

VALERIA MARIA GLORIA BRUNO
Curriculum Vitae

Parte I – Informazioni Generali

Nome e Cognome	Valeria Maria Gloria Bruno
----------------	----------------------------

Parte II – Titoli

Tipo	Anno	Istituzione	Note
Laurea	1988	Università di Catania	110/110 <i>cum laude</i> e proposta al premio “Barbagallo-Sangiorgi”
Abilitazione all’esercizio della professione medica	1988	Università di Catania	
Iscrizione all’Albo dei Medici Chirurghi	1989	Albo di Catania	Codice 9187
Iscrizione all’Albo dei Medici Chirurghi	2006	Albo di Isernia	Codice 00861
Specializzazione in Neurologia	1992	Università di Catania	50/50 <i>cum laude</i>
Dottorato di Ricerca	2001	Università di Urbino	Metodologie Biochimiche e Farmacologiche
Postdoctoral Fellow	1989-91	Stanford University, CA, USA	Neurobiology Program, Department of Neurology
Postdoctoral Fellow	1991-93	Stanford University, CA, USA	Neurobiology Program, Department of Anesthesia
Dirigente Medico I Livello	1999-01	IRCCS, Neuromed, Pozzilli	Responsabile Laboratorio
Professore Associato di Farmacologia	2001-	Università Sapienza, Roma	Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia “V. Erspamer”, Facoltà di Farmacia e Medicina, Polo Pontino (Canale E)
Consulente Scientifico	2002-	IRCCS, Neuromed, Pozzilli	Rapporto di Collaborazione Scientifica per la realizzazione di attività di ricerca nel campo biomedico con finalità traslazionali
Abilitazione Scientifica Nazionale I Fascia	2014	MIUR	Settore Scientifico Disciplinare BIO/14, Settore Concorsuale 05/G1 (I tornata 2012)
Membro del Comitato Etico Umano	2017-	IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)	Membro del Comitato Etico Umano
Vice Direttore	2019-	Università Sapienza, Roma	Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica, Dipartimento di

Membro del Comitato Etico Animale	2021	Università Sapienza, Roma	Fisiologia e Farmacologia "V. Erspamer", Facoltà di Farmacia e Medicina Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "V. Erspamer"
-----------------------------------	------	---------------------------	--

Parte III – Formazione

Tipo	Anno	Istituzione	Note
Laurea	1988	Università di Catania	110/110 <i>Cum laude</i> e proposta al premio "Barbagallo-Sangiorgi"
Abilitazione all'esercizio della professione medica	1988	Università di Catania	
Specializzazione in Neurologia	1992	Università di Catania	50/50 <i>cum laude</i>
Dottorato di Ricerca	2001	Università di Urbino	Metodologie Biochimiche e Farmacologiche
Studente Interno	1983-84	Università di Catania	Istituto di Fisiologia
Studente Interno	1985-86	Università di Catania	Istituto di Biochimica
Studente Interno	1987-88	Università di Catania	Istituto di Farmacologia
Medico Tirocinante	1988-89	Università di Catania	Istituto di Farmacologia
Postdoctoral Fellow	1989-91	Stanford University, CA, USA	Neurobiology Program, Department of Neurology
Postdoctoral Fellow	1991-93	Stanford University, CA, USA	Neurobiology Program, Department of Anesthesia
Medico Interno	1993-95	Università di Catania	Istituto di Farmacologia
Borsista	1996-99	IRCCS, Neuromed, Pozzilli	Polo Molise, Università Sapienza
Dirigente Medico I Livello	1999-01	IRCCS, Neuromed, Pozzilli	Senior Scientist, Laboratorio di Neurofarmacologia
Professore Associato di Farmacologia	2001-	Università Sapienza, Roma	Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "V. Erspamer", Facoltà di Farmacia e Medicina, Polo Pontino (Canale E)
Coordinatore di gruppo di Ricerca	2002-	IRCCS, Neuromed, Pozzilli	Dipartimento di Patologia Molecolare

Parte IV – Incarichi

IVA – Incarichi Accademici

Inizio Fine Istituzione Posizione

2001	-	Università Sapienza	Professore di Ruolo II Fascia in Farmacologia
2001	-	Università Sapienza	Attività di supervisore di studenti laureandi in Medicina e Chirurgia (Canale E) e in Infermieristica, e di studenti tirocinanti in Tecniche di Laboratorio Biomedico (Polo Molise). Membro di Commissioni di esami di profitto e di esami di Laurea in Medicina e Chirurgia, Infermieristica, Fisioterapia e Tecniche di Laboratorio Biomedico
2014	-	Università Sapienza	Membro del Collegio del Dottorato in Farmacologia e Tossicologia
2014	-	Università Sapienza	Attività di tutoraggio Dottorandi, Membro della commissione di esame di ammissione e di tesi di Dottorato di ricerca in Farmacologia e Tossicologia
2015	-	Università Sapienza	Membro del Consiglio Docenti della Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica
2016	-	Università Sapienza	Membro del Consiglio Docenti della Scuola di Specializzazione in Neurologia
2018	-	Università Sapienza, Polo Molise	Attività di III Missione (Tutoraggio degli studenti di scuole secondarie superiori)
2019	-	Università Sapienza	Vice Direttore della Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica
2021	-	Università Sapienza	Membro del Comitato Etico Animale
2021	-	Università Sapienza	Presidente di Commissione d'Aula per la prova di Ammissione a Medicina e Chirurgia in Lingua Inglese

IVB – Altri Incarichi

Inizio	Fine	Istituzione	Posizione
2002	-	IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)	Rapporto di Collaborazione Scientifica per la realizzazione di attività di ricerca nel campo biomedico con finalità traslazionali
2010	-	IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)	Coordinatore dell'Unità di Neurobiologia Molecolare e Cellulare, Dipartimento di Patologia Molecolare

2013	2016	AIFA	Membro del Comitato Didattico Scientifico del Master in SCIENZE REGOLATORIE DEL FARMACO
2012	-	MIUR	Revisore per la valutazione dei programmi e prodotti di ricerca Ministeriale del MIUR (REPRISSE)
2017	-	IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)	Membro del Comitato Etico Umano
2011	-	Frontiers in Experimental Pharmacology and Drug Discovery	Membro dell'Editorial Board – Review Editor
2012	-	Conference Papers in Pharmacology	Membro dell'Editorial Board
2016	2018	Current opinion in Pharmacology, Special issue in Neurosciences: Metabotropic Glutamate Receptors, Febbraio 2018 (Vol. 38)	Editore
1995	-	Journal of Neurochemistry; Fundamental & Clinical Pharmacology (rivista ufficiale dell'EPHAR); Experimental Neurology; British Journal of Pharmacology; Annals of Neurology; Current Medicinal Chemistry; Molecular Pharmacology (rivista ufficiale della American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics); Neuropharmacology; Journal of Neuroscience Research; Frontiers in Experimental Pharmacology and Drug Discovery; Neurobiology of Ageing; European Journal of Pharmacology; Brain Research; FASEB Journal, Molecular and Cellular Neuroscience; Frontiers in Psychiatry, Frontiers in Pharmacology, Journal of Neurological Sciences, Neuroscience, Neuroscience Journal.	Attività di Referee
1999	2021	2 nd -10 th International Meetings on Metabotropic Glutamate Receptors, Taormina.	Membro del Comitato Organizzatore
2015	-	IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)	Membro del Comitato Organizzatore della Notte dei Ricercatori (Terza Missione)
2015	2019	IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)-Polo Molise Sapienza	Alternanza Scuola-Lavoro, Polo Molise Sapienza
2021	-	Frontiers in Pharmacology	Associate Editor

Parte V – Attività Didattica

Anno	Istituzione	Corso di Laurea
1993-95	Università di Catania	Farmacologia per il Corso di Sessuologia della Scuola di Specializzazione in Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Bambino, Catania
1996-99	Università Sapienza, Polo Molise	Chimica e Propedeutica Biochimica per il Corso di Laurea in "Fisioterapista", e Chimica Generale ed Inorganica per il Corso di Laurea in "Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico" (I anno)
1999-10	Università Sapienza, Polo Molise	Istologia per i Corsi di Laurea in "Fisioterapista" ed in "Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico" (I anno)
1999-01	Università Sapienza, Polo Molise	Tecniche Diagnostiche di Anatomia Patologica (Istopatologia e Istochimica) per il Corso di Laurea in "Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico" (III anno)
2000-01	Università Sapienza, Polo Molise	Farmacologia per il Corso di Laurea in "Fisioterapista" (II anno)
2001-10	Università Sapienza, Polo Molise	Farmacologia per il Corso di Laurea in "Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico" (II anno)
2007-10	Università Sapienza, Polo Molise	Istologia per il Corso di Laurea in "Infermieristica" (I anno)
2008-	Università Sapienza, Polo Molise	Farmacologia per il Corso di Laurea in "Infermieristica" (II anno)
2003-	Università Sapienza, Polo Pontino, Latina	Farmacologia e Tossicologia, Facoltà di Farmacia e Medicina (Canale E)
2010-	Università Sapienza, Polo Molise	Farmacologia nel Corso Integrato di Primo Soccorso, Laurea in Tecniche Sanitarie di Laboratorio Biomedico
2009-10	Università Sapienza, Polo Molise	Infermieristica in psichiatria e salute mentale per il Corso di Laurea in "Infermieristica"
2013-16	Università Sapienza, Polo Molise	Basi Cellulari e Molecolari della Vita per il Corso di Laurea in Tecniche Sanitarie di Laboratorio Biomedico
2001	IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)	Attività di docenza relativamente progetto di formazione: Formazione di ricercatori e tecnici nell'isolamento, caratterizzazione e utilizzazione di cellule staminali nell'ambito del progetto di ricerca: <i>Messa a punto di nuove strategie terapeutiche mediante l'uso di cellule staminali da tessuto emopoietico (cse)-normativa di riferimento: Art. 9 D.M. N.593 del 08.08.2000.</i>
2016	Scuola Superiore Interdisciplinare delle Cefalee, Roma, Direttore Prof. F. Pierelli	Docente

2016 -	Università Sapienza	Docente di Farmacologia (II anno) alla Scuola di Specializzazione in Neurologia
2015 -	Università Sapienza	Docente alla Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica

Parte VI – Società di appartenenza, Premi, Onori

Anno	Titolo
1988-	Socio della Società Italiana di Farmacologia
1989-	Membro della Society for Neuroscience
1988-89	Borsa di Studio di 10 milioni dalla Farindustria, per lo studio dell'effetto dell'acido indolpiruvico sulla trasmissione eccitatoria
1990-91	Mc. Cormic Dean's Fellowship Award (10.000 dollari) alla Stanford University, per il miglior progetto di ricerca proposto da postdoctoral fellow stranieri
1991-92	Mc. Cormic Dean's Fellowship Award (10.000 dollari) alla Stanford University, per il miglior progetto di ricerca proposto da postdoctoral fellow stranieri
2000	Premio "Mosè Da Prada" (5.000.000 lire), per la ricerca sulla malattia di Parkinson, LIMPE (Lega Italiana per la Lotta contro la Malattia di Parkinson, le Sindromi Extrapiramidali e le Demenze).
2011	La Prof.ssa Bruno è stata inserita tra i Top Italian Scientists (TIS), avendo all'epoca un H-index di 36, come pubblicato da Via-Academy (Via-Academy.org; fonte: http://www.topitalianscientists.org). La Prof.ssa Bruno si inseriva quindi, come riportato in tale sito, tra i 10 (su 164) Professori Associati di Farmacologia ad avere un H-index superiore a 30.
2014	Beneficiaria dell'incentivo di cui all'art. 29, comma 19, della legge 240/2010 per professori ordinari, associati, e ricercatori.
2020-21	La Prof.ssa Bruno è inserita al 13° posto nella classifica mondiale dei Ricercatori (su 9.082) nel campo dei recettori metabotropici per il glutammato (ExpertScape: http://expertscape.com/ex/receptors%2C+metabotropic+glutamate).

Parte VII - Finanziamenti [finanziamenti come PI-Investigatore principale o Responsabile di Unità]

Anno	Titolo	Programma	Ruolo e durata
2001	Sviluppo di molecole innovative in grado di curare malattie neurodegenerative e neuroinfiammatorie	FIRB	Responsabile di Unità, 3 anni
2003	Studio del ruolo e della funzione dei recettori metabotropici per il glutammato in modelli animali di assenze spontanee	PRIN	Responsabile di Unità, 2 anni
2005	Ruolo dei recettori metabotropici per il glutammato nella fisiopatologia del dolore neuropatico: studio di un	PRIN	Responsabile di Unità, 2 anni

	meccanismo basato sull'interazione neuroni-glia		
2002	Studio della via di Wnt come determinante molecolare della risposta al litio in pazienti bipolari	Progetto di Ricerca di Ateneo	Responsabile di Unità, 1 anno
2003	Studio della via di Wnt come determinante molecolare della risposta al litio in pazienti bipolari	Progetto di Ricerca di Ateneo	Responsabile di Unità, 1 anno
2004	Individuazione di markers periferici predittivi della risposta al trattamento con sali di litio nei pazienti bipolari	Progetto di Ricerca di Ateneo	Responsabile di Unità, 1 anno
2005	Ricerca di marker di Malattia di Alzheimer mediante analisi proteomica di liquor e valutazione in vitro di neurotossicità	Progetto di Ricerca di Ateneo	Responsabile di Unità, 1 anno
2005	Ruolo della transglutaminasi in modelli sperimentali di parkinsonismo	Progetto Ricerca di Facoltà	Responsabile di Unità, 1 anno
2005	Differenziamento cellulare normale e patologico di tessuti a differente derivazione istogenetica: studi di biologia cellulare e molecolare	Acquisizione di medie e grandi attrezzature scientifiche	Responsabile di Unità
2006	Identificazione di markers periferici predittivi della risposta ai sali di litio in pazienti bipolari	Progetto di Ricerca di Ateneo	Responsabile di Unità, 1 anno
2008	Recettori metabotropici del glutammato come potenziali target farmacologici nella terapia del glioblastoma multiforme	Progetti di Ricerca Universitari (ex Ricerca di Ateneo)	Responsabile di Unità, 1 anno
2009	Basi genetiche dello stroke: analisi del gene DKK-3 come potenziale gene candidato per lo stroke nel modello animale e nell'uomo	Progetti di Ricerca Universitari	Responsabile di Unità, 1 anno
2009	“Il ruolo della proteina Dickkopf nei rapporti tra stress e depressione: studi di base e correlati clinici” e “Ruolo dei recettori mGlu3 per il glutammato nella produzione di fattori neurotrofici in modelli di parkinsonismo sperimentale”	Ricerche di Ateneo Federato	Responsabile di Unità, 1 anno
2010-11	Analisi scialoendoscopica delle ghiandole salivari maggiori nella xerostomia e applicazione endoduttale di farmaci scialogoghi: studio di fattibilità	Ricerche Universitarie	Responsabile di Unità, 2 anni
2014	Group I metabotropic glutamate receptors and regulation of synaptic	Ricerche Universitarie	PI, 1 anno

	plasticity in a mouse model of Angelman syndrome		
2015	I ligandi dei recettori metabotropici del glutammato del gruppo II nel trattamento della degenerazione neuronale di origine ischemica	Ricerche Universitarie	Responsabile di Unità, 1 anno
2002	Determinanti molecolari del parkinsonismo come substrato di strategie terapeutiche innovative	Ricerca Finalizzata, Ministero della Salute	Responsabile di Unità, 2 anni
2005	Malattie neurodegenerative ed insulto eccitotossico: ruolo dei recettori metabotropici del glutammato nei processi di neurodegenerazione/neuroprotezione	Ricerca Finalizzata, Ministero della Salute	Responsabile Unità, 2 anni
2009	Investigation of the specific role for mGlu2 and mGlu3 metabotropic glutamate receptors in chronic pain	Ricerca Finalizzata, Ministero della Salute	Responsabile Unità, 2 anni
2014	Studio del ruolo specifico dei recettori metabotropici per il glutammato mGlu2 e mGlu3 nel dolore cronico	Ricerca Finalizzata, Ministero della Salute	PI subentrante, 1 anno
2007	Messa a punto di nuove strategie terapeutiche mediante l'uso di cellule staminali da tessuto emopoietico (cse)- normativa di riferimento: Art.9 D.M. N.593 del 08.08.2000	Ministero della Salute	Responsabile Unità, 4 anni
2011	Progetto di Filiera – Industria della Salute - "Molise@healthnet" NORMATIVA DI RIFERIMENTO: POR FESR MOLISE 2007/2012 - attività I.2.1. "Aiuto alle imprese per attività di ricerca industriale, sviluppo sperimentale ed industrializzazione"	Regione Molise	Responsabile Unità, 4 anni
2012	Lead optimization and pharmacological characterization of selective mGlu3 PAMs as novel neuroprotective agents for Parkinson's Disease	Progetto finanziato dalla Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research nell'ambito della Therapeutics Development Initiative Fall 2011 Program alla Domain Therapeutics, Dr. Stephan Schann	Co-PI, 1 anno
2004	Modulazione farmacologica della produzione di chemiochine da parte delle cellule gliali	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 2 anni
2006	Studio dei determinanti molecolari delle assenze epilettiche	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero	PI, 2 anni

		della Salute all'IRCCS Neuromed	
2007	Ruolo dei recettori metabotropici del glutammato sottotipo 2 e 3 nei meccanismi di neurodegenerazione/neuroprotezione	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 2 anni
2007	Modelli sperimentali di ischemia cerebrale focale: studio della regolazione della degenerazione apoptotica e del ciclo cellulare come targets di farmaci neuroprotettivi	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 2 anni
2010	Ruolo dei recettori mGlu2/3 nei processi di neuroadattamento durante il trattamento con farmaci antidepressivi	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 2 anni
2012	Ruolo della lipoproteina Dickkopf-3 nello sviluppo dell'ischemia cerebrale	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 1 anno
2012	Studio della plasticità sinaptica in modelli genetici di depressione	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 1 anno
2012	Studio dell'azione analgesica del ceftriaxone	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 1 anno
2014	Interazione funzionale tra recettori mGlu1 e mGlu5 durante lo sviluppo del cervelletto e in modelli animali di atassie spinocerebellari	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 2 anni
2014	Studio del decorso temporale dell'azione analgesica di farmaci tradizionali e nuovi farmaci "epigenetici" in modelli murini di dolore cronico infiammatorio e neuropatico	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 2 anni
2014	Studio dei recettori mGlu5 nei meccanismi di plasticità neuronale in modelli di ischemia focale transitoria	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 2 anni
2014	Sviluppo preclinico dei modulatori allosterici positivi dei recettori mGlu1 nel trattamento dell'atassia spinocerebellare di tipo 1	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 3 anni
2016	Valutazione del ruolo dell'acido xanturenico, un ligando putativo endogeno dei recettori mGlu2 per il	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero	PI, 3 anni

	glutammato, in un modello sperimentale di sclerosi multipla, l'encefalomielite autoimmune sperimentale	della Salute all'IRCCS Neuromed	
2016	Studio del ruolo della glicoproteina Dickkopf-3 in modelli sperimentali in vitro ed in vivo di eccitotossicità	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 3 anni
2017	Studio dei meccanismi molecolari di regolazione dell'espressione del co-trasportatore K ⁺ -Cl ⁻ KCC2 neuronale durante lo sviluppo cerebellare	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 3 anni
2018	Ruolo dei recettori metabotropici per il glutammato mGlu2 nei meccanismi di neurodegenerazione e neuroinfiammazione nell'ischemia cerebrale	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 3 anni
2018	Studio delle molecole "quorum sensing" nei meccanismi di segnalazione tra microbioma e sistema nervoso centrale	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 3 anni
2019	Ruolo dei recettori metabotropici per il glutammato nella regolazione delle reti perineuronali nella corteccia cerebrale	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 3 anni
2019	Valutazione degli effetti terapeutici di antagonisti dei recettori metabotropici per il glutammato mGlu5 in modelli sperimentali di atassie spinocerebellari di tipo1	Progetto di Ricerca Corrente finanziato dal Ministero della Salute all'IRCCS Neuromed	PI, 3 anni

Parte VIII – Attività di Ricerca

Parole chiave

Breve descrizione

Recettori metabotropici per il glutammato	L'attività di ricerca è stata focalizzata sul ruolo dei recettori metabotropici per il glutammato nei meccanismi molecolari di neurodegenerazione coinvolti nella fisiopatologia di malattie del sistema nervoso centrale allo scopo di identificare nuovi bersagli molecolari per il trattamento farmacologico di malattia di Parkinson, ischemia cerebrale, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica, corea di Huntington, epilessia, dolore, schizofrenia, depressione e autismo monogenico (descritta in dettaglio per Temi di Ricerca nella Parte XIII).
Neurodegenerazione	
Neuroprotezione	
Neurofarmacologia	

Parte IX – Riassunto delle Produzione Scientifica

Tipo di Prodotto	Numero	Data Base	Inizio	Fine
Pubblicazioni Internazionali	148	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	1989	2021
Pubblicazioni Internazionali	4 su riviste non indicizzate	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	1989	2021
Capitoli di Libri Scientifici a diffusione internazionale (10) e italiana (3)	13	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	1988	2008
Capitoli di libri di testo	1	Ed. Minerva Medica, Torino https://www.minervamedica.it/it/index.php	2005	

Impact Factor Totale	652,137 (calcolato secondo l'anno di pubblicazione o il primo disponibile, "InCites Journal Citation Reports")
Impact factor medio per pubblicazione	4,406 (calcolato secondo l'anno di pubblicazione o il primo disponibile, "InCites Journal Citation Reports")
Impact factor degli ultimi 10 anni	220,040 (calcolato secondo l'anno di pubblicazione o il primo disponibile, "InCites Journal Citation Reports")
Citazioni Totali	8.269 (SCOPUS); 7.887 (Researcher ID, Web of Science)
Citazioni medie per Pubblicazione	55,87 (SCOPUS); 53,29 (Researcher ID, Web of Science)
Indice di Hirsch (H)	54 (SCOPUS); 53 (Researcher ID, Web of Science)

Parte X – Pubblicazioni generali. L'Impact Factor è stato calcolato da "InCites Journal Citation Reports" secondo l'anno di pubblicazione o il primo disponibile.

Impact Factor totale: 652,137 (148 pubblicazioni indicizzate)

Impact Factor medio per pubblicazione: 4,406

Impact Factor ultimi dieci anni: 220,040 (48 pubblicazioni indicizzate dal 2012)

1. Condorelli D.F., Ingrao F., Magrì G., Bruno V., Nicoletti F., Avola R. Activation of excitatory amino acid receptors reduces thymidine incorporation and cell proliferation rate in primary cultures of astrocytes. *Glia*, 1989, 2:67-69. **(I.F. 3,769)**

2. Nicoletti F., Bruno V., Fiore L., Cavallaro S., Canonico P.L. Inositol hexakisphosphate (phytic acid) enhances Ca^{2+} influx and D-[^3H]-aspartate release in cultured cerebellar neurons. *J. Neurochem.*, 1989, 53:1026-1030. **(I.F. 4,234)**
3. Nicoletti F., Cavallaro S., Bruno V., Virgili M., Catania M.V., Contestabile A., Canonico P.L. Gangliosides attenuate NMDA receptor-mediated excitatory amino acid release in cultured cerebellar neurons. *Neuropharmacology*, 1989, 28:1283-1286. **(I.F. 3,909)**
4. Nicoletti F., Magrì G., Ingraio F., Bruno V., Catania M.V., Dell'Albani P., Condorelli D.F., Avola R. Excitatory amino acids stimulate inositol phospholipid hydrolysis and reduce proliferation in cultured astrocytes. *J. Neurochem.*, 1990, 54:771-777. **(I.F. 4,234)**
5. Nicoletti F., Bruno V., Cavallaro S., Copani A., Sortino M.A., Canonico P.L. Specific binding sites for inositolhexakisphosphate in brain and anterior pituitary. *Mol. Pharmacol.*, 1990, 37:689-693. **(I.F. 4,921)**
6. Canonico P.L., Aronica E., Bruno V., Catania M.V., Aleppo G., Galavotti F., Nicoletti F. Pyrrolidone-carboxylic acid magnesium salt (PCA-Mg $^{2+}$) protects against seizures induced by excitatory amino acids. *Funct. Neurol.*, 1990, 5:121-126. **(I.F. 0,412)**
7. Bruno V., Canonico P.L., Aronica E., Nicoletti F., Scapagnini U. Modulation of excitatory amino acid receptors by indolpyruvic acid. *Neurosci. Res. Commun.*, 1991, 8:137-146. **(I.F. 0,874)**
8. Copani A., Canonico P.L., Catania M.V., Aronica E., Bruno V., Ratti E., van Amsterdam F.T., Gaviraghi G., Nicoletti F. Interaction between β -N-methylamino-L-alanine and excitatory amino acid receptors in brain slices and neuronal cultures. *Brain Res.*, 1991, 558:79-86. **(I.F. 2,119)**
9. Casabona G., Bruno V., Catania M.V., Sortino M.A., Nicoletti F., Scapagnini U., Canonico P.L. Thyrotropin releasing hormone (TRH) and its analogue, RGH 2202, accelerate maturation of cerebellar neurons "in vitro". *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 1992, 69:179-183. **(I.F. 1,823)**

10. Aleppo G., Pisani A., Copani A., Bruno V., Aronica E., D'Agata V., Canonico P.L., Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptors and neuronal toxicity. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1992, 318:137-145. **(I.F. 0,36)**
11. Bruno V., Scapagnini U., Canonico P.L. Excitatory amino acids and neurotoxicity. *Funct. Neurol.*, 1993, 8:279-292. **(I.F. 0,412)**
12. Bruno V., Copani A., Battaglia G., Raffaele R., Shinozaki H., Nicoletti F. Protective effect of the metabotropic glutamate receptor agonist, DCG-IV, against excitotoxic neuronal death. *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, 256:109-112. **(I.F. 1,96)**
13. Bruno V., Battaglia G., Copani A., Sortino M.A., Canonico P.L., Nicoletti F. Protective action of idebenone against excitotoxic degeneration in cultured cortical neurons. *Neurosci. Lett.*, 1994, 178:193-196. **(I.F. 1,768)**
14. Bruno V.M., Goldberg M.P., Dugan L.L., Giffard R.G., Choi D.W. Neuroprotective effect of hypothermia in cortical cultures exposed to oxygen-glucose deprivation or excitatory amino acids. *J. Neurochem.*, 1994, 63:1398-1406. **(I.F. 4,234)**
15. Copani A., Bruno V.M., Barresi V., Battaglia G., Condorelli D.F., Nicoletti F. Activation of metabotropic glutamate receptors prevents neuronal apoptosis in culture. *J. Neurochem.*, 1995, 64:101-108. **(I.F. 4,234)**
16. Copani A., Bruno V., Dell'Albani P., Battaglia G., Barresi V., Caruso A., Nicoletti F., Condorelli D.F. Growth conditions differentially affect the constitutive expression of primary response genes in cultured cerebellar granule cells. *Neurochem. Res.*, 1995, 20:611-616. **(I.F. 1,31)**
17. Copani A., Bruno V., Battaglia G., Leanza G., Pellitteri R., Russo A., Stanzani S., F. Nicoletti. Activation of metabotropic glutamate receptors protects cultured neurons against apoptosis induced by β -amyloid peptide. *Mol. Pharmacol.*, 1995, 47:890-897. **(I.F. 4,921)**
18. Dugan L.L.*, Bruno V.M.*, Amagasu S.M., Giffard R.G. Glia modulate the response of murine cortical neurons to excitotoxicity: glia exacerbate AMPA neurotoxicity. *J. Neurosci.*, 1995, 15: 4545-4555. * co-first authors **(I.F. 7,915)**

19. Bruno V., Sortino M.A., Scapagnini U., Nicoletti F., Canonico P.L. Antidegenerative effect of Mg²⁺-valproate in cultured cerebellar neurons. *Funct. Neurol.*, 1995, 10:121-130. **(I.F. 0,412)**
20. Bruno V., Copani A., Knöpfel T., Kuhn R., Casabona G., Dell'Albani P., Condorelli D.F., Nicoletti F. Activation of metabotropic glutamate receptors coupled to inositol phospholipid hydrolysis amplifies NMDA-induced neuronal degeneration in cultured cortical cells. *Neuropharmacology*, 1995, 34:1089-1098. **(I.F. 3,909)**
21. Bruno V., Battaglia G., Copani A., Giffard R.G., Raciti G., Raffaele R., Shinozaki H., Nicoletti F. Activation of class II or III metabotropic glutamate receptors protects cultured cortical neurons against excitotoxic degeneration. *Eur. J. Neurosci.*, 1995, 7:1906-1913. **(I.F. 3,947)**
22. Marinozzi M., Natalini B., Costantino G., Pellicciari R., Bruno V., Nicoletti F. Synthesis of 6,6-dicarboxy-3,4-methano-L-proline, a new constrained glutamate analog endowed with neuroprotective properties. *Farmaco*, 1996, 51:121-124. **(I.F. 0,446)**
23. Thomsen C., Bruno V., Nicoletti F., Marinozzi M., Pellicciari R. (2S,1'S,2'S,3'R)-2-(2'-carboxy-3'-phenylcyclopropyl)glycine, a potent and selective antagonist of type II metabotropic glutamate receptors. *Mol. Pharmacol.*, 1996, 50:6-9. **(I.F. 4,921)**
24. Nicoletti F., Bruno V., Copani A., Casabona G., Knöpfel T. Metabotropic glutamate receptors: a new target for the therapy of neurodegenerative disorders? *Trends Neurosci.*, 1996, 19:267-271. **(I.F. 17,084)**
25. Bertino L., Ruffini M.C., Copani A., Bruno V., Raciti G., Cambria A., Nicoletti F. Growth conditions influence DNA methylation in cultured cerebellar granule cells. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 1996, 95: 38-43. **(I.F. 1,823)**
26. Bruno V., Copani A., Bonanno L., Knöpfel T., Kuhn R., Roberts P.J., Nicoletti F. Activation of group III metabotropic glutamate receptors is neuroprotective in cortical cultures. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996, 310:61-66. **(I.F. 1,96)**

27. Bruno V., Copani A., Battaglia G., Dell'Albani P., Condorelli D.F., Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptors and neuronal degeneration in culture. *Adv. Neurol.*, 1996, 71:47-52. **(I.F. 1,89)**
28. Bruno V., Sureda F.X., Storto M., Casabona G., Caruso A., Knöpfel T., Kuhn R., Nicoletti F. The neuroprotective activity of group-II metabotropic glutamate receptors requires new protein synthesis and involves a glial-neuronal signaling. *J. Neurosci.*, 1997, 17:1891-1897. **(I.F. 7,915)**
29. Sureda F., Copani A., Bruno V., Knöpfel T., Meltzger R., Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptor agonists stimulate polyphosphoinositide hydrolysis in primary cultures of rat hepatocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, 338(2):R1-R2. **(I.F. 1,96)**
30. Copani A., Casabona G., Bruno V., Caruso A., Condorelli D.F., Messina A., Di Giorgi Gerevini V., Pin J.P., Kuhn R., Knöpfel T., Nicoletti F. The metabotropic receptor mGlu5 controls the onset of developmental apoptosis in cultured cerebellar neurons. *Eur. J. Neurosci.*, 1998, 10:2173-2184. **(I.F. 3,82)**
31. Bruno V., Wroblewska B., Wroblewski J.T., Fiore L., Nicoletti F. Neuroprotective activity of N-acetylaspartylglutamate in cultured cortical cells. *Neuroscience*, 1998, 85:751-757. **(I.F. 3,591)**
32. Battaglia G., Bruno V., Ngomba R.T., Di Grezia R., Copani A., Nicoletti F. Selective activation of group-II metabotropic glutamate receptors is protective against excitotoxic neuronal death. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, 356:271-274. **(I.F. 1,992)**
33. Bruno V., Battaglia G., Copani A., Casabona G., Storto M., Di Giorgi Gerevini V., Ngomba R., Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptors and neurodegeneration. *Progr. Brain Res.*, 1998, 116:209-221. **(I.F. 1,95)**
34. Bruno V., Battaglia G., Casabona G., Copani A., Caciagli F., Nicoletti F. Neuroprotection by glial metabotropic glutamate receptors is mediated by transforming growth factor- β . *J. Neurosci.*, 1998, 18:9594-9600. **(I.F. 8,403)**
35. Bruno V., Battaglia G., Kingston A., O'Neill J.M., Catania M.V., Di Grezia R., Nicoletti F. Neuroprotective activity of the potent and selective mGlu1a metabotropic glutamate receptor

antagonist, (+)-2-methyl-4-carboxyphenylglycine (LY367385): comparison with LY357366, an antagonist of mGlu1a and mGlu5 receptors. *Neuropharmacology*, 1999, 38:199-207. **(I.F. 4,176)**

36. Gasparini F., Bruno V., Battaglia G., Lukic S., Leonhardt T., Inderbitzin W., Laurie D., Sommer B., Varney M.A., Hess S.D., Johnson C.E., Kuhn R., Urwyler S., Sauer D., Portet C., Schmutz M., Nicoletti F., Flor P.J. (R,S)-4-phosphonophenylglycine, a potent and selective group III metabotropic glutamate receptor agonist, is anticonvulsive and neuroprotective in vivo. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1999, 289:1678-1687. **(I.F. 3,3)**

37. Ciccarelli R., Di Iorio P., Bruno V., Battaglia G., D'Alimonte I., D'Onofrio M., Nicoletti F., Caciagli F. Activation of A1 adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of nerve growth factor and S-100 β protein from cultured astrocytes. *Glia*, 1999, 27:275-281. **(I.F. 4,245)**

38. Nicoletti F., Bruno V., Catania M.V., Battaglia G., Copani A., Barbagallo G., Ceña V., Sanchez-Prieto J., Spano P.F., Pizzi M. Group-I metabotropic glutamate receptors: hypotheses to explain their dual role in neurotoxicity and neuroprotection. *Neuropharmacology*, 1999, 38:1477-1484. **(I.F. 4,176)**

39. Kingston A.E., O'Neill M.J., Bond A., Bruno V., Battaglia G., Nicoletti F., Harris J.R., Clark B.P., Monn J.A., Lodge D., Schoepp D.D. Neuroprotective actions of novel and potent ligands of group I and group II metabotropic glutamate receptors. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1999, 890:438-849 **(I.F. 0.964)**

40. Battaglia G., La Russa M., Bruno V., Arenare L., Ippolito R., Copani A., Bonina F., Nicoletti F. Systemically administered D-glucose conjugates of 7-chlorokynurenic acid are centrally available and exert anticonvulsant activity in rodents. *Brain Res.*, 2000, 860:149-156. **(I.F. 2,526)**

41. Bruno V.*, Copani A.*, Besong G., Scoto G., Nicoletti F. Neuroprotective activity of chemokines against N-methyl-D-aspartate or β -amyloid-induced toxicity in culture. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 399:117-121. *co-first authors **(I.F. 2,236)**

42. Bonina F.P., Arenare L., Ippolito R., Boatto G.P., Battaglia G., Bruno V., De Caprariis A. Synthesis, pharmacokinetics and anticonvulsant activity of 7-chlorokynurenic acid prodrugs. *Int. J. Pharm.*, 2000 Jul, 202:79-88. **(I.F. 1,503)**
43. Bruno V.*, Ksiazek I.*, Battaglia G., Lukic S., Leonhardt T., Sauer D., Gasparini F., Kuhn R., Nicoletti F., Flor P.J. Selective blockade of metabotropic glutamate receptor subtype 5 is neuroprotective. *Neuropharmacology*, 2000, 39:2223-2230. *co-first authors **(I.F. 4,125)**
44. Bruno V., Battaglia G., Ksiazek I., van der Putten H., Catania M.V., Giuffrida R., Lukic S., Leonhardt T., Inderbitzin W., Gasparini F., Kuhn R., Hampson D., Nicoletti F., Flor P.J. Selective activation of mGlu4 metabotropic glutamate receptors is protective against excitotoxic neuronal death. *J. Neurosci.*, 2000, 20:6413-6420. **(I.F. 8,502)**
45. Copani A., Uberti D., Sortino M.A., Bruno V., Nicoletti F., Memo M. Activation of cell cycle-associated proteins in neuronal death: a mandatory or dispensable path? *Trends Neurosci.*, 2001, 24:25-31. **(I.F. 16,475)**
46. Battaglia G., Bruno V., Pisani A., Centone D., Catania M.V., Calabresi P., Nicoletti F. Selective blockade of type-I metabotropic glutamate receptors induces neuroprotection by enhancing GABAergic transmission. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2001, 17:1071-1083. **(I.F. 5,446)**
47. Bruno V., Battaglia G., Copani A., Cespédes M.V., Galindo M. F., Ceña V, Sánchez-Prieto J., Gasparini F., Kuhn R., Flor P.J., Nicoletti F. An activity-dependent switch from facilitation to inhibition in the control of excitotoxicity by group-I metabotropic glutamate receptors. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, 13:1469-1478. **(I.F. 3,919)**
48. Bruno V., Battaglia G., Copani A., D'Onofrio M., Di Iorio P., De Blasi A., Melchiorri D., Flor P.J., Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptor subtypes as targets for neuroprotective drugs. *J. Cereb. Blood Flow & Metab.*, 2001, 21:1013-1033. **(I.F. 5,477)**
49. Melchiorri D., Bruno V., Besong G., Ngomba R., Cuomo L., De Blasi A., Copani A., Moschella C, Storto M., Nicoletti F., Lepperdinger G., Passarelli F. The mammalian homologue of the novel peptide Bv8 is expressed in the central nervous system and supports neuronal survival by activating the MAP kinase/PI-3-kinase pathways. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, 13:1694-1702. **(I.F. 3,919)**

50. Besong G., Battaglia G., D'Onofrio M., Di Marco R., Ngomba R.T., Storto M., Castiglione M., Mangano K., Busceti C.L., Nicoletti F.R., Bacon K., Tusche M., Valenti O., Conn P.J., Bruno V., Nicoletti F. Activation of group III metabotropic glutamate receptors inhibits the production of RANTES in glial cell cultures. *J. Neurosci.*, 2002, 22:5403-5411. **(I.F. 8,045)**
51. Iacovelli L.*, Bruno V.*, Salvatore L., Melchiorri D., Gradini R., Caricasole A., Barletta E., De Blasi A., Nicoletti F. Native group-III metabotropic glutamate receptors are coupled to the mitogen-activated protein kinase/phosphatidylinositol-3-kinase pathways. *J. Neurochem.*, 2002, 82:216-223. *co-first authors **(I.F. 4,969)**
52. Caricasole A., Bruno V., Cappuccio I., Melchiorri D., Copani A., Nicoletti F. A novel rat gene encoding a Humanin-like peptide endowed with broad neuroprotective activity. *FASEB J.*, 2002, 16: 1331-1333. **(I.F. 7,252)**
53. Flor P.J., Battaglia G., Nicoletti F., Gasparini F., Bruno V. Neuroprotective activity of metabotropic glutamate receptor ligands. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2002, 513:197-223. **(I.F. 0,642)**
54. D'Onofrio M., Arcella A., Bruno V., Ngomba R.T., Battaglia G., Lombardi V., Ragona G., Calogero A., Nicoletti F. Pharmacological blockade of mGlu2/3 metabotropic glutamate receptors reduces cell proliferation in cultured human glioma cells. *J. Neurochem.*, 2003, 84:1288-1295. **(I.F. 4,825)**
55. Battaglia G., Busceti C. L., Pontarelli F., Biagioni F., Fornai F., Paparelli A., Bruno V., Ruggieri S., Nicoletti F. Protective role of group-II metabotropic glutamate receptors against nigro-striatal degeneration induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mice. *Neuropharmacology*, 2003, 45:155-166. **(I.F. 3,801)**
56. Maj M.*, Bruno V.*, Dragic Z., Yamamoto R., Battaglia G., Inderbitzin W., Stoehr N., Stein T., Gasparini F., Vranesic I., Kuhn R., Nicoletti F., Flor P. J. (-)-PHCCC, a positive allosteric modulator of mGluR4: characterization, mechanism of action, and neuroprotection. *Neuropharmacology*, 2003, 45:895-906. **(I.F. 3,801)** *co-first authors

57. Battaglia G., Busceti C. L., Molinaro G., Biagioni F., Storto M., Fornai F., Nicoletti F., Bruno V. Endogenous activation of mGlu5 metabotropic glutamate receptor contributes to the development of nigro-striatal damage induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mice. *J. Neurosci.*, 2004, 24:828-835. **(I.F. 7,907)**
58. Caruso A., Di Giorgi Gerevini V., Castiglione M., Marinelli F., Tomassini V., Pozzilli C., Caricasole A., Bruno V., Caciagli F., Moretti A., Nicoletti F., Melchiorri D. Testosterone amplifies excitotoxic damage of cultured oligodendrocytes. *J. Neurochem.*, 2004, 88:1179-1185. **(I.F. 4,824)**
59. Storto M., Battaglia G., Gradini R., Bruno V., Nicoletti F., Vairetti M.P. Mouse hepatocytes lacking mGlu5 metabotropic glutamate receptors are less sensitive to hypoxic damage. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, 497:25-27. **(I.F. 2,432)**
60. Calò L., Bruno V., Spinsanti P., Molinaro G., Korkhov V., Esposito Z., Patanè M., Melchiorri D., Freissmuth M., Nicoletti F. Interactions between ephrin-B and mGlu1 metabotropic glutamate receptors in brain tissue and cultured neurons. *J. Neurosci.*, 2005, 25:2245-2254. **(I.F. 7,506)**
61. Cappuccio I., Calderone A., Busceti C.L., Biagioni F., Pontarelli F., Bruno V., Storto M., Terstappen G.T., Gaviraghi G., Fornai F., Battaglia G., Melchiorri D., Zukin R.S., Nicoletti F., Caricasole A. Induction of Dickkopf-1, a negative modulator of the Wnt pathway, is required for the development of ischemic neuronal death. *J. Neurosci.*, 2005, 25:2647-2657. **(I.F. 7,506)**
62. Marganella C., Bruno V., Matrisciano F., Reale C., Nicoletti F., Melchiorri D. Comparative effects of levobupivacaine and racemic bupivacaine on excitotoxic neuronal death in culture and N-methyl-D-aspartate-induced seizures in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 2005, 518:111-115. **(I.F. 2,477)**
63. Arcella A., Carpinelli G., Battaglia G., D'Onofrio M., Santoro F., Ngomba T.R., Bruno V., Casolini P., Giangaspero F., Nicoletti F. Pharmacological blockade of group-II metabotropic glutamate receptors reduces the growth of glioma cells in vivo. *Neuro Oncol.*, 2005, 7:236-245. **(I.F. 4,150)**
64. Ngomba R.T., Biagioni F., Casciato S., Willems-van Bree E., Battaglia G., Bruno V., Nicoletti F., van Luijtelaaar E.L.J.M. The preferential mGlu2/3 receptor antagonist, LY341495, reduces the

frequency of spike-wave discharges in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology*, 2005, 49 (Suppl. 1):89-103. **(I.F. 3,637)**

65. Rampello L., Alvano A., Battaglia G., Bruno V., Raffaele R., Nicoletti F. Tic disorders: from pathophysiology to treatment. *J. Neurol.*, 2006, 253:1-15. **(I.F. 2,984)**

66. Storto M., Capobianco L., Battaglia G., Molinaro G., Gradini R., Riozzi B., Di Mambro A., Mitchel J.K., Bruno V., Vairetti M.P., Rutter G.A., Nicoletti F. Insulin secretion is controlled by type-5 metabotropic glutamate receptors. *Mol. Pharmacol.*, 2006, 69:1234-1241. **(I.F. 4,469)**

67. Calò L., Cinque C., Patanè M., Schillaci D., Battaglia G., Melchiorri D., Nicoletti F., Bruno V. Interaction between ephrins/Eph receptors and excitatory amino acid receptors: possible relevance in the regulation of synaptic plasticity and in the pathophysiology of neuronal degeneration. *J. Neurochem.*, 2006, 98:1-10. **(I.F. 4,260)**

68. Battaglia G., Busceti C.L., Molinaro G., Biagioni F., Traficante F., Nicoletti F., Bruno V. Pharmacological activation of mGlu4 metabotropic glutamate receptors reduces nigro-striatal degeneration in mice treated with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *J. Neurosci.*, 2006, 26:7222-7229. **(I.F. 7,453)**

69. Lazzeri G, Lenzi P, Gesi M, Ferrucci M, Fulceri F, Ruggieri S, Bruno V, Fornai F. In PC12 cells neurotoxicity induced by methamphetamine is related to proteasome inhibition. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2006, 1074:174-177. **(I.F. 1,93)**

70. Beraudi A., Bruno V., Battaglia G., Biagioni F., Rampello L., Nicoletti F., Poli A. Pharmacological activation of mGlu2/3 metabotropic glutamate receptors protects retinal neurons against anoxic damage in the goldfish *Carassius auratus*. *Exp. Eye Res.*, 2007, 84:544-552. **(I.F. 2,651)**

71. Busceti C.L., Biagioni F., Aronica E., Riozzi B., Storto M., Battaglia G., Giorgi F.S., Gradini R., Fornai F., Caricasole A., Nicoletti F., Bruno V. Induction of the Wnt inhibitor, Dickkopf-1, is associated with neurodegeneration related to temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48:694-705. **(I.F. 3,569)**

72. Ciccarelli R., D'Alimonte I., Ballerini P., D'Auro M., Nargi E., Buccella S., Di Iorio P., Bruno V., Nicoletti F., Caciagli F. Molecular signalling mediating the protective effect of A1 adenosine and mGlu3 metabotropic glutamate receptor activation against apoptosis by oxygen/glucose deprivation in cultured astrocytes. *Mol. Pharmacol.*, 2007, 71:1369-1380. **(I.F. 4,088)**
73. Lazzeri G, Lenzi P, Busceti CL, Ferrucci M, Falleni A, Bruno V, Paparelli A, Fornai F. Mechanisms involved in the formation of dopamine-induced intracellular bodies within striatal neurons. *J. Neurochem.*, 2007, 101:1414-27. **(I.F. 4,451)**
74. Nicoletti F., Battaglia G., Storto M., Ngomba R., Iacovelli L., Arcella A., Gradini R., Sale P., Rampello L., De Vita T., Di Marco R., Melchiorri D., Bruno V. Metabotropic glutamate receptors: beyond the regulation of synaptic transmission. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32 (Suppl. 1):S40-S45. **(I.F. 4,422)**
75. Corti C., Battaglia G., Molinaro G., Riozzi B., Pittaluga A., Corsi M., Mugnaini M., Nicoletti F., Bruno V. The use of knock-out mice unravels distinct roles for mGlu2 and mGlu3 metabotropic glutamate receptors in mechanisms of neurodegeneration/neuroprotection. *J. Neurosci.*, 2007, 27:8297-8308. **(I.F. 7,49)**
76. Orlando R.M., Caruso A., Molinaro G., Motolese M., Matrisciano F., Togna G., Melchiorri D., Nicoletti F., Bruno V. Nanomolar concentrations of anabolic-androgenic steroids amplify excitotoxic neuronal death in mixed mouse cortical cultures. *Brain Res.*, 2007, 1165:21-29. **(I.F. 2,218)**
77. Ngomba R.T., Ferraguti F., Badura A., Citraro R., Santolini I., Battaglia G., Bruno V., De Sarro G., Simonyi A., van Luijtelaar G., Nicoletti F. Positive allosteric modulation of metabotropic glutamate 4 (mGlu4) receptors enhances spontaneous and evoked absence seizures. *Neuropharmacology*, 2008, 54:344-354. **(I.F. 3,383)**
78. Molinaro G., Battaglia G., Riozzi B., Storto M., Fucile S., Eusebi F., Nicoletti F., Bruno V. GABAergic drugs become neurotoxic in cortical neurons pre-exposed to brain-derived neurotrophic factor. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2008, 37:312-322. **(I.F. 3,934)**
79. Busceti C.L., Biagioni F., Riozzi B., Battaglia G., Storto M., Cinque C., Molinaro G., Gradini R., Caricasole A., Canudas A.M., Bruno V., Nicoletti F., Fornai F. Enhanced tau phosphorylation in the

hippocampus of mice treated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (“Ecstasy”). *J. Neurosci.*, 2008, 28:3234-3245. **(I.F. 7,452)**. Recensito in *Nature Medicine* 2008, 14(5): 492.

80. Caraci F., Busceti C., Biagioni F., Aronica E., Mastroiacovo F., Cappuccio I., Battaglia G., Bruno V., Caricasole A., Copani A., Nicoletti F. The Wnt antagonist, Dickkopf-1, as a target for the treatment of neurodegenerative disorders. *Neurochem. Res.*, 2008, 33:2401-2406. **(I.F. 2,26)**

81. Messina S., Molinaro G., Bruno V., Battaglia G., Spinsanti P., Di Pardo A., Nicoletti F., Frati L., Porcellini A. Enhanced expression of Harvey ras induced by serum deprivation in cultured astrocytes. *J. Neurochem.*, 2008, 106:551-559. **(I.F. 4,5)**

82. Matrisciano F., Caruso A., Orlando R., Marchiafava M., Bruno V., Battaglia G., Gruber S.H., Melchiorri D., Tatarelli R., Girardi P., Mathè A.A., Nicoletti F. Defective group-II metabotropic glutamate receptors in the hippocampus of spontaneously depressed rats. *Neuropharmacology*, 2008, 55:525-531. **(I.F. 3,383)**

83. Fazio F., Notartomaso S., Aronica E., Storto M., Battaglia G., Vieira E., Gatti S., Bruno V., Biagioni F., Gradini R., Nicoletti F., Di Marco R. Switch in the expression of mGlu1 and mGlu5 metabotropic glutamate receptors in the cerebellum of mice developing experimental autoimmune encephalomyelitis and in autaptic cerebellar samples from patients with multiple sclerosis. *Neuropharmacology*, 2008, 55:491-499. **(I.F. 3,383)**

84. D’Antoni S., Berretta A., Bonaccorso C.M., Bruno V., Aronica E., Nicoletti F., Catania M.V. Metabotropic glutamate receptors in glial cells. *Neurochem. Res.*, 2008, 33:2436-2443. **(I.F. 2,26)**

85. Mastroiacovo F., Busceti C.L., Biagioni F., Moyanova S.G., Meisler M.H., Battaglia G., Caricasole A., Bruno V., Nicoletti F. Induction of the Wnt antagonist, Dickkopf-1, contributes to the development of neuronal death in models of brain focal ischemia. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, 2009, 29:264-272. **(I.F. 5,457)**

86. Seeman P., Battaglia G., Corti C., Corsi M., Bruno V. Glutamate receptor mGlu2 and mGlu3 knockout striata are dopamine supersensitive, with elevated D2^{High} receptors and marked supersensitivity to the dopamine agonist (+)PHNO. *Synapse*, 2009, 63:247-251. **(I.F. 2,557)**

87. Iacovelli L., Molinaro G., Battaglia G., Motolese M., Di Menna L., Alfiero M., Blahos J., Matrisciano F., Corsi M., Corti C., Bruno V., De Blasi A., Nicoletti F. Regulation of group II metabotropic glutamate receptors by G protein-coupled receptor kinases: mGlu2 receptors are resistant to homologous desensitization. *Mol. Pharmacol.*, 2009, 75:991-1003. **(I.F.4,531)**
88. Molinaro G., Battaglia G., Riozzi B., Di Menna L., Rampello L., Bruno V., Nicoletti F. Memantine treatment reduces the expression of the K⁺/Cl⁻ cotransporter KCC2 in the hippocampus and cerebral cortex, and attenuates behavioural responses mediated by GABA_A receptor activation in mice. *Brain Res.*, 2009, 1265:75-79. **(I.F. 2,463)**
89. Molinaro G., Traficante A., Riozzi B., Di Menna L., Curto M., Pallottino S., Nicoletti F., Bruno V., Battaglia G. Activation of mGlu2/3 metabotropic glutamate receptors negatively regulates the stimulation of inositol phospholipid hydrolysis mediated by 5-HT_{2A} serotonin receptors in the frontal cortex of living mice. *Mol. Pharmacol.*, 2009, 76:379-387. **(I.F. 4,531)**
90. Battaglia G., Molinaro G., Riozzi B., Storto M., Busceti C.L., Spinsanti P., Bucci D., Di Liberto V., Mudò G., Corti C., Corsi M., Nicoletti F., Belluardo N., Bruno V. Activation of mGlu3 receptors stimulates GDNF in striatal neurons. *PLoS One*, 2009, 4:e6591. **(I.F. 4,351)**
91. Giuffrida M.L., Caraci F., Pignataro B., Cataldo S., De Bona P., Bruno V., Molinaro G., Pappalardo G., Messina A., Palmigiano A., Garozzo D., Nicoletti F., Rizzarelli E., Copani A. Beta-amyloid monomers are neuroprotective. *J. Neurosci.*, 2009, 29:10582-10587. **(I.F. 7,178)**
92. Molinaro G., Pietracupa S., Di Menna L., Pescatori L., Usiello A., Battaglia G., Nicoletti F., Bruno V. D-aspartate activates mGlu receptors coupled to polyphosphoinositide hydrolysis in neonate rat brain slices. *Neurosci. Lett.*, 2010, 478:128-130. **(I.F. 2,055)**
93. Fallarino F., Volpi C., Fazio F., Notartomaso S., Vacca C., Busceti C.L., Bicciato S., Battaglia G., Bruno V., Puccetti P., Fioretti C.M., Nicoletti F., Grohmann U., Di Marco R. Metabotropic glutamate receptor-4 modulates adaptive immunity and restrains neuroinflammation. *Nat. Med.*, 2010, 16:897-902. **(I.F. 25,43)**
94. Bruno V., Battaglia G., Nicoletti F. The advent of monoclonal antibodies in the treatment of chronic autoimmune diseases. *Neurol. Sci.*, 2011, 31 (Suppl. 3):283-288. **(I.F. 1,315)**

95. Moyanova S., Mastroiacovo F., Kortenska L., Mitreva R., Fardone E., Santolini I., Sobrado M., Battaglia G., Bruno V., Nicoletti F., Ngomba T.R. Protective role for type 4 metabotropic glutamate receptors against ischemic brain damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2011, 31:1107-18. **(I.F. 5,008)**
96. Caraci F., Molinaro G., Battaglia G., Giuffrida M.L., Riozzi B., Traficante A., Bruno V., Cannella M., Merlo S., Wang X., Heinz B.A., Nisenbaum E.S., Britton T.C., Drago F., Sortino M.A., Copani A., Nicoletti F. Targeting group II metabotropic glutamate (mGlu) receptors for the treatment of psychosis associated with Alzheimer's disease: selective activation of mGlu2 receptors amplifies β -amyloid toxicity in cultured neurons, whereas dual activation of mGlu2 and mGlu3 receptors is neuroprotective. *Mol. Pharm.*, 2011, 79:618-626. **(I.F. 4,883)**
97. Battaglia G., Cannella M., Riozzi B., Orobello S., Maat-Schieman M.L., Aronica E., Busceti C.L., Ciarmiello A., Alberti S., Amico E., Sassone J., Sipione S., Bruno V., Frati L., Nicoletti F., Squitieri F. Early defect of transforming growth factor β 1 formation in Huntington's disease. *J. Cell. Mol. Med.*, 2011, 15:555-571. **(I.F. 4,125)**
98. Caraci F., Battaglia G., Bruno V., Bosco P., Carbonaro V., Giuffrida M.L., Drago F., Sortino M.A., Nicoletti F., Copani A. TGF- β 1 pathway as a new target for neuroprotection in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci. Ther.*, 2011, 17:237-249. **(I.F. 4,443)**
99. Matrisciano F., Busceti C.L., Bucci D., Orlando R., Caruso A., Molinaro G., Cappuccio I., Riozzi B., Gradini R., Motolese M., Caraci F., Copani A., Scaccianoce S., Melchiorri D., Bruno V., Battaglia G., Nicoletti F. Induction of the Wnt antagonist Dickkopf-1 is involved in stress-induced hippocampal damage. *PLoS One*, 2011, 6:e16447. **(I.F. 4,092)**
100. Ngomba R.T., Santolini I., Biagioni F., Molinaro G., Simonyi A., van Rijn C.M., D'Amore V., Mastroiacovo F., Olivieri G., Gradini R., Ferraguti F., Battaglia G., Bruno V., Puliti A., van Lujtelaar G., Nicoletti F. Protective role for type-1 metabotropic glutamate receptors against spike and wave discharges in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology*, 2011, 60:1281-1291. **(I.F. 4,814)**

101. Caraci F., Spampinato S., Sortino M.A., Bosco P., Battaglia G., Bruno V., Drago F., Nicoletti F., Copani A. Dysfunction of TGF- β 1 signaling in Alzheimer's disease: perspectives for neuroprotection. *Cell Tissue Res.*, 2012, 347:291-301. **(I.F. 3,667)**
102. Spampinato S.F., Molinaro G., Merlo S., Iacovelli L., Caraci F., Battaglia G., Nicoletti F., Bruno V., Sortino M.A. Estrogen receptors and type 1 metabotropic glutamate receptors are interdependent in protecting cortical neurons against β -amyloid toxicity. *Mol. Pharmacol.*, 2012, 81:12-20. **(I.F. 4,411)**
103. Caraci F., Battaglia G., Sortino M.A., Spampinato S., Molinaro G., Copani A., Nicoletti F., Bruno V. Metabotropic glutamate receptors in neurodegeneration/neuroprotection: Still a hot topic? *Neurochem. Int.*, 2012, 61:559-65. **(I.F. 2,659)**
104. Fazio F., Lionetto L., Molinaro G., Bertrand H.O., Acher F., Ngomba R.T., Notartomaso S., Curini M., Rosati O., Scarselli P., Di Marco R., Battaglia G., Bruno V., Simmaco M., Pin J.P., Nicoletti F., Goudet C. Cinnabarinic acid, an endogenous metabolite of the kynurenine pathway, activates type 4 metabotropic glutamate receptors. *Mol. Pharmacol.*, 2012, 81:643-56. **(I.F. 4,411)**
105. Busceti C.L., Bucci D., Molinaro G., Di Pietro P., Zangrandi L., Gradini R., Moratalla R., Battaglia G., Bruno V., Nicoletti F., Fornai F. Lack or inhibition of dopaminergic stimulation induces a development increase of striatal tyrosine hydroxylase-positive interneurons. *PLoS One*, 2012, 7:e44025. **(I.F. 3,73)**
106. Bernabucci M., Notartomaso S., Zappulla C., Fazio F., Cannella M., Motolese M., Battaglia G., Bruno V., Gradini R., Nicoletti F. N-Acetyl-cysteine causes analgesia by reinforcing the endogenous activation of type-2 metabotropic glutamate receptors. *Mol. Pain*, 2012, 8:77. **(I.F. 3,774)**
107. Spampinato S.F., Merlo S., Molinaro G., Battaglia G., Bruno V., Nicoletti F., Sortino M.A. Dual effect of 17 β -estradiol on NMDA-induced neuronal death: involvement of metabotropic glutamate receptor 1. *Endocrinology*, 2012, 153:5940-5948. **(I.F. 4,717)**

108. Di Menna L., Molinaro G., Di Nuzzo L., Zappulla C., Pozzilli C., Turrini R., Caraci F., Copani A., Battaglia G., Nicoletti F., Bruno V. Fingolimod protects cultured cortical neurons against excitotoxic death. *Pharmacol. Res.*, 2013, 67:1-9. **(I.F. 3,976)**
109. Pignatelli M., Piccinin S., Molinaro G., Di Menna L., Riozzi B., Cannella M., Motolese M., Vetere G., Catania M.V., Battaglia G., Nicoletti F., Nisticò R., Bruno V. Changes in mGlu5 receptor-dependent synaptic plasticity and coupling to homer proteins in the hippocampus of Ube3A hemizygous mice modeling Angelman syndrome. *J. Neurosci.*, 2014, 34:4558-66. **(I.F. 6,344)**
110. Nicoletti F., Bruno V., Ngomba R.T., Gradini R., Battaglia G. Metabotropic glutamate receptors as drug targets: what's new? *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2015, 20:89-94. **(I.F. 4,769)**
111. Battaglia G., Riozzi B., Bucci D., Di Menna L., Molinaro G., Pallottino S., Nicoletti F., Bruno V. Activation of mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances GDNF and GLT-1 formation in the spinal cord and rescues motor neurons in the SOD-1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Dis.*, 2015, 74:126-136. **(I.F. 4,856)**
112. Cannella M., Motolese M., Bucci D., Molinaro G., Gradini R., Bruno V., Nicoletti F., Battaglia G. Changes in the expression of genes encoding for mGlu4 and mGlu5 receptors and other regulators of the indirect pathway in acute mouse models of drug-induced parkinsonism. *Neuropharmacology*, 2015, 95:50-58. **(I.F. 4,936)**
113. Busceti C.L., Di Pietro P., Riozzi B., Traficante A., Biagioni F., Nisticò R., Fornai F., Battaglia G., Nicoletti F., Bruno V. 5-HT_{2C} serotonin receptor blockade prevents tau protein hyperphosphorylation and corrects the defect in hippocampal synaptic plasticity caused by a combination of environmental stressors in mice. *Pharmacol. Res.*, 2015, 99:258-268. **(I.F. 4,816)**
114. Motolese M., Mastroiacovo F., Cannella M., Bucci D., Gaglione A., Riozzi B., Lutjens R, Poli M.S., Celanire S., Bruno V., Battaglia G., Nicoletti F. Targeting type-2 metabotropic glutamate receptors to protect vulnerable hippocampal neurons against ischemic damage. *Mol. Brain*, 2015, 8:66. **(I.F. 3,745)**
115. Fazio F., Lionetto L., Curto M., Iacovelli L., Cavallari M., Zappulla C., Ulivieri M., Napoletano F., Capi M., Corigliano V., Scaccianoce S., Caruso A., Miele J., De Fusco A., Di Menna L.,

Comparelli A., De Carolis A., Nisticò R., De Blasi A., Girardi P., Bruno V., Battaglia G., Nicoletti F., Simmaco M. Xanthurenic acid activates mGlu2/3 metabotropic glutamate receptors and is a potential trait marker for schizophrenia. *Sci. Rep.*, 2015, 5:17799. **(I.F. 5,228)**

116. Romano M.R., Di Menna L., Scarselli P., Mascio G., Madonna M., Notartomaso S., Puliti A., Bruno V., Battaglia G., Nicoletti F. Type-1, but not type-5, metabotropic glutamate receptors are coupled to polyphosphoinositide hydrolysis in the retina. *Neurochem. Res.*, 2016, 41:924-932. **(I.F. 2,581)**

117. Iacovelli L., Di Menna L., Peterlik D., Stangl C., Orlando R., Molinaro G., De Blasi A., Bruno V., Battaglia G., Flor J. P., Uschold-Schmidt N., Nicoletti F. Type-7 metabotropic glutamate receptors negatively regulate α 1-adrenergic receptor signalling. *Neuropharmacology*, 2017, 113:343-353. **(I.F. 4,249)**

118. Busceti C.L., Marchitti S., Bianchi F., Di Pietro P., Riozzi B., Stanzione R., Cannella M., Battaglia G., Bruno V., Volpe M., Fornai F., Nicoletti F., Rubattu S. Dickkopf-3 upregulates VEGF in cultured human endothelial cells by activating activin receptor-like kinase 1 (ALK1) pathway. *Front. Pharmacol.*, 2017, 8:111. **(I.F. 3,831)**

119. Bruno V., Caraci F., Copani A., Matrisciano F., Nicoletti F., Battaglia G. The impact of metabotropic glutamate receptors into active neurodegenerative processes: A “dark side” in the development of new symptomatic treatments for neurologic and psychiatric disorders. *Neuropharmacology*, 2017, 115:180-192. **(I.F. 4,249)**

120. Notartomaso S., Mascio G., Scarselli P., Martinello K., Fucile S., Gradini R., Bruno V., Battaglia G., Nicoletti F. Expression of the K^+/Cl^- cotransporter, KCC2, in cerebellar Purkinje cells is regulated by group-I metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology*, 2017, 115:51-59. **(I.F. 4,249)**

121. Fazio F., Lionetto L., Curto M., Iacovelli L., Copeland C.S., Neale S.A., Bruno V., Battaglia G., Salt T.E., Nicoletti F. Cinnabarinic acid and xanthurenic acid: Two kynurenine metabolites that interact with metabotropic glutamate receptors. *Neuropharmacology*, 2017, 112:365-372. **(I.F. 4,249)**

122. Notartomaso S., Mascio G., Bernabucci M., Zappulla C., Scarselli P., Cannella M., Imbriglio T., Gradini R., Battaglia G., Bruno V., Nicoletti F. Analgesia induced by the epigenetic drug, L-acetylcarnitine, outlasts the end of treatment in mouse models of chronic inflammatory and neuropathic pain. *Mol. Pain*, 2017, 13:1744806917697009. **(I.F. 3,205)**
123. Fazio F., Carrizzo A., Lionetto L., Damato A., Capocci L., Ambrosio M.T., Battaglia G., Bruno V., Madonna M., Simmaco M., Nicoletti F., Vecchione C. Vasorelaxing action of the kynurenine metabolite, xanthurenic acid: the missing link in endotoxin-induced hypotension? *Front. Pharmacol.*, 2017, 8:214. **(I.F. 3,831)**
124. Mastroiacovo F., Moyanova S., Cannella M., Gaglione A., Verhaeghe R., Bozza G., Madonna M., Motolese M., Traficante A., Bruno V., Battaglia G., Lodge D., Nicoletti F. Genetic deletion of mGlu2 metabotropic glutamate receptors improves the short-term outcome of cerebral transient focal ischemia. *Mol. Brain*, 2017, 10:39. **(I.F. 3,449)**
125. Liberatore L., Bucci D., Mascio G., Madonna M., Di Pietro P., Beneventano M., Puliti A.M., Battaglia G., Bruno V., Nicoletti F., Romano M.R. Permissive role for mGlu1 metabotropic glutamate receptors in excitotoxic retinal degeneration. *Neuroscience*, 2017, 363:142-149. **(I.F. 3,382)**
126. Santolini I., Celli R., Cannella M., Imbriglio T., Guiducci M., Parisi P., Schubert J., Iacomino M., Zara F., Lerche H., Euroepinomics Cogie Consortium, Genetic Commission Of Italian League Against Epilepsy (LICE), Moyanova S, Ngomba R.T., Van Luijtelaaar G., Battaglia G., Bruno V., Striano P., Nicoletti F. Alterations in the $\alpha 2\delta$ ligand, thrombospondin-1, in a rat model of spontaneous absence epilepsy and in patients with idiopathic/genetic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 2017, 58:1993-2001. **(I.F. 5,067)**
127. Di Menna L., Joffe M.E., Iacovelli L., Orlando R., Lindsley C.W., Mairesse J., Gressens P., Cannella M., Caraci F., Copani A., Bruno V., Battaglia G., Conn P.J., Nicoletti F. Functional partnership between mGlu3 and mGlu5 metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. *Neuropharmacology*, 2018, 128:301-313. **(I.F. 4,367)**
128. Battaglia G., Bruno V. Metabotropic glutamate receptors involvement in the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis: new potential drug targets for therapeutic applications. *Curr Opin Pharmacol.*, 2018, 38:65-71. **(I.F. 5,203)**

129. Busceti C.L., Di Menna L., Bianchi F., Mastroiacovo F., Di Pietro P., Traficante A., Bozza G., Niehrs C., Battaglia G., Bruno V., Fornai F., Volpe M., Rubattu S., Nicoletti F. Dickkopf3 causes neuroprotection by inducing vascular endothelial growth factor. *Front. Cell. Neurosci.*, 2018, 12:292. **(I.F. 3,9)**
130. Nicoletti F., Battaglia G., Bruno V. Editorial overview: Neurosciences: Metabotropic glutamate receptors: still promising drug targets for CNS disorders. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2018, 38:v-vii. **(I.F. 5,203)**
131. Notartomaso S., Nakao H., Mascio G., Scarselli P., Cannella M., Zappulla C., Madonna M., Motolese M., Gradini R., Liberatore F., Zonta M., Carmignoto G., Battaglia G., Bruno V., Watanabe M., Aiba A., Nicoletti F. mGlu1 receptors monopolize the synaptic control of cerebellar Purkinje cells by epigenetically down-regulating mGlu5 receptors. *Sci. Rep.*, 2018, 8:13361. **(I.F. 4,011)**
132. Nicoletti F., Orlando R., Di Menna L., Cannella M., Notartomaso S., Mascio G., Iacovelli L., Matrisciano F., Fazio F., Caraci F., Copani A., Battaglia G., Bruno V. Targeting mGlu receptors for optimization of antipsychotic activity and disease-modifying effect in schizophrenia. *Front. Psychiatry*, 2019, 10:49. **(I.F. 2,849)**
133. Celli R., Santolini I., Van Luijtelaaar G., Ngomba R.T., Bruno V., Nicoletti F. Targeting metabotropic glutamate receptors in the treatment of epilepsy: rationale and current status. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2019, 23:341-351. **(I.F. 5,611)**
134. Petralia M.C., Battaglia G., Bruno V., Pennisi M., Mangano K., Lombardo S.D., Fagone P., Cavalli E., Saraceno A., Nicoletti F., Basile M.S. The role of macrophage migration inhibitory factor in Alzheimer's disease: conventionally pathogenetic or unconventionally protective? *Molecules*, 2020, 25:291. **(I.F. 4,411)**
135. Celli R., Wall M.J., Santolini I., Vergassola M., Di Menna L., Mascio G., Cannella M., van Luijtelaaar G., Pittaluga A., Ciruela F., Bruno V., Nicoletti F., Ngomba RT. Pharmacological activation of mGlu5 receptors with the positive allosteric modulator VU0360172, modulates thalamic GABAergic transmission. *Neuropharmacology*, 2020, 178:108240. **(I.F. 5,25)**

136. Notartomaso S., Scarselli P., Mascio G., Liberatore F., Mazzon E., Mammana S., Gugliandolo A., Cruccu G., Bruno V., Nicoletti F., Battaglia G. N-Acetylcysteine causes analgesia in a mouse model of painful diabetic neuropathy. *Molecular Pain*, 2020 16:1744806920904292. **(I.F. 3,395)**
137. Lombardo S.D., Battaglia G., Petralia M.C., Mangano K., Basile M.S., Bruno V., Fagone P., Bella R., Nicoletti F., Cavalli E. Transcriptomic analysis reveals abnormal expression of prion disease gene pathway in brains from patients with autism spectrum disorders. *Brain Sciences*, 10(4). **(I.F. 3,394)**
138. Cavalli E., Battaglia G., Basile M.S., Bruno V., Petralia M.C., Lombardo S.D., Pennisi M., Kalfin R., Tancheva L., Fagone P., Nicoletti F., Mangano K. Exploratory analysis of iPSCS-derived neuronal cells as predictors of diagnosis and treatment of Alzheimer disease. *Brain Sciences*, 10(3). **(I.F. 3,394)**
139. Basile M.S., Battaglia G., Bruno V., Mangano K., Fagone P., Petralia M.C., Nicoletti F., Cavalli E. The dichotomic role of macrophage migration inhibitory factor in neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21:3023. **(I.F. 5,924)**
140. Ulivieri M., Wierońska J.M., Lionetto L., Martinello K., Cieslik P., Chocyk A., Curto M., Di Menna L., Iacovelli L., Traficante A., Liberatore F., Mascio G., Antenucci N., Giannino G., Vergassola M., Pittaluga A., Bruno V., Battaglia G., Fucile S., Simmaco M., Nicoletti F., Pilc A., Fazio F. The trace kynurenine, cinnabarinic acid, displays potent antipsychotic-like activity in mice and its levels are reduced in the prefrontal cortex of individuals affected by schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 2020, 46(6):1471-1481. **(I.F. 9,306)**
141. Palomba L., Motta A., Imperatore R., Piscitelli F., Capasso R., Mastroiacovo F., Battaglia G., Bruno V., Cristino L., Di Marzo V. Role of 2-arachidonoyl-glycerol and CB1 receptors in orexin-A-mediated prevention of oxygen-glucose deprivation-induced neuronal injury. *Cells*, 2020, 9(6):1507. **(I.F. 6,600)**
142. Marrocco J., Verhaeghe R., Bucci D., Di Menna L., Traficante A., Bouwalerh H., Van Camp G., Ghiglieri V., Picconi B., Calabresi P., Ravasi L., Cisani F., Pittaluga A., Bruno V., Battaglia G., Morley-Fletcher S., Nicoletti F., Maccari S. Early life stress programs lifelong impairment of basal ganglia motor circuit of rat male progeny. *Neurobiology of Stress*, 2020, 13:100265. **(I.F. 5,441)**

143. Lazarević M., Battaglia G., Jevtić B., Đedović N., Bruno V., Cavalli E., Miljković Đ., Nicoletti F., Momčilović M., Fagone P. Upregulation of tolerogenic pathways by the hydrogen sulfide donor GYY4137 and impaired expression of H₂S-producing enzymes in multiple sclerosis. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(7):608. **(I.F. 6,312)**
144. Mascio G., Bucci D., Notartomaso S., Liberatore F., Antenucci N., Scarselli P., Imbriglio T., Caruso S., Gradini R., Cannella M., Di Menna L., Bruno V., Battaglia G., Nicoletti F. Perineuronal nets are under the control of type-5 metabotropic glutamate receptors in the developing somatosensory cortex. *Translational Psychiatry*, 2021, 11(1):109. **(I.F. 6,222)**
145. Mastroiacovo F., Zinni M., Bruno V., Battaglia G., Pansiot J., Imbriglio T., Mairesse J., Baud O., Nicoletti F. Genetic deletion of mGlu3 metabotropic glutamate receptors amplifies ischemic brain damage and associated neuroinflammation in mice. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12:668877. **(I.F. 4,003)**
146. Di Menna L., Busceti C.L., Ginerete R.P., D'Errico G., Orlando R., Alborghetti M., Bruno V., Battaglia G., Fornai F., Leoni L., Rampioni G., Visca P., Monn J., Nicoletti F. The bacterial quorum sensing molecule, 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone (PQS), inhibits signal transduction mechanisms in brain tissue and is behaviourally active in mice. *Pharmacological Research*, 2021, 170:105691. **(I.F. 7,658)**
147. Busceti C.L., Ginerete R.P., Di Menna L., D'Errico G., Cisani F., Di Pietro P., Imbriglio T., Bruno V., Battaglia G., Fornai F., Monn J.A., Pittaluga A., Nicoletti F. Behavioural and biochemical responses to methamphetamine are differentially regulated by mGlu2 and mGlu3 metabotropic glutamate receptors in male mice. *Neuropharmacology*, 2021, 196:108692. **(I.F. 5,250)**
148. Ginerete R.P., Mascio G., Liberatore F., Bucci D., Antenucci N., Di Pietro P., Cannella M., Imbriglio T., Serena N., Nicoletti F., Bruno V., Battaglia G. Repeated episodes of transient reduction of oxygen exposure simulating aircraft cabin conditions enhance resilience to stress in mice. *European Journal of Neuroscience*, 2021 Oct 16. doi: 10.1111/ejn.15495. Epub ahead of print. PMID: 34655118. **(I.F. 3,386)**

PUBBLICAZIONI SU RIVISTE INTERNAZIONALI NON INDICIZZATE

1. Copani A., Raciti G., Bruno V., Sortino M.A., Nicoletti F., Canonico P.L. Cambria A. Inositol hexakisphosphate stimulates 45Ca^{2+} influè in purified mitochondria from rat liver. *Ital. J. Biochem.*, 1991, 40: 289-294.
2. Scapagnini, U., Nicoletti, F., Bruno, V., Copani, A. Role of amino acid receptors in the molecular and transynaptic mechanisms of associative learnings | I MECCANISMI MOLECOLARI DELLA MEMORIA: RUOLO DEI RECETTORI AMPA. *Giornale di Gerontologia*, 1993, 41(11), pp. 535-538
3. Arenare, L., Ippolito, R., Bonina, F.P., ...Nicoletti, F., De Caprariis, P. New prodrugs of 7-chlorokynurenic acid. Synthesis, pharmacokinetics and anticonvulsant activity. *Acta Technologiae et Legis Medicamenti*, 1998, 9(2), pp. 93-98.
4. Di Nuzzo, L., Orlando R.M., Tognoli C., Di Pietro P., Bertini G., Miele J., Bucci D., Motolese M., Scaccianoce S., Caruso A., Mauro G., De Lucia C., Battaglia G., Bruno V., Fabene P.F., Nicoletti F. Antidepressant activity of fingolimod in mice. *Pharm. Res. Per.*, 3(3), 2015, e00135.

CAPITOLI DI LIBRI A DIFFUSIONE INTERNAZIONALE

- C1. Canonico P.L., Sortino M.A., Fiore L., Bruno V., Scapagnini U. Dopamine triggers multiple intracellular signals at the mammothroph. In: Prolactine gene family and its receptors. Molecular biology to clinical problems. (Hoshino K., ed) Excerpta Medica, Amsterdam, 1988, pp. 269-275.
- C2. Canonico P.L., Fiore L., Bruno V., Favit A., Nicoletti F. Molecular mechanisms of thyrotropin-releasing hormone stimulation at Central Nervous System (CNS) level. In: New prospects in clinical neuropharmacology. Protirelin Tartrate (TRH-T). Pharmacological and Clinical Studies: Recent Advances and Perspectives (Agnoli A., Delwaide P.J., Prange A.J., Scapagnini U., eds) John Libbey, London, 1988, pp. 15-25.

- C3. Nicoletti F., Magrì G., Ingrao F., Bruno V., Condorelli D.F., Avola R., Giuffrida Stella A.M. Excitatory amino acid receptors and signal transduction in glial cells. In: Regulation of Gene Expression in the Nervous System. (Giuffrida Stella A.M., de Vellis J., Perez-Polo R., eds) Wiley-Liss Inc., New York, 1990, pp. 407-409.
- C4. Choi D.W., Rose K., Bruno V. Uncoupling glutamate receptor overstimulation from neuronal death: inhibition of free radical-mediated injury. In: Transmitter amino acid receptors, structure, transduction and models for drug development. (Barnard E.A., Costa E., eds) Raven Press, New York, 1991, pp. 437-443.
- C5. Nicoletti F., Aronica E., Battaglia G., Bruno V., Casabona G., Catania M.V., Copani A., Genazzani A.A., L'Episcopo M.R., Condorelli D.F. Plasticity of metabotropic glutamate receptors in physiological and pathological conditions. In: Metabotropic glutamate receptors. (Conn P.J., Patel J., eds) Humana Press, Totowa NJ, 1994, pp. 243-269.
- C6. Nicoletti F., Aronica E., Battaglia G., Bruno V., Casabona G., Catania M.V., Copani A., Genazzani A.A., L'Episcopo M.R., Musco S. Metabotropic glutamate receptors and the cerebral cortex. In: Excitatory Amino acids and the Cerebral Cortex. (Conti F., Hicks T.P., eds) MIT Press, London, 1996, pp.73-78.
- C7. Bruno V., Copani A., Battaglia G., Casabona G., Nicoletti F. Metabotropic glutamate receptors as drug target in brain ischemia. In: Primer in cerebrovascular diseases. (Welch K.M.A., Caplan L.R., Reis D.J., Siesjo B.K., Weir B., eds) Academic Press, New York, 1997, pp. 199-200.
- C8. Copani A., Casabona G., Bruno V., Parenti R., Cicirata F., Knöpfel T., Kuhn R., Nicoletti F. The mGlu5 receptor: a key regulator of neuronal selection? In: Metabotropic glutamate receptors and brain function. (Moroni F., Nicoletti F., Pellegrini-Giampietro D., eds) Portland Press, London, 1997, pp 215-223.
- C9. Storto M., Vairetti M.P., Sureda F.X., Riozzi B., Bruno V., Nicoletti F. Expression and function of metabotropic glutamate receptors in liver. In: Glutamate Receptors in Peripheral Tissue: Excitatory Transmission Outside the CNS. (Santokh Gill and Olga Pulida, eds) Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2005, pp 211-217.

C10. Nicoletti F., Battaglia G., Bruno V. Metabotropic glutamate receptors: molecular biology, pharmacology and cell biology. In: Encyclopedia of Neuroscience. (Larry R. Squire, editor-in-chief) Academic Press, Oxford, 2009.

PUBBLICAZIONI IN LINGUA ITALIANA

1b. Nicoletti F., Aronica E., Bruno V., Catania M. V., Cavallaro S., Copani A., Canonico P.L. I recettori magnesio-sensibili per gli aminoacidi eccitatori. In: Stress e Sindromi da Ipereccitabilità Neuronale. (Nappi G., Tallarida G., eds), Quaderni Selecta Neurologica, Nuova Serie n. 2, Cluster Press, Milano, 1990, pp. 71-75.

2b. Copani A., Bruno V.M.G., Di Stefano M., Aleppo G., Canonico P.L., Scapagnini U., Nicoletti F. Basi fisiopatologiche delle malattie degenerative croniche del sistema nervoso centrale: ruolo della trasmissione eccitatoria. In: Deterioramento delle Funzioni Cognitive e Nuove Ipotesi Eziopatogenetiche. Atti del IV Workshop “La Neurosenescenza”, Excerpta Medica, Milano, 1993, pp. 1-13.

3b. Battaglia G., Besong G., Bruno V., Casabona G., D’Onofrio M., Ngomba R., Nicoletti F., Storto M. I meccanismi molecolari della malattia di Alzheimer. In: Neurology News, Ed. I.N.M. NEUROMED I.R.C.C.S., 1998, Isernia, Anno 1, N. 4, pp. 4-21.

CAPITOLI IN LIBRI DI TESTO

1. Bruno V., De Sarro G. Neurotrasmissione mediata da aminoacidi eccitatori. In: Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche. A cura di: Rossi F., Cuomo V., Riccardi C. Ed. Minerva Medica, Torino, 2005.

Parte XI - Collaborazioni Scientifiche Nazionali ed Internazionali:

- Dott.ssa M.V. Catania, I.B.F.S.N.C., CNR, Catania;

- Prof.ssa M.A. Sortino, Istituto di Farmacologia, Università di Catania;
- Dr. C. Corti, EURAC Research, Bolzano;
- Prof. G. De Sarro, Dipartimento di Medicina sperimentale e Clinica, Università di Catanzaro;
- Dott.ssa M.P. Vairetti, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia;
- Prof.ssa F. Fallarino, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Perugia;
- Dr.ssa E. Aronica, Dipartimento di Neuropatologia, Academisch Medisch Centrum, Università di Amsterdam, Olanda;
- Dott. M.P. Johnson, Lilly Research Laboratories, Eli Lilly & Co, Lilly Corporate Ctr, Indianapolis, USA;
- Dott. J Monn, ex Lilly Research Laboratories, Eli Lilly & Co, Lilly Corporate Ctr, Indianapolis, USA;
- Prof. P.J. Flor, University of Regensburg, Regensburg, Germania;
- Prof. E.L.J.M. van Luijtelaar, Università di Radboud, Nijmegen, Olanda;
- Dott.ssa L. Lindemann, Neuroscience, Ophthalmology & Rare Diseases (NORD) Translational Area, Discovery Neuroscience, Hoffmann-La Roche, Basilea, Svizzera;
- Dott.ssa S. G. Moyanova, Department of Neurobiology of Adaptation, Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia;
- Prof. J. Conn, Vanderbilt Center for Neuroscience Drug Discovery, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA;
- Prof. T. Wieloch, Laboratory for Experimental Brain Research, Division of Neurosurgery, Department of Clinical Sciences, Lund University, Lund, Svezia;
- Prof.ssa A. Cenci, Laboratory for Experimental Brain Research, Division of Neurosurgery, Department of Clinical Sciences, Lund University, Lund, Svezia;
- Prof. G. Cruccu, Dipartimento di Neurologia, Università Sapienza, Roma;
- Prof. P. Striano, Istituto “G. Gaslini”, Università di Genova;
- Prof. V. Di Marzo, Istituto di Chimica Biomolecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche (ICB-CNR) di Pozzuoli (NA).
- Prof. F. Nicoletti, Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università di Catania.

Parte XII –

Organizzazione o partecipazione come relatore a convegni di carattere scientifico nazionale

- Società Italiana di Farmacologia, Congresso Regionale (Messina); Relatore, 23/10/1987.
- Società Italiana di Farmacologia, Riunione Gruppo Interregionale (Cagliari); Relatore, 15-16/07/1988.
- Società Italiana di Farmacologia (Torino, Italia); 25-29 Settembre 1994; Relatore: Activation of metabotropic glutamate receptors negatively linked to adenylyl cyclase protects cultured cortical neurons against excitotoxic neuronal death. 1994.
- Società Italiana di Farmacologia (Bari, Italia); 29-04/02-05/1997; Relatore: The neuroprotective activity of group II mGlu receptor agonists is mediated by a glial neuronal signal. 1997.
- Società Italiana di Farmacologia (Genova, Italia); 30-05/02-06/2001; Relatore: Activation of group-III metabotropic glutamate receptors inhibits the production of RANTES in cultured astrocytes. 2001.
- Società Italiana di Farmacologia (Napoli, Italia); 01-04/06/2005; Relatore: Involvement of dickkopf-1, a negative modulator of the WNT pathway, in excitotoxic and ischemic degeneration. 2005.
- Società Italiana di Farmacologia (Rimini, Italia); 14-17/10/2009; Membro del comitato di valutazione dei poster presentati dai giovani ricercatori.

Organizzazione o partecipazione come relatore a convegni di carattere scientifico internazionale

- American Society for Neuroscience (New Orleans, Louisiana), 10-15 November 1991. Relatore: Bruno V.M.G., Rose K., Colamarino S.A., Choi D.W. High concentrations of dihydropyridines reduce neuronal injury induced by prolonged glucose deprivation in cortical cultures. Soc. Neurosci. Abs., 1990, Washington DC USA, 16:13.5.

- 1st International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors (Taormina, Italia), 19-23 September 1993. Invited speaker: Bruno V., Copani A., Battaglia G., Marinozzi M., Natalini B., Pellicciari R., Kozikowski A.P., Giffard R.G., Choi D.W., Nicoletti F. Effect of mGluR activation on different degenerative processes in cultured cells. *Funct. Neurol.*, 1993, 8 (4):12-13.

- 2nd International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors (Taormina, Italia), 15-20 September 1996; Membro del comitato organizzatore e Relatore: Bruno V., Storto M., Pellicciari R. Nicoletti F. The neuroprotective activity of group II mGlu receptor agonists is sensitive to protein synthesis inhibitors and involves interactions between neurons and astrocytes. *Neuropharmacology*, 1996, 35: 22.

- Joint Meeting of Italian, Hungarian and Polish Societies of Pharmacology (Pisa, Italia), 14-16 May 1998; Relatore: Bruno V., Battaglia G., Ngomba R., Nicoletti F. A role for TGF β in *in vitro* and *in vivo* neuroprotection mediated by glial metabotropic glutamate receptors. 6th Joint Meeting of the Italian, Hungarian and Polish Pharmacological Societies (SIF, Società Italiana di Farmacologia), Pisa Italy, May 14-16, 1998, O1, Pacini Editore, Pisa Italia.

- 3rd International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors (Taormina, Italia); 19-24 September 1999; Membro del comitato organizzatore e Relatore: Bruno V., Battaglia G., Copani A., Galindo M., Cespedes Z., Ceña V., Sanchez-Prieto J., Nicoletti F. Evidence for an

- activity-dependent switch in the regulation of excitotoxic neurodegeneration by group-I mGlu receptors. *Neuropharmacology* 1999, Norwick UK, 38: 24.
- European College of Neuropsychopharmacology (E.C.N.P.) - 13th ECNP Congress (London, U.K.); 21-25 September 1999; Invited Speaker: Bruno V. Activation of group II and group III metabotropic glutamate is neuroprotective in cortical cultures. 1999.
 - Polish Society of Pharmacology (Gdansk, Poland); 25-28 September 1999; Invited Speaker Bruno V. Activation of group II and group III metabotropic glutamate is neuroprotective in cortical cultures. 1999.
 - 4th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors (Taormina, Italia); 15-20 September 2002; Membro del Comitato Organizzatore e Relatore: Bruno V., Battaglia G., D'Onofrio M., Di Marco R., Ngomba R.T., Storto M., Nicoletti F.R., Bacon K., J.P., Nicoletti F. Activation of group-III metabotropic glutamate receptors inhibits the production of RANTES in glial cell cultures. *Neuropharmacology*, 2002, 43: 23.
 - XVI Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (Praga, Repubblica Ceca); Invited Chairman, 20-24 September 2003.
 - 5th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors (Taormina, Italia); 18-23 September 2005; Membro del Comitato Organizzatore, Chairman e Relatore: Bruno V., Molinaro G., Battaglia G., Nicoletti F., Corti C. The group-II mGlu receptor agonist, LY379268, differentially affects vulnerability in mGlu2 and mGlu3 receptor knockout mice. *Neuropharmacology*, 2005, 49: 16.

- 21st Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry and the 38th Annual Meeting of the American Society for Neurochemistry, Cancun, Mexico, 19-24 August, 2007.
Invited speaker: Bruno V. Metabotropic glutamate receptors in neurodegeneration/neuroprotection. *Journal of Neurochemistry*, 2007, 102.

- 6th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors (Taormina, Italia); 14-19 September 2008; Membro del Comitato Organizzatore e Relatore: Matrisciano F., Bruno V., Melchiorri D., Girardi P., Tatarelli R., Mathè A.A., Giusti P., Nicoletti F. Metabotropic glutamate (mGlu) 2/3 receptors and depressive disorder: new pharmacological targets to shorten the clinical latency of antidepressant drugs and potential involvement the pathophysiology of depression. *Neuropharmacology*, 2008, 55:83.

- 7th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors (Taormina, Italia); 02-07 October 2011; Membro del Comitato Organizzatore, Relatore e Chairman: Molinaro G., Piccinin S., Di Menna L., Pignatelli M., Panaccione I, Riozzi B, Battaglia G., Nicoletti F., Bruno V., Nisticò R. Abnormalities of mGlu5 receptor-dependent synaptic plasticity in Ube3a knockout mice modeling Angelman's syndrome. *Current Neuropharmacology*, 2011, 9:120.

- 8th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors (Taormina, Italia); 28-09/03-10/2014; Membro del comitato organizzatore e Chairman, 2014.

- 9th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors (Taormina, Italia); 01-06 October 2017; Membro del comitato organizzatore, 2017.

- 10th International Meeting on Metabotropic Glutamate Receptors (Taormina, Italia); 01-06 October 2021; Membro del comitato organizzatore, 2021.

Parte XIII – Resoconto Attività Scientifica

PRINCIPALI TEMI DI RICERCA

Prima dello stage all'estero (1987-1989):

Identificazione e caratterizzazione dei siti di legame per l'inositoloesakisfosfato (InsP6)

L'InsP6 (o acido fitico) è un prodotto finale del metabolismo degli inositolfosfati caratterizzato dalla presenza di sei gruppi fosforici. Traendo spunto da studi elettrofisiologici, abbiamo inizialmente dimostrato che l'aggiunta di InsP6 a colture di cellule nervose induce un influsso di Ca^{2+} ed il rilascio di aminoacidi eccitatori. Un simile influsso di Ca^{2+} è stato osservato in colture di cellule adenoipofisarie. Sulla scorta di tali osservazioni abbiamo identificato e caratterizzato i siti di legame specifici per l'InsP6 nel S.N.C. e nell'adenoipofisi. Successivamente, il laboratorio di Solomon Snyder alla Johns Hopkins ha dimostrato che tali siti di legame sono in associazione con la clatrina nei "coated pits" e quindi sono probabilmente coinvolti nei meccanismi di endocitosi.

Durante lo stage all'estero (1989-1993):

Modulazione dei fenomeni eccitotossici in colture primarie di neuroni corticali murini

A) Effetto neuroprotettivo dell'ipotermia in colture corticali esposte ad ischemia o ad aminoacidi eccitatori.

Gli effetti benefici di abbassamenti moderati della temperatura sono stati dimostrati clinicamente non solo in chirurgia cardiovascolare ed in neurochirurgia, ma anche nel trattamento di lesioni traumatiche del sistema nervoso. Abbiamo valutato in questo studio i possibili meccanismi tramite cui una moderata ipotermia protegge le cellule nervose, ed abbiamo dimostrato che un abbassamento moderato della temperatura (30°C) è in grado di ridurre il danno eccitotossico indotto da privazione

di ossigeno e glucosio, o dall'applicazione esogena di eccitotossine (NMDA, acido kainico e AMPA), tramite una riduzione del rilascio neuronale di glutammato. L'abbassamento di temperatura attenua inoltre la perdita di ATP intracellulare che si osserva in ischemia. Pertanto l'ipotermia determinerebbe una riduzione del fabbisogno energetico cellulare, e rallenterebbe i processi neurodegenerativi a favore di quelli riparativi.

B) Ruolo della glia nei processi eccitotossici.

Abbiamo sviluppato un modello di colture neuronali pure, contenenti meno dell'1% di elementi gliali, ed abbiamo confrontato la degenerazione neuronale eccitotossica in queste colture ed in colture in cui i neuroni sono cresciuti in presenza di glia. In assenza di glia, i neuroni vanno precocemente incontro ad una degenerazione di tipo apoptotico, che può essere prevenuta dall'aggiunta di medium gliale condizionato proveniente da colture gliali. Inoltre, in assenza di glia, i neuroni diventano più sensibili ad insulti eccitotossici, quali l'esposizione prolungata a NMDA o privazione di ossigeno e glucosio, per la mancanza del ruolo determinante della glia di ricaptazione del glutammato extracellulare. Nel caso invece in cui colture neuronali vengano esposte all'AMPA, in presenza di glia, si ha un aumento del danno eccitotossico accompagnato da un aumento dei livelli extracellulari di glutammato, dovuto probabilmente ad un malfunzionamento dei trasportatori gliali del glutammato in condizioni di depolarizzazione delle cellule gliali, od al rilascio di glutammato da parte degli astrociti.

Dopo il rientro in Italia (dal 1993 ad oggi):

Ruolo dei recettori metabotropici per gli aminoacidi eccitatori nei meccanismi neurodegenerativi di tipo eccitotossico e in modelli animali di patologia

A) Recettori metabotropici per il glutammato ed eccitotossicità.

I. Gli studi sulla degenerazione eccitotossica hanno tratto spunto dallo stage compiuto da Valeria Bruno nei laboratori di D.W. Choi (Stanford University), uno dei pionieri nel campo dell'eccitotossicità. Valeria Bruno ha fornito la prima dimostrazione che l'attivazione selettiva dei recettori metabotropici del secondo e del terzo gruppo (rispettivamente mGlu2 e -3, e mGlu4, -6, -7, ed -8) induce neuroprotezione nei confronti della degenerazione indotta da un pulse eccitotossico con NMDA o dall'esposizione prolungata con acido kainico. Tutti gli esperimenti sono stati condotti su colture miste di cellule corticali murine, costituite da neuroni cresciuti su uno strato di astrociti confluenti, od in modelli animali in cui il danno eccitotossico è stato indotto mediante iniezione

intrastriatiale di NMDA. Vista l'assenza di ligandi selettivi dei recettori mGlu2 e mGlu3, la genetica accoppiata alla farmacologia, utilizzando animali transgenici privi dei recettori mGlu2 o mGlu3, ha permesso la dimostrazione che l'azione neuroprotettiva svolta dai recettori del secondo gruppo è in realtà mediata dai recettori mGlu3 espressi nelle cellule gliali, come dimostrato dalla perdita della risposta neuroprotettiva quando le cellule gliali provengono da topi knockout per il recettore mGlu3. L'attivazione dei recettori mGlu3 gliali induce, tramite l'attivazione delle vie della MAP chinasi e della PI-3-chinasi, la sintesi ed il rilascio di una serie di fattori trofici, tra cui il TGF- β esercita una potente azione neuroprotettiva. L'effetto neuroprotettivo del TGF- β 1 si estrinseca anche contro la neurotossicità da peptide β -amiloide attraverso l'attivazione della via della PI-3-chinasi. Tali risultati sono di grande interesse perché offrono la concreta possibilità di modulare la produzione endogena di fattori neuroprotettivi utilizzando agonisti dei recettori metabotropici presenti sulla superficie degli astrociti.

II. L'azione neuroprotettiva dei recettori del III gruppo non coinvolge invece l'interazione funzionale tra neuroni ed astrociti ed è mediata dai recettori mGlu4. Tale conclusione deriva da una serie di studi condotti in collaborazione con i ricercatori della Novartis Pharma di Basilea (Rainer Kuhn, Peter Flor e Fabrizio Gasparini), in cui i meccanismi di neurodegenerazione sono stati studiati in colture preparate da Valeria Bruno da topi knockout privi di recettori mGlu4. Questi studi sono stati poi confermati utilizzando un modulatore allosterico positivo dei recettori mGlu4. Inoltre abbiamo osservato che questi recettori, fisiologicamente deputati al controllo inibitorio del rilascio di glutammato, sono anche in grado in sistemi nativi di attivare due vie intracellulari classicamente coinvolte nei processi neuroprotettivi, la via delle MAP chinasi e la via della PI-3-chinasi.

III. Gli studi sul ruolo dei recettori del gruppo I (mGlu1 e mGlu5) nei meccanismi di neurodegenerazione hanno inizialmente portato alla conclusione che l'attivazione di tali recettori facilita la degenerazione eccitotossica, mentre antagonisti selettivi dei recettori mGlu1 e mGlu5 esercitano azione neuroprotettiva (in collaborazione con i ricercatori della Eli Lilly, U.K., e della Novartis, Svizzera). Il blocco selettivo dei recettori mGlu1 induce un effetto neuroprotettivo mediato da un aumento della trasmissione sinaptica GABAergica, mentre il blocco selettivo dei recettori mGlu5 induce un effetto neuroprotettivo mediante il disaccoppiamento funzionale di tali recettori dai canali ionici del recettore ionotropico per il glutammato di tipo NMDA. Tuttavia, l'azione degli agonisti del gruppo I rimane oggetto di controversia, e ci ha portato a produrre uno Short Survey in collaborazione con i gruppi di Marina Pizzi (Università di Brescia), Valentin Ceña (Università di Alicante, Spagna) e Josè Sanchez-Prieto (Università di Madrid, Spagna). In collaborazione con la

Prof.ssa M.A. Sortino, Università di Catania, è stato dimostrato che l'attivazione dei recettori mGlu1 induce un effetto protettivo in colture neuronali esposte a peptide β -amiloide. Questo effetto sembra essere dovuto ad una interazione con i recettori per gli estrogeni neuronali. I nostri dati indicano la possibilità che i recettori metabotropici del I gruppo possano esistere in diversi stati funzionali che controllerebbero in maniera opposta i fenomeni eccitotossici.

B) *Recettori metabotropici per il glutammato e patologie neurodegenerative.*

a) Sono state condotte ricerche nell'ambito dei disturbi del movimento, con particolare riferimento allo studio e all'approfondimento neurofarmacologico di modelli sperimentali animali di patologie extrapiramidali, quali la malattia di Parkinson. Abbiamo dimostrato che (i) il blocco selettivo dei recettori mGlu5 induce un effetto neuroprotettivo nei modelli sperimentali di parkinsonismo tossicologico indotto da 1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidro-piridina (MPTP), attraverso il disaccoppiamento funzionale dei recettori mGlu5 e NMDA; (ii) l'attivazione dei recettori del gruppo II è in grado di indurre un effetto neuroprotettivo nei confronti della tossicità da MPTP e questo effetto neuroprotettivo è mediato dai recettori mGlu3 attraverso la produzione di GDNF; (iii) l'attivazione selettiva dei recettori mGlu4, mediante un modulatore allosterico positivo, induce un effetto neuroprotettivo nel modello di parkinsonismo tossicologico da MPTP, mimando l'azione della dopamina nel globo pallido esterno nel ridurre la trasmissione GABAergica, con conseguente inibizione dei neuroni glutammatergici del nucleo subtalamico che proiettano alla pars compacta della substantia nigra. Questo ridurrebbe il danno eccitotossico derivante dalla iperattivazione dei neuroni glutammatergici subtalamici; (iv) la fase precoce della malattia di Parkinson prevede modifiche neuroadattative della via indiretta del circuito motorio dei gangli della base. Utilizzando il modello di parkinsonismo indotto da MPTP e da aloperidolo è stato dimostrato che modificazioni di espressione dei recettori mGlu4 e mGlu5 si verificano in modelli di parkinsonismo acuto e gettano le basi per lo studio di queste modificazioni in modelli che meglio ricapitolano il profilo temporale della disfunzione nigrostriatale associata alla malattia di Parkinson; (v) i recettori mGlu4 sono anche attivati da un metabolita endogeno della via delle chinurenine, l'acido cinnabarinico, che si comporta da agonista parziale. Questa molecola induce un effetto protettivo nei confronti dell'eccitotossicità in colture miste di cellule corticali e contro la tossicità da MPTP nei topi dopo infusione locale nel globo pallido esterno.

b) L'attivazione dei recettori mGlu3 aumenta la produzione di GDNF a livello del midollo spinale e attenua la neurodegenerazione in un modello sperimentale animale di sclerosi laterale amiotrofica, rappresentato dai topi transgenici G93A/SOD1 che iperesprimono la SOD1 umana mutata.

C) *Recettori metabotropici per il glutammato e tumori cerebrali.*

È stato dimostrato che il blocco farmacologico dei recettori metabotropici per il glutammato del gruppo II riduce la proliferazione di cellule di glioma umano in coltura e la crescita di linee cellulari di glioblastomi umani impiantate nello striato di topi nudi. L'attivazione farmacologica dei recettori mGlu4 riduce la proliferazione dei neuroprecursori dei granuli cerebellari e inibisce lo sviluppo di medulloblastomi in topi transgenici irradiati alla nascita suggerendo un potenziale ruolo terapeutico dei recettori mGlu come potenziali candidati per farmaci antitumorali.

D) *Recettori metabotropici per il glutammato e patologie psichiatriche.*

a) Abbiamo dimostrato che ratti transgenici spontaneamente depressi mostrano una ridotta espressione dei recettori mGlu2/3 nell'ippocampo avvalorando l'ipotesi che i recettori mGlu2/3 potrebbero diventare dei potenziali bersagli terapeutici per ridurre la latenza dell'effetto antidepressivo dei farmaci antidepressivi classici. b) Inoltre i recettori mGlu7 interagiscono con i recettori adrenergici $\alpha 1$ attraverso la subunità $\beta\gamma$ delle proteine G e l'attivazione della via della MAP chinasi, suggerendo che questa interazione potrebbe diventare un bersaglio per farmaci nel trattamento di disordini in relazione allo stress. c) Un metabolita della via delle chinurenine, l'acido xanturenico, sembra essere implicato nella fisiopatologia dei disturbi psichiatrici, tra cui anche la schizofrenia. L'acido xanturenico interagisce con i recettori mGlu2 e mGlu3 in sistemi di espressione eterologa, e la sua somministrazione sistemica in topi induce un effetto antipsicotico nel modello di iperattività indotta da MK-801. Poiché il recettore mGlu2 è un potenziale bersaglio farmacologico nel trattamento della schizofrenia, l'analisi dei livelli di acido xanturenico nel siero di pazienti schizofrenici ha mostrato una sua riduzione, anche dopo trattamento con antipsicotici, e nel siero dei parenti di primo grado. Quindi i bassi livelli di acido xanturenico potrebbero essere considerati come un nuovo marker di schizofrenia. L'acido xanturenico si comporta anche come un nuovo composto vasoattivo suggerendo una sua azione chiave nella fisiopatologia dell'ipotensione indotta dall'infiammazione.

Esaminando il ruolo della dopamina endogena nella regolazione delle cellule tirosina idrossilasi positive nello striato durante lo sviluppo postnatale, è emerso che la dopamina endogena regola negativamente il numero di queste cellule attraverso meccanismi diretti ed indiretti mediati da diversi sottotipi di recettori dopaminergici. d) L'interazione tra recettori per la serotonina 5-HT_{2A} e recettori per il glutammato mGlu2/3 è alla base dell'attività antipsicotica degli agonisti dei recettori mGlu2/3 in modelli sperimentali e nell'uomo. La natura molecolare di questa interazione è parzialmente conosciuta. Un possibile meccanismo è rappresentato dalla riduzione dell'idrolisi dei

polifosfoinositidi di membrana mediata dai recettori serotoninergici 5-HT_{2A} dopo attivazione farmacologica dei recettori mGlu2/3 nella corteccia frontale dei topi

E) Recettori metabotropici per il glutammato ed epilessia.

Abbiamo studiato il ruolo dei recettori metabotropici per il glutammato in modelli animali di assenze epilettiche. È stata recentemente dimostrata negli animali da esperimento affetti da questa forma di epilessia, la presenza di un focus corticale che darebbe inizio al circuito patologico tra corteccia e nuclei reticolari del talamo, responsabile dell'insorgenza nel tracciato elettroencefalografico dei complessi punta-onda. In collaborazione con il Prof. Van Luijtelaaar ed il Prof. De Sarro, abbiamo utilizzato i ratti WAG/Rji che sviluppano spontaneamente assenze dal quinto mese di vita. È stato dimostrato che il blocco selettivo dei recettori metabotropici per il glutammato del gruppo II riduce la frequenza delle scariche punta-onda del tracciato elettroencefalografico nel modello sperimentale animale dei ratti WAG/Rij che rappresentano un modello di assenze epilettiche e l'attivazione dei recettori mGlu4 aumenta le convulsioni spontanee ed evocate in modelli animali. L'attivazione dei recettori mGlu1 induce un effetto protettivo nei ratti WAG/Rij. Inoltre le trombospondine sono ridotte nel talamo ventrobasale di ratti presintomatici e sintomatici WAG/Rij e varianti genetiche delle trombospondine 1 sono più frequenti nei pazienti affetti da epilessie idiopatiche generalizzate, suggerendo un loro ruolo nella patogenesi delle epilessie idiopatiche generalizzate.

F) Recettori metabotropici per il glutammato e meccanismi di plasticità sinaptica.

Il sistema efrine/recettori per le efrine rappresenta la più grande famiglia di recettori a tirosinchinasi coinvolta nella comunicazione intercellulare e nei processi di sviluppo, in cui sia il ligando che il recettore reclutano vie di traduzione intracellulari, generando così un segnale bidirezionale. Le efrine interagiscono con i recettori NMDA a livello sinaptico, regolando la neurotrasmissione eccitatoria ed i processi di plasticità sinaptica. I nostri studi hanno dimostrato che il sistema efrine/recettori per le efrine interagisce anche con i recettori mGlu1, sia in fettine corticali e striatali che in colture di granuli cerebellari ed in colture corticali miste, formando a livello delle densità postsinaptiche un complesso ternario comprendente i recettori NMDA, le efrine ed il recettore mGlu1 in grado di potenziare la neurotrasmissione glutammatergica. Ciò rivestirebbe particolare importanza durante il neurosviluppo e durante processi di plasticità sinaptica come l'apprendimento associativo, nonché nella regolazione della soglia al dolore (in cui è noto un coinvolgimento del sistema efrine/recettori per le efrine), e potrebbe rappresentare un nuovo bersaglio per il trattamento sperimentale delle malattie neurodegenerative e del dolore cronico.

La sindrome di Angelman è causata dalla perdita di Ube3A, una ubiquitina ligasi che porta specifiche proteine alla degradazione proteasomica. L'utilizzo di un modello animale di sindrome di Angelman ha permesso di dimostrare che la depressione a lungo termine (LTD) della trasmissione sinaptica eccitatoria mediata dai recettori mGlu5 è aumentata in fettine ippocampali di questi animali che mostrano una ridotta espressione dell'isoforma breve della proteina Homer1a, ed un aumentato accoppiamento dei recettori mGlu5 alle proteine Homer1b/c nell'ippocampo. Questi dati suggeriscono un legame tra proteine Homer ed autismo monogenico e l'uso di antagonisti dei recettori mGlu5 per il trattamento della sindrome di Angelman.

G) Recettori metabotropici per il glutammato e neuroinfiammazione.

a) Abbiamo investigato la possibile interazione fra sistema immunitario e sistema nervoso centrale nei fenomeni neurodegenerativi, dopo l'osservazione che alcune chemiochine sono in grado di prevenire la degenerazione necrotica od apoptotica in neuroni in coltura esposti ad eccitotossine od al peptide β -amiloide. Abbiamo quindi studiato in colture di cellule gliali, in grado di produrre chemiochine nel S.N.C. in presenza di processi infiammatori, l'effetto dell'attivazione dei recettori metabotropici per il glutammato sul rilascio di chemiochine indotto da citochine proinfiammatorie, ed in particolare di quelle prodotte nell'uomo nelle patologie neurodegenerative. L'attivazione dei recettori metabotropici del III gruppo è in grado di ridurre la produzione della chemiochina RANTES in astrociti in coltura. Poiché questa chemiochina è primariamente implicata nella progressione e nella cronicizzazione dell'infiammazione nella Sclerosi Multipla, abbiamo utilizzato come modello *in vivo* di tale patologia, animali in cui sia stata indotta l'encefalite autoimmune sperimentale; l'attivazione dei recettori metabotropici del III gruppo, oltre a determinare anche in questo caso una riduzione della produzione di RANTES, determina un ritardo nella comparsa della sintomatologia, un precoce recupero ed un minor grado di neuroinfiammazione. b) La somministrazione di modulatori allosterici positivi dei recettori mGlu4 favorisce il recupero in un modello di encefalite autoimmunitaria sperimentale nei topi attraverso cellule T regolatorie. Topi knockout per i recettori mGlu4 sviluppano una forma di encefalite autoimmune sperimentale più severa con risposte immunitarie dominate da cellule T helper. Questi risultati suggeriscono che l'attivazione dei recettori mGlu4 può essere utile nel trattamento di malattie neuroinfiammatorie del S.N.C. c) Nello stesso modello animale di Sclerosi Multipla, si assiste inoltre ad uno "switch" nell'espressione dei recettori metabotropici mGlu1 e mGlu5 a livello cerebellare che correla con la comparsa di atassia, sintomo cardine della patologia umana. Ciò è stato da noi anche confermato in tessuto cerebellare autoptico di pazienti affetti da Sclerosi Multipla. L'uso di un modulatore allosterico positivo dei recettori mGlu1 migliora negli

animali l'atassia, suggerendo che farmaci in grado di modulare i recettori mGlu1 potrebbero essere utili nella terapia sintomatica della Sclerosi Multipla.

H) Studi sull'espressione e funzione dei recettori metabotropici per il glutammato nei tessuti periferici.

I recettori metabotropici per il glutammato sono stati identificati e studiati anche in tessuti periferici come il pancreas di topo e topi transgenici privi dei recettori mGlu5 sono meno sensibili al danno epatico ipossico. I recettori mGlu1 sono funzionalmente espressi nella retina e hanno un ruolo permissivo nei confronti della degenerazione retinica eccitotossica.

Via di Wnt e neurodegenerazione

Le proteine Wnt sono glicoproteine secrete che legano i recettori di membrana Frizzled ed i corecettori LRP5/LRP6. Un malfunzionamento della via di Wnt è stato di recente implicato nella fisiopatologia della schizofrenia, dell'autismo e della malattia di Alzheimer, nonché nello sviluppo di tumori cerebrali. È stata osservata un'induzione di Dickkopf-1, un antagonista endogeno della via di Wnt, sia in colture corticali miste esposte ad un insulto eccitotossico, che nell'ippocampo di gerbilli e ratti sottoposti ad ischemia globale transitoria. Il profilo di espressione temporale della proteina correla con lo sviluppo del processo neurodegenerativo, rappresentando quindi il blocco della via di Wnt una componente della sequenza di eventi che portano alla morte neuronale. Gli stessi dati sono stati ottenuti in topi sottoposti ad ischemia focale permanente mediante elettrocoagulazione dell'arteria cerebrale media ed in ratti sottoposti ad ischemia focale transitoria. Anche in animali in cui una sintomatologia convulsiva, che mima l'epilessia del lobo temporale, viene indotta dall'iniezione sistemica di acido kainico, si assiste ad induzione di Dickkopf-1 nell'ippocampo e corteccia olfattiva dove si verifica morte neuronale. Questo dato è stato confermato in prelievi biopsici e reperti autoptici di soggetti con epilessia temporale mesiale associata a sclerosi ippocampale. Induzione di Dickkopf-1 si osserva anche in topi trattati con metilendiossimetanfetamina o "ecstasy" e ciò sarebbe responsabile di un aumento della fosforilazione della proteina tau e della conseguente alterazione della funzione di subpopolazioni neuronali, quali quelle del sistema limbico (come descritto successivamente). Questi dati identificano Dickkopf-1 come potenziale bersaglio per il trattamento di patologie neurodegenerative. È stato dimostrato che Dickkopf-1 aumenta nell'ippocampo di topi sottoposti ad episodi di stress da contenzione, ed il trattamento con corticosterone induce Dickkopf-1 in colture organotipiche e colture primarie di neuroni ippocampali. Lo stress cronico induce una riduzione del volume ippocampale associato a morte neuronale e ridotta neurogenesi nel giro dentato ippocampale. Questi dati suggeriscono che l'induzione di Dickkopf-1 è

causalmente in relazione con il danno ippocampale indotto dallo stress e la sua espressione è regolata dai corticosteroidi nel sistema nervoso centrale. Dickkopf-3 è un altro membro della famiglia della via di Wnt coinvolto nell'angiogenesi. Utilizzando colture di cellule HUVEC è stato dimostrato che Dickkopf-3 attiva ELK1 per stimolare la produzione di VEGF ed indurre angiogenesi.

Danno neuronale indotto da sostanze d'abuso

Abbiamo studiato l'effetto di sostanze d'abuso sulla funzionalità neuronale, utilizzando sia modelli *in vitro* che *in vivo*. In particolare, abbiamo indagato sulla possibilità che gli steroidi anabolizzanti, che nei soggetti che ne abusano inducono sintomi di natura psichiatrica, siano tossici per le cellule nervose. Gli studi da noi condotti hanno dimostrato che sia il testosterone che tre steroidi anabolizzanti sintetici (nortestosterone, stanozololo e gestrinone), agendo sui recettori per gli androgeni, potenziano in colture corticali miste il danno neuronale eccitotossico indotto da NMDA. Tale effetto inoltre si osserva anche in cellule gliali ed in particolare sugli oligodendrociti. Sebbene i farmaci non diano tossicità in assenza dell'insulto eccitotossico, i dati ottenuti suggeriscono che in soggetti affetti da patologie vascolari o metaboliche su base eccitotossica l'uso di steroidi anabolizzanti (che raggiungono nel S.N.C. concentrazioni micromolari) potrebbe esacerbare o accelerare lo sviluppo del danno neuronale.

Abbiamo poi studiato l'azione neurotossica dei derivati anfetaminici, metanfetamina e metilendiossi-metanfetamina (ecstasy), in coltura e negli animali da esperimento. La metanfetamina, che viene da noi utilizzata per indurre parkinsonismo sperimentale, induce in colture di cellule PC12 degenerazione cellulare per inibizione del sistema ubiquitina/proteasoma ed in colture di neuroni striatali induce la formazione di inclusioni intracellulari simili ai corpi di Lewy che si riscontrano nel cervello di individui affetti da malattia di Parkinson. Quest'ultimo meccanismo sarebbe mediato dall'attivazione dei recettori dopaminergici attivati dal rilascio del neurotrasmettitore indotto dalla droga. Il suo derivato, metilendiossometanfetamina, che nell'uomo induce gravi effetti neurologici e psichiatrici, quando iniettata in topi a dosaggi paragonabili a quelli utilizzati dai giovani, induce a livello dei neuroni del sistema limbico (aree CA2/CA3 dell'ippocampo) iperfosforilazione della proteina tau (che si presenta anche nelle demenze) derivante da un'aumentata espressione della proteina Dickkopf-1. Ciò causa disfunzione neuronale e danno citoscheletrico che potrebbe impedire il trasferimento di tracce di memoria dal giro dentato all'area CA1, con conseguente deficit cognitivo. Infatti i topi trattati con ecstasy mostrano a livello comportamentale un deficit della memoria spaziale. Questi dati forniscono delle ipotesi interpretative per spiegare i disturbi cronici di memoria presentati dai soggetti che abusano di ecstasy. L'esposizione ad eventi stressanti come la partecipazione ai "rave party", situazioni di sovraffollamento dove i giovani si riuniscono e consumano sostanze d'abuso,

potrebbe causare disfunzione neuronale. Utilizzando un modello sperimentale di stress multifattoriale reminiscente di quello che succede in un “rave party”, è stata dimostrata un’alterazione della LTP ippocampale, un deficit di memoria, ed un’aumentata fosforilazione della proteina tau nelle regioni CA1 e CA3 ippocampali che dipendono dall’attivazione dei recettori serotoninergici 5-HT_{2C}. Questo suggerisce che antagonisti dei recettori 5-HT_{2C} potrebbero proteggere l’ippocampo dagli effetti dannosi degli eventi stressanti.

Nuovi meccanismi d’azione di farmaci utilizzati in terapia

A) Farmaci GABAergici

In colture corticali, l’esposizione all’antagonista dei recettori GABA_A, bicucullina, è come atteso in grado di potenziare la tossicità da NMDA; se le colture sono pretrattate con il BDNF la bicucullina diventa neuroprotettiva. In maniera speculare, farmaci in grado di attivare il recettore GABA_A (muscimolo, benzodiazepine, o fenobarbital), normalmente neuroprotettivi, amplificano la tossicità da NMDA in colture pretrattate con la neurotrofina. Ciò deriva dalla modulazione negativa da parte del BDNF dei livelli del trasportatore KCC2, normalmente responsabile di mantenere bassi i livelli intracellulari di cloro, co-trasportandolo fuori dalla cellula nervosa con il potassio; in tal modo il cloro può entrare quando il recettore GABA_A è attivato. La ridotta espressione del KCC2 mantiene elevate le concentrazioni intracellulari di cloro, favorendone la fuoriuscita durante l’attivazione del recettore GABA_A e rendendo il recettore GABA_A eccitatorio. Questi dati suggeriscono cautela nell’uso di farmaci GABAergici in condizioni associate ad aumentati livelli di BDNF, quali l’uso di farmaci psicotropici o in regime di restrizione alimentare, o in condizioni patologiche, come patologie neuroinfiammatorie, epilessia ed ictus.

B) Memantina

La memantina, antagonista non competitivo dei recettori NMDA, è correntemente in uso per il trattamento della Malattia di Alzheimer. Abbiamo trattato topi adulti per sette giorni con la memantina ed abbiamo osservato aumentati livelli di BDNF e conseguente riduzione del trasportatore KCC2, nell’ippocampo e nella corteccia cerebrale. Abbiamo quindi voluto valutare in queste condizioni, la risposta comportamentale a farmaci GABAergici, in particolare al diazepam. Il trattamento con la memantina attenua la compromissione motoria indotta da una singola dose di diazepam. Questi dati suggeriscono che un trattamento cronico con memantina induce modifiche nell’attività dei recettori GABA_A e ciò potrebbe contribuire agli effetti terapeutici o tossici del farmaco.

C) Fingolimod

Il Fingolimod (FTY720), l'ultimo farmaco approvato per il trattamento della Sclerosi Multipla a carattere "relapsing-remitting", attiva differenti sottotipi dei recettori per la sfingosina (S1PR) ed esercita il suo effetto terapeutico primariamente impedendo la fuoriuscita dei linfociti T dagli organi linfoidei secondari, riducendo così sia i processi neuroinfiammatori che quelli autoimmunitari. È stato di recente ipotizzato che il farmaco possa agire anche a livello del S.N.C. in cui le cellule residenti, inclusi i neuroni, esprimono i recettori S1PR. Abbiamo pertanto studiato l'effetto di FTY720, del suo metabolita attivo FTY720-P, e del ligando endogeno sfingosina-1-fosfato sul danno neuronale eccitotossico in colture corticali murine e di ratto. Tutti i composti esaminati hanno mostrato attività neuroprotettiva nei confronti della tossicità da NMDA, di particolare entità soprattutto quando applicati in coltura prima del pulse eccitotossico. L'effetto neuroprotettivo è mediato dall'attivazione del sottotipo 1 dei recettori S1PR, attenuato dall'antagonista selettivo W146, e recluta le vie intracellulari della MAP chinasi e della PI-3- chinasi. Questi dati forniscono la prima evidenza che il fingolimod esercita un effetto neuroprotettivo nei confronti della neurodegenerazione eccitotossica ed offrono una nuova prospettiva interpretativa dell'effetto terapeutico del fingolimod nella Sclerosi Multipla.

D) N-acetil-cisteina

L'attivazione farmacologica dei recettori mGlu2 induce analgesia in modelli sperimentali di dolore infiammatorio e neuropatico. Poiché i recettori mGlu2 presinaptici sono attivati dal glutammato rilasciato dagli astrociti attraverso il trasportatore antiporto cistina/glutammato (System xc- or Sxc), abbiamo esaminato l'eventuale effetto analgesico dell'attivatore del trasportatore Sxc-, N-acetil-cisteina (NAC), in topi sottoposti a modelli di dolore infiammatorio e neuropatico, quali il test della formalina, il modello di dolore cronico infiammatorio mediante adiuvante completo di Freund, ed il modello di danno per costrizione cronica del nervo sciatico. Abbiamo osservato che l'attivazione farmacologica del trasportatore Sxc- induce analgesia, in particolare nei modelli di dolore infiammatorio, rinforzando l'attivazione endogena da parte del glutammato dei recettori mGlu2. Poiché la NAC presenta un eccellente profilo di sicurezza e tollerabilità quando utilizzata in clinica come agente mucolitico o nell'overdose da paracetamolo, incoraggiamo l'utilizzo del farmaco nel trattamento sperimentale del dolore infiammatorio nell'uomo.

E) L-acetil-carnitina

Il trattamento cronico con L-acetilcarnitina induce un effetto analgesico nel modello cronico di dolore infiammatorio e nel modello di dolore neuropatico che persiste fino a 2-3 settimane dopo la

sospensione del trattamento, e induce un aumento di espressione dei recettori mGlu2/3 nelle regioni dorsali del midollo spinale e un aumento di acetilazione dell'istone H3 legato al promotore del gene Grm2 nei gangli della radice dorsale dei nervi spinali. Questo suggerisce che la L-acetilcarnitina induce un effetto analgesico duraturo.