



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Team di ricercatori internazionale evidenzia su “Neuron” il ruolo del neurotrasmettitore nell’insorgenza dell’emicrania con aura



Padova, 16 dicembre 2020 -

Grandi e numerosi ‘sbuffi’ di glutammato nel cervello potrebbero aiutare a spiegare l’insorgenza dell’emicrania con aura -

e potenzialmente essere coinvolti in un'ampia fascia di malattie neurologiche,

tra cui ictus e lesioni cerebrali traumatiche. Lo dice uno studio

internazionale pubblicato sulla prestigiosa rivista *Neuron* e condotto da un team di ricercatori guidato dalla prof.ssa Daniela Pietrobon del

Dipartimento di Scienze Biomediche dell’Università di Padova e dal prof. K.C. Brennan dell’Università dello Utah.

È ormai chiaro che l’emicrania è una malattia del cervello, ma le disfunzioni cerebrali che causano l’attacco di emicrania rimangono in gran parte misteriose. Il glutammato è un neurotrasmettitore essenziale che viene rilasciato come segnale tra le cellule nervose. Ma troppo glutammato può ipereccitare e danneggiare le cellule, quindi il cervello ha elaborato dei modi per limitarne gli effetti.



Prof.ssa Daniela Pietrobon

Lo studio *“Non-canonical glutamate signaling in a genetic model of migraine with aura”*, ha evidenziato che un aumento anomalo di glutammato nello spazio extracellulare - l'area tra le cellule cerebrali - può innescare onde di depolarizzazione simili a tsunami che si diffondono nel cervello causando emicrania e altri disturbi del sistema nervoso.

Lo studio è stato condotto su topi di laboratorio, che costituiscono un modello animale di emicrania, in quanto portano una mutazione genica che nell'uomo causa una forma rara monogenica di emicrania (cioè una forma di emicrania causata da mutazioni in un dato gene, a differenza delle forme comuni di emicrania che hanno una genetica complessa, sono poligeniche e i geni coinvolti sono in gran parte sconosciuti).

“Questi modelli animali genetici di emicrania - dice la prof.ssa Pietrobon - sono unici e preziosi in quanto permettono di studiare, a livello di cellule cerebrali e di circuiti neuronali, le alterazioni che causano una forma di emicrania, cosa che ovviamente non è possibile nell'uomo. Si tratta di buoni modelli in quanto abbiamo dimostrato in studi precedenti condotti nel nostro laboratorio all'Università di Padova (e finanziati da Telethon, come anche il nuovo studio pubblicato su *Neuron*) che questi topi mostrano una aumentata suscettibilità alla “cortical spreading depolarization (CSD)”, un'onda di depolarizzazione che

insorge spontaneamente nel cervello degli emicranici e dà origine alla cosiddetta aura emicranica, caratterizzata da disturbi sensoriali di solito visivi (vere e proprie allucinazioni, l'esempio più comune e più semplice è il cosiddetto scotoma scintillante, un arco luminoso scintillante che si espande e si propaga nel campo visivo seguito da un'area offuscata alla vista). Abbiamo poi dimostrato che nel cervello di questi topi c'è una rallentata e poco efficace rimozione del glutammato durante l'attività cerebrale, e che questo difetto è responsabile dell'aumentata suscettibilità alla CSD”.

Il neurologo K.C. Brennan

dell'Università dello Utah, ha implementato nel suo laboratorio una nuova tecnica che permette di misurare otticamente (in modo non invasivo e indolore) il glutammato che viene rilasciato durante l'attività cerebrale di un topo sveglio e ha collaborato con la prof.ssa Pietrobon per studiare le variazioni di glutammato durante l'attività cerebrale nei topi modello di emicrania in cui la rimozione del glutammato alle sinapsi eccitatorie è rallentata. Ha così scoperto (assieme al suo studente Pat Parker) che nella corteccia cerebrale dei topi mutati ci sono di tanto in tanto degli 'sbuffi' (*plumes*) di glutammato, cioè aumenti localizzati di glutammato, che non sono presenti nei topi selvatici non mutati.

Lo studio ha poi dimostrato

che l'insorgenza della CSD è preceduta da una raffica di questi sbuffi di glutammato, oltre che da un aumento della concentrazione di glutammato nello spazio extracellulare. Inibendo gli sbuffi di glutammato (e l'aumento basale del glutammato) viene inibita anche l'insorgenza della CSD.

Gli sbuffi di glutammato

svolgono quindi un ruolo chiave nella generazione della CSD in questi modelli animali di emicrania. Potrebbero perciò svolgere un ruolo chiave nell'insorgenza dell'attacco di emicrania con aura nell'uomo.

“Non abbiamo alcuna evidenza

diretta che questi sbuffi di glutammato siano presenti nella corteccia cerebrale umana - puntualizza la prof.ssa Pietrobon - Però ci sono dati nei pazienti emicranici che mostrano un elevato livello di glutammato nel liquido cerebrospinale rispetto ai controlli sani; un lavoro recente ha anche mostrato un elevato livello di glutammato nella corteccia visiva di pazienti emicranici

usando la risonanza magnetica. Mettendo in evidenza il ruolo cruciale dello sbilanciamento tra rilascio e rimozione del glutammato alle sinapsi eccitatorie della corteccia cerebrale nel determinare l'insorgenza della CSD, il nostro lavoro suggerisce possibili target molecolari per terapie innovative”.

“Bloccando il rilascio di glutammato inibendo localmente i canali del calcio dei terminali sinaptici neuronali noi abbiamo bloccato gli sbuffi e anche l'insorgenza della CSD nei topi modello di emicrania, ma non è pensabile un trattamento sistemico con tali bloccanti nell'uomo in quanto si andrebbe a bloccare la trasmissione sinaptica fisiologica del cervello. Sembra migliore la strategia di andare ad inibire specifici recettori del glutammato o andare ad aumentare la velocità e l'efficacia di rimozione del glutammato rilasciato”, conclude Pietrobon.

Link all'articolo: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627320308965>