

Modulazione dell'attività GABAergica: una nuova strategia per migliorare i difetti cognitivi e comportamentali dei pazienti affetti da sindrome di Phelan McDermid

La sindrome di Phelan McDermid (PMS) è una malattia rara e incurabile, generalmente sottovalutata dai finanziamenti pubblici e dalle grandi aziende farmaceutiche. Al momento non sono disponibili trattamenti farmacologici per i pazienti con PMS. La ricerca di nuovi trattamenti è attualmente una missione per la ricerca sulla PMS. Nel nostro laboratorio, utilizzando differenti modelli cellulari e murini, ci stiamo occupando di chiarire i meccanismi molecolari che causano questa sindrome. La comprensione di questi meccanismi rappresenta il primo passo indispensabile per lo sviluppo di nuove terapie farmacologiche.

L'attività cerebrale è controllata da due tipologie principali di neuroni: i neuroni eccitatori (neuroni glutamatergici) ed i neuroni inibitori (neuroni GABAergici). Sebbene i neuroni GABAergici siano il tipo cellulare minoritario (10-20% della popolazione neuronale), controllano il livello di attività dei principali neuroni dell'intero cervello e la perdita o le disfunzioni di questi neuroni sono state correlate ad una serie di stati patologici, tra cui la disabilità intellettiva, l'autismo e l'epilessia. Al momento il ruolo di Shank3 nella modulazione dell'attività dei neuroni inibitori non è ancora chiarito.

Studiando la sensibilità al contrasto visivo dei topi Shank3 KO abbiamo scoperto che l'assenza di Shank3 causa una forte ipereccitabilità della corteccia visiva. Questo ci ha fatto ipotizzare che l'assenza di Shank3 possa causare una riduzione dell'attività dei neuroni inibitori. A supporto della nostra ipotesi il trattamento con midazolam, una benzodiazepina in grado di attivare i neuroni inibitori, ha permesso di recuperare la sensibilità al contrasto visivo e di ridurre l'ipereccitabilità della corteccia visiva.

Questo progetto è focalizzato sulla comprensione del ruolo dei neuroni inibitori nella sindrome di Phelan McDermid. I risultati del nostro studio chiariranno se il sistema GABAergico può rappresentare un obiettivo farmacologico per sviluppare un nuovo trattamento per i pazienti con PMS. È importante sottolineare che i farmaci GABAergici hanno già dimostrato la loro efficacia terapeutica in molti disturbi psichiatrici e l'attività del ganaxolone (un neurosteroido in grado di potenziare l'attività dei neuroni GABAergici) è già stata testata nell'uomo, sebbene in studi pilota.

Per chiarire se il ripristino della funzione dei neuroni inibitori nei topi Shank3 KO è possibile migliorare alcuni dei difetti comportamentali tratteremo i topi Shank3 KO con una benzodiazepina o con il Ganaxolone. I nostri dati preliminari mostrano

che il trattamento con il Ganaxolone (5mg/Kg, 30 minuti prima del test) permette di ripristinare la memoria spaziale che normalmente non è presente nei topi Shank3 KO. Questi dati preliminari suggeriscono che il ripristino dell'attività dei neuroni inibitori possa avere un effetto positivo anche su altri difetti comportamentali.

La prima fase dello studio prevede l'utilizzo di una singola dose di farmaco 30 minuti prima dei test comportamentali.

Nella seconda fase dello studio, valuteremo sia a livello comportamentale sia a livello molecolare, gli effetti di un trattamento cronico. I topi verranno trattati per almeno 15 giorni consecutivi con la benzodiazepina o il ganaxolone.

Nell'ottica di sviluppare una nuova terapia per i pazienti è estremamente importante comprendere come comunicano le differenti aree del cervello e l'impatto di eventuali trattamenti farmacologici su questa comunicazione. Poiché noi riteniamo che l'assenza di Shank3 causi un'ipereccitabilità in diverse aree cerebrali utilizzeremo un nuovo approccio per testare la nostra ipotesi. Tramite l'utilizzo di un nuovo sistema di registrazione valuteremo l'attività neuronale contemporaneamente in diverse aree cerebrali in topi Shank3 KO in condizioni basali o durante lo svolgimento di test comportamentali (questo è molto importante per comprendere quali circuiti sono specificamente malfunzionanti in situazioni differenti come l'apprendimento, la sociabilità, la comunicazione). Questo sistema di registrazione è particolarmente interessante perché non prevede il sacrificio dell'animale dopo una registrazione per cui potremo non solo valutare come l'assenza di Shank3 alteri l'attività di specifici circuiti ma anche se il trattamento farmacologico con benzodiazepine o ganaxolone (acuto o cronico) è in grado di ripristinare l'attività di questi circuiti.

I risultati di questo studio permetteranno di chiarire come Shank3 regola l'attività dei neuroni inibitori e se farmaci in grado di potenziare l'attività dei neuroni inibitori possono rappresentare un nuovo approccio farmacologico per trattare i pazienti affetti da PMS.

CNR Istituto di Neuroscienze

Dott.ssa Chiara Verpelli

Dott. Carlo Sala