

Luteolin induces hippocampal neurogenesis in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome.

Zhou WB, Miao ZN, Zhang B, Long W, Zheng FX, Kong J, Yu B.

Abstract

Studies have shown that the natural flavonoid luteolin has neurotrophic activity. In this study, we investigated the effect of luteolin in a mouse model of Down syndrome. Ts65Dn mice, which are frequently used as a model of Down syndrome, were intraperitoneally injected with 10 mg/kg luteolin for 4 consecutive weeks starting at 12 weeks of age. The Morris water maze test was used to evaluate learning and memory abilities, and the novel object recognition test was used to assess recognition memory. Immunohistochemistry was performed for the neural stem cell marker nestin, the astrocyte marker glial fibrillary acidic protein, the immature neuron marker DCX, the mature neuron marker NeuN, and the cell proliferation marker Ki67 in the hippocampal dentate gyrus. Nissl staining was used to observe changes in morphology and to quantify cells in the dentate gyrus. Western blot assay was used to analyze the protein levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and phospho-extracellular signal-regulated kinase 1/2 (p-ERK1/2) in the hippocampus. Luteolin improved learning and memory abilities as well as novel object recognition ability, and enhanced the proliferation of neurons in the hippocampal dentate gyrus. Furthermore, luteolin increased expression of nestin and glial fibrillary acidic protein, increased the number of DCX⁺ neurons in the granular layer and NeuN⁺ neurons in the subgranular region of the dentate gyrus, and increased the protein levels of BDNF and p-ERK1/2 in the hippocampus. Our findings show that luteolin improves behavioral performance and promotes hippocampal neurogenesis in Ts65Dn mice. Moreover, these effects might be associated with the activation of the BDNF/ERK1/2 pathway.

La luteolina induce la neurogenesi nell'ippocampo del topo Ts65Dn, un modello murino di sindrome di Down.

Zhou WB, Miao ZN, Zhang B, Long W, Zheng FX, Kong J, Yu B.

Riassunto

Recenti studi hanno dimostrato che un flavonoide naturale, la luteolina, presenta attività neurotrofica. Nel presente studio, abbiamo analizzato l'effetto della luteolina in un modello murino di sindrome di Down. Topi Ts65Dn, uno dei modelli di sindrome di Down maggiormente utilizzati, sono stati trattati quotidianamente con una iniezione intraperitoneale di luteolina (10 mg/kg) a partire dalla dodicesima settimana di vita per 4 settimane consecutive. Gli animali sono stati sottoposti al test del labirinto d'acqua di Morris, per valutare le capacità di apprendimento e memoria e al test di riconoscimento di un nuovo oggetto, per valutare l'effetto del trattamento sulla memoria di riconoscimento. Sono state eseguite procedure di immunostochimica nel giro dentato dell'ippocampo utilizzando anticorpi: anti-nestina, per marcare le cellule staminali neurali; anti-proteina gliale fibrillare acida, per marcare gli astrociti; anti-DCX, per marcare i neuroni immaturi; anti-NeuN, per marcare i neuroni maturi; anti-Ki67, per marcare le cellule proliferanti. I cervelli sono stati colorati con la metodica di Nissl per quantificare le cellule del giro dentato ippocampale e per osservare modificazioni morfologiche. Utilizzando la metodica Western Blot sono stati analizzati i livelli di espressione proteica ippocampale del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) e delle fosfo-chinasi 1/2 regolate da segnali extracellulari (p-ERK1/2). La luteolina è risultata migliorare l'apprendimento e le capacità di memoria nonché la capacità di riconoscimento di nuovi oggetti e avere effetti positivi sulla proliferazione dei neuroni nel giro dentato dell'ippocampo. Inoltre, la luteolina aumenta l'espressione di nestina e di proteina gliale fibrillare acida, aumenta il numero di neuroni DCX⁺ nello strato granulare e di neuroni NeuN⁺ nella regione subgranulare del giro dentato e aumenta i livelli proteici di BDNF e di p-ERK1/2 nell'ippocampo. I nostri risultati mostrano che la luteolina migliora le prestazioni comportamentali e promuove la neurogenesi ippocampale nei topi Ts65Dn. Inoltre, questi effetti potrebbero essere associati all'attivazione della via di segnalazione BDNF/ERK1/2.

Commento

La riduzione della neurogenesi è uno dei fattori critici alla base dei problemi cognitivi nella sindrome di Down. L'obiettivo di questo studio è stabilire se sia possibile migliorare la neurogenesi e la memoria tramite somministrazione di luteolina. La luteolina è un flavone naturale presente in vari vegetali (ad esempio timo, salvia, carote). La luteolina presenta varie proprietà biologiche esercitando azione antinfiammatoria, antiallergica e antitumorale. I risultati di questo studio mostrano la possibilità di stimolare la neurogenesi ippocampale e migliorare le funzioni cognitive utilizzando la luteolina. L'utilizzo di una sostanza naturale come la luteolina per migliorare la neurogenesi e le capacità cognitive è molto interessante, soprattutto nell'ottica di possibili trials clinici nelle persone con sindrome di Down. E' infatti verosimile che sostanze naturali presentino basso rischio di produrre effetti collaterali avversi. Tuttavia, appare necessario porre particolare attenzione nell'interpretazione dei risultati di questo articolo. Ci sono numerosi errori e inesattezze nell'utilizzo delle citazioni. Vengono citati articoli in maniera inappropriata che non contengono quanto invece riferito dagli autori. Queste imprecisioni denotano superficialità e pongono qualche riserva sul rigore dello studio.

Neurobiol Dis. 2019 May;125:92-106. doi: 10.1016/j.nbd.2019.01.014

Cannabinoid type-1 receptor blockade restores neurological phenotypes in two models for Down syndrome.

Navarro-Romero A, Vázquez-Oliver A, Gomis-González M, Garzón-Montesinos C, Falcón-Moya R, Pastore A, Martín-García E, Pizarro N, Busquets-García A, Revest JM, Piazza PV6, Bosch F, Dierssen M, de la Torre R, Rodríguez-Moreno A, Maldonado R, Ozaita A.

Abstract

Intellectual disability is the most limiting hallmark of Down syndrome, for which there is no gold-standard clinical treatment yet. The endocannabinoid system is a widespread neuromodulatory system involved in multiple functions including learning and memory processes. Alterations of this system contribute to the pathogenesis of several neurological and neurodevelopmental disorders. However, the involvement of the endocannabinoid system in the pathogenesis of Down syndrome has not been explored before. We used the best-characterized preclinical model of Down syndrome, the segmentally trisomic Ts65Dn model. In male Ts65Dn mice, cannabinoid type-1 receptor (CB1R) expression was enhanced and its function increased in hippocampal excitatory terminals. Knockdown of CB1R in the hippocampus of male Ts65Dn mice restored hippocampal-dependent memory. Concomitant with this result, pharmacological inhibition of CB1R restored memory deficits, hippocampal synaptic plasticity and adult neurogenesis in the subgranular zone of the dentate gyrus. Notably, the blockade of CB1R also normalized hippocampal-dependent memory in female Ts65Dn mice. To further investigate the mechanisms involved, we used a second transgenic mouse model overexpressing a single gene candidate for Down syndrome cognitive phenotypes, the dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A). CB1R pharmacological blockade similarly improved cognitive performance, synaptic plasticity and neurogenesis in transgenic male Dyrk1A mice. Our results identify CB1R as a novel druggable target potentially relevant for the improvement of cognitive deficits associated with Down syndrome.

Il blocco del recettore di tipo 1 per i cannabinoidi ripristina i fenotipi neurologici in due modelli di sindrome di Down.

Navarro-Romero A, Vázquez-Oliver A, Gomis-González M, Garzón-Montesinos C, Falcón-Moya R, Pastore A, Martín-García E, Pizarro N, Busquets-García A, Revest JM, Piazza PV6, Bosch F, Dierssen M, de la Torre R, Rodríguez-Moreno A, Maldonado R, Ozaita A.

Riassunto

La disabilità intellettiva è il segno più limitante della sindrome di Down, per la quale non esiste ancora un trattamento clinico standard. Il sistema degli endocannabinoidi è un diffuso sistema neuromodulatore coinvolto in molteplici funzioni, compresi i processi di apprendimento e memoria. Alterazioni di questo sistema contribuiscono alla patogenesi di importanti disturbi sia neurologici sia dello sviluppo del sistema nervoso. Tuttavia,

il coinvolgimento del sistema degli endocannabinoidi nella patogenesi della sindrome di Down non è stato ancora esplorato. Abbiamo usato il modello preclinico meglio caratterizzato della sindrome di Down, il modello trisomico Ts65Dn. In topi maschi Ts65Dn, l'espressione del recettore di tipo 1 dei cannabinoidi (CB1R) è risultata essere incrementata e la sua funzione è risultata aumentata nei terminali eccitatori ippocampali. Il silenziamento del CB1R nell'ippocampo di topi maschi Ts65Dn ha ripristinato la memoria ippocampo dipendente. In concomitanza con questo risultato, l'inibizione farmacologica del CB1R ha ripristinato i deficit di memoria, la plasticità sinaptica ippocampale e la neurogenesi nella zona subgranulare del giro dentato. E' interessante notare che il blocco del CB1R ha anche normalizzato la memoria ippocampo dipendente in topi femmine Ts65Dn. Per indagare ulteriormente i meccanismi coinvolti, abbiamo usato un secondo modello di topo transgenico che sovra esprime un singolo gene candidato dei fenotipi cognitivi nella sindrome di Down, la chinasi 1A a doppia specificità regolata dalla fosforilazione della tirosina (DYRK1A). Anche nei topi maschi trasgenici per Dyrk1A il blocco farmacologico del CB1R ha migliorato le prestazioni cognitive, la plasticità sinaptica e la neurogenesi. I nostri risultati hanno identificato il CB1R come nuovo obiettivo farmacologico, potenzialmente rilevante per il miglioramento dei deficit cognitivi associati alla sindrome di Down.

Commento

I cannabinoidi sono messaggeri lipidici che interagiscono con i recettori per i cannabinoidi, presenti a livello del sistema nervoso centrale e periferico. Questo lavoro pone l'accento su come il blocco farmacologico del recettore di tipo 1 per i cannabinoidi, sovra espresso nella sindrome di Down, possa ripristinare molti deficit legati a questa condizione. In particolare, utilizzando il modello murino Ts65Dn, gli autori sono riusciti non solo a ripristinare i deficit di neurogenesi e di plasticità sinaptica, due tra i maggiori difetti che si possono riscontrare nella sindrome di Down, ma questi miglioramenti hanno anche portato ad un ripristino dal punto di vista funzionale. Inoltre, utilizzando un modello di topo transgenico che sovra esprime DYRK1A, un gene candidato dei fenotipi cognitivi della sindrome di Down, gli autori sono riusciti a correggere il fenotipo dipendente dalla triplicazione di questo gene bloccando farmacologicamente il recettore di tipo 1 per i cannabinoidi. Questi risultati suggeriscono che un trattamento che vada ad agire sulla via di segnalazione dei cannabinoidi possa essere utile per attenuare/migliorare i disturbi cognitivi tipici della sindrome di Down. In questo studio il blocco del recettore di tipo 1 per i cannabinoidi è stato ottenuto utilizzando il rimonabant, un farmaco antiobesità ritirato dal mercato a causa di effetti avversi di natura psichiatrica. Rimane da stabilire se altri antagonisti del recettore CB1 abbiano effetti analoghi al rimonabant e siano privi di effetti collaterali.

Redox Biol. 2019 Mar 9:101162. doi: 10.1016/j.redox.2019.101162

Restoration of aberrant mTOR signaling by intranasal rapamycin reduces oxidative damage: Focus on HNE-modified proteins in a mouse model of Down syndrome.

Di Domenico F, Tramutola A, Barone E, Lanzillotta C, Defever O, Arena A, Zuliani I, Foppoli C, Iavarone F, Vincenzoni F, Castagnola M, Butterfield DA, Perluigi M.

Abstract

Increasing evidences support the notion that the impairment of intracellular degradative machinery is responsible for the accumulation of oxidized/misfolded proteins that ultimately results in the deposition of protein aggregates. These events are key pathological aspects of "protein misfolding diseases", including Alzheimer disease (AD). Interestingly, Down syndrome (DS) neuropathology shares many features with AD, such as the deposition of both amyloid plaques and neurofibrillary tangles. Studies from our group and others demonstrated, in DS brain, the dysfunction of both proteasome and autophagy degradative systems, coupled with increased oxidative damage. Further, we observed the aberrant increase of mTOR signaling and of its downstream pathways in both DS brain and in Ts65Dn mice. Based on these findings, we support the ability of intranasal rapamycin treatment (InRapa) to restore mTOR pathway but also to restrain oxidative stress resulting in the decreased accumulation of lipoxidized proteins. By proteomics approach, we were able to identify specific

proteins that showed decreased levels of HNE-modification after InRapa treatment compared with vehicle group. Among MS-identified proteins, we found that reduced oxidation of arginase-1 (ARG-1) and protein phosphatase 2A (PP2A) might play a key role in reducing brain damage associated with synaptic transmission failure and tau hyperphosphorylation. InRapa treatment, by reducing ARG-1 protein-bound HNE levels, rescues its enzyme activity and conceivably contribute to the recovery of arginase-regulated functions. Further, it was shown that PP2A inhibition induces tau hyperphosphorylation and spatial memory deficits. Our data suggest that InRapa was able to rescue PP2A activity as suggested by reduced p-tau levels. In summary, considering that mTOR pathway is a central hub of multiple intracellular signaling, we propose that InRapa treatment is able to lower the lipoxidation-mediated damage to proteins, thus representing a valuable therapeutic strategy to reduce the early development of AD pathology in DS population.

Il ripristino della segnalazione aberrante di mTOR tramite rapamicina intranasale riduce il danno ossidativo: focus su proteine HNE-modificate in un modello murino di sindrome di Down.

Di Domenico F, Tramutola A, Barone E, Lanzillotta C, Defever O, Arena A, Zuliani I, Foppoli C, Iavarone F, Vincenzoni F, Castagnola M, Butterfield DA, Perluigi M.

Riassunto

Crescenti evidenze supportano l'idea che il mal funzionamento dei processi di degradazione intracellulare sia responsabile dell'accumulo di proteine ossidate/malpiegate che si traduce nella deposizione di aggregati proteici. Questi eventi sono aspetti patologici chiave delle "malattie da malpiegamento delle proteine", inclusa la malattia di Alzheimer (AD). È interessante notare che la sindrome di Down (DS) condivide molte caratteristiche della AD, come la deposizione di placche amiloidi e di grovigli neurofibrillari. Studi nostri e di altri gruppi hanno dimostrato che nel cervello di persone con DS il mal funzionamento dei sistemi di degradazione del proteasoma e dell'autofagia si accompagna ad un aumento del danno ossidativo. Abbiamo inoltre osservato un aumento anomalo della segnalazione di mTOR e delle sue vie a valle nel cervello di persone con DS e nei topi Ts65Dn. Sulla base di questi risultati, supponiamo che il trattamento intranasale con rapamicina (InRapa) abbia la capacità di ripristinare la via di mTOR e allo stesso tempo di diminuire lo stress ossidativo, con una conseguente riduzione dell'accumulo di proteine lipossidate. Grazie ad un approccio proteomico siamo stati in grado di identificare specifiche proteine che mostravano diminuiti livelli di modificazioni di HNE dopo il trattamento con InRapa rispetto al gruppo trattato con veicolo. Tra le proteine identificate tramite MS abbiamo scoperto che una ridotta ossidazione dell'arginasi-1 (ARG-1) e della fosfatasi proteica 2A (PP2A) potrebbero giocare un ruolo chiave nel ridurre il danno cerebrale associato a difetti della trasmissione sinaptica e all'iperfosforilazione di tau. Il trattamento con InRapa, riducendo i livelli di ARG-1 legata a HNE, ne preserva l'attività enzimatica e contribuisce al recupero delle funzioni regolate dall'arginasi. È stato inoltre dimostrato che l'inibizione di PP2A induce iperfosforilazione di tau e causa deficit di memoria spaziale. I nostri dati suggeriscono che InRapa ripristini l'attività di PP2A, come suggerito dai ridotti livelli di tau fosforilata. In sintesi, considerando che la via di mTOR è il cuore di molteplici segnali intracellulari, proponiamo che il trattamento con InRapa sia in grado di ridurre il danno mediato dalla lipossidazione delle proteine, rappresentando quindi una valida strategia terapeutica per ridurre lo sviluppo precoce della patologia di AD nella popolazione con DS.

Commento

Le persone con sindrome di Down sono destinate a sviluppare molto precocemente la patologia di Alzheimer. Questo studio si focalizza sulla possibilità di migliorare farmacologicamente, tramite somministrazione intranasale di rapamicina, le alterazioni molecolari che contribuiscono allo sviluppo della patologia di Alzheimer utilizzando il modello Ts65Dn. La rapamicina è un farmaco immunosoppressore utilizzato inizialmente in pazienti sottoposti a trapianto d'organo. La rapamicina agisce su mTOR, un complesso molecolare coinvolto nella regolazione di numerosi processi cellulari, inclusi crescita e proliferazione cellulare. Studi in modelli animali hanno dimostrato che la rapamicina ha effetti benefici in vari modelli di neurodegenerazione e di malattia di Alzheimer. Questo studio dimostra che il trattamento intranasale con rapamicina è in grado di regolare la via di

segnalazione mTOR e di ridurre il danno proteico causato dallo stress ossidativo nel modello Ts65Dn. Esistono già dei trial clinici con farmaci che agiscono su mTOR per regolarne la via di segnalazione in diverse patologie cerebrali. Questo studio potrebbe avere notevoli implicazioni nella possibilità di sviluppare interventi clinici mirati ad inibire l'eccessiva attivazione di mTOR per il trattamento e la prevenzione della malattia di Alzheimer in soggetti con sindrome di Down.

eNeuro. 2019 May 15;6(2). pii: ENEURO.0031-19.2019. doi: 10.1523/ENEURO.0031-19.2019

Glucagon-Like Peptide-1 Cleavage Product Improves Cognitive Function in a Mouse Model of Down Syndrome.

Day SM, Yang W, Wang X, Stern JE, Zhou X, Macauley SL, Ma T.

Abstract

Currently there is no effective therapy available for cognitive impairments in Down syndrome (DS), one of the most prevalent forms of intellectual disability in humans associated with the chromosomes 21 trisomy. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is an incretin hormone that maintains glucose homeostasis by stimulating insulin secretion. Its natural cleavage product GLP-1 (9-36) lacks insulinotropic effects and has a low binding affinity for GLP-1 receptors; thus, GLP-1 (9-36) has historically been identified as an inactive metabolite. Conversely, recent work has demonstrated interesting physiological properties of GLP-1 (9-36) such as cardioprotection and neuroprotection. We have previously shown that GLP-1 (9-36) administration enhances neuronal plasticity in young WT mice and ameliorates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. Here, we report that systemic administration of GLP-1 (9-36) in Ts65Dn DS model mice of either sex resulted in decreased mitochondrial oxidative stress in hippocampus and improved dendritic spine morphology, increase of mature spines and reduction of immature spines. Importantly, these molecular alterations translated into functional changes in that long-term potentiation failure and cognitive impairments in TsDn65 DS model mice were rescued with GLP-1 (9-36) treatment. We also show that chronic GLP-1 (9-36) treatment did not alter glucose tolerance in either WT or DS model mice. Our findings suggest that GLP-1 (9-36) treatment may have therapeutic potential for DS and other neurodegenerative diseases associated with increased neuronal oxidative stress.

Il prodotto di clivaggio del peptide-1-glucagone simile migliora le funzioni cognitive in un modello murino di sindrome di Down.

Day SM, Yang W, Wang X, Stern JE, Zhou X, Macauley SL, Ma T.

Riassunto

Attualmente non esistono terapie efficaci per curare i disturbi cognitivi nella sindrome di Down (DS), una delle forme di disabilità intellettiva più diffuse nell'uomo, associata alla triplicazione del cromosoma 21. Il peptide-1-glucagone simile (GLP-1) è un ormone appartenente alla classe delle incretine che mantiene l'omeostasi del glucosio stimolando la secrezione di insulina. Il suo prodotto di clivaggio naturale GLP-1 (9-36) non ha effetti insulino-tropici ed ha una bassa affinità di legame per il recettore di GLP-1; per questa ragione GLP-1 (9-36) è stato storicamente classificato come un metabolita non funzionale. Un recente lavoro ha invece dimostrato che GLP-1 (9-36) possiede interessanti proprietà fisiologiche, tra cui attività cardio- e neuro-protettive. Abbiamo dimostrato in uno studio precedente che la somministrazione di GLP-1 (9-36) migliora la plasticità neuronale in topi WT giovani e migliora i difetti cognitivi in un modello murino di malattia di Alzheimer. In questo lavoro abbiamo osservato che la somministrazione sistemica di GLP-1 (9-36) in entrambi i sessi del modello murino Ts65Dn di DS provoca una riduzione dello stress ossidativo mitocondriale e migliora la morfologia delle spine dendritiche nell'ippocampo, aumentando il numero di spine mature e riducendo quello di spine immature. È importante sottolineare che le modificazioni molecolari dovute alla somministrazione di GLP-1 (9-36) si traducono in un miglioramento del potenziamento a lungo termine e dei deficit cognitivi tipici del topo Ts65Dn. Dimostriamo inoltre che un trattamento cronico con GLP-1 (9-36) non altera la tolleranza al glucosio né nei topi WT né in quelli Ts65Dn. I nostri risultati suggeriscono che il trattamento con GLP-1 (9-36) potrebbe avere un

potenziale terapeutico sia per la DS sia per altre malattie neurodegenerative associate ad un aumento dello stress ossidativo neuronale.

Commento

In questo lavoro Day e collaboratori hanno osservato gli effetti di un trattamento di 14 giorni con il peptide-1-glucacone simile (9-36) [GLP1 (9-36)] sul cervello di topi adulti Ts65Dn (il modello più usato di sindrome di Down). I ricercatori dimostrano che GLP-1 (9-36) ha effetti neuroprotettivi, andando ad abbassare i livelli cerebrali di radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Il trattamento inoltre migliora la maturazione delle spine dendritiche, un processo che è compromesso nella sindrome di Down e contribuisce alle alterazioni cognitive. Il disegno sperimentale di questo lavoro è appropriato e lo studio è stato correttamente condotto. I risultati sono interessanti e sono una prova di principio per il disegno di un approccio terapeutico nella sindrome di Down e, possibilmente, in altre patologie neuronali legate ad alti livelli di ROS. Inoltre, il peptide GLP1 (9-36) non sembra avere effetti collaterali. Tuttavia, si conosce molto poco sulla via di segnalazione di GLP1 (9-36), dal momento che questo peptide agisce in maniera indipendente dalla via di segnalazione GLP-1 (che regola il metabolismo dell'insulina). Pertanto, ulteriori studi saranno necessari per definire il meccanismo di azione di questa promettente molecola. Un approfondimento delle conoscenze sugli effetti di GLP1 (9-36) è essenziale per stabilire se il trattamento con GLP1 (9-36) possa essere preso in considerazione per un eventuale trial clinico nei soggetti con sindrome di Down.

Neurobiol Dis. 2019 May 11;129:44-55. doi: 10.1016/j.nbd.2019.05.005

Neonatal treatment with cyclosporine A restores neurogenesis and spinogenesis in the Ts65Dn model of Down syndrome.

Stagni F, Salvalai ME, Giacomini A, Emili M, Uguagliati B, Xia E, Grilli M, Bartesaghi R, Guidi S

Abstract

Down syndrome (DS), a genetic condition due to triplication of chromosome 21, is characterized by reduced proliferation of neural progenitor cells (NPCs) starting from early life stages. This defect is worsened by a reduction of neurogenesis (accompanied by an increase in astrogliogenesis) and dendritic spine atrophy. Since this triad of defects underlies intellectual disability, it seems important to establish whether it is possible to pharmacologically correct these alterations. In this study, we exploited the Ts65Dn mouse model of DS in order to obtain an answer to this question. In the framework of an in vitro drug-screening campaign of FDA/EMA-approved drugs, we found that the immunosuppressant cyclosporine A (CSA) restored proliferation, acquisition of a neuronal phenotype, and maturation of neural progenitor cells (NPCs) from the subventricular zone (SVZ) of the lateral ventricle of Ts65Dn mice. Based on these findings, we treated Ts65Dn mice with CSA in the postnatal period P3-P15. We found that treatment fully restored NPC proliferation in the SVZ and in the subgranular zone of the hippocampal dentate gyrus, and total number of hippocampal granule cells. Moreover, CSA enhanced development of dendritic spines on the dendritic arbor of the granule cells whose density even surpassed that of euploid mice. In hippocampal homogenates from Ts65Dn mice, we found that CSA normalized the excessive levels of p21, a key determinant of proliferation impairment. Results show that neonatal treatment with CSA restores the whole triad of defects of the trisomic brain. In DS CSA treatment may pose caveats because it is an immunosuppressant that may cause adverse effects. However, CSA analogues that mimic its effect without eliciting immunosuppression may represent practicable tools for ameliorating brain development in individuals with DS.

Il trattamento neonatale con ciclosporina A ripristina la neurogenesi e la spinogenesi nel modello Ts65Dn di sindrome di Down

Stagni F, Salvalai ME, Giacomini A, Emili M, Uguagliati B, Xia E, Grilli M, Bartesaghi R, Guidi S

Riassunto

La sindrome di Down (DS), una condizione genetica dovuta alla triplicazione del cromosoma 21, è caratterizzata da una ridotta proliferazione delle cellule progenitrici neurali a partire dalle prime fasi dello sviluppo. Questo difetto è aggravato da una riduzione di neuronogenesi (accompagnata da un aumento di astrogliogenesi) e da atrofia delle spine dendritiche. Dal momento che questa triade di difetti è alla base della disabilità intellettiva, è importante stabilire se sia possibile correggere farmacologicamente queste alterazioni. In questo studio abbiamo utilizzato il modello murino Ts65Dn di DS al fine di ottenere una risposta a questa domanda. Nell'ambito di uno screening *in vitro* di farmaci approvati da FDA/EMA, abbiamo scoperto che la ciclosporina A (CSA), un farmaco ad azione immunosoppressiva, ripristina la proliferazione, l'acquisizione di un fenotipo neuronale e la maturazione dei progenitori neurali ottenuti dalla zona subventricolare (SVZ) del ventricolo laterale di topi Ts65Dn. Sulla base di questi risultati, abbiamo trattato topi Ts65Dn con CSA nel periodo postnatale P3-P15. Abbiamo osservato che il trattamento ha pienamente ripristinato la proliferazione dei progenitori neurali nella SVZ e nella zona subgranulare del giro dentato dell'ippocampo e il numero totale di granuli dell'ippocampo. Inoltre la CSA ha aumentato lo sviluppo delle spine dendritiche dei granuli, la cui densità è risultata essere anche superiore a quella dei topi euploidi. In omogenati di ippocampo di topi Ts65Dn, abbiamo scoperto che la CSA ha normalizzato i livelli eccessivi di p21, una proteina che gioca un ruolo chiave nelle alterazioni della proliferazione. In conclusione, questi risultati dimostrano che un trattamento neonatale con CSA ripristina l'intera triade di difetti del cervello trisomico. Un trattamento con CSA per la DS può essere difficilmente praticabile poiché la CSA è un immunosoppressore che può causare effetti collaterali. Tuttavia, molecole analoghe alla CSA che mimano il suo effetto senza provocare immunosoppressione potrebbero rappresentare una strategia terapeutica praticabile per il miglioramento dello sviluppo del cervello nelle persone con DS.

Commento

Questo studio preclinico nel modello murino Ts65Dn di sindrome di Down dimostra che un trattamento precoce con ciclosporina A è in grado di ripristinare pienamente lo sviluppo dell'ippocampo, una regione chiave per la memoria a lungo termine e severamente danneggiata nella sindrome di Down. Questo studio dimostra per la prima volta che la ciclosporina A, uno degli immunosoppressori più utilizzati per bloccare il rigetto di trapianto allogenico, ripristina i principali difetti del neurosviluppo che sono alla base della disabilità cognitiva nella sindrome di Down. Purtroppo il trasferimento dei risultati di questa ricerca alla pratica clinica è ostacolato dal fatto che i bambini con sindrome di Down possono essere affetti da deficit del sistema immunitario per cui un trattamento con un immunosoppressore potrebbe aumentare la suscettibilità alle infezioni. Inoltre, l'azione immunosoppressiva di questo farmaco può causare tossicità a carico del rene e del fegato. E' importante però evidenziare che diversi studi hanno dimostrato che farmaci immunosoppressori possono agire sul sistema nervoso con un meccanismo di azione che non è strettamente connesso con la loro azione immunosoppressiva. Pertanto molecole analoghe alla ciclosporina A, ma prive dell'azione immunosoppressiva, potrebbero esercitare gli stessi effetti positivi della ciclosporina A, in assenza degli effetti indesiderati legati all'immunosoppressione. Pertanto questo studio "prova di principio" potrebbe portare all'avvio di studi futuri mirati a saggiare gli effetti di molecole analoghe alla ciclosporina A sulle principali alterazioni dello sviluppo cerebrale che caratterizzano la sindrome di Down. Se queste molecole si rivelassero efficaci potrebbero rappresentare una strategia terapeutica praticabile per la disabilità cognitiva nella sindrome di Down.

Front Aging Neurosci. 2019 May 14;11:96. doi: 10.3389/fnagi.2019.00096

Hydroxyurea Improves Spatial Memory and Cognitive Plasticity in Mice and Has a Mild Effect on These Parameters in a Down Syndrome Mouse Model.

Brose RD, Savonenko A, Devenney B, Smith KD, Reeves RH.

Abstract

Down syndrome (DS), a genetic disorder caused by partial or complete triplication of chromosome 21, is the most common genetic cause of intellectual disability. DS mouse models and cell lines display defects in cellular adaptive stress responses including autophagy, unfolded protein response, and mitochondrial bioenergetics. We tested the ability of hydroxyurea (HU), an FDA-approved pharmacological agent that activates adaptive cellular stress response pathways, to improve the cognitive function of Ts65Dn mice. The chronic HU treatment started at a stage when early mild cognitive deficits are present in this model (~3 months of age) and continued until a stage of advanced cognitive deficits in untreated mice (~5-6 months of age). The HU effects on cognitive performance were analyzed using a battery of water maze tasks designed to detect changes in different types of memory with sensitivity wide enough to detect deficits as well as improvements in spatial memory. The most common characteristic of cognitive deficits observed in trisomic mice at 5-6 months of age was their inability to rapidly acquire new information for long-term storage, a feature akin to episodic-like memory. On the background of severe cognitive impairments in untreated trisomic mice, HU-treatment produced mild but significant benefits in Ts65Dn by improving memory acquisition and short-term retention of spatial information. In control mice, HU treatment facilitated memory retention in constant (reference memory) as well as time-variant conditions (episodic-like memory) implicating a robust nootropic effect. This was the first proof-of-concept study of HU treatment in a DS model, and indicates that further studies are warranted to assess a window to optimize timing and dosage of the treatment in this pre-clinical phase. Findings of this study indicate that HU has potential for improving memory retention and cognitive flexibility that can be harnessed for the amelioration of cognitive deficits in normal aging and in cognitive decline (dementia) related to DS and other neurodegenerative diseases.

L'idrossiurea migliora la memoria spaziale e la plasticità cognitiva nel topo e ha un lieve effetto su questi parametri in un modello murino di sindrome di Down.

Brose RD, Savonenko A, Devenney B, Smith KD, Reeves RH.

Riassunto

La sindrome di Down (DS), un disordine genetico causato dalla triplicazione parziale o completa del cromosoma 21, è la causa genetica più comune di disabilità intellettiva. Modelli di topo di DS e linee cellulari mostrano difetti nelle risposte adattive allo stress cellulare, tra cui l'autofagia, la risposta a proteine malpiegate e la bioenergetica mitocondriale. Abbiamo testato la capacità dell'idrossiurea (HU), un agente farmacologico approvato dalla FDA che attiva vie adattive di risposta allo stress cellulare, di migliorare la funzione cognitiva del topo Ts65Dn. Il trattamento cronico con HU è stato iniziato in una fase in cui sono presenti i primi deficit cognitivi lievi in questo modello (~ 3 mesi di età) ed è stato proseguito fino a uno stadio di deficit cognitivi avanzati nei topi non trattati (~ 5-6 mesi di età). Sono stati analizzati gli effetti di HU sulle prestazioni cognitive utilizzando una batteria di test del labirinto d'acqua, mirati a rilevare modificazioni di diversi tipi di memoria e dotati di una sensibilità sufficientemente ampia da rilevare deficit e miglioramenti nella memoria spaziale. La caratteristica più comune dei deficit cognitivi osservati nei topi trisomici a 5-6 mesi di età era la loro incapacità di acquisire rapidamente nuove informazioni per la conservazione a lungo termine della memoria, una caratteristica simile alla memoria di tipo episodico. Sullo sfondo di gravi deficit cognitivi nei topi trisomici non trattati, il trattamento con HU ha prodotto nel topo Ts65Dn benefici lievi, ma significativi, migliorando l'acquisizione della memoria e la conservazione a breve termine delle informazioni spaziali. Nei topi di controllo, il trattamento con HU ha facilitato la ritenzione della memoria in condizioni costanti (memoria di riferimento) e condizioni che variavano nel tempo (memoria episodica), implicando un robusto effetto nootropico. Questo è il primo studio "prova di principio" di un trattamento con HU in un modello di DS. Saranno necessari ulteriori studi preclinici per ottimizzare la finestra temporale, i tempi e il dosaggio del trattamento. I risultati di questo studio indicano che l'HU ha il potenziale di migliorare la conservazione della memoria e la flessibilità cognitiva. Questi effetti potranno essere sfruttati per il miglioramento dei deficit cognitivi nel normale invecchiamento e nel declino cognitivo (demenza) correlato alla DS e ad altre malattie neurodegenerative.

Commento

In questo studio preclinico gli autori hanno cercato di stabilire se sia possibile migliorare le capacità cognitive nel topo Ts65Dn, un modello molto usato di sindrome di Down, somministrando idrossiurea. L'idrossiurea è un agente chemioterapico approvato dalla agenzia americana del farmaco (FDA, Federal Drug Administration) che si usa clinicamente per il trattamento della leucemia mieloide cronica. Poiché nella sindrome di Down i meccanismi protettivi di risposta allo stress cellulare sono deficitari ed è noto che l'idrossiurea favorisce questi meccanismi, gli autori hanno ipotizzato che un miglioramento del benessere delle cellule nervose possa tradursi in un miglioramento nelle funzioni cognitive. Il farmaco, somministrato nell'acqua da bere a topi di 3 o di 5-6 mesi per un periodo di 18 settimane ha prodotto alcuni effetti positivi sulle capacità di memoria del topo Ts65Dn. Tuttavia questi effetti si sono rivelati molto modesti. Gli autori concludono che lo studio debba essere espanso scegliendo dosaggi e periodi di trattamento diversi, al fine di stabilire se sia possibile ottenere effetti maggiori sulle funzioni di memoria. Va notato che la terapia con idrossiurea può generare effetti collaterali (ad esempio riduzione della produzione di cellule del sangue), il che probabilmente limita la trasferibilità di un trattamento con idrossiurea per il miglioramento cognitivo alle persone con sindrome di Down.