

Luca Imeri

Curriculum vitae et studiorum

Posizione accademica e recapito attuali

Professore Associato (Fisiologia, BIO/09)

Dipartimento di Scienze della Salute
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Milano
ASST Santi Paolo e Carlo - AO San Paolo – Polo Universitario
Via A. Di Rudinì, 8
(blocco C, piano VIII, stanza 708)
20142 Milano

02 503 23221 (fax: 02 503 23220)

luca.imeri@unimi.it

<http://users.unimi.it/imeri/>

Istruzione

1979

Diploma di maturità classica.

1986

Laurea in Medicina e Chirurgia, conseguita a pieni voti con lode, presso l'Università degli Studi, Milano

Abilitazione all'esercizio della professione medica

Formazione

Internati universitari. 1981-1983: Allievo interno, Istituto di Anatomia Patologica, Ospedale Niguarda-Cà Granda, Milano. 1983-1986: Allievo interno, Istituto di Fisiologia Umana II, Università degli Studi, Milano. 1984: Allievo interno estivo, Divisione di Medicina II, Ospedale San Raffaele, Milano (Va Cattedra di Patologia Medica e Metodologia Clinica dell'Università degli Studi, Milano)

1987-1988

Servizio civile sostitutivo del servizio militare di leva presso il laboratorio di Neurochimica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano

Attività professionale ed accademica

1988-1994

Tecnico laureato (funzionario tecnico) presso l'Istituto di Fisiologia Umana II, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

1991-1992

Post-doctoral Research Associate, Department of Physiology and Biophysics, University of Tennessee, Memphis, Tennessee, USA

1994-2000

Ricercatore (confermato dal 1997) presso l'Istituto di Fisiologia Umana II, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

1996-2000

Adjunct Assistant Professor, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA

dal 2001

Professore di II fascia (confermato dal 2004) per il settore scientifico disciplinare BIO/09 - Fisiologia, (2001-2008: Istituto di Fisiologia Umana II, 2009-2010: Dipartimento di Fisiologia umana; 2011: Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria; dal 2012: Dipartimento di Scienze della Salute), Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

2001-2010

Visiting Lecturer e dal 2004 Adjunct Assistant Professor, Department of Anesthesiology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, USA

2011-2012

Visiting Associate Professor, Department of Anesthesiology & Pain Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA

Attività didattica

1990 - 2001

Lezioni, seminari, esercitazioni ed esami per gli studenti dei corsi di Fisiologia Umana afferenti all'Istituto di Fisiologia Umana II dell'Università degli Studi, Milano

1992 - 1997

Lezioni ed esami di Neurofisiologia per la Scuola di Specializzazione in Neurologia e la Scuola di Specializzazione in Neuropatologia dell'Università degli Studi, Milano

1994 - 1997

Corso di Neurofisiologia e Fisiologia Umana per il Diploma Universitario per Fisioterapisti dell'Università degli Studi, Milano

1997 - 1999

Professore a contratto, Corso di Fondamenti anatomo-fisiologici dell'attività psichica, Corso di Laurea in Psicologia, Facoltà di Scienze della Formazione, Università degli Studi, Firenze

1999 - 2001

Affidamento del Corso di Fisiologia Umana e dell'Apparato Stomatognatico, Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

1999 - 2004

Membro del Collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in "Fisiologia dei distretti corporei", con sede amministrativa presso l'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

1999 - 2008

Lezioni per le Scuole di Specializzazione in Neurologia, Neuropsichiatria, Neuropsichiatria infantile e Neurochirurgia dell'Università degli Studi di Milano Bicocca

1999 - 2011

Coordinatore e docente, Corso Elettivo "Fisiologia del Sonno", Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

1999 - 2002

Titolare dell'insegnamento di Fisiologia Umana nell'ambito del Corso Integrato di Anatomico-fisiologia ed istologia, Corso di Laurea di Igienista Dentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

2001 - 2002

Titolare del Corso di Fisiologia Umana e dell'Apparato Stomatognatico, Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

2002 - 2009

Titolare dell'insegnamento di Fisiologia Umana e Coordinatore del Corso Integrato Morfologia e funzione, Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

2002 - 2004

Titolare dell'insegnamento di Fisiologia Umana nell'ambito del Corso Integrato Struttura e funzionamento di organi ed apparati, Corso di Laurea di Assistente Sanitario, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

Titolare dell'insegnamento di Fisiologia Umana nell'ambito del Corso Integrato Scienze Biomediche, Corso di Laurea di Tecnico della Prevenzione nell'ambiente e nei luoghi di lavoro, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

2003 - 2004

Titolare dell'insegnamento di Fisiologia Umana nell'ambito del Corso Integrato Scienze Biologiche, Corso di Laurea di Igienista dentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

2004 - 2013

Membro del Collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in Fisiologia, Università degli Studi, Milano

2007

Direttore e Docente del Corso speciale per la classe concorsuale 40A per la SILSIS (Scuola Interuniversitaria Lombarda di Specializzazione per l'Insegnamento Secondario)

dal 2009

Coordinatore e Docente, Corso di Fisiologia Umana, Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia (Linea B – polo San Paolo), Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

Coordinatore e Docente, Corso di Neurofisiologia, Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

2011 - 2017

Docente, Corso di Fisiologia umana, Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Odontoiatria e protesi dentaria, Università degli Studi, Milano

2012 - 2017

Coordinatore e Docente, Corso elettivo “Il sonno ed i suoi disturbi”, Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia e Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Odontoiatria e protesi dentaria, Università degli Studi, Milano

2013 - 2014

Docente, Corso di Fisiologia, Corso di Laurea in Fisioterapia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

Presentazioni orali a Congressi nazionali ed internazionali. Seminari. Presentazioni su invito. Invited Lectures

1986

2° Congresso della Società Italiana di Neuroscienze, Pisa, 2-5 Dicembre

1987

XXXVIII Congresso della Società Italiana di Fisiologia, Napoli, 23-27 Settembre

1988

I giornata del Club di Elettroencefalografia Sperimentale, Istituto Superiore di Sanità, Roma, 10 Ottobre

1990

10th Congress of the European Sleep Research Society, Strasbourg, France, May 20-25

XVII Riunione Primavera della Società Italiana di Fisiologia, Firenze, 19-21 Aprile

1991

Seminario presso il Dipartimento di Scienze Chimiche dell'Università di Camerino, Camerino, 22 Aprile

1992

XLIV Congresso della Società Italiana di Fisiologia, Roma, 23-26 Settembre

V Congresso della Società Italiana di Neuroscienze, Modena, 1-4 Dicembre

1993

XX Riunione Primavera della Società Italiana di Fisiologia, Firenze, 6-8 Aprile

Società Italiana di Neuroscienze - IV Convegno Nazionale "Giovani cultori delle Neuroscienze", Pisa, 16-18 Dicembre

1994

XXI Riunione Primavera della Società Italiana di Fisiologia, Firenze, 29-31 Marzo

12th Congress of the European Sleep Research Society, Firenze, May 22-27

Seminario presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano, 12 Dicembre

1995

Legacy Research/Legacy Hospitals, Portland, OR, USA, March 8

Legacy Research/Legacy Hospitals, Portland, OR, USA, March 9

Seminario presso il Dipartimento di Scienze Chimiche dell'Università di Camerino, Camerino, 19 Maggio

VI Congresso della Società Italiana di Neuroscienze, Milano, 28 Giugno

World Federation of Sleep Research Societies 2nd International Congress, Nassau, The Bahamas, September 12-16

Psychiatric Clinical Research Center. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences. The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA, September 8

1996

Prima riunione della Società Italiana di Ricerca sul Sonno (SIRS), Milano, 12 Aprile

Istituto di Fisiologia Umana, Università di Bologna, Bologna, 28 Giugno

13th Congress of the European Sleep Research Society, Brussels, Belgium, June 16-21

Riunione del Gruppo Neuroimmunologico Italiano, Certosa di Pontignano, 20 Settembre

1997

Riunione di Primavera della Società Italiana di Fisiologia, Firenze, 25 Marzo

Il Congresso della Società Italiana di Ricerca sul Sonno, Capri, 30 Maggio - 1 Giugno

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences. The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA, August 29

3rd International Congress of the Polish Neuroscience Society, Łódź, Poland, September 7-10

1998

Department of Pharmacology. The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA, September 4.

14th Congress of the European Sleep Research Society, Madrid, Spain, September 9

XXIV Congresso Nazionale di Neuropediatria, Viterbo, 10 Ottobre

Corso di Aggiornamento per Insegnanti delle Scuole Medie Superiori Lombarde, Museo della Scienza e della Tecnica, Milano, 2 Dicembre

1999

IV Congresso della Società Italiana di Ricerca sul Sonno, Isola d'Elba, 4 - 6 giugno

Department of Veterinary and Comparative Anatomy, Pharmacology, and Physiology. College of Veterinary Medicine. Washington State University, Pullman, Washington, USA, August 27

2000

14th Annual Meeting of the Association of Professional Sleep Societies, Las Vegas, NE, USA, June 21

15th Congress of the European Sleep Research Society, Istanbul, Turkey, September 14

Department of Biocybernetics, Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental Universities, Tokyo, Japan, July 25

Department of Physiology, School of Medicine, Shimane Medical University, Izumo, Shimane, Japan, August 3

Department of Molecular Behavioral Biology, Osaka Bioscience Institute, Osaka, Japan, August 7

Department of Physiology, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan August 17

2002

Department of Anesthesiology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, USA, September 4

XII Congresso della Associazione Italiana di Medicina del Sonno, Perugia, 15 settembre

Sleep Pathophysiology Conference, University of Patras, Patras, Greece, November 22

2003

Department of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, Zurich, Switzerland, April 15

Sleep and Breathing, University of Patras, Patras, Greece, November 8

2004

Dipartimento di Psicologia Generale "Vittorio Benussi", Università degli Studi di Padova, Padova, 26 maggio

2005

14th Annual Meeting of the Association of Professional Sleep Societies, Denver, CO, USA, June 23

2007

Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany, September 25

2008

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano, 11 aprile

Sleep 2008 – 22nd Annual Meeting of the Association of Professional Sleep Societies, Baltimore, MD, USA, June 12

19th Congress of the European Sleep Research Society, Glasgow, United Kingdom, September 13

Scuola di Dottorato in Psicobiologia, Università degli Studi di Padova, Padova, 1 dicembre

Istituto Neurologico Nazionale "Carlo Besta", Milano, 19 dicembre

2009

12th Meeting of the Pneumologic Clinic, University of Patras, Patras, Greece, march 27

Department of Neurology, Beth Israel and Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, July 20

XIX Congresso della Associazione Italiana di Medicina del Sonno, Bologna, 16 novembre

Gulbenkian Institute of Science (IGC), and Champalimaud Foundation, Lisbon, Portugal, December 11

2010

Convegno "Mauro Mancini: una vita tra psicoanalisi e neuroscienze", Centro Milanese di Psicoanalisi, Milano, 20 marzo

Naples Pain Conference, Federico II University of Naples, Napoli, 17 maggio

XVII Congresso Nazionale della Società Italiana di NeuroPsicoFarmacologia, Cagliari, 23 settembre

Corso di aggiornamento "Epilessia e sonno, Problemi diagnostici e terapeutici", Azienda Ospedaliera San Paolo, Milano, 24 settembre

2011

Sleep Medicine Weekly Rounds, University of Washington School of Medicine & Harborview Medical Center, Seattle, WA, USA, February 15

2013

Neuroscience conference, Barrow Neurological Institute and St. Joseph's hospital and medical center, Phoenix, AZ, USA, February 5

San Raffaele – DIBIT Seminars, Ospedale San Raffaele – Università Vita e salute, Milano, 22 febbraio

"La ricerca nel meraviglioso mondo del sonno" e XVIII Riunione annuale della Società Italiana di Ricerca sul Sonno (SIRS), Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Roma, 15 marzo

"Colloquium: Actual Topics in Sleep and Chronobiology Research", Institute of Pharmacology & Toxicology, University of Zürich, Zürich, Switzerland, April 26

"From sleep science to sleep medicine", FENS-IBRO (Federation of European Neuroscience Societies e International Brain Research Organization) European Neuroscience School, Kazbegi, Georgia, July 18 -23

2014

Corso di perfezionamento "Body-mind and women's health", Università degli Studi di Milano, Milano, 11 aprile

9th Federation of European Neurosciences Societies (FENS) Forum of Neuroscience - Satellite Symposium of the European Sleep Research Society (ESRS)

"Understanding Sleep: novel perspectives in Neurosciences", Milan, July 4

VII Congresso nazionale, Società Italiana dell'Obesità (SIO), Milano, 4 luglio

2015

Primo Convegno Nazionale congiunto SINDem-AIMS (Società Italiana di Neurologia – sezione per lo studio delle demenze e Associazione Italiana di Medicina del

Sonno), Sonno e declino cognitivo: unostretto rapporto bidirezionale, Città S. Angelo (PE), 26-27 febbraio

SLEEP 2015 – 29th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Seattle, WA, USA, June 10

22nd Annual Scientific Meeting of the PsychoNeuroImmunology Research Society, Seattle, WA, USA, June 6

Riconoscimenti

1984

Premio di studio "A. Taverna", Università degli Studi, Milano: "Organizzazione talamica del dolore e suo controllo centrale: modelli sperimentali".

1985

Premio di studio "A. Taverna", Università degli Studi, Milano: "Meccanismi talamici del sonno e della veglia".

1986

Borsa di studio ARIN (Associazione per le Ricerche Neurologiche) presso l'Istituto di Fisiologia Umana II dell'Università degli Studi, Milano.

1992

Borsa di studio ARIN (Associazione per le Ricerche Neurologiche) "La valigia dell'intelletto" per svolgere un progetto di ricerca presso il Department of Physiology and Biophysics of the University of Tennessee at Memphis (Memphis, TN, USA). Titolo del progetto di ricerca "Modificazioni del ciclo sonno-veglia indotte dalla attivazione del sistema immunitario e dalla sua modulazione neuroendocrina".

1992

"Travel award" della Sleep Research Society (USA) per partecipare al Sesto Congresso Annuale della Association of Professional Sleep Research Societies (Phoenix, AZ, USA, 30 May-3 June 1992).

1993

"Travel award" della World Federation of Sleep Research Societies per partecipare alla International Conference on "Cellular Consequences of Sleep" (Maui, Hawaii, USA, March 13-17 1993).

1993

Premio della Società Italiana di Neuroscienze per la partecipazione al IV Convegno Nazionale "Giovani Cultori delle Neuroscienze", Pisa 16-18 Dicembre 1993.

2000

"FY2000 JSPS Invitation Fellowship Program for Research in Japan", Fellowship della Japan Society for the Promotion of Science per lo svolgimento di un programma di ricerca e studio presso la Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Giappone.

2000-2004

Tesoriere e membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Ricerca sul Sonno (SIRS)

dal 2000

Membro del Comitato Scientifico dell'International Center for the Assessment of Nutritional Status, Università degli Studi, Milano

2001 - 2010

Membro del Comitato Scientifico del Centro di Ricerca Sperimentale sul Sonno "Giuseppe Moruzzi", Università degli Studi, Milano. Direttore del Centro dal 2004

dal 2012

Terza missione: Direttore, Comitato scientifico, Consorzio Vero Volley, Monza

2013 - oggi

Membro della Commissione Ricerca della Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS)

2015-2016

Membro del comitato organizzatore locale, 23rd Congress of the European Sleep Research Society (ESRS), Bologna, September 13-17, 2016

Attività di revisione editoriale e scientifica

2003 – 2018: *Sleep*, membro dell'Editorial Board. 2015 – oggi: *Temperature*, membro dell'Editorial Board. 2016 – oggi: *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, membro dell'Editorial Board.

Finanziamenti recenti

Ente finanziatore	National Institute of Mental Health (NIMH), Bethesda MD, USA, MH56873
Titolo	IL-1 and 5-HT interactions – involvement in sleep regulation
Periodo	1999-2001
Ruolo	Co-investigator
Ente finanziatore	National Institute of Mental Health (NIMH), Bethesda MD, USA, MH 64843
Titolo del progetto	Cytokine and Neurotransmitter Interactions in Sleep regulation
Periodo	2001-2006
Ruolo	Co-principal investigator
Ente finanziatore	National Institute of Mental Health (NIMH), Bethesda MD, USA, MH 64843
Titolo del progetto	Cytokine and Neurotransmitter Interactions in Sleep Regulation

Periodo 2008-2013
Ruolo Co-investigator

Ente finanziatore MIUR
Titolo del progetto: La mutazione D178N/V129 nella malattia di Creutzfeldt-Jakob ereditaria: modificazioni del sonno e del controllo vegetativo nell'uomo ed in un modello murino
Periodo: 2010-2012
Ruolo: coordinatore nazionale

Affiliazione a Società Scientifiche

Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS)
European Sleep Research Society (ESRS)

Altre informazioni

nato a Monza (Milano), il 28 marzo 1960
cittadinanza: italiana

gennaio 2019

Luca Imeri

Pubblicazioni scientifiche

Riassunto dei risultati principali

(i numeri in **neretto** tra parentesi si riferiscono ai lavori *in extenso*)

Il ruolo del talamo nella regolazione del ciclo sonno-veglia

Il talamo contribuisce in modo determinante a guidare l'attività elettrocorticale e quindi i ritmi elettroencefalografici (EEG) del sonno e della veglia. Il nucleo mediodorsale (MD) rappresenta uno dei nuclei talamici risultati lesi nei pazienti affetti da insonnia fatale familiare, una patologia di tipo prionico (si veda in seguito *Prioni, EEG e sonno*).

Mediante registrazioni elettrofisiologiche effettuate nel gatto durante le diverse fasi del ciclo sonno-veglia è stato dimostrato che l'attività dei neuroni del nucleo MD dipende strettamente dallo stato comportamentale in cui si trova l'animale: durante le fasi di desincronizzazione EEG l'attività dei neuroni di questo nucleo è caratterizzata da potenziali d'azione singoli singoli (modalità di scarica a relais o di trasmissione), che si raggruppano invece in tipiche salve (o burst; modalità di scarica oscillatoria) durante le fasi di sincronizzazione (2).

Il coinvolgimento del nucleo MD del talamo nella regolazione del ciclo sonno-veglia è stato confermato dall'osservazione che la lesione sperimentale di questo nucleo induce nel gatto una riduzione significativa del sonno sia con movimenti oculari rapidi (REM), sia non-REM (NREM) (3).

Registrazioni elettrofisiologiche ed elettrochimiche simultanee

Registrazioni simultanee di tipo elettrofisiologico e di tipo elettrochimico permettono di correlare eventi neurofisiologici e modificazioni neurochimiche, ma possono essere effettuate solo grazie all'uso di dispositivi che permettano di disaccoppiare i due circuiti di registrazione (4).

La voltammetria è una tecnica elettrochimica che può essere usata *in vivo* per la rilevazione delle concentrazioni intracerebrali di diversi neurotrasmettitori. Si basa sul principio che è possibile ossidare una sostanza sottoponendola ad una differenza di potenziale elettrico. L'ampiezza della corrente elettrica generata dal processo di ossidazione costituisce una misura della quantità di sostanza ossidata. La natura della sostanza ossidata può invece essere ricavata dal potenziale elettrico a cui si realizza l'ossidazione, dal momento che ogni sostanza si ossida ad un potenziale differente.

Le misurazioni effettuate tramite voltammetria possono essere ottenute con alta frequenza di campionamento e minima lesione tissutale, ma le differenze di potenziale create dal circuito voltammetrico interferiscono con eventuali registrazioni

di tipo elettrofisiologico effettuate in contemporanea. Per ovviare a questa limitazione è necessario disaccoppiare i due circuiti, voltammetrico ed elettrofisiologico, e disinserire da terra il primo. A questo scopo è stato sviluppato (dal Dipartimento di Elettronica dell'Università degli Studi di Pavia) un sistema per la trasmissione telemetrica, mediante raggi infrarossi, dei segnali voltammetrici.

Studi di tipo neurochimico e neurofarmacologico (basati sull'uso della voltammetria) hanno permesso di caratterizzare nel ratto gli effetti di farmaci ansiolitici non-benzodiazepinici a carico dei sistemi serotoninergico e dopaminergico centrali (1, 5).

Parte di queste ricerche è stata svolta in collaborazione con il Laboratorio di Neurochimica dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano.

Neurochimica del sonno: il ruolo del sistema colinergico

Il sistema colinergico svolge a livello centrale un ruolo di primo piano nel controllo del sonno REM e partecipa a determinare le modalità di funzionamento (a potenziali d'azione singoli piuttosto che a salva) dei neuroni talamici.

Mediante somministrazioni intracerebroventricolari di antagonisti muscarinici altamente selettivi per i diversi sottotipi recettoriali e registrazioni poligrafiche in animali (ratti) liberi di muoversi è stato dimostrato che ciascun sottotipo recettoriale muscarinico (M_1 , M_2 , M_3) partecipa al controllo di aspetti differenti del ciclo sonno-veglia e dell'attività EEG. E' stato inoltre dimostrato che i recettori muscarinici M_2 giocano un ruolo cruciale nell'induzione e nel mantenimento del sonno REM (7 - 9).

Mediante microiniezioni dirette degli stessi antagonisti muscarinici selettivi nel nucleo reticolare pontino è stato anche dimostrato che a livello di questo nucleo sono proprio i recettori M_2 a mediare il controllo del sonno REM (12).

Ulteriori studi appartenenti a questa linea di ricerca hanno dimostrato che la stimolazione colinergica dell'Area Mediale Preottica attiva, mediante recettori muscarinici di tipo M_2 , un sistema risvegliante e desincronizzante (15, 16).

Parte di queste ricerche è stata svolta in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Chimiche dell'Università degli Studi di Camerino.

Neurochimica del sonno: il ruolo del sistema serotoninergico

A partire dalla sua individuazione ed identificazione alla fine degli anni '50, la serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) ha rappresentato subito uno dei primissimi neurotrasmettitori implicati nella regolazione del sonno. Anche per questo ruolo "storico" è sempre stata oggetto di attenzione particolare nell'ambito degli studi sulla neurochimica del sonno. I primi dati raccolti avevano generato la convinzione che la 5-HT rappresentasse una specie di "molecola del sonno", in quanto, ad esempio, la deplezione cerebrale di 5-HT induce insonnia. Successivamente, un insieme di altri

dati sperimentali (tra cui dati che dimostravano che la frequenza di scarica dei neuroni serotonergici è massima durante la veglia e si riduce con il sonno), aveva portato invece a pensare che la 5-HT rappresentasse piuttosto un neurotrasmettitore che sostiene la veglia. Per dare un'interpretazione unitaria a questi dati almeno apparentemente contraddittori, Michel Jouvet ha proposto che l'effetto diretto del sistema serotonergico sia quello di stimolare la veglia, ma che al contempo la 5-HT sia necessaria per il sonno che segue la veglia in quanto stimola la sintesi e/o il rilascio di uno o più fattori del sonno.

Alla luce di questi dati, il ruolo del sistema serotonergico nella regolazione del ciclo sonno-veglia del ratto è stato studiato mediante due approcci sperimentali differenti: in una prima parte del lavoro sono state indagate le caratteristiche fisiologiche del rilascio spontaneo della 5-HT durante le diverse fasi del ciclo sonno-veglia, in aree cerebrali funzionalmente importanti per la regolazione del sonno. L'altro approccio è consistito nello studio delle modificazioni del ciclo sonno-veglia indotte dalla attivazione del sistema serotonergico, ottenuta mediante somministrazione di precursori della serotonina.

Le modalità di rilascio fisiologico della 5-HT sono state studiate mediante voltammetria *in vivo*. È stato dimostrato che, a livello di un'area cruciale per la regolazione del sonno quale l'ipotalamo, il rilascio di questo neurotrasmettitore è massimo durante la veglia, si riduce durante il sonno NREM e raggiunge livelli minimi in concomitanza con il sonno REM (13). Dal momento che la voltammetria *in vivo* permette una frequenza di campionamento molto più alta rispetto a quella ottenibile con altre tecniche di saggio neurochimico *in vivo* (quali la microdialisi cerebrale), per la prima volta è stato possibile dimostrare che le modalità di rilascio della 5-HT correlano esattamente con la frequenza di scarica dei neuroni serotonergici dei nuclei del raphe, che, come si è visto, si modifica con le diverse fasi del ciclo sonno-veglia e, in particolare, è massima durante la veglia, si riduce durante il sonno NREM e si porta praticamente a zero durante il sonno REM.

Le diverse fasi del ciclo sonno-veglia si caratterizzano per la modificazione di molteplici variabili fisiologiche. Si è quindi voluto anche indagare se le variazioni dell'attività serotonergica fossero associate in modo specifico ad una di queste componenti e, nel caso, quale. È stato così dimostrato che sono le variazioni stato-dipendenti che si verificano a carico della temperatura cerebrale a correlare con la più alta significatività statistica con l'attività serotonergica (21). Dal momento che la temperatura cerebrale è la risultante dell'interazione di differenti processi fisiologici, questi dati supportano l'ipotesi che l'attività serotonergica possa essere considerata un indice dello stato comportamentale generale dell'organismo più che delle modificazioni di una singola variabile fisiologica.

A livello ippocampale è stato infine dimostrato che il rilascio di 5-HT è correlato al ritmo theta (o Rhythmical Slow Activity) di tipo 1, quello che si osserva durante la veglia ed i movimenti volontari. Questi dati supportano l'ipotesi che questo tipo di attività ippocampale sia sotto un controllo serotonergico (20).

Per quanto riguarda le modificazioni del ciclo sonno-veglia indotte dall'attivazione del sistema serotonergico, sono state effettuate somministrazioni di 5-

idrossitriptofano (5-HTP), precursore diretto della 5-HT, sia all'inizio della fase di buio del ciclo luce-oscurità (per i roditori fase di attività, in cui passano la maggior parte del tempo svegli), sia all'inizio della fase di luce (per i roditori fase di riposo, in cui passano la maggior parte del tempo in sonno). Durante la fase di buio è più facile mettere in evidenza nei roditori eventuali aumenti del sonno, mentre durante le fasi di luce è più facile mettere in evidenza eventuali aumenti della veglia. I risultati della somministrazione di 5-HTP nel ratto hanno dimostrato (24, 30) che gli effetti dell'attivazione serotoninergica dipendono i) dal grado di attivazione, ii) dalla fase del ciclo luce-oscurità e quindi dal ritmo circadiano, iii) dal tempo intercorso dalla attivazione. L'attivazione serotoninergica induce prima una fase di aumento della veglia (più evidente quando l'attivazione si verifica in fase di luce), seguita con ritardo (e solo durante le fasi di buio) da un aumento del tempo speso in sonno NREM. Questi dati, ottenuti nel ratto, sono stati confermati in un altro modello animale, il topo (33).

Questi dati supportano in modo diretto l'ipotesi che la 5-HT, rilasciata come si è visto durante la veglia (13, 21) svolga un ruolo duplice nella regolazione del sonno, ovvero che promuova di per sé la veglia e che, al contempo, sia necessaria per il sonno che fa seguito alla veglia in quanto stimola la sintesi e/o il rilascio di fattori del sonno. La stimolazione di questi fattori (che richiede un certo tempo per verificarsi) può rendere conto della fase ritardata di aumento del sonno NREM che fa seguito alla attivazione serotoninergica. L'osservazione che la stimolazione del sistema serotoninergico nei medesimi tempi in cui induce un aumento del sonno NREM induce anche, a livello di aree cerebrali specifiche, l'espressione dell'mRNA per una citochina, quale l'interleuchina-1 (IL-1), che promuove il sonno NREM (si veda oltre), suggerisce che proprio l'IL-1 potrebbe rappresentare uno dei fattori attraverso cui la 5-HT stimola questa fase di sonno (26).

Nel loro insieme questi dati suggeriscono che la 5-HT non può essere considerata schematicamente un fattore della veglia o del sonno, ma che i suoi effetti dipendono piuttosto dal decorso temporale dell'attivazione serotoninergica.

I risultati principali di questa linea di ricerca sono riassunti in 35.

Parte di queste ricerche (così come parte di quelle relative alla Neuroimmunologia del sonno) è stata svolta in collaborazione con il Laboratorio per lo Studio dell'Infiammazione e delle Patologie del Sistema Nervoso (Dipartimento di Neuroscienze) dell'Istituto Mario Negri di Milano.

Neuroimmunologia del sonno

Lo studio del ruolo svolto dal sistema immunitario nella regolazione di un fenomeno squisitamente cerebrale quale il sonno (35), si inserisce nella più vasta area di ricerca che in anni recenti ha portato a scoprire l'esistenza di una comunicazione reciproca tra sistema nervoso centrale, sistema endocrino e sistema immunitario, un tipo di interazione che si sta rivelando esercitare importanti conseguenze funzionali sia a livello fisiologico che fisiopatologico. L'insieme di questi studi ha dato vita ad una nuova disciplina, indicata con una varietà di termini, quali neuroimmunologia, psiconeuroendocrinologia, psiconeuroimmunologia.

L'ipotesi che il sistema immunitario possa giocare un ruolo nella regolazione del sonno **(35)** è stata stimolata, storicamente, dalla osservazione che i fattori del sonno che possono venire isolati dal sistema nervoso centrale o dalle urine in seguito a veglia prolungata comprendono i muramil peptidi. Questi ultimi sono costituenti della parete batterica, nonché potenti attivatori del sistema immunitario.

A partire da queste prime osservazioni si è chiarito che il sonno ed i meccanismi che presiedono al suo controllo rappresentano un campo nel quale il rapporto reciproco tra sistema nervoso centrale e sistema immunitario si manifesta in modo particolarmente evidente. Nel corso degli anni si è infatti accumulato un corpo di evidenze che dimostra che sia il sistema immunitario influenza il sonno, sia quest'ultimo influenza il sistema immunitario **(35)**. Da un lato l'attivazione del sistema immunitario (quale quella indotta in risposta ad agenti infettivi) induce importanti modificazioni del ciclo sonno-veglia, caratterizzate dall'aumento del sonno NREM, dall'inibizione del sonno REM e dalla frammentazione del sonno. Dall'altro, alterazioni del ciclo sonno-veglia si accompagnano a variazioni di molteplici parametri della funzionalità immunitaria. E' stato ad esempio recentemente dimostrato che la restrizione del sonno nel periodo immediatamente precedente o seguente una vaccinazione anti-influenzale o anti-epatite A riduce la risposta anticorpale a settimane di distanza. Più in generale, in modelli sperimentali animali, la quantità e qualità del sonno si sono dimostrati significativi indicatori prognostici (per delle review sull'argomento si vedano **23, 35 e 37**).

Un insieme di studi suggerisce che il sonno NREM sia importante per la capacità dell'organismo di far fronte ad un episodio infettivo. In questa prospettiva, l'osservazione che negli animali anziani l'attivazione immunitaria non induce alcun aumento di questa fase di sonno (mentre persiste la capacità di montare una risposta febbrile; **28**) suggerisce che questo mancato aumento possa contribuire a rendere conto delle aumentate morbilità e mortalità infettiva che si osservano con l'invecchiamento.

Le modificazioni del sonno indotte da componenti della parete batterica [quali i muramil peptidi (MP) dei batteri gram +, o il lipopolisaccaride (LPS) dei batteri gram -] sono mediate da citochine quali l'interleuchina-1 (IL-1) ed il fattore di necrosi tumorale (TNF). In particolare la somministrazione di MP o LPS stimola la produzione di IL-1, che, a sua volta, stimola il sonno NREM (si veda oltre). La somministrazione di antagonisti dell'IL-1 blocca od attenua significativamente l'aumento del sonno NREM indotto da MP o LPS **(11, 31)**.

Scopo principale di questa linea di ricerca è stato quello di investigare quali siano i circuiti neuronali ed i sistemi neurochimici che, a livello del sistema nervoso centrale, mediano gli effetti dell'attivazione del sistema immunitario e delle citochine sul sonno **(35)**. E' stato infatti recentemente dimostrato che varie citochine, la cui produzione ed effetti si ritenevano una volta essenzialmente confinati al sistema immunitario, sono invece presenti ed attive a livello cerebrale anche in condizioni normali. Queste citochine inoltre influenzano l'attività dei circuiti neuronali implicati nella regolazione del sonno e dei neurotrasmettitori usati da questi stessi circuiti. In particolare si è quindi studiata l'interazione tra neurotrasmettitori "classici" (5-HT, ACh, GABA, ...;

per una review sull'argomento si vedano **14, 19**) e citochine. Il modello animale utilizzato è stato quello del ratto.

La ricerca è partita dall'IL-1, che rappresenta la citochina meglio studiata per i suoi effetti sul ciclo sonno-veglia e dalla 5-HT per la sua importanza, anche "storica", nello studio dei meccanismi neurochimici di regolazione del sonno. Nel loro insieme, i dati raccolti sinora dimostrano che la 5-HT gioca un ruolo chiave nel mediare gli effetti dell'IL-1 sul sonno NREM. Questo ruolo è duplice, come duplice è il ruolo della 5-HT stessa nella regolazione del sonno: la 5-HT infatti, come si è visto, promuove in modo diretto la veglia e, insieme, è indirettamente essenziale per il sonno successivo (si veda *Neurochimica del sonno: il ruolo del sistema serotonergico*). I dati sinora raccolti suggeriscono che l'IL-1 stimola il sonno NREM esercitando due azioni diverse, ma funzionalmente complementari, a due livelli distinti del sistema serotonergico: 1) a livello del nucleo dorsale del raphe (DRN), dove l'IL-1 inibisce i corpi cellulari dei neuroni serotonergici attivi durante la veglia, 2) a livello dell'area preottica ipotalamica e delle porzioni adiacenti del prosencefalo basale (POA/BF), aree dove la 5-HT è essenziale per il sonno NREM e dove l'IL-1 stimola il rilascio di 5-HT da parte dei terminali assionali serotonergici (**37**).

A livello del DRN, l'IL-1 inibisce la frequenza di scarica dei neuroni serotonergici, registrati intracellularmente in fettine di tronco cerebrale (**27**). I neuroni serotonergici del DRN sono fisiologicamente inibiti da afferenze GABAergiche. L'IL-1 sembra inibire i neuroni serotonergici perché potenzia questa inibizione GABAergica, aumentando l'ampiezza dei potenziali post-sinaptici inibitori GABAergici (**32**).

Dato che, come appena ricordato, l'effetto diretto del sistema serotonergico è quello di promuovere la veglia, l'osservazione che l'IL-1 inibisce i neuroni serotonergici può contribuire a spiegare l'aumento del sonno NREM indotto dall'IL-1 stessa. L'IL-1 infatti somministrata *in vivo*, per microiniezione, direttamente nel DRN (dove sono localizzati recettori per l'IL-1), determina un aumento del sonno NREM (**27**).

A livello di POA/BF, l'IL-1 stimola il rilascio di 5-HT da parte dei terminali assionali (**17**). La 5-HT (il cui rilascio è indotto dall'IL-1) sembra essenziale per il pieno manifestarsi della capacità dell'IL-1 stessa di stimolare il sonno NREM. La deplezione cerebrale di 5-HT (ottenuta mediante somministrazione di *p*-clorofenilalanina, PCPA - e conseguente inibizione della triptofano idrossilasi, enzima chiave per la sintesi di 5-HT) blocca infatti parte degli effetti dell'IL-1 a carico del sonno NREM (**18**). La 5-HT sembra mediare gli effetti dell'IL-1 sul sonno NREM interagendo con i propri recettori di tipo 5-HT₂, come dimostrato dall'osservazione che l'aumento del sonno NREM indotto dall'IL-1 risulta antagonizzato dal blocco farmacologico selettivo di questo sottotipo recettoriale (**22**).

L'area preottica ipotalamica e le porzioni adiacenti del prosencefalo basale (POA/BF) rappresentano le uniche aree cerebrali in cui l'aumento dei livelli di 5-HT (indotto mediante somministrazione di 5-HTP) è in grado di ripristinare un sonno fisiologico in animali resi insonni dalla somministrazione di PCPA e dalla conseguente deplezione cerebrale di 5-HT. In queste aree la 5-HT potrebbe essere essenziale per il sonno NREM perché iperpolarizza ed inibisce i neuroni colinergici essenziali per l'attivazione corticale).

A livello di POA/BF, l'attivazione serotoninergica stimola l'espressione dell'mRNA messaggero per l'IL-1 (26) agli stessi tempi in cui promuove il sonno NREM (24). Proprio a livello di POA/BF, l'IL-1 (sommministrata per microdialisi) inibisce la frequenza di scarica di neuroni attivi durante la veglia (29). Questo effetto (così come l'inibizione dei neuroni serotoninergici del DRN) può contribuire a spiegare l'aumento del sonno NREM indotto dall'IL-1.

L'IL-1, mentre stimola il sonno NREM, attiva anche un circuito di controllo a feedback, che limita omeostaticamente l'aumento di questa fase di sonno. L'IL-1 attiva infatti l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e tutti gli ormoni di quest'asse (ad iniziare dall'ormone che stimola il rilascio dell'ormone corticotropo o CRH, Corticotropin Releasing Hormone) inibiscono il sonno NREM (25).

Per quanto riguarda l'inibizione del sonno REM indotta dall'IL-1, questo effetto potrebbe essere mediato da un'azione di questa citochina a livello del nucleo laterodorsale (LDT) del tegmento pontino, dove l'IL-1 inibisce i neuroni colinergici che giocano un ruolo chiave nella genesi del sonno REM e dove la microiniezione di IL-1 riduce l'ammontare del tempo passato in sonno REM (36).

I risultati principali di questa linea di ricerca sono riassunti in 35.

A livello centrale, l'IL-1, oltre che nella regolazione del sonno, è coinvolta nella modulazione di diversi processi fisiologici. Ad esempio l'IL-1 induce l'espressione della molecola di adesione intercellulare di tipo 1 (ICAM-1). ICAM-1 è una glicoproteina di superficie parte del sistema di molecole che partecipano al controllo della migrazione linfocitaria nei tessuti e delle reazioni immuni mediate da contatto intercellulare diretto. ICAM-1 è strettamente correlata alla molecola di adesione intercellulare di tipo neuronale (NCAM), che gioca un ruolo nei meccanismi di plasticità neuronale. Mediante colture di linee cellulari di neuroblastoma e tecniche ELISA, è stato dimostrato che l'antagonista recettoriale e il recettore solubile per l'IL-1 sono in grado di antagonizzare l'espressione di ICAM-1 indotta dall'IL-1 (10).

Parte delle ricerche di questa linea è stata svolta in collaborazione prima con il Department of Psychiatry and Behavioral Sciences della University of Texas Medical Branch (Galveston, Texas), quindi con il Department of Anesthesiology della University of Michigan Medical School (Ann Arbor, Michigan) e infine con il Department of Anesthesiology & Pain Medicine della University of Washington, (Seattle, WA).

Prioni, EEG e sonno

Mentre il ruolo della proteina prionica normale è tuttora sconosciuto, una modificazione della sua conformazione (di origine infettiva, sporadica o genetica) è associata a patologie fatali quali la malattia di Creutzfeldt-Jakob e l'insonnia fatale familiare (FFI) nell'uomo o l'encefalopatia spongiforme bovina. La possibilità di studiare quali alterazioni neuronali stiano alla base di queste malattie e come la proteina prionica mutata induca queste alterazioni (premessa essenziale per lo studio di un qualsiasi futuro approccio terapeutico) è stata sinora limitata dalla mancanza di modelli animali di queste malattie. Per questo sono state create due

linee di topi transgenici, l'una che esprime l'analogo murino della mutazione responsabile della forma familiare del morbo di Creutzfeldt-Jakob (34), l'altra la mutazione responsabile invece dell'insonnia fatale familiare (38). Per la prima volta sono stati così generati due modelli murini che ricapitolano i tratti essenziali (in termini di alterazioni (39), ad esempio, del sonno, dell'attività EEG, neuropatologiche, mnestiche o motorie) di queste malattie. L'osservazione che il tessuto cerebrale degli animali di ambedue queste linee non risulta infettivo suggerisce che patogenicità e infettività rappresentino caratteristiche indipendenti delle proteine prioniche mutate. L'osservazione infine che nelle due diverse linee sono colpiti comparti cellulari differenti (il reticolo endoplasmico nel caso del modello di malattia di Creutzfeldt-Jakob, l'apparato di Golgi nel caso del modello di insonnia fatale familiare) suggerisce che queste alterazioni possano essere legate allo sviluppo di uno specifico fenotipo.

Queste ricerche sono state svolte in collaborazione principalmente con l'Istituto Mario Negri (Dipartimento di Neuroscienze) e l'Istituto Neurologico Nazionale Carlo Besta di Milano (Divisioni di Neuropatologia e neurologia, e di Epilettologia clinica e neurofisiologia sperimentale).

Articoli *in extenso* (con Impact Factor - *IF*, riferito all'anno di pubblicazione dell'articolo e doi, ove disponibile)

- 1) Algeri, S., De Luigi, A., De Simoni, M. G., Imeri, L., Marconi, M., Nava, S., Perego, C., Sacchetti, G. (1988) Multiple and complex effects of buspirone on central dopaminergic system. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 29:823-826.
IF 1.5
- 2) Imeri, L., Moneta, M. E., Mancina, M. (1988) Changes in spontaneous activity of medialis dorsalis thalamic neurones during sleep and wakefulness. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 69:82-84.
IF 1.9
- 3) Marini, G., Imeri, L., Mancina, M. (1988) Changes in sleep-waking cycle induced by lesions of medialis dorsalis thalamic nucleus in the cat. *Neurosci. Lett.*, 85:223-227.
IF 2.3
- 4) De Simoni, M.G., De Luigi, A., Imeri, L., Algeri, S. (1990) Miniaturized optoelectronic system for telemetry of *in vivo* voltammetric signals. *J. Neurosci. Meth.*, 33:233-240.
IF 1.8
- 5) De Simoni, M.G., Imeri, L., De Luigi, A., Fodritto, F., Garattini, S. (1990) Effect of buspirone and its metabolite 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine on hippocampal serotonergic system in freely moving rats. *Life Sci.*, 46:197-205.
IF 2.3

- 6) Mancia, M., Imeri, L., Giglio, R. (1990) Modifications of cerebral electrical activity induced by the intracerebroventricular injection of acetyl-L-carnitine in cats. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, X:115-121.
IF 0.3
- 7) Imeri, L., Bianchi, S., Angeli, P., Mancia, M. (1991) Differential effects of M₂ and M₃ muscarinic antagonists on the sleep-wake cycle. *NeuroReport*, 2:383-385.
IF 2.6
- 8) Imeri, L., Bianchi, S., Angeli, P., Mancia, M. (1992) M₁ and M₃ muscarinic receptors: specific roles in sleep regulation. *NeuroReport*, 3:276-278.
IF 2.6
- 9) Angeli, P., Imeri, L., Bianchi, Mancia, M. (1993) The influence of the muscarinic receptor subtypes on the sleep-wake cycle. *Il Farmaco*, 48:1197-1206.
IF 0.4
- 10) Hong, L., Imeri, L., Opp, M.R., Postlethwaite, A.E., Seyer, J.M., Krueger, J.M. (1993) Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression Induced by IL-1 β or an IL-1 β Fragment is Blocked by an IL-1 Receptor Antagonist and a Soluble IL-1 Receptor. *J. Neuroimmunol.* , 44:163-170.
IF 3.7
- 11) Imeri, L., Opp, M.R., Krueger, J.M. (1993) An IL-1 receptor and an IL-1 receptor antagonist attenuate muramyl dipeptide- and IL-1- β induced sleep and fever. *Am. J. Physiol.*, 265:R907-R913.
IF 3.2
- 12) Imeri, L., Bianchi, S., Angeli, P., Mancia, M. (1994) Selective blockade of different brain stem muscarinic receptor subtypes: effects on the sleep-wake cycle. *Brain Res.*, 636:68-72.
IF 2.7
- 13) Imeri, L., De Simoni, M.G., Giglio, R., Clavenna, A., Mancia M. (1994) Changes in the serotonergic system during the sleep-wake cycle: simultaneous polygraphic and voltammetric recordings in hypothalamus using a telemetry system. *Neuroscience*, 58:353-358.
IF 4.3
- 14) De Simoni, M.G., Imeri, L., De Matteo, W., Perego, C., Simard, S., Terrazzino, S. (1995) Sleep regulation: interactions among cytokines and classical neurotransmitters. *Advan. Neuroimmunol.* , 5:189-200.
IF 1.1
- 15) Imeri, L., Bianchi, S., Angeli, P., Mancia, M. (1995) Stimulation of cholinergic receptors in the Medial Preoptic Area affects sleep and cortical temperature. *Am. J. Physiol.* , 269:R294-R299.
IF 3.2

- 16) Imeri, L., Bianchi, S., Angeli, P., Mancia, M. (1996) Muscarinic receptor subtypes in the Medial Preoptic Area and sleep-wake cycle. *NeuroReport*, 7: 417-420.
IF 2.6
- 17) Gemma, C., Imeri, L., De Simoni, M.G., Mancia, M. (1997) Interleukin-1 induces changes in sleep, brain temperature and serotonergic metabolism. *Am. J. Physiol.*, 272:R601-606.
IF 3.2
- 18) Imeri, L., Bianchi, S., Mancia, M. (1997) Muramyl dipeptide and IL-1 effects on sleep and brain temperature after inhibition of serotonin synthesis. *Am. J. Physiol.*, 273:R1663-R1668.
IF 3.2
- 19) De Simoni, M.G., Imeri, L. (1998) Cytokine-neurotransmitters interactions in the brain. *Biol. Signals & Recept.*, 7:33-44.
IF 2.2
- 20) Gemma, C., Imeri, L., Mancia, M. (1999) Hippocampal type 1 (movement related) theta rhythm positively correlates with serotonergic activity. *Arch. ital. Biol.* , 137:151-160.
IF 0.8
- 21) Imeri, L., Gemma, C., De Simoni, M.G., Opp, M.R., Mancia, M. (1999) Hypothalamic serotonergic activity better correlates with brain temperature than with sleep-wake cycle and muscle tone in rats. *Neuroscience*, 89:1241-1246.
doi:10.1016/S0306-4522(98)00395-9; IF 4.3
- 22) Imeri, L., Mancia, M., Opp, M.R. (1999) Blockade of 5-HT₂ receptors alters interleukin-1-induced changes in rat sleep. *Neuroscience*, 92: 745-749.
doi:10.1016/S0306-4522(99)00006-8; IF 4.3
- 23) Opp, M.R., Imeri, L. (1999) Sleep as a behavioral model of neuro-immune interactions. *Acta Neurobiol. Exper.*, 59:45-53.
IF 0.6
- 24) Imeri, L. , Mancia, M., Bianchi, S., Opp, M.R. (2000) 5-hydroxytryptophan, but not L-tryptophan, alters sleep and brain temperature in rats. *Neuroscience*, 95: 445-452.
doi: 10.1016/S0306-4522(99)00435-2; IF 4.3
- 25) Opp, M.R. and Imeri, L. (2001) Rat strains that differ in corticotropin-releasing hormone production exhibit different sleep-wake responses to interleukin-1. *Neuroendocrinology*, 73: 272-284.
doi: 10.1159/000054644; IF 3.2

- 26) Gemma, C., Imeri, L., and Opp, M.R. (2003) Serotonergic activation stimulates the pituitary-adrenal axis and alters interleukin-1 (IL-1) mRNA expression in rat brain. *Psychoneuroendocrinology*, 28: 875-884.
doi:10.1016/0306-4530(02)00103-8; *IF 3.0*
- 27) Manfredi, A., Brambilla, D., Bianchi, S., Mariotti, M., Opp, M.R. and Imeri, L. (2003) Interleukin-1 β enhances non-rapid eye movement sleep when microinjected into the dorsal raphe nucleus and inhibits serotonergic neurons in vitro. *Eur. J. Neurosci.*, 18: 1041-1049.
doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02836.x; *IF 4.2*
- 28) Imeri, L., Ceccarelli, P., Mariotti, M., Manfredi, Opp, M.R. and Mancina, M. (2004) Sleep, but not febrile responses of Fisher 344 rats to immune challenge are affected by aging. *Brain Behav. Imm.*, 18: 399-404
doi:10.1016/j.bbi.2003.12.003; *IF 3.0*
- 29) Alam, N., McGinty, D., Bashir, T., Kumar, S., Imeri, L., Opp, M.R., Szymusiak, R. (2004) Interleukin-1 β modulates state-dependent discharge activity of Preoptic Area and Basal Forebrain Neurons: Role in Sleep Regulation. *Eur. J. Neurosci.*, 20: 207-216.
doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03469.x; *IF 4.2*
- 30) Imeri, L., Bianchi, S., Opp, M.R. (2005) Antagonism of corticotropin-releasing hormone alters serotonergic-induced changes in brain temperature, but not sleep of rats. *Am. J. Physiol.*, 289: R1116-1123.
doi:10.1152/ajpregu.00074.2005; *IF 3.4*
- 31) Imeri, L., Bianchi, S., Opp, M.R. (2006) Inhibition of caspase-1 in rat brain reduces spontaneous non-rapid eye movement sleep and non-rapid eye movement sleep enhancement induced by lipopolysaccharide. *Am. J. Physiol.*, 291: R197-204.
doi:10.1152/ajpregu.00828.2005; *IF 3.4*
- 32) Brambilla, D., Franciosi, S., Opp, M.R., Imeri, L. (2007) Interleukin-1 inhibits firing of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus and enhances GABAergic inhibitory post-synaptic potentials. *Eur. J. Neurosci.*, 26: 1862-1869.
doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05796.x; *IF 3.7*
- 33) Morrow, J.D., Vikraman, S., Imeri, L., Opp, M.R. (2008) Effects of serotonergic activation by 5-hydroxytryptophan on sleep and body temperature of C57BL/6J and interleukin-6-deficient mice are dose and time-related. *Sleep*, 31:21-33.
IF 5.0
- 34) *Dossena, S., *Imeri, L., Mangieri, M., Garofoli, A., Loris Ferrari, Assunta Senatore, A., Restelli, E., Balducci, C., Fiordaliso, F., Salio, M., Susanna Bianchi, S., Fioriti, L., Morbin, M., Pincherle, A., Marcon, G., Villani, F., Mirjana Carli, M., Tagliavini, F., Forloni, G., Chiesa, R. (2008) Mutant Prion Protein Expression Causes Motor and Memory Deficits and Abnormal Sleep Patterns in a New Transgenic Mouse Model. *Neuron*, 60:1-12.

doi:10.1016/j.neuron.2008.09.008; *IF* 13.4

*these Authors contributed equally to this work

- 35) Imeri, L., Opp, M.R. (2009) How (and why) the immune system makes us sleep. *Nature Rev. Neurosci.*, 10: 199-210.
doi:10.1038/nrn2576; *IF* 24.5
- 36) Brambilla, D., Barajon, I., Bianchi, S., Opp, M.R., Imeri, L. (2010) Interleukin-1 inhibits putative cholinergic neurons *in vitro* and rapid eye movement sleep when microinjected into the rat laterodorsal tegmental nucleus. *Sleep*, 33:919-929.
IF 5.4
- 37) Del Gallo, F., Opp, M.R., Imeri, L. (2014) The reciprocal link between sleep and immune responses. *Arch. Ital. Biol.*, 152: 93 – 102.
doi: 10.12871/000298292014234; *IF* 1.4
- 38) Bouybayoune, I., Mantovani, S., Del Gallo, F., Bertani, I., Restelli, E., Comerio, L., Tapella, L., Baracchi, F., Fernández-Borges, N., Mangieri, M., Bisighini, C., V. Beznoussenko, G. V., Paladini, A., Balducci, C., Micotti, E., Forloni, G., Castilla, J., Fiordaliso, F., Tagliavini, F., Imeri, L., Chiesa, R. (2015) Transgenic Fatal Familial Insomnia Mice Indicate Prion Infectivity-Independent Mechanisms of Pathogenesis and Phenotypic Expression of Disease. *PLoS Pathog*, 11(4): e1004796.
doi:10.1371/journal.ppat.1004796; *IF* 8.1
- 39) Chiesa, R., Restelli, E., Comerio, L., Del Gallo, F., Imeri, L. (2016) Transgenic mice recapitulate the phenotypic heterogeneity of genetic prion diseases without developing prion infectivity: Role of intracellular PrP retention in neurotoxicity. *Prion*, 10: 93 - 102.
doi: 10.1080/19336896.2016.1139276; *IF* 2.3
- 40) Imeri, L. (2017) Thermoregulation as a non-unified system: A difficult to teach concept. *Temperature*, 4: 1 - 8.
doi: 10.1080/23328940.2017.1281872.

Volumi

Imeri, L., Mancia, M. (2006) *Testo-atlante di Fisiologia Umana - Sistema nervoso*. CEA Casa Editrice Ambrosiana, Milano

Volumi e capitoli in volumi a diffusione internazionale

- 1) Mancia, M., Mariotti, M., Caraceni, A., Formenti, A., Imeri, L., Palestini, M. (1987) Center Median-Parafascicular thalamic complex and mediodorsal nucleus unitary responses to noxious stimuli and their conditioning by limbic

- and mesencephalic stimulations. In: *Pain and motricity* (Eccles, J.C., Tiengo, M., Cuello, D., Ottoson, A., Eds.). Raven Press, New York NY, USA, pp. 17-29.
- 2) Marini, G., Imeri, L., Mancina, M. (1988) Medialis Dorsalis thalamic nucleus and the sleep-waking cycle: effect of bilateral lesions in chronic cats. In: *Sleep in medical and neuropsychiatric disorders* (Smirne, S., Franceschi, M., Ferini-Strambi, L., Eds.). Masson, Milano, pp. 193-195.
 - 3) De Simoni, M.G., Imeri, L., Giglio, R., Clavenna, A., Mancina M. (1990) Time-course of neurochemical changes in relation to the sleep-waking cycle in rat hypothalamic areas. In: *The Diencephalon and Sleep* (Mancina, M., Marini, G., Eds.). Raven Press, New York NY, USA, pp. 199-211.
 - 4) Imeri, L., De Simoni, M.G., Giglio, R., Clavenna, A., Mancina, M. (1990) Hypothalamic somatostatin during the sleep-waking cycle. In: *Sleep '90* (Horne, J., Ed.). Pontenagel Press, Bochum, Germany, pp. 106-108.
 - 5) De Simoni, M.G., Imeri, L., Giglio, R., Clavenna, A., Mancina M. (1992) Changes in the serotonergic system during the sleep-wake cycle: simultaneous polygraphic and voltammetric recordings in the rat hypothalamus. In: *Sleep, Hormones and Immunological System* (Smirne, S., Franceschi, M., Ferini-Strambi, L., Zucconi, M., Eds.). Masson, Milano, pp. 99-109.
 - 6) Imeri, L., De Simoni, M.G. (1999) Immune alterations in neurotransmission. In: *Handbook of Behavioral State Control. Cellular and Molecular Mechanisms* (Lydic, R., Baghdoyan, H.A., Eds.). CRC Press, Boca Raton FL, USA, pp. 659-674. ISBN 0-8493-3151-X
 - 7) Opp, M.R., Imeri, L. (2011) Sleep disorders: basic science. In: *Cancer symptoms science* (Cleeland, C., Fisch, M., Dunn A., Eds.). Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp. 170-178. ISBN 978-0-521-86901-0
 - 8) Handbook of Clinical Neurology Series (volumes 156 and 157) - Thermoregulation: from basic neuroscience to clinical neurology – part I and II (2018) Series Editors: Aminoff, M. J., Boller, F. and Swaab, D. F.; Volume Editor: Romanovsky, A. A.; Associate volume Editors: Garami, A., Imeri, L., Madden C.J., Steiner, A.A. Elsevier, Amsterdam, Netherlands. ISBN: 978-0-444-63912-7 and 978-0-444-63912-1

Reviews. Recensioni

- 1) Imeri, L. (2007) Book review: Psychoanalysis and neuroscience (Mancina M., Ed – Springer, Milano, 2006), *Int. J. Psychoanal.*, 88:1573-1577. doi:10.1516/ijpa.2007.1555; *IF 1.0*

Pubblicazioni in lingua italiana. Divulgazione scientifica. Traduzioni

- 1) Mancia, M., Imeri, L. (1984) Se non dorme non è socievole. *Sport e medicina*, 4: 11-14.
- 2) Carlson, N.R. (1986) *Physiology of Behavior* (2nd Ed.). Allyn and Bacon, Boston (edizione italiana a cura di Mancina, M., Zanichelli, Bologna, 1986). Traduzione dei cap. 18, 19, 20.
- 3) Mancina, M., Imeri, L. (1986) I recettori in neurologia. In: *Enciclopedia medica italiana*, Vol. XIII, USES, Firenze, pp. 225-243
- 4) Fodritto, F., Imeri, L., De Luigi, A., De Simoni, M.G. (1988) Effetto selettivo del buspirone, un nuovo farmaco ansiolitico non benzodiazepinico, sul sistema serotoninergico ippocampale. *Medicina*, 8: 200-202.
- 5) Imeri, L. (1988) La "rete" informativa dei neurotrasmettitori chimici. *NegriNews*, 43:3.
- 6) Imeri, L., De Simoni, M.G. (1989) Sperimentazione animale. *L'agenda*, 57:36-37.
- 7) Imeri, L. (1990) L'informazione scientifica. *NegriNews*, 64:4.
- 8) Patton, H.D., Fuchs, A.F., Hille, B., Scher, A.M., Steiner, R. (1989) *Textbook of Physiology* (21st Ed.). W.B. Saunders Co., Philadelphia (edizione italiana a cura di Mancina, M., CEA, Milano, 1991). Traduzione dei cap. 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66.
- 9) Imeri, L. (1992) "Una bella dormita e passa tutto". *NegriNews*, 86:4.
- 10) Imeri, L., (1993) Sonno ed invecchiamento. *AIRICNews*, 3:48-50.
- 11) Beck, J.C. (1991) Geriatrics review syllabus: a core curriculum in geriatric medicine. American Geriatric Society (edizione italiana a cura di Vergani, C., Masson, Milano, 1994). Traduzione del cap. 25 "Disturbi del sonno".
- 12) Imeri, L., Bianchi, S., Angeli, P., Mancina M. (1994) I differenti recettori muscarinici sono coinvolti in modo specifico e selettivo nella regolazione del ciclo sonno-veglia. In: *Il sonno in Italia 1993* (a cura di Mennuni, G., Della Marca, G.). Martano Editore, Lecce, pp. 424-431.
- 13) Imeri, L. (1998) Sonno e sistema immunitario. *Neurologia Pediatrica*, II (s. 1): 31-34.
- 14) Imeri, L., Mancina, M. (1998) Tecniche neurofisiologiche e neurochimiche nello studio del sonno. In: *Psicofisiologia del sonno. Metodi e tecniche di ricerca* (a cura di Casagrande, M., De Gennaro, L.), Cortina, Milano, pp. 137-150.

- 15) Mancia, M., Imeri, L. (1998) Il sistema limbico: ponte tra neurologia e psichiatria. In: *Crisi, pseudocrisi ed attacchi di panico* (a cura di Murri, L., Cassano, G.B.). Springer-Verlag Italia, pp. 1-10.
- 16) Imeri, L. (2002) Russamento e apnea ostruttiva da sonno. Fisiopatologia dell'apnea da sonno. *Il dentista moderno*, XX (1): 23 - 36.
- 17) Imeri, L., Mancia, M. (2008) Sistemi neuroanatomici e neurochimici cerebrali di controllo del sonno e della veglia. In: *Enciclopedia Medica Italiana* (II edizione, aggiornamento III) (a cura di Vella, L.). UTET, Roma - Milano, pp. 3818-3825.
- 18) Imeri, L. (2010) Sonno e risposta immunitaria. *SonnoMed*, 2: 7 – 11.

Altro

- 1) Imeri, L. (2007) Obituary - A tribute to Mauro Mancia. *Sleep*, 30:1596.

gennaio 2019