

1. Record Nr.	TD17048518
Autore	NAVARRO MORA, Graciela
Titolo	Role of neuroinflammation in experimental epilepsy [Tesi di dottorato]
Lingua di pubblicazione	Inglese
Formato	Tesi di dottorato
Livello bibliografico	Monografia
Note	diritti: info:eu-repo/semantics/closedAccess In relazione con info:eu-repo/semantics/altIdentifier/hdl/11562/337440
Sommario	<p>I modelli animali attualmente disponibili, pur limitati da una sovrapposizione solamente parziale con la patologia umana, hanno garantito numerosi progressi nella comprensione dei meccanismi di base dell'epilessia del lobo temporale (TLE). Ad oggi, non esistono trattamenti efficaci che proteggono dalla morte neuronale indotta dalle crisi e che siano efficaci nella prevenzione dei meccanismi patogenetici. Recenti evidenze suggeriscono una nuova prospettiva nello studio della epilettogenesi. Modulando le reazioni infiammatorie e la liberazione di neuromodulatori (citochine, chemochine, etc) potrebbero rappresentare una terapia efficace per prevenire o limitare il fenomeno della epilettogenesi nel sistema nervoso centrale (CNS). Inoltre, i composti che interagiscono specificamente con l'adesione cellulare potrebbero costituire una nuova generazione di farmaci anti-epilettogenici. Nel presente studio, è stato usato il modello della pilocarpina per indagare il ruolo del reclutamento leucocitario nell'epilessia. L'approccio multidisciplinare si è servito, tra le altre, di numerose tecniche, quali microscopia intravitale, quantificazione della permeabilità della barriera emato-encefalica (BBB), EEG per via telemetrica, MRI, valutazione comportamentale e immunoistochimica. Dapprima, siamo andati a vedere l'</p>

attivazione endoteliale ed abbiamo trovato che le crisi acute indotte dalla pilocarpina portano all'induzione o all'espressione di molecole di adesione. I risultati mostrano che le crisi evocate da pilocarpina sono associate a variazioni di molecole infiammatorie a livello dei vasi cerebrali. Inoltre, il trattamento con anticorpi anti-integrine  $\alpha$ 4 e il loro controllo corrispondente (VCAM-1) dopo lo status epilepticus è risultato efficace nella prevenzione di convulsioni spontanee durante la fase cronica. La deplezione dei neutrofilici ha ridotto lo sviluppo di status epilepticus e le convulsioni spontanee e ricorrenti, confermando il contributo dei leucociti nella patogenesi delle crisi. Questi dati indicano che il blocco dei fenomeni dipendenti dalle diverse fasi del reclutamento leucocitario può essere efficace per inibire la genesi delle crisi in questo modello. L'incremento dell'adesione leucocitaria dipendente della permeabilità della BBB, la iperpressione crisi-dipendente delle molecole di adesione e la vasodilatazione suggeriscono che le crisi e l'adesione leucocitaria partecipano attivamente e congiuntamente ad una sequenza di eventi che convergono nella epilessia cronica. L'inibizione delle interazioni leucocitarie-vascolari possono avere effetto tanto preventivo quanto terapeutico in un modello murino di questa frequente patologia del SNC.

Major advances in the understanding of basic mechanisms of epilepsy have come through studies of experimental models of temporal lobe epilepsy (TLE); However, several significant disparities between the features of the human disorder and those of the currently used animal models may have been insufficiently considered. In this regard, no effective treatments currently exist to protect the brain from seizure-induced cell death and prevent future development of chronic epilepsy. A new perspective is rising up in the study of epileptogenesis. Modulation of inflammatory reactions in the brain and targeting of inflammatory mediators may be effective therapeutic strategies to prevent or limit epileptogenesis in the vulnerable nervous system, and compounds which specifically interfere with the adhesive docking structure may constitute a new generation of highly specific anti-neuroinflammatory drugs. In the present study, pilocarpine model of TLE has been used to study the role of leukocyte recruitment in epilepsy. A direct effect on endothelial cells has been shown using pilocarpine when inducing epilepsy. Intravital microscopy, determination of blood-brain barrier (BBB) permeability, telemetry EEG, MRI, behavioral assessment and immunohistochemistry are some of the techniques here employed. We first studied endothelial activation and found that acute seizure activity following pilocarpine administration led to enhanced vascular expression of leukocyte adhesion molecules. Results showed that elicited seizure activity was associated with inflammatory changes in the central nervous system (CNS) vasculature. Furthermore, treatment with antibody to  $\alpha$ 4 integrin and its ligand VCAM-1 after status epilepticus was effective in preventing spontaneous convulsions during the chronic phase, and neutrophil depletion caused a substantial reduction in status epilepticus and spontaneous recurrent convulsions, confirming that leukocytes contribute to seizure pathogenesis. Leukocyte depletion results, strongly support the idea that blockade of leukocyte dependent phenomena such as recruitment steps is an effective way to inhibit seizure generation in this model. The increased leukocyte adhesion dependent BBB permeability, and the seizure-dependent hyperexpression of adhesion molecules and vasodilatation suggest that seizure activity

and leukocyte adhesion synergize in a selfamplifying cascade of events leading to chronic epilepsy. Inhibition of leukocytevascular interactions can have preventive as well as therapeutic effects in a mouse model of this debilitating disease.

---

Localizzazioni e accesso

[http://memoria.depositolegale.it/\\*/http://hdl.handle.net/11562/337440](http://memoria.depositolegale.it/*/http://hdl.handle.net/11562/337440)

---