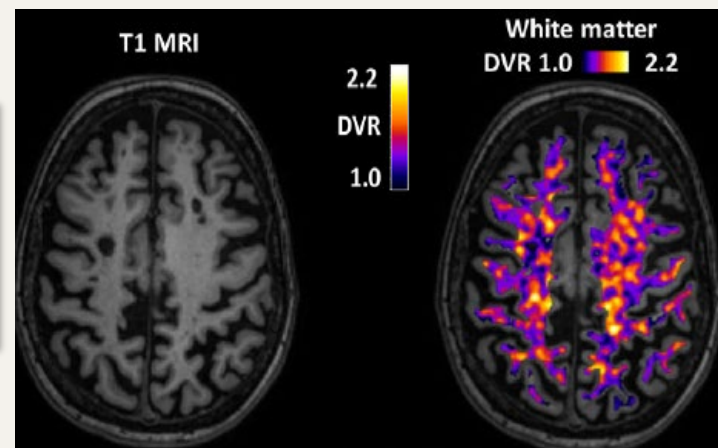
Alexander Thiel, MD, PhD; Wolf-Dieter Heiss, MD, PhD

Stroke
American Stroke Association
A Division of American Heart Association



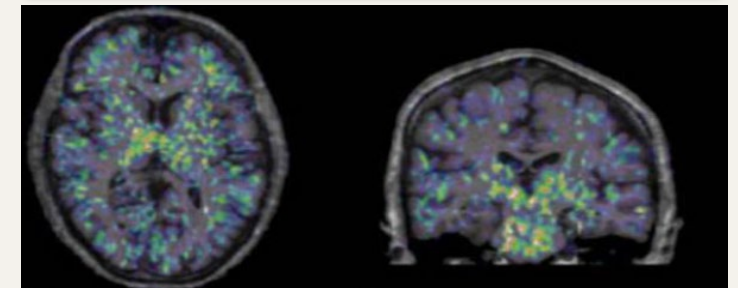
Phenotyping of multiple sclerosis lesions according to innate immune cell activation using 18 kDa translocator protein-PET

Marjo Nylund,^{1,2,3} Marcus Sucksdorff,^{1,2,3} Markus Matilainen,^{1,4} Eero Polvinen,^{1,2,3} Jouni Tuisku¹ and Laura Airas^{1,2,3}

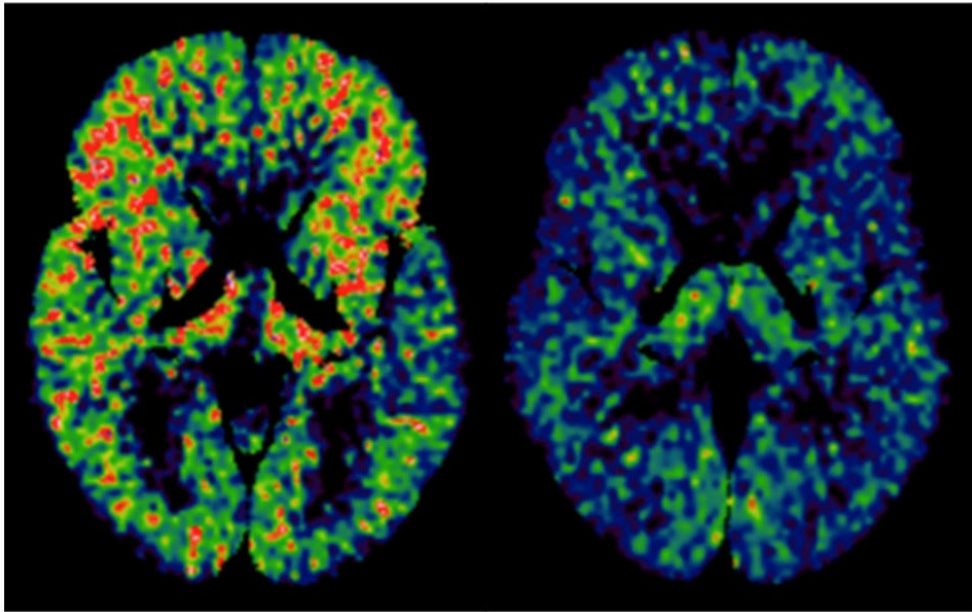


Imaging of Neuroinflammation in Parkinsonian Syndromes with Positron Emission Tomography

Alexander Gerhard



[¹¹C]PBR28



Alzheimer's
disease

Healthy
control

FIGURE 1 | [¹¹C]PBR28 binding is significantly increased in different cortical regions in an Alzheimer's disease subject (MMSE of 22/30) compared to healthy control (MMSE 30/30).

Studi che usano la PET come tecnica di supporto per la diagnosi di malattia di Alzheimer ha evidenziato che la microglia nei cervelli di pazienti con AD precede il declino cognitivo, indicando che la microglia può essere coinvolta nella patogenesi della malattia

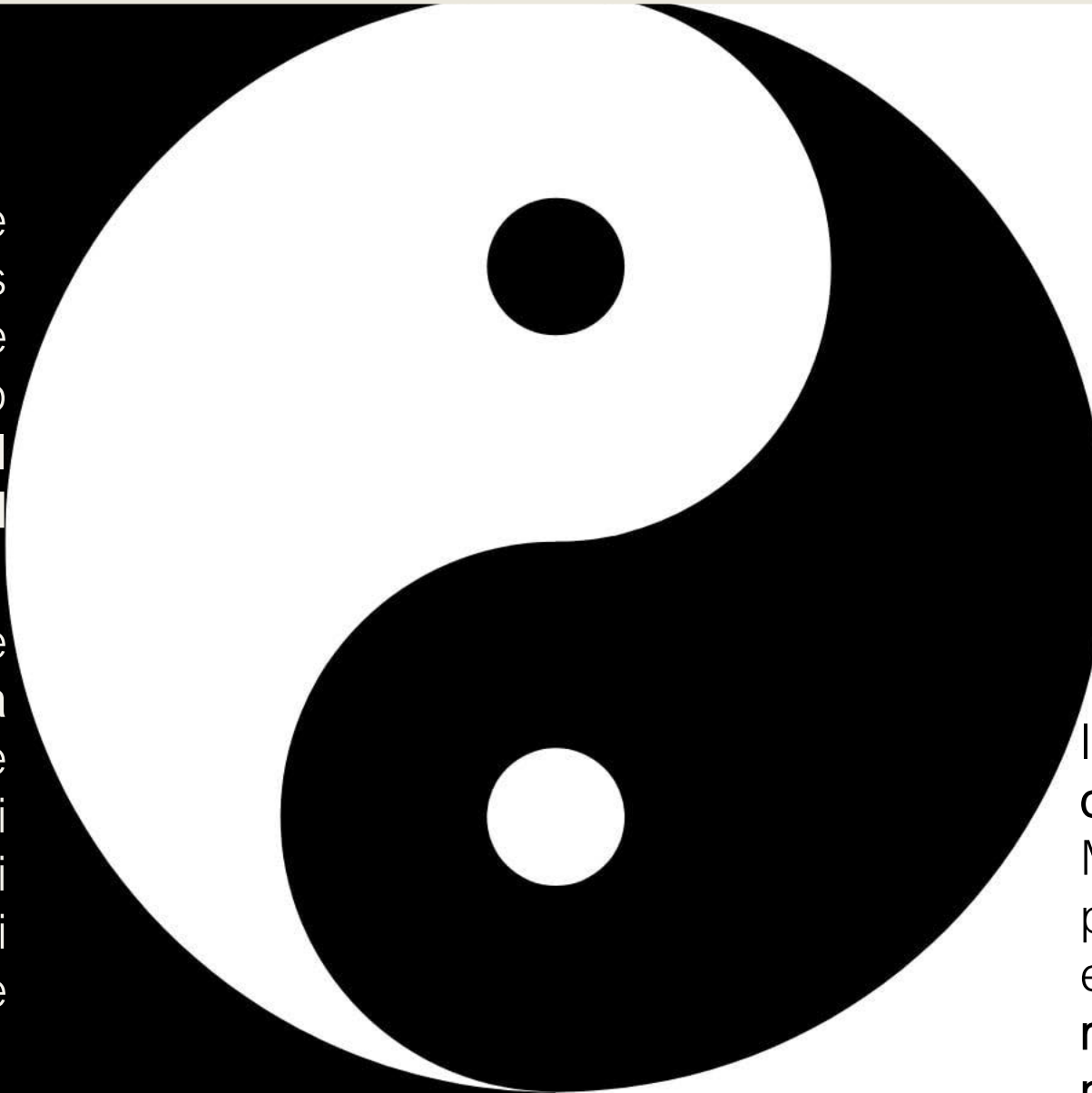
Edison P et al. In vivo Imaging of Glial Activation in Alzheimer's Disease. Front Neurol. 2018 Aug 7;9:625

La neuroinfiammazione altera la neurogenesi e la plasticità neuronale, come?

Fisiologia

La molecola proteiche BDNF, NGF, GDNF e NTs anche chiamate **neurotrofine**, sono molecole fondamentali per il normale sviluppo del sistema nervoso

In condizioni fisiologiche le cellule neurogliali (**Microglia** e **Astrociti**) sintetizzano e liberano adeguati livelli di **neurotrofine** consentendo di aumentare il numero di neuroni e spine dendritiche cerebrali



Patologia

Le neurotrofine cerebrali diminuiscono in caso di:

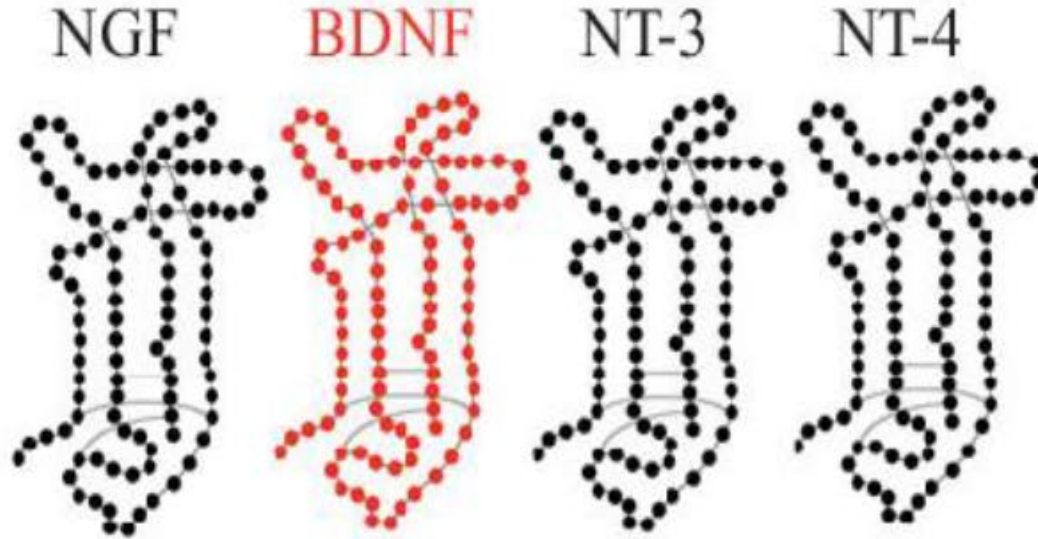
- invecchiamento
- stress eccessivo
- deficit di sonno
- malattie neurodegenerative

Il fenotipo patologico delle cellule neurogliali (Astrociti e Microglia) induce da una parte la **neuroinfiammazione** e dall'altra l'alterata sintesi e ridotta liberazione delle neurotrofine (BDNF, GDNF, NGF)

le Neurotrofine



Ligand:



Receptor:

TrkA	TrkB	TrkC	TrkB
------	------	------	------

Function

Cell survival	●	●	●	●
Axonal outgrowth	●	●	●	●
Dendritic growth		●	●	
Synaptic plasticity		●	●	

CNTF: ciliary neurotrophic factor

GDNF: glial derived NF

NRTN: neurturin

CDNF: cerebral dopamine NF

MANF: mesencephalic astrocyte-derived NF

Neurotrophins and neurodegeneration

D. Dawbarn and S. J. Allen

University of Bristol, Bristol Royal Infirmary, Bristol, UK

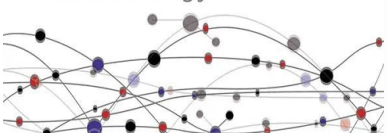
REVIEW
published: 26 April 2019
doi: 10.3389/fphys.2019.00486



Effects of Neurotrophic Factors in Glial Cells in the Central Nervous System: Expression and Properties in Neurodegeneration and Injury

Suvi Pöyhönen^{1†}, Safak Er^{1†}, Andrii Domanskyi¹ and Mikko Airavaara^{1,2}*

Vi sono prove crescenti che un **ridotto supporto neurotrofico** sia un fattore significativo nella patogenesi del decadimento cognitivo e di malattie **neurodegenerative** come il morbo di Alzheimer, Parkinson, Huntington, la SLA, ecc

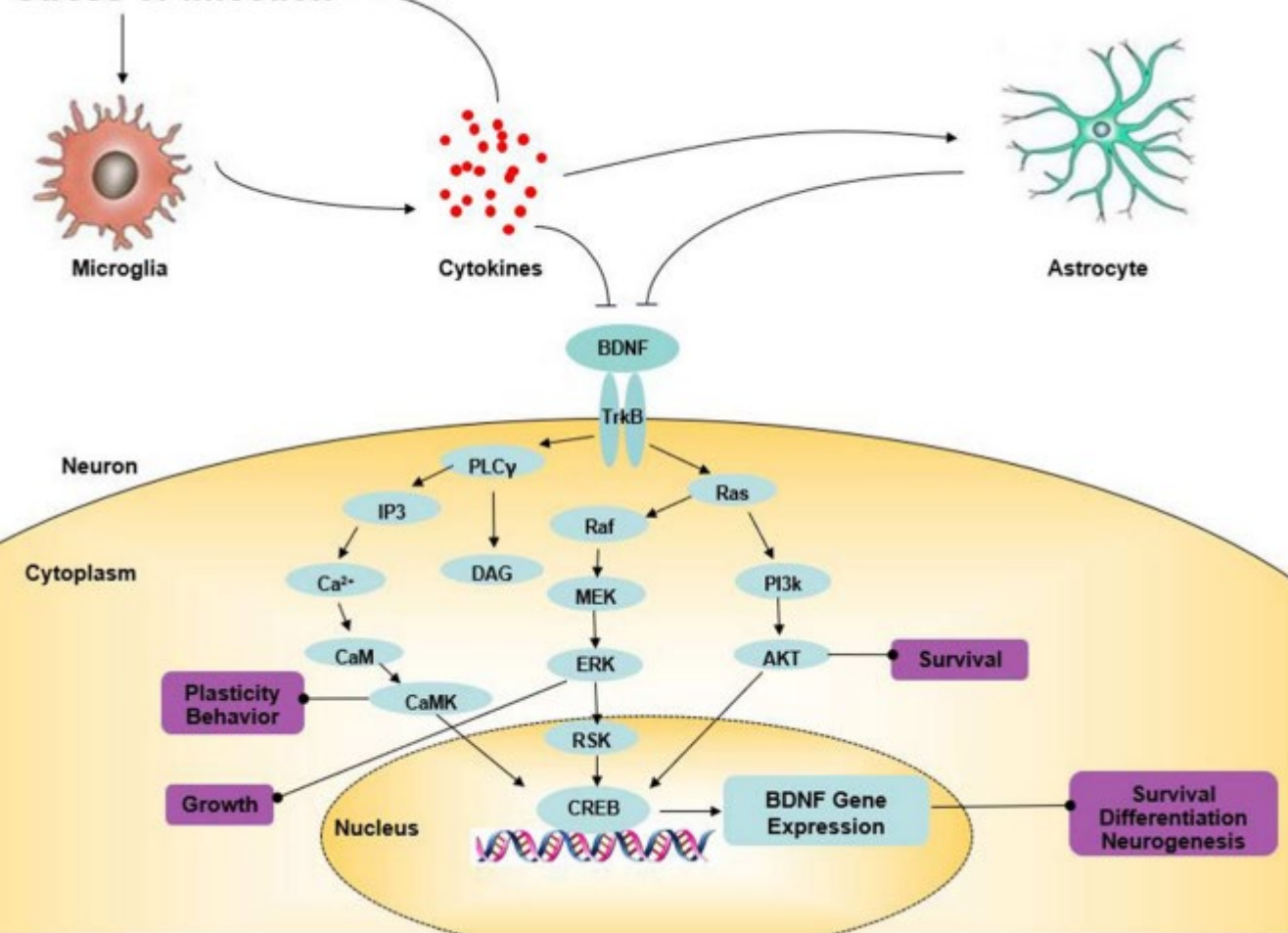


The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders

Yang Jin¹, Li Hua Sun¹, Wei Yang¹, Ran Ji Cui¹ and Song Bai Xu^{2*}

doi: 10.3389/fneur.2019.00515

Stress or Infection



La Microglia iperattivata riduce i livelli di BDNF (fattore neurotrofico cerebrale) alterando la plasticità neuronale

Inflammatory condition ↑

Microglia ↑

Peripheral immune ↑

Cytokines (i.e. IL-1, IL-6, TNF-β) ↑

BDNF ↓

Neurodegeneration ↑

Neurogenesis ↓

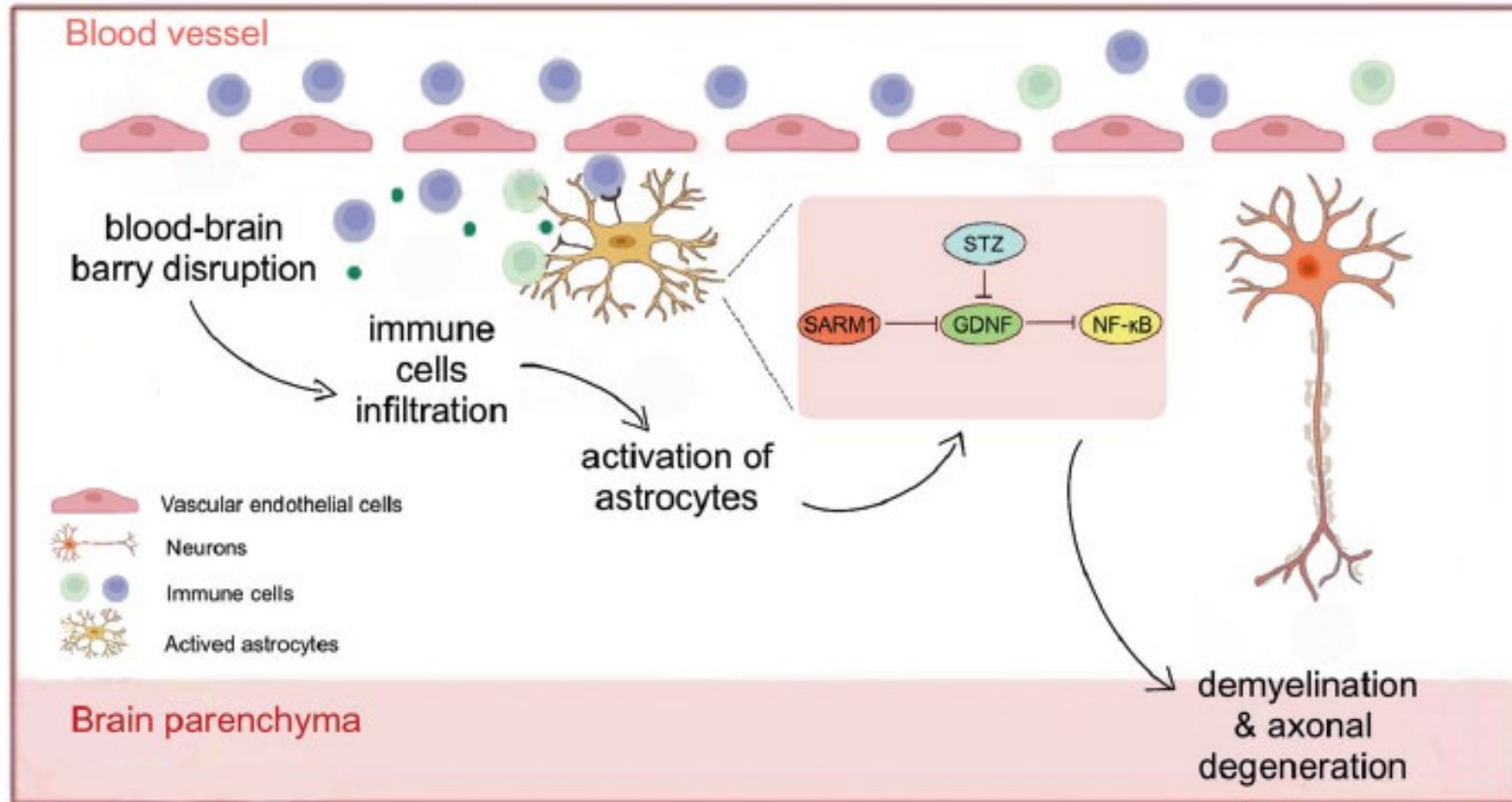
Neural plasticity ↓

ARTICLE OPEN

Check for updates

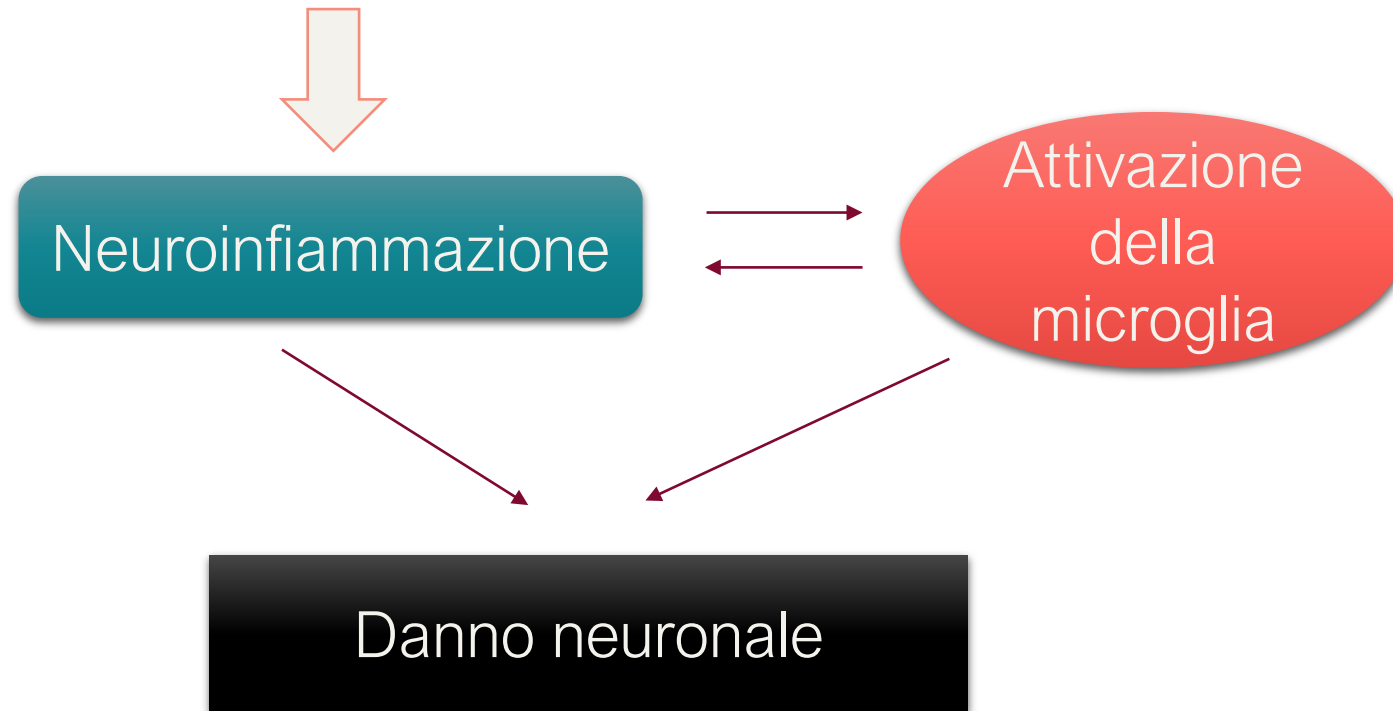
Astrocytic SARM1 promotes neuroinflammation and axonal demyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis through inhibiting GDNF signaling

Lingting Jin^{1,2,3,5}, Jingjing Zhang^{2,5}, Xin Hua^{2,5}, Xingxing Xu², Jia Li¹, Jiaojiao Wang², Mianxian Wang², Huitao Liu², Haoyu Qiu², Man Chen², Xu Zhang^{1,2,3}, Ying Wang^{4,2,3} and Zhihui Huang^{1,2,3,2,3}



L'iperattività delle cellule astrocitarie inibisce l'attività di GDNF, induce la neuroinfiammazione e ciò promuove la demielinizzazione e la morte neuronale

Qualsiasi noxa patogena che agisce sul SN
(infezioni, misfolding proteico, stress,
patologie disimmuni, ictus, ecc)



- Aumentata produzione di citochine proinfiammatorie
- Alterazioni della produzione di neurotrofine
- Alterazione della plasticità sinaptica
- Alterazione dell'omeostasi dei neurotrasmettitori

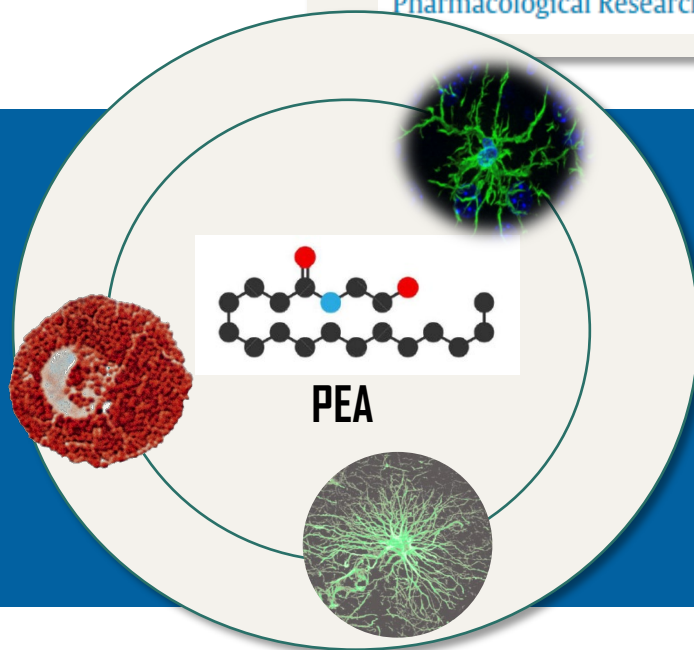
Neuroinfiammazione nel SNC : come possiamo controllarla?

Review

Palmitoylethanolamide in CNS health and disease

Giuseppina Mattace Raso, Roberto Russo, Antonio Calignano*, Rosaria Meli

Pharmacological Research 86 (2014) 32–41

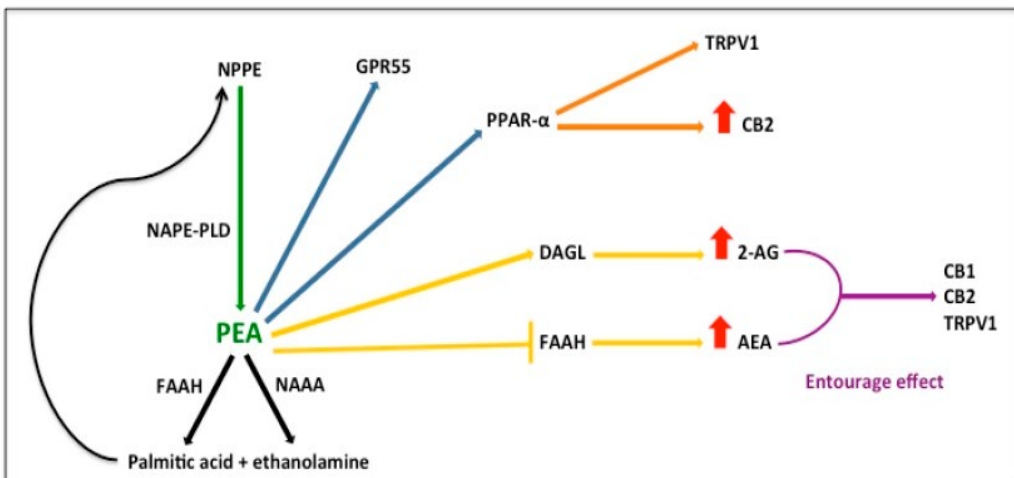


La fisiologica regolazione delle cellule non neuronali è garantita dalla **Palmitoiletanolamide**, sostanza lipidica presente nei tessuti cerebrali nota per la sua capacità di esercitare una moltitudine di funzioni fisiologiche legate all'**omeostasi neurometabolica dei tessuti**

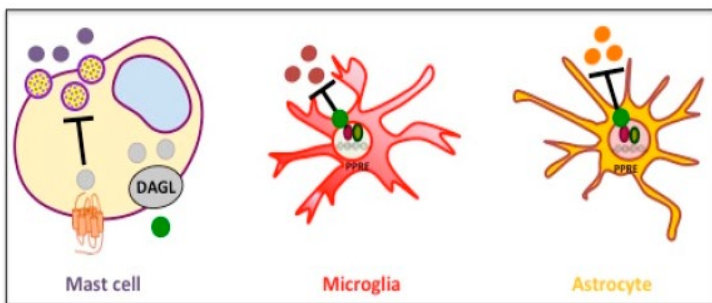
Palmitoylethanolamide: A Nutritional Approach to Keep Neuroinflammation within Physiological Boundaries. A Systematic Review

Stefania Petrosino ^{1,2,*} and Aniello Schiano Moriello ^{1,2}

2020

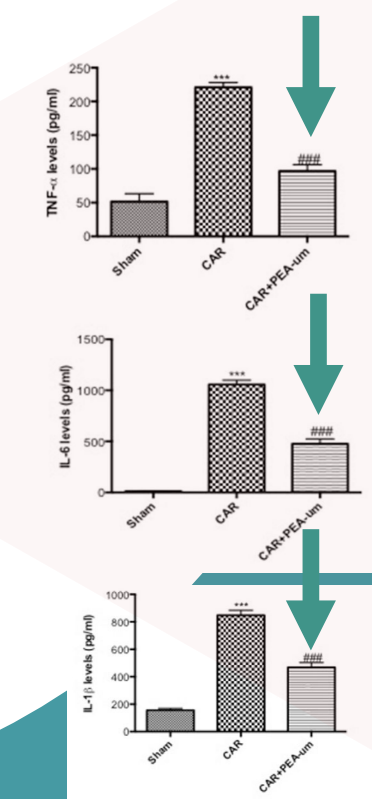


↑ Increase
● PEA
● 2-AG
 CB2
 PPAR-α
 RXR
● Pro-inflammatory mediators
● Degranulation



Palmitoiletanolamide ultra-micronizzata

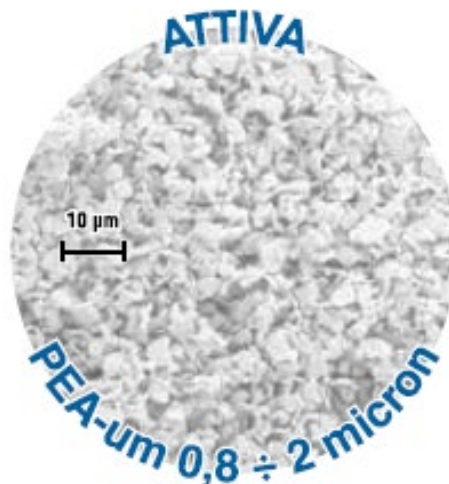
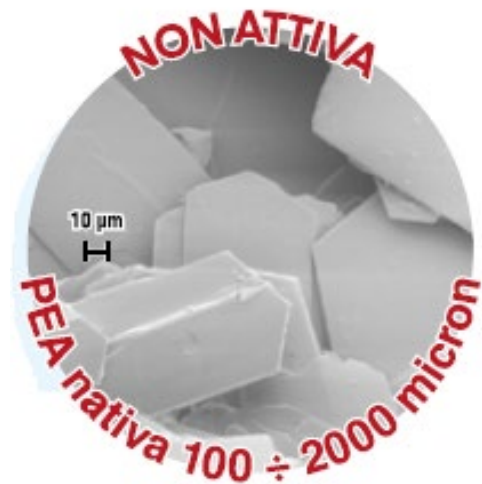
- anti-neuroinfiammatorio del SNC
- neuroprotettore SNC



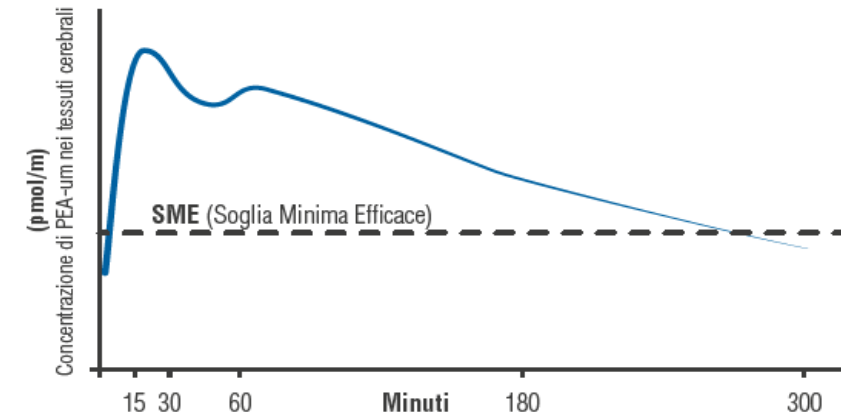
Oral Ultramicronized Palmitoylethanolamide: Plasma and Tissue Levels and Spinal Anti-hyperalgesic Effect

Stefania Petrosino^{1,2*}, Marika Cordaro^{3†}, Roberta Verde¹, Aniello Schiano Moriello^{1,2}, Gabriele Marcolongo², Carlo Schievano⁴, Rosalba Siracusa³, Fabiana Piscitelli¹, Alessio F. Peritore¹, Rosalia Crupi³, Daniela Impellizzeri³, Emanuela Esposito³, Salvatore Cuzzocrea³ and Vincenzo Di Marzo¹

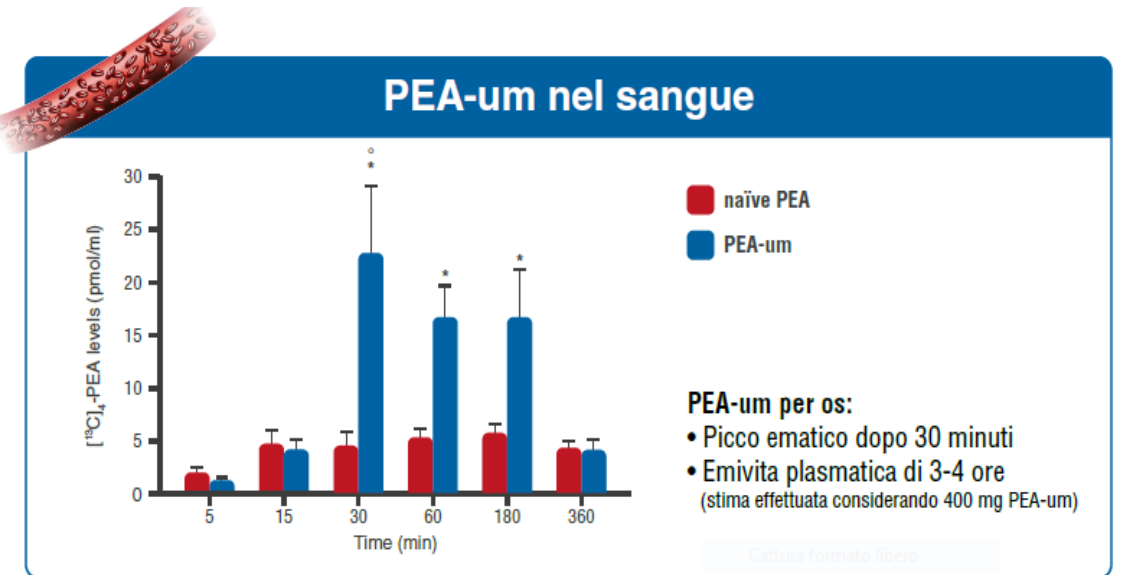
frontiers
in Pharmacology



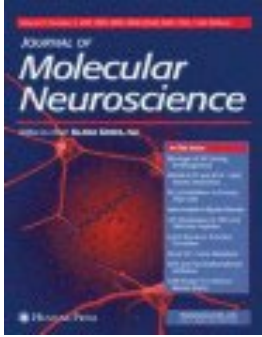
A livello centrale




La distribuzione di PEA-um nei tessuti cerebrali si mantiene a concentrazioni efficaci per almeno 4 ore.



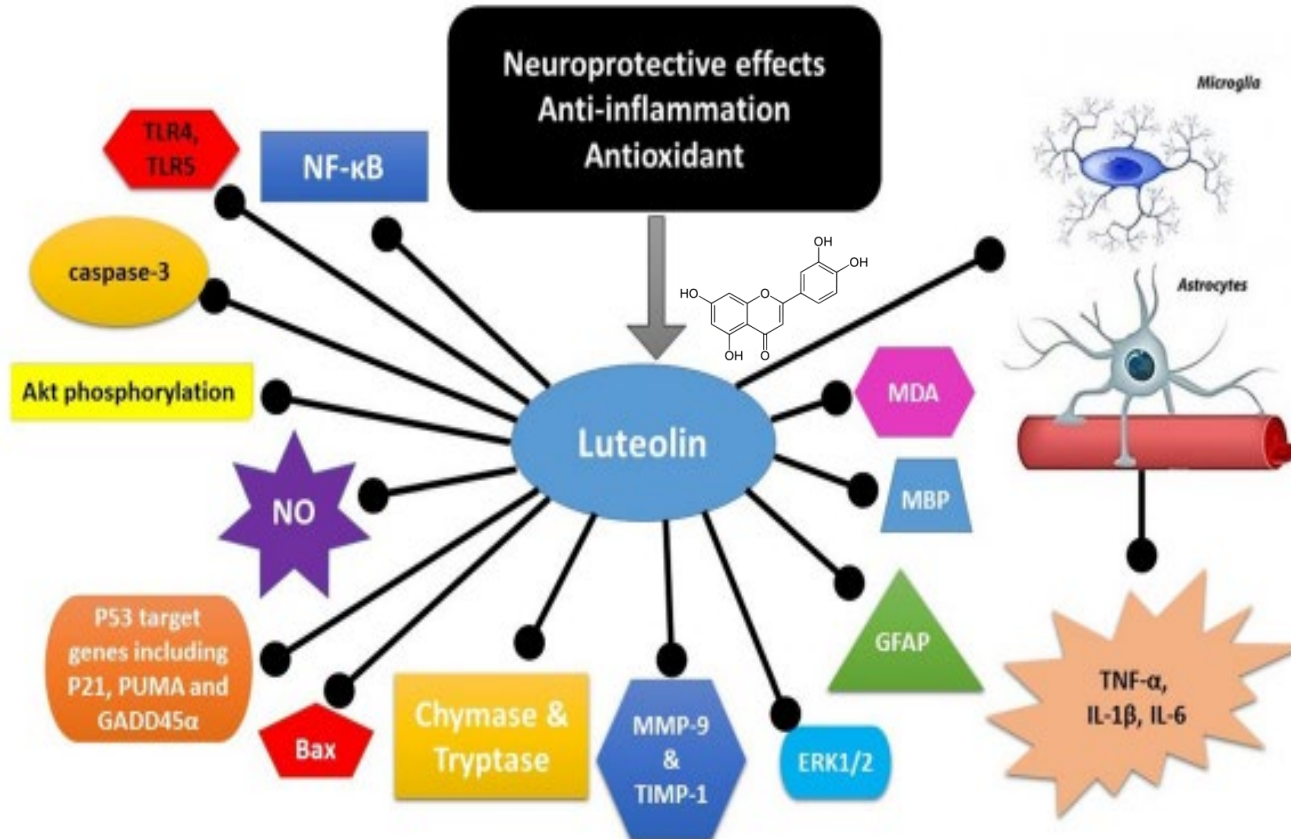
La Palmitoiletanolamide per essere resa **altamente biodisponibile** e, quindi, **cl clinicamente efficace** deve essere **ultra-micronizzata**



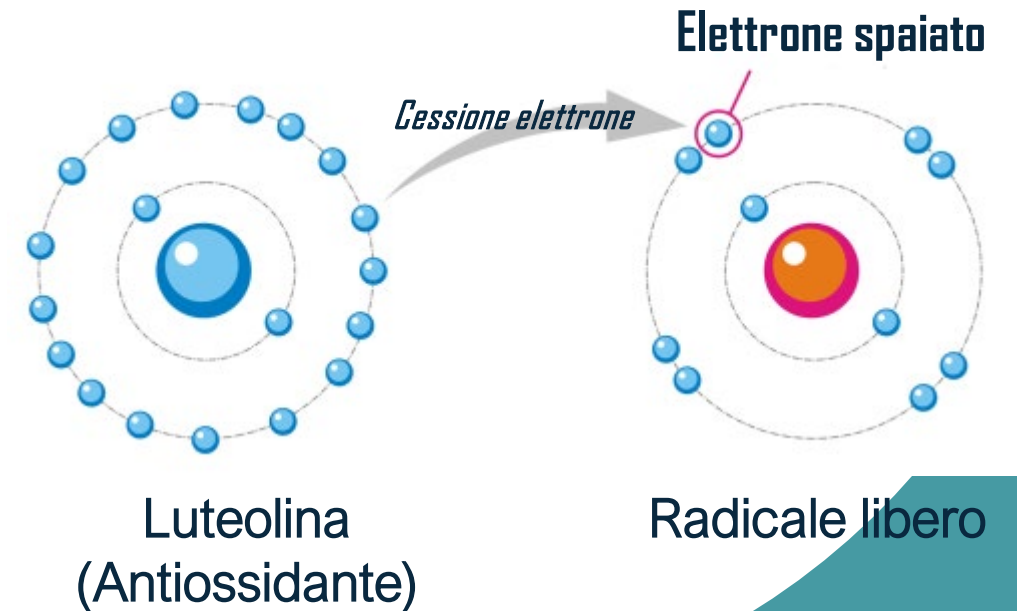
The Flavone Luteolin Improves Central Nervous System Disorders by Different Mechanisms: A Review

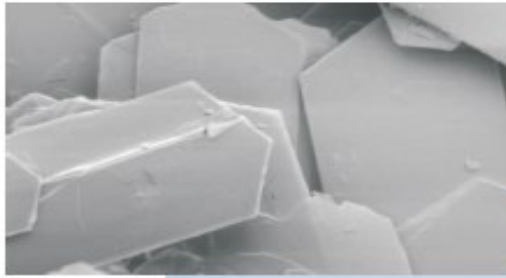
Zeinab Ashaari¹ • Mousa-Al-Reza Hadjzadeh^{1,2,3} • Gholamreza Hassanzadeh⁴ • Tahereh Alizamir² • Behpour Yousefi^{5,6} • Zakieh Keshavarzi⁷ • Tahmineh Mokhtari^{5,6} 

La LUTEOLINA stabilizza il radicale libero con la cessione di un elettrone

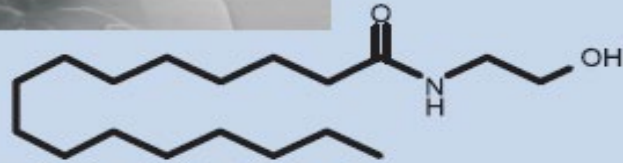


Meccanismo d'azione

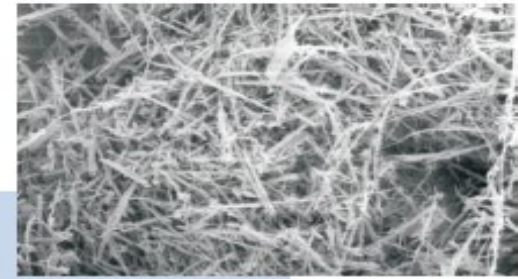




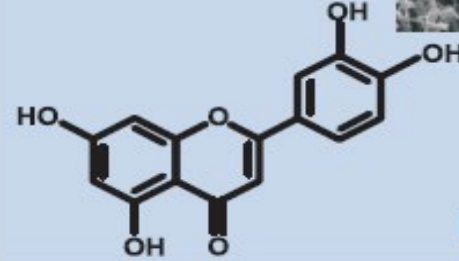
dimensione
cristalli:
40-60 μm



Palmitoiletanolamide



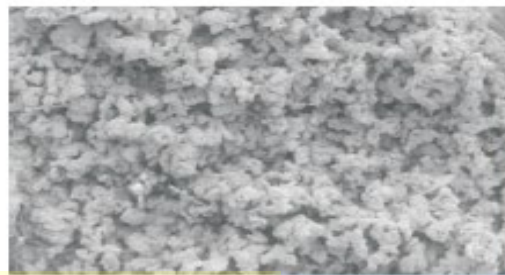
dimensione
cristalli:
50-80 μm



Luteolina

miscelazione

CO-ULTRAMICRONIZZAZIONE



dimensione
ultramicrocomposito:
0,4-3,0 μm

**ULTRAMICROCOMPOSITO
PEALUT®**

Passaggio ottimale attraverso la BBB ed
elevata biodisponibilità a livello centrale

Article

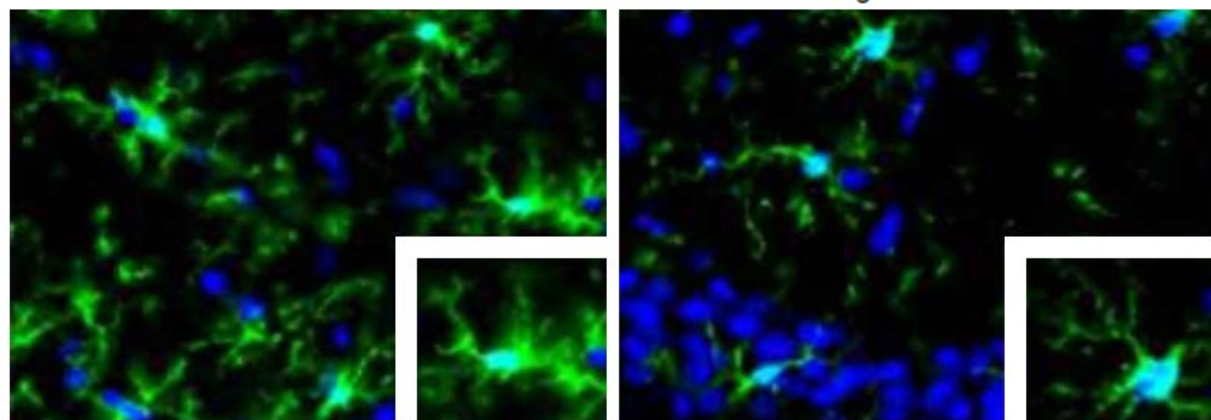
Looking for a Treatment for the Early Stage of Alzheimer's Disease: Preclinical Evidence with Co-Ultramicronized Palmitoylethanolamide and Luteolin

Roberta Facchinetti ^{1,†}, Marta Valenza ^{1,2,†}, Maria Rosanna Bronzuoli ¹, Giorgia Menegoni ¹, Patrizia Ratano ¹, Luca Steardo ^{1,3}, Patrizia Campolongo ^{1,4} and Caterina Scuderi ^{1,*}

PEALut effetti

- ▶ modula le cellule non neuronali
- ▶ contrasta la neuroinfiammazione e lo stress ossidativo

Iba1 = Marker di attivazione della Microglia



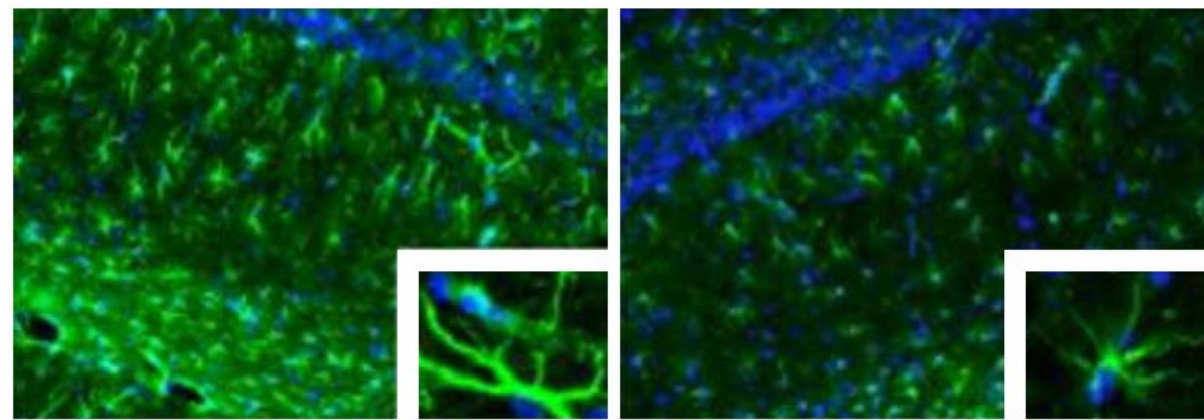
Nessun Trattamento

Trattamento con PEALUT®

La marcata fluorescenza indica l'iperattività patologica della Microglia

La fluorescenza attenuata indica la modulazione protettiva della Microglia

GFAP = Marker di attivazione dell'Astrocita



Nessun Trattamento



Trattamento con PEALUT®

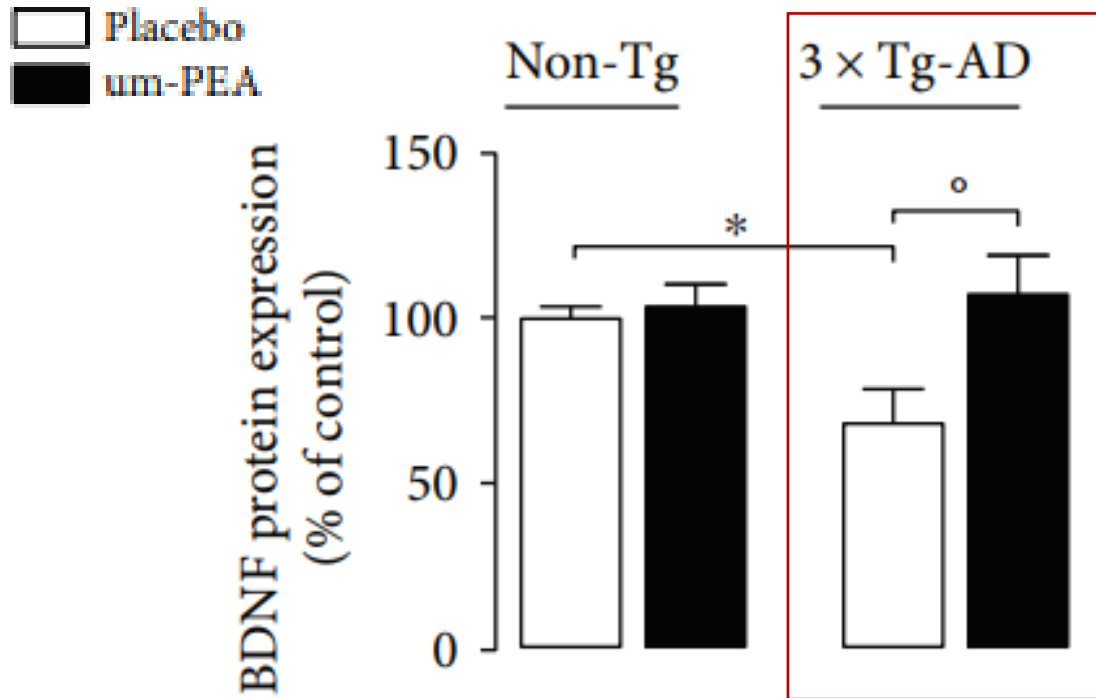
La marcata fluorescenza indica l'iperattività patologica dell'Astrocita

La fluorescenza attenuata indica la modulazione protettiva dell'Astrocita

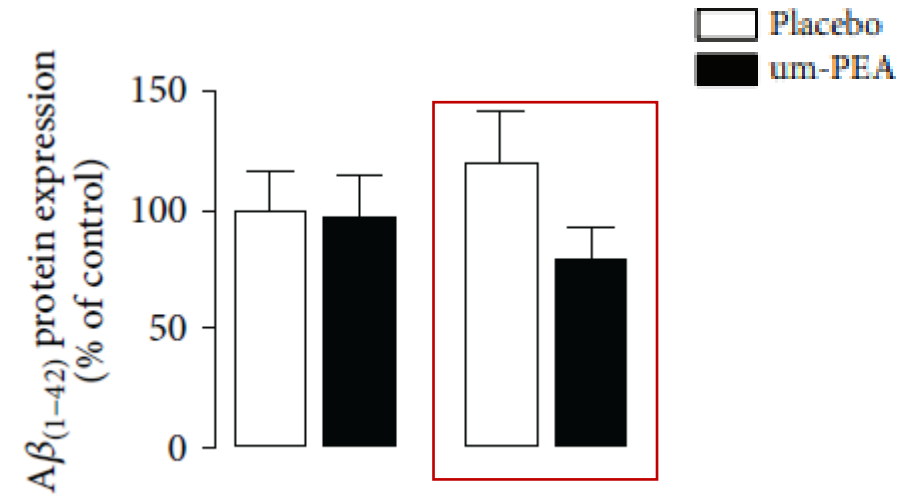
PEALut riduce i parametri infiammatori **cerebrali** → TNF- α , IL-1 β , IL-6

Palmitoylethanolamide Dampens Reactive Astrogliosis and Improves Neuronal Trophic Support in a Triple Transgenic Model of Alzheimer's Disease: *In Vitro* and *In Vivo* Evidence

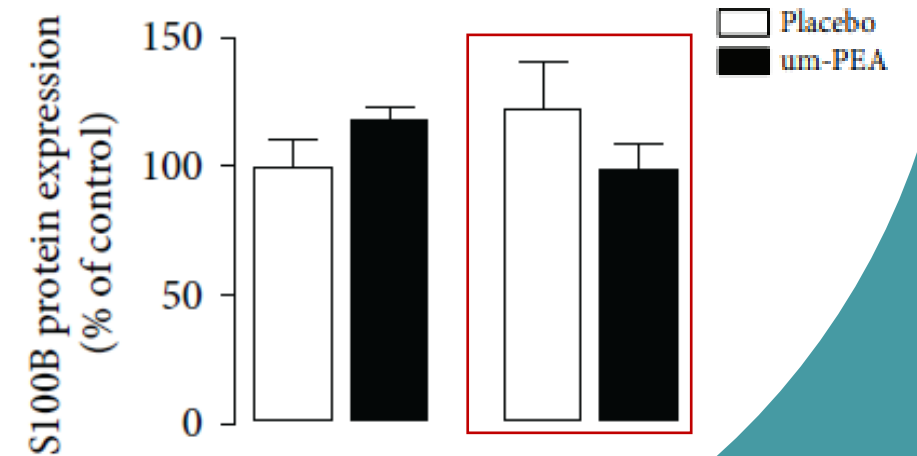
Maria Rosanna Bronzuoli,¹ Roberta Facchinetti,¹ Luca Steardo Jr.,² Adele Romano ¹,
Claudia Stecca,¹ Sergio Passarella,¹ Luca Steardo,¹ Tommaso Cassano ³
and Caterina Scuderi¹



PEA-um migliora la crescita, la differenziazione e lo sviluppo nervoso



PEA-um diminuisce l'accumulo cerebrale di beta-amiloide



PEA-um diminuisce la liberazione della proteina pro-infiammatoria S100B

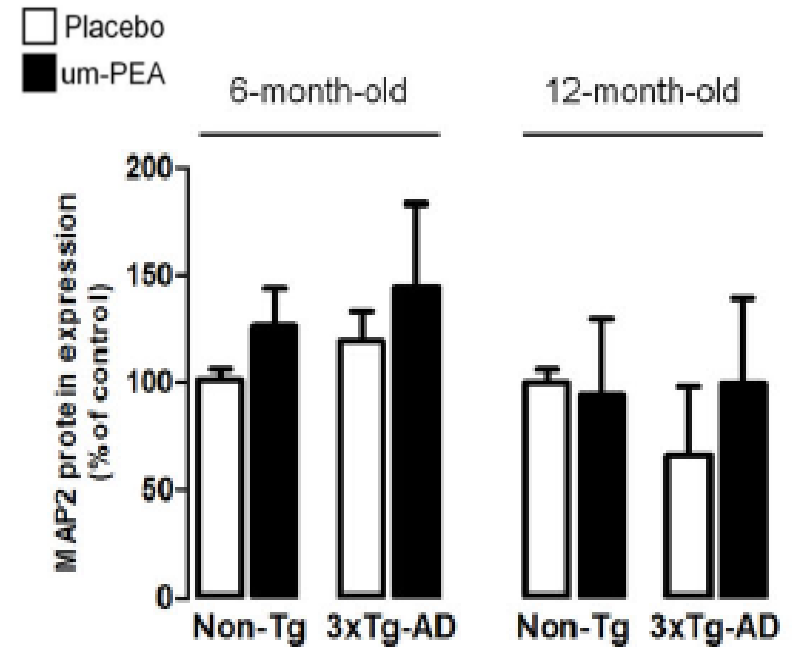
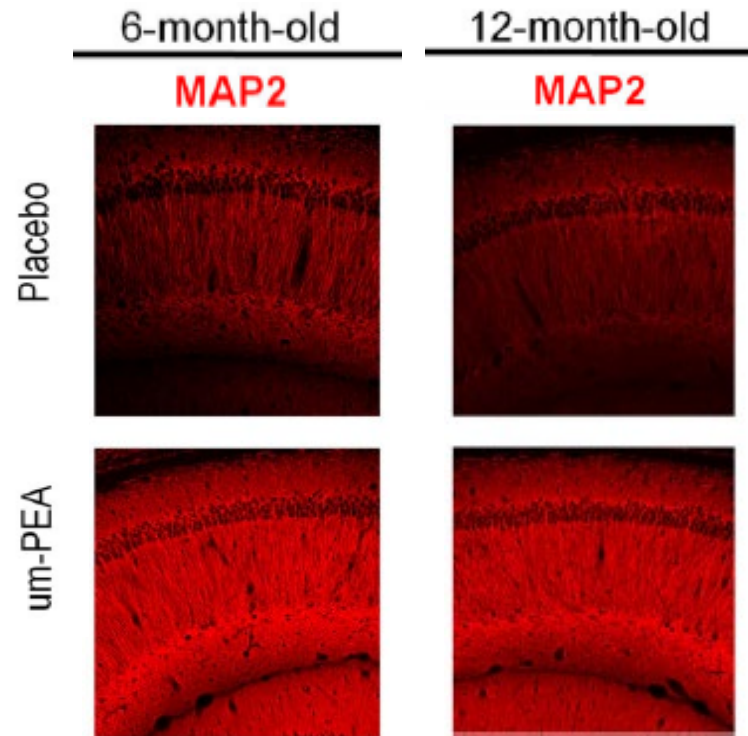
ARTICLE

Open Access

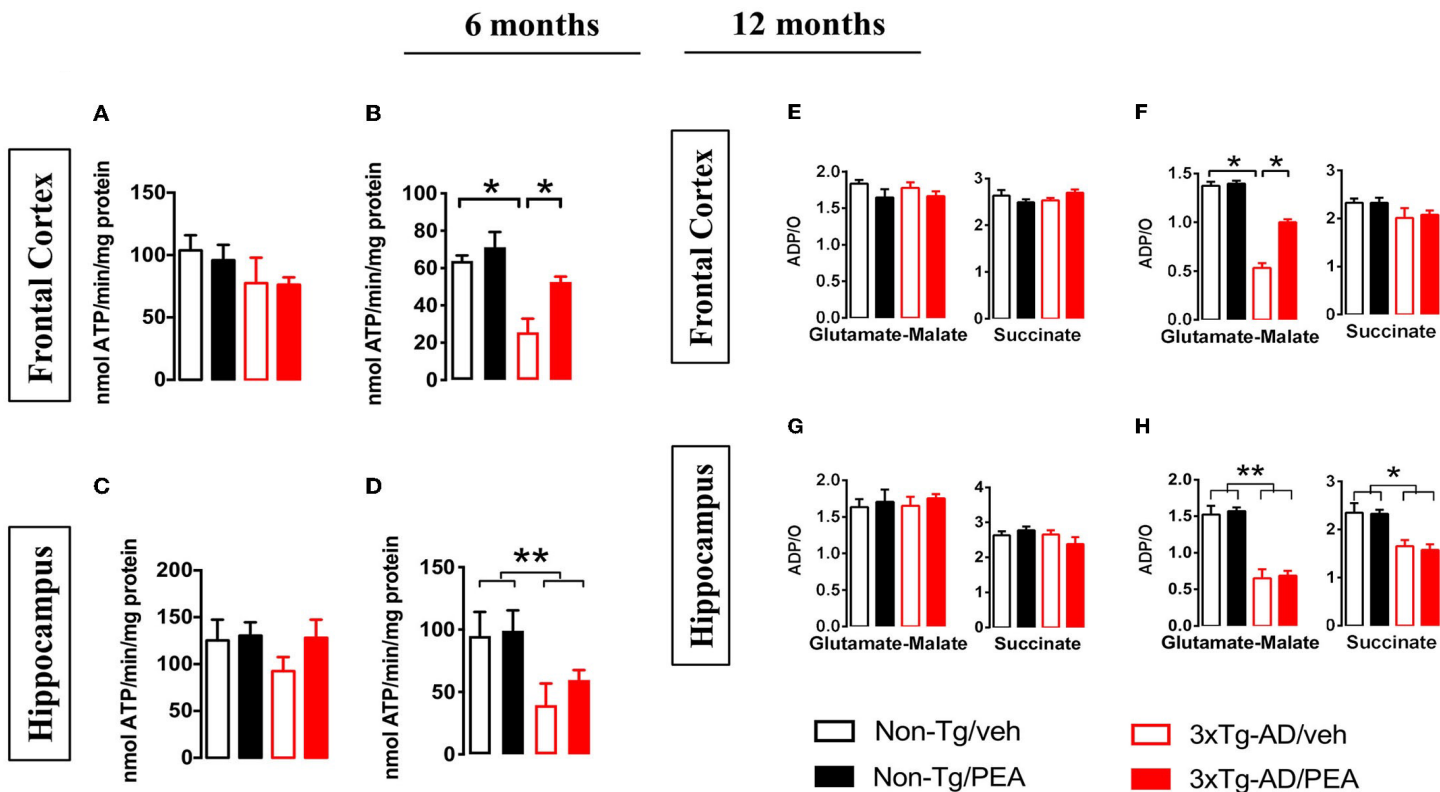
Ultramicronized palmitoylethanolamide rescues learning and memory impairments in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease by exerting anti-inflammatory and neuroprotective effects

Caterina Scuderi¹, Maria Rosanna Bronzuoli¹, Roberta Facchinetti¹, Lorenzo Pace², Luca Ferraro³, Kevin Donald Broad⁴, Gaetano Serviddio⁵, Francesco Bellanti⁵, Gianmauro Palombelli⁶, Giulia Carpinelli⁶, Rossella Canese⁶, Silvana Gaetani¹, Luca Steardo Jr⁷, Luca Steardo¹ and Tommaso Cassano²

In un modello sperimentale di Alzheimer l'analisi con SPET evidenzia che il trattamento con PEA-um ha favorito la neurogenesi, sia negli animali in stato intermedio (6 mesi) che avanzato (12 mesi), dimostrando così un aumento della sopravvivenza neuronale



Chronic um-PEA Treatment Rescues the Impaired ATP Homeostasis in the Frontal Cortex of 3xTg-AD Mice



- F_0F_1 -ATPase (complex V) activity
- ADP/O ratio (which expresses the coupling between the phosphorylation activity and mitochondrial respiration)



Co-ultraPEALut Effect on Mild Cognitive Impairment: A Retrospective Observational Study

Barbara Manni^{1*}, Lucia Federzoni², Patrizia Zucchi¹ and Andrea Fabbo¹

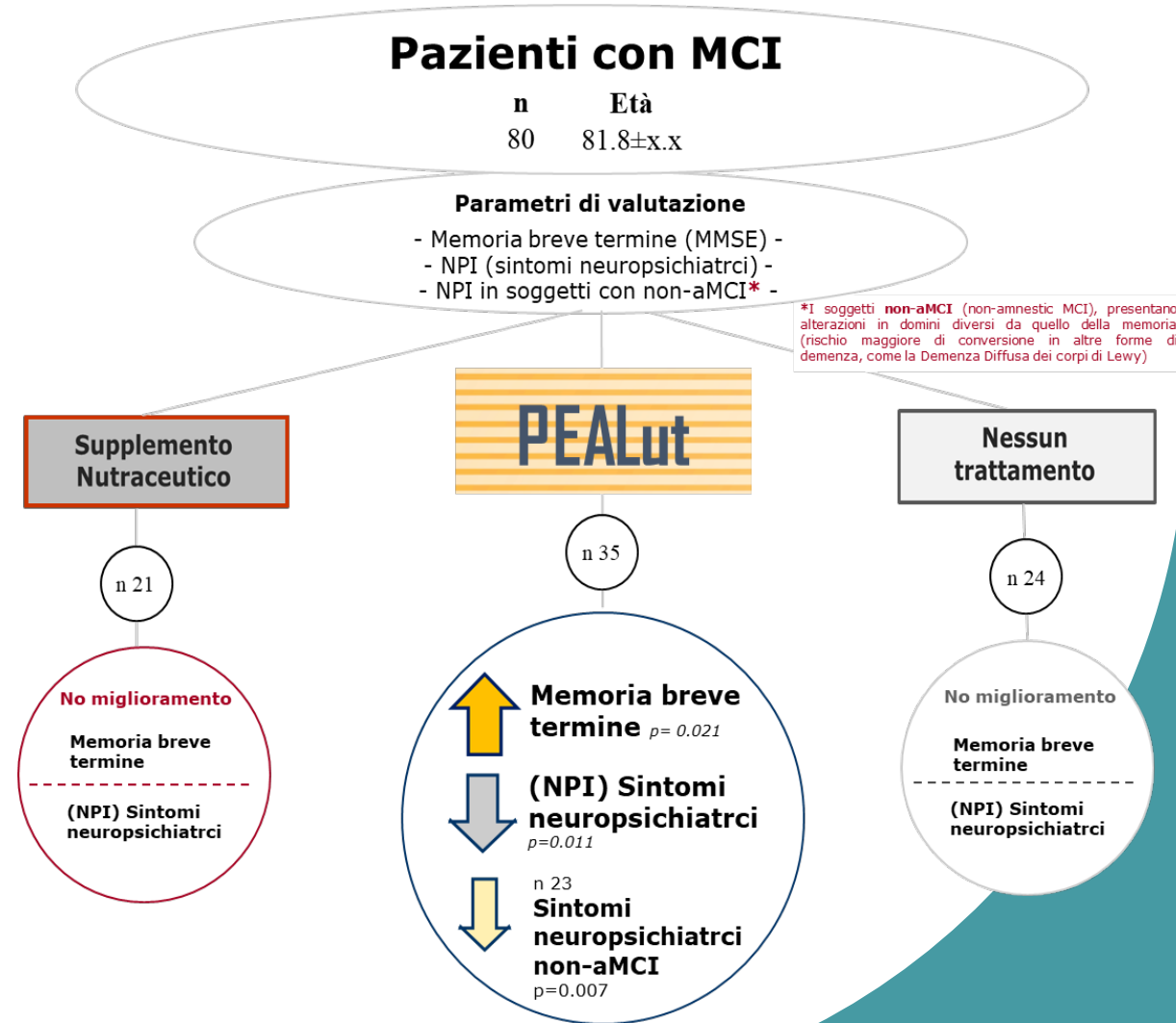
¹Cognitive Disorders and Dementia Unit, Primary Care Department, Local Agency for Health (AUSL) of Modena, Italy

²School of Geriatrics, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

Conclusioni

I risultati di questo studio retrospettivo mostrano un miglioramento significativo della memoria a breve termine e dei sintomi neuropsichiatrici nei soggetti con MCI trattati con PEALut per 6 mesi. Nel gruppo controllo e nel gruppo trattato con un supplemento dietetico (per 6 mesi) non si determinano miglioramenti della memoria a breve termine e dei sintomi neuropsichiatrici

CLINICA



Palmitoiletanolamide e Luteolina co-ultramicro-nizzate (co-ultraPEALUT) nel trattamento dei disturbi dell'umore nell'anziano

VITTORIO UVA

Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze - ASL 4 Chiavarese (GE)

PAZIENTI

30 pazienti anziani affetti da disturbi dell'umore.

TIPO DI STUDIO:

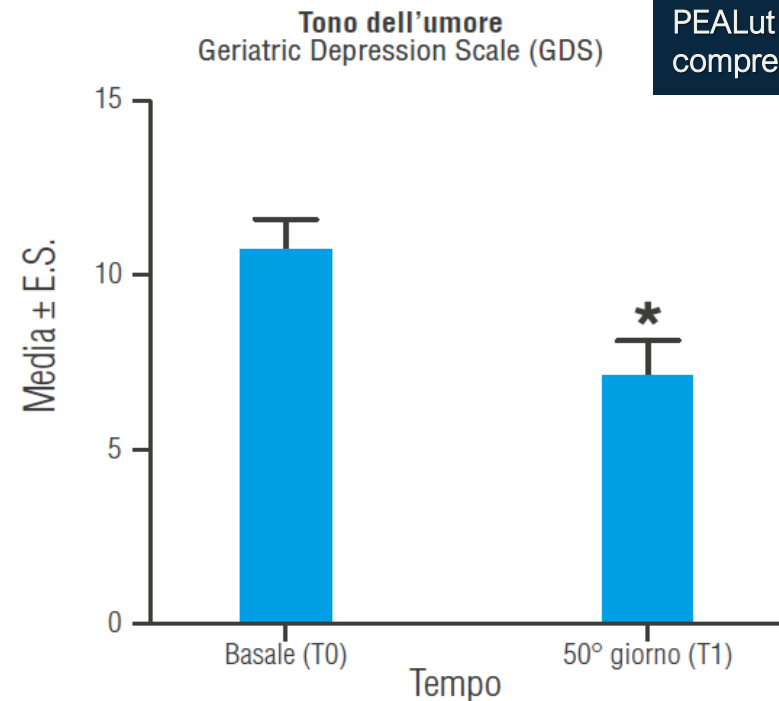
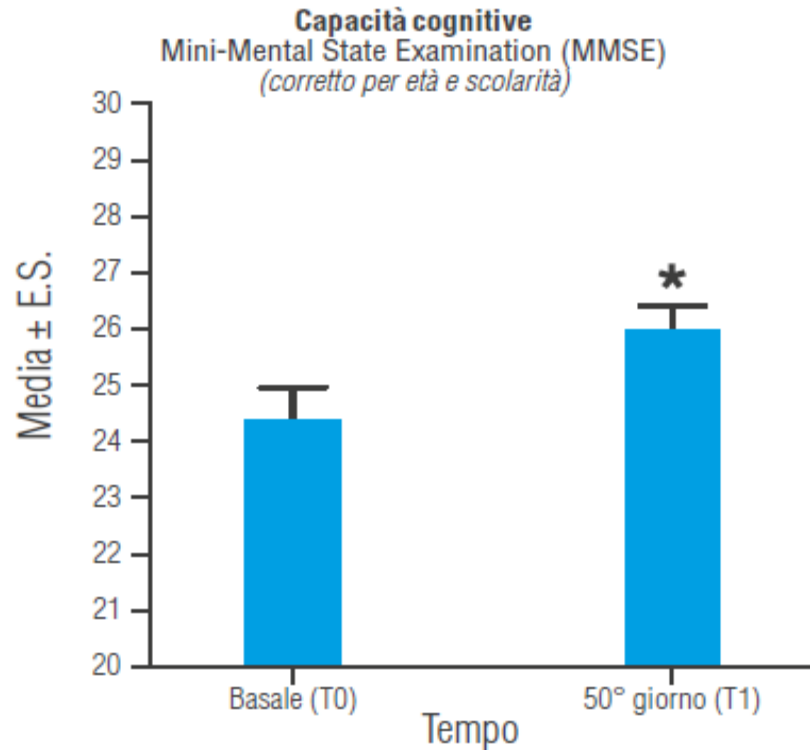
studio osservazionale

DURATA: 50 giorni

PEALut 700 mg PEA + 70 mg luteolina in forma co-ultramicro-nizzata 2 bustine sublinguali/die per 20 giorni

seguiti da

PEALut 400 mg PEA + 40 mg luteolina 2 compresse/die per 30 giorni



miglioramento delle capacità cognitive ($p < 0,0001$).

riduzione del punteggio GDS ($p < 0,0001$).

Effects of Palmitoylethanolamide Combined with Luteoline on Frontal Lobe Functions, High Frequency Oscillations, and GABAergic Transmission in Patients with Frontotemporal Dementia

Studio clinico in aperto

17 pazienti di età compresa fra 50 e 85 anni, con diagnosi di Demenza Frontotemporale (FTD)

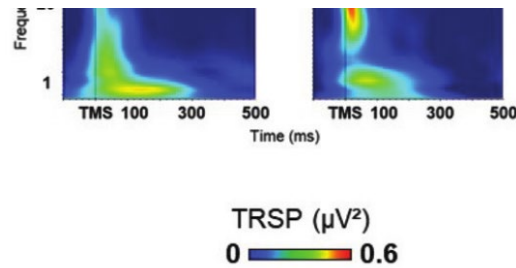
Trattamento:

PEALUT 770 mg 2 bustine sublinguali / die per 4 settimane

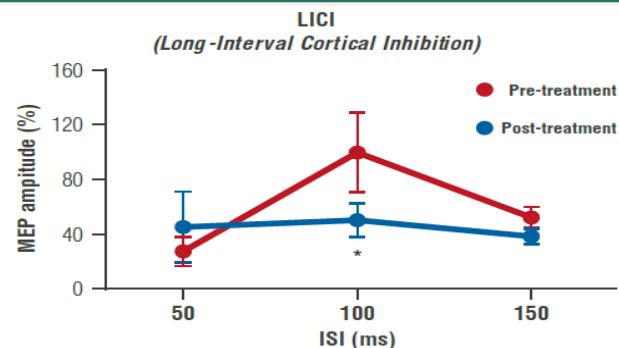
Dopo 4 settimane di trattamento con PEALUT è stato osservato un miglioramento significativo rispetto al basale dei punteggi NPI ($p = 0,028$)



neuroplasticità della corteccia

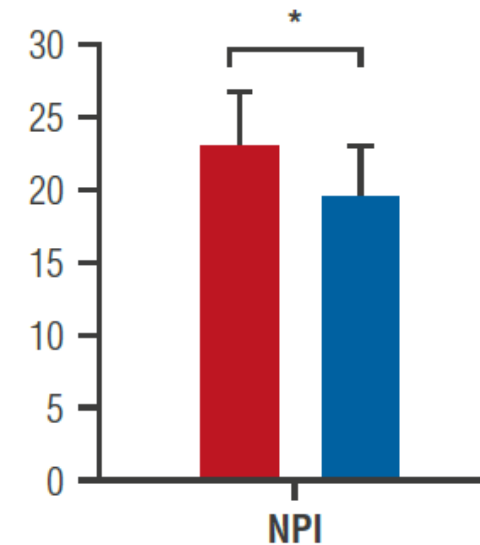


Nella valutazione post-trattamento con PEALUT dei 17 pazienti con FTD, si nota un ripristino significativo ($p = 0,038$) della neurotrasmissione GABA(B)-ergica, compromessa al basale



NPI (Neuropsychiatric Inventory)

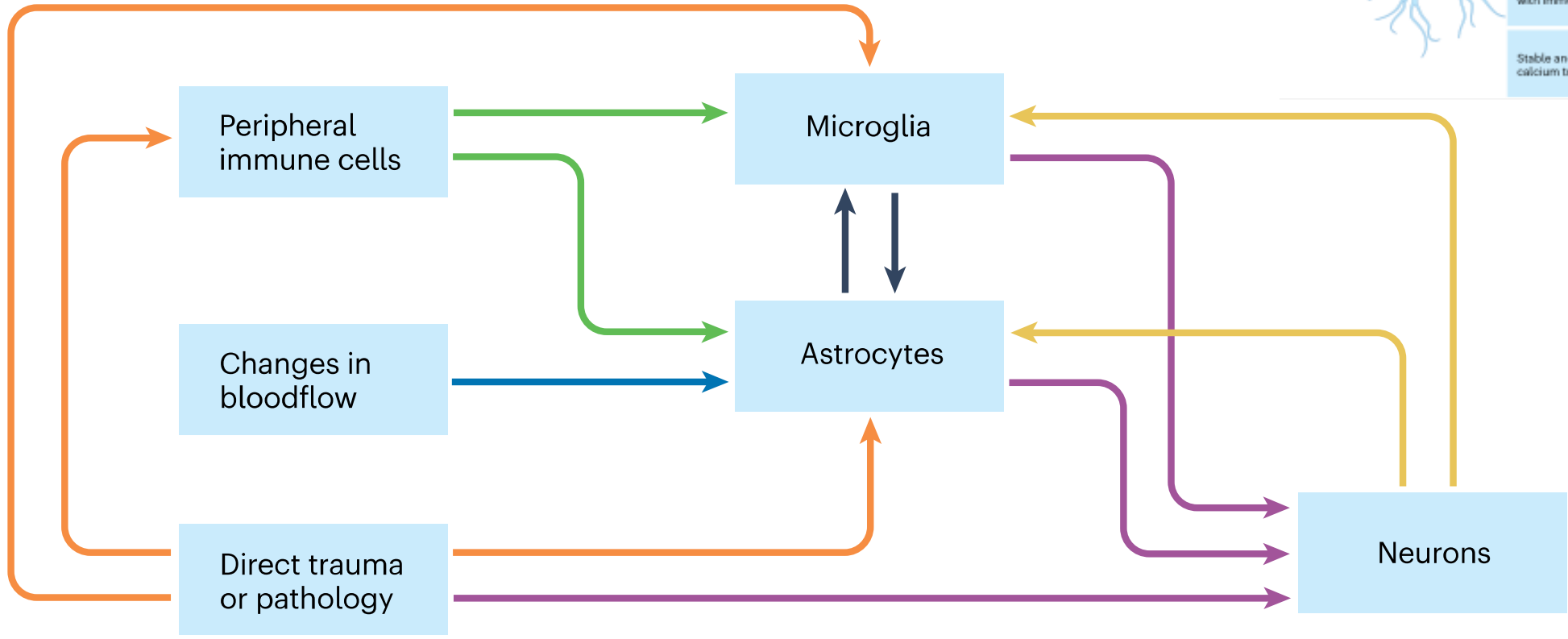
- Deliri;
- Allucinazioni;
- Agitazione / Aggressività;
- Depressione / Disforia;
- Ansia;
- Esaltazione / Euforia;
- Apatia / Indifferenza;
- Disinibizione;
- Irritabilità / Labilità;
- Comportamento motorio aberrante;
- Disturbi del sonno;
- Disturbi dell'appetito e dell'alimentazione.



Journal of Alzheimer's Disease 76 (2020) 1297–1308
DOI 10.3233/JAD-200426
IOS Press



Physiological astrocyte functions	Reactive astrocyte functions
Neuron trophic support	No or decreased trophic support or active neurotoxicity
Neurotransmitter uptake and recycling	Decreased neurotransmitter uptake and/or recycling
Synapse formation, maturation and function	Decreased synapse formation and altered neuronal activity
Regulation of blood and glymphatic flow	Increased immune cell infiltration and blood-brain barrier maintenance and/or repair
Post-mitotic	Proliferate and form scars or borders
Interaction and coordination with immune cells	Corral peripheral immune cells and/or amplify inflammatory responses
Stable and rhythmic calcium transients	Irregular calcium transients, decreased gap junction coupling





Alzheimer disease 1 PSEN1 2 APP 3 APOE ε4 4 Sporadic	Parkinson disease 1 LRRK2 2 GBA1	Amyotrophic lateral sclerosis 1 TARDBP 2 SOD1 3 VCP 4 C9ORF72	Huntington disease
---	---	--	---------------------------

Disrupted calcium homeostasis

1,2 2

Morphological change and/or atrophy

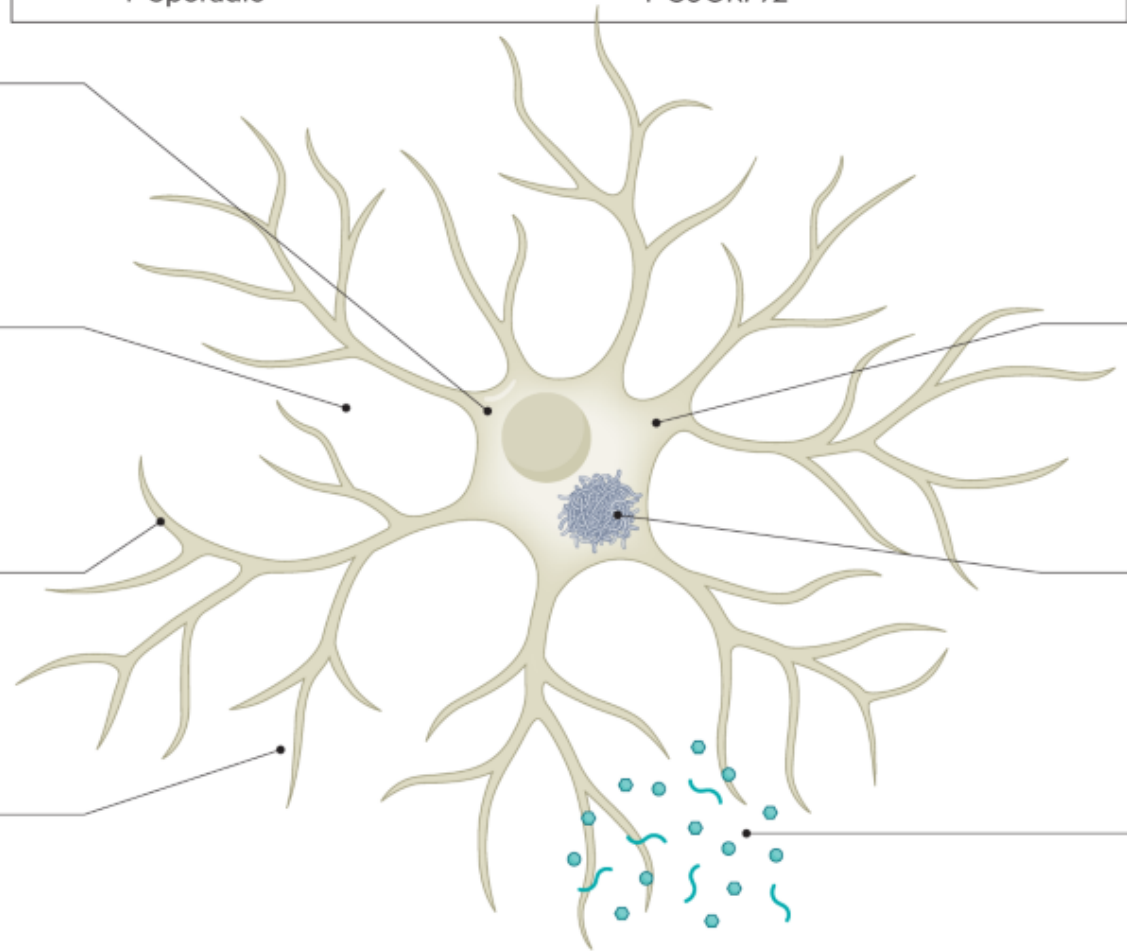
1,3,4 4

Reduction in neurotrophic and synaptogenic functions

3

Impaired glutamate uptake and potassium buffering

2,4 [Green circle]



Non-cell-autonomous (neuronal) survival phenotype

1 2,3 [Green circle]

Cell-autonomous (astrocyte) survival phenotype

1,3

Accumulation of misfolded protein aggregates

1,2 1,2 1 [Green circle]

Increased reactive oxygen species and/or aberrant release of pro-inflammatory factors

1,2 1,2 1-4 [Green circle]



**Thank You for
your attention!**

D.ssa Deborah Archetto
Dr. Rosario Cisonni
Dr. Nunzio Setola

