

Fisiopatologia della guarigione

Christian Vatev

La PLASTICITÀ NEURONALE ed il suo rilevante ruolo nel ripristino (se pur parziale) della conduzione nervosa dopo un episodio di perdita di mielina (demielinizzazione), attualmente sono molto più conosciuti ed apprezzati dagli studiosi di tutto il mondo (1). È risaputo inoltre che modificazioni del funzionamento sinaptico facciano parte del fenomeno di riorganizzazione cerebrale (neuroplasticità). Uno studio presentato dal Prof. D. Centonze al XXXVI Congresso della Società Italiana di Neurologia dal titolo "Alterazioni sinaptiche nella SM sperimentale" evidenzia la presenza di specifiche alterazioni della funzionalità delle sinapsi glutammatergiche e GABAergiche nel SNC di topi con SM sperimentale. (2) La conduzione sinaptica può essere rinforzata o indebolita. Il potenziamento a lungo termine (PLT) – long term potentiation (LTP) – consiste in un persistente incremento, e con rapido sviluppo, della risposta postsinaptica alla stimolazione presinaptica (3). Il GLUTAMMATO è il più importante neurotrasmettitore eccitatorio del S.N.C. (4). Il glutammato rilasciato dai neuroni presinaptici provoca la depolarizzazione dei neuroni postsinaptici principalmente mediante ricettori NMDA (N-Metil-D-Aspartato), e Ca^{2+} si introducono nel neurone insieme a Na^{+} . Il recettore NMDA inibito in condizioni fisiologiche, entra in funzione solo in determinate condizioni, quali quelle che si riferiscono ai "processi di plasticità neuronale". L'up-regulation è considerata responsabile della neurotossicità del glutammato ed è dovuta ad un eccessivo afflusso di Ca^{2+} nella cellula, fenomeno che porta alla morte cellulare! L'azione di calcio attraverso recettori ionotropi è ritenuto uno dei meccanismi responsabili della morte neuronale in numerose patologie cerebrali. Importanti studi indicano come probabile causa dell'effetto neurotossico, l'attivazione dei circuiti glutammatergici, in analogia al fatto che, situazioni caratterizzate da iperattività dei circuiti neuronali degli aminoacidi eccitatori sono ritenute responsabili dell'origine di numerose patologie neurodegenerative (morte neuronale eccitotossica da eccesso di glutammato negli spazi extracellulari del S.N.C.). E' stato infatti osservato che antagonisti recettoriali al glutammato proteggono i terminali dopaminergici striatali dalla neurotossicità indotta dalle amfetamine. La DOPAMINA è chiaramente implicata nel meccanismo neurotossico dell'MDMA (Metilendioxi metamfetamina o Ecstasy) -esiste una correlazione lineare tra il rilascio acuto di dopamina, e il danno a lungo termine delle terminazioni serotoninergiche. Il metabolismo della dopamina nelle terminazioni serotoninergiche genera perossido di idrogeno in misura superiore alle capacità riduttive della cellula, provocando perossidazione lipidica, stress ossidativo generalizzato e degenerazione selettiva degli assoni. E' noto da tempo che la fluoxetina, somministrata fino a 6 ore dopo l'MDMA ne attenua significativamente la neurotossicità. Più recentemente si è accertato che il "carrier" di membrana per l'uptake della 5HT, in mancanza di quest'ultima, riconosce come substrato anche la dopamina. "Tutta una serie di dati porta a ritenere che recidive e progressione della malattia siano due aspetti diversi della sclerosi multipla, non solo sul piano clinico ma anche su quello biologico" afferma sul New England Journal of Medicine Christian Confavreux, dell'Hôpital neurologique di Lione, autore, assieme ad alcuni colleghi, di uno studio che ha visto coinvolte quasi 2.000 persone affette dalla malattia. "La mancanza di un nesso tra recidive-remissioni, progressione e disabilità

irreversibile, fenomeni caratteristici della sclerosi multipla, confermano l'ipotesi da qualche tempo più accreditata: da un punto di vista biologico si tratta di meccanismi diversi" sostiene Christian Confavreux. «I fattori con un effetto a breve termine sulle recidive non ritardano la progressione verso la disabilità a lungo termine» conclude Confavreux. "Anche i farmaci utilizzati da qualche anno, come l'interferone beta-1b e il glatiramer acetato (una molecola capace di modificare la risposta immunitaria nei confronti della mielina), riducono la frequenza delle recidive, ma sembrano poco o per nulla efficaci nel rallentarne la progressione".

La risonanza magnetica nucleare e i potenziali evocati mostrano che le recidive sono provocate da lesioni infiammatorie, acute e focali, che provocano la degenerazione della guaina mielinica. Gli improvvisi deficit neurologici derivano dal blocco della conduzione nervosa..."Le remissioni si verificano quando l'infiammazione si risolve e la conduzione nervosa viene in qualche modo ripristinata, anche mediante processi adattativi delle fibre nervose" spiega Ian McDonald del Royal College of Physicians di Londra. "Processi che non avvengono o non hanno successo nelle fasi progressive, dove un ruolo molto importante è svolto dalla degenerazione assonale, considerata in relazione sempre più stretta con la perdita permanente delle funzioni nervose."(6)

Conclusioni

In base a tali dati scientifici incontrovertibili le considerazioni che derivano sono:

Il nostro cervello è plastico. E' in grado di riorganizzarsi dopo una lesione, con conseguente recupero funzionale, parziale o totale; Questa plasticità tuttavia è suscettibile di variazioni ed instabilità. Quindi va monitorata e serve anche la nostra intromissione; L'eccessivo eccitamento di cellule nervose (sane o con perdita di mielina) provoca degenerazione assonale. (5). Vale a dire che la plasticità neuronale possa diventare anche nociva (4). Se ne deduce che si potrebbe e si dovrebbe (!) elaborare un adeguato protocollo di trattamento che NON sostituisca l'attuale "cura" per patologie neurodegenerative, ma si addiziona ad essa con lo scopo di intervenire nei meccanismi patogenetici che portano a morte neuronale in seguito all'eccitotossicità nelle specificate condizioni legati strettamente ai processi di plasticità neuronale.

Bibliografia

(1) Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain University of Oxford

www.fmrib.ox.ac.uk/fsl

(2) XXXVI Congresso Società Italiana di Neurologia TERZA GIORNATA - LUNEDI' 10 ottobre 2005 I REPORT DALLE SALE CONGRESSUALI;

(3) Sarchielli P et al, Arch Neurol 2003; etc...

(4) GLUTAMMATO: "Alterazioni del riassorbimento del glutammato da parte degli oligodendrociti nei pazienti con sclerosi multipla"- Pitt D et al, Neurology 2003; 61:1113-1120 ;

Studio ex vivo delle interazioni tra stress ossidativo ed eccitotossicità in malattie neurodegenerative mediante ibridi citoplasmatici (CIBRIDI) - Prof. Carlo Ferrarese Università degli Studi di Milano-Bicocca

Pellegrini-Giampietro et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10499-10503, 1992

Pellegrini-Giampietro et al., J. Neurochem. 62: 1067-1073, 1994 Friedman et al., J. Neurosci. 14: 2697-2707, 1994
Pellegrini-Giampietro et al., Trends Neurosci. 20: 464-470, 1997 Pellegrini-Giampietro D.E., Trends Neurosci. 26: 9-11, 2003
(5) <http://www.domenicofiore.it/sm/27-it.htm> ;
Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Perugia etc...
(6) Cristina Barlera "La sclerosi ricade ma non peggiora" Tempo Medico (n. 688 del 13 dicembre 2000)
Meccanismi cellulari e molecolari di morte e protezione neuronale - Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"